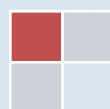


# UNG THƯ ĐẠI CƯƠNG



## Chương I

# ĐẠI CƯƠNG VỀ UNG THƯ

## I. ĐỊNH NGHĨA

Trong thời đại ngày nay mặc dù khoa học đã có những tiến bộ vượt bậc đặc biệt là trong lĩnh vực sinh học phân tử, tuy nhiên để định nghĩa bệnh ung thư là gì vẫn không dễ dàng.

Tuy nhiên chúng ta có thể định nghĩa ung thư như là quá trình bệnh lý trong đó một số tế bào thoát ra khỏi sự kiểm soát, sự biệt hóa sinh lý của tế bào và tiếp tục nhân lên. Những tế bào này có khả năng xâm lấn và phá hủy các tổ chức chung quanh. Đồng thời chúng di trú và đến phát triển ở nhiều cơ quan khác nhau và hình thành nên di căn, uối cùng ung thư gây tử vong do:

- Các biến chứng cấp tính như: xuất huyết ồ ạt, chèn ép não, ngạt thở.
- Tiến triển nặng dần tiến đến rối loạn chức năng của các cơ quan do khối di căn như thiếu năng hô hấp, suy chức năng gan thận.
- Sự thoái triển dần dần, kéo dài dẫn đến suy kiệt và cuối cùng bệnh nhân tử vong.

## II. QUÁ TRÌNH TIẾN TRIỂN TỰ NHIÊN CỦA UNG THƯ

Mỗi loại ung thư đều có sự tiến triển khác nhau, tuy nhiên nếu ung thư không được điều trị thì sẽ diễn biến qua các giai đoạn sau:

### *1. Giai đoạn khởi đầu*

#### 1.1. Bước khởi đầu

Thường xảy ra rất nhanh, sau khi các tế bào tiếp xúc với các tác nhân gây ung thư: tác nhân vật lý, tác nhân hóa học, tác nhân virus. Các tác nhân này gây ra thương tổn DNA của tế bào không hồi phục.

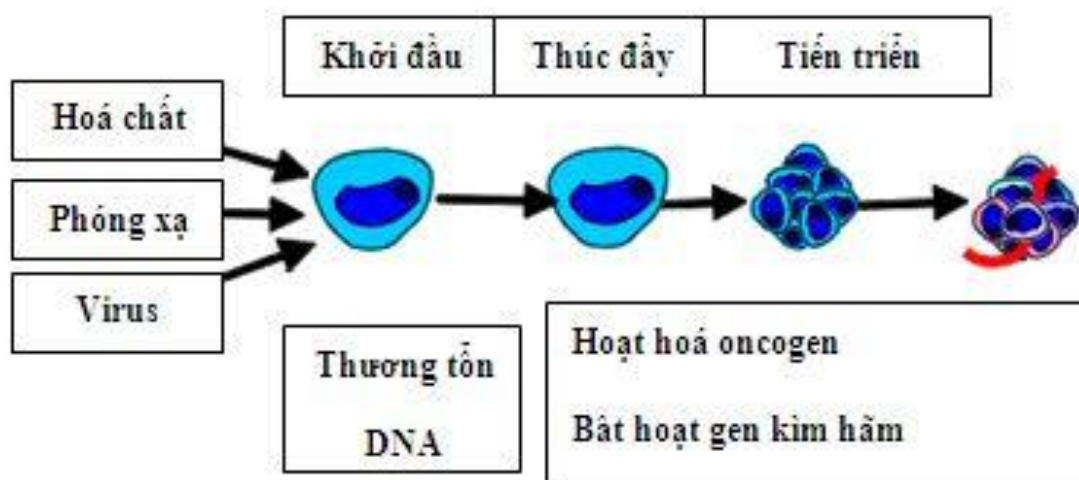
### 1.2. Giai đoạn thúc đẩy

Do tiếp xúc liên tục, kéo dài với các chất gây ung thư làm ổn định và duy trì thương tổn đầu tiên.

Bước khởi đầu và giai đoạn thúc đẩy chúng ta chỉ biết được qua mô hình thí nghiệm và những nghiên cứu về dịch tế ung thư ở người.

### 1.3. Giai đoạn tiến triển

Các tế bào nhân lên không kiểm soát được, phát triển độc lập, mất khả năng biệt hóa, xâm lấn cục bộ và cho di căn.



Hình 1: Sơ đồ giai đoạn khởi đầu

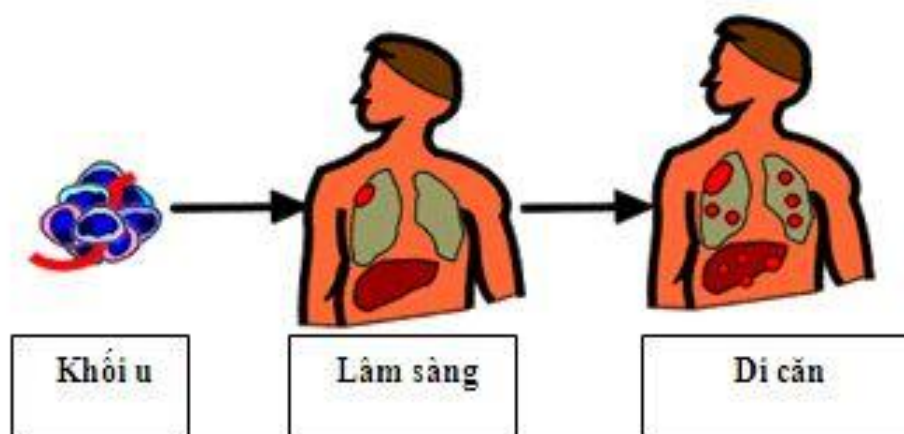
Để dự phòng giai đoạn khởi đầu sinh ung thư người ta phải bảo vệ tránh tiếp xúc với các tác nhân gây ung thư như thuốc lá, benzol, nhiều loại hóa chất khác nhau, tia phóng xạ, virus v.v.

## 2. Ung thư tiến triển

Sự tiến triển của bệnh ung thư giải thích được bản chất của bệnh ung thư là gì: khối u phát triển cục bộ tại chỗ, xâm lấn tại vùng và cho di căn toàn thân.

Khi tiến triển ung thư đã xảy ra, có nhiều biện pháp để chống lại sự tiến triển đó:

- + Sàng lọc và điều trị các thương tổn tiền ung thư.
- + Sàng lọc và điều trị những ung thư kích thước còn nhỏ (chủ yếu bằng phẫu thuật hoặc tia xạ).
- + Điều trị tích cực các ung thư đang còn tại chỗ (thường kết hợp với điều trị hỗ trợ hóa trị liệu hoặc nội tiết trị liệu).



**Hình 2: Các giai đoạn tiến triển của ung thư**

### 3. Ung thư di căn

Di căn ung thư là tình trạng các tế bào ung thư tách rời ra khỏi u nguyên phát để đến cư trú và phát triển thành khối u ở cơ quan khác qua các đường khác nhau: đường bạch huyết, đường máu, đường kế cận.v.v.

#### Di căn theo đường bạch huyết

+ Loại ung thư biểu mô thường di căn đến các trạm hạch bạch huyết khu vực. Khi khối u tiến đến thành bạch huyết, tế bào ung thư xâm lấn nhanh chóng qua thành bạch huyết và được hệ thống lưu thông bạch huyết mang tới trạm hạch đầu tiên. Khi các tế bào ung thư đi đến hạch người ta nhận thấy phản ứng đặc hiệu gọi là viêm bạch mạch mạn tính đặc hiệu (specific chronic lymphadenitis).

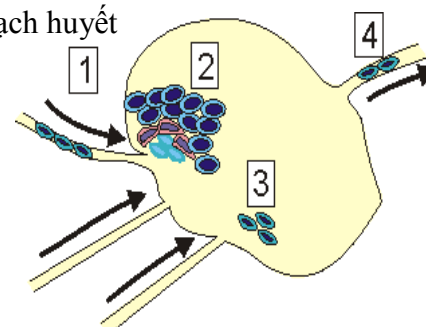
[1] Tế bào ung thư rời khỏi u tiên phát chảy dọc theo mạch bạch huyết

hướng về hạch vệ tinh

[2] Hạch phản ứng tiêu diệt tế bào ung thư

[3] Tế bào ung thư ở lại trong hạch không có phản ứng

[4] Tế bào ung thư chảy qua hạch vệ tinh mà không có phản ứng đặc hiệu

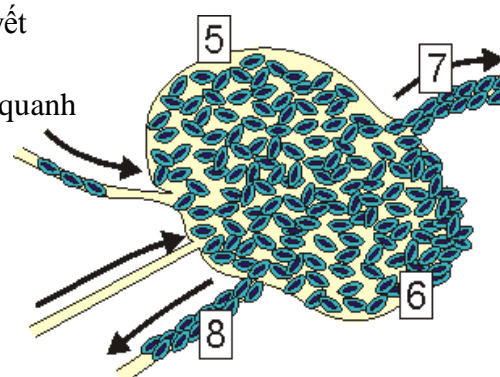


[5] Tế bào ung thư phát triển và xâm nhập hạch bạch huyết

[6] Tế bào ung thư phá vỡ vỏ và xâm lấn tổ chức chung quanh

[7] Tế bào ung thư lan đến hạch kế cận

[8] Tác gây phù nề bạch mạch

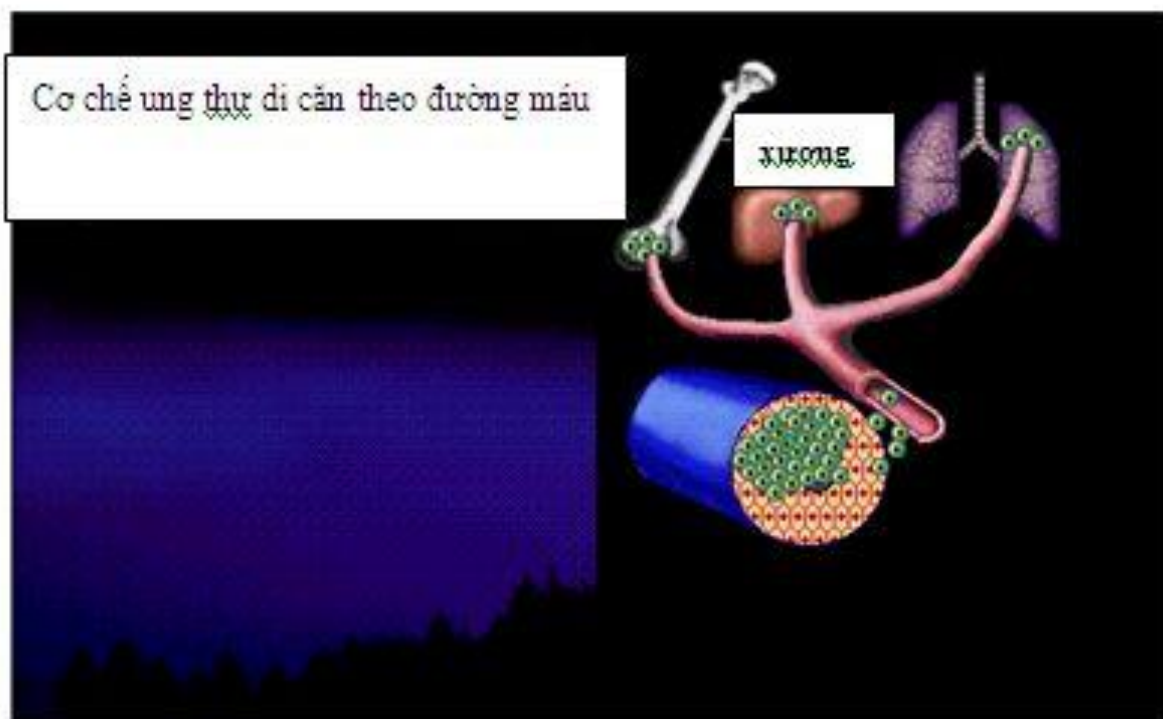


1. Khi các tế bào ung thư bong ra khỏi khối u, chúng trôi dọc theo dòng chảy của hệ thống bạch huyết đến hạch vệ tinh.
2. Phản ứng của hệ bạch huyết có thể tiêu diệt các tế bào ung thư.
3. Tế bào ung thư ở lại trong hạch bạch huyết mà không có phản ứng gì, gọi là di căn vi thể.
4. Đôi khi tế bào ung thư đi qua hạch vệ tinh mà không có phản ứng đặc hiệu nào
5. Ngược lại tế bào ung thư nhân lên, xâm nhập toàn bộ hạch bạch huyết, tạo ra hình ảnh u đặc hiệu (hạch cứng, không đau, cố định).
6. Hạch cố định là do tế bào ung thư phá vỡ bao và xâm lấn tới các tổ chức chung quanh.
7. Các tế bào ung thư có thể di trú tới hạch kế cận tạo ra hiện tượng viêm hệ bạch huyết dạng ung thư (carcinomatous lymphangitis).
8. Những thương tổn trên hình 8 giải thích tình trạng bạch huyết và phù bạch huyết.

Sự hiện diện của di căn bạch huyết trên mẫu bệnh phẩm phẫu thuật, hoặc sự xâm lấn hạch bạch huyết là đặc hiệu của ung thư đang tiến triển. Tiên lượng thường nghèo nàn và các nhà ung thư học phải tính đến điều trị kết hợp xạ trị, hóa trị, nội tiết, miễn dịch sau phẫu thuật.

Di căn theo đường máu:

+ Các loại ung thư của tổ chức liên kết (ung thư xương, ung thư phần mềm) thường di căn theo đường máu đến các tạng ở xa như gan, phổi, não.



**Hình 5: Ung thư di căn theo đường máu**

Di căn theo đường kế cận:

+ Di căn hay đi dọc theo mạch máu và thần kinh, theo lối ít bị cản trở, điển hình là ung thư dạ dày lan qua lớp thanh mạc vào ổ bụng gây di căn buồng trứng.

+ Dao mổ, dụng cụ phẫu thuật có thể gây gieo rắc tế bào ung thư ra nơi khác trong phẫu thuật nếu mổ trực tiếp vào khối u.

### **III. DỰ PHÒNG UNG THƯ**

Mặc dầu đã có những tiến bộ rất lớn trong lĩnh vực điều trị ung thư trong hai thập kỷ qua, nhưng ung thư vẫn còn là một bệnh khó có thể điều trị khỏi.

Tuy vậy khoảng 50% trường hợp bệnh ung thư có thể phòng tránh được. Dự phòng ung thư là một vai trò mới rất quan trọng đối với tất cả các thầy thuốc trong thế kỷ 21. Để chủ động

phòng chống ung thư, thầy thuốc phải tính đến khía cạnh luân lý và tự do cá nhân, các chính sách phòng chống tích cực phải dựa vào cơ sở kiến thức khoa học.

### *1. Vai trò của thuốc lá*

Người ta đã chứng minh được thuốc lá gây ra nhiều loại ung thư:

- + Bằng các nghiên cứu về dịch tễ học.
- + Bằng những nghiên cứu về thành phần chứa trong thuốc lá.
- + Bằng sự khám phá ra sự thương tổn gen đặc hiệu của tế bào khối u và tế bào bình thường ở những người hút thuốc.
- + Bằng sự phát triển những kiến thức cơ bản về sự chuyển hóa của amines của thuốc lá.

Qua nghiên cứu dịch tễ học và sinh học có sự liên quan rõ rệt giữa thuốc lá và các ung thư sau đây:

- + Phổi
- + Thanh quản
- + Khoang miệng
- + Vòm mũi họng
- + Bàn quang

Nghiên cứu về thành phần chứa trong thuốc lá người ta đã tìm thấy hơn 4000 loại hóa chất, một số hóa chất chính gây ra ung thư:

- + Polycyclic aromatic hydrocarbons
- + Nitrosamines



+ Heterocyclic hydrocarbons

+ Benzen

+ Radioactive 210-polonium

Tất cả những hóa chất độc trên có thể gây ra sự khởi đầu và thúc đẩy quá trình sinh ung thư. Phương pháp dự phòng tích cực nhất là không nên hút thuốc lá đối với những người chưa hút đặc biệt là trẻ em, với những người đã hút phải có hình thức hỗ trợ để người hút thuốc từ bỏ thuốc lá và các biện pháp nhằm giảm thiểu tác hại của thuốc lá như cấm hút thuốc nơi công cộng, in hình logo lên bao thuốc.v.v.

## 2. Yếu tố di truyền

Tư vấn về di truyền: là một phương pháp mới trong điều trị ung thư. Người ta phải xem xét nhiều khía cạnh khác nhau để có thái độ xử lý đúng đắn. Mục đích của thăm khám di truyền trong ung thư là:

+ Đánh giá nguy cơ di truyền của ung thư với mục đích xác định có hay không có di truyền.

+ Đưa ra những chính sách sàng lọc phù hợp với nguy cơ ung thư đó.

+ Khi có chỉ định có thể thực hiện nghiên cứu phân tử về gen di truyền.

+ Giải quyết yếu tố tâm lý lo lắng của bệnh nhân về nguy cơ di truyền.

+ Có kế hoạch theo dõi thời gian dài cho cá nhân và gia đình của họ.

## 3. Hoá dự phòng trong ung thư

Người ta nhận thấy rằng một số loại thuốc giúp dự phòng ung thư:

+ Sử dụng Tamoxifen (anti-estrogen) dự phòng ung thư vú trường hợp có nguy cơ cao về yếu tố gia đình. Nghiên cứu lớn ở Hoa kỳ cho kết quả tốt.

(NSABP Breast cancer prevention trial P-1)

+ Sử dụng một số loại thuốc kháng oestrogen khác (raloxifen) để phòng loãng xương ở những phụ nữ mãn kinh giúp dự phòng ung thư nội mạc tử cung (ASCO 2005).

+ Sử dụng các thuốc kháng androgen (finasteride) để dự phòng ung thư tiền liệt tuyến.

+ Sử dụng các thuốc kháng viêm non-steroid để dự phòng ung thư đại tràng.

#### **IV. SÀNG LỌC UNG THƯ**

Mục đích của sàng lọc ung thư là để phát hiện những trường hợp ung thư chưa có biểu hiện lâm sàng bằng cách sử dụng các test chẩn đoán hoặc các phương pháp khác có thể áp dụng được rộng rãi trong cộng đồng. Kết quả của sàng lọc thường phân thành 2 nhóm: 1 nhóm không phát hiện ung thư và nhóm kia có những biểu hiện nghi ngờ cần có những xét nghiệm chuyên khoa để chẩn đoán xác định.

Một phương pháp sàng lọc có hiệu quả phải chứng minh được sự giảm tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân được sàng lọc so với những bệnh nhân không được sàng lọc.

Loại ung thư lý tưởng để chọn sàng lọc là:

- + Loại ung thư có tỷ lệ tử vong cao trong cộng đồng
- + Có một thời kỳ tiền lâm sàng rất dài
- + Phát hiện được ở giai đoạn sớm, điều trị có hiệu quả

+ Phát hiện được bằng cách sử dụng test có độ nhạy và độ đặc hiệu cao, giá cả xét nghiệm vừa phải và ít gây độc hại cho cơ thể để có thể làm lặp lại nhiều lần.

Trong thực tế hiện nay chỉ có một số ít loại ung thư có lợi ích thực sự khi thực hiện sàng lọc: ung thư vú, ung thư cổ tử cung, ung thư da, ung thư đại trực tràng, ung thư tiền liệt tuyến mặc dầu vẫn còn một số tranh cãi về một số kỹ thuật thực hiện.

Lợi ích mà sàng lọc ung thư mang lại bao gồm:

- + Cải thiện được tiên lượng cho bệnh nhân nhờ vào phát hiện sớm qua sàng lọc
- + Giảm thiểu các phẫu thuật cắt bỏ rộng rãi làm mất chức năng.
- + Làm yên lòng những người có test sàng lọc âm tính.
- + Làm giảm chi phí trong điều trị ung thư.
- + Cuối cùng tất nhiên làm giảm tỷ lệ tử vong thông qua chính sách sàng lọc.

## **V. CHẨN ĐOÁN UNG THƯ**

Mỗi vị trí ung thư có các triệu chứng phát hiện khác nhau, tuy nhiên mọi triệu chứng phát hiện đều xuất phát từ sinh lý bệnh học, đặc biệt là sự phát triển đặc trưng của mỗi loại khối u.

Khi các triệu chứng đã xuất hiện rõ, thầy thuốc nên thực hiện một số thủ tục chẩn đoán:

+ Thực hiện chẩn đoán càng sớm càng tốt, thăm khám và thực hiện các thủ thuật tránh gây đau đớn, lo âu cho bệnh nhân.

+ Nhanh chóng sinh thiết khối u để có chẩn đoán xác định về giải phẫu bệnh.

+ Yêu cầu kiểm tra về lâm sàng và cận lâm sàng để đánh giá ung thư đang tiến triển tại chỗ hay đã di căn xa.

+ Chẩn đoán chính xác giai đoạn bệnh.

+ Kiểm tra lại chẩn đoán nhanh và chính xác để quyết định phương pháp điều trị thích hợp nhất. Chẩn đoán chậm dẫn đến điều trị chậm và bệnh nhân mất đi cơ hội điều trị khỏi bệnh, kết quả điều trị cũng xấu đi.

## **VI. XẾP GIAI ĐOẠN BỆNH TRONG UNG THƯ**

Xếp giai đoạn bệnh trong ung thư có nhiều mục đích:

- + Dự đoán được tiên lượng của bệnh.
- + Chỉ định điều trị phù hợp với giai đoạn bệnh.
- + So sánh kết quả điều trị giữa các nhóm bệnh nhân tương đối đồng nhất.
- + Nghiên cứu kết quả điều trị theo giai đoạn bệnh

Thầy thuốc phải thực hiện chẩn đoán bệnh và chẩn đoán giai đoạn trước khi đề ra bất kỳ phương pháp điều trị nào, mục đích chung là:

+ Tránh những sự điều trị không cần thiết. Ví dụ :Thực hiện phẫu thuật khi bệnh nhân đã có di căn.

+ Đưa ra phương pháp điều trị thích hợp hơn

Xếp giai đoạn dựa chủ yếu vào các dữ kiện về lâm sàng và cận lâm sàng. Những yếu tố chính để căn cứ xếp loại như sau:

- + Mức độ của xâm lấn khối u tại chỗ
- + Mức độ di căn xa
- + Loại giải phẫu bệnh của ung thư với đánh giá độ biệt hóa của loại ung thư đó.
- + Có thể sử dụng nhiều loại chất chỉ điểm khối u.

+ Trong một tương lai gần các chất chỉ điểm về gen và những bất thường khác về protein có thể trở thành các yếu tố để xếp giai đoạn.

+ Cuối cùng là tình trạng toàn thân của bệnh nhân.

## **VII. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ UNG THƯ HIỆN NAY**

### *1. Điều trị phẫu thuật*

Trong một thời gian dài phẫu thuật được xem là phương pháp duy nhất để điều trị ung thư và đến nay nó vẫn còn được xem là hòn đá tảng trong điều trị ung thư hiện đại.

Những tiến bộ vượt bậc trong kỹ thuật mổ, trong gây mê hồi sức đã hoàn thiện kết quả của phẫu thuật.

Theo một số tác giả Timothy.J.Eberlein, Jonh M.Daly thì ngày nay 60% đến 75% các bệnh nhân ung thư được điều trị bằng phẫu thuật và các kỹ thuật ngoại khoa còn được sử dụng để chẩn đoán, xếp hạng cho hơn 90% các bệnh ung thư. Khoảng chừng 1/2 bệnh nhân ung thư ở giai đoạn mổ được có thể áp dụng phẫu thuật triệt căn. Phẫu thuật có thể phối hợp với các phương pháp điều trị khác như xạ trị, hóa trị, nội tiết, miễn dịch v.v.

Những nguyên tắc chung trong phẫu thuật ung thư:

+ Phải thảo luận phương pháp điều trị đa mô thức trước khi phẫu thuật (thường là hội chẩn với các bác sĩ xạ trị và hóa trị).

+ Tường trình rõ ràng biên bản phẫu thuật

Các ưu điểm của phẫu thuật ung thư:

+ Các loại u ác tính không có sự đề kháng sinh học đối với kỹ thuật ngoại khoa.

+ Phẫu thuật không có tác dụng có tiềm năng sinh ung thư.

+ Phẫu thuật có khả năng điều trị một số lớn ung thư ở giai đoạn tại chỗ và tại vùng.

+ Phẫu thuật cho phép đánh giá mức độ xâm lấn của khối u cũng như xác định đặc tính mô học của khối u làm cơ sở cho xếp loại và chỉ định điều trị.

Các nhược điểm của phẫu thuật ung thư:

+ Phẫu thuật có thể có các biến chứng đe dọa đến tính mạng bệnh nhân hoặc làm mất chức năng sinh lý một số cơ quan. Bác sĩ phẫu thuật cần cân nhắc mức độ rộng của phẫu thuật để tránh tổn thương những cơ quan quan trọng và đó là một trong những nguyên nhân thất bại của phẫu thuật.

+ Những tổn thương ác tính đã vượt qua giai đoạn tại chỗ và tại vùng thì vai trò của phẫu thuật không còn phù hợp.

Các loại phẫu thuật gồm

+ Phẫu thuật để chẩn đoán

+ Phẫu thuật triệt căn

+ Phẫu thuật giới hạn

Ví dụ : Phẫu thuật cắt một phần vú.

+ Phẫu thuật làm giảm thể tích khối u

+ Phẫu thuật thám sát

+ Phẫu thuật tái phát và di căn

+ Phẫu thuật triệu chứng

+ Phẫu thuật tái tạo

+ Phẫu thuật giảm đau

## 2. Điều trị tia xạ

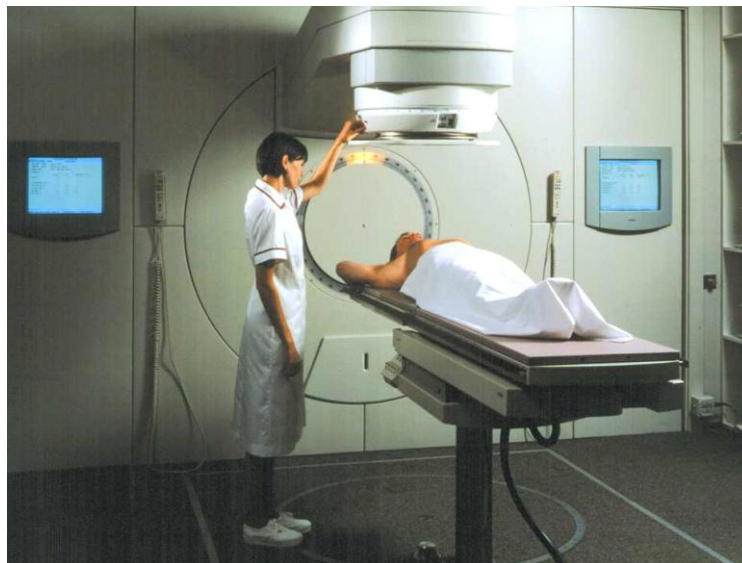
Điều trị tia xạ là sử dụng tia bức xạ ion hóa để điều trị ung thư, là phương pháp điều trị thứ 2 sau phẫu thuật đã được áp dụng hơn 100 năm nay.

Chúng ta phân biệt 2 loại điều trị tia xạ:

+ Tia xạ ngoài : Nguồn phóng xạ nằm ngoài cơ thể gồm các máy điều trị tia xạ như cobalt, gia tốc...

Người ta phải thực hiện mô phỏng bệnh nhân trước khi xạ trị. Sử dụng một máy Xquang đặc biệt có tất cả tính năng của một máy xạ trị, trừ nguồn phóng xạ được thay bằng đầu đèn phát tia X giúp xác định khu vực sẽ được chiếu xạ (trường chiếu) trên người bệnh nhân, giúp cho việc điều trị được chính xác hơn.

Trong thời đại ngày nay điều trị tia xạ đã có những tiến bộ vượt bậc đặc biệt, các quang tử và âm điện tử năng lượng cao ngày được sử dụng nhiều hơn, kỹ thuật tính liều và điều trị ngày càng tinh vi hơn. Với sự phát triển các kiến thức sâu về vật lý phóng xạ, sinh học phóng xạ cùng với việc phát triển hệ thống vi tính trong lập kế hoạch điều trị đã làm cho điều trị tia xạ chính xác hơn, hiệu quả điều trị được tăng lên đáng kể góp phần chữa khỏi hơn 50% số ca ung thư mới được chẩn đoán.



**Hình 6. Điều trị bằng máy xạ ngoài**

+ Tia xạ áp sát: Nguồn phóng xạ được đặt trong cơ thể bệnh nhân. Các đồng vị phóng xạ được sử dụng là các nguồn mềm có thể uốn nắn được như Cesium 137, Iridium 192 hoặc Radium226. Người ta chia ra 2 loại:

Nguồn phóng xạ kín bao gồm:

- + Xạ trị áp sát kẽ (interstitial brachytherapy) nguồn phóng xạ đặt trong khối u
- + Xạ trị áp sát các hốc (endocavitary brachytherapy): nguồn phóng xạ đặt trong các hốc tự nhiên nơi khối u đang phát triển.

Xạ trị áp sát ít sử dụng đơn thuần ngoại trừ một số ung thư ở giai đoạn rất sớm, thông thường là phối hợp với tia xạ ngoài và các phương pháp điều trị khác.





**Hình 7: Điều trị bằng máy xạ trong**

+ Nguồn phóng xạ dạng lỏng: Chất phóng xạ được tiêm trực tiếp vào bệnh nhân đối với một số ung thư đặc biệt: I131, P32, St 189.

### *3. Điều trị hoá chất*

Từ khi bắt đầu tiến triển, ung thư đã có thể cho di căn, do đó các phương pháp điều trị tại chỗ và tại vùng như phẫu thuật và xạ trị thường không mang lại hiệu quả. Sử dụng các thuốc điều trị ung thư đặc biệt là các hóa chất chống ung thư có thể ngăn chặn được tiến triển của ung thư. Hóa chất chống ung thư đều là những chất gây độc tế bào. Điều trị hóa chất dựa trên sự đáp ứng khác biệt nhau giữa tế bào ung thư và tế bào lành. Đặc trưng tăng trưởng của ung thư có ảnh hưởng rất lớn đến đáp ứng với hóa trị. Các hiểu biết về động học tế bào, sự tăng trưởng của khối u, sinh học ung thư là căn bản cho các nguyên tắc hóa trị lâm sàng.

#### 3.1. Các chỉ định của hóa trị ung thư:

Hóa trị gây đáp ứng (induction chemotherapy) áp dụng đối với các loại ung thư đã ở giai đoạn muộn.

Hóa trị hỗ trợ (adjuvant chemotherapy) sau khi điều trị phẫu thuật, tia xạ các ung thư đang còn tại chỗ và tại vùng.

Hóa trị tân hỗ trợ (neoadjuvant chemotherapy) hóa trị được thực hiện trước khi điều trị tại chỗ và tại vùng.

Hóa trị tại chỗ: nhằm mục đích làm tăng nồng độ thuốc tại khối u bằng cách bơm thuốc vào các xoang, hốc của cơ thể hoặc bơm thuốc trực tiếp vào động mạch nuôi khối u.

Chỉ định điều trị hóa trị còn dựa vào nhiều yếu tố như giai đoạn bệnh, loại bệnh học, tuổi của bệnh nhân, các phương pháp đã được điều trị trước đó, thể trạng bệnh nhân để xác định chỉ định cụ thể của hóa trị. Phải luôn luôn cân nhắc một bên là lợi ích của hóa trị và một bên là độc tính và những nguy hiểm có thể xảy ra.

Bên cạnh khả năng có thể điều trị khỏi một số ung thư, hóa trị có thể giúp làm giảm thiểu một số triệu chứng liên quan đến ung thư và từ đó làm tăng chất lượng cuộc sống và kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân ung thư.

#### *4. Các phương pháp điều trị khác*

Ngoài các phương pháp điều trị chính nêu trên còn nhiều phương pháp điều trị khác được nghiên cứu trong những năm gần đây.

##### 4.1. Điều trị miễn dịch: có 2 loại chính

Miễn dịch thụ động không đặc hiệu: Interferon và interleukin

Miễn dịch chủ động không đặc hiệu: Bơm BCG vào trong bàng quang

#### 4.2. Điều trị ung thư hướng đích (Targeted cancer therapy)

Điều trị ung thư hướng đích là sử dụng các loại thuốc ngăn chặn sự phát triển và lan rộng của tế bào ung thư bằng cách cản trở các phân tử đặc hiệu liên quan đến quá trình sinh ung thư và sự phát triển của khối u. Bởi vì các nhà khoa học gọi các phân tử này là phân tử đích (molecular targets), nên các phương pháp điều trị ngăn cản chúng gọi là điều trị hướng đích phân tử (molecularly target therapies). Điều trị nhắm vào đích phân tử là phương pháp điều trị có hiệu quả hơn các phương pháp điều trị hiện nay và ít gây độc tế bào hơn.

Hầu hết các trường hợp điều trị ung thư hướng đích là các thử nghiệm tiền lâm sàng, một số đang trong giai đoạn thử nghiệm lâm sàng và một số khác đã được FDA đồng ý đưa vào điều trị. Điều trị ung thư hướng đích có thể sử dụng đơn thuần hoặc kết hợp với nhau hoặc kết hợp với các phương pháp điều trị khác như hóa trị liệu.

Điều trị ung thư hướng đích bao gồm nhiều loại thuốc, một số được liệt kê dưới đây:

+ Thuốc tác động các phân tử nhỏ (small molecule) ngăn cản những enzymes đặc hiệu và GFRs (Growth Factor receptor) liên quan đến sự phát triển tế bào ung thư. Những thuốc này cũng còn được gọi là thuốc ức chế dẫn truyền tín hiệu.

+ Gleevec: (STI-571 hoặc imatinib mesilate) là loại thuốc tác động vào các phân tử nhỏ được FDA cho phép sử dụng để điều trị ung thư tế bào đệm của ống tiêu hóa (một loại ung thư hiếm gặp của ống tiêu hóa) và một vài loại bệnh bạch cầu tủy mạn.

+ Iressa: (ZD1839 hoặc gefinitib) được FDA chấp thuận trong điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ. Thuốc này tác động vào yếu tố thụ thể phát triển biểu bì (epidermal growth factor receptor), yếu tố này được tạo ra quá nhiều bởi nhiều loại tế bào ung thư. Những

loại thuốc tác động vào các phân tử nhỏ khác đang được nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng tại Hoa Kỳ.

Thuốc gây ra chết tế bào theo lập trình : (Apoptosis-inducing drugs) làm cho các tế bào ung thư trải qua chết theo lập trình (tế bào chết do ngăn cản những protein liên quan trong quá trình):

+ Velcade (bortezomib): được FDA chấp thuận để điều trị đa u tủy đã không đáp ứng với các phương pháp điều trị khác. Velcade gây ra chết tế bào ung thư bằng cách ngăn cản enzyme gọi là proteasome, enzyme này giúp điều hòa chức năng và sự phát triển tế bào.

+ Genasense (oblimersen) là thuốc gây chết tế bào theo lập trình, được nghiên cứu để điều trị leukemia, non-Hodgkin lymphoma, các khối u đặc. Genasence ngăn cản sự sản xuất ra một protein gọi là BCL-2, protein này thúc đẩy sự tồn tại của tế bào khối u. Bằng cách ngăn cản BCL-2, Genasence làm cho tế bào ung thư dễ tổn thương hơn với các thuốc chống ung thư.

Kháng thể đơn dòng, các vaccin chống ung thư, chất ức chế tăng sinh mạch và điều trị ung thư bằng gen (gen therapy) được xem là các phương pháp điều trị hướng đích bởi vì chúng ngăn cản sự phát triển của tế bào ung thư.

+ Trastuzumab (Herceptin)

+ Rituximab (Mabthera, Ritusan)

+ Alemtuzumab (Mabcampath, campath)

+ Cetuximab (Erbix)

+ Erlotinib (Tarceva)

Điều trị chống tăng sinh mạch:

+ Bevacizumab (Avastin)

+ Thalidomide

Điều trị chống proteasome:

+ Bortezomibe

Càng ngày càng có nhiều loại thuốc mới khác được nghiên cứu và áp dụng vào điều trị.

### **VIII. TIÊN LƯỢNG BỆNH**

Tiên lượng bệnh ung thư phụ thuộc vào nhiều yếu tố, một số yếu tố chính dùng để đánh giá tiên lượng sau đây:

+ Giai đoạn bệnh: Bệnh ở giai đoạn sớm tiên lượng tốt, nếu được điều trị kịp thời cơ may khỏi bệnh cao. Trái lại bệnh ở giai đoạn muộn điều trị chỉ kéo dài thời gian sống thêm và giảm nhẹ triệu chứng cho người bệnh.

+ Cơ quan bị ung thư: Có những loại ung thư tiên lượng tốt là loại ung thư dễ phát hiện ở giai đoạn sớm, tiến triển chậm như ung thư da, ung thư giáp trạng, ung thư cổ tử cung, ung thư vú, ung thư khoang miệng, ung thư đại trực tràng.

Ngược lại các loại ung thư của các tạng quan trọng khó phát hiện sớm, khó điều trị, tiến triển nhanh như ung thư phổi, ung thư gan, ung thư não, ung thư xương.v.v.tiên lượng xấu.

+ Tính chất ác tính của tế bào ung thư: Tế bào ung thư có độ ác tính thấp tiên lượng tốt. Trái lại độ ác tính càng cao tiên lượng càng xấu.

+ Thể trạng người bệnh: người bệnh càng già ung thư tiến triển chậm lại nhưng thể trạng yếu không thể thực hiện điều trị triệt để được nên tiên lượng xấu.

## **CÂU HỎI KIỂM TRA ĐÁNH GIÁ**

1. Nêu các giai đoạn tiến triển của bệnh ung thư ?
2. Nêu các phương pháp điều trị bệnh ung thư hiện nay ?
3. Các yếu tố giúp tiên lượng bệnh ung thư ?

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

### **I. TÀI LIỆU TIẾNG VIỆT**

1. Đại học Y Hà Nội, 1999. Bài giảng ung thư học, NXB Y học , Hà Nội.
2. Lê Đình Roanh, 2000. Bệnh học các khối u, NXB Y học, Hà Nội, trang 5-9.
3. Nguyễn Chấn Hùng và CS, 1986. Diễn biến tự nhiên của bệnh ung thư. Trong: Ung thư học lâm sàng, tập I, tái bản lần thứ nhất, Trường Đại học Y Dược Tp HCM, trang 79-112.
4. UICC, 1995. Ung thư học lâm sàng, NXB Y học, Hà Nội, trang 22-44.

### **II. TÀI LIỆU TIẾNG ANH**

1. Alani R.M and Munger, 1998. Human Papilloma Viruses and Associated Malignancies. J clin Oncol; 16: 330-337.
2. Chambers AF, Hill RP, 1998. Tumor Progression and Metastasis in: The Basic Science of Oncology 3rd edition. The MacGrawHill.; chapter 10, 219-239

## Chương II

# DỊCH TỄ HỌC UNG THƯ

### Mục tiêu học tập

1. Trình bày được các khái niệm thường dùng trong dịch tễ học ung thư
2. Mô tả được sự thay đổi của dịch tễ bệnh ung thư và sự liên quan của các yếu tố nhân khẩu đến tỷ lệ mới mắc.
3. Hiểu quá trình ghi nhận ung thư trên thế giới và tại Việt Nam

### I. ĐẠI CƯƠNG

Dịch tễ học là môn học nghiên cứu về sự phân bố và những yếu tố liên quan đến bệnh tật trong một quần thể dân cư. Dịch tễ học đã cung cấp những thông tin có giá trị về các mô hình và nguyên nhân sinh bệnh.

Tại các nước phát triển, cùng với sự gia tăng tuổi thọ trung bình thì bệnh ung thư là nguyên nhân gây tử vong thứ hai sau bệnh tim mạch. Hiện nay, ở nhiều quốc gia đang phát triển, tỷ lệ ung thư ghi nhận được thấp hơn nhiều, hầu hết do tỷ lệ tử vong cao hơn vì các bệnh nhiễm trùng và chấn thương. Với sự gia tăng kiểm soát Sốt rét và Lao ở một số nước đang phát triển, tỷ lệ ung thư được trông đợi sẽ tăng lên.

Dịch tễ học ung thư phản ánh sát sự phân bố yếu tố nguy cơ ở các nước khác nhau.

Các loại ung thư thường gặp tính chung cả 2 giới nam và nữ, ước tính hàng năm trên toàn cầu cho thấy khoảng 10,9 triệu ca ung thư mới mắc và khoảng 6,7 triệu người chết vì ung thư (2002)

Thống kê cho thấy các bệnh ung thư thường gặp trên thế giới là:

- Ung thư phổi: luôn chiếm tỷ lệ cao nhất ở cả các nước phát triển và đang phát triển ( khoảng 13,5% ), bệnh có mối liên quan chặt chẽ với thuốc lá.

- Ung thư vú: chiếm tỷ lệ 11,5%, là bệnh ung thư hàng đầu ở phụ nữ

- Ung thư đại tràng: chiếm tỷ lệ 10,2%, liên quan đến chế độ ăn nhiều chất béo và ít rau quả.

- Ung thư dạ dày: 9,34%, nguyên nhân chính do vi khuẩn *Helicobacter Pylori*, có mối liên quan chặt chẽ với các thức ăn ướp muối như: các loại dưa muối, thịt muối, thịt hun khói...

- Ung thư gan nguyên phát: chiếm tỷ lệ 6,26%, hai nguyên nhân thường gặp là bệnh viêm gan siêu vi ( HBV, HCV) hoặc ăn các loại ngũ cốc nhiễm nấm *Aspergillus*

- Ung thư tiền liệt tuyến: thường gặp ở người cao tuổi, là bệnh ung thư nam giới hàng đầu tại các nước phát triển, chiếm tỷ lệ 6,79%

- Ung thư cổ tử cung: chiếm tỷ lệ 4,93%, HPV được coi là thủ phạm hàng đầu cho bệnh ung thư này ( 82% )

Tại VN, hàng năm có khoảng 100.000-150.000 trường hợp mới mắc ung thư và khoảng 70.000 người chết do ung thư.

Ở VN, qua nghiên cứu ở TPHCM và Hà Nội cho thấy 10 loại ung thư thường gặp



**Bảng 1: Các bệnh ung thư thường gặp ở 2 giới**

THỨ TỰ	Nam	Nữ
1	Gan	Cổ tử cung
2	Phổi	Vú
3	Dạ dày	Đại trực tràng
4	Đại trực tràng	Phổi
5	Tiền liệt tuyến	Dạ dày
6	Hốc miệng	Gan
7	Vòm hầu	Buồng trứng
8	Thực quản	Tuyến giáp
9	Lymphôm	Thân tử cung
10	Bệnh bạch cầu	Bệnh bạch cầu

## II. MỘT SỐ KHÁI NIỆM TRONG DỊCH TỄ HỌC UNG THƯ

### 1. Xuất độ (Incidence)

Được tính bằng số ca ung thư mới xuất hiện trong một quần thể dân cư, thường được tính theo số ca ung thư mới mắc mỗi năm trên 100.000 dân. Đây là chỉ số tốt nhất của tần suất mắc bệnh ung thư.

Người ta ước lượng tổng số ca ung thư mới mắc trên thế giới như sau:

Năm 2002: 10,9 triệu (với 24,6 triệu người sống chung với ung thư )

Năm 2020: 16 triệu ( với 30 triệu người sống chung với ung thư )

Tỉ lệ mới mắc thường được dùng để cung cấp những dữ liệu về sự xuất hiện ung thư trong quần thể dân cư theo nhóm tuổi, giới tính, chủng tộc...người ta có thể tính tỉ lệ mới mắc cho toàn bộ dân cư hoặc từng bộ phận của quần thể dân cư với những đặc trưng phân bố khác nhau.

## 2. Tử suất (Mortality)

Số ca tử vong trên 100.000 dân mỗi năm.

Tình hình tử vong do ung thư: các nhà dịch tễ học đã ghi nhận năm 2002, trên thế giới có 6,7 triệu ca tử vong do ung thư, là nguyên nhân gây tử vong thứ hai ở các nước phát triển sau bệnh tim mạch và đứng thứ ba ở các nước đang phát triển sau bệnh nhiễm trùng và bệnh tim mạch.

Tỉ lệ tử vong do ung thư ngày càng cao phụ thuộc vào hai nguyên nhân chính:

- Yếu tố nhân chủng học: tuổi thọ của con người ngày càng tăng mà số ung thư hay gặp ở những người có tuổi.

- Khả năng về chẩn đoán tiên bộ hơn nhờ đó mà nhiều loại ung thư được chẩn đoán trước lúc chết.

Tuy nhiên, ở nhiều nước, các thống kê chính thức chưa công bố mọi loại tử vong.

## 3. Tỉ lệ mắc bệnh toàn bộ (Prevalence)

Là con số ước tính toàn bộ số người mắc bệnh ung thư (ở tất cả các vị trí ung thư hay gộp lại ở một vị trí nào đó ) và những người này sống tại một thời điểm nhất định hoặc một thời điểm nhất định trong khoảng thời gian xác định, thường tính bằng số ca ung thư trên 100.000 dân

Chỉ số này dùng để đánh giá gánh nặng về bệnh tật của cộng đồng.

Tăng theo tỉ lệ mới mắc và khoảng thời gian trung bình mà bệnh kéo dài.

### **III. SỰ THAY ĐỔI DỊCH TỄ HỌC UNG THƯ**

#### *1. Xu hướng giảm*

Xu hướng giảm ung thư cổ tử cung một phần do sự áp dụng rộng rãi xét nghiệm tế bào cổ tử cung, điều trị các thương tổn tiền ung thư tăng cường các điều kiện vệ sinh cho phụ nữ, sinh đẻ có kế hoạch và tỉ lệ cắt tử cung toàn bộ tăng lên cùng với sự phát hiện vaccin dự phòng ung thư cổ tử cung.

Sự giảm đi của ung thư dạ dày liên quan đến sự cải thiện vệ sinh dinh dưỡng, điều trị có hiệu quả vi khuẩn *Helicobacter Pylori* cũng như ăn nhiều thức ăn chứa các chất chống oxy hoá.

Sự giảm đi của bệnh u lympho ác tính, ung thư tinh hoàn, đại tràng do sự cải thiện của chất lượng điều trị

#### *2. Sự tăng thêm*

Sự gia tăng của ung thư phổi, ung thư bàng quang được quy kết do tăng tiêu thụ thuốc lá.

Xu hướng tăng thêm của ung thư vú và ung thư tiền liệt tuyến là do tuổi thọ của con người ngày càng tăng.

Tăng lên của ung thư da do thói quen tắm nắng.

### **IV. SỰ DAO ĐỘNG CỦA TỶ LỆ MỚI MẮC THEO CÁC YẾU TỐ NHÂN KHẨU**

#### *1. Tuổi*

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

Mối quan hệ giữa tuổi và tỉ lệ mới mắc biểu thị hiệu quả tích lũy qua quá trình tiếp xúc với các tác nhân sinh ung thư theo thời gian.

Tuy nhiên, không phải bao giờ cũng quan sát được hiện tượng này.

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

- Đối với ung thư vú, sự gia tăng chậm dần sau tuổi mãn kinh và tỷ lệ mới mắc ung thư cổ tử cung rất thấp sau 50 tuổi.

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

## *2. Giới*

Nam giới có tỷ lệ mắc ung thư cao hơn nữ giới đối với phần lớn các loại ung thư ngoại trừ ung thư tuyến vú, đường mật, mắt, đại tràng và tuyến nước bọt. Sự khác biệt này thường được quy kết do sự khác biệt về tính miễn cảm mà cơ chế chưa giải thích được.

## *3. Chủng tộc*

Sự khác biệt về tình hình mắc ung thư của các chủng tộc khác nhau trong cùng một quốc gia cho thấy tính miễn cảm di truyền và các yếu tố văn hóa có ảnh hưởng tới nguy cơ ung thư. Phối hợp các nghiên cứu di cư có thể phân lập được vai trò của từng loại yếu tố này.

## *4. Tôn giáo*

Những người theo một tôn giáo nào đó có những nếp sống đặc biệt ảnh hưởng tới đặc điểm bệnh ung thư ở nhóm người này.

Ví dụ: Tỷ lệ mắc ung thư vú cao ở các nữ tu. Ung thư dương vật rất thấp ở người Do Thái do luật cắt bao quy đầu lúc còn trẻ.

### 5. Nghề nghiệp

Viện ung thư quốc gia về an toàn nghề nghiệp Hoa Kỳ năm 1978 đã công bố rằng 30% bệnh ung thư có liên quan đến môi trường làm việc, trong đó 4-8% trường hợp ung thư là do môi trường công nghiệp. Ở Pháp, hàng năm có thêm 7000-8000 trường hợp ung thư mới mắc do nghề nghiệp.

Mỗi người nên thực hiện đúng quy tắc bảo hộ lao động của nghề mình đang làm sẽ hạn chế được nguy cơ mắc ung thư.

### 6. Hoàn cảnh kinh tế xã hội

Gồm nhiều yếu tố quan hệ tương hỗ: nền giáo dục, mức thu nhập, chế độ ăn uống, môi trường sống và làm việc, chất lượng các dịch vụ tư vấn và chăm sóc sức khỏe... cũng chưa chứng minh một cách rõ rệt các chỉ số về hoàn cảnh ảnh hưởng nhiều đến nguy cơ mắc bệnh ung thư.

### 7. Các nghiên cứu trên các quần thể di cư

Cho thấy sự kết hợp vai trò của các yếu tố di truyền và môi trường đối với nguy cơ ung thư dựa vào việc so sánh nguy cơ ung thư của nhóm nhập cư với quần thể gốc và quần thể nơi nhập cư.

## V. GHI NHẬN UNG THƯ

### 1. Định nghĩa

Ghi nhận ung thư là quá trình thu thập một cách có hệ thống và liên tục số liệu về tình hình mắc bệnh cũng như đặc điểm các loại ung thư ghi nhận được nhằm hỗ trợ trong việc đánh giá và kiểm soát gánh nặng ung thư trong cộng đồng.

Việc xác định tình hình tử vong do ung thư trước hết phải có hệ thống thống kê tử vong và số liệu dân tộc học đáng tin cậy để có thể tính toán được tỉ lệ tử vong. Ở nhiều quốc gia đang

phát triển, chứng nhận tử vong thường không có chứng nhận của thầy thuốc về nguyên nhân tử vong.

## 2. Ghi nhận Ung thư tại Việt Nam

### 2.1. Xuất độ

Xuất độ chuẩn theo tuổi (ASR) của tất cả các ung thư ( ngoại trừ ung thư da ) là 144,94 cho nam và 102,91 cho nữ.

### 2.2. Tử suất

Tử suất chuẩn theo tuổi của tất cả các loại ung thư ( ngoại trừ ung thư da ) là 115,76 cho nam và 66,14 cho nữ.

### 2.3. Các loại Ung thư thường gặp

**Bảng 2: 10 bệnh ung thư thường gặp ở Nam giới**

Tỉnh \ Thành phố Vị trí	Hà Nội (2001-2004)		Thừa Thiên Huế (2001-2004)		Hồ Chí Minh (2003)	
	ASR	Rank	ASR	Rank	ASR	Rank
Phổi	39,8	1	10,8	3	29,5	1
Dạ dày	30,3	2	14,4	2	15,3	3
Gan	19,8	3	16,4	1	25,4	2
Đại – trực tràng	13,9	4	4,9	4	16,2	4
Thực quản	9,8	5	1,7	9	4,0	8
Mũi họng	7,8	6	1,5	12	4,2	7
U lympho ác	7,2	7	3,8	5		

Bệnh bạch cầu	4,7	8	2,4	8	4,6	6
Bàng quang	3,5	9	3,0	7		
Vòm họng	3,2	10	0,0	22	4,8	5
Lưỡi	1,9	14	1,6	10		
Khoang miệng	2,3	12	3,7	6		
Mô mềm	2,0	14	2,9	7		
Tụy	1,2	18	1,3	14		
Tiền liệt tuyến	2,7	12	1,0	16	2,8	10
Nhau thai	1,3	17	0,9	12		
Dương vật	1,8	14	1,5	13		
Da					3,0	9

**Bảng 3: 10 bệnh ung thư thường gặp ở Nữ giới**

Tỉnh \ Thành phố	Hà Nội (2001-2004)		Thừa Thiên Huế (2001-2004)		Hồ Chí Minh (2003)	
	ASR	Rank	ASR	Rank	ASR	Rank
Vú	29,7	1	12,2	1	19,4	1
Dạ dày	15,0	2	7,3	2	5,5	6
Phổi	10,5	3	3,6	4	12,4	3
Đại- trực tràng	10,1	4	3,4	5	9,0	4
Cổ tử cung	9,5	4	5,0	3	16,5	2
Tuyến giáp	5,6	5	1,6	10	3,8	8

Buồng trứng	4,7	6	2,1	9	3,8	7
Gan	4,5	7	3,4	6	6,0	5
U lympho ác	4,0	8	1,4	12		
Bệnh bạch cầu	3,4	9	1,4	11	3,2	9
Mũi họng	3,3	10	0,5	18		
Mô mềm	1,4	13	2,6	8		
Khoang miệng	1,3	14	2,6	7		
Da					2,6	10

## CÂU HỎI KIỂM TRA ĐÁNH GIÁ

1. Định nghĩa xuất độ, tử suất, tỷ lệ mắc bệnh toàn bộ trong dịch tễ học ung thư ?
2. Nêu tình hình dịch tễ ung thư trên thế giới và tại Việt Nam ?
3. Nêu tình hình ghi nhận Ung thư tại Việt Nam ?

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### I. TÀI LIỆU TIẾNG VIỆT

#### 1. Bài báo khoa học:

1. Nguyễn Bá Đức & Nguyễn Chấn Hùng, 2002. Chương trình phòng chống ung thư giai đoạn 2002-2010, Tài liệu tập huấn ghi nhận ung thư, Bộ Y tế và Bệnh viện K.

#### 2. Sách:

1. Đại học Y Khoa Hà Nội - Bộ môn ung bướu, 1999. Bài giảng ung thư học, NXB Y học, Hà Nội, trang 13-17.



2. Phạm Thụy Liên, 1999. Làm thế nào để phát hiện sớm bệnh ung thư, NXB Đà Nẵng.

## **II. TÀI LIỆU TIẾNG ANH**

1. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2003.

2. Jensen, O.M.Parkin, D.M. Maclennan, R. Muir, C.S and Skeet, R.G (eds), 1991. Cancer Registration: Principles and methods. IARC Scientific Publication, Lyon.

3. Oxford Handbook of Oncology 2002, pages 3-11.

4. Vincent T.DeVita, 1997. Principles & Practice of Oncology, pages 196-216.

## Chương III

# CƠ CHẾ BỆNH SINH & QUÁ TRÌNH TIẾN TRIỂN TỰ NHIÊN CỦA BỆNH UNG THƯ

### Mục tiêu học tập

1. Nắm được bản chất bệnh ung thư và tính chất của tế bào ung thư.
2. Hiểu được vai trò của Gen sinh ung và Gen đè nén bướu trong cơ chế sinh ung.
3. Nắm được các tiến trình sinh học phân tử và các yếu tố liên quan đến cơ chế sinh ung.
4. Biết quá trình tiến triển tự nhiên của bệnh ung thư, ứng dụng trong việc áp dụng các phương pháp chẩn đoán & điều trị bệnh ung thư

### I. ĐẠI CƯƠNG

- Ung thư xảy ra do sự đột biến trong DNA, dẫn đến tế bào tăng sinh vô hạn độ, vô tổ chức, không tuân theo các cơ chế kiểm soát về phát triển cơ thể.

- Tính chất đặc trưng của tế bào ung thư:

- + Tránh được apoptosis (chết theo chương trình)
- + Khả năng phát triển vô hạn (bất tử)
- + Tự cung cấp các yếu tố phát triển
- + Không nhạy cảm đối với các yếu tố chống tăng sinh
- + Tốc độ phân bào gia tăng
- + Thay đổi khả năng biệt hóa tế bào
- + Không có khả năng ức chế tiếp xúc

- + Khả năng xâm lấn mô xung quanh
- + Khả năng di căn đến nơi xa
- + Khả năng tăng sinh mạch máu

-Với những hiểu biết về vai trò của Gen sinh ung và Gen đè nén bướu cùng các khám phá mới về sự sinh mạch ( angiogenesis ), chết tế bào theo lập trình (apoptosis), sự sửa chữa vốn liếng di truyền có thể giúp chúng ta có được những hiểu biết về cơ chế sinh ung từ đó làm cơ sở cho một liệu pháp mới: liệu pháp nhắm trúng đích (targeted therapy).

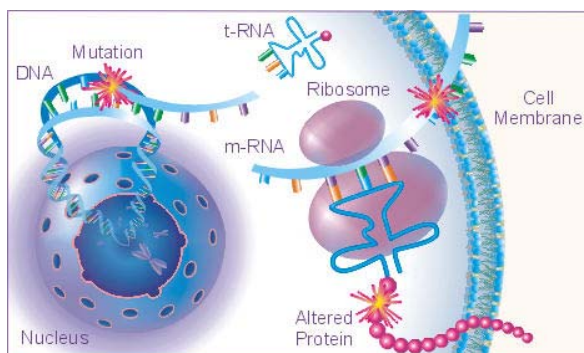
## II. GEN UNG BƯỚU

### 1. Đường dẫn truyền tín hiệu tế bào

Cùng với sự phát triển của công nghệ sinh học, vai trò của tiền gen sinh ung (proto-oncogen) với chức năng sinh lý điều hòa đường dẫn truyền tín hiệu để tế bào nhận các kích thích cho sự phân bào và chết theo lập trình được hiểu biết hoàn toàn.

Dựa vào vị trí trên đường dẫn truyền tín hiệu tế bào, người ta chia tiền gen sinh ung làm 4 phần:

- Các yếu tố tăng trưởng (growth factors)
- Các thụ thể của yếu tố tăng trưởng
- Các tín hiệu dẫn truyền (signal transducers) (Các Protein G tế bào chất)
- Các yếu tố sao chép nhân tế bào (transcription factors)



**Hình 1: Đường dẫn truyền tín hiệu yếu tố tăng trưởng.**

## Các giai đoạn của sự dẫn truyền tín hiệu tế bào

Các yếu tố tăng trưởng đến gắn vào các thụ thể đặc hiệu trên bề mặt tế bào. Sự gắn kết này làm thay đổi dạng của thụ thể và gây tác động vào phần thụ thể trong bào tương, do đó tín hiệu được hoạt hóa xuyên qua màng tế bào. Tín hiệu này lan truyền qua tế bào chất đến nhân và gắn vào điểm sao chép đặc biệt của DNA nhờ các phân tử trung gian gọi là Protein G. Tín hiệu này làm tế bào thay đổi tình trạng tăng sinh của nó, có thể chuyển từ tình trạng phân chia sang nghỉ ngơi hay chết qua cơ chế gây chết tế bào theo lập trình.

### 1.1. Yếu tố tăng trưởng

Các yếu tố tăng trưởng là các phân tử hóa học có trong máu hay trên bề mặt tế bào khác.

Ví dụ:

+ Yếu tố tăng trưởng xuất phát từ tiểu cầu ( Platelet Derived Growth Factor: PDGF ).

+ Yếu tố kích thích cụm (Colony Stimulating Factor: M-CSF )

### 1.2. Thụ thể yếu tố tăng trưởng

- Các thụ thể bao gồm 3 phần:

+ Phần ngoài màng tế bào: tạo một vị trí khuếch đại hóa học chỉ để gắn với các yếu tố tăng trưởng đặc hiệu.

+ Phần trong màng tế bào

+ Phần bên trong bào tương: là một phân tử có chức năng hoạt động thay đổi khi phần ngoài màng tế bào được gắn với yếu tố tăng trưởng, thông thường là một Tyrosin kinase.

- Sự đột biến thường làm tăng chức năng của Tyrosin kinase, làm nó gửi tín hiệu vào bào tương liên tục ngay cả khi không có yếu tố tăng trưởng gắn vào phần ngoài màng tế bào của thụ thể, dẫn đến việc tế bào tăng sinh độc lập với yếu tố tăng trưởng của nó.

### 1.3. Các Protein G tế bào chất (Các tín hiệu dẫn truyền)

- Các Protein G là một loại oncoprotein chuyển từ dạng không hoạt động thành hoạt động khi nhận tín hiệu từ phần trong bào tương của thụ thể yếu tố tăng trưởng.

### 1.4. Các yếu tố sao chép nhân tế bào

Khi các tín hiệu tế bào đến gắn vào vị trí sao chép nhân tế bào đặc hiệu sẽ làm thay đổi trạng thái kích thích phân chia tế bào.

Ví dụ:

+ Đột biến của tiền gen sinh ung myc sẽ gia tăng kích thích phân chia tế bào, thường gặp trong ung thư trẻ em (U nguyên bào thần kinh...).

Liệu pháp nhằm trúng đích ung thư đã phát triển đáng kể qua sự tiến bộ về sinh học ung thư, ngày càng hiểu nhiều cơ chế dẫn truyền tín hiệu điều hòa tế bào. Từ việc sử dụng kháng thể đơn dòng Trastuzumas (Herceptin) chống lại phần ngoài tế bào thụ thể erbB2 có giá trị trong điều trị ung thư vú di căn.

## 2. Chết tế bào theo lập trình

Chết tế bào theo lập trình là một kiểu chết tế bào, là một biến cố phụ thuộc vào năng lượng đã được lập trình (do đó gọi là chết theo lập trình). Đây là cơ chế quan trọng trong điều hòa tự nhiên trong cơ thể bình thường để duy trì cân bằng giữa tế bào sinh ra và chết đi. Ngoài ra, về mặt ung thư thì đây là cơ hội để sửa chữa thương tổn DNA của tế bào hay loại bỏ tế bào bị đột biến có tiềm năng sinh ung.

Cơ chế điều hòa chết tế bào theo lập trình rất phức tạp với sự tham gia của nhiều gen ngăn cản và thúc đẩy tiến trình này: P53, Bcl2.

Chết tế bào theo lập trình và ung thư: gia tăng số lượng tế bào không phù hợp là một trong các điểm mấu chốt của quá trình sinh ung. Điều này có thể là do gia tăng sự tăng sinh hay giảm tế bào chết.

### *3. Yếu tố tăng sinh mạch*

Người ta đã chứng minh rằng: các bướu đặc có kích thước 2 – 3mm vẫn ở trạng thái ngủ yên nếu không có mạch máu nuôi, các thương tổn tiền ung thư diễn tiến thành ung thư xâm lấn và các ổ di căn xa lệ thuộc vào sự sinh mạch.

Cơ chế sinh mạch trùng lặp trong sự xâm lấn và di căn của bướu. Các nhà nghiên cứu khuyên nên có sự phối hợp các chất kháng sinh mạch với hóa trị qui ước nhằm đem lại tác dụng làm chậm phát triển bướu và ngăn ngừa di căn xa.

### *4. Cơ chế tăng sinh dòng tế bào*

Khi một đột biến xảy ra ở gen tiền sinh ung sẽ tạo một dòng tế bào có ưu thế tăng sinh và sinh sản thành một clon tế bào bướu, khởi đầu cho một ung thư.

Có 3 kiểu đột biến làm tăng sinh một dòng tế bào:

+ Tế bào đột biến làm mất thụ thể yếu tố tăng trưởng: gây mất cơ chế kiểm soát ngược dẫn đến sản xuất nhiều yếu tố tăng trưởng. Sự tăng sinh này tự giới hạn bởi sự chênh lệch của số lượng yếu tố tăng trưởng và số lượng tế bào.

+ Tế bào đột biến sinh ra quá nhiều thụ thể yếu tố tăng trưởng và tăng nhạy cảm với kích thích tăng trưởng. Tế bào này và tế bào thế hệ sau của nó tăng sinh như là một bướu đơn clon, nếu lấy đi yếu tố tăng trưởng sẽ làm ngừng sự phát triển của bướu.

+ Tế bào đột biến sinh ra quá nhiều yếu tố tăng trưởng: tế bào này tự nhạy cảm với chính các yếu tố tăng trưởng của nó. Tế bào này và thế hệ sau của nó tăng sinh như một bươu đơn clon độc lập với yếu tố bên ngoài, đó là một bươu ác tính rõ.

### III. GEN ĐÈ NÉN BƯỚI

Gen đè nén bươu có vai trò làm chậm lại sự phân chia tế bào, nó hoạt động cùng với hệ thống sửa chữa AND cần thiết cho việc duy trì tính ổn định của vốn liếng di truyền

Gen đè nén bươu ở thể lặn, cả hai bản sao của gen phải bị đột biến mới không ngăn cản được sự tăng trưởng tế bào bị thương tổn.

Khi gen đè nén bươu bị đột biến, khiếm khuyết AND có thể được di truyền qua tế bào mầm và là nguyên nhân của các hội chứng di truyền dễ bị ung thư

Ví dụ:

+ Một số đột biến ở gene BRCA1 và BRCA2 liên quan đến tăng nguy cơ ung thư vú và ung thư buồng trứng

+ Các khối u của các cơ quan nội tiết trong bệnh đa u tuyến nội tiết (multiple endocrine neoplasia - MEN thể 1, 2a, 2b)

+ Hội chứng Li-Fraumeni (sarcoma xương, ung thư vú, sarcoma mô mềm, u não) do đột biến của p53

+ Hội chứng Turcot (u não và polyp đại tràng)

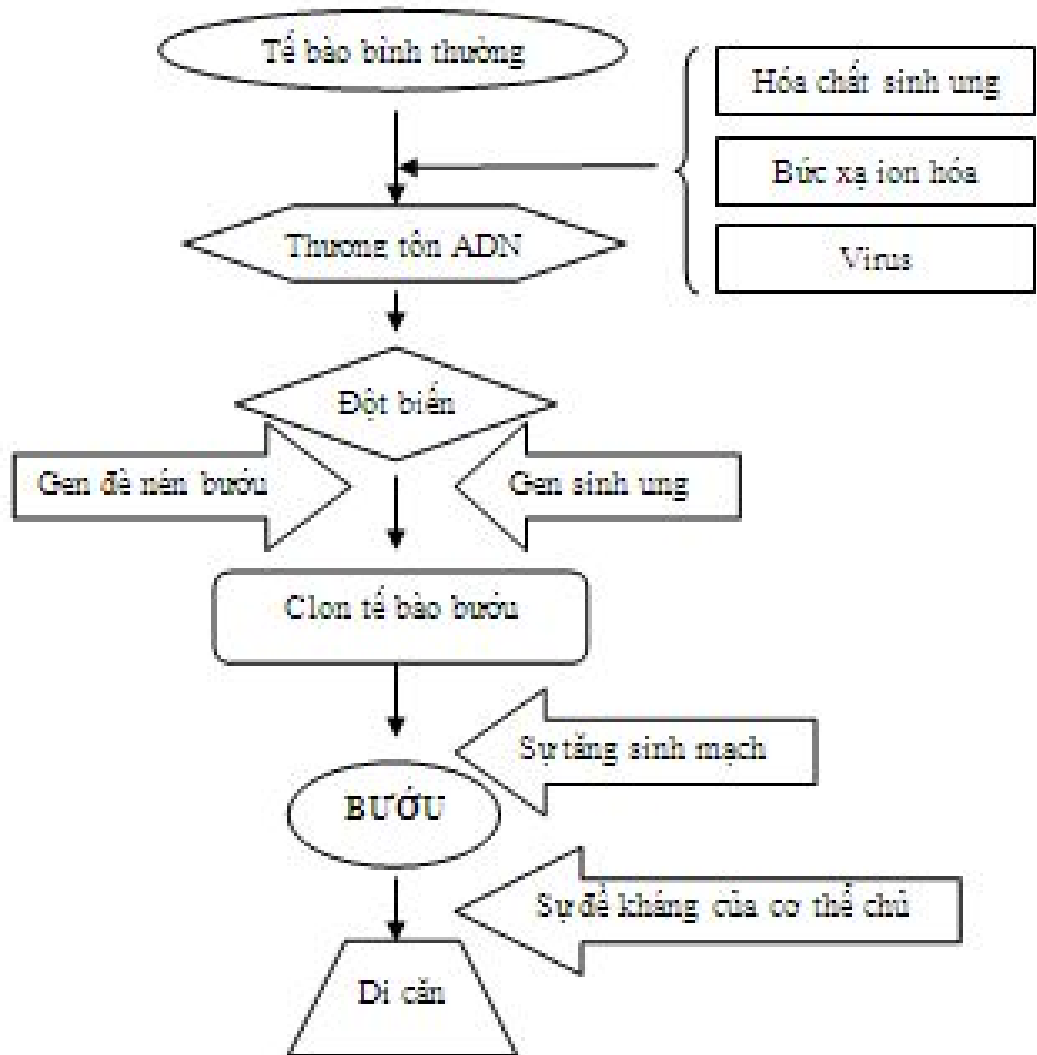
+ Bệnh polyp tuyến gia đình là một đột biến di truyền trong gene APC dẫn đến phát triển sớm ung thư đại tràng

+ U nguyên bào võng mạc trẻ em là ung thư di truyền

#### IV. CƠ CHẾ SINH UNG

Ung thư có bản chất là sự đột biến không sửa chữa được trong ADN do sự tác động của các yếu tố sinh ung ( hóa học, bức xạ, virus...).

Khởi đầu của cơ chế sinh ung là sự hoạt hóa gen sinh ung và sự đột biến mất dị hợp tử của gen ức chế bướu. Tạo sự tăng sinh ưu thế của một dòng tế bào ác tính và phát triển bền vững trong cơ thể nhờ sự tăng sinh mạch, chiến thắng hệ thống miễn dịch của cơ thể chủ để có thể xâm lấn rộng và di căn xa.



Hình 2: Sơ đồ cơ chế sinh ung



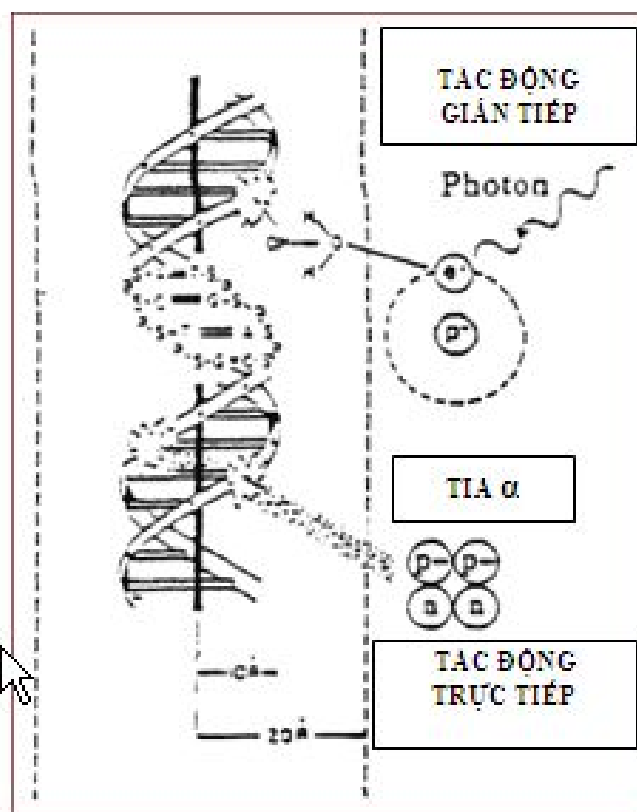
## V. CÁC GIAI ĐOẠN TIẾN TRIỂN CỦA UNG THƯ.

### 1. Giai đoạn khởi phát

Bắt đầu từ tế bào gốc do tiếp xúc với các tác nhân gây đột biến, làm thay đổi không phục hồi của tế bào.

Quá trình diễn ra nhanh và hoàn tất trong một vài giây và không thể đảo ngược được. Tuy nhiên người ta chưa xác định được ngưỡng gây khởi phát.

Trong cuộc đời một con người thì có nhiều tế bào trong cơ thể có thể trải qua quá trình khởi phát, nhưng không phải tất cả các tế bào đều phát sinh bệnh. Đa số các tế bào khởi phát hoặc là không tiến triển, hoặc là chết đi, hoặc là bị cơ chế miễn dịch vô hiệu hóa.



Hình 3: Tác nhân đột biến làm thay đổi không hồi phục DNA

## 2. Giai đoạn tăng trưởng, thúc đẩy, chuyển biến

Đây là các giai đoạn sau giao đoạn khởi phát; bao gồm sự chọn lọc dòng tế bào, sự thay đổi thể hiện ở gen, sự tăng sinh của tế bào khởi phát. Sự tăng sinh của tế bào ung thư còn ở mức độ nhỏ, cư trú ở một mô nhỏ nào đó.

## 3. Giai đoạn lan tràn

Tiếp theo các giai đoạn trên, ung thư có thể chuyển sang giai đoạn lan tràn. Giai đoạn này có thể ngắn vài tháng và cũng có thể kéo dài vài năm. Ở giai đoạn này khối u bành trướng, gia tăng có thể từ 100 tế bào đến 1 triệu tế bào. Tuy nhiên vẫn còn quá nhỏ để phát hiện bằng phương pháp phân tích được.



**Hình 4: Khoảng cách thời gian giữa hút thuốc lá và ung thư phổi**

#### 4. Giai đoạn tiến triển - xâm lấn- di căn

##### 4.1. Giai đoạn tiến triển

Đặc trưng của giai đoạn này là sự tăng lên của kích thước khối u. Ở người bình thường số lượng tế bào được tạo ra bằng số tế bào chết và luôn giữ ở mức hằng định (khoảng 1012 triệu tế bào chết mỗi ngày và cần được thay thế)

Khi bị ung thư, tế bào sinh sản vô hạn độ dẫn đến sự phá vỡ mức hằng định.

Trong giai đoạn tiến triển, chia ra hai giai đoạn nhỏ.

+ Giai đoạn tiền lâm sàng: đây là giai đoạn đầu, có thể rất ngắn vài tháng như u lympho Burkitt, cũng có thể kéo dài nhiều năm: Ung thư trực tràng, ung thư phổi, bàng quang, giai đoạn này có thể kéo dài 15- 20 năm, có khi 40, 50 năm, chiếm 75% thời gian phát triển của bệnh. Tuy chưa có biểu hiện lâm sàng, nhưng cũng có thể phát hiện dựa vào các xét nghiệm cận lâm sàng.

+ Giai đoạn lâm sàng: Trên lâm sàng chỉ phát hiện khi khối u có kích thước trên 1cm<sup>3</sup> (khoảng 1 tỷ tế bào), cần phải có 30 lần nhân đôi.

##### 4.2. Giai đoạn xâm lấn và di căn

###### 4.2.1. Giai đoạn xâm lấn

Tổ chức ung thư xâm lấn nhờ các đặc tính:

- Tính di động của tế bào ung thư.
- Khả năng tiêu diệt ở các mô kế cận.
- Mất sự ức chế tiếp xúc của tế bào.

#### 4.2.2. Giai đoạn di căn theo các đường:

- Bạch mạch: gặp nhiều trong ung thư biểu mô. Đầu tiên có thể lan tràn theo đường bạch mạch tại chỗ và đôi khi làm tắc, rồi lan đến bạch mạch vùng. Di căn thường từ gần đến xa, qua các trạm hạch, có khi nhảy cóc.

- Di căn theo đường kề cận: các tế bào ung thư đi theo các mạch máu và thần kinh, theo lối ít khi bị cản trở như: ung thư dạ dày lan qua lớp thanh mạc vào ổ bụng, đến buồng trứng...

- Theo đường máu: gặp nhiều trong ung thư liên kết. Khi đi theo đường máu, tế bào kết thúc ở mao mạch và tăng trưởng ở đó. Các kiểu lan tràn theo đường máu:

+ Kiểu phổi ( kiểu I ): Từ một ung thư phế quản-phổi, các tế bào bấu đi qua tĩnh mạch phổi, vào tim trái, rồi vào đại tuần hoàn để cho các di căn khắp nơi ( gan, não, xương, thận, thượng thận...)

+ Kiểu gan ( kiểu II ): Từ một ung thư gan, các tế bào ác tính đi vào tĩnh mạch trên gan, tĩnh mạch chủ dưới, tim phải, rồi vào phổi tạo thành các di căn ở phổi. Sau đó, các tế bào này có thể đi vào đại tuần hoàn và là nguồn gốc của các di căn kiểu phổi.

+ Kiểu tĩnh mạch chủ ( kiểu III ): Từ những ung thư của các cơ quan không dẫn lưu bởi hệ thống cửa như: tử cung, thận, ... các tế bào ung thư đi qua tĩnh mạch chủ, đến thẳng phổi, rồi sau đó đi vào đại tuần hoàn như di căn kiểu I.

+ Kiểu tĩnh mạch cửa ( kiểu IV ): Từ các ung thư của ống tiêu hóa, các tế bào ác tính di chuyển đến gan, cho di căn gan. Từ đó, đến phổi ( cho di căn kiểu II ) rồi vào đại tuần hoàn ( cho di căn kiểu I ).

## **CÂU HỎI KIỂM TRA ĐÁNH GIÁ**

1. Bản chất và các tính chất đặc trưng của tế bào ung thư ?
2. Vai trò của gen tiền sinh ung trong đường dẫn truyền tín hiệu tế bào ? Ứng dụng trong điều trị bệnh ung thư ?
3. Các kiểu tăng sinh dòng tế bào ?
4. Cơ chế bệnh sinh của bệnh ung thư ?
5. Các giai đoạn của quá trình diễn tiến tự nhiên bệnh ung thư ?

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

### **I. TÀI LIỆU TIẾNG VIỆT**

1. ĐH Y Hà Nội, 1999. Bài giảng ung thư học, NXB Y học, trang 17-28
2. Lê Đình Roanh, 2001. Bệnh học các khối u, NXB Y học, trang 45-87
3. Nguyễn Chấn Hùng và CS. 1986. Diễn biến tự nhiên của bệnh ung thư, trong Ung thư học lâm sàng, tập I, tái bản lần thứ nhất, Trường Đại học Y dược Tp HCM, trang 79-112.
4. UICC, 1995. Ung thư học lâm sàng, trang 1-45.

### **II. TÀI LIỆU TIẾNG ANH**

1. Ellis L. M, Fidler I, 1996. J Angiogenesis and Metastasis – Eur. J. Cancer; 32: 2451 – 2461.
2. Kastan MB, Skapek SX, 2001. Molecular biology of Cancer: The cell cycle in Cancer: Principles and Practice of Oncology 7th edition J.B. Lippincott Co. Philadelphia, chapter 6, 91 – 109.
3. Krontiris, T. G 1995. Oncogenes – N. Engl J. med. 333: 303 – 306.
4. Reed J.C, 1997. Dysregulation of Apoptosis in Cancer. J. clin Oncol 17: 2941-2953.
5. Reed J. C, 1999. Dysregulation of Apoptosis in Cancer. J. clin Oncol 17: 2941 – 2953.

6. Sandal T, 2002. Molecular aspects of the mammalian cell cycle and cancer *The oncologist*, 7: 73 – 81.
7. Vincent T.De Vita, 2001. *Principles & Practice of Oncology*, pages 98-112.
8. Weiberg R. A, 2001. *Cancer Biology and Therapy Road Ahead – Cancer Biology & Therapy*:38

## Chương IV

# NGUYÊN NHÂN UNG THƯ

### Mục tiêu học tập

1. Kể được các nguyên nhân phổ biến trong môi trường gây ung thư.
2. Xác định được những nguyên nhân có thể dự phòng được để cho những lời khuyên bổ ích dự phòng ung thư.

### I. ĐẠI CƯƠNG

Hiện nay tỷ lệ mắc bệnh ung thư dự báo ngày càng tăng và kết quả chữa khỏi bệnh vẫn còn hạn chế do đa số phát hiện ở giai đoạn muộn. Một số ung thư ngay cả ở giai đoạn sớm cũng không phải chữa lành bệnh. Vì vậy, cách lý tưởng nhất là phải biết cách dự phòng ung thư.

Nguyên nhân sinh ung thư rất đa dạng, ngoài một số tác nhân đã được biết rõ gây ung thư như thuốc lá, amian.. vẫn còn nhiều nguyên nhân gây ung thư đang được nghiên cứu.

Nghiên cứu nguyên nhân ung thư không chỉ dựa trên sự hiểu biết các quá trình sinh học liên quan đến bệnh tật mà còn dựa vào bằng chứng dịch tễ học mô tả và phân tích bao gồm sự giải thích những khác biệt quan sát được về tần suất của một số loại ung thư theo giới tính, tuổi tác, hoàn cảnh kinh tế xã hội và địa dư.

Ngày nay nhờ những tiến bộ vượt bậc của khoa học, đặc biệt trong lĩnh vực sinh học phân tử người ta biết rõ ung thư do nhiều nguyên nhân sinh ra. Một tác nhân sinh ung thư có thể gây ra một số loại ung thư và ngược lại một loại ung thư có thể do nhiều nguyên nhân khác nhau. Hiểu biết về các yếu tố nguy cơ gây ung thư giúp dự báo nguy cơ mắc ung thư để có các biện pháp sàng lọc phát hiện sớm, giáo dục và tư vấn sức khỏe. Nguyên nhân sinh ung thư gồm 2 nhóm chính là các yếu tố môi trường và tác nhân di truyền.

### II. CÁC NGUYÊN NHÂN MÔI TRƯỜNG

Vai trò của các yếu tố sinh ung thư ở người có trong môi trường đã được biết đến cách đây hơn 200 năm nhờ các phát hiện của một bác sĩ người Anh tên là Percival Pott về sự gia tăng ung thư da bìu ở những người thợ nạo ống khói vào những năm 1775. Kể từ đó, các bằng chứng về yếu tố môi trường gây ung thư được ghi nhận

ngày càng nhiều. Ngày nay, người ta đã biết nhiều loại ung thư gây ra do yếu tố môi trường bao gồm các tác nhân vật lý, hóa học, sinh học. Chúng tác động từ ngoài vào gây nên những đột biến của tế bào và sinh ung thư.

### *1. Tác nhân vật lý*

Chủ yếu là bức xạ ion hóa và tia cực tím.

#### 1.1. Bức xạ ion hóa

Nguồn tiếp xúc tia phóng xạ tự nhiên chủ yếu từ các tia vũ trụ, đất hoặc các vật liệu xây dựng. Nguồn tiếp xúc phóng xạ nhân tạo chủ yếu là trong chẩn đoán Y khoa. Tỷ lệ tất cả ung thư do tia phóng xạ rất thấp (khoảng 2% - 3%).

Các bằng chứng dịch tễ học:

- + Các nhà Xquang đầu tiên đã không tự che chắn nên thường bị ung thư da và bệnh bạch cầu.
- + Ung thư tuyến giáp gia tăng rõ ở những người điều trị tia xạ vào vùng cổ lúc còn trẻ.
- + Ngày nay người ta thấy rằng bệnh phổi ở các thợ mỏ vùng Joachimstal (Tiệp Khắc) và Schneeberg (Đức) quan sát được từ thế kỷ 16, chính là ung thư phổi do sự hiện diện của quặng đen có tính phóng xạ trong các mỏ.
- + Nguy cơ ung thư phổi tăng cao trong các nghiên cứu về thợ mỏ Uranium và thợ mỏ đá cứng dưới lòng đất phải tiếp xúc với khí radon vì lý do nghề nghiệp.
- + Nghiên cứu những người sống sót trong vụ nổ bom nguyên tử ở Hiroshima và Nagasaki ở Nhật Bản năm 1945 đã cho thấy tăng nguy cơ nhiều loại ung thư đặc biệt ung thư máu thể tủy cấp.
- + 10 năm sau sự cố rò rỉ tia phóng xạ ở Chernobyl 1986, người ta nhận thấy tỷ lệ ung thư gia tăng mạnh, trong đó đặc biệt trẻ em bị ung thư tuyến giáp tăng gấp 10 lần.

Quá trình phóng xạ đã bắn ra các hạt làm ion hóa các thành phần hữu cơ của tế bào tạo ra các gốc tự do. Chính các gốc tự do này tác động lên các base của ADN làm rối loạn các gen tế bào tạo ra các biến dị và đột biến gây ung thư, quái thai và dị tật.



Tác động của tia phóng xạ gây ung thư ở người phụ thuộc vào 3 yếu tố quan trọng:

- + Tuổi tiếp xúc càng nhỏ càng nguy hiểm nhất là bào thai và trẻ nhỏ.
- + Môi liên hệ liều đáp ứng: phơi nhiễm càng cao và càng kéo dài thì nguy cơ càng tăng.
- + Cơ quan bị chiếu xạ: các cơ quan như tuyến giáp, tủy xương rất nhạy cảm với tia xạ.

## 1.2. Bức xạ cực tím

Tia cực tím có trong ánh sáng mặt trời gồm 3 loại A, B và C gây bỏng da, ung thư da, loét giác mạc và đục thủy tinh thể. Càng gần xích đạo tia cực tím càng mạnh. Tia C gây đột biến mạnh nhất nhưng được lọc bởi tầng ozon. Tia B kích thích các tế bào da tạo ra sắc tố melanin làm rám nắng và đỏ da và tác động trực tiếp lên ADN làm lớp da lão hóa sớm và tế bào bị biến đổi thành ung thư. Tia A do bước sóng dài nên ít gây ung thư da hơn.

Các bằng chứng dịch tễ học cho thấy những người làm việc ở ngoài trời thường có tỷ lệ ung thư tế bào đáy và tế bào vảy của da khu trú ở vùng đầu, cổ cao hơn những người làm việc trong nhà. Đối với những người da trắng sống ở vùng nhiệt đới tỷ lệ ung thư hắc tố cao hơn hẳn người da màu.

Cần phải lưu ý trào lưu tắm nắng thái quá của người da trắng gây bỏng nắng và tăng nguy cơ ung thư da.

Hiện nay tầng ozon ngày càng mỏng đi do ngày càng có nhiều chất thải độc hại từ mặt đất, sự phun của núi lửa làm hủy hoại tầng ozon đã làm tăng cả về cường độ lẫn biên độ tiếp xúc với tia cực tím. Kết quả dự báo sẽ gia tăng tần suất mới mắc của ung thư da cũng như một số bệnh khác trong tương lai.

## 2. Tác nhân hóa học

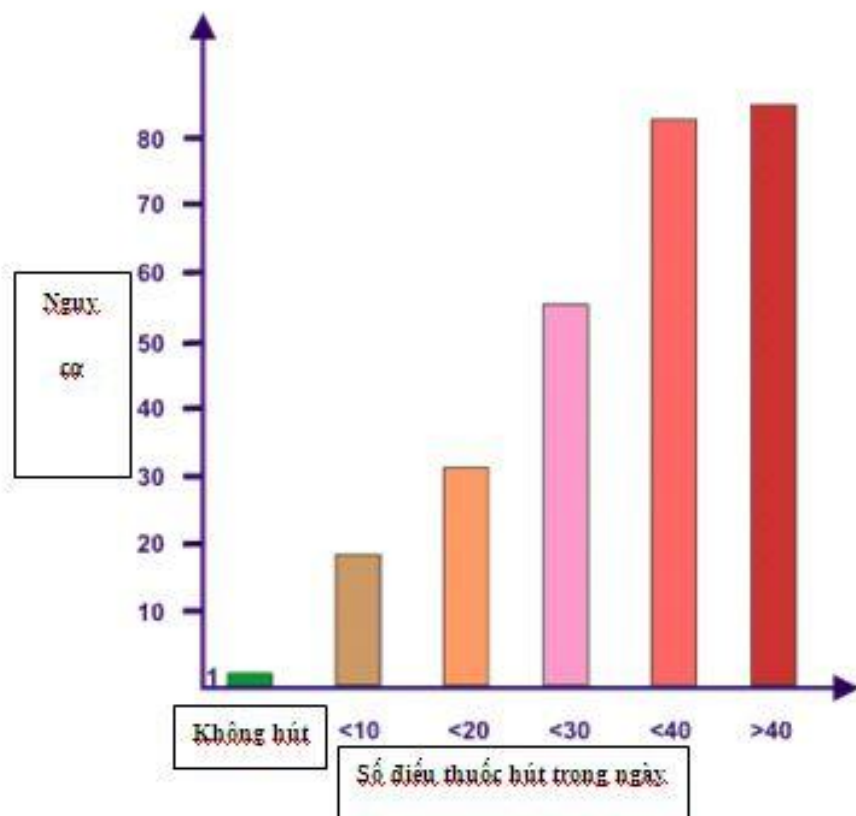
### 2.1. Thuốc lá

Vai trò của thuốc lá gây ung thư đã được chứng minh rõ ràng bằng:

- + Các nghiên cứu dịch tễ học
- + Nghiên cứu các thành phần của thuốc lá,
- + Phát hiện các tổn thương di truyền đặc thù ở các tế bào ung thư và tế bào bình thường ở người hút thuốc lá,

+ Hiểu biết về sự chuyển hóa của các amine có trong thuốc lá.

Các nghiên cứu dịch tễ học đã chứng minh rằng những người hút thuốc lá có nguy cơ mắc các ung thư phổi, thanh quản, khoang miệng, thực quản và bàng quang. Những ung thư này ít gặp ở những người không hút thuốc lá. Quan sát cũng nhận thấy một số ung thư khác cũng đang gia tăng ở những người hút thuốc lá: ung thư tụy, thận, mũi họng, dạ dày và ung thư máu.



Thành phần của khói thuốc lá: Có trên 4000 hóa chất có trong khói thuốc lá trong đó 43 chất gây ung thư đã được nhận biết. Các chất này chủ yếu là:

+ Các hydrocarbon thơm đa vòng: được tạo ra đốt cháy thuốc lá không hoàn toàn hay trong các khói và bụi công nghiệp

+ Nitrosamine: là chất gây ung thư mạnh nhất ở động vật thí nghiệm và có vai trò chủ yếu trong ung thư phổi, thực quản, tụy, miệng khi hút thuốc.

+ Hydrocarbon dị vòng: có trong nhựa thuốc lá là những chất gây biến dị mạnh và sinh ung thư ở nhiều cơ quan khác nhau như gan, phổi...

+ Benzene

+ Polonium-210 có hoạt tính phóng xạ

Trình bày đầu tiên về mối liên quan giữa hút thuốc và tăng tỷ lệ ung thư phổi được biết đến từ một nghiên cứu ca-đối chứng ở Đức năm 1939. Từ đó người ta đã thực hiện nhiều cuộc nghiên cứu ca - đối chứng của hút thuốc với ung thư phổi tăng gấp 10 lần ở những người hút thuốc so với những người không hút thuốc.

Về sau nhờ vào các thống kê của Doll ở Anh người ta mới khẳng định thuốc lá là nguyên nhân của khoảng 90% ung thư phế quản. Tính chung thuốc lá gây ra khoảng 30% các loại ung thư chủ yếu là ung thư phế quản và một số ung thư vùng mũi họng, ung thư đường tiết niệu. Ngoài chất Nicotin, trong khói thuốc lá chứa rất nhiều chất Hydrocarbon thơm, trong đó chất 3-4 Benzopyren là chất gây ung thư trên thực nghiệm. Tuy nhiên cơ chế sinh ung thư của thuốc lá còn được tiếp tục nghiên cứu.

Ngoài ra hút được xem là nguyên nhân của nhiều bệnh phổ biến ngoài ung thư như bệnh mạch vành, bệnh tất nghẽn phổi mạn tính do thuốc lá...

Những bằng chứng gần đây cho thấy nguy cơ ung thư phổi gia tăng ở những người không hút thuốc khi họ thường xuyên tiếp xúc với khói thuốc thải ra từ người hút thuốc (ví dụ khói thuốc của những người hút thuốc trong nhà).

## 2.2. Chế độ ăn uống và các chất gây ô nhiễm thực phẩm

Người ta nhận thấy có sự khác nhau giữa tỷ lệ ung thư đường tiêu hóa theo vùng địa lý và theo thói quen ăn uống. Những thay đổi nhanh chóng về tỷ lệ ung thư dạ dày (giảm) và tỷ lệ ung thư đại tràng (tăng) ở thể hệ người Nhật đầu tiên di cư sang Mỹ là bằng chứng rõ ràng rằng những thay đổi môi trường và chế độ ăn uống làm thay đổi nguy cơ của các loại ung thư này.

Lạm dụng rượu gây ung thư: Lạm dụng rượu là nguyên nhân làm tổn hại sức khỏe của nhân loại. Hằng năm người ta nhận thấy khoảng 15-30% số bệnh nhân nhập viện là do tác hại của rượu. Uống rượu nhiều làm tăng tỷ lệ

ung thư cao chỉ sau thuốc lá. Nghiện rượu liên quan đến các ung thư vùng miệng, họng, thanh quản, thực quản và gan. Càng tiêu thụ nhiều rượu thì nguy cơ ung thư càng cao và ngược lại nguy cơ giảm nếu hạn chế uống rượu.

Chất béo và thịt: Các nghiên cứu cho thấy với chế độ ăn uống giàu chất béo động vật làm tăng nguy cơ ung thư vú và ung thư đại trực tràng. Ở các nước phát triển, nơi tiêu thụ nhiều thịt người ta thấy tỷ lệ ung thư đại tràng cao có ý nghĩa. Ngược lại, chế độ ăn nhiều trái cây và rau xanh, quả chín và nhiều sợi thực vật cho thấy làm giảm tỷ lệ ung thư đại trực tràng. Tỷ lệ một số loại ung thư khác như ung thư hạ họng thanh quản, thực quản, phổi và vú cũng giảm nhẹ.

Những chất gây ô nhiễm và chất phụ gia trong thực phẩm: Thịt cá hong khói và ướp muối, các loại mắm và dưa muối có rất nhiều muối Nitrat và Nitrit. Nitrat, Nitrit và Nitrosamin làm tăng nguy cơ ung thư thực quản và dạ dày. Nitrosamin là chất gây ung thư khá mạnh trên thực nghiệm. Ngày nay ở các nước giàu nhờ các tiến bộ về bảo quản thực phẩm rau và thực phẩm tươi sống bằng các hầm lạnh, gian hàng lạnh, tủ lạnh đã làm giảm các thực phẩm có chứa muối Nitrat và Nitrit. Tỷ lệ ung thư dạ dày ở các nước này càng giảm xuống rõ rệt.

Thực phẩm mốc gây ung thư: Gạo, lạc là hai loại thực phẩm dễ bị mốc. Nấm mốc *Aspergillus flavus* thường có ở gạo, lạc mốc tiết ra độc tố aflatoxin, chất này gây ra ung thư tế bào gan nguyên phát. Sự đột biến gen P53 được tìm thấy trong 53% các trường hợp ung thư tế bào gan nguyên phát ở các khu vực có độc tố aflatoxin trong thực phẩm.

Các thực phẩm bị ô nhiễm do thuốc trừ sâu có thể gây cơn bùng phát ngộ độc cấp tính. Tuy nhiên ngày nay người ta chưa xác định được mối liên hệ giữa hiện tượng này với các bệnh ung thư.

### 2.3. Các ung thư liên quan đến nghề nghiệp

Theo các nghiên cứu ở Pháp, phơi nhiễm nghề nghiệp có thể gây ra khoảng 3% tử vong do ung thư. Các nghiên cứu ở Mỹ những năm gần đây có tỷ lệ cao hơn do phơi nhiễm với các chất như amian, arsen, nickel, chrome, benzene và các sản phẩm của công nghiệp hóa dầu. Tuy nhiên phơi nhiễm nghề nghiệp là khó đánh giá do có sự phối hợp với các yếu tố khác như thuốc lá và rượu.

Tác nhân sinh ung quan trọng nhất trong việc gây bệnh ung thư nghề nghiệp chủ yếu là các hóa chất và ít gặp hơn là các tác nhân khác như vi rút, bức xạ ion hóa. Việc đánh giá ung thư nghề nghiệp trong dân số chỉ mang tính chất tương đối. Một công trình nghiên cứu ở Mỹ cho thấy rằng 4% ung thư có liên quan đến nghề nghiệp. Một số đánh giá của các quốc gia công nghiệp hóa khác thấy tỷ lệ này thay đổi từ 2-8%... ở các nước đang phát triển và các nước mới công nghiệp hóa tỷ lệ ung thư do nghề nghiệp chưa được đánh giá một cách rõ ràng. Các ung thư nghề nghiệp thường xảy ra ở các hệ cơ quan tiếp xúc trực tiếp với các nhân sinh ung thư hay với các chất chuyển hóa còn hoạt tính của các tác nhân này.

Pott (1775) lần đầu tiên đã mô tả tỷ lệ ung thư biểu mô da bìu cao hơn ở những người thợ cạo ống khói, ông đã gợi ý mối liên quan với nghề nghiệp và cho rằng mồ hôi là nguyên nhân. Hắc ín và các dẫn xuất của chúng có trong dầu mỡ cũng được xem là các chất sinh ung thư. Tần suất ung thư da cao ở những người thợ đánh sợi và thợ máy là do họ sử dụng những thiết bị được bôi trơn bằng dầu mỡ có chất hydrocarbon thơm là dẫn xuất từ anthracene.

Ung thư nghề nghiệp thường hay gặp nhất ngày nay là ung thư đường hô hấp. Người ta đã xác định một số hóa chất hay hỗn hợp hóa chất trong môi trường nghề nghiệp có liên quan nhân quả với bệnh ung thư phổi. Cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế IARC đã đánh giá 10 hóa chất hay hỗn hợp khác như là khói thải của động cơ Diesel, beryllium và các hỗn hợp của nó, tinh thể silica, cadmium và các hợp chất của nó có khả năng sinh ung thư ở người. Amian có lẽ là chất quan trọng nhất gây ung thư phổi do nghề nghiệp. Hít bụi (amian) sẽ gây xơ hóa phổi lan tỏa (asbertosis). Các nghiên cứu từ nhiều nơi trên thế giới cho thấy số công nhân chết do nhiễm asbestos (asbertosis) thì tỷ lệ ung thư phổi hiện diện từ 20-50% trường hợp trong đó bướu trung mô màng phổi chiếm tỷ lệ cao (thậm chí thời gian tiếp xúc không dài).

Ung thư bàng quang cũng là một trong các ung thư nghề nghiệp thường gặp nhất. Bắt đầu từ giữa thế kỷ XIX. Công nghiệp nhuộm azo đã phát triển nhanh chóng. Vào cuối thế kỷ này những trường hợp ung thư bàng quang đầu tiên đã được phát hiện ở các thợ thường tiếp xúc với chất Anilin. Chất Anilin tự nó không sinh ra ung thư ở người và động vật nhưng Anilin có chứa nhiều tạp chất 4-amindiphenyl có tính sinh ung thư. Các chất chính gây ra ung thư bàng quang trong kỹ nghệ sản xuất anilin là Benzidine, 2 naphthylamine và 4-aminodiphenyl.

Hít thở Benzen có thể làm ức chế tủy xương và gây ra chứng thiếu máu bất sản, nếu tiếp xúc Benzen với mức độ cao sẽ gây ra bệnh ung thư bạch cầu tủy cấp. Ngoài ra nó có thể gây ra bệnh đa u tủy xương và u lympho ác tính. Sarcoma phần mềm ở công nhân tiếp xúc với chất diệt cỏ có gốc phenoxy; ung thư thanh quản gặp ở các công nhân tiếp xúc với hơi acid vô cơ mạnh và ung thư các xoang cạnh mũi gặp ở công nhân tiếp xúc với formaldehyd.

Cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế đã liệt kê 100 loại hóa chất có thể gây ra ung thư biểu mô và các Sarcoma ở các súc vật thí nghiệm. Một số hóa chất này có thể gây ung thư nghề nghiệp nhưng phần lớn còn lại cho đến nay vẫn chưa có bằng chứng.

#### 2.4. Hóa trị liệu

Điều trị hóa chất chống ung thư có thể gây ra tổn thương ADN và sinh ung thư. Ngày nay nhờ phát hiện sớm ung thư và sử dụng nhiều phương pháp điều trị hiệu quả nên thời gian sống thêm kéo dài hơn. Một số ung thư điều trị khỏi nhờ phát hiện ở giai đoạn chưa xâm lấn. Vì vậy vai trò sinh ung thư do hóa chất cần phải được cân nhắc và có biện pháp sàng lọc ở những đối tượng này.

**Bảng 1: Ung thư liên quan đến một số thuốc thường sử dụng trên lâm sàng**

<b>Tác nhân</b>	<b>Các chỉ định</b>	<b>Các ung thư phối hợp</b>
Cyclophosphamide	Ung thư các loại	UT bàng quang, UT máu thể tủy cấp
Melphalan	Đa u tủy	UT máu thể tủy cấp
Azathioprine, cyclosporine	Bệnh nhân ghép tủy dị gen	U lymphô ác không Hodgkin, ung thư da
Nitrogen mustard, procarbazine	Ung thư các loại	UT máu thể tủy cấp
Diethylstilbestrol	Phụ nữ	UT âm hộ, UT cổ tử cung
Hoạt chất có chứa phenacetin	Điều trị chống đau	Ung thư bết thận

Bảng liệt kê các loại thuốc hay sử dụng có nguy cơ gây ung thư. Nguy cơ gây ung thư do thuốc gia tăng phụ thuộc vào các yếu tố:

- Tuổi sử dụng: tuổi càng trẻ càng tăng nguy cơ.
- Thời gian tiềm tàng giữa sử dụng thuốc và phát triển ung thư trung bình từ 5 đến 10 năm ngắn hơn so với 40 đến 50 năm trong phơi nhiễm hóa chất công nghiệp.
- Và sự hiện diện của các yếu tố cùng sinh ung thư như thuốc lá và phơi nhiễm phóng xạ

Thuốc gây ung thư nhiều nhất là các thuốc chống ung thư vì các loại thuốc này đã được chứng minh gây ung thư thực nghiệm và các loại ung thư chủ yếu là ung thư máu và các loại u lymphô ác. Ung thư máu thể tủy cấp là biến chứng hiếm của các thuốc nhóm alkyl. Suy giảm miễn dịch do hóa trị, thuốc ức chế miễn dịch, AIDS làm tăng nguy cơ mắc u lymphô ác do nhiễm EBV.

Ngày nay, có nhiều thuốc chống ung thư hiện đại có hiệu quả nên thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư kéo dài hơn và nhiều loại ung thư có thể chữa khỏi do được phát hiện sớm và sử dụng hóa trị đa phương thức nên vai trò sinh ung thư do thuốc ngày càng được chú ý để có các biện pháp sàng lọc và phát hiện sớm các ung thư thứ hai nay.

### *3. Các tác nhân sinh học*

Các tác nhân sinh học ung thư chủ yếu là virus và một số trường hợp có vai trò của ký sinh trùng và vi khuẩn.

#### *3.1. Virus sinh ung thư.*

Các oncogen đầu tiên được phát hiện ở virus. Sau đó người ta phát hiện virus tích hợp vào ADN của tế bào vật chủ bình thường và điều hòa sự tăng sinh tế bào mầm. Các virus sinh ung thư này gây nên ung thư bằng cách hoạt hóa gen bình thường đó bên trong tế bào chủ.

Có 4 loại virus sinh ung thư ở người đã được mô tả.

- Virus Epstein – Barr (EBV):

+ Loại virus này được Epstein và Barr phân lập đầu tiên ở bệnh nhân ung thư hàm dưới của trẻ em vùng Uganda, về sau người ta còn phân lập được loại virus này trong ung thư vòm mũi họng, bệnh gặp nhiều ở các nước ven Thái Bình Dương đặc biệt là Quảng Đông, Trung Quốc và một số nước Đông Á trong đó có Việt Nam.

+ Virus Epstein-Barr thuộc họ Herpes được cho có vai trò bệnh sinh của 4 loại UT:

U lymphô Burkitt.

Các u lymphô tế bào B ở những người suy giảm miễn dịch, đặc biệt ở những bệnh nhân HIV-AIDS và ghép cơ quan.

Một số trường hợp bệnh Hodgkin.

Ung thư biểu mô vòm họng.

- Ung thư gan và viêm gan siêu vi :

+ Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy viêm gan siêu vi B (HBV) có mối liên hệ với ung thư gan nguyên phát (HCC). HCC thường gặp ở những vùng như Châu Phi, Đông Nam Á và Trung Quốc. Có 80% trường hợp HCC liên quan đến nhiễm virus viêm gan siêu vi B. Virus viêm gan B thuộc loại virus ADN, xâm nhập vào cơ thể gây viêm gan cấp, kể cả nhiều trường hợp thoáng qua. Tiếp theo là thời kỳ viêm gan mãn không có triệu chứng. Tổn thương này sẽ dẫn đến xơ gan toàn bộ và ung thư tế bào gan. Ngoài ra xơ gan đã làm cho tiên lượng của bệnh ung thư gan xấu đi rất nhiều.

Phát hiện những người mang virus bằng xét nghiệm HBsAg (+). Sự liên hệ giữa virus viêm gan siêu vi B và ung thư tế bào gan đã dẫn đến ung thư gan có thể phòng tránh được bằng cách sử dụng vaccine phòng viêm gan B.

+ Viêm gan siêu vi C (HCV): Mặc dù mới được ghi nhận là gây ra viêm gan không A, không B. người ta đã ghi nhận rằng tần suất ung thư gan nguyên phát gia tăng gần đây trong một phần của người dân Nhật là do có sự nhiễm virus viêm gan C một cách thường xuyên. Viêm gan do virus viêm gan A không liên hệ với HCC.

- Virus gây u nhú (HPV) typ 16-18, -33, 39: lây truyền qua đường sinh dục. Loại này được coi là có liên quan đến các ung thư vùng âm hộ, âm đạo và cổ tử cung. Hiện nay đã có vaccine phòng bệnh.



- Virus sinh u ARN: Mặc dù các nghiên cứu về retrovirus đã giúp hiểu rõ hơn về cơ sở phân tử của ung thư nhưng chỉ có một loại retrovirus ở người, virus gây bệnh bạch cầu tế bào T ở người type I ( HTLV-1: Human T cell Leukemia Virus type I) được khẳng định chắc chắn là nguyên nhân gây ung thư. HTLV 1 gây bệnh bạch cầu tế bào/u lymphô tế bào T thành dịch ở một số vùng của Nhật Bản và Caribê nhưng cũng phát tán ở một số vùng khác.

### 3.2. Ký sinh trùng và vi trùng

- Mối tương quan giữa ký sinh trùng và bệnh ung thư được biết nhiều nhất là tình trạng nhiễm Schistosoma với ung thư bàng quang và giữa nhiễm sán lá với ung thư ống mật. Người ta tìm thấy nhiều nhất ở Ai Cập, Irắc, Xuđăng và Zimbabuê.

- Helicobacter Pylori: Ngày nay càng có nhiều bằng chứng về sự liên quan của nhiễm khuẩn dạ dày do H. pylori với u lymphô dạ dày và ung thư biểu mô dạ dày. Sự liên quan này rõ ràng hơn với u lymphô dạ dày so với ung thư biểu mô dạ dày. Mối liên quan này đã được chứng minh bằng các nghiên cứu dịch tễ học cũng như bằng việc phát hiện H. pylori ở phần lớn u lymphô dạ dày. Bởi vì u lymphô phát sinh trong mô lymphô thuộc niêm mạc dạ dày (MALT: Mucosa Associated Lymphoid Tissue ) nên còn gọi là u MALT (Maltoma). Những tế bào B sinh ra các u này nằm ở vùng rìa của các nang lymphô nên còn gọi tên khác là u lymphô vùng rìa (marginal zone lymphoma). Cơ chế sinh u ung thư của H. pylori chưa thật rõ nhưng có lẽ do sự tăng sinh của lymphô T phản ứng với H. pylori và các tế bào T này hoạt hóa một quần thể đa dòng các tế bào B bằng việc chế tiết các yếu tố hòa tan.

## III. CÁC NGUYÊN NHÂN BÊN TRONG

### 1. Yếu tố di truyền

Từ khoảng 15 năm trở lại đây nhờ những tiến bộ trong lĩnh vực nghiên cứu sinh học phân tử người ta đã biết được sự liên hệ chặt chẽ giữa các biến đổi vật liệu di truyền và sự xuất hiện một số bệnh ung thư.

Một số tình huống về mặt di truyền: 80 - 90% người sẽ bị ung thư do họ mang gen gây hại U wilms, ung thư nguyên bào võng mạc 2 mắt và những bệnh nhân đa polip có tính chất gia đình là thí dụ về các loại ung thư truyền theo tính trội theo mô hình của Mendel. Ung thư tuyến giáp thể tủy ( loại ung thư tuyến giáp có tiết ra Thyrocalcitonine) cũng mang tính chất di truyền rõ rệt.

Những năm trở lại đây nhờ những nghiên cứu về gen, người ta đã phân lập được các gen sinh ung thư (Oncogen) thực chất các gen sinh ung thư (proto-oncogen). Dưới tác động của một vài tác nhân nào đó tiền gen sinh ung thư hoạt hóa và biến thành gen sinh ung thư. Từ đó gen sinh ung thư mã hóa để sản xuất các protein và men liên quan đến quá trình phân chia và biệt hóa tế bào theo xu hướng ác tính, ví dụ trong bệnh ung thư bạch cầu mạn thể tủy, 90% tế bào mầm tạo huyết có sự chuyển đoạn 9/22.

Một loại gen quan trọng khác và các gen ức chế ung thư (Anti-oncogen). Khi cơ thể vắng mặt các gen này, nguy cơ mắc ung thư sẽ tăng cao. Một số gen ức chế sinh ung thư quan trọng là gen P53 của bệnh ung thư liên bào võng mạc mắt, gen WT1 trong bệnh u wilms, gen NF1 trong bệnh đa u xơ thần kinh của Recklinghausen. Ngày nay người ta có thể tìm ra đặc điểm đa dạng của oncogen hay các chuỗi DNA đặc hiệu tiêu biểu cho các chất đánh dấu tính "nhảy" của ung thư. Các hệ thống mang tính tương đối của của các chất đánh dấu di truyền dựa trên sự phát hiện trực tiếp của tính đa dạng chuỗi DNA với các men ức chế. Người ta có thể lập ra bản đồ liên kết gen chi tiết ở người bằng cách dựa và các hệ thống vừa nêu.

Bước nhảy trong lĩnh vực di truyền và các nghiên cứu về gen sẽ cho nhiều hiểu biết kỳ thú hơn.

Một số ung thư di truyền:

1. Ung thư đại trực tràng liên quan đến di truyền: Trên 10% ung thư đại trực tràng có liên quan đến yếu tố di truyền gồm các loại bệnh sau:

+ Đa polip có tính gia đình: Là hội chứng trội trên nhiễm sắc thể thường có tỷ lệ xảy ra khoảng 1/10.0000 người. Hàng trăm đến hàng ngàn polip khu trú ở thành đại tràng và thường bắt đầu ở tuổi 30-40. Một số polip trở nên ung thư hóa. Dự phòng bằng cách cắt đại tràng toàn bộ trước giai đoạn ung thư hóa.

+ Hội chứng Gardner: Cũng là hội chứng biểu hiện đa polip có tính gia đình

+ Hội chứng Turcot: Polip đại tràng kết hợp u não

+ Hội chứng Lynch: Ung thư đại tràng không polip phối hợp với nhiều loại ung thư khác như ung thư nội mạc tử cung, dạ dày, bàng quang.

2. Ung thư vú có tính gia đình: Di truyền trên nhiễm sắc thể thường, tính trội nhưng có tần suất khoảng 4 đến 10%. Có 2 loại:

+ Ung thư vú di truyền: do đột biến gen, có tần suất mắc bệnh cao

+ Gia đình ung thư vú: Do trong gia đình cùng phơi nhiễm yếu tố nguy cơ cao ung thư vú nhưng có thể không mang gen di truyền. Các yếu tố này chủ yếu là chế độ ăn, tình trạng kinh tế xã hội, ảnh hưởng của hormone, tuổi lúc có thai lần đầu. Ung thư thường xảy ra muộn và chỉ vài thành viên mắc ung thư vú.

3. Các ung thư tuyến nội tiết có tính gia đình: Gồm các loại ung đa tuyến nội tiết typ 1 và 2. Loại này ít gặp hơn.

4. Các ung thư trẻ em: Có đặc điểm khác ung thư ở người lớn. Hình thái học rất giống với các khối u của phôi, xâm lấn nhanh ra xung quanh, di căn xa sớm nhưng rất nhạy cảm với hóa trị. Các loại thường gặp:

+ Ung thư nguyên bào thần kinh (neuroblastoma)

+ U Wilm

+ Sarcoma: thường gặp sarcoma cơ vân

+ Ung thư nguyên bào võng mạc mắt

## 2. Suy giảm miễn dịch và AIDS

Trên động vật thực nghiệm sự suy giảm miễn dịch làm gia tăng nguy cơ bị ung thư. Người bị suy giảm miễn dịch mang tính di truyền hay mắc phải thường dễ bị ung thư và thời gian ủ bệnh ngắn hơn.

Ở những bệnh nhân ghép cơ quan, sự suy giảm miễn dịch do dùng thuốc ức chế miễn dịch và corticoide liều cao là rõ nhất. Theo dõi một thời gian dài 16.000 bệnh nhân ghép thận và được điều trị bằng các loại thuốc ức chế miễn dịch người ta thấy nguy cơ mắc bệnh u lympho ác không Hodgkin tăng 32 lần, ung thư gan và đường mật trong gan tăng 30 lần, ung thư phổi tăng 2 lần, ung thư bàng quang tăng 5 lần, ung thư cổ tử cung gần 5 lần, các melanoma ác tính và ung thư tuyến giáp tăng lên 4 lần. Sự suy giảm miễn dịch nặng và kéo dài đặc biệt trong ghép tủy xương còn tăng cao nguy cơ nhiễm các loại virus như EBV, cytomegalovirus (CMV) và nhiều vi khuẩn cơ hội cũng như nhiều loại bệnh do nấm candida, aspergillus... làm tỷ lệ tử vong do ghép tăng lên đáng kể.

Người có HIV dương tính, đặc biệt khi chuyển qua giai đoạn AIDS có nguy cơ rất cao mắc sarcome Kaposi, u lympho ác không Hodgkin và một số ung thư khác như ung thư vòm, ung thư cổ tử cung. Sarcome Kaposi có thể xảy ra bất cứ lúc nào sau khi bị nhiễm HIV, trái lại u lympho ác không Hodgkin có khuynh hướng xuất hiện cơ địa suy giảm miễn dịch trầm trọng và nguy cơ có thể gia tăng đến 75 lần so với người bình thường. Ung thư ở bệnh nhân AIDS làm hạn chế khả năng điều trị và tiên lượng sống thêm rất ngắn.

### 3. Nội tiết tố

Một số hormone có tiềm năng gây ung thư. Có 3 loại ung thư liên quan.

1. Ung thư vú: Dùng liều cao, kéo dài estrogen có thể gây ung thư vú ở chuột. Các nghiên cứu ở động vật cũng cho thấy estrogen là một chất sinh ung thư. Các bằng chứng này gợi ý rằng ở những phụ nữ dung thuốc tránh thai có thể tăng nguy cơ gây ung thư. Nhiều nghiên cứu cho rằng sử dụng estrogen ngoại sinh không có ý nghĩa gây ung thư vú tuy nhiên cũng có một số tác giả cho rằng tính an toàn của estrogen chưa được chứng minh.

2. Ung thư nội mạc tử cung: Nhiều nghiên cứu bệnh-chứng cho rằng sử dụng estrogen làm tăng tỷ lệ ung thư nội mạc tử cung. Tuy nhiên nhiều nhà khoa học cho rằng dung liều thấp estrogen là an toàn đối với những phụ nữ tiền mãn kinh và phụ nữ đã cắt bỏ buồng trứng. Hậu quả của liều thấp estrogen gây bệnh loãng xương và tăng nguy cơ gãy xương bệnh lý.

Các nghiên cứu vẫn còn tiếp tục để tìm ra nguy cơ gây ung thư nội mạc của estrogen.

3. Ung thư tuyến âm hộ: Vào năm 1947, người ta cho rằng estrogen tổng hợp như là DES (diethylstilbestrol) dung nạp tốt ở phụ nữ có thai, an toàn cho thai nhi và có hiệu quả phòng sảy thai nên đã được kê đơn rộng rãi. Cho đến khi có một nghiên cứu vào năm 1977 cho thấy những người con gái của những bà mẹ được điều trị bằng DES tăng tỷ lệ loạn sản âm hộ và ung thư nên đã bị cấm và ngày nay biến chứng này không còn xảy ra.

4. Ung thư tiền liệt tuyến: Yếu tố nguy cơ quan trọng nhất của ung thư tiền liệt tuyến là tuổi nhưng testosterone sau khi được chuyển hóa thành dihydrotestosterone là một chất gây tăng sinh nhanh tế bào của tuyến

tiền liệt. Vì vậy Dihydrotestosterone có thể liên quan đến chuyển dạng ác tính và các nghiên cứu đang thực hiện để quyết định sử dụng chất ức chế sản xuất Dihydrotestosterone có giảm tỷ lệ ung thư tiền liệt tuyến hay không.

## **KẾT LUẬN**

Thông qua bài này chúng ta nhận thấy nguyên nhân gây ung thư rất đa dạng, trong đó vai trò của yếu tố môi trường chiếm tỷ lệ cao gây ung thư ở người. Hút thuốc lá, phơi nhiễm với các hóa chất gây ung thư trong môi trường nghề nghiệp, phơi nhiễm với phóng xạ gia tăng nguy cơ gây ung thư. Chế độ ăn không an toàn, suy giảm miễn dịch, sử dụng thuốc độc tế bào và sử dụng hormone cũng có vai trò tăng nguy cơ ung thư. Nhiều nghiên cứu thống kê đã khẳng định vai trò của yếu tố di truyền gây ung thư ở người. Tuy nhiên ung thư không chỉ được gây nên bởi một tác nhân duy nhất mà có sự tác động bởi nhiều yếu tố để làm cho tế bào bình thường thay đổi thành tế bào ung thư. Sự chuyển dạng từ tế bào bình thường thành tế bào ung thư xảy ra khi một hoặc nhiều oncogen được hoạt hóa.

Mục tiêu quan trọng của việc nghiên cứu nguyên nhân của ung thư là cung cấp thông tin nhằm hướng đến việc dự phòng ung thư. Xác định được vai trò của một số yếu tố sinh ung thư thường gặp như thuốc lá, các phụ gia trong thực phẩm, các virus sinh ung thư là rất quan trọng, từ đó đề ra các phương pháp phòng bệnh tích cực như phong trào phòng chống hút thuốc lá, các chương trình tiêm chủng mở rộng phòng viêm gan B, nhằm hạ thấp tỷ lệ mắc bệnh.

## **CÂU HỎI KIỂM TRA ĐÁNH GIÁ**

1. Kể được các nguyên nhân phổ biến trong môi trường gây ung thư ?
2. Xác định được những nguyên nhân có thể dự phòng được để cho những lời khuyên bổ ích dự phòng ung thư ?

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

### **I. TÀI LIỆU TIẾNG VIỆT**

1. Đái Duy Ban. 2000. Phòng bệnh ung thư.. Nhà xuất bản Y học. Trang 47-122
2. Nguyễn Bá Đức. 1999. Bài giảng ung thư học.. Nhà xuất bản Y học. Trang 28-34
3. Lê Đình Roanh. 2001. Bệnh học các khối u. Trang 87-97
4. Richard R. Love.1995. Cẩm nang ung bướu học lâm sàng (Tài liệu dịch từ Manual of Clinical Oncology). Trang: 71-123. Nhà xuất bản Y học Tp HCM.

### **II. TÀI LIỆU TIẾNG ANH**

1. Bruce D. Cheson. 2004. Oncology (Medical Knowledge Self-Assessment Program). pp 1-16. ASCO.

## Chương V

# DỰ PHÒNG UNG THƯ

### Mục tiêu học tập

1. Mô tả được các bước dự phòng ung thư
2. Kể được các phương pháp sàng lọc và phát hiện sớm ung thư vú, ung thư cổ tử cung, ung thư đại trực tràng.

### I. ĐẠI CƯƠNG

Vấn đề chẩn đoán và triệu chứng nhiều loại ung thư đã có nhiều tiến bộ vượt bậc trong thời gian đây, tuy nhiên số người mắc bệnh và tử vong do ung thư còn cao và dự báo tiếp tục gia tăng trong thời gian tới. Nếu ung thư được chữa khỏi hậu quả về tài chính về thể lực và tinh cảm vẫn bao trùm quãng đời còn lại của người bệnh.

Các nhà dịch tễ học đã ước lượng có khoảng 70-80% các bệnh ung thư là do nguyên nhân môi trường, do đó chúng ta có thể dự phòng được bệnh ung thư bằng cách ngăn cản việc tiếp xúc với các nguyên nhân gây ra ung thư. Vì thế về lý thuyết chúng ta có khả năng làm giảm tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong do ung thư khoảng hơn 80%.

### II. SỰ PHÒNG NGỪA BAN ĐẦU (Phòng bệnh bước một)

Phòng ngừa ban đầu là nhằm cố gắng, loại trừ hoặc giảm tối đa sự tiếp xúc với các nguyên nhân gây ra ung thư. Đây là phương pháp dự phòng tích cực nhất.

#### *1. Yếu tố nguyên nhân và phòng ngừa*

##### 1.1. Hút thuốc lá

Sự nghi ngờ có mối liên hệ giữa hút thuốc lá và ung thư đã được đề cập đến từ 200 năm về trước. Báo cáo đầu tiên năm 1795 đã nêu ra mối liên hệ giữa thuốc lá và ung thư môi. Công

trình nghiên cứu đầu tiên năm 1928 đã kết luận là ung thư gặp nhiều hơn ở những người nghiện thuốc lá. Trong thập niên 50 những công trình nghiên cứu ở Anh và Hoa Kỳ đã chứng minh mối liên hệ nhân quả giữa hút thuốc lá và ung thư phổi. Từ năm 1960 tỷ lệ hút thuốc lá ở Mỹ, Canada, Anh, Úc đã giảm từ 42% còn 25%. Tuy nhiên theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới tỷ lệ hút thuốc lá ở các nước đang phát triển gia tăng trung bình hằng năm khoảng 8%.

Đến nay người ta đã nhận thấy thuốc lá gây ra 30% các loại ung thư, 90% ung thư phổi, 75% ung thư khoang miệng, thanh quản, thực quản, 5% ung thư bàng quang. Do đó người thầy thuốc phải tổ chức các phong trào phòng chống thuốc lá nhằm tuyên truyền cho những người nghiện thuốc giảm dần đến ngừng hút .

- + Khuyến khích những người đang hút thuốc ngừng hút
- + Hỗ trợ cho người bệnh ngừng hút
- + Tổ chức thăm khám theo dõi định kỳ
- + Chú ý tuyên truyền đối với những thanh thiếu niên chưa bao giờ hút thuốc và phụ nữ mang thai.

## 1.2. Chế độ ăn

Đứng sau thuốc lá nhiều yếu tố dinh dưỡng được xếp nguyên nhân quan trọng thứ hai gây bệnh ung thư và tử vong.

Chế độ ăn tiêu biểu Tây phương và một số nước phát triển gồm nhiều thịt và chất béo có liên quan với ung thư đại tràng. Nhiều nghiên cứu gần đây đã nhấn mạnh rằng nguy cơ tăng lên với chế độ ăn ít rau, ít trái cây do thiếu vài loại sinh tố (A,C và E), các chất vi lượng (selen, sắt), và chất sợi trong chế độ dinh dưỡng đó.



Ở các nước đang phát triển, aflatoxin, một sản phẩm của nấm mốc trên thức ăn là nguyên nhân chính gây ra ung thư gan; các Nitrit và Nitrat trong thực phẩm hong khói có vai trò làm gia tăng tỷ lệ bệnh ung thư thực quản, dạ dày.

Mọi cố gắng ngăn ngừa ung thư đã hướng đến việc thay đổi chế độ ăn ít thịt, tăng cường ăn nhiều hoa quả, rau và các loại vitamin nhất là betacaroten. Tránh ăn nhiều mỡ, gia vị và ăn các thức ăn bị mốc.

### 1.3. Hóa dự phòng

Hóa dự phòng là uống một hóa chất, các sinh tố chẳng hạn nhằm ngăn chặn quá trình sinh ung thư. Hóa dự phòng chỉ mới thực sự phát triển nhanh trong những năm gần đây. Nhiều hóa chất khác nhau đang được dùng nhằm đánh giá hiệu quả của hóa dự phòng: Retinoid và caroten, nhiều chất chống oxy hóa như sinh tố C và E, Selen, calci, thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDS) như aspirin, sulindac và tamoxifen, chất kháng estrogen đã được sử dụng rộng rãi để điều trị ung thư vú. Ở Hoa Kỳ một thử nghiệm ngẫu nhiên nhằm ngăn chặn ung thư tiền liệt tuyến bằng finasteride, chất ngăn cản 5-alpha reductase.

### 1.4. Virus

Có 4 virus được biết là nguyên nhân gây ung thư ở người là: Virus viêm gan B, virus Epstein-Barr, Virus bươu gai ở người (human papilloma virus-HPV) và virus gây bệnh Bạch cầu T ở người. (HTLV)

Viêm gan B cùng với nhiễm aflatoxin được xem là nguyên nhân gây hầu hết ung thư gan nguyên phát ở các nước Châu Phi và Đông Nam Á. Chúng ngừa rộng rãi viêm gan B cho trẻ mới sinh đã làm giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong do ung thư gan nguyên phát.

Nhiều vacxin cũng đang lưu hành đối với virus Epstein-Barr, loại này được coi là nguyên nhân chính gây ung thư vòm và limphoma Burkitt. Thuốc chủng ngừa cho HPV và HTLV đang ở giai đoạn khởi đầu.

#### 1.5. Bức xạ mặt trời

Bức xạ cực tím (UV) do phơi nắng quá độ được xem là tác nhân chính gây ung thư da (có và không có sắc tố), đặc biệt liên quan với các sắc dân có màu da sáng. Tỷ lệ ung thư cao nhất ở Úc và Ai-len. Cần tuyên truyền cho người dân tránh phơi nắng quá mức, dùng các phương tiện che nắng (áo, nón mũ), dùng thuốc bôi bảo vệ da.

#### 1.6. Tiếp xúc nghề nghiệp

Tiếp xúc nghề nghiệp được xác định sớm nhất trong số nguyên nhân gây ung thư. Số lượng chất sinh ung thư được biết nhiều hơn cả là trong lĩnh vực công nghiệp. Ví dụ: Asbestos là chất sinh ung nghề nghiệp gây ung thư phổi và trong mô màng phổi.

Ở hầu hết các nước vệ sinh công nghiệp và bảo hộ lao động được thực hiện một cách nghiêm túc nhằm hạ thấp tỷ lệ bệnh nhân mắc bệnh ung thư do nghề nghiệp.

#### 1.7. Tác dụng phụ do dùng thuốc

Một số phương pháp chuẩn đoán hoặc điều trị cũng có tính chất sinh ung thư, đặc biệt là bằng xạ trị và hóa trị. Vài chất nội tiết dùng ngừa thai hay điều trị phụ khoa cũng có nguy cơ sinh ung thư về sau. Ví dụ: ung thư âm đạo ở những bé gái có tiếp xúc với diethylstilbestrol do người mẹ sử dụng vào đầu thai kỳ để làm giảm cơn buồn nôn và ngừa dọa sảy thai.

Thầy thuốc lâm sàng cần phải lưu ý đến các chất sinh ung thư đặc biệt là các nội tiết tố nữ, các chất chống ung thư nhóm có nhân Alkyl, phải có kế hoạch theo dõi để phát hiện những ung thư thứ phát do dùng thuốc hoặc các phương pháp điều trị gây ra.

### 1.8. Yếu tố di truyền

Lịch sử gia đình từ lâu cũng được xem là yếu tố nguy cơ hay gặp của một số loại ung thư như ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư võng mạc mắt, bệnh khô da nhiễm sắc tố. Chiến lược dự phòng bước đầu như dùng Tamoxifen như thử nghiệm hóa dự phòng cho những phụ nữ có tiền căn gia đình mắc ung thư vú. Ngoài ra người ta cũng phải lưu ý dự phòng bước hai (chương trình sàng lọc) đối với người có tiền sử gia đình bị ung thư.

### 2. Những yếu tố nguy cơ khác

Bức xạ ion hóa cũng là yếu tố nguy cơ của nhiều dạng ung thư, ví dụ sau lần ném bom nguyên tử ở Nhật, hoặc sau tai nạn lò phản ứng nguyên tử ở Chernobyl.

Một yếu tố nguy cơ ung thư mới được biết gần đây là ít hoạt động thân thể, làm việc và giải trí có thể giúp phòng ngừa ung thư đại tràng.

Nhiều ung thư được biết có liên quan với AIDS. Mọi biện pháp ngăn ngừa bệnh AIDS cũng là nỗ lực dự phòng một số bệnh ung thư.

## III. SÀNG LỌC VÀ PHÁT HIỆN SỚM ( Dự phòng bước 2)

Sàng lọc là cách đánh giá toàn thể dân số hay từng cá nhân hoàn toàn khỏe mạnh về mặt lâm sàng, để phát hiện một ung thư tiềm ẩn hay tiền ung thư, hầu có thể điều trị khỏi. Sự sàng lọc dựa trên quan niệm rằng sự phát hiện sớm ung thư trước khi di căn xảy ra thì hiệu quả điều trị sẽ tốt hơn là lúc các triệu chứng xuất hiện.

Một ung thư được xem là lý tưởng cho việc sàng lọc khi giai đoạn tiền lâm sàng có thể phát hiện được của nó tồn tại khá lâu trước khi các triệu chứng xuất hiện và di căn xảy ra.

## 1. Sàng lọc ung thư vú

Ung thư vú là ung thư đứng hàng đầu ở nữ giới ở các nước phát triển cũng như đang phát triển. Chương trình sàng lọc ung thư vú đã làm giảm tỷ lệ tử vong do ung thư này.

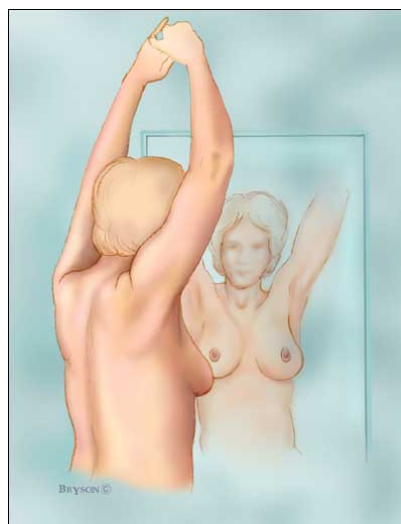
Các phương sàng lọc bao gồm:

### 1.1. Khám lâm sàng tuyến vú (CEB: clinical examination of the breast)

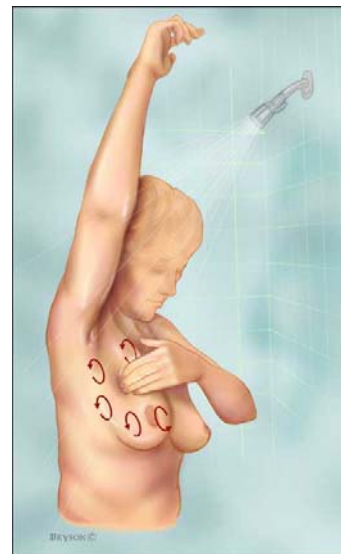
Là một phương pháp thông dụng để phát hiện ung thư vú. Các bác sĩ chuyên khoa khuyên nên khám lâm sàng tuyến vú hàng năm cho tất cả phụ nữ trên 40 tuổi như là một phần của sự kiểm tra sức khỏe toàn diện .

### 1.2 Tự khám vú (BSE: Breast self - examination)

Là một kỹ thuật ít tốn kém và vô hại đối với tuyến vú. Thực hiện tự khám vú một tháng một lần sau khi sạch kinh. Nếu người phụ nữ được hướng dẫn tự khám vú cẩn thận sẽ phát hiện ra bệnh khi u còn nhỏ, hạch di căn ít hơn những người không thực hành tự khám vú. Do vậy phương pháp tự khám vú nên được phổ biến rộng rãi trên các phương tiện thông tin đại chúng.



**Hình 1: Các bước tự khám vú**

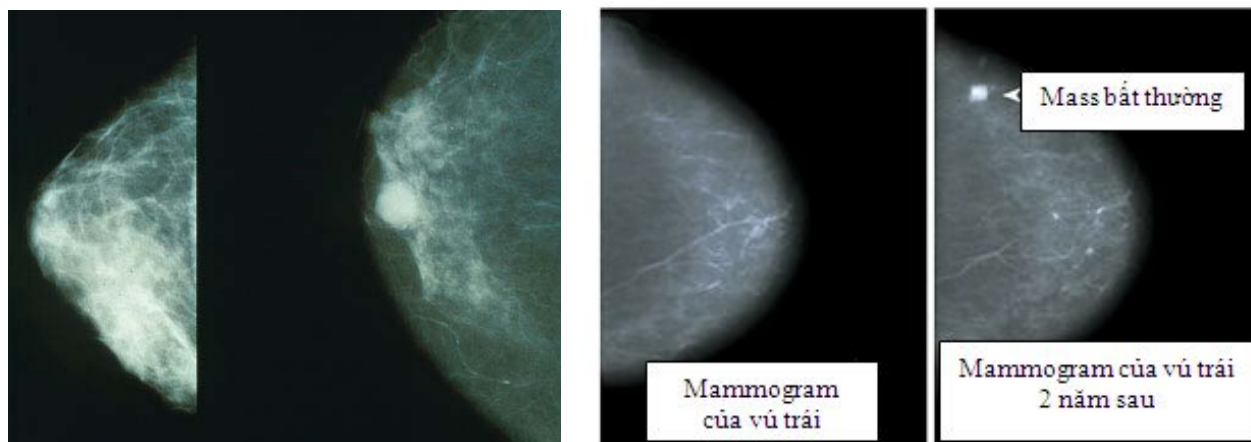


### Các bước tự khám vú

#### 1.3. Chụp tuyến vú (Mammography)

Phương pháp này đã hoàn thiện về mặt kỹ thuật trong những năm gần đây và được áp dụng rộng rãi để sàng lọc phát hiện sớm, cũng như chẩn đoán ung thư vú.

Với phụ nữ trên 40 tuổi trong nhóm nguy cơ cao mỗi năm nên chụp vú không chuẩn bị một lần, phụ nữ trên 50 tuổi độ nhạy của phim chụp vú vượt hơn 85% và độ đặc hiệu là 95-99%.



Hình 2: Chụp nhũ ảnh

## 2. Sàng lọc ung thư cổ tử cung

Ung thư tế bào gai của cổ tử cung thường phát triển theo sau dị sản trong biểu mô và ung thư tại chỗ (CIN: Cervical intraepithelia neoplasia). Khoảng 20% các thương tổn trên phát triển thành ung thư xâm lấn trong vòng 20 năm. Còn có thể phát hiện được bằng xét nghiệm tế bào bong. Như thế ung thư cổ tử cung có thể phòng ngừa nếu sàng lọc được tiến hành bằng Paptest một cách chính xác hay tế bào học âm đạo mỗi năm một đến hai lần ở phụ nữ trên 30 tuổi đã có gia đình.

Tế bào học cổ tử cung là một biện pháp hữu hiệu để phòng ngừa ung thư cổ tử cung xâm lấn và tử vong do ung thư cổ tử cung. Ở những nước đã áp dụng chương trình sàng lọc ung thư cổ tử cung bằng Paptest tỷ lệ các trường hợp ung thư cổ tử cung xâm lấn đã giảm 30%.

Ở các địa phương không có phương tiện để làm Paptest có thể khám cổ tử cung bằng mỏ vịt cho các phụ nữ trên 30 tuổi. Nếu phát hiện có những tổn thương nghi ngờ sẽ chuyển đến phòng khám chuyên khoa để chẩn đoán và điều trị.

Có thể kết hợp khám bằng mắt với làm thử nghiệm Lugol soi cổ tử cung để phóng đại các thương tổn ở cổ tử cung, khoét chóp cổ tử cung để vừa chẩn đoán vừa điều trị các ung thư tiền xâm lấn.

## 3. Sàng lọc ung thư đại tràng và trực tràng

Ở nhiều nước phát triển, ung thư đại trực tràng đứng hàng thứ hai sau ung thư phổi. Vì triệu chứng lâm sàng thường không rõ ràng nên bệnh nhân đến khám ở giai đoạn tương đối trễ. Tuy nhiên với sự xuất hiện nhiều loại xét nghiệm sàng lọc ung thư đại trực tràng, theo lý thuyết là ung thư lý tưởng để chẩn đoán bệnh trước khi có triệu chứng xuất hiện.

Chiến lược sàng lọc nên nhằm vào các đối tượng có nguy cơ cao và tập trung vào độ tuổi 50-70 tuổi.

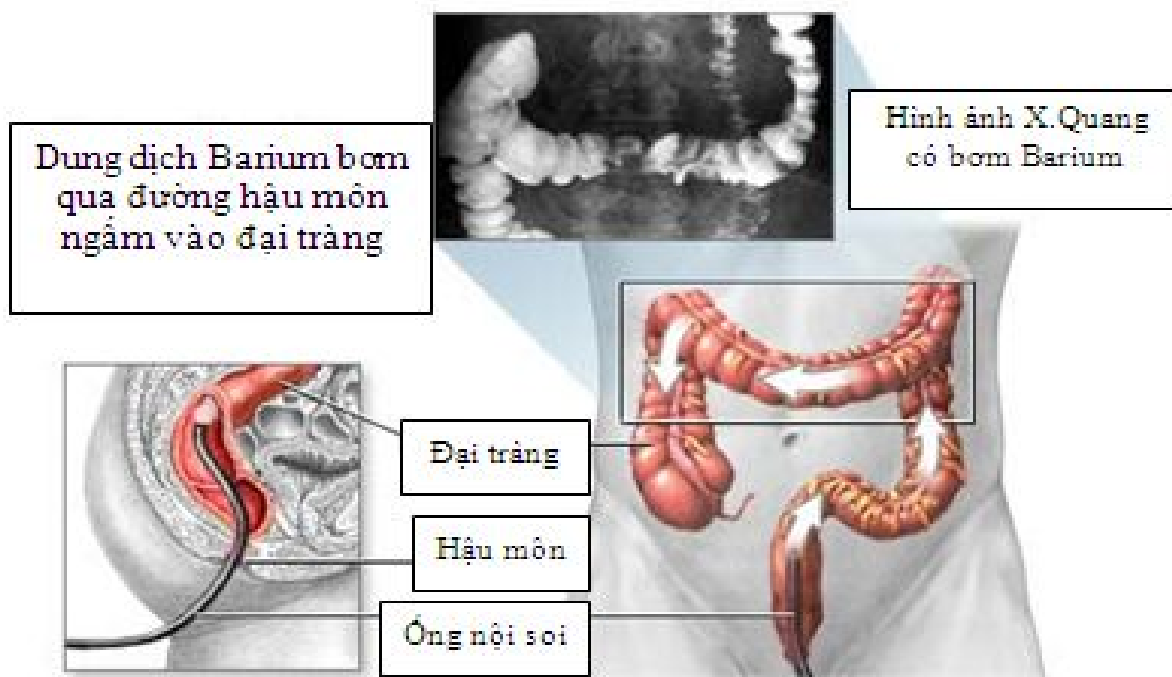
Các test sàng lọc.

+ Xét nghiệm máu tiềm ẩn trong phân (FOBT: Fecal occult blood tests).

Phát hiện hoạt động Peroxidase của huyết cầu tố. Các xét nghiệm sàng lọc cho thấy khoảng 2% FOBT dương tính và giá trị dự đoán của test cho cả u tuyến lành và ung thư giữa 20-30%. Xét nghiệm dương tính giả do thức ăn và thuốc cũng có xảy ra.

+ Nội soi:

Soi đại tràng ? (Sigma) lên đến 20cm đã sử dụng như một xét nghiệm đơn độc hay kết hợp với FOBT. Soi toàn bộ đại tràng có ưu điểm là độ nhạy và độ đặc hiệu cao và nhìn được toàn bộ khung đại tràng nhưng giá thành cao và nguy cơ thủng ruột (20/00 các trường hợp soi đại tràng) đã giới hạn việc sàng lọc theo phương pháp này. Chỉ nên soi toàn bộ khung đại tràng với các đối tượng có nguy cơ cao với xét nghiệm FOBT dương tính.



**Hình 3: Nội soi và chụp khung đại tràng có thuốc**

#### 4. Sàng lọc các ung thư khác

##### 4.1. Ung thư hắc tố

Đây là loại ung thư có thể sàng lọc tốt yếu tố nguy cơ là tiền sử gia đình, tiền căn bị bỏng nắng hay có tàn nhang, các nốt ruồi ở trên cơ thể. Phương pháp sàng lọc chủ yếu là khám bằng mắt, khám tử mi với những cán bộ y tế đã được huấn luyện tốt.

##### 4.2. Ung thư phổi

Hiện chưa có bằng chứng cho thấy sàng lọc ung thư phổi bằng chụp Xquang phổi và tế bào học chất đờm có ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong, tuy nhiên chụp Xquang phổi định kỳ hằng năm cho những người nghiện thuốc lá trên 45 tuổi có thể phát hiện được u phổi khi còn nhỏ.

##### 4.3. Ung thư vòm

Được sàng lọc bằng cách đo lượng kháng thể IgA của virus Epstein - Barr ở những vùng có tỷ lệ mắc bệnh cao.

##### 4.4. Ung thư hốc miệng và hầu

Các đối tượng có thói quen nhai thuốc lá và nhai trầu, hút thuốc và uống rượu đều có nguy cơ cao. Việc thăm khám bằng mắt kết hợp với các chương trình giáo dục cho dân chúng đã góp phần vào việc phát hiện ung thư và các tình trạng tiền ung thư sớm hơn.

##### 4.5. Ung thư dạ dày

Chương trình sàng lọc bằng chụp X.quang dạ dày và soi dạ dày đã được đánh giá cao ở Nhật.

Hạn chế của sàng lọc là giá thành cao, do đó nên áp dụng cho nhóm có nguy cơ cao ( tuổi, tiền sử viêm loét dạ dày mãn tính).



#### 4.6. Ung thư gan nguyên phát

Sàng lọc bằng cách đo và Alpha Foetoprotein trong huyết thanh những đối tượng đã bị viêm gan siêu vi trùng B.

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

#### 4.7. Ung thư tiền liệt tuyến

3 xét nghiệm có khả năng phát hiện bệnh khi chưa có triệu chứng là: thăm khám trực tràng bằng tay, siêu âm qua trực tràng, kháng nguyên đặc hiệu của tiền liệt tuyến.

#### 4.8. Ung thư tuyến giáp

Các đối tượng đã được chiếu xạ vào vùng đầu cổ sẽ có nguy cơ cao, cần phải được thăm khám định kỳ, xét nghiệm calcitonin và Thyroglobulin.

### **III. KẾT LUẬN**

Việc sàng lọc để phát hiện bệnh ung thư khi chưa có triệu chứng có kết quả khả quan đối với một số loại ung thư: ung thư vú, cổ tử cung, dạ dày, đại tràng và ung thư hắc tố. Để có hiệu quả, việc sàng lọc phải làm giảm tỷ lệ tử vong và giảm tỷ lệ tử vong do các chương trình sàng lọc mang lại tùy thuộc vào sự phát triển các chương trình sức khỏe toàn dân.

### **CÂU HỎI KIỂM TRA ĐÁNH GIÁ**

1. Mô tả được các bước dự phòng ung thư ?
2. Kể các phương pháp sàng lọc và phát hiện sớm ung thư vú, ung thư cổ tử cung, ung thư đại trực tràng ?

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

### **I. TÀI LIỆU TIẾNG VIỆT**

1. Đại học Y Hà Nội, 1999. Bài giảng ung thư học, nhà xuất bản Y học 1999, trang 34-39.
2. Phạm Thụy Liên, 1999. Làm thế nào để phát hiện bệnh ung thư sớm nhất, nhà xuất bản Đà Nẵng, trang 16-21.
3. UICC, 1995. Ung thư học lâm sàng 1995, trang 134-137

### **II. TÀI LIỆU TIẾNG ANH**

1. International Agency for Research on Cancer. Working Group on Evaluation of Cervical Cancer Screening Programmes: Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after results of cervical cytology and its plication for screening policies 1985. *BMJ*; 293: 6599.
2. Kross LG, 1989. The Papanicolaou test for cervical cancer detection: a triumph and a tragedy. *JAMA*; 261;737.
3. Mandel JS, Church TR, Ederer F, et all, 1999. Colorectal cancer mortality: effectiveness of bienial screening for fecal occult blood. *J natl Cancer Inst*; 91: 434

## Chương VI

# THĂM KHÁM KHỐI U

### Mục tiêu học tập

1. Mô tả được các nguyên tắc thăm khám khối u
2. Phân biệt được u lành tính và ác tính và đề xuất được các xét nghiệm căn bản để chẩn đoán khối u.

### I. ĐẠI CƯƠNG

khối u dù là lành tính hay ác tính cũng cần phải được phát hiện sớm, phải được thăm khám kỹ lưỡng để có được một chẩn đoán đúng, chính xác và có một phương pháp điều trị tốt nhất đối với các khối u. Để có những chẩn đoán sơ bộ trước khi gửi đến các cơ sở chuyên khoa thì bất cứ thầy thuốc nào cũng có thể làm được. Một khối u có thể phát hiện một cách tình cờ bởi bệnh nhân hoặc được phát hiện qua những đợt khám sức khỏe hoặc tổ chức khám sức khỏe hàng loạt tại cộng đồng.

#### 1. Định nghĩa

Hiện nay có rất nhiều định nghĩa về khối u. Chúng ta tham khảo các định nghĩa mà được nhiều người chấp nhận nhất.

1.1. Định nghĩa của Abedanet Khối u là một tổ chức tân sinh, kết quả của sự tăng sinh khuếch đại từ những tế bào của một tổ chức trong cơ thể, có chiều hướng tồn tại và lớn lên một cách không giới hạn.

1.2. Định nghĩa của Willis Theo Willis khối u là một tổ chức không bình thường phát triển vô hạn độ và vẫn tồn tại mặc dầu đã lấy đi những yếu tố kích thích.

## 2. Một số đặc điểm chung

Từ những định nghĩa trên ta rút ra một số đặc điểm chung, có tính chất đặc trưng sau :

U là một tổ chức tân sinh (Neoplasme) nhưng có cấu trúc mang đặc điểm của tổ chức đã sinh ra nó.

Ví dụ :

+ U vú là lành tính (u xơ tuyến vú) hoặc là một ung thư, nhưng bản chất của nó là những tế bào mang đặc điểm của tổ chức tuyến vú, hoặc tổ chức của đường dẫn sữa.

Cần phân biệt u với một tổ chức nhiễm trùng, mà về lâm sàng cũng sẽ được một khối u, nhưng thực chất nó chỉ là một tổ chức giả u bởi vì :

+ Nó chỉ làm thay đổi một cấu trúc đã có từ trước, nó không phải là một tổ chức tân sinh.

+ Nó có đặc điểm của một tổ chức nhiễm trùng và tồn tại gắn liền với quá trình nhiễm trùng.

Tất cả mọi cơ quan trong cơ thể đều có thể phát sinh u.

Có những u không có thể phát hiện được qua thăm khám lâm sàng nhất là những u còn nhỏ hoặc nằm sâu trong cơ thể.

Một cơ quan trong cơ thể có thể có u lành và u ác, có khi bao gồm cả u lành và u ác cùng tồn tại trong cùng một thời điểm.

Ví dụ :

+ Trên một tuyến vú của một bệnh nhân có thể tồn tại một u xơ bên cạnh một ung thư vú.

## II. KHÁM U

Việc thăm khám để phát hiện và đánh giá một khối u đòi hỏi phải tỉ mỉ, phải toàn diện, có khi được tiến hành nhiều lần và phải kết hợp giữa lâm sàng và cận lâm sàng

### 1. Khám lâm sàng

#### 1.1 Yêu cầu

Việc thăm khám phải được tiến hành ở phòng khám, hoặc ở buồng bệnh với những điều kiện cần thiết theo những chuyên khoa.

Bệnh nhân có thể được khám ở tư thế nằm, ngồi hoặc những tư thế đặc biệt tùy thuộc vào vị trí của u.

Ví dụ :

- + Bệnh nhân có thể ngồi lúc khám bướu cổ, khám u.
- + Bệnh nhân nằm để khám những u ở bụng.
- + Bệnh nhân nằm ở tư thế sản khoa trong những thăm khám khối u vùng hậu môn trực tràng hoặc những u thuộc sản phụ khoa...

Phải bộc lộ rõ vùng định khám, Ví dụ :

- + Khám về bướu cổ : phải bộc lộ rõ vùng cổ, phần trên của ngực.
- + Khám vú : phải bộc lộ rõ vùng ngực, cổ và nách.

Phải khám nhẹ nhàng, theo một trình tự nhất định và phải luôn luôn đối chiếu, so sánh với bên lành.

## 1.2. Khám cụ thể

### 1.2.1. Nhìn

Để xác định vị trí của u, đặc biệt với những khối u nằm ở nông, bằng mắt thường có thể sơ bộ đánh giá được.

Xác định những thay đổi ở da và tổ chức ngay trên u hoặc xung quanh u : có loét da, chảy máu, phù nề, phì đại các mạch máu xung quanh u hay không.

Sơ bộ xác định được ranh giới, kích thước của u.

### 1.2.2. Sờ Với các khối u

Xác định được kích thước, có thể kết hợp với dụng cụ, thước đo để đánh giá chính xác kích thước của khối u. Với những u ác tính, việc đánh giá chính xác kích thước của khối u là một yêu cầu cần thiết để có được một phác đồ điều trị thích hợp.

Xác định mật độ : mềm, chắc, cứng ...

Đánh giá ranh giới : Giới hạn rõ thường gặp trong các u lành.

Sờ còn để đánh giá mức độ di động của u, những u không xâm lấn vào các tổ chức kế cận xung quanh thì thường di động.

Với các hệ thống hạch liên quan : phải sờ kỹ để phát hiện có hoặc không có hạch, số lượng, mật độ của hạch, độ di động và kích thước.

Ví dụ :

+ Với các bướu giáp : phải xác định các hạch vùng máng cảnh, các hạch gai vùng sau cơ ức đòn chũm, các hạch cạnh khí quản và vùng thượng đòn.

+ Với các u vùng vú : phải đánh giá các hạch vùng hõm nách, hạch vú ngoài, hạch giữa các cơ ngực (hạch Rotter interpectoral), hạch thượng đòn.

+ Với các u vùng sinh dục ngoài, vùng trực tràng, tầng sinh môn : Phải kiểm tra kỹ hệ thống hạch vùng bẹn và hạch chậu hai bên.

+ Với các ung thư tiêu hóa, phải phát hiện các hạch Troiser ở vùng thượng đòn bên trái.

### 1.2.3. Gõ

Chủ yếu để đánh giá các u sâu ở vùng bụng, ngực, những thay đổi về kích thước của u, những cơ quan trong đó có u phát triển : u dạ dày, u gan, những u trong ổ phúc mạc và khoang sau phúc mạc, những u phổi, những xuất tiết ở trong bụng hoặc khoang màng phổi do u ...

### 1.2.4. Nghe

Cũng cần thiết khi khám khối u ở phổi, những u có biểu hiện chèn ép hoặc phi đại mạch máu: bướng giáp, các u nằm trên đường đi của mạch máu lớn...

## 2. Khám cận lâm sàng

Khám cận lâm sàng để sơ bộ đánh giá, một chẩn đoán bước đầu. Tuy nhiên muốn đánh giá thật đúng đắn, thật chính xác thì phải kết hợp với các phương tiện cận lâm sàng để hỗ trợ với lâm sàng, tuy nhiên cũng đừng cầu kỳ đòi hỏi phải làm quá nhiều xét nghiệm trùng lặp nhau, phiền phức, tốn kém và mất quá nhiều thời giờ cho bệnh nhân.

### 2.1. Tế bào học (cytologie)

Tế bào học ra đời thế kỷ trước, vào năm 1825 do bác sỹ Lebert đề xuất và chính Lebert cũng là người đề xuất ra phương pháp chẩn đoán tế bào học bằng chọc hút kim nhỏ và ngày nay vai trò của nó không thể thiếu trong việc chẩn đoán, điều trị và theo dõi, dự phòng đối với các u và đặc biệt là các u ác tính.

Đây là một phương pháp đơn giản, ít tốn kém, dễ làm mà bất cứ một cơ sở nào cũng có thể làm được và có thể áp dụng được ở nhiều vị trí của u trong cơ thể.

Phương pháp này nhạy, đáng tin cậy. Sự sai lệch giữa tế bào và giải phẫu bệnh lý là không đáng kể. Theo giáo sư Nguyễn Vương ở bộ môn Giải phẫu bệnh Trường Đại học Y khoa Hà Nội và các Giáo sư ở bệnh viện K Hà Nội thì độ chính xác của chẩn đoán tế bào so với giải phẫu bệnh lý là khoảng từ 80 - 90%.

Các phương pháp tế bào học :

+ Tế bào bong : tức là tìm tế bào từ các chất bài tiết (trong đờm, dịch dạ dày, dịch ổ bụng, dịch màng phổi...) hoặc tìm các tế bào do phết kính trực tiếp tế trên bề mặt của u bong ra tìm tế bào âm đạo qua xét nghiệm papanicolaou).

+ Tế bào chọc hút : dùng bơm tiêm với kim nhỏ, chọc hút trực tiếp vào khối u, hoặc có thể kết hợp chọc hút dưới sự chỉ dẫn của siêu âm. Đây là một phương pháp tốt, tiêu bản lấy chính xác.

Giá trị xét nghiệm tế bào :

+ Nếu kết quả (+) tức là tìm được tế bào chính xác để chẩn đoán, thì nó có giá trị quyết định chẩn đoán.

+ Nếu kết quả (-) điều đó không có nghĩa là phủ định chẩn đoán, vì có những trường hợp (-) giả do chọc không đúng chỗ.

Ngày nay người ta còn đề cập nhiều đến những trường hợp (+) giả, tức là những trường hợp nhầm lẫn trong chẩn đoán, đặc biệt đối với các u ác tính, có thể nhầm lẫn một số trường hợp đặc biệt mà hình thái của một số tế bào có thay đổi dễ nhầm với hình ảnh của tế bào ung thư. Tuy nhiên những trường hợp này với tỷ lệ không cao lắm và còn phụ thuộc vào khả năng của người đọc tiêu bản.



## 2.2. Tổ chức học (Histologie)

Nó có giá trị chẩn đoán. Nó vừa đánh giá được về mặt hình thái học của tế bào u, vừa đánh giá được cấu trúc của tổ chức đệm của khối u. Tuy nhiên một xét nghiệm của tổ chức học phải đạt yêu cầu :

Mẫu bệnh phẩm phải đủ lớn để làm được tiêu bản và khi cần thiết phải làm nhiều tiêu bản.

Phải lấy đúng chỗ yêu cầu.

Một u lành tính có thể bóc sinh thiết hoặc bóc u làm giải phẫu bệnh lý.

Một u ác tính, nếu có thể nên bóc trọn u làm giải phẫu bệnh lý, hoặc làm giải phẫu bệnh lý tức thì để có một kết quả ngay trên bàn mổ và có phương thức giải phẫu kịp thời, tránh những di căn do phẫu thuật gây nên, đặc biệt những u : hắc tố ác tính, K tinh hoàn ...

## 2.3. X quang

Rất có giá trị chẩn đoán các khối u ở sâu : u phổi, u dạ dày, thận, xương...

Đặc biệt hiện nay với những tiến bộ của trang bị máy móc và kỹ thuật ngày càng tiên tiến, người ta có thể phát hiện khá chính xác ngay cả các u ở sâu mà lâm sàng không thể với tới được, và những u rất nhỏ đường kính chỉ 1 cm.

Chụp X quang có thể đơn thuần (chụp không chuẩn bị) hoặc kết hợp với chất cản quang (chụp dạ dày, chụp UIV thận, chụp tủy sống, chụp mạch máu, đường dẫn sữa...). Có thể áp dụng những phương pháp đặc biệt chụp cắt lớp TDM (Tomodensitometry), chụp cắt lớp vi tính CT

(Computed Tomography), chụp cộng hưởng từ hạt nhân MRI (Magnétic Resonnance Imaging), chụp có kết hợp với đồng vị phóng xạ (Scintigraphie) áp dụng trong chụp bướu giáp, thận ...

#### 2.4. Siêu âm (Echographie)

Ngày nay được áp dụng rất nhiều để phát hiện chẩn đoán và theo dõi điều trị các khối u. Tuy rằng nó không quyết định chẩn đoán, nhưng nó gợi ý, hướng đến một phương pháp để chẩn đoán xác định. Siêu âm là một phương tiện tốt để phát hiện sớm và theo dõi các khối u của đường tiêu hóa, tiết niệu, hô hấp và u nằm sâu trong ổ bụng, lồng ngực ...

#### 2.5. Các xét nghiệm về dịch thể

Bao gồm các xét nghiệm để phát hiện và theo dõi sự tồn tại và phát triển của các u trong cơ thể.

Các xét nghiệm về máu trong các loại ung thư bạch cầu.

Phát hiện một số men bất thường xuất hiện khi có khối u trong cơ thể:

+ Chất  $\alpha$  FP (Alphafetoproteine) : là một chất chỉ có trong thời kỳ bào thai và lúc mới đẻ khoảng 10.000-150.000 mcg/ml, ở người trưởng thành còn khoảng 1-15 mcg/ml, đặc biệt tăng cao trong K gan nguyên phát.

+Kháng nguyên bào thai ung thư CEA cũng là một chất glycoprotéine, có nhiều trong ung thư đại tràng, phổi, dạ dày.

+ Phosphatase axit có nhiều trong ung thư tiền liệt tuyến.

+ Hormon HCG chỉ điếm một ung thư rau thai và tinh hoàn, bình thường trong máu có 0,4 mcg/ml.

### III. CẦN PHÂN BIỆT U LÀNH TÍNH VỚI U ÁC TÍNH

Sự phân biệt giữa một u lành tính và u ác tính có một ý nghĩa rất quan trọng. Sự phân biệt đó nhiều khi rất dễ với một số u nhỏ, tuy nhiên có những trường hợp rất khó, phải kết hợp chặt chẽ giữa thăm khám kỹ mỹ về lâm sàng và các phương pháp cận lâm sàng mới phân biệt được.

#### 1. U lành tính

##### 1.1. Lâm sàng

Phần lớn u phát triển chậm, có những u tồn tại lúc mới sinh (u máu). Có những u phát hiện được trong quá trình hình thành của cơ thể và cũng tồn tại lâu năm với bệnh nhân : bướu cổ đơn thuần, u bã, u mỡ, u xương lành tính ...

U thường có mật độ mềm hoặc chắc.

+ Mật độ mềm: bướu giáp, u máu, u bã, u mỡ và các u phần mềm lành tính khác ...

+ Mật độ chắc và đàn hồi: u xơ các loại như u xơ tuyến vú, u xơ tiền liệt tuyến, u xơ tử cung.

Ranh giới thường rõ ràng, vì phần lớn đều có vỏ xơ bao bọc.

Thường di động dễ vì không xâm lấn vào các tổ chức kế cận và không di căn.

Nếu được cắt bỏ u không tái phát.

##### 1.2. Về mặt tế bào học và tổ chức học

Về mặt tế bào học: U lành tính có sự tăng sinh của tế bào và tổ chức đệm xung quanh, nhưng không có sự đảo lộn cấu trúc của tế bào và sự thay đổi hình thái giữa các tế bào với nhau.

Về mặt tổ chức học : Trong u lành tính không có sự đảo lộn cấu trúc của tổ chức.

## 2. U ác tính

### 2.1. Lâm sàng

Khi có một u ác tính phát hiện trên lâm sàng, theo dõi tiến triển thấy u phát triển rất nhanh. Bình thường một khối u khi phát hiện được với đường kính 1cm<sup>3</sup> (tương đương 1 tỷ tế bào) và phải mất khoảng 7-10 năm. Nhưng khi đã phát hiện được như vậy đôi khi phát triển đến giai đoạn toàn phát chỉ là một khoảng thời gian rất ngắn ví dụ ung thư gan, ung thư dạ dày, ung thư phổi ...

Mật độ khối u thường rắn.

Bề mặt thường lồi nhô, gồ ghề do sự phát triển không đều của u.

Ranh giới không rõ ràng, ít hoặc không di động do thường hay xâm lấn ra các tổ chức kế cận. Chính vì vậy mà không thể bóc u mà phải cắt bỏ u và rất dễ tái phát.

U ác tính thường di căn xa bằng ba con đường : xâm lấn kế cận, di căn theo bạch mạch và đường máu.

### 2.2. Về mặt tế bào học và tổ chức học

Xét nghiệm u ác tính về mặt tế bào học phải dựa vào 4 tiêu chuẩn :

- Sự thay đổi của nhân.
- Mọi quan hệ của nhân và nguyên sinh chất.
- Mọi quan hệ giữa các tế bào với nhau.

Với một u ác tính, về phương diện tế bào học, có những sự biến đổi đặc trưng : quá sản, loạn sản, dị sản (tìm thấy các nhân quái, nhân chia) và bất thực sản (tức là không có sự phát triển đầy đủ các dòng tế bào từ non đến già mà chủ yếu chỉ thấy các tế bào non).

Về tổ chức học : thường có sự đảo lộn cấu trúc của tổ chức u ( tức là có sự xâm lấn của tổ chức ác tính và cấu trúc đệm xung quanh).

### **CÂU HỎI KIỂM TRA ĐÁNH GIÁ**

1. Nêu các nguyên tắc thăm khám khối u ?
2. Phân biệt được u lành tính và ác tính và đề xuất được các xét nghiệm căn bản để chẩn đoán khối u ?

### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

#### **I. TÀI LIỆU TIẾNG VIỆT**

1. Đại học Y Hà Nội, 1999. Bộ môn Ngoại, Triệu chứng học Ngoại khoa, trang 104 – 126.
2. Lê Đình Roanh, 2001. Bệnh học các khối u, nhà xuất bản Y học, trang 129-136.

## Chương VII

# CHẨN ĐOÁN BỆNH UNG THƯ

### Mục tiêu học tập

1. Trình bày được các phương pháp chẩn đoán ung thư hiện nay.
2. Nêu được phương pháp chẩn đoán giai đoạn theo TNM và một số phương pháp phân loại khác được áp dụng như: FIGO, Ann-Arbor và Dukes.

Mỗi vị trí của ung thư có các triệu chứng phát hiện đặc hiệu cho vị trí đó, tuy nhiên hầu hết các triệu chứng phát hiện xuất phát từ sinh lý bệnh học và đặc biệt là sự phát triển đặc trưng của khối u.

Một khi những triệu chứng đã xuất hiện, người thầy thuốc nên thực hiện một số thủ tục chẩn đoán :

Chẩn đoán càng sớm càng tốt, sử dụng các phương pháp thăm khám tránh gây đau đớn, khó chịu cho người bệnh nếu có thể được.

Nhanh chóng thực hiện sinh thiết khối u để đưa ra chẩn đoán chính xác về giải phẫu bệnh học.

Kiểm tra về lâm sàng và cận lâm sàng để xác định khối u đang còn tiến triển tại chỗ hay đã di căn xa.

Xác định chính xác giai đoạn ung thư.

Đưa ra phác đồ điều trị đầu tiên dựa vào bệnh án đã được điều trị trước đó.

Chẩn đoán muộn dẫn đến điều trị muộn và đương nhiên sẽ ảnh hưởng không tốt đến kết quả điều trị.

Khởi đầu điều trị nhanh và thích hợp sẽ tạo ra khả năng thành công tốt nhất cho bệnh nhân.

## **I. CÁC HỘI CHỨNG CHẨN ĐOÁN**

### *1. Hội chứng u*

Sự xuất hiện khối u có thể là triệu chứng phát hiện duy nhất, hoặc là trực tiếp hoặc những rối loạn do khối u tạo ra. Khi ung thư đã xâm lấn cấu trúc lân cận, khối u thường ít di động, bờ không đều, sờ thấy cứng.

Một vài hội chứng khối u như sau:

Một khối u ở vú

U não với phù nề não (tạo ra tăng áp lực nội sọ với đau đầu, nôn mửa và tai biến mạch não).

Khó nuốt do khối u thực quản

Chèn ép niệu quản và niệu đạo do ung thư tiền liệt tuyến

Hội chứng bàng quang bé do ung thư bàng quang

Nhiều rối loạn tiêu hóa gây ra do ung thư đại tràng và ung thư buồng trứng.

### *2. Xâm lấn cục bộ*

Ung thư xâm lấn cục bộ tới các cơ quan làm thay đổi hình thể hoặc rối loạn chức năng của cơ quan đó.

Da màu da cam khi ung thư xâm lấn tới da.

Nói khó do ung thư thanh quản xâm lấn tới dây thanh âm

Nuốt khó liên quan đến ung thư thực quản hoặc ung thư vùng đầu mặt cổ

Đầy bụng khó tiêu liên quan đến ung thư dạ dày

Táo bón liên quan đến ung thư đại trực tràng

Khi khối u xâm lấn các tổ chức lân cận, có thể quan sát được một số triệu chứng khác:

Phù nề do chèn ép (cánh tay phù do xâm lấn của ung thư vú, viêm tắc tĩnh mạch do khối u khung chậu, bụng báng do khối u buồng trứng, dạ dày hoặc đại tràng, phù áo khoác do hội chứng tĩnh mạch chủ, chèn ép tĩnh mạch chủ trên do u trung thất).

Khó thở và xẹp phổi trong ung thư phổi hoặc di căn phổi nặng.

Đau do chèn ép dây thần kinh ngoại biên (đau dây thần kinh tọa do di căn xương hoặc xâm lấn khung chậu).

Xâm lấn vào rốn trong ung thư buồng trứng (Syster Mary syndrome)

### 3. Hội chứng xuất huyết

Khối u tăng trưởng ngày càng lớn cần các mạch máu nuôi dưỡng, sự suy yếu về hệ thống mạch máu dẫn đến nuôi dưỡng kém gây hoại tử, xuất huyết tại khối u.

Ho ra máu trong ung thư phế quản.

Nôn ra máu và đi cầu phân đen trong ung thư dạ dày.

Tiểu máu trong ung thư bàng quang, thận, niệu quản hoặc tiền liệt tuyến.

Xuất tinh có máu trong ung thư tiền liệt tuyến.

Chảy máu trực tràng trong ung thư trực tràng.

Xuất huyết âm đạo trong ung thư cổ tử cung.

Dịch báng xuất huyết trong ung thư buồng trứng hoặc ung thư đường tiêu hóa.

Tràn dịch màng phổi xuất huyết liên quan tới ung thư di căn màng phổi.

Trước mỗi trường hợp xuất huyết đòi hỏi phải thăm khám toàn bộ để tìm ra nguyên nhân tránh bỏ sót.



#### 4. Hoại tử

Hoại tử thường xảy ra do hệ thống mạch máu nuôi dưỡng khối u nghèo nàn. Nó thường tạo ra:

Vết thương chậm liền

Nhiễm trùng khối u

Mùi rất hôi (rất đặc trưng trong ung thư đầu mặt cổ và ung thư phụ khoa)

Dò tự động hoặc dò xảy ra sau khi điều trị tia xạ

Loét hạch dính da hoại tử rất hôi

#### 5. Di căn xa

Khoảng chừng 15% bệnh nhân ung thư khi đến khám đã có di căn

Di căn hạch thượng đòn (hạch Troisier) phát hiện được ở ung thư đường tiêu hóa, ung thư vùng chậu; hạch bẹn trong ung thư bộ phận sinh dục ngoài; hạch cổ trong ung thư vùng tai mũi họng.

Di căn vào da trong ung thư vú, ung thư thận.

Di căn gan gây ra vàng da, đau gan.

Di căn phổi (hiếm khi gây ra khó thở, thường phát hiện được do chụp Xquang phổi kiểm tra hệ thống).

Di căn não (thường gây nhức đầu, yếu liệt).

Di căn khác: di căn có thể xảy ra ở bất kỳ cơ quan nào.

## II. THĂM KHÁM LÂM SÀNG

Thăm khám lâm sàng một cách toàn diện là cách tốt nhất để đạt được chẩn đoán và xếp giai đoạn bệnh một cách chính xác.

Trước tiên nên để cho bệnh nhân có đủ thời gian để họ trình bày về tình hình bệnh tật của họ, thầy thuốc kiên nhẫn lắng nghe để có thêm thông tin và thể hiện sự lịch sự và tôn trọng. Những câu hỏi về lâm sàng nên chính xác, kín đáo và thân thiện. Một cuộc đối thoại mở là cách đầu tiên tạo được sự tin tưởng và thân thiện với bệnh nhân. Nó cho phép đánh giá những suy nghĩ, những sợ hãi, lo lắng của bệnh nhân về tình hình bệnh tật của họ, nó cũng cho phép hiểu rõ hơn hoàn cảnh của bệnh nhân, gia đình và xã hội.

Thăm khám lâm sàng nên nhẹ nhàng tránh những thao tác gây đau đớn không cần thiết.

Trong một số trường hợp ung thư sau khi khám lâm sàng một cách kỹ lưỡng có thể chẩn đoán và xếp giai đoạn ung thư. Đối với một số trường hợp khó hoặc bệnh nhân không cảm thấy thoải mái, có thể gây mê toàn thân (đặc biệt với những ung thư hệ sinh dục).

Thăm khám lâm sàng không kỹ sẽ gây lãng phí thời gian và tiền bạc và những thủ thuật gây đau đớn không cần thiết.

## III. MỘT SỐ THỦ THUẬT THĂM KHÁM LÂM SÀNG CHÍNH

Nhìn và sờ nắn vú: đối với u vú có thể nhìn thấy u gồ lên, biến dạng hình thể của tuyến vú, mất cân đối giữa 2 vú hoặc da vú màu da cam do ung thư vú xâm lấn da

Gõ 2 phế trường hoặc nghe để phát hiện tràn dịch màng phổi

Thăm khám khoang miệng để chẩn đoán và xếp giai đoạn ung thư khoang miệng.

Thăm khám thanh quản với gương Clarke để chẩn đoán ung thư thanh quản

Sờ một cách hệ thống các vùng hạch đặc biệt là hạch cổ, hạch nách, hạch bẹn để phát hiện các ung thư di căn đến hệ thống hạch tương ứng.

Sờ và gõ vào vùng gan lách để phát hiện gan lách lớn.

Sờ nắn ổ bụng để phát hiện u ổ bụng hoặc buồng trứng.

Thăm âm đạo bằng mỏ vịt để phát hiện ung thư cổ tử cung.

Thăm trực tràng để phát hiện ung thư trực tràng hoặc đánh giá tình trạng của dây chằng rộng trong ung thư cổ tử cung hoặc thám sát khối u vùng tiểu khung như u buồng trứng. Đối với nam giới thăm trực tràng còn để phát hiện ung thư tiền liệt tuyến.

Sờ nắn nhẹ nhàng và cẩn thận vùng bìu để phát hiện khối u tinh hoàn.

Thăm khám thần kinh để phát hiện các khối u di căn não.

## **IV. CẬN LÂM SÀNG**

### *1. Xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh*

Xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh thường được dùng để khẳng định những tổn thương nghi ngờ qua thăm khám lâm sàng và phát hiện những thương tổn mới, như vậy thay đổi được về đánh giá giai đoạn bệnh và khả năng điều trị.

#### **1.1. Xquang phổi**

Phương pháp chụp Xquang phổi tuy đơn giản nhưng rất hữu ích để chẩn đoán ung thư phổi nguyên phát, ung thư phổi di căn, tràn dịch màng phổi, khảo sát các biến chứng nhiễm trùng hoặc xơ phổi sau điều trị. Chụp Xquang phổi nên được sử dụng càng rộng rãi càng tốt.

Một số hình ảnh có thể thấy được trên phim Xquang phổi:

- + Hội chứng phế nang hoặc xẹp phổi
- + Khối u đơn độc hoặc nhiều khối u phổi

- + Viêm tắc bạch mạch dạng ung thư
- + Các hốc trong phổi
- + Khối u trung thất
- + Tràn dịch màng phổi
- + Tràn khí màng phổi
- + Các di căn xương
- + Xquang xương

Xquang xương có thể phát hiện ung thư nguyên phát ở xương hoặc ung thư di căn đến xương với 3 hình ảnh khác nhau:

Các thương tổn hủy xương: biến mất một vùng cấu trúc của xương (di căn từ ung thư thận, phổi, ung thư đầu cổ và một số ung thư khác).

Thương tổn dày xương: Sự dày lên một vùng cấu trúc xương (di căn từ ung thư vú, tiền liệt tuyến và ung thư tuyến giáp).

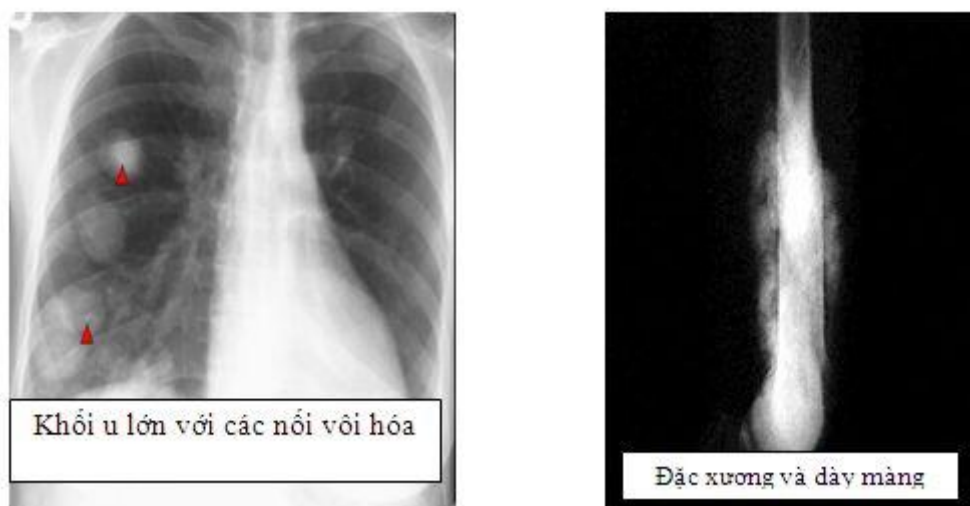
Thể kết hợp: Vừa hủy và dày xương.

Xquang xương thường cho phép chẩn đoán nhanh các trường hợp thương tổn xương.

Một số hình ảnh Xquang xương để phát hiện di căn xương:

- + Hủy xương ở các xương tứ chi
- + Hủy xương vùng xương chậu
- + Hủy xương đốt sống
- + Hủy xương sọ
- + Thương tổn dày lên vùng xương chậu
- + Thương tổn dày lên của xương cột sống

+ Thương tổn dày lên của xương sọ



**Hình1: Chụp X.Quang**

## 1.2. Mammography

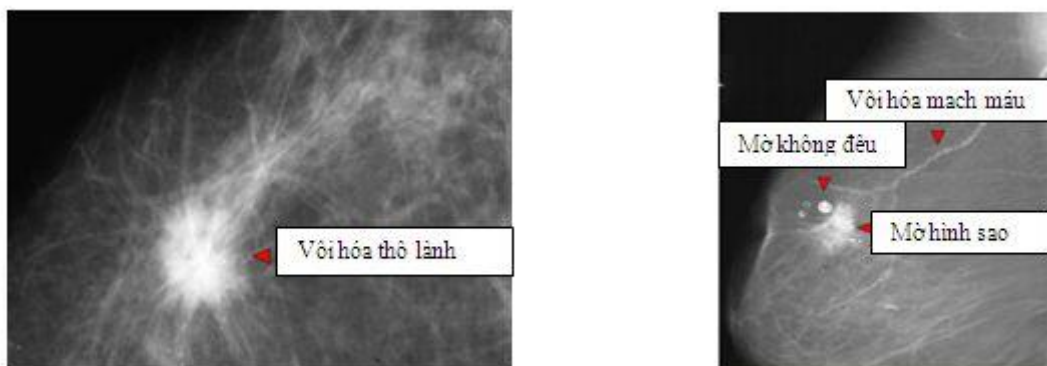
Mamography là xét nghiệm đang dẫn đầu trong chẩn đoán ung thư vú. Người ta đã hoàn thiện dần về mặt kỹ thuật trong 10 năm qua và những tiến bộ hơn nữa đang trong quá trình hoàn thiện như kỹ thuật số hóa.

Ngày nay người ta có thể phát hiện khối u nhỏ hơn 4mm đường kính (khối u tiền lâm sàng) với những hình ảnh đặc hiệu về đậm độ, bờ không rõ ràng, khối mờ có hình sao, vôi hóa vi thể.

Sinh thiết khối u được thực hiện với hệ thống cố định cho chẩn đoán rất tốt về giải phẫu bệnh trước khi phẫu thuật.



**Hình 2: Chụp nhũ ảnh**



**Hình 3: Kết quả chụp nhũ ảnh**

### 1.3. Siêu âm

Siêu âm được ứng dụng nhiều trong chẩn đoán ung thư. Siêu âm phát hiện được các khối u của các cơ quan như khối u gan, u thận, khối u buồng trứng, u tử cung v.v.

Siêu âm còn có thể cho biết được tính chất của khối u: dạng đặc hoặc dạng nang. Với những đầu dò có tần số cao, siêu âm còn có thể đánh giá được mức độ xâm lấn của ung thư vào tổ chức chung quanh (ung thư dạ dày, ung thư đại trực tràng...).

Chẩn đoán siêu âm dễ thực hiện ở các tuyến y tế, giá cả hợp lý, không độc hại. Tuy nhiên siêu âm khó thực hiện đối với các tạng có không khí và phụ thuộc vào kinh nghiệm của người đọc.

### 1.4. Đồng vị phóng xạ

Đồng vị phóng xạ là một xét nghiệm thăm dò chức năng, chất lượng hình ảnh ít chú ý hơn là thăm dò chức năng thật sự. Tuy nhiên, ung thư không chỉ là bệnh lý có thể tạo ra bất thường trên đồng vị phóng xạ mà còn một số bệnh lý khác, do đó chúng ta phải thận trọng giải thích những bất thường đó và nên đối chiếu với bệnh sử lâm sàng của bệnh nhân.

### 1.5. Xạ hình xương

Xạ hình xương cho phép phát hiện di căn xương trước khi bất kỳ triệu chứng Xquang nào xuất hiện và có thể xem như xét nghiệm sàng lọc để phát hiện di căn xương. Chất đánh dấu được tiêm vào là một diphosphonate đánh dấu với  $^{99}\text{Tc}$ . Giống như Phosphorus người ta quan sát thấy chất này cố định ở những vùng xương bị thương tổn: Vùng callus xương ở những xương bị gãy, bệnh Paget đang tiến triển, ung thư di căn.

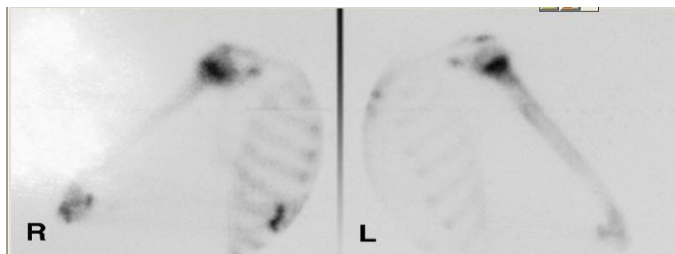
Tổng liều phóng xạ là rất thấp (740MBq) không gây nguy hiểm gì cho bệnh nhân.

Ở những vùng xương bị ung thư di căn ta có thể thấy hình ảnh tăng cố định chất phóng xạ dạng chấm (punctiform hyperfixation). Tuy nhiên hình ảnh này cũng có thể quan sát được ở những bệnh lý lành tính như: viêm khớp, viêm xương, di chứng sau chấn thương.

Về nguyên tắc chỉ có những ung thư di căn có phản ứng tạo xương mới cố định chất phóng xạ đánh dấu, tuy nhiên hầu như tất cả các vùng hủy xương đều kèm theo quá trình tạo xương tối thiểu do đó gây ra cố định chất đồng vị phóng xạ đánh dấu.

Những ung thư di căn xương phát hiện được bằng xạ hình xương thường là ung thư vú di căn, ung thư tiền liệt tuyến di căn và ung thư tuyến giáp. Xạ hình xương có thể thay thế cho chụp Xquang xương. Những tổn thương xương nguyên phát cho những hình ảnh rõ hơn (ví dụ như Sarcom Ewing).

Trong những trường hợp nghi ngờ như thoái hóa khớp, hoặc các bệnh lý chuyển hóa về xương như bệnh Paget chúng ta có thể chụp Xquang xương hoặc cộng hưởng từ để làm rõ chẩn đoán.



**Hình 4: Xạ hình xương**

## 1.6. Xạ hình tuyến giáp

Xạ hình tuyến giáp rất được ưa chuộng để phát hiện những nhân lạnh và để loại bỏ những bệnh lý khác của tuyến giáp tạo ra do sự tăng thể tích của tuyến.

Sử dụng Iode phóng xạ đánh dấu phù hợp sinh lý hơn, tuy nhiên thời gian bán hủy của Iode phóng xạ dài (8 ngày) gây phiền phức trong vấn đề bảo vệ an toàn bức xạ. Sử dụng Technetium99 được ưa chuộng hơn và cho những hình ảnh rõ nét về nhân lạnh và nhân nóng và để theo dõi những nhân giáp không độc.

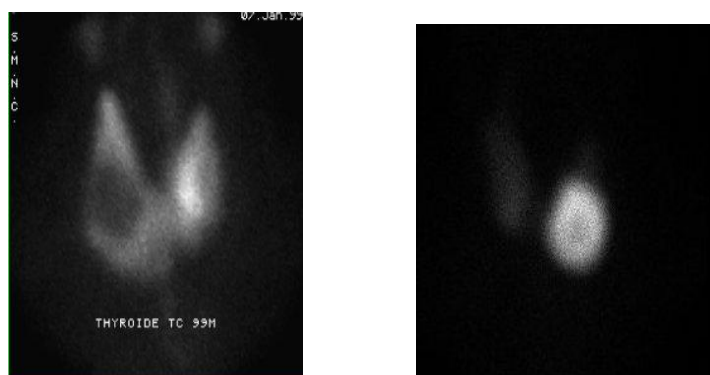
Với hình ảnh xạ hình tuyến giáp chúng ta có thể phân biệt một số bệnh lý sau:

+ Nhân lạnh: Không có cố định Technetium và nên làm thêm các xét nghiệm khác để chẩn đoán.

+ Nhân nóng: Nhân tạo ra nhiều hormone

- Bướu giáp đa nhân
- Viêm tuyến giáp
- Bệnh lý nội tiết của tuyến giáp: Basedow, suy giáp.

Iode123 để đo mức độ bắt Iode của tuyến giáp và để theo dõi những trường hợp điều trị ung thư tuyến giáp bằng iode phóng xạ.



**Hình 5: Xạ hình tuyến giáp**



### 1.7. Miễn dịch phóng xạ huỳnh quang

Kỹ thuật này sử dụng 1 kháng thể đặc hiệu kết hợp với 1 kháng nguyên hoặc 1 mô đặc biệt được đánh dấu với 1 đồng vị phóng xạ. Kháng thể đặc hiệu không bị hấp thụ bởi kháng nguyên tuần hoàn và nếu có thể không làm rối loạn thêm các thử nghiệm về miễn dịch của kháng nguyên.

Kỹ thuật này được sử dụng để phát hiện những vi di căn của những bệnh nhân đã điều trị phẫu thuật: Choriocarcinoma ( $\beta$ HCG), di căn của ung thư tiêu hóa (ACE), ung thư buồng trứng (CA-125)v.v.

### 1.8. Sử dụng đồng vị phóng xạ trong lúc mổ

Với việc sử dụng đầu dò phóng xạ trong lúc mổ, phẫu thuật viên có thể phát hiện ra những khối u không thể nhìn thấy được và thực hiện được cắt bỏ hoàn toàn (ví dụ ung thư tuyến giáp tái phát tại chỗ, tái phát ung thư tiêu hóa vi thể, dò hạch vệ tinh (sentinel) để vét hạch trong ung thư.

### 1.9. PETScan

PETScan là một kỹ thuật hình ảnh về chức năng, liên quan trực tiếp chức năng của một cơ quan hơn là hình thái của cơ quan đó. Cũng giống với Scintigraphy, chụp PETScan được thực hiện bằng cách tiêm một chất đồng vị phóng xạ có đánh dấu, thông thường người ta sử dụng 18-Fluoro-Desoxy-Glucose (18FDG), chất này khuếch tán trong cơ thể và được phát hiện qua một màn hình huỳnh quang đặc biệt: một camera gắn đồng thời vào đó. Chất đồng vị phóng xạ thường dùng có thời gian bán hủy ngắn (từ vài phút tới vài giờ). 18FDG ngày nay thường dùng nhất phục vụ cho những nghiên cứu về lâm sàng. Nó là một phân tử glucose, một nhóm hydroxyl ở vị trí 2 đã được thay bằng một nguyên tử phóng xạ fluor (18F). Tế bào ung thư có sự chuyển hóa năng động hơn tế bào bình thường, cần nhiều glucose hơn tế bào bình thường. Khi 18FDG đã xâm nhập vào trong tế bào, nó không chuyển hóa giống như glucose bình thường mà ở lại lâu hơn trong tế bào. Khi các tế bào ung thư không biệt hóa tiến triển nhanh và nhân lên, chúng sẽ sử

dụng một lượng lớn 18F-Glucose. Sự gia tăng chuyển hóa glucose này cũng có thể gặp trong một số bệnh lý nhiễm trùng hoặc viêm hoặc một số loại tế bào rất năng động như tế bào não hoặc tế bào cơ. Ngược lại, một vài khối u ác tính có thể tiêu thụ glucose thấp, đặc biệt là khối u có độ ác tính thấp hoặc khối u hoại tử. Vì vậy độ đặc hiệu của PET-Scan không phải là tuyệt đối.

Các chỉ định của PETScan:

- + Chỉ định trong ung thư
- + PET dùng để chẩn đoán ung thư, đánh giá giai đoạn và theo dõi trong điều trị đặc biệt trong bệnh Hodgkin, Non-Hodgkinlypphoma và ung thư phổi.
- + Chẩn đoán các khối u đặc. Đặc biệt hữu ích để phát hiện các khối u di căn, các khối u tái phát sau khi đã được cắt bỏ.

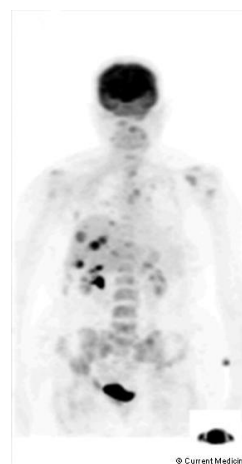
Các chỉ định khác của PETScan:

- + Chỉ định trong một số bệnh lý của não bộ
- + Bệnh lý tim mạch, bệnh lý xơ mạch, bệnh lý về mạch máu.
- + Bệnh lý về tâm thần kinh.
- + Bệnh tâm thần.

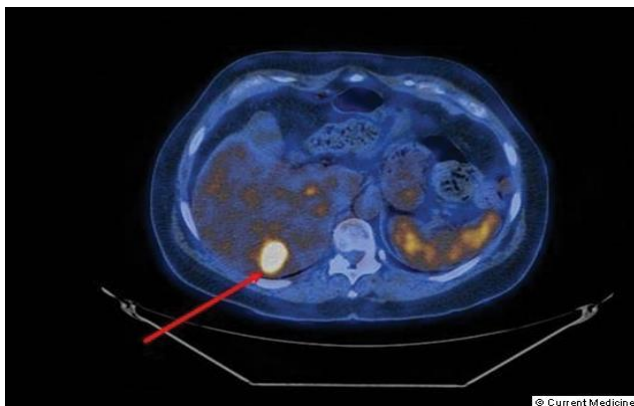
Về dược học: Nghiên cứu về độ tập trung và thải trừ của thuốc.



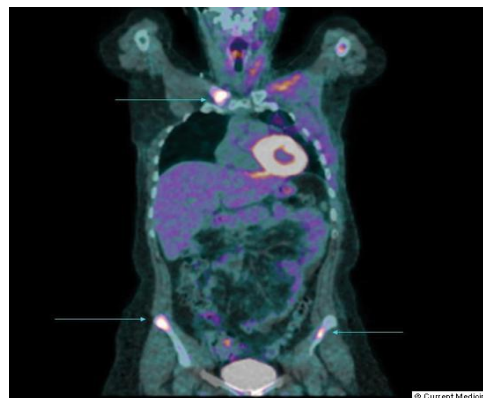
**Hình 6: Máy chụp PET-Scan**



**Hình 7: Chụp PET**



**Hình 7: Ung thư gan**



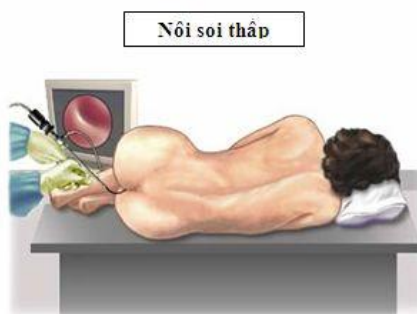
**Hình 8: Ung thư di căn xương**

### 1.10 Chẩn đoán nội soi

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

Nội soi có vị trí rất quan trọng trong chẩn đoán ung thư dạ dày, ung thư đại trực tràng, ung thư thực quản, ung thư thanh quản, ung thư phế quản, ung thư bàng quang .v.v.

Nội soi cho phép tiến hành một số thủ thuật: sinh thiết, cắt polip, điều trị một số tổn thương, bơm thuốc cản quang để chụp Xquang (chụp ngược dòng, chụp phế quản). Nội soi can thiệp đang phát triển nhanh chóng và đang được áp dụng để tiến hành các phẫu thuật như cắt buồng trứng, cắt túi mật, cắt ruột thừa, vét hạch chậu, cắt tử cung và cắt đại tràng. Tương lai phẫu thuật nội soi còn phát triển xa hơn.



**Hình 10: Nội soi thấp**

### 1.11. Chụp cắt lớp vi tính ( CT-Scan)

Chụp cắt lớp vi tính là một trong những phương tiện chính để chẩn đoán ung thư trong hầu hết tất cả các phần của cơ thể.

Những thương tổn (u nguyên phát, hạch nằm ở những vị trí ở sâu, u di căn) với kích thước >1cm là tương đối dễ phát hiện.

Làm tăng độ cản quang bằng cách tiêm các chất chứa Iodine làm tăng sự hiển thị mạch máu, thương tổn do ung thư dễ dàng phát hiện hơn.

Máy chụp cắt lớp hiện đại (Multislice) cho phép cắt cùng những lát cắt rất mỏng, với sự nhiễm phóng xạ tối thiểu, thực hiện trong một thời gian rất ngắn như vậy loại bỏ những artifact do cử động hô hấp làm giảm kích thước của những hình ảnh bệnh lý có thể phát hiện được.

Chụp cắt lớp vi tính có thể phát hiện những thương tổn tương đối sâu như vậy có thể dùng chụp cắt lớp vi tính để hướng dẫn chọc sinh thiết những khối u ở sâu trong cơ thể.

Hiện nay chụp cắt lớp vi tính là loại máy tốt nhất để xác định thể tích bia trong điều trị tia xạ và để tính toán liều lượng trước khi xạ trị.



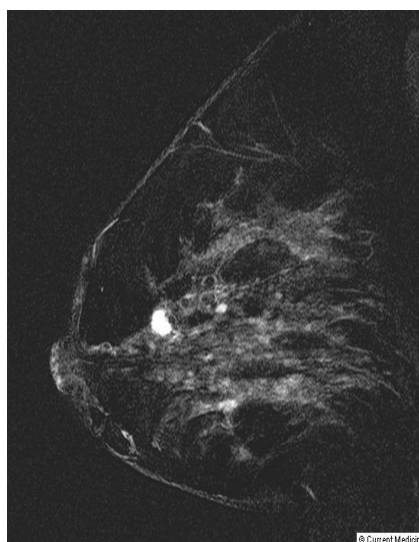
Hình 11: CT Scan

### 1.12. Chụp cộng hưởng từ (Resonance magnetic imaging)

Chụp cộng hưởng từ là phương pháp chẩn đoán hình ảnh kỹ thuật cao, không dùng tia xạ nên an toàn cho bệnh nhân. Nguyên lý cơ bản là các nguyên tử trong cơ thể sau khi đặt trong từ trường của máy sẽ cộng hưởng với sóng vô tuyến và phát ra tín hiệu. Tín hiệu này sẽ được thu nhận và xử lý vi tính để tạo ra hình ảnh. Đây là dạng sóng điện từ không gây tác hại cho người chụp.

Chụp cộng hưởng từ cho những hình ảnh rất rõ về bệnh lý thần kinh và xương. Chỉ định của cộng hưởng từ hạn chế hơn chỉ định của CT-Scan. Tuy nhiên chụp cộng hưởng từ đang liên tục trở nên nhanh và hiệu quả hơn, do đó chỉ định đang tăng lên và dần dần khác với chỉ định của CT-Scan. Đặc biệt nhiều nghiên cứu gần đây đang được thực hiện để theo dõi những thay đổi đầu tiên được tạo ra do hóa trị liệu, xạ trị và dự báo đáp ứng lâm sàng với điều trị.

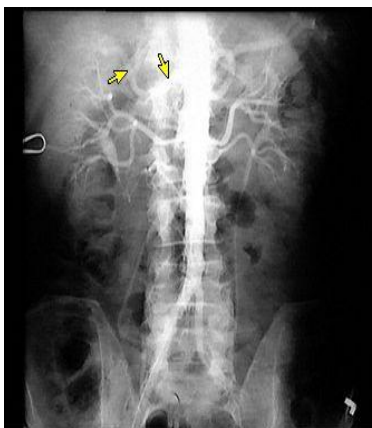
Một chỉ định khác rất được quan tâm là theo dõi những khối u sau xạ trị (đặc biệt là ung thư vú).



**Hình 12: MRI vú**

### 1.13. Một số phương pháp chẩn đoán X.Quang khác

Phương pháp chụp mạch: trước đây phương pháp này ít được sử dụng, hình ảnh cho thấy sự tăng sinh mạch rất mạnh ở khối u (đặc biệt trong những khối u thận và não). Chụp mạch cũng còn được sử dụng để điều trị như là nút mạch hoặc hóa chất động mạch.



**Hình 13: Chụp mạch**

### 2. Chẩn đoán sinh học

Một số xét nghiệm sinh học được đòi hỏi để chẩn đoán chính xác bệnh ung thư. Ví dụ như đo giá trị của  $\beta$ -HCG để chẩn đoán ung thư rau thai, thyroglobulin trong ung thư tuyến giáp.

Các xét nghiệm sinh học đơn giản khác là hữu ích trong xếp loại ung thư (nghiên cứu về di căn gan bằng enzym gan (hepatic enzymology) hoặc tình trạng toàn thân trước khi bắt tay vào điều trị (công thức máu, chức năng gan thận, oxymetry).

Những xét nghiệm khác nên được thực hiện một cách có hệ thống trong trường hợp có thay đổi về tình trạng toàn thân, rối loạn nước điện giải, hoặc kích thích (ví dụ như tăng Calci máu hoặc tăng Kali máu).

Các xét nghiệm về chất chỉ điểm khối u (tumors markers) cũng rất được quan tâm để chẩn đoán và đánh giá tiến triển của bệnh hoặc độc tính trong điều trị.

Chất chỉ điểm khối u là chất hiện diện trong máu, có thể trong nước tiểu hoặc các dịch khác của các bệnh nhân ung thư và không có ở người khoẻ mạnh, do đó gợi ý sự xuất hiện của ung thư.

Một số chất chỉ điểm khối u chính:

Các protein ung thư của phôi thai:(Oncofoetal proteins)

+ CEA: (Carcino embrionic antigen)

Đây là một Glycoprotein hiện diện trong đường tiêu hoá, trong gan và tụy của bào thai giữa tháng thứ 2 và tháng thứ 6 của thai kỳ. Chúng có tỷ lệ rất thấp ở trong huyết thanh của người bình thường. CEA có thể tăng cao trong ung thư đường tiêu hoá, ung thư vú và ung thư buồng trứng. Tuy nhiên nó cũng tăng trong một số bệnh lý lành tính như xơ gan, thiếu năng hô hấp và những người nghiện thuốc lá nặng.

+ AFP(Alphafeto-protein)

Đó là một  $\alpha$ 1-globulin được tạo ra bởi gan, ruột non và túi Yolk trong thời kỳ bào thai. Nồng độ của nó tăng cao trong ung thư gan nguyên phát, trong ung thư tinh hoàn dạng non-seminomatous hoặc buồng trứng.

Hormones

+ HCG (Human Chorionic Gonadotropin)

Hormon này được tạo ra trong thai kỳ bởi các tế bào syncytiotrophoblastic của nhau thai. Nồng độ của nó tăng cao trong ung thư rau thai, ung thư tinh hoàn dạng non-seminomatous và ung thư buồng trứng.

+ Thyrocalcitonin

Đây là một calcium của tuyến giáp điều hoà hormon, nó tăng cao một cách đặc biệt trong ung thư tuyến giáp thể tuỷ, ngoài ra nó còn được tiết ra một cách lạc chỗ trong ung thư phổi tế bào nhỏ.

#### Enzymes

##### + Acidic Prostatic Phosphatase

Được tiết ra bởi các tế bào của tiền liệt tuyến bình thường, chúng chủ yếu tăng cao trong di căn xương.

+ Alkaline phosphatase: nồng độ trong máu của nó thường tăng cao trong trường hợp di căn gan hoặc di căn xương

##### + LDH (Lactico-dehydrogenase)

Đây là một enzyme của cơ, nồng độ của nó gia tăng trong lymphoma, ung thư tinh hoàn và ung thư phổi do di căn.

##### + PSA (Protate specific antigen)

Nó là một glycoprotein có nguồn gốc từ tế bào tiền liệt tuyến. PSA gia tăng một cách đặc hiệu trong ung thư tiền liệt tuyến và u xơ tiền liệt tuyến.

Một số yếu tố tiên lượng mới đang nổi lên từ những nghiên cứu về sinh học phân tử và đang làm thay đổi phương pháp kiểm tra đối với một số loại ung thư.

### 3. Chẩn đoán giải phẫu bệnh

Chẩn đoán ung thư luôn luôn đòi hỏi mổ sinh thiết và xét nghiệm giải phẫu bệnh (ngoại trừ trong giai đoạn cuối khi sự điều trị tích cực không còn ý nghĩa).

Ngoại trừ một số trường hợp ít gặp, khi bắt đầu chỉ định điều trị triệt căn phải có bằng chứng giải phẫu bệnh chẩn đoán là u ác tính (hoặc ít nhất là chẩn đoán tế bào học). Một số trường



hợp nhiễm trùng kéo dài, một số u lành tính và một vài bệnh hiếm gặp có thể nhầm lẫn với ung thư. Tuy nhiên, những sai lầm trong sử dụng xạ trị và hóa trị đối với những trường hợp như vậy sẽ gây nhiều biến chứng nặng nề.

Để đảm bảo một cách chắc chắn chẩn đoán ung thư trước khi chỉ định điều trị phẫu thuật, xạ trị hoặc điều trị hóa chất bắt buộc phải có kết quả giải phẫu bệnh.

### 3.1. Xét nghiệm tế bào học

Xét nghiệm tế bào bong: Nhiều loại ung thư gây ra tiết dịch, do đó chúng ta có thể lấy chất dịch tiết để làm xét nghiệm tế bào như dịch màng phổi, dịch màng bụng, dịch tủy sống.

Chọc hút khối u bằng kim nhỏ: là phương pháp chẩn đoán có giá trị và cho tỷ lệ dương tính cao, có thể thực hiện đối với các khối u nông và sâu trong cơ thể. Với những khối u sâu có thể chọc dưới hướng dẫn của siêu âm.

Chẩn đoán tế bào học có nhiều ưu điểm như nhanh, đơn giản, dễ thực hiện, giá rẻ. Tuy nhiên vẫn còn tồn tại một số âm tính sai và dương tính sai.

### 3.2. Sinh thiết trước phẫu thuật

Những tiến bộ về lâm sàng mới đây đã đạt được ngày càng nhiều chẩn đoán giải phẫu bệnh trước khi phẫu thuật với sự sử dụng nội soi để phát hiện khối u và sinh thiết một cách chính xác. Tương tự các kỹ thuật Xquang can thiệp có thể sinh thiết khối u bằng kim.

Sau đây là một vài ví dụ:

- + Nội soi thanh quản và sinh thiết đối với ung thư vùng đầu mặt cổ.
- + Nội soi phế quản với u phổi.
- + Nội soi dạ dày đối với u dạ dày.
- + Nội soi đại trực tràng đối với ung thư đại trực tràng.

+ Soi cổ và thân tử cung đối với ung thư tử cung.

+ Sinh thiết u vú, gan, thận, tiền liệt tuyến và các u khác dưới sự hướng dẫn của siêu âm.

+ Sinh thiết u vú dưới sự hướng dẫn của bộ phận cố định mammography.

### 3.3. Bệnh phẩm mô sinh thiết

Đối với một số khối u như sarcome phần mềm, di căn phúc mạc do ung thư buồng trứng hoặc khối u tinh hoàn, các tác giả khuyến không nên sinh thiết do nguy cơ phát tán tế bào ung thư tới cơ quan lân cận. Nghiên cứu đại thể bệnh phẩm sinh thiết nên:

- Mô tả đầy đủ, chi tiết những mẫu bệnh phẩm khác nhau mà phẫu thuật viên gửi đến.
- Mô tả hình ảnh đại thể (kích thước, màu sắc, đại thể).
- Giới hạn của các mốc phẫu thuật.
- Mô tả tình trạng hạch và làm tất cả các tiêu bản về hạch một cách hệ thống.
- Lấy mẫu tại mép cắt để làm tiêu bản.

## V. CHẨN ĐOÁN GIAI ĐOẠN

Chẩn đoán giai đoạn là đánh giá sự xâm lấn và lan tràn của ung thư bao gồm đánh giá tình trạng tại chỗ, tại vùng và tình trạng di căn xa. Chẩn đoán giai đoạn nhằm các mục đích sau:

+ Giúp lựa chọn phác đồ điều trị thích hợp với từng giai đoạn bệnh

+ Giúp đánh giá tiên lượng bệnh.

+ Thuận lợi cho công tác nghiên cứu khoa học, trao đổi thông tin, so sánh và đánh giá các phương pháp điều trị.

## 1. Phân loại TNM

T : U nguyên phát

To : Chưa có dấu hiệu u nguyên phát.

Tx : Chưa đánh giá được u nguyên phát

Tis : Ung thư tại chỗ

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

N : Hạch vùng

No : Chưa có dấu hiệu xâm lấn hạch vùng

Nx : Chưa thể đánh giá được hạch tại vùng

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

M : Di căn xa

Mo : Chưa có di căn xa

Mx : Chưa đánh giá được di căn

M1 : Di căn xa

## **CÂU HỎI KIỂM TRA ĐÁNH GIÁ**

1. Nêu các xét nghiệm cận lâm sàng giúp chẩn đoán ung thư ?
2. Phương pháp đánh giá phân loại giai đoạn bệnh ung thư và ý nghĩa ?

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

### **I. TÀI LIỆU TIẾNG VIỆT**

1. Bộ Y tế - Bệnh viện K, 1999. Hướng dẫn thực hành chẩn đoán và điều trị ung thư, nhà xuất bản Y học, trang 7-15.
2. Đại học Y Hà Nội, 1999. Bài giảng ung thư học, nhà xuất bản Y học, trang 39-45.
3. UICC, 1995. Ung thư học lâm sàng, trang 189-207.

### **II. TÀI LIỆU TIẾNG ANH**

1. Vincent T. De Vita, Principles & Practice of Oncology, Part 2.

## Chương VIII

# CHẤT CHỈ ĐIỂM UNG THƯ

### Mục tiêu học tập

1. Trình bày được tiêu chuẩn của một chất chỉ điểm khối u
2. Trình bày được các ứng dụng lâm sàng các chất chỉ điểm khối u
3. Kể được một số chất chỉ điểm của một số loại ung thư chủ yếu: Vú, đại tràng, buồng trứng, tiền liệt tuyến, gan, giáp trạng, tế bào mầm và ung thư nguyên bào nuôi.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mỗi năm có hơn 6 triệu người chết vì bệnh ung thư, 1.4 triệu ca ung thư mới được chẩn đoán trên thế giới. Theo đánh giá của Tổ chức y tế thế giới (WHO), trong 20 mươi năm tới các con số trên sẽ gia tăng và lên đến 10 triệu trường hợp tử vong và trên 16 triệu ca ung thư mới.

Ở Việt Nam, bên cạnh các bệnh nhiễm khuẩn và suy dinh dưỡng ngày càng giảm dần, thì bệnh ung thư, bệnh tim mạch, tâm thần đang có nguy cơ gia tăng. Các loại ung thư hay gặp ở nước ta là ung thư phổi, dạ dày, vú, gan, vòm họng, đại trực tràng, hạch bạch huyết, tử cung, buồng trứng...

Trong khi ở nhiều nước, chương trình sàng lọc phát hiện sớm ung thư đạt kết quả tốt, đã góp phần chữa khỏi hơn 50% bệnh nhân ung thư thì ở nước ta đa số người bị ung thư khi được chẩn đoán đã ở giai đoạn muộn, tỉ lệ chữa khỏi bệnh còn rất thấp. Cơ hội chữa khỏi bệnh ung thư chính là làm sao phát hiện sớm ung thư.

Chất chỉ điểm khối u có ngày càng có nhiều vai trò trong sàng lọc, đánh giá gánh nặng ung thư, tiên lượng bệnh, theo dõi kết quả điều trị và dự báo tái phát.

## II. KHÁI NIỆM VỀ CHẤT CHỈ ĐIỂM KHỐI U

### 1. Định nghĩa

Các chất chỉ điểm ung thư (CCĐUT) là những phân tử tự nhiên có trong huyết thanh, huyết tương và các dịch khác trong cơ thể, hoặc các mẫu thử lấy từ mô tươi hoặc mô đã nhúng paraffin để xác định sự hiện hữu của ung thư, để đánh giá tiên lượng bệnh nhân hoặc theo dõi sự đáp ứng của bệnh với phương pháp điều trị.

Chất chỉ điểm ung thư còn được tìm thấy bên trong tế bào cả tế bào chất và nhân và những chất này liên kết với màng tế bào. CCĐUT thường có bản chất protein, xuất hiện trong máu, nước tiểu, trong các chất dịch, mô của cơ thể người bệnh và thường không xuất hiện rõ ở người khỏe mạnh. Sự thay đổi nồng độ của CCĐUT có liên quan một cách chắc chắn tới sự phát triển các khối u ác tính của cơ thể đó.

### 2. Phân loại

Có hai loại chỉ điểm khối u chính

2.1. Chỉ điểm tế bào: Là các kháng nguyên tập trung trên bề mặt của màng tế bào như trong bệnh Leucemie, các nội tiết tố và cơ quan thụ cảm nội tiết trong ung thư vú...

2.2. Chỉ điểm dịch thể: Là những chất xuất hiện tập trung trong huyết thanh, nước tiểu hoặc các dịch khác của cơ thể. Các chất này được tổng hợp và bài tiết từ các mô của khối u, được giải phóng nhờ sự phân hủy tế bào u hoặc được tạo thành như là sự phản ứng của cơ thể đối với khối u.

## 2.3. Phân loại chất chỉ điểm theo bản chất và các ung thư liên quan chính

**Bảng 1. Phân loại CCDUT theo bản chất và các chỉ định chính**

<b>Các loại chất chỉ điểm ung thư</b>	<b>Bệnh liên quan chính</b>
<p>Các enzyme</p> <p>Alkaline phosphatase</p> <p>Lactate dehydrogenase (LDH)</p> <p>Neuron specific antigen</p> <p>Prostatic Acid Phosphatase</p> <p>Prostatic Specific Antigen (PSA)</p>	<p>UT xương, gan và nhau thai</p> <p>U lymphô ác, UT máu</p> <p>UT phổi TB nhỏ, u nguyên bào thần kinh</p> <p>UT tiền liệt tuyến</p> <p>UT tiền liệt tuyến</p>
<p>Các hormone</p> <p>Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH)</p> <p>Calcitonin</p> <p>Human chorionic gonadotrophin</p>	<p>UT phổi TB nhỏ</p> <p>UT giáp thể túy</p> <p>Ung thư nhau thai</p>
<p>Kháng nguyên thai ung thư</p> <p><math>\alpha</math>-Fetoprotein</p> <p>Carcinoembryonic antigen (CEA)</p>	<p>UT gan nguyên phát</p> <p>UT đại trực tràng</p>
<p>Kháng nguyên carbohydrate</p> <p>CA 15-3</p> <p>CA 27-29</p> <p>CA 125</p>	<p>UT vú</p> <p>UT vú (tái phát)</p> <p>UT buồng trứng và nội mạc tử cung</p>

<p>Receptor và các chất chỉ điểm khác</p> <p>Estrogen và Progesteron</p> <p>Immunoglobulin</p> <p>Microglobulin</p>	<p>UT vú</p> <p>Đa u tủy, u lymphô ác</p> <p>Đa u tủy, u lymphô ác tế bào B</p>
<p>Các chất chỉ điểm gen</p> <p>Các gen sinh UT:</p> <p>Đột biến gen N-ras</p> <p>Đột biến gen K-ras</p> <p>Khuyếch đại gen c-erb B-2</p> <p>Chuyển đoạn c-myc</p> <p>Các gen áp chế ung thư</p> <p>Gen nguyên bào võng mạc mắt</p> <p>Gen P53</p> <p>Gen BRCA 1 và 2</p> <p>Gen WT1</p>	<p>U nguyên bào thần kinh, UT máu thể tủy</p> <p>UT tủy, UT máy và u lymphô ác</p> <p>UT vú</p> <p>U lymphô ác TB B và T</p> <p>U nguyên bào võng mạc mắt</p> <p>UT vú, đại tràng</p> <p>UT vú</p> <p>U Wilm</p>
<p>Các kháng nguyên nhóm máu</p> <p>CA 19-9</p> <p>CA 72-4</p>	<p>UT đại trực tràng, UT tủy</p> <p>Các UT tiêu hóa, buồng trứng</p>



### III. TIÊU CHUẨN CỦA CÁC CHẤT CHỈ ĐIỂM KHỐI U

Chất chỉ điểm khối UT lý tưởng dùng để chẩn đoán ung thư, giúp sàng lọc, theo dõi diễn tiến UT. Vì vậy CCDUT lý tưởng cần có các tiêu chuẩn sau:

- + Có độ nhạy và độ đặc hiệu cao.
- + Nồng độ thay đổi theo giai đoạn bệnh (phản ánh được gánh nặng của ung thư).
- + Tiên lượng được ung thư.
- + Dự đoán tái phát.

Khái niệm độ nhạy và độ đặc hiệu của CCDKUT:

+ Độ đặc hiệu: Độ đặc hiệu của một CCDUT là tỉ lệ % người khỏe mạnh hoặc có bệnh lành tính trong đó kết quả xét nghiệm của họ có kết quả âm tính một cách chính xác.

+ Độ nhạy: Độ nhạy của một CCDUT là tỉ lệ % người bệnh dương tính chính xác với CCDUT.

Độ nhạy và độ đặc hiệu cao có ý nghĩa:

- + Có thể phát hiện rất sớm từ khi chỉ có vài tế bào ung thư xuất hiện.
- + Đặc trưng cho cơ quan có u.
- + Tương quan với giai đoạn của khối u.
- + Có giá trị dự đoán tin cậy.

Hiện nay, rất tiếc chưa có chất chỉ điểm khối u lý tưởng có đầy đủ 100% tiêu chuẩn về độ đặc hiệu, độ tin cậy chắc chắn, tính đặc trưng cơ quan và chẩn đoán chính xác giai đoạn bệnh. Tuy nhiên, một loại chỉ điểm khối u có những giá trị trên các tiêu chuẩn khác nhau và khi phối hợp 2 hay nhiều thử nghiệm lại có thêm nhiều giá trị mới bổ sung lẫn nhau. PSA, PAP (Prostatic Acide Phosphatase) và Thyroglobulin là những chất chỉ điểm đặc hiệu cho cơ quan có u.

Nhiều chất chỉ điểm khối u được xem là có tương quan với giai đoạn phát triển của u, có nồng độ tăng cao ở những giai đoạn muộn. Tuy khó xác định chắc chắn khối u đang ở giai đoạn nào và đôi khi có sự trùng chéo giữa các loại.

Tuy nhiên, giá trị tiên lượng của một số chất chỉ điểm rất rõ và thường gắn với quá trình tiến triển và kết quả điều trị. Ví dụ: hàm lượng CEA trước mổ ung thư đại trực tràng,  $\beta 2$  Microglobulin trong u lympho ác không Hodgkin và bệnh đa u tủy.

CA 125 trong ung thư buồng trứng càng cao thì tiên lượng càng xấu, khả năng tái phát, di căn càng nhiều...

Độ nhạy cảm và độ đặc hiệu của một chất chỉ điểm được tính bằng công thức sau:

Số lần dương tính (+) thật

Độ nhạy =-----

Số lần (+) thật + Số lần âm tính (-) giả

Số lần âm tính (-) giả

Độ đặc hiệu =-----

Số lần (-) thật + Số lần (+) giả

Một số tiêu chuẩn quan trọng khác là giá trị dự đoán của các chất chỉ điểm khối u. Giá trị dự đoán dương tính có nghĩa có khả năng có một khối ung thư nào đó xuất hiện mà có thể sử dụng 1 phức hợp các nghiệm pháp kiểm tra phát hiện được.

Giá trị dự đoán âm tính chỉ ra rằng không thể có một loại ung thư nào đó xuất hiện nếu kết quả xét nghiệm âm tính.

Số lần âm tính (-) thật

Giá trị dự đoán (-) = -----

Số lần (-) thật + Số lần (-) giả

Số lần dương tính (+) thật

Giá trị dự đoán (+) = -----

Số lần (+) thật + Số lần (+) giả

#### IV. ỨNG DỤNG LÂM SÀNG CỦA CHẤT CHỈ ĐIỂM KHỐI U

##### 1. Sàng lọc

Đa số các chất chỉ điểm khối u hiện nay không được khuyến cáo dùng trong sàng lọc phát hiện sớm ung thư do độ đặc hiệu và độ nhạy thấp. Tuy nhiên có thể dùng sàng lọc cho những nhóm người có nguy cơ cao. Ví dụ:  $\alpha$ -FP đối với bệnh nhân xơ gan có nhiều nguy cơ mắc ung thư gan nguyên phát, Calcitonin đối với nhóm người trong những gia đình có nhiều người ung thư tuyến giáp.

##### 2. Chẩn đoán ban đầu

Thông thường ứng dụng này ít được sử dụng vì thiếu độ đặc hiệu và độ nhạy. Kết quả âm tính hay dương tính cũng không có giá trị quyết định chắc chắn có hay không có ung thư.

##### 3. Xác định cơ quan có khối u

PSA hoặc PAP tăng cao trong bệnh u tuyến tiền liệt, thyroglobulin tăng trong ung thư tuyến giáp thể tủy. Sau phẫu thuật cắt bỏ tuyến giáp toàn bộ nếu thyroglobulin tăng trở lại chứng tỏ bệnh tái phát.

#### 4. Xác định giai đoạn

Một vài chất chỉ điểm khối u có nồng độ liên quan đến giai đoạn bệnh, phản ánh được gánh nặng ung thư. Ví dụ: CEA trong ung thư đại trực tràng, CA 125 trong ung thư biểu mô buồng trứng...

#### 5. Tiên lượng

Một số chất chỉ điểm khối u có giá trị tiên lượng: độ tập trung cao có giá trị tiên lượng xấu. Đo giá trị trước và sau điều trị sẽ có thể biết tiên lượng của bệnh. Ví dụ: CEA, CA 125, CA 15-3,  $\beta$ 2-Microglobulin...

#### 6. Kiểm tra kết quả điều trị và theo dõi

Đó là chỉ định quan trọng nhất của chất chỉ điểm khối u, là cách kiểm tra sớm và có hiệu quả kết quả điều trị bằng phẫu thuật, tia xạ, hoá chất...

- Các chỉ điểm khối u trở về mức bình thường chứng tỏ đã lấy đi hết hoặc thoái lui toàn bộ khối u.

- Tồn tại dai dẳng ở mức bệnh lý hoặc tăng lên sau thời gian ngắn xuống dốc chứng tỏ bệnh vẫn còn tồn tại hoặc xuất hiện di căn.

- Tăng lên trở lại sau khi đã ổn định ở mức bình thường (ví dụ sau phẫu thuật), chứng tỏ bệnh tái phát.

**Bảng 2. Tóm tắt giá trị áp dụng lâm sàng của một số CCDUT chính:**

CCDUT	UT nguyên phát	Sàng lọc	Chẩn đoán	Theo dõi sau điều trị đầu tiên	Theo dõi đáp ứng với điều trị
CA 27.29	UT vú	Không	Không	Theo dõi ở các BN có nguy cơ tái phát cao. Đánh giá lượng CA 27.29 mỗi 4 đến 6 tháng	Hữu ích
CEA	UT đại trực tràng	Không	Không	BN có nguy cơ tái phát cao cần đánh giá CEA mỗi 2 đến 3 tháng trong ít nhất 2 năm	Rất hữu ích
CA 19-9	UT tụy, UT đường mật	Không	Gợi ý chẩn đoán UT tụy	Không	Hữu ích
AFP	HCC, u tế bào mầm không phải seminome	Không	UT không rõ nguyên phát biệt hóa kém; BN xơ gan kèm khối u gan	BN UT tế bào mầm không phải seminome, XN AFP và $\beta$ -hCG mỗi 1 đến 2 tháng trong năm đầu, sau đó mỗi 3 tháng vào năm thứ 2 rồi XN thư dần	Cần thiết trong UT TB mầm không phải seminom. Rất có giá trị theo dõi sau điều trị HCC

$\beta$ -hCG	Khối u tế bào mầm non seminom, bệnh lý phôi thai	Không	UT không rõ nguyên phát biệt hóa kém, bệnh lý phôi thai	Khối u tế bào mầm không phải seminom; UT lá nuôi thai nghén, đo mức $\beta$ -hCG mỗi tháng/lần trong 6 đến 12 tháng	Thiết yếu đối với bệnh nhân u tế bào mầm không seminom hoặc bệnh lá nuôi thai nghén đã điều trị.
CA 125	UT buồng trứng	Không	Gợi ý chẩn đoán khối u ở vùng chậu ở BN mãn kinh, bất ác tính ở phụ nữ bị UT không rõ nguyên phát.	Xét nghiệm mỗi 3 tháng trong 2 năm đầu sau đó thực hiện thưa hơn.	Rất hữu ích
PSA	UT tiền liệt tuyến	Có	UT không rõ nguyên phát, scan xương có tổn thương rộng và khối u tiền liệt tuyến	Xét nghiệm PSA mỗi 6 tháng trong 5 năm đầu sau đó xét nghiệm hằng năm. Nếu PSA tăng trở lại sau cắt bỏ tiền liệt tuyến hoặc sau điều trị tia xạ luôn cho thấy tái phát.	Rất hữu ích



U lymphô ác												●		
UT + thiếu máu														●
UT nguyên bào	●										▲			
● : các chất chỉ dấu nguyên phát   ▲ : các chất chỉ dấu thứ phát   ■: các chất chỉ dấu tái phát														

Chú thích:    CEA:                      Carcinoma Embryonic Antigen.

                  αFP:                      α foetoprotein.

                  HCG:                      Human Chorionic Gonadotropin.

                  CA 15-3:                  Cancer Antigen 15-3.

                  CA 19.9:                  Cancer Antigen 19.9

                  CA 72-4:                  Cancer Antigen 72-4

                  CA 125:                  Cancer Antigen 125

                  PSA:                      Prostate Specific Antigen

                  PAP:                      Prostate Acid Phosphatase

                  β2 Microglobulin:      Beta 2 Microglobulin

                  NSE:                      Neuron Specific Enolase



## **CÂU HỎI KIỂM TRA ĐÁNH GIÁ**

1. Trình bày các tiêu chuẩn của một chất chỉ điểm khối u và các ứng dụng lâm sàng của chất chỉ điểm khối u ?
2. Nêu một số chất chỉ điểm của các số loại ung thư sau: Vú, đại tràng, buồng trứng, tiền liệt tuyến, gan, giáp trạng, tế bào mầm và ung thư nguyên bào nuôi ?

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

### **I. TÀI LIỆU TIẾNG VIỆT**

1. Nguyễn Bá Đức. 1999. Bài giảng ung thư học. Nhà xuất bản Y học. Trang 58-64.
2. Nguyễn Thế Khánh, Phạm Tử Dương. 2002. Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng. Nhà xuất bản Y học.
3. Richard D. Love, 1995. Cẩm nang ung bướu học lâm sàng (Tài liệu dịch từ Manual of Clinical Oncology).. Nhà xuất bản Y học, Trang 160-184

### **II. TÀI LIỆU TIẾNG ANH**

1. David N. Lewin. 2000. Laboratory Medicine. Trang: 400 – 408.
2. Greg L. Perkins, Evan D. Later, 2003. Serum Tumor Markers.

## Chương IX

# ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT BỆNH UNG THƯ

### Mục tiêu học tập

1. Nắm được các nguyên tắc của điều trị phẫu thuật trong ung thư.
2. Kể được các loại phẫu thuật trong điều trị bệnh ung thư ?

Điều trị phẫu thuật ung thư đã bắt đầu từ thời cổ đại và một thời gian dài phẫu thuật là phương pháp duy nhất để điều trị ung thư. Đến nay phẫu thuật vẫn là hòn đá tảng trong các phương pháp điều trị ung thư hiện đại. Theo các tác giả Timothy.J.Eberlein hoặc nhóm tác giả John M.Daly thì ngày nay có khoảng 60% đến 75% bệnh nhân ung thư được điều trị bằng phẫu thuật và các kỹ thuật ngoại khoa còn được sử dụng để chẩn đoán, xếp giai đoạn cho hơn 90% các bệnh ung thư.

Những tiến bộ vượt bậc trong những năm gần đây về kỹ thuật mổ, gây mê, hồi sức đã cải thiện một cách đáng kể hiệu quả của phẫu thuật. Ngoài ra, những nghiên cứu về kết quả lâm sàng gần đây cho thấy phối hợp phẫu thuật với các phương pháp điều trị khác đã làm tăng hiệu quả của điều trị.

### I. SƠ LƯỢC LỊCH SỬ

Phẫu thuật ung thư phát triển theo thời gian cùng với việc ứng dụng những thành tựu trong lĩnh vực gây mê hồi sức, chúng ta điểm qua vài mốc lịch sử quan trọng sau:

- Albert Theodore Billroth ( 1829-1894 ) thực hiện lần đầu tiên cắt dạ dày, cắt thanh quản và thực quản.

- William Stewart Halsted (1852- 1922) đề ra nguyên tắc cắt bỏ ung thư thành một khối đặc biệt là trong phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ vú triệt căn thành một khối và sau đó phẫu thuật này mang tên ông.

- Hugh Young (1870- 1945) thực hiện phẫu thuật cắt triệt căn ung thư tiền liệt tuyến.

- Ernst Wertheim (1864- 1920) thực hiện phẫu thuật cắt tử cung triệt căn năm 1904.

- William.E.Miles (1869- 1947) thực hiện cắt bỏ trực tràng triệt căn qua đường bụng-tàng sinh môn năm 1906.

- Evats Graham (1833- 1957) thực hiện phẫu thuật cắt phổi triệt căn thành công do ung thư phổi năm 1933.

Ngày nay những kỹ thuật phẫu thuật hiện đại đã phát triển một cách nhanh chóng như vi phẫu thuật, phẫu thuật nội soi sẽ hứa hẹn nhiều thành công trong phẫu thuật ung thư.

## **II. CÁC NGUYÊN TẮC CỦA PHẪU THUẬT UNG THƯ**

### *1. Thảo luận đa phương thức điều trị trước khi phẫu thuật*

Ngoại trừ những trường hợp cấp cứu, bác sĩ phẫu thuật nên hội chẩn với các thành viên khác như bác sĩ xạ trị, bác sĩ hoá trị để thống nhất một liệu trình điều trị cho mỗi bệnh nhân.

### *2. Có kết quả chẩn đoán giải phẫu bệnh trước khi phẫu thuật*

Đây là quan điểm quan trọng nhất trong phẫu thuật ung thư: phẫu thuật viên phải biết về loại mô bệnh học của khối u trước khi thực hiện phẫu thuật cắt bỏ.

Trong ung thư vú, phải có kết quả sinh thiết bằng kim hoặc sinh thiết mở chứng tỏ tính chất ác tính của những hình ảnh nghi ngờ trên phim chụp nhũ ảnh. Đối với ung thư đầu cổ và một số loại ung thư khác như dạ dày, phổi, đại tràng thực hiện sinh thiết qua nội soi trước khi phẫu thuật.

Trong những trường hợp hạn hữu không thể sinh thiết được có thể thực hiện phẫu thuật thăm dò. Trong những trường hợp đó phẫu thuật viên nên kết hợp với bác sĩ giải phẫu bệnh để thực hiện sinh thiết tức thì trước khi quyết định cắt bỏ.

### 3. *Viết bản tường trình về phẫu thuật*

Bản tường trình về phẫu thuật là tài liệu quan trọng nhất trong hồ sơ ung thư của bệnh nhân. Bảng tường trình nên viết ngay sau khi mổ xong và nên mô tả chi tiết một số nội dung sau:

- + Mô tả chi tiết những thương tổn quan sát được:
- + Kích thước của khối u nguyên phát
- + Vị trí chính xác của khối u
- + Lan tràn tới các cấu trúc lân cận
- +Đính của khối u với cơ quan lân cận
- + Kích thước và vị trí của các hạch di căn

Mô tả rõ ràng các thao tác đã thực hiện trong phẫu thuật

- + Những thao tác đã thực hiện và không thực hiện do kỹ thuật hoặc lý do khác.
- + Vị trí chính xác của clip để lại trên diện khối u đã cắt bỏ.
- + Mô tả chính xác khối u để lại sau phẫu thuật, các mẫu bệnh phẩm được lấy để

làm xét nghiệm.

- + Các mẫu bệnh phẩm đặc biệt để làm xét nghiệm sinh học phân tử.

Mô tả chính xác hoàn thành phẫu thuật

- + Mô tả rõ ràng phẫu thuật được hoàn thành.
- + Mô tả bản chất ung thư của phẫu thuật (các bờ mép cắt).
- + Vị trí chính xác và mô tả khối u để lại sau phẫu thuật.

### Chuẩn bị bệnh phẩm để xét nghiệm giải phẫu bệnh

- + Lấy các bì đựng bệnh phẩm riêng cho từng mẫu bệnh phẩm khác nhau
- + Các mép cắt của bệnh phẩm phải được đánh dấu.
- + Mẫu bệnh phẩm phải để nguyên vẹn, không nên cắt nhỏ ra.
- + Mẫu bệnh phẩm phải được bỏ vào dung dịch bảo quản (formalin hoặc dung dịch mới khác) nếu phải chuyển bệnh phẩm trong thời gian dài.
- + Mẫu bệnh phẩm cho các xét nghiệm sinh học phân tử phải được chuyển đi ngay và bảo quản theo chế độ riêng.
- + Mẫu bệnh phẩm cho nuôi cấy mô phải bảo quản trong môi trường đặc biệt.

Sự chuẩn bị bệnh phẩm cẩn thận như vậy giúp cho các nhà giải phẫu bệnh thực hiện được xét nghiệm có chất lượng và trả lời một cách chính xác kết quả giải phẫu bệnh và các nhà sinh học thực hiện các xét nghiệm sinh học chuẩn mực hơn.

## III. CÁC LOẠI PHẪU THUẬT UNG THƯ

### 1. Phẫu thuật triệt căn

Quan niệm cắt bỏ tổ chức ung thư thành một khối

Trên quan niệm tổ chức ung thư thường xâm lấn, phát triển ra tổ chức chung quanh, không xác định rõ ranh giới của khối u nên phẫu thuật triệt căn là phải cắt bỏ tổ chức ung thư thành một khối gồm: khối u, cơ quan mang khối u, tổ chức liên kết chung quanh khối u cùng với hệ thống bạch huyết và hạch bạch huyết vùng. Khả năng di căn hạch vùng là rất lớn, do đó nên phẫu thuật vét các hạch vệ tinh ngay cả khi về đại thể nó chưa có dấu hiệu xâm lấn. Tối thiểu nên vét hạch mức I và lấy hết tổ chức liên kết nằm ở giữa khoảng u và hạch.

Trong những trường hợp khó khăn có thể thực hiện cắt bỏ giới hạn, cắt bỏ hoàn toàn khối u một cách rộng rãi đến giới hạn bờ khối u không tìm thấy tế bào ung thư. Như vậy phẫu thuật viên phải liên hệ với bác sĩ giải phẫu bệnh để trong lúc mổ sẽ làm xét nghiệm sinh thiết tức thì xác định xem bờ mép cắt đã sạch tế bào ung thư chưa.

## *2. Một số phẫu thuật triệt căn chính*

Đối với ung thư tiêu hoá một số phẫu thuật triệt căn được thực hiện:

- Cắt toàn bộ thực quản trong ung thư thực quản.
- Cắt toàn bộ dạ dày hoặc cắt rộng rãi dạ dày kèm vét toàn bộ hạch trong ung thư dạ dày.
- Cắt nửa đại tràng phải trong ung thư manh tràng kèm theo vét hạch cho đến gốc động mạch đại tràng.

Đối với ung thư vú: cắt bỏ toàn bộ tuyến vú kèm theo vét hạch nách.

Đối với ung thư hệ sinh dục: cắt bỏ tử cung toàn phần kèm theo vét hạch chậu hai bên là phẫu thuật chuẩn đối với ung thư cổ tử cung và ung thư thân tử cung.

Trong niệu học, đối với ung thư tinh hoàn cắt bỏ ung thư tinh hoàn qua đường bẹn, gồm buộc thừng tinh lên cao tránh phát tán tế bào ung thư.

Đối với ung thư bàng quang ở nam giới, cắt bàng quang toàn phần kèm tái tạo lại bàng quang.

## *3. Những hạn chế của cắt bỏ ung thư thành một khối*

Quan niệm cắt bỏ ung thư thành một khối đôi khi khó áp dụng trong một số trường hợp, do đó giải thích nhiều thất bại trong phẫu thuật.

Đối với ung thư buồng trứng, về lâm sàng tổ chức ung thư thường xâm lấn lan toả phúc mạc làm cho phẫu thuật rất khó khăn. Một số phẫu thuật viên đề nghị cắt bỏ hoàn toàn phúc mạc, tuy nhiên phẫu thuật này gây nhiều biến chứng và người ta đã từ bỏ .

Với ung thư tiền liệt tuyến, cắt bỏ toàn bộ tiền liệt tuyến là phẫu thuật triệt căn, tuy nhiên phẫu thuật viên muốn bảo tồn dây thần kinh cường dương và tiểu tiện tự chủ nên phải thực hiện phẫu thuật giới hạn và điều trị xạ trị hậu phẫu hỗ trợ.

Trong phẫu thuật ung thư vùng đầu cổ giới hạn các mốc giải phẫu rất gần giới hạn thương tổn cần cắt bỏ, do đó không cho phép phẫu thuật rộng rãi, cần bổ sung xạ trị sau phẫu thuật.

#### *4. Vai trò của vét hạch trong phẫu thuật ung thư*

Mục đích của vét hạch một cách hệ thống trong phẫu thuật ung thư là để xác định khả năng tiến triển của ung thư. Hạch bị xâm lấn là một yếu tố tiên lượng đáng tin cậy: càng nhiều hạch xâm lấn tiên lượng càng xấu.

Vét hạch được thực hiện bắt đầu từ khối u và vét theo từng trạm hạch từ mức một đến các mức kế tiếp. Di căn hạch cũng xảy ra tuần tự, hiện tượng nhảy cóc là rất hiếm.

Nhìn chung, vét hạch nên quan tâm tới trạm hạch đầu tiên, bởi vì qua khối trạm hạch này ung thư xem như có khả năng di căn. Nhiều nghiên cứu cho thấy phẫu thuật vét các hạch bị di căn hầu như không làm thay đổi tiên lượng của bệnh nhưng cũng tránh được chèn ép, đau khi hạch lớn.

Để tránh những biến chứng trong vét hạch rộng rãi (như phù bạch mạch chi trên và chi dưới), nhiều nghiên cứu đã được thực hiện với những khối u nhỏ, thường những u này không di căn hạch, như vậy vét hạch trở nên vô dụng (ví dụ như khối u ở vú nhỏ hơn 5mm, ung thư cổ tử cung xâm lấn vi thể).

Trong phẫu thuật ung thư vú nhiều nghiên cứu về hạch gác (sentinel node), là hạch ở trạm hạch đầu tiên đã được chú ý nhiều nhất. Người ta dùng kỹ thuật phát hiện hạch bằng cách tiêm chất màu (Evans Blue) hoặc bằng đồng vị phóng xạ chung quang khối u, chất màu đi theo hệ bạch huyết và nhuộm xanh hạch gác giúp phẫu thuật viên dễ nhận biết để bóc hạch làm sinh thiết. Nếu tiêm chất đồng vị phóng xạ người ta sẽ dùng đầu dò phóng xạ để phát hiện hạch gác.

### *5. Phẫu thuật ung thư giới hạn*

Phẫu thuật cắt bỏ rộng rãi ung thư thành một khối cũng đã gây ra nhiều tranh cãi, bởi vì theo quan sát ngay cả khi khối u đang còn tại chỗ, thực sự đã có di căn mà lâm sàng chưa phát hiện được, do đó phẫu thuật cắt bỏ triệt căn không làm thay đổi được tiên lượng. Ví dụ về ung thư vú:

Các nghiên cứu ngẫu nhiên đã chứng minh rằng phẫu thuật bảo tồn bằng cắt bỏ khối u vú rộng rãi (mastectomy) đến bờ mép cắt không còn tế bào ung thư kèm xạ trị vú sau mổ cũng có kết quả giống như cắt bỏ toàn bộ vú triệt căn. Yếu tố tiên lượng chính là tình trạng của hạch vệ tinh. Đường kính của khối u được cắt bỏ không làm thay đổi nguy cơ di căn xa.

Khi hạch nách dương tính hoặc khối u có độ biệt hoá kém, điều trị hoá trị hỗ trợ hoặc nội tiết đóng vai trò quan trọng trong liệu trình điều trị.

### *6. Phẫu thuật giảm thể tích khối u*

Đối với một vài loại ung thư, mong muốn của phẫu thuật viên là phẫu thuật làm giảm tối đa thể tích của khối u trước khi sử dụng các phương pháp điều trị khác như xạ trị hoặc hoá chất. Điển hình là trong ung thư buồng trứng và lymphom Burkitt.



### 7. *Phẫu thuật dự phòng*

Càng ngày người ta càng xác định được thêm những bệnh lý mà với thời gian sẽ phát triển thành ung thư. Điều trị khỏi những bệnh lý này bằng nhiều phương pháp trong đó phẫu thuật là một phương pháp chính sẽ loại bỏ được nguy cơ mắc ung thư như:

- Hạ tinh hoàn lạc chỗ để dự phòng ung thư tinh hoàn
- Cắt bỏ đại tràng trong viêm loét đại tràng mãn, bệnh đa polip đại tràng trong dự phòng ung thư đại tràng.
- Cắt bỏ polyp đại trực tràng trước tuổi 20, phẫu thuật cắt tổn thương viêm đại trực tràng chảy máu.
- Cắt tuyến giáp phòng ngừa ung thư tuyến giáp thể tủy ở bệnh nhân đa u tuyến nội tiết MEN II.
- Cắt bỏ rộng rãi trong bệnh lý bạch sản để dự phòng carcinoma tế bào gai.
- Cắt bỏ tuyến vú hoặc buồng trứng do những thương tổn lành bất thường ở những gia đình có tỷ lệ ung thư vú và buồng trứng cao.

### 8. *Phẫu thuật chẩn đoán bệnh ung thư*

Phẫu thuật chẩn đoán chủ yếu là thăm dò để lấy mẫu bệnh phẩm làm xét nghiệm mô bệnh học. Gồm các loại: chọc hút sinh thiết, khoét chóp hoặc phẫu thuật cắt bỏ sinh thiết. Chẩn đoán chính xác bằng mô bệnh học là cơ sở để lập kế hoạch điều trị ung thư một cách chính xác và hiệu quả.

Chọc hút bằng kim nhỏ để xét nghiệm tế bào học.

Sinh thiết bằng kim lớn (True-cut, Vim- Silverman, Franklin).

Mổ sinh thiết: Có thể lấy trọn khối u hoặc cắt một phần để làm xét nghiệm mô bệnh học.

Mô thăm dò đối với những khối u ổ bụng ví dụ như u mạc treo ruột, u cơ thành ruột v.v.

Một số lưu ý trong phẫu thuật chẩn đoán:

- Lấy một mẫu mô điển hình với đủ cả bờ mô bình thường.
- Không sinh thiết vào mô hoại tử.
- Tránh gieo cấy vào mô bình thường lân cận.
- Đường rạch da sinh thiết phải nằm trong phần mô mà sẽ được cắt bỏ bởi một

phẫu thuật điều trị tận gốc tiếp theo sau.

- Cung cấp những thông tin lâm sàng cần thiết cho nhà giải phẫu bệnh.

### *9. Phẫu thuật đánh giá tiến triển của ung thư*

Đối với một số khối u, phẫu thuật là một công cụ rất quan trọng để đánh giá đáp ứng của khối u đối với hoá trị liệu. Một trong những điển hình là phẫu thuật thám sát lần hai (second look laparotomy) trong ung thư buồng trứng. Phẫu thuật này được thực hiện một cách hệ thống để đánh giá đáp ứng của hoá trị và để kết thúc điều trị. Trong thực tế người ta đã chứng minh rằng phẫu thuật như vậy không thay đổi được thời gian sống thêm của bệnh nhân, do đó phẫu thuật mở bụng thám sát lần 2 ngày nay chỉ còn thực hiện trong nghiên cứu lâm sàng.

Ngày nay người ta sử dụng Pet-Scan để chẩn đoán trước khi phẫu thuật, như vậy tránh được phẫu thuật không cần thiết.

### *10. Phẫu thuật đối với những khối u tái phát và di căn*

#### *10.1. Phẫu thuật khối u tái phát*

Một số khối u tái phát xảy ra sau điều trị bảo tồn thì nên thực hiện phẫu thuật triệt căn

- Đối với ung thư đầu cổ: cắt toàn bộ thanh quản sau điều trị bảo tồn tái phát.

- Trong một số ung thư phụ khoa được điều trị bằng xạ trị đơn thuần tái phát: cắt rộng rãi vùng chậu đôi khi khả thi.

- Đối với ung thư vú đã mổ cắt u bảo tồn vú (lumpectomy): khi tái phát muộn xảy ra, người ta đề nghị cắt bỏ toàn bộ vú.

Tuy nhiên trong một số trường hợp khối u tái phát sau điều trị tia xạ, không thể cắt bỏ rộng rãi được thì có thể cắt bỏ khối u tạm thời để làm sạch, giảm đau và giảm nhẹ triệu chứng.

## 10.2. Phẫu thuật những khối u di căn

Trong quá khứ người ta không thực hiện phẫu thuật đối với các khối u di căn. Di căn xảy ra trong tháng đầu hoặc năm đầu sau phẫu thuật chứng tỏ rằng di căn đã có trong thời gian phẫu thuật, tuy nhiên khối u quá nhỏ chúng ta không thể phát hiện được bằng các phương pháp thông thường.

Những năm gần đây các kiến thức về sinh học trong ung thư dần hoàn thiện và người ta đã đề nghị cắt bỏ những khối u di căn với những điều kiện sau:

- Khi khối u nguyên phát ổn định hoặc đã biến mất
- Khi u tái phát xảy ra phải cách lần phẫu thuật đầu tiên một thời gian dài, tối thiểu là 2 năm trở lên.
- Khi ổ di căn là một ổ đơn độc (có thể 2-3 ổ nhưng nằm chung một chỗ).
- Khi phẫu thuật tương đối đơn giản không nguy hiểm đến tính mạng bệnh nhân.

## 11. Phẫu thuật giảm nhẹ triệu chứng

### Phẫu thuật đối với di căn xương

Gãy xương bệnh lý (do di căn) sẽ được kết hợp xương như gãy xương bình thường làm cho ổ gãy được bất động tốt. Mặc khác di căn xương xảy ra không có nghĩa là bệnh nhân sắp tử

vong, nó báo hiệu bệnh nhân rơi vào giai đoạn suy kiệt (nằm liệt giường, nguy cơ lở loét ở các điểm tỳ, mất khả năng tự phục vụ). Điều trị tích cực sẽ giúp bệnh nhân có thể phục hồi được vận động và tránh được các biến chứng do nằm lâu.

Các tác giả khuyên nên phẫu thuật để phục hồi nhanh chóng gãy xương bệnh lý khi có thể để hồi phục lại vận động cho bệnh nhân. Một số trường hợp điển hình sau:

- Gãy cổ xương đùi do di căn xương: phẫu thuật thay khớp háng
- Gãy thân xương đùi: đóng đinh nội tuỷ
- Xẹp cột sống: phẫu thuật làm vững cột sống (corporeal cementoplasty)

Sự hiện diện của các khớp giả là không chống chỉ định trong xạ trị.

Trong trường hợp di căn cột sống có chèn ép tuỷ (xuất hiện liệt) phải can thiệp phẫu thuật sớm trước 24 giờ, sau 24 giờ xuất hiện thương tổn mạch máu do chèn ép tuỷ. Như vậy chẩn đoán chèn ép tuỷ nên được điều trị cấp cứu và nên chuyển nhanh bệnh nhân đến phẫu thuật viên để mổ giải phóng chèn ép và cố định. Điều trị tia xạ bổ sung cũng có ích.

## 12. Phẫu thuật tạm thời

Phẫu thuật tạm thời được thực hiện khi khối u gây ra tắc nghẽn đường hô hấp, tiêu hoá hoặc tiết niệu.

Một số phẫu thuật điển hình:

- Mở khí quản (đôi khi phải thực hiện cấp cứu) đối với ung thư đầu cổ hoặc ung thư tuyến giáp.
- Làm hậu môn nhân tạo trong trường hợp ung thư đường tiêu hoá hoặc buồng trứng.
- Mở thông dạ dày nuôi dưỡng đối với ung thư thực quản hoặc ung thư đầu cổ.

- Mở thông niệu quản hoặc bàng quang trong trường hợp ung thư tiền liệt tuyến hoặc ung thư phụ khoa.

- Đặt shunts nội sọ trong trường hợp tăng áp lực nội sọ.

Để tránh những chấn thương về mặt tâm lý cho bệnh nhân trước khi phẫu thuật, phẫu thuật viên nên giải thích rõ cho bệnh nhân và gia đình. Phẫu thuật không nên thực hiện quá muộn khi các chức năng của cơ thể đã bị thương tổn, cũng không nên thực hiện quá sớm bệnh nhân khó chấp nhận.

### *13. Phẫu thuật làm sạch*

Phẫu thuật làm sạch cũng được đề nghị thực hiện không phải mục đích điều trị mà chỉ để làm cho bệnh nhân thoải mái hơn.

Các khối u hoại tử không chỉ gây ra đau, nó còn có mùi hôi, chảy máu, bầm thiu khó nhìn làm cho bệnh nhân và gia đình không thoải mái. Chỉ định cắt bỏ u hoại tử đem lại sự thoải mái cho người bệnh. Ví dụ như cắt bỏ vú đối với những ung thư vú đã lở loét ra da, cắt bỏ những ung thư ruột non mặc dù đã có di căn gan, cắt bỏ các đường dò.

### *14. Phẫu thuật về nội tiết*

Phẫu thuật về nội tiết là phẫu thuật cắt bỏ một tuyến nội tiết mà chất tiết của nó liên quan đến sự phát triển của khối u. Trong thực hành chỉ có 2 loại ung thư thường hay thực hiện:

- Cắt bỏ 2 buồng trứng trong ung thư vú có liên quan đến nội tiết ở những phụ nữ còn kinh nguyệt.

- Cắt bỏ 2 tinh hoàn ở những bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến.

### 15. *Phẫu thuật tạo hình*

Hầu hết các phẫu thuật cắt bỏ trong ngoại khoa đều nhắm vào mục đích bảo tồn chức năng các cơ quan của cơ thể khi có thể được. Tuy nhiên trong phẫu thuật ung thư, để đảm bảo mép cắt an toàn phải cắt bỏ rộng rãi khối u, như vậy phẫu thuật tái tạo lại trở nên là một phương diện rất quan trọng trong phục hồi điều trị cho bệnh nhân. Đôi khi phẫu thuật tạo hình được thực hiện cùng một lúc với phẫu thuật cắt bỏ.

- Tái lập lưu thông tiêu hoá (ruột, thực quản).
- Tạo hình bàng quang bằng các quai ruột trong cắt bàng quang toàn bộ.
- Tạo hình thanh quản bằng Prosthesis trong cắt thanh quản toàn phần.
- Tạo hình vú sau phẫu thuật cắt vú.
- Làm prosthesis tinh hoàn sau cắt bỏ tinh hoàn.
- Làm lại mắt giả sau phẫu thuật cắt bỏ nhãn cầu.

Trong một số trường hợp phẫu thuật tạo hình được thực hiện sau khi đã hoàn tất các điều trị hỗ trợ:

- Tạo hình vú sau khi đã điều trị hoá trị hoặc xạ trị hỗ trợ sau phẫu thuật.
- Trong ung thư xương, tạo hình lại xương sau khi đã điều trị hoá trị

Cuối cùng, một số phẫu thuật tạo hình nhằm mục đích sửa chữa lại các di chứng do điều trị:

- Tạo hình lại xương hàm sau khi xương hàm bị hoại tử do xạ trị.
- Tạo hình phức tạp sau các phẫu thuật rộng rãi vùng đầu cổ.

### 16. *Phẫu thuật giảm đau*

Phẫu thuật giảm đau được chỉ định trong những trường hợp đặc biệt khi mà các thuốc giảm đau điều trị không có hiệu quả. Chúng là các thủ thuật giảm đau được thực hiện trong phòng mổ:

- Kích thích thần kinh qua da
- Gây tê qua tuỷ sống
- Trong một số ít trường hợp thực hiện phẫu thuật cắt bỏ thần kinh

### 17. *Phẫu thuật kết hợp với điều trị đa mô thức*

Theo thống kê của một số tác giả, khoảng 70% các trường hợp phẫu thuật đơn thuần bị thất bại thường do tái phát tại chỗ, tại vùng hoặc xuất hiện di căn sau mổ (thường đã có vi di căn trước lúc mổ). Do đó để đạt được kết quả điều trị tốt phải kết hợp điều trị đa mô thức nghĩa là sử dụng nhiều phương pháp điều trị để bổ khuyết cho nhau. Trong ung thư người ta thường kết hợp phẫu thuật, xạ trị và các phương pháp điều trị toàn thân gồm hóa trị, miễn dịch, nội tiết và các phương pháp khác.

**Phối hợp trước mổ:** Sử dụng xạ trị đơn thuần hoặc kết hợp xạ trị và hóa trị trước mổ đối với một số loại ung thư như ung thư vú ở giai đoạn xâm lấn rộng tại chỗ, tại vùng, ung thư vùng đầu cổ, ung thư trực tràng xâm lấn chảy máu. Sau khi tia xạ khối u nhỏ lại, đỡ chảy máu tạo điều kiện thuận lợi cho phẫu thuật triệt căn.

**Phối hợp sau mổ:** Điều trị xạ trị sau mổ sẽ làm giảm nguy cơ tái phát tại chỗ đối với một số loại ung thư: ung thư vú, sarcome phần mềm, ung thư đầu cổ và ung thư trực tràng.

Phối hợp phẫu thuật và xạ trị sau mổ còn cho phép để điều trị bảo tồn ung thư vú khi khối u còn nhỏ (cắt rộng khối u + vét hạch nách + xạ trị vào vú và hệ thống hạch vú trong, hạch thượng đòn. Trong sarcome phần mềm có thể cắt u rộng rãi kèm xạ trị để bảo tồn chi.

## **IV. KẾT LUẬN**

Với những tiến bộ nhanh chóng trong lĩnh vực phẫu thuật, xạ trị, hóa trị và những liệu pháp mới như miễn dịch, nội tiết trị liệu, phẫu thuật phải đứng ở một vị trí đặc biệt để hỗ trợ cho các phương pháp điều trị trên. Bác sĩ phẫu thuật ung thư phải được huấn luyện về xạ trị và hóa trị để đưa ra chỉ định điều trị phù hợp với từng giai đoạn bệnh.

Trong những trường hợp phẫu thuật phức tạp, bác sĩ phẫu thuật ung thư phải can đảm và bản lĩnh, tuy nhiên cũng phải biết lúc nào nên dừng lại để nhường chỗ cho bác sĩ xạ trị hoặc bác sĩ nội khoa ung thư.

## **CÂU HỎI KIỂM TRA ĐÁNH GIÁ**

1. Nêu các nguyên tắc của điều trị phẫu thuật trong ung thư ?
2. Kể các loại phẫu thuật trong điều trị bệnh ung thư ?

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

### **I. TÀI LIỆU TIẾNG VIỆT**

1. Bộ Y tế, Bệnh viện K, 1999. Hướng dẫn thực hành chẩn đoán điều trị ung thư, trang 15-24.
2. Đại học Y khoa Hà Nội, 2002. Bài giảng ung thư học, trang 68-74.
3. Nguyễn Hồng Ri, Phó Đức Mẫn, Nguyễn Chấn Hùng, 2004. Đại cương phẫu trị ung thư-Ung bướu học nội khoa, nhà xuất bản Y học, trang 72-86.

### **II. TÀI LIỆU TIẾNG ANH**

1. Daly. J.M Bertagnolli. M, Decosse. J.j, Morton. D.l. Oncology. In: Mc graw-Hill international edition. Principles of Surgery. Pp297-360.
2. Rosenberg.S.A. Principles of Cancer Management: Surgical Oncology. Principles & Practice of Oncology, 5th edition, pages 295-306.



## Chương X

# ĐIỀU TRỊ TIA XẠ BỆNH UNG THƯ

### Mục tiêu học tập

1. Nắm được nguyên lý và các nguyên tắc điều trị tia xạ.
2. Hiểu rõ chỉ định điều trị tia xạ trong ung thư.
3. Nắm được các tai biến trong xạ trị và biện pháp xử trí.

### I. ĐẠI CƯƠNG

Điều trị tia xạ được áp dụng để điều trị ung thư hơn 100 năm qua với mốc đầu tiên được đánh dấu là Roentgen khám phá ra tia X năm 1895, sau đó người ta bắt đầu áp dụng tia X để điều trị ung thư. Từ đó, điều trị ung thư bằng tia phóng xạ đã phát triển thành một chuyên khoa sâu trong Y học.

Gia đình Curie phát hiện ra chất phóng xạ Radium năm 1898 và sau đó Alexander Graham Bell gợi ý sử dụng nó trong điều trị tia xạ áp sát bằng cách cắm trực tiếp vào khối u ác tính dưới dạng các cây kim. Sau đó nguồn phóng xạ bằng cobalt và caesium được đưa vào sử dụng. Cuối năm 1940 tia xạ bằng máy gia tốc (linear accelerators) ra đời và phát triển.

Thời gian đầu áp dụng điều trị tia xạ, người ta thiếu các phương pháp để tính toán giới hạn liều lượng một cách chính xác. Quy định đơn vị chuẩn của phóng xạ đầu tiên là liều gây ra đỏ da. Một trong những yếu tố làm hạn chế điều trị trong thời gian này là do mức chịu đựng của da kém, do đó người ta không dám nâng liều lên cao.

Những trở ngại ban đầu đó đã được Courtard giải quyết năm 1934 bằng cách áp dụng tia xạ phân liều nghĩa là chia tổng liều thành những liều nhỏ hơn làm nền tảng trong lĩnh vực xạ trị cho đến nay.

Với sự khám phá ra máy chụp cắt lớp vi tính của Godfrey Hounsfield, phương pháp lập kế hoạch điều trị mới theo không gian 3 chiều đã được thực hiện và đã chuyển hẳn phương pháp lập kế hoạch điều trị từ 2 chiều sang 3 chiều. Bác sĩ xạ trị và kỹ sư vật lý phóng xạ không còn bị hạn chế về liều lượng bởi vì lập kế hoạch điều trị dựa trên chụp cắt lớp vi tính cho phép bác sĩ đo trực tiếp liều tia xạ ở các vị trí giải phẫu dựa trên hình ảnh của các mặt cắt ngang.

Trong vài thập niên trở lại đây, kỳ vọng của những kỹ thuật hình ảnh mới như cộng hưởng từ trong những năm 1970 và PET (positron emission tomography) trong những năm 1980 cũng như sự phát triển những máy xạ trị có năng lượng cao, các quang tử và âm điện tử có năng lượng cao cùng với kỹ thuật số hóa đã chuyển điều trị tia xạ từ không gian 3 chiều thành IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) thành 4 chiều trong một tương lai gần. Những tiến bộ trong xạ trị đã đem lại kết quả điều trị tốt hơn và ít biến chứng hơn. Hiện nay 70% bệnh nhân ung thư được điều trị tia xạ như một phần trong liệu trình điều trị ung thư.

## **II. CÁC LOẠI BỨC XẠ ION HÓA**

Trong những năm đầu của thế kỷ 20 người ta đã phát hiện ra rằng một vài chất có trong tự nhiên bị biến đổi tự phát về cấu trúc của chúng để làm cho chúng trở nên bền hơn. Các chất như thế được gọi là các chất phóng xạ và sự phân rã phóng xạ được định nghĩa là sự biến đổi xảy ra trong các nhân của nguyên tử làm cho chúng bền hơn.

Các quá trình phân rã phóng xạ dẫn đến sự phát xạ của các hạt tích điện và các tia. Hầu hết sự phát xạ là phát ra các hạt alpha, hạt beta và tia gamma. Các phát xạ khác có thể phát ra positron, tiaX, và rất hiếm trường hợp phát ra neutron.

Các hạt và các tia được phát ra từ sự phân rã phóng xạ có đủ năng lượng để bứt các điện tử từ nguyên tử môi trường vật chất mà chúng đi qua. Các hạt, các tia này được xếp loại là bức xạ ion hóa. Như vậy bức xạ ion hóa được định nghĩa là một hạt hoặc một tia bất kỳ có đủ năng lượng để bứt các điện tử khỏi các nguyên tử, phân tử. Các bức xạ ion hóa bất kỳ từ nguồn nào khi tác động đến cơ thể con người gây ra các hiệu ứng sinh học bức xạ làm tổn thương các tế bào của cơ thể người.

### *1. Các đại lượng và đơn vị đo*

Năng lượng của bức xạ ion hóa được đo bằng đơn vị electronvolts(eV), là đơn vị rất nhỏ của năng lượng. Một electronvolt là năng lượng thu được bởi một điện tử khi gia tốc qua hiệu điện thế một volt và một cách toán học bằng  $1,6 \times 10^{-19}$  joules. Trong thực tế, đơn vị của năng lượng bức xạ ion hóa thường được biểu diễn dưới dạng bội số của electronvolt như kiloelectronvolt (keV hoặc  $10^3$  eV) hoặc megaelectronvolt (MeV hoặc  $10^6$  eV).

### *2. Các loại bức xạ ion hóa*

Các phát xạ phổ biến nhất sinh ra từ phân rã phóng xạ là các hạt alpha, các hạt beta và các tia gamma. Các phát xạ khác có thể bao gồm các hạt positron, tia X và rất hiếm là các hạt neutron.

+ Hạt Alpha: Hạt alpha bao gồm 2 proton và 2 neutron liên kết chặt chẽ với nhau. Nó có thể được coi là hạt nhân của nguyên tử Heli có số khối nguyên tử là 4u và điện tích là +2e. Hạt alpha được biểu diễn bằng ký hiệu  $\alpha$ .

+ Hạt Beta: hạt Beta về cơ bản là hạt điện tử mà nó được phóng ra từ các hạt nhân phóng xạ trong quá trình phân rã phóng xạ. Chúng được tạo ra khi 1 neutron trong hạt nhân đó chuyển thành một proton và 1 điện tử. Proton bị giữ lại trong hạt nhân còn điện tử thì được phát ra như một hạt Beta. Giống như các điện tử, các hạt beta có khối lượng nhỏ (xấp xỉ  $1/1840$  u, u là

đơn vị khối lượng nguyên tử) và một điện tích âm đơn lẻ (tức là một điện tích bằng  $-1e$ ). Chúng được ký hiệu là  $\beta$ .

+ Tia gamma: tia gamma là bức xạ điện từ được tạo ra từ hạt nhân của một nguyên tử. Bức xạ điện từ gồm các bó năng lượng còn gọi là các photon chúng được truyền dưới dạng sóng với tốc độ ánh sáng. Tia gamma không có khối lượng và điện tích, nó được ký hiệu là  $\gamma$ .

+ Positron: Positron được tạo ra khi một proton được biến đổi thành 1 neutron và một điện tử dương (Positron). Neutron ở lại trong hạt nhân còn positron được phát ra với tốc độ lớn. Positron cũng giống như hạt beta nhưng khác biệt chính là positron có một điện tích dương. Vì thế các positron được ký hiệu là  $\beta^+$  để chỉ ra sự giống nhau và sự khác nhau của chúng đối với các hạt beta.

+ Tia X : Giống như tia gamma, tia X cũng là tia bức xạ điện từ không có khối lượng và điện tích. Tuy nhiên tia X khác tia gamma ở chỗ tia gamma được tạo ra bởi sự biến đổi trong hạt nhân của một nguyên tử trong khi đó tia X được tạo ra khi điện tử nguyên tử bị thay đổi về quỹ đạo.

+ Neutron (được ký hiệu là  $n$ ) là hạt được tìm thấy trong hạt nhân của một nguyên tử với số khối là 1u và không có điện tích.

### **III. CƠ SỞ SINH HỌC CỦA ĐIỀU TRỊ TIA XẠ**

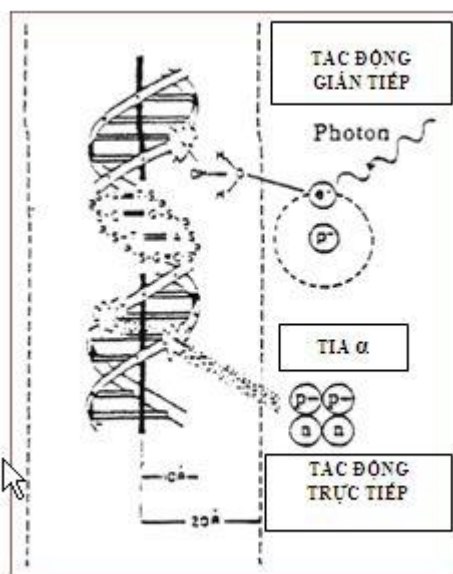
Cơ chế chính xác của sự chết tế bào do tia xạ là một lĩnh vực đang được tích cực nghiên cứu. Hiện nay người ta đã tìm ra một số cơ chế sau:

Dưới tác dụng của bức xạ ion hoá, trong tổ chức sống trải qua 2 giai đoạn biến đổi: giai đoạn hoá lý và giai đoạn sinh học.

### 1. Giai đoạn hoá lý

Giai đoạn hoá lý thường rất ngắn, chỉ xảy ra trong khoảng thời gian 10<sup>-16</sup>- 10<sup>-13</sup> giây. Trong giai đoạn này các phân tử sinh học cấu tạo tổ chức sống chịu tác dụng trực tiếp hoặc gián tiếp của bức xạ ion hoá.

Dưới tác dụng trực tiếp: bức xạ ion hoá trực tiếp tác động vào DNA trong nhân tế bào làm DNA bị đứt, gãy liên kết làm cho tế bào không nhân lên được và chết.



**Hình 1: Cơ chế sinh học của xạ trị**

Dưới tác dụng gián tiếp: bức xạ ion hoá tác động lên phân tử nước (chiếm 75% trong cơ thể người) gây hiện tượng ion hoá các phân tử nước tạo thành các ion H<sup>+</sup> và OH<sup>-</sup>, các hợp chất có khả năng oxy hoá cao HO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, chúng tác động gián tiếp lên DNA gây tổn thương chúng. Các tổn thương ở giai đoạn này chủ yếu là tổn thương hoá sinh.

Tia phóng xạ cũng tác động lên chu trình tế bào làm cho tế bào trở nên già yếu và chết theo lập trình. Nhiều quá trình hiện nay bắt đầu được làm sáng tỏ và vận dụng để làm cho điều trị tia xạ ngày càng hiệu quả hơn.

## 2. Giai đoạn sinh học

Giai đoạn này có thể kéo dài vài giây đến vài chục năm sau khi bị chiếu xạ. Những tổn thương sinh hoá ở giai đoạn đầu nếu không được hồi phục sẽ dẫn đến những rối loạn về chuyển hoá, tiếp đến là những tổn thương về hình thái và chức năng của tế bào. Kết quả cuối cùng là những hiệu ứng sinh học trên cơ thể sống được biểu hiện hết sức đa dạng.

Các yếu tố ảnh hưởng đến sinh học bức xạ

## 3. Liều chiếu

Liều chiếu là yếu tố quan trọng nhất quyết định tính chất và tổn thương sau chiếu xạ

Liều càng lớn tổn thương càng nặng và xuất hiện càng sớm.

**Bảng 1: Liều chiếu**

Liều	Hiệu ứng
0,1Gy	Không có dấu hiệu tổn thương trên lâm sàng. Tăng sai lạc nhiễm sắc thể có thể phát hiện được.
1Gy	Xuất hiện bệnh phóng xạ trong số 5-7% cá thể sau chiếu xạ.
2-3Gy	Rụng lông, tóc, đục thủy tinh thể, giảm bạch cầu, xuất hiện ban đỏ trên da. Tỷ vong 10-30% số cá thể sau chiếu xạ.
3-5Gy	Giảm bạch cầu nghiêm trọng, ban xuất huyết, xuất huyết, nhiễm khuẩn, rụng long tóc. Tỷ vong 50% số cá thể sau chiếu xạ.
6Gy	Vô sinh vĩnh viễn cả nam lẫn nữ. Tỷ vong 50% số cá thể sau chiếu xạ kể cả khi được điều trị tốt nhất.

#### 4. Suất liều chiếu

Cùng với một liều hấp thụ như nhau, thời gian chiếu kéo dài sẽ làm giảm hiệu ứng sinh học của bức xạ. Nguyên nhân được giải thích bởi khả năng tự hồi phục của cơ thể ở các mức liều khác nhau. Với suất liều nhỏ tốc độ phát triển tổn thương cân bằng với mức độ hồi phục của cơ thể. Tăng suất liều thì quá trình hồi phục giảm nên mức độ tổn thương tăng lên, hiệu ứng sinh học sẽ tăng lên.

#### 5. Diện tích bị chiếu

Mức độ tổn thương sau chiếu xạ phụ thuộc rất nhiều vào diện tích bị chiếu, chiếu một phần (chiếu cục bộ) hay chiếu toàn cơ thể. Liều tử vong khi chiếu xạ toàn thân thường thấp hơn nhiều so với chiếu cục bộ.

#### 6. Các tổn thương do phóng xạ

##### 6.1. Tổn thương ở mức phân tử

Khi chiếu xạ, năng lượng của chùm tia truyền trực tiếp hoặc gián tiếp cho các phân tử sinh học có thể phá vỡ mối liên kết hoá học hoặc phân ly các phân tử sinh học. Tuy nhiên bức xạ ion hoá khó làm đứt hết mối liên kết hoá học mà thường chỉ làm mất thuộc tính sinh học của các phân tử sinh học.

##### 6.2. Tổn thương ở mức tế bào

Khi bị chiếu xạ, các đặc tính của tế bào có thể thay đổi ở cả trong nhân và nguyên sinh chất. Nếu bị chiếu xạ liều cao tế bào có thể bị phá huỷ hoàn toàn.

Các tế bào khác nhau có độ nhạy cảm với tia phóng xạ khác nhau: Các tế bào non đang trưởng thành (tế bào phôi), tế bào sinh sản nhanh, dễ phân chia (tế bào cơ quan tạo máu, niêm mạc ruột, tinh hoàn, buồng trứng) thường có độ nhạy cảm phóng xạ cao. Các tế bào thần kinh, tế bào lymphô tuy thuộc loại không phân chia nhưng cũng nhạy cảm với tia phóng xạ. Do vậy

không chỉ định chiếu xạ đối với phụ nữ có thai, đang cho con bú và đặc biệt đối với trẻ em nếu không bắt buộc.

### 6.3. Tồn thương ở mức toàn cơ thể

Tồn thương sớm xuất hiện khi bị chiếu ở mức liều cao trong thời gian ngắn (chiếu toàn thân trên mức liều 500mSv).

## IV. ĐƠN VỊ ĐO BỨC XẠ

Về đo bức xạ ion hoá cũng như đo lường bức xạ nói chung, hiện nay tồn tại hai hệ thống đơn vị: đơn vị mới là đơn vị hệ thống quốc tế còn gọi là đơn vị chuẩn SI, đơn vị cũ là đơn vị đặc biệt. Năm 1974 Ủy ban quốc tế về các đơn vị bức xạ (International Commission on Radiation Units viết tắt là ICRU) đã đề nghị việc sử dụng hệ thống quốc tế.

Trong đo bức xạ tiêu chuẩn theo hệ thống quốc tế hiện nay (SI), liều hấp thụ bức xạ có đơn vị đo là Joule trên kg, ký hiệu là J/kg. 1 Joule trên kilôgam (1 J/kg) là liều hấp thụ bức xạ mà khối lượng 1 kg của chất bị chiếu xạ hấp thụ được năng lượng bằng 1 Joule của bức xạ ion hoá loại bất kỳ. Đơn vị 1 J/kg được gọi là 1 Gray (ký hiệu là Gy); như vậy  $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$ .

Bên cạnh đơn vị đo chính thống là Gray, ngày nay đơn vị đo ngoại hệ là Rad vẫn còn được sử dụng rất rộng rãi trong lĩnh vực đo liều hấp thụ bức xạ.

$$1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/Kg} = 100 \text{ Rad.}$$

## V. MỤC ĐÍCH CỦA ĐIỀU TRỊ TIA XẠ

### 1. Điều trị tia xạ triệt căn

Mục đích: Mục đích của điều trị tia xạ triệt căn là để tiêu diệt hoàn toàn các tế bào ung thư trong thể tích được chiếu xạ để đạt được điều trị tận gốc của bệnh ung thư.

Điều kiện cần thiết: Không có di căn xa



Thời gian điều trị thường kéo dài nhiều tuần bởi vì cần phải sử dụng liều dung nạp cao trong khi phải bảo vệ mô lành và nhắm tới mục tiêu khối u một cách chính xác.

Để điều trị triệt căn, liều xạ trị cần thiết để kiểm soát khối u phải thấp hơn liều chịu đựng của các cơ quan lân cận. Ranh giới giữa thành công và thất bại là tương đối hẹp, do đó bắt buộc phải thực hiện kỹ thuật hết sức chặt chẽ: phải cân nhắc kỹ giữa nguy cơ tái phát tại chỗ và nguy cơ hoại tử nếu chúng ta tăng hoặc giảm liều.

Nói chung, khối u phát triển nhanh nhạy cảm với tia xạ hơn là các khối u xâm lấn.

Theo Pr.Jean-Pierre Gerard mức độ nhạy cảm của nhiều loại khối u với tia xạ như sau:

**Bảng 1: Mức độ nhạy cảm của khối u với tia xạ**

<i>Loại Ung thư</i>	<i>Liều trung bình để tiêu diệt khối u</i>
Leukeamia	15-25 Gy
Seminoma	25-35 Gy
Dysgerminoma	25-35 Gy
U Wilms	25-40 Gy
Bệnh Hodgkin	35-45 Gy
U lympho không Hodgkin	35-55 Gy
Malpighian carcinoma	55-75 Gy
Adenocarcinoma	55-80 Gy
Urothelial carcinoma	60-75 Gy
Sarcoma	60-90 Gy
Glioblastoma	60-80 Gy
Melanoma	70-85 Gy

## 2. Điều trị tia xạ tạm thời

Mục đích: làm giảm sự tiến triển của khối u đã xâm lấn rộng tại chỗ hoặc khối u đã cho di căn không thể điều trị triệt căn. Điều trị nên rút ngắn thời gian và liều tương đối thấp hơn liều điều trị triệt căn.

## 3. Điều trị triệu chứng

Mục đích: làm giảm một số triệu chứng chính của ung thư giai đoạn cuối như:

+ Đau: do di căn xương. Hiệu quả giảm đau nhanh sau vài lần điều trị. Người ta nhận thấy rằng 75% bệnh nhân giảm đau một phần hoặc hoàn toàn vào cuối đợt điều trị.

+ Hội chứng xuất huyết.

+ Chèn ép: như là chèn ép tuỷ sống hoặc rễ thần kinh. Chèn ép tuỷ sống là một trong những cấp cứu của điều trị tia xạ, điều trị càng sớm càng tốt ngay khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên. Điều trị tương đối có hiệu quả nếu bệnh nhân còn cảm giác 2 chi dưới

## VI. KỸ THUẬT THỰC HÀNH XẠ TRỊ

Điều trị tia xạ phải đảm bảo nguyên tắc đủ liều tại khối u và che chắn tốt nhất tổ chức lành chung quanh. Thực hành xạ trị liên quan đến nhiều bước quan trọng.

Chỉ định điều trị tia xạ

Chỉ định điều trị tia xạ được thực hiện trong buổi hội chẩn với nhiều thầy thuốc của nhiều chuyên khoa khác nhau: Bác sĩ xạ trị, bác sĩ phẫu thuật, bác sĩ nội khoa ung thư, bác sĩ giải phẫu bệnh và bác sĩ chẩn đoán hình ảnh sau khi đã trình bày rõ ràng về khối u và tình trạng toàn thân của bệnh nhân.

Một vài biện pháp dự phòng trước khi xạ trị nên đưa ra thảo luận tùy theo tình trạng bệnh nhân:

- Chăm sóc về răng miệng đối với các ung thư vùng đầu mặt cổ.
- Chăm sóc về dinh dưỡng khi cần thiết.
- Sử dụng Corticoid trị liệu trước khi tia xạ vào não.
- Làm các xét nghiệm về máu, đặc biệt là khi tia xạ vào một thể tích lớn hoặc tia xạ sau điều trị hoá chất.
- Làm các xét nghiệm về Xquang đặc biệt là CT-Scanner và cộng hưởng từ để xác định một cách chính xác thể tích bia cần điều trị.
- Đối với những bệnh nhân bị kích thích, đau đớn phải dùng thuốc an thần, giảm đau để bệnh nhân nằm yên trong quá trình điều trị.
- Với những bệnh nhân đã phẫu thuật trước đó phải kiểm tra vết thương liền sẹo trước khi tiến hành điều trị tia xạ.
- Xác định thể tích bia

Xác định thể tích bia cần điều trị phụ thuộc vào các yếu tố sau:

- Kích thước của khối u (cần thêm sự phân tích của các bác sĩ Xquang)
- Bản chất tự nhiên của bệnh ung thư (ví dụ: tia xạ một cách hệ thống vào hạch thượng đòn đối với các ung thư thực quản 1/3 trên).
- Bản tường trình biên bản phẫu thuật, báo cáo về xét nghiệm giải phẫu bệnh học (cắt bỏ được hoàn toàn khối u hay không, xâm lấn vỏ của những hạch lấy ra làm xét nghiệm hay chưa.v.v.)

Tiêu chuẩn của IRCU

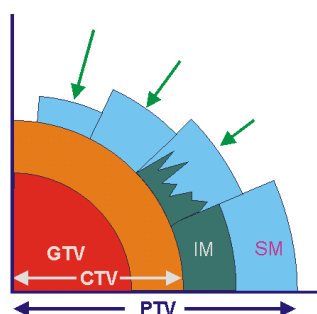
Theo tiêu chuẩn của IRCU (International Commission on Radiation Units and Measurements) người ta xác định nhiều thể tích để điều trị tia xạ:

- Thể tích bia thô: GTV (gross target volume) liên quan đến thể tích rõ ràng của khối u

- Thể tích bia lâm sàng: CTV (clinical target volume) liên quan tới sự xâm lấn tới các tổ chức chung quanh.

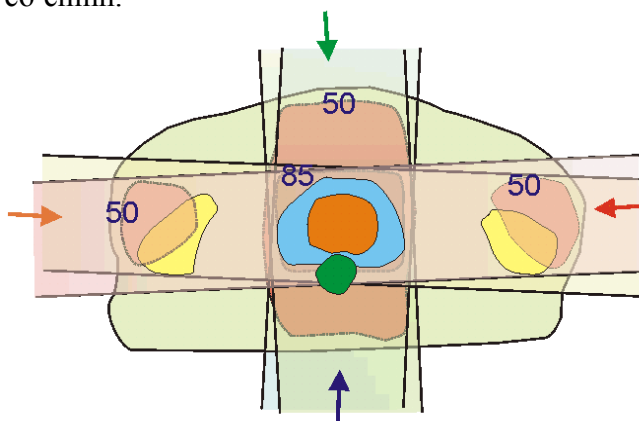
- Thể tích bia lập trình: PTV(planning target volume) liên quan tới bệnh nhân, sự di chuyển của khối u và sự không hoàn hảo của chùm tia.

Lưu ý rằng các mô lành nhạy cảm có thể bao gồm trong thể tích bia lập trình và tạo thành những nguy cơ chính trong điều trị



Sự phân định chính xác ranh giới cần được chiếu xạ, xem xét các cơ quan có nguy cơ bị thương tổn và liều lượng chiếu xạ là trách nhiệm của bác sĩ xạ trị và có sự hỗ trợ của kỹ sư vật lý phóng xạ.

Dưới đây là ví dụ một lập trình điều trị của ung thư tiền liệt tuyến. Trực tràng là một trong những cơ quan bị nguy cơ chính.



Sơ đồ này có 4 trường chiếu, trực tràng tiếp nhận khoảng 85% liều chiếu xạ (60-65Gy) và chòm xương đùi tiếp nhận 50% liều chiếu.

## **VII. LIỀU ĐIỀU TRỊ**

Liều lượng sử dụng trong điều trị tia xạ được đo bằng Gray (Gy). Theo qui ước liều điều trị thay đổi tùy theo loại ung thư và giai đoạn ung thư. Đối với những trường hợp điều trị ung thư triệt căn, đặc biệt liều điều trị các loại ung thư biểu mô đặc thay đổi từ 60 - 80 Gy.

Liều điều trị hỗ trợ thường trong khoảng 45Gy- 60Gy với phân liều 1,8-2Gy (đối với ung thư vú, ung thư đầu mặt cổ). Các nhà xạ trị ung thư có thể chọn liều điều trị dựa vào một số yếu tố khác như là bệnh nhân đang điều trị hóa trị kết hợp, điều trị xạ trị tiền phẫu hoặc hậu phẫu và còn dựa vào mức độ thành công của phẫu thuật.

### *1. Phân liều điều trị*

Tổng liều điều trị được phân liều (trải dài trong quá trình điều trị) để cho các tế bào bình thường có thời gian phục hồi. Cách thức phân liều đặc thù hóa giữa các trung tâm điều trị xạ trị và ngay cả theo cá nhân các bác sĩ xạ trị.

Ở Hoa kỳ, Úc, Châu Âu sự phân liều sắp xếp đối với người lớn là 1,8 - 2 Gy mỗi ngày, 5 ngày mỗi tuần. Ở Anh, phân liều thông thường là 2,67 - 2,75Gy mỗi ngày. Đối với trẻ em phân liều là 1,5 - 1,7Gy mỗi ngày.

Trong một số trường hợp, 2 phân liều mỗi ngày được sử dụng ở cuối của liệu trình điều trị. Một trong các chế độ phân liều khác được biết là CHART (Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy ). CHART được dùng để điều trị ung thư phổi, bao gồm 3 phân liều nhỏ mỗi ngày. Mặc dầu đã có những thành công đáng kể, CHART có thể là một công việc căng thẳng ở các khoa xạ trị.

## 2. Theo dõi điều trị

Sự giám sát điều trị liên quan đến điều kiện kỹ thuật của tia xạ, sự dung nạp và hiệu quả thường do các kỹ sư vật lý đảm nhiệm.

Các điều kiện giám sát kỹ thuật của điều trị tia xạ:

- + Kỹ sư vật lý và kỹ sư điện làm việc trong khoa xạ trị giám sát các thông số kỹ thuật và hệ thống điện của máy xạ trị.
- + Hệ thống vi tính kết nối với máy xạ trị kiểm tra thời gian điều trị và liều lượng của mỗi trường chiếu.
- + Bác sĩ xạ trị kiểm tra tư thế chính xác của bệnh nhân và chùm tia phóng xạ ở các buổi điều trị đầu tiên bằng cách dùng hệ thống đèn chiếu laser(gammagraphies).
- + Trong các buổi điều trị tiếp theo kỹ thuật viên tiếp tục thực hiện điều trị theo kế hoạch

## 3. Theo dõi lâm sàng

Theo dõi bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị tia xạ là công việc của bác sĩ tia xạ. Khi bắt đầu khám và điều trị lần đầu bác sĩ tia xạ phải giải thích cho bệnh nhân phương thức điều trị và các tác dụng phụ có thể gặp. Lo lắng, bất an và trầm cảm nên được xem xét và điều trị, những trường hợp thể trạng kém phải cho nhập viện để theo dõi và nên có chế độ vệ sinh, dinh dưỡng hợp lý. Nên theo dõi đều đặn trọng lượng của bệnh nhân. Theo dõi chính xác kích thước của khối u để đánh giá hiệu quả của điều trị.

Nên có kế hoạch hội chẩn bệnh nhân hằng tuần để đánh giá lại đáp ứng của bệnh nhân với điều trị (trọng lượng, thể trạng chung, các độc tính về hệ tạo máu trong xạ trị), các phản ứng tại chỗ. Bác sĩ xạ trị cũng phải đánh giá về đáp ứng của khối u cũng như các yếu tố tâm lý lo lắng của bệnh nhân.

Ngừng điều trị tia xạ trong trường hợp bệnh nhân không chịu đựng được.

Sau khi hoàn tất điều trị tia xạ, phải làm bản tường trình chi tiết về liệu điều trị, kỹ thuật điều trị đã sử dụng và đáp ứng của bệnh nhân, bản tường trình được gửi đến các thầy thuốc điều trị có liên quan và để theo dõi.

### **VIII. ĐIỀU TRỊ KẾT HỢP**

Điều trị tia xạ có thể kết hợp với phẫu thuật, hoá chất hoặc điều trị nội tiết.

Điều trị tia xạ đơn thuần: Ngoại trừ một số trường hợp điều trị tia xạ triệu chứng, điều trị tia xạ đơn thuần có thể thực hiện ở một số loại ung thư: ung thư đầu cổ, ung thư tiền liệt tuyến, ung thư cổ tử cung, ung thư ống hậu môn hoặc bệnh Hodgkin.

Kết hợp phẫu thuật và xạ trị: thường được thực hiện khi ung thư đang còn giai đoạn tại chỗ và tại vùng.

Xạ trị hậu phẫu: mục đích để tránh nguy cơ tái phát tại chỗ, thực hiện sau khi vết thương liền sẹo, thường khoảng 1 tháng sau phẫu thuật. Ví dụ xạ trị vào vú sau mổ cắt 1/4 vú, xạ trị vào vùng cổ sau mổ ung thư đầu cổ.

Xạ trị tiền phẫu: mục đích của xạ trị tiền phẫu là để giảm thể tích của khối u, biến khối u không cắt được trở thành khối u cắt bỏ được. Khoảng chừng 2 tháng sau xạ trị, tổ chức xơ sau xạ trị giảm nhiều thuận lợi hơn cho phẫu thuật. Ví dụ như xạ trị tiền phẫu trong ung thư trực tràng, cổ tử cung.

Kết hợp xạ trị và hoá trị: nhìn chung hoá trị được chỉ định khi khối u có khả năng cho di căn cao. Hoá trị còn được chỉ định để làm giảm thể tích khối u đối với những khối u nhạy cảm với hoá trị trước khi phẫu thuật hoặc tia xạ.

Kết hợp hoá trị và xạ trị cũng làm gia tăng độc tính của cả 2 phương pháp điều trị: độc tính trên hệ tạo máu, độc tính trên tim mạch, độc tính trên phổi.

Những phác đồ điều trị mới đã được thực hiện để cải thiện tái phát tại chỗ và tránh phẫu thuật cắt bỏ rộng rãi:

- Kết hợp hoá trị và xạ trị trong ung thư thực quản.
- Kết hợp xạ trị ngoài, xạ trị áp sát và hoá trị đối với ung thư cổ tử cung giai đoạn muộn để tránh cắt bỏ rộng rãi vùng chậu.
- Kết hợp xạ trị và hoá trị trong ung thư bàng quang để tránh cắt bàng quang.
- Kết hợp xạ trị và hoá trị trong ung thư thanh quản sớm để bảo tồn giọng nói.

Xạ trị toàn thân: Xạ trị toàn thân được chỉ định để chống thải loại mảnh ghép trong ghép tuỷ xương đối với những bệnh nhân điều trị hoá chất liều cao trong bệnh bạch cầu cấp. Bệnh nhân nhận 1 liều 8Gy (liều gây chết người nếu bệnh nhân không được ghép tuỷ kịp thời). Liều tia xạ này cho phép phá huỷ các tế bào tuỷ gây thải loại mảnh ghép.

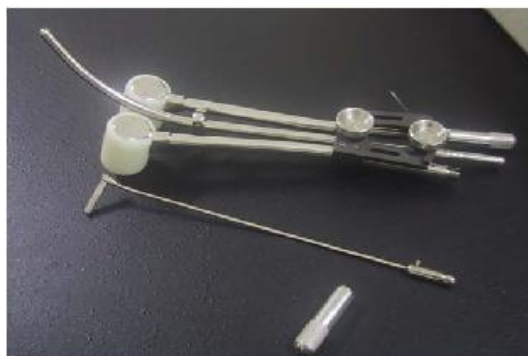
## **IX. XẠ TRỊ ÁP SÁT**

Nguyên tắc cơ bản: xạ trị áp sát là sử dụng nguồn phóng xạ đặt trong khối u để phát xạ. Như vậy khối u sẽ nhận liều tia xạ cao nhất và liều sẽ giảm nhanh ra tổ chức lành chung quanh.

Nguồn phóng xạ sử dụng là các nguồn mềm có thể uốn nắn được như Iridium 192 hoặc Cesium 137 và kỹ thuật nạp nguồn sau được đã được phát triển một cách nhanh chóng trong xạ trị áp sát. Trước hết các catheter rỗng được đặt vào bên trong khối u với gây tê tại chỗ hoặc gây mê toàn thân. Vị trí chính xác của catheter và sự phân bố về liều lượng được kiểm tra chặt chẽ, sau đó tiến hành đặt nguồn phóng xạ vào trong catheter.

Ưu điểm chính của xạ trị áp sát là khả năng đưa liều phóng xạ lên cao trong một thể tích rất nhỏ và liều giảm nhanh ra ngoài vì không ảnh hưởng đến tổ chức lành chung quanh. Điều này đòi hỏi các bác sĩ xạ trị có kinh nghiệm để đặt một cách chính xác catheter vào khối u và tính toán chính xác sự phân bố về liều lượng.





**Hình: Dụng cụ điều trị xạ trong**

### Các phương pháp điều trị tia xạ áp sát

Xạ trị áp sát xuất liều thấp: đây là phương pháp điều trị xạ trị áp sát chuẩn với thời gian xạ trị từ 1 đến 5 ngày với suất liều thấp (30-100cGy/giờ). Liều ở điểm tiếp xúc của nguồn là cao nhất nhưng giảm đi một cách nhanh chóng (trong khoảng vài mm), như vậy cho phép bảo vệ các tổ chức lành chung quanh.

Bệnh nhân được giữ lại nằm vài ngày trong phòng tường có chắn chì, có hệ thống che chắn để bảo vệ nhân viên y tế trong quá trình chăm sóc.

Xạ trị áp sát suất liều cao: kỹ thuật này sử dụng nguồn gia tăng hoạt độ phóng xạ, như vậy sẽ giảm thời gian tia xạ và giảm thời gian bất động bệnh nhân.



**Hình: Điều trị xạ áp sát ( Ung thư cổ tử cung )**

Kết hợp với các phương pháp điều trị khác: xạ trị áp sát chỉ là một phần trong quá trình điều trị ung thư. Thông thường xạ trị áp sát kết hợp với điều trị phẫu thuật (đối với phần lớn các ung thư phụ khoa), kết hợp với điều trị tia xạ ngoài (trong ung thư phụ khoa hoặc ung thư tiền liệt tuyến) và mới đây xạ trị áp sát còn kết hợp với hoá trị.

## **X. ĐIỀU TRỊ BẰNG ĐỒNG VỊ PHÓNG XẠ (Radioisotope Therapy)**

Điều trị tia xạ có thể thực hiện qua đường tiêm truyền hoặc bằng đường uống. Ví dụ như chuyền Metaiodobenzylguanidine (MIBG) để điều trị neuroblastoma, hoặc uống Iode-131 để điều trị ung thư tuyến giáp.

Năm 2002, cơ quan FDA của Hoa kỳ đã cho phép sử dụng Ibritumomabtiuxetan (zevalin), là một kháng thể đơn dòng kháng CD20 kết hợp với phân tử Yttrium-90. Năm 2003 FDA cho phép Tositumomab Iodine-131 (Bexxar) kết hợp với một kháng thể đơn dòng kháng CD20. Những thuốc này là những tác nhân đầu tiên được gọi là miễn dịch phóng xạ trị liệu (radioimmunotherapy), chúng được cho phép sử dụng để điều trị bệnh Non-Hodgkins lymphoma không đáp ứng với các phương pháp điều trị khác

## **XI. CÁC PHẢN ỨNG CỦA TIA XẠ**

Điều trị tia xạ là phương pháp điều trị không gây đau. Điều trị tia xạ triệu chứng với liều thấp (ví dụ điều trị tia xạ di căn xương ) thường rất ít hoặc không gây ra triệu chứng gì. Điều trị với liều cao gây ra nhiều phản ứng phụ trong quá trình điều trị . Phản ứng xảy ra trong thời gian điều trị hoặc 2-3 tuần sau hoàn tất điều trị (phản ứng phụ cấp tính), trong nhiều tháng hoặc nhiều năm sau điều trị (phản ứng phụ lâu dài), hoặc phản ứng phụ xảy ra sau khi điều trị tia xạ lại (phản ứng phụ tích lũy). Tính chất, mức độ trầm trọng và thời gian kéo dài của phản ứng phụ tùy thuộc vào cơ quan tiếp nhận tia xạ, vào phương pháp điều trị (loại tia xạ, liều lượng, suất liều chiếu, hóa trị đồng thời ) và phụ thuộc vào bệnh nhân.

Hầu hết các phản ứng do tia xạ là có thể dự đoán được. Phản ứng phụ thường giới hạn ở những vùng bị chiếu xạ. Một trong những mục đích của điều trị tia xạ hiện đại là làm giảm phản ứng phụ tới mức thấp nhất và giúp bệnh nhân hiểu được và đối mặt với những phản ứng phụ không thể tránh khỏi đó.

Bệnh nhân thường có cả phản ứng cấp và mãn tính, tuy nhiên thầy thuốc quan tâm nhiều hơn đến phản ứng mãn tính bởi vì phản ứng cấp tính gây ra khó chịu cho người bệnh nhưng có thể điều trị khỏi hoàn toàn, phản ứng mãn tính gây tổn thương tổ chức khó hồi phục, kéo dài mãn tính và tiến triển nặng thêm.

Có 2 giả thuyết được đưa ra để giải thích cho các thương tổn mãn tính. Một lý thuyết cho rằng thương tổn mãn tính gây ra do sự phá huỷ các vi mạch máu trong quá trình điều trị tia xạ, trong khi giả thuyết khác cho rằng thương tổn mãn tính do sự suy yếu của tế bào mầm sau xạ trị.

### *1. Phản ứng cấp tính*

Thương tổn tế bào biểu mô bề mặt (epithelial surfaces): các tế bào biểu mô bề mặt như da, khoang miệng, vùng hầu họng, niêm mạc ruột, niêm mạc đường tiết niệu. Mức độ thương tổn tùy thuộc vào sự hồi phục của tế bào biểu mô.

#### 1.1. Da

Bất đầu trở nên màu hồng và đau sau vài tuần điều trị và kéo dài sau khi kết thúc điều trị khoảng 1 tuần và da có thể bị nứt nhưng thường hồi phục nhanh chóng. Phản ứng da có khuynh hướng trở nên trầm trọng ở những vùng có nếp gấp của da như nếp gấp dưới vú ở phụ nữ, ở sau tai và ở các điểm tỳ.

#### 1.2. Các biểu mô lót

Niêm mạc khoang miệng, hầu họng, thực quản và ruột có thể bị thương tổn do tia xạ. Nếu tia xạ vào vùng đầu cổ, đau và viêm loét vùng khoang miệng, hầu họng thường xảy ra. Nếu trầm

trọng bệnh nhân nuốt đau, ăn uống kém dẫn đến suy kiệt. Mất mùi vị xảy ra sớm trong tuần thứ 2 điều trị kèm theo khô miệng.

- Phần thấp của ruột già có thể bị ảnh hưởng trực tiếp bởi tia xạ do điều trị trực tiếp vào vùng hậu môn trực tràng, hoặc bị nhiễm xạ do điều trị tia xạ vào vùng khung chậu như tiền liệt tuyến, bàng quang, cổ tử cung .v.v. Triệu chứng đặc biệt là đau, bụng chướng, tiêu chảy và nôn mửa.

### 1.3.Máu và cơ quan tạo máu

Biểu hiện lâm sàng là các triệu chứng xuất huyết, phù nề, thiếu máu. Giảm lympho, bạch cầu hạt, tiểu cầu và hồng cầu. Xét nghiệm tuỷ xương thấy giảm cả 3 dòng sớm nhất là dòng hồng cầu.

### 1.4.Sung phù

Sung nề các mô mềm có thể gây ra nhiều triệu chứng trong quá trình điều trị. Phù não là biến chứng thường xảy ra trong khi điều trị tia xạ vào khối u não, hoặc các khối u di căn lên não, đặc biệt với những trường hợp đã có tăng áp lực sọ não trước đó. Đối với các khối u đã gây chít hẹp gần hoàn toàn khẩu kính (ví dụ thực quản, hạ họng thanh quản, khí quản, đường mật, trực tràng), tia xạ có thể gây phù nề và tắc nghẽn hoàn toàn. Có thể đề phòng bằng cách phẫu thuật trước khi điều trị tia xạ hoặc dùng steroids trong quá trình điều trị tia xạ để chống phù nề.

### 1.5.Vô sinh

Buồng trứng và tinh hoàn rất nhạy cảm với tia xạ, chúng không thể tạo ra được giao tử sau khi hấp thụ các liều điều trị tia xạ thông thường, do đó cần che chắn tốt khi điều trị tia xạ vào vùng chậu.

### 1.6.Mệt mỏi toàn thân

## 2. Phản ứng muộn

Các phản ứng muộn liên quan đến vị trí, liều điều trị, thể tích chiếu xạ và thời gian chiếu xạ. Các phương pháp điều trị khác như là phẫu thuật, hoá chất làm trầm trọng thêm bệnh liên quan đến xạ trị

### 2.1. Xơ hóa

Mô bị chiếu xạ có xu hướng trở nên ít đàn hồi thường do quá trình sẹo hóa lan tỏa. Tia xạ liều cao vào vùng mặt cổ gây xơ hoá làm hạn chế vận động, gây khít hàm ăn uống khó khăn.

### 2.2. Rụng tóc

Rụng tóc thường xảy ra ở những bệnh nhân xạ trị vào não. Không giống như rụng tóc trong hóa trị, rụng tóc do xạ trị khó phục hồi và thường chỉ giới hạn ở vùng bị chiếu xạ.

### 2.3. Khô các tuyến tiết

Tuyến nước bọt và tuyến lệ chịu được liều khoảng 30Gy trong phân liều 2Gy mỗi ngày. Trong điều trị xạ trị ung thư đầu mặt cổ thường sử dụng liều cao hơn nhiều do đó thường gây tổn thương tuyến nước bọt và tuyến lệ gây khô miệng (xerostomia) và khô mắt (xerophthalmia) làm ảnh hưởng trầm trọng chất lượng sống của bệnh nhân. Các tuyến mồ hôi cũng ngưng hoạt động gây khô da và khô vùng âm đạo khi tia xạ vào vùng chậu.

2.4. Nghẽn các hệ thống bạch huyết dưới da gây phù bạch huyết, có thể kết hợp với các giai đoạn viêm quầng (erysipelas).

### 2.5 Suy nhược

Suy nhược là triệu chứng thông thường của điều trị tia xạ và có thể kéo dài vài tháng đến vài năm. Thiếu năng lượng, giảm các hoạt động và luôn luôn cảm thấy mệt là các triệu chứng thường xuyên.

## 2.7. Ung thư

Tia xạ có thể gây ra ung thư, và ung thư thứ hai đã bắt gặp ở một số ít bệnh nhân sau điều trị tia xạ.

2.8. Phản ứng phụ do tích lũy liều (Cumulative side effects): phản ứng phụ do tích lũy liều không nên nhầm lẫn với phản ứng muộn. Phản ứng phụ do tích lũy liều sẽ biến mất trong thời gian ngắn còn phản ứng muộn có biểu hiện lâu dài. Tia xạ lại những trường hợp này còn đang tranh cãi.

## 2.9. Phản ứng về sinh thể

Giảm tuổi thọ, đục thủy tinh thể, tần suất xuất hiện bệnh ung thư cao hơn là ung thư máu, ung thư da, ung thư xương, ung thư phổi.

## 2.10. Phản ứng về di truyền

Tăng tần suất xuất hiện các đột biến về di truyền, dị tật bẩm sinh, quái thai. Hiệu ứng này còn gọi là hiệu ứng ngẫu nhiên do bản chất ngẫu nhiên của nó. Hiệu ứng này xảy ra trong toàn bộ dải liều

## **CÂU HỎI KIỂM TRA ĐÁNH GIÁ**

1. Nắm được nguyên lý và các nguyên tắc điều trị tia xạ.
2. Hiểu rõ chỉ định điều trị tia xạ trong ung thư.
3. Nắm được các tai biến trong xạ trị và biện pháp xử trí.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO.**

1. Nguyễn Bá Đức, Nguyễn Chân Hùng, 2002. Công tác phòng chống ung thư ở Việt Nam và vai trò của ghi nhận ung thư trong công tác phòng chống ung thư. Tài liệu tập huấn ghi nhận ung thư
2. Phạm Thụy Liên, 1999 Tình hình ung thư ở Việt Nam, nhà xuất bản Đà Nẵng.
3. Oxford Handbook of Oncology 2002, Epidemiology of cancer, pages 3-11.

## Chương XI

# HÓA TRỊ UNG THƯ

### Mục tiêu học tập

1. Kể được mức độ đáp ứng với hóa trị của một số loại ung thư.
2. Nêu được cơ chế của hóa trị ung thư.
3. Kể được các độc tính của hóa trị ung thư.

## I. ĐẠI CƯƠNG

Hóa trị ung thư là một trong các biện pháp điều trị ung thư mang tính chất toàn thân. Bên cạnh các phương pháp điều trị tại chỗ-tại vùng như phẫu thuật và xạ trị, các biện pháp điều trị toàn thân ngày càng có những đóng góp quan trọng trong điều trị và chăm sóc bệnh nhân ung thư.

Hóa trị ung thư thường được hiểu như là phương pháp điều trị ung thư bằng các thuốc hóa học gây độc tế bào (cytotoxic drugs) để phân biệt với điều trị nội tiết (hormonotherapy) dùng các tác nhân nội tiết và điều trị sinh học (biologic therapy) dùng các tác nhân làm biến đổi đáp ứng sinh học (biologic modulators). Thực ra sự phân định trên chỉ có tính chất tương đối vì hiệu quả của tất cả các biện pháp điều trị toàn thân trên đều thông qua cơ chế tác động cuối cùng là làm thay đổi đáp ứng sinh học của cơ thể theo hướng chống ung thư. Hơn nữa, tất cả các tác nhân điều trị toàn thân (thuốc gây độc tế bào, nội tiết hay miễn dịch, sinh học...) đều có bản chất hóa học. Do vậy người ta thường phát triển khái niệm hóa trị ung thư như là biện pháp điều trị toàn thân bằng các thuốc hóa học, cấu thành một nội dung rất quan trọng của ung thư học nội khoa.

## II. VAI TRÒ CỦA HÓA TRỊ ĐỐI VỚI CÁC LOẠI UNG THƯ

Vai trò của hóa trị khác nhau theo từng loại ung thư và theo từng tình huống lâm sàng cụ thể. Tuy vậy người ta thường chia thành các nhóm theo mức độ đáp ứng với hoá trị:



Nhóm ung thư có thể điều trị khỏi bằng hoá trị

- + Bệnh bạch cầu lymphô cấp ở trẻ em
- + U lymphô Burkitt
- + Ung thư nhau thai
- + Ung thư tế bào mầm tinh hoàn
- + Bệnh Hodgkin và một số u lymphô ác không Hodgkin có độ mô học thấp

hoặc trung gian

- + U Wilms
- + Ung thư tế bào mầm tinh hoàn

Nhóm ung thư hoá chất có khả năng kéo dài thời gian sống thêm cho người bệnh

- + Ung thư biểu mô tuyến vú
- + Bệnh bạch cầu lymphô mãn
- + Một số u lymphô ác tính không Hodgkin
- + Ung thư biểu mô buồng trứng
- + Ung thư phổi tế bào nhỏ
- + U quái tinh hoàn
- + Ung thư vùng đầu mặt cổ
- + Bệnh bạch cầu tuỷ cấp

Các loại ung thư hóa trị có vai trò cải thiện thời gian sống thêm

- + Sarcom xương
- + Đa u tuỷ
- + Ung thư phần mềm
- + Ung thư dạ dày

- + Ung thư bàng quang
- + Ung thư tiền liệt tuyến
- + Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ
- + Ung thư phổi tế bào nhỏ

Các loại ung thư ít nhạy cảm với hóa chất

- + Ung thư đại trực tràng
- + Melanome ác
- + Ung thư tụy
- + Ung thư thận

### III. CƠ CHẾ CỦA HÓA TRỊ UNG THƯ

Để hiểu rõ cơ chế của điều trị hóa chất chống ung thư, chúng ta cần nắm một số khái niệm về sự phát triển của tế bào và tác động của thuốc lên các tế bào của khối u sau đây:

#### 1. Chu kỳ tế bào

Tổng hợp DNA không diễn ra liên tục mà gián đoạn từ pha phân bào (mitosis) đến kỳ phân bào khác. Thời gian giữa 2 lần phân bào được chia thành một số giai đoạn.

Bao gồm 4 giai đoạn hay 4 pha.

Pha G1: Thời gian từ lúc kết thúc phân bào đến khi bắt đầu pha S. Giai đoạn này tế bào tập trung chuẩn bị tổng hợp RNA và các protein chức năng có liên quan.

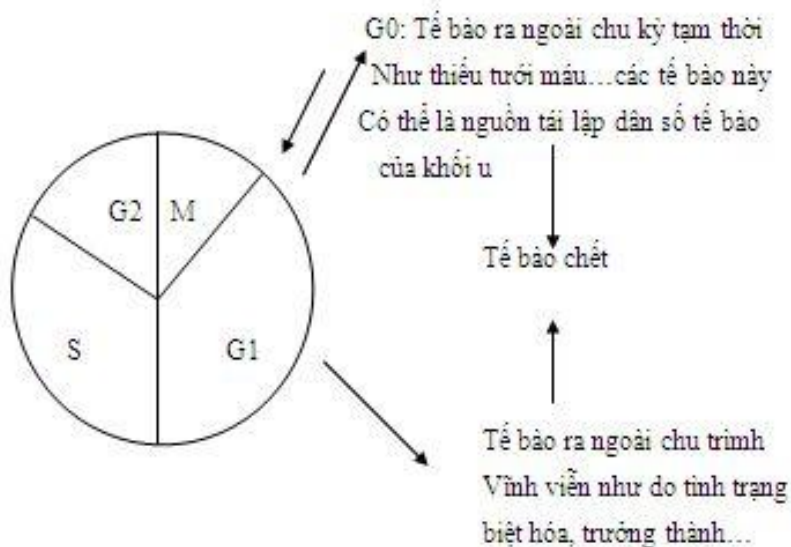
Pha S: giai đoạn tổng hợp DNA

Pha G2: khoảng thời gian ngắn để nhân tế bào chuẩn bị cho sự phân bào.

Pha M: giai đoạn phân chia tế bào

Pha G0 gồm các tế bào không tham gia chu kỳ tế bào. Đây là các tế bào không đáp ứng với các tín hiệu khởi xướng việc tổng hợp DNA mà các tế bào ở pha G1 vẫn có. Tuy

vậy các tế bào ở pha G0 vẫn tổng hợp RNA và các protein chức năng, vẫn duy trì chức năng của tế bào biệt hóa. Các tế bào ở pha G0 còn là nguồn dự trữ và sẵn sàng đi vào chu kỳ tế bào, tham gia phân chia để tái lập, gia tăng dân số của khối ung thư.



**Hình 1. Các giai đoạn phân bào-sự không đồng bộ dân số tế bào**

## 2. Động học của tế bào

Khối u thường không thuần nhất mà được tạo bởi hỗn hợp tế bào tại các giai đoạn khác nhau. Có ba nhóm được mô tả:

Các tế bào tham gia vào các giai đoạn phân chia tức là nhóm tế bào đang trong chu kỳ tế bào.

Các tế bào có khả năng tham gia vào các giai đoạn phân chia nhưng chưa tham gia phân chia gọi là các tế bào ở pha G0.

Các tế bào được loại ra sau mỗi chu kỳ tế bào và không thể quay trở lại chu kỳ tế bào gọi là các tế bào chết tự nhiên.

Số lượng tế bào thuộc một trong ba nhóm trên thay đổi tùy từng khối u, từng loại bệnh ung thư và từng cá thể người bệnh.

### 3. Thời gian nhân đôi

Thời gian nhân đôi của ung thư là thời gian cần cho một khối u tăng gấp đôi số lượng tế bào. Nghiên cứu invitro cho thấy thời gian này dao động từ 15 giờ cho đến 72 giờ.

U	Thời gian nhân đôi (ngày)
U lymphô Burkitt	1.0
Ung thư nhau thai	1.5
Bệnh bạch cầu cấp thể lymphô	3-4
Hodgkin	3-4
U quái tinh hoàn	5-6
Ung thư vú	60
Ung thư đại tràng	80
Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ	100

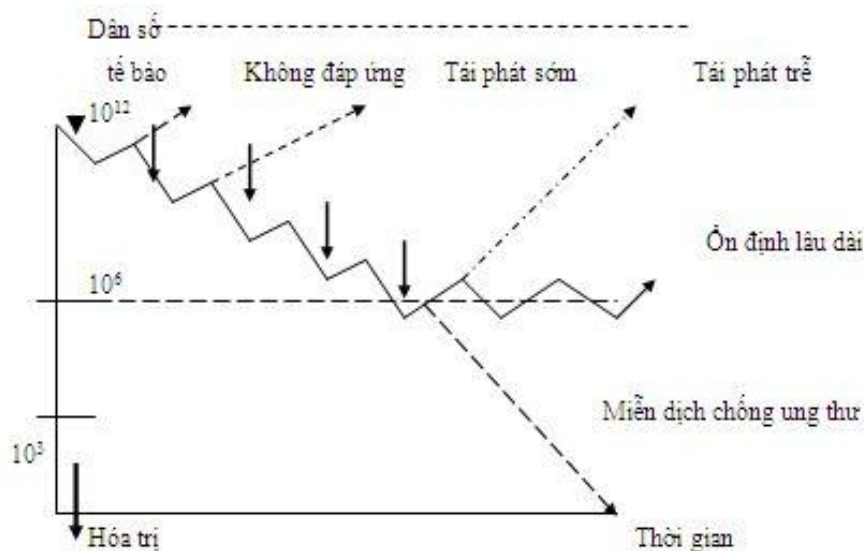
### 4. Khối u lớn

Làm hạn chế kết quả hoá trị bởi vì:

- Một số lượng lớn tế bào ở thời kỳ G<sub>0</sub>
- Hệ mao mạch nuôi dưỡng u không đồng nhất, một số vùng thiếu máu nuôi dưỡng hoặc hoại tử nên thuốc hoá chất khó vào.
- Một số lượng tế bào đòi hỏi phải điều trị nhiều đợt, hình thành sự kháng thuốc.

Chính vì các nguyên nhân trên, nên trong một số trường hợp như ung thư buồng trứng người ta tiến hành phẫu thuật công phá khối u (debulking surgery) để làm tăng nhạy cảm của u còn lại với hoá trị.

### 5. Thời gian điều trị



**Hình 2: Mối liên quan giữa số tế bào khối ung thư và các đợt hóa trị**

Dựa vào sơ đồ trên chúng ta nhận thấy mỗi một chu kỳ hóa trị sẽ ‘tiêu diệt’ số lượng không đổi tổng số tế bào ung thư chứ không ‘tiêu diệt’ một số lượng tuyệt đối tế bào. Chính vì vậy hóa trị phải được thực hiện qua nhiều đợt để giảm dần dân số tế bào ung thư. Khả năng ‘tiêu diệt’ toàn bộ tế bào ung thư bằng hóa trị là một điều rất khó thực hiện vì bên cạnh sự tích tụ độc tính khi hóa lâu dài còn có hiện tượng kháng thuốc của tế bào bướu. Tình trạng bệnh ổn định lâu dài trong nhiều trường hợp là do vai trò miễn dịch chống ung thư của cơ thể người bệnh.

### 6. Sự kháng thuốc

Cơ chế như sau:

- + Dùng thuốc không đủ liều
- + Giảm hoạt tính của từng loại thuốc
- + Giảm sự cung cấp các chất chuyển hóa.
- + Vậy để giảm thiểu sự kháng thuốc cần chọn lựa thuốc dựa theo nguyên tắc

sau:

+ Chỉ sử dụng thuốc khi đã biết có tác dụng với loại tế bào đó

+ Dùng các loại thuốc có các cơ chế khác nhau lên các giai đoạn khác nhau của sự phân chia tế bào

+ Liều lượng thuốc không giống nhau

+ Có tác dụng hiệp đồng chống ung thư

### III. PHÂN NHÓM THUỐC CHỐNG UNG THƯ

#### 1. Nhóm chống chuyển hoá

Tác động vào quá trình chuyển hoá các chất pyrimidine và purine. Ví dụ 1. 5 Fluoro-Uracile (5FU) ức chế sinh tổng hợp vòng purine, ức chế methyl hoá axit deoxyurydylic thành axit thymidylic; 2. methotrexate ức chế men khử dihydrofolate reductase cần thiết cho việc tạo các folate khử vốn là các gốc methyl trong tổng hợp thymidine...

- Methotrexate
- Cytosine arabinos
- 6 Mercaptopurine
- Gemcutabine
- 5 Fluorouracil

#### 2. Nhóm Alkyl hoá, mutard nitơ

Các nhóm alkyl có trong cấu trúc phân tử sẽ gắn vào cấu trúc ái điện tử trong DNA tạo ra các liên kết chéo giữa 2 chuỗi DNA và các liên kết ngang giữa các bazơ nitơ gần nhau làm ức chế hoạt động của DNA.

- Chlorambucine
- Cisplatine
- Mechlorethamine
- Dacarbazine...
- Cyclophosphamide

#### 3. Nhóm các sản phẩm tự nhiên (các kháng sinh chống bựu)

Nhóm này gây cản trở quá trình sao chép axit ribonucleic (RNA) từ đó làm ngưng trệ tổng hợp protein.

- Adriamycine
- Actinomycine D
- Daunorubicine
- Mitomycine C...vv

#### 4. Nhóm các alkaloid thực vật

Tác động theo nhiều cơ chế:

- Ảnh hưởng hoạt động của thoi vô sắc trong quá trình phân bào (các vinca alkaloids, nhóm taxane...)

- Ức chế enzyme topoiomerase I và II cần thiết cho việc tháo xoắn của DNA trong quá trình sao chép.

- Vincristine
- Etoposide...
- Vinblastine
- Paclitaxel, docetaxel (nhóm taxane)

#### 5. Nhóm các thuốc khác

Hoạt động kiểu enzyme thủy phân protein (L-asparaginase, Hydrourea...)

Cần chú ý rằng cơ chế tác động của các hoá chất chống ung thư là không có tính đặc hiệu. Hoá chất cũng ảnh hưởng đến tế bào và tổ chức mô bình thường nên thường gây ra các tác dụng phụ.

Hiện nay người ta đã và đang nghiên cứu để tìm ra các loại thuốc có tính đặc hiệu cao do có cơ chế chọn lọc hơn dựa vào sự tiến bộ của sinh học ung thư mà cụ thể là gen sinh ung thư và cơ chế hoạt động của nó.

#### 6. Các phương pháp hóa trị ung thư khác

Hóa chất điều trị di căn xương : Nhóm Diphosphonate : pamidronate, zoledronic acid...

Điều trị miễn dịch :

Điều trị miễn dịch thụ động không đặc hiệu: interferon, interleukin

Điều trị miễn dịch chủ động không đặc hiệu : vaccine BCG bơm vào bàng quang.

Liệu pháp điều trị nhắm trúng đích phân tử : Là phương pháp điều trị mới bao gồm

Các kháng thể đơn dòng :

Trastuzumab (Herceptin)

Rituximab (Mabthera, Rituxan)

Alemtuzumab (Mabcampath)

Cetuximab (Erbix)

Các phân tử nhỏ hoạt tính :

Imatinib mesylate (Glivec)

Gefitinib (Iressa)

Erlotinib (Tarceva)

Các chất chống tân tạo mạch máu nuôi khối u :

Bevacizumab (Avastin)

Thalidomide

Các chất chống proteasome :

Bortezomide (Velcade)

#### **IV. CÁC CHỈ ĐỊNH HÓA TRỊ UNG THƯ**

Các chỉ định chính bao gồm:

Hóa trị gây đáp ứng: Chỉ định cho các ung thư giai đoạn tiến xa

Hóa trị hỗ trợ sau điều trị tại chỗ và tại vùng các ung thư giai đoạn sớm

Hóa trị tân hỗ trợ trước khi điều trị tại chỗ và tại vùng các ung thư giai đoạn sớm

Hóa trị tại chỗ nhằm làm tăng nồng độ thuốc có hiệu quả tại vị trí tổn thương bằng nhiều kỹ thuật như bơm thuốc vào các xoang hốc của cơ thể, bơm thuốc vào động mạch...



## V. ĐỘC TÍNH CỦA HÓA TRỊ

Hóa trị gây ra nhiều độc tính và được phân thành 2 nhóm chính :

Độc tính cấp :

Độc tính muộn :

Các thuốc hóa trị ung thư đều gây nên những tác dụng phụ bên cạnh hiệu quả mong đợi là ức chế tăng trưởng tế bào ung thư. Các tế bào, tổ chức của cơ thể có tốc độ tăng trưởng nhanh như niêm mạc ống tiêu hóa, hệ tạo huyết, tế bào lớp đáy biểu mô, tế bào sinh dục...thường có biểu hiện độc tính hóa trị rõ ràng nhất.

Độc tính của hóa trị rất đa dạng và được phân theo mức độ nặng từ I đến IV hoặc theo hệ cơ quan. Có thể phân loại độc tính hóa trị theo thời điểm xảy ra như dưới đây:

Phản ứng tức thời: sốc phản vệ rất hiếm xảy ra. Một vài loại thuốc như paclitaxel hoặc các kháng thể đơn dòng như rituximab...có thể gây phản ứng sốc phản vệ nên cần phải điều trị dự phòng trước và theo dõi cẩn thận trong khi sử dụng.

Các phản ứng sớm: Xảy ra trong vòng một vài ngày sau hóa trị

Buồn nôn và nôn mửa

Mệt mỏi, sốt, phản ứng giả cúm

Phản ứng muộn sau vài ngày đến vài tháng sau hóa trị

Giảm sinh tủy: Giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm tiểu cầu

Rối loạn tiêu hóa: Đau bụng, chán ăn, tiêu chảy, táo bón

Hệ lông tóc móng: rụng tóc, xam da, thay đổi màu sắc móng

Hệ thần kinh: Dị cảm đầu chi, giảm thính lực...

Hệ sinh dục: Rối loạn kinh nguyệt, vô kinh, vô sinh...

Quái thai

....

Các phản ứng muộn: thường sau nhiều năm

Vô sinh

Đột biến di truyền

Sinh ung thư thứ hai

Suy tim

Xơ phổi

Ngoài các tác dụng phụ thường gặp như buồn nôn, nôn mửa, rụng tóc, suy tuỷ... mỗi thuốc hóa trị có thể có các tác dụng phụ chuyên biệt nên cần phải chú ý khi phối hợp các thuốc với nhau. Thường người ta thường tránh phối hợp các thuốc có cùng độc tính và tránh sử dụng các thuốc vượt quá liều tích lũy tối đa cho phép để tránh các độc tính nặng không hồi phục được.

## **VI. KẾT LUẬN**

Hóa trị là phương pháp điều trị ung thư mang tính chất toàn thân. Những tiến bộ vượt bậc trong những thập niên vừa qua đã góp phần khẳng định và nâng cao vai trò của hóa trị ung thư. Các tiến bộ trong lĩnh vực sinh học ung thư đã và đang hoàn thiện phương pháp điều trị này với các thuốc mới có cơ chế tác động mang tính đặc hiệu hơn, các phương pháp nâng đỡ hữu hiệu hơn.

## **CÂU HỎI KIỂM TRA ĐÁNH GIÁ**

1. Kể các mức độ đáp ứng với hóa trị của một số loại ung thư ?
2. Nêu cơ chế của hóa trị ung thư ?
3. Nêu các thường gặp độc tính của hóa trị ung thư ?

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức. 2003. Hóa chất điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học. Trang 11-56, 288-318
2. Nguyễn Chấn Hùng. 2004. Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học. Trang 111-146.
3. Richard R. Love. 1995. Cẩm nang ung bướu học lâm sàng (Tài liệu dịch từ Manual of Clinical Oncology). Trang: 289-320. Nhà xuất bản Y học Tp HCM.
4. David S. Fischer, M Tish Knobf, Henry J. Durivage, Nancy J. Beaulieu. 2003. The cancer chemotherapy handbook. pp 1-15, 37-48. 479-511. Mosby press.
5. Jim Cassidy, Donald Bissett, Roy A J Spence OBE. 2002. Oxford handbook of oncology. pp 135-180. Oxford press.

## Chương XII

# ĐIỀU TRỊ GIẢM ĐAU TRONG UNG THƯ

### Mục tiêu học tập

1. Giúp sinh viên đánh giá được mức độ đau trong ung thư.
2. Sử dụng các thuốc giảm đau theo tiêu chuẩn quốc tế

### I. ĐẠI CƯƠNG

Bệnh nhân ung thư cần được giảm đau ở tất cả các giai đoạn bệnh của họ. Nhiều nghiên cứu đã chứng tỏ rằng khoảng 75% bệnh nhân ung thư ở giai đoạn muộn đều có đau ở mức độ trung bình hoặc đau dữ dội.

Ở Việt Nam có khoảng 79% bệnh nhân ung thư có đau kể từ lúc được chẩn đoán. Nhiều tác giả cho rằng đau ở bệnh nhân ung thư không được đánh giá đúng mức bởi nhiều lý do:

- + Thầy thuốc không đánh giá đúng mức độ đau của bệnh nhân.
- + Thầy thuốc nghi ngờ về cảm giác đau của bệnh nhân.
- + Bệnh nhân không báo sự đau đớn của họ vì sợ làm phiền thầy thuốc hay nếu có báo thì không được xử trí gì hoặc đôi khi sợ sử dụng thuốc giảm đau.

Tất cả bệnh nhân phải được điều trị khi có xuất hiện đau để làm giảm sự đau đớn và cải thiện chất lượng cuộc sống ở tất cả các giai đoạn trong quá trình bệnh tật của họ.

Thuốc điều trị đau gồm:

- + Loại bỏ hoàn toàn cơn đau hoặc ít nhất cũng làm giảm mức độ trầm trọng của cơn
- + Đau tới một mức độ có thể chịu đựng được.

+ Phòng ngừa cơn đau tái phát

+ Làm giảm đau để bệnh nhân có thể thực hiện được các sinh hoạt hằng ngày.

Điều trị giảm đau tùy thuộc vào đáp ứng của từng cá thể với những phương pháp như: điều trị bằng thuốc, gây tê, phẫu thuật thần kinh, tâm lý học. Song bài này chủ yếu tập trung vào điều trị bằng thuốc bởi vì trong lĩnh vực này đã có sự hiểu biết đầy đủ và kinh nghiệm lâm sàng về phương hướng điều trị chung cho tất cả bệnh nhân ung thư có đau.

Các thử nghiệm đã cho thấy rằng thuốc có hiệu quả trong phần lớn bệnh nhân, nếu nó được sử dụng chính xác: đúng thuốc, đúng liều vào đúng giai đoạn.

## II. VÀI NÉT LỊCH SỬ

Lịch sử phát triển của điều trị triệu chứng bắt đầu từ thế kỷ 18

Baptiste Godinot thành lập viện ung thư đầu tiên, nhận điều trị những khối u hoại tử, thối rữa

Năm 1842 Jeanne Garnier, một quá phụ trẻ thành lập hospice để công hiến cuộc đời của họ cho những bệnh nhân không thể điều trị được.

Quan điểm chăm sóc triệu chứng hiện đại đến từ Cicely Saunders, bà đã thành lập Christopher Hospice chăm sóc cho những bệnh nhân nghèo đang hấp hối. Bà là người đầu tiên sử dụng Morphine để điều trị đau cho bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối.

Elisabeth Kubler-Ross, thầy thuốc thụy sĩ sống ở Chicago, bà nghiên cứu các bước của quá trình hấp hối và kêu gọi mọi người giúp đỡ họ.

Pro. Maurice Abiven là người đầu tiên đưa chương trình giảng dạy chăm sóc triệu chứng vào các trường Đại học.



Cicely Saunders



Elisabeth Kubler-Ross



Pro. Maurice Abiven

### III. CÁC NGUYÊN NHÂN GÂY ĐAU

Đau ở những bệnh ung thư có thể là do:

Gây nên bởi chính bản thân ung thư (rất phổ biến). Bản thân ung thư gây đau do các cơ chế :

- + Xâm lấn tới tổ chức phần mềm.
- + Thâm nhiễm tới nội tạng.
- + Thâm nhiễm tới xương.
- + Chèn ép thần kinh.
- + Tổn thương thần kinh.
- + Tăng áp lực nội sọ.

Liên quan tới ung thư: ví dụ như cơ cơ, sưng nề bạch mạch, táo bón, viêm loét do nằm lâu). Mô bị thương tổn do do bội nhiễm, do thiếu máu cục bộ...

Liên quan tới điều trị ung thư: ví dụ như đau do sẹo mạn tính sau phẫu thuật, viêm niêm mạc do điều trị bằng hóa chất.

Gây ra bởi một rối loạn đồng thời: ví dụ như thoái hóa cột sống, viêm xương khớp.

Nhiều bệnh nhân ung thư ở giai đoạn muộn, đau nhiều do sự phối hợp đồng thời nhiều nguyên nhân trên.

## **IV. ĐÁNH GIÁ VÀ PHÂN LOẠI ĐAU DO UNG THƯ**

### *1. Đánh giá đau*

Là một bước quan trọng có tính chất quyết định trong kiểm soát đau do ung thư. Phải khám toàn diện, cần tìm hiểu thêm có bệnh khác cùng đi kèm với ung thư hay không, phải đánh giá chức năng gan thận, theo dõi ảnh hưởng của thuốc giảm đau lên sự hấp thu, chuyển hóa và bài tiết. Phim X quang và CT-Scanner về các vùng liên quan và xạ hình xương cũng cần thiết để so sánh với các kết quả khám trước đây để theo dõi diễn biến bệnh và dự đoán, tiên lượng bệnh.

Khai thác bệnh sử của cơn đau

Thời gian

- Đau bắt đầu từ khi nào?
- Cơn đau kéo dài bao lâu
- Đau xuất hiện thường xuyên hay đau từng cơn

Vị trí

- Vị trí đau ở đâu, có thể chỉ chính xác vị trí đau
- Đau có lan đi đâu không?

### Tính chất cơn đau

- Bảo bệnh nhân mô tả cơn đau. Đau giống như gì: đau như kiến bò, nóng rát, đau như tên bắn, đau như dao đâm.

- Cố gắng phân biệt đau do cảm giác và đau do thần kinh

- Yếu tố làm dịu hay gây đau: Điều gì làm dịu đau hay đau tăng lên.

- Mức độ trầm trọng : Đau đến mức nào? Thường áp dụng thang điểm từ 0-10.

0 : không đau và 10 là đau tột bậc

Đề bệnh nhân tự chọn điểm đau của mình sau khi đã được hướng dẫn. Ví dụ đau 5/10 hoặc 7/10 .v.v.

Thang điểm đau:Thang điểm đau dùng để đánh giá mức độ trầm trọng của triệu chứng đau. Thang điểm đau giúp bệnh nhân mô tả mức độ trầm trọng cơn đau của họ với thầy thuốc và thang điểm đau còn giúp thầy thuốc trao đổi thông tin về kinh nghiệm điều trị đau với các đồng nghiệp.

Trẻ em có thể dùng loại bảng điểm có hình ảnh dễ hiểu hơn.

## **V. PHÂN LOẠI ĐAU DO UNG THƯ**

### *1. Đau do cảm giác*

Là loại đau thường gặp nhất bắt đầu từ các thụ thể nhận cảm giác đau ở thần kinh ngoại biên khi nó bị đè ép, căng, kéo hay bị kích thích bởi các chất trung gian hóa học như prostaglandin phóng thích từ tổ chức viêm (thí dụ: một ung thư xâm lấn vào mô mềm, u làm căng thùy gan, phá hủy xương).

Đau do cảm giác thường chia thành các dạng như sau :



+ Đau nông (ví dụ : trầy xước, sùi loét da, viêm sùi loét da niêm mạc).

+ Đau sâu: Đau xương, khớp.

+ Đau nội tạng: bụng, tạng rỗng bị kích thích do di căn, do nghẽn, sưng hoặc bị viêm nhiễm do nhiều nguyên nhân khác nhau. Đau này thường không khu trú và có cảm giác như bị chèn ép.

## 2. Đau do thần kinh

Đau xuất phát từ chính các sợi thần kinh khi bị kích thích bởi đè ép hay xâm lấn ví dụ : Ung thư xâm lấn vào đám rối thần kinh cánh tay.

Chẩn đoán bằng cách :

+ Tìm yếu tố bệnh lý có thể gây tổn thương hay kích thích các trục và sợi thần kinh.

+ Kiểm tra các triệu chứng của dây thần kinh: tê tay, thay đổi cảm giác, yếu cơ .v.v...

+ Điều trị bằng thuốc giảm đau thông thường ít đáp ứng.

Hai dạng đau này đòi hỏi điều trị với các loại thuốc khác nhau. Đau do cảm giác luôn đáp ứng với các thuốc giảm đau, bao gồm thuốc có nguồn gốc opioids. Đau thần kinh có thể giảm đau một phần với thuốc và có nguồn gốc opioids và cần cho thêm các thuốc ổn định màng tế bào thần kinh và thuốc có ảnh hưởng lên chất dẫn truyền (thí dụ : thuốc chống trầm cảm và thuốc động kinh).

## VI. KHÁM LÂM SÀNG

Khám lâm sàng một cách tỉ mỉ toàn cơ thể và hệ thống các cơ quan sẽ giúp phát hiện ra các nguyên nhân gây đau. Cố gắng tránh gây khó chịu, đau đớn cho bệnh nhân khi thăm khám.

- Ví dụ như khi đặt ngòai dậy sẽ làm bệnh nhân đau đớn thì thăm khám 2 trường phổi phía sau lưng bằng ống nghe là không cần thiết.

- Khi cơn đau cản trở các hoạt động bình thường, nên thực hiện thăm khám hệ thần kinh một cách hệ thống.

Các xét nghiệm cận lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh

Các xét nghiệm cận lâm sàng giúp chẩn đoán được nguyên nhân gây đau:

- Chụp Xquang thường và chụp cắt lớp vi tính có thể phát hiện được khối u, gãy xương, chèn ép thần kinh hoặc những nguyên nhân gây đau khác.

- Chụp xạ hình xương để phát hiện ra đau do di căn xương.

- Chụp PET-Scan để phát hiện di căn.

- Sinh thiết hoặc xét nghiệm tế bào học có thể phát hiện u ác tính hoặc viêm.

- Xét nghiệm máu và xét nghiệm vi khuẩn có thể phát hiện ra nguyên nhân nhiễm trùng.

- Xét nghiệm huyết thanh có thể phát hiện ra bệnh thấp khớp, bệnh tự miễn.v.v.

## VII. CÁCH DÙNG THUỐC GIẢM ĐAU

### 1. Nguyên tắc dùng thuốc giảm đau

- Theo đường uống : Dùng đơn giản, dễ dàng nhất ngoại trừ trường hợp bệnh nhân không thể uống được hoặc cơn đau quá trầm trọng phải cần tiêm hoặc chuyên để có tác dụng giảm đau nhanh.

- Theo bậc thang: bước đầu tiên là dùng thuốc không có Opioides, nếu đau không giảm thì dùng Opioides nhẹ rồi đến mạnh (morphin).

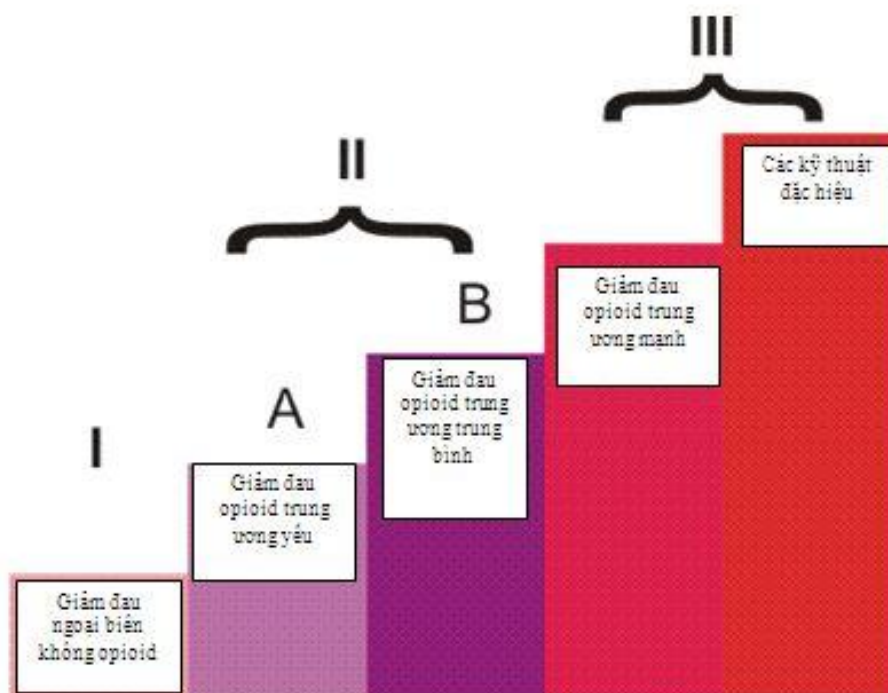
- Theo giờ: không chờ đến khi bệnh nhân đau một cách chính xác, nên cho thuốc giảm đau đều đặn để liều kế tiếp có tác dụng trước khi cơn đau xảy ra.

- Theo từng cá thể: không có liều chuẩn cho những thuốc Opioides, liều đúng là liều có tác dụng giảm đau cho bệnh nhân.

- Nguyên tắc chung: ngăn chặn đau tốt hơn là điều trị đau.

### 2. Bậc thang giảm đau

Tổ chức Y tế Thế giới đưa ra khái niệm bậc thang giảm đau như là một cách khuyến khích việc sử dụng thích hợp các Opioides giảm đau ở các quốc gia ít sử dụng loại thuốc này. Bảng này nhấn mạnh trong các cơn đau dữ dội cần cho thuốc giảm đau mạnh (Thí dụ : các loại thuốc Opioides) và không giới hạn liều tối đa. Liều hợp lý là liều mang lại hiệu quả giảm đau mà không có rối loạn nào do tác dụng phụ của thuốc. Thuốc Opioides là một thuật ngữ dùng để chỉ các “OPIATES” có nguồn gốc tự nhiên như Morphin và loại Narcotic tổng hợp như Methadone.



*Bậc thang giảm đau theo tổ chức y tế thế giới*

BẬC III	Đau tốt bậc	Morphin, Pethidine, Oxycodone
BẬC II	Đau trung bình	Codeine, Tramadol, NSAID'S
BẬC I	Đau nhẹ	Paracetamol, Aspirine, NSAID'S

### 3. Các thuốc giảm đau

Điều trị cơn đau nhẹ (bậc I theo bậc thang của WHO):

Dùng các thuốc giảm đau không có opioid, có thể kết hợp các thuốc giảm đau khác nếu nguyên nhân gây đau do thần kinh.

### 3.1. Các thuốc Non-opioid

Thuốc kháng viêm không chứa Steroid (NSAID'S) có nhiều loại, trong chăm sóc lâm diu thường sử dụng.

+ Ibuprofen 400 mg-800 mg ngày 3 lần, liều tối đa không quá 2400mg/ngày.

+ Naproxen 250 mg-500 mg ngày 2 lần hoặc tọa dược 500 mg hay loại phóng thích chậm 1000 mg.

+ Diclofenac 25 mg-75mg/mg ngày 2 lần, liều tối đa 200mg/ngày

+ Indomethacin 25 mg-50 mg ngày 3 lần.

+Acetaminophen (paracetamol) 500-1000mg ngày 4 lần, tối đa không quá 4000mg/24 giờ

Đây là các thuốc phụ trợ tốt để giảm đau kèm với giảm viêm, đặc biệt là đau liên quan đến xương. Các thuốc Nsaid's đều kích thích dạ dày. Do đó nên uống sau khi ăn và uống kèm các thuốc kháng thụ thể H2 (thí dụ: Ranitidine 150 mg-2 lần/ngày hay trước khi ngủ) hoặc Sucralfate 1g - 4 lần/ngày có thể bảo vệ niêm mạc dạ dày, thận trọng đối với những người suy chức năng gan thận, các bệnh lý về hệ tạo máu.

Điều trị cơn đau trung bình ( Bậc II theo thang điểm của WHO)

Sử dụng các thuốc opioid nhẹ:

+ Efferalgan codein (zandol) phối hợp với codein (30 mg codein + 500 mg Paracetamol)

+ Codein photphate viên 30 mg là 1 loại thuốc phiện nhẹ, có tác dụng hiệp đồng giảm đau cùng với Aspirin hay Paracetamol, dùng 60 mg/4-6 giờ, liều tối đa 360mg/ngày, dễ gây táo bón nên thường xuyên dùng kèm theo thuốc nhuận trường.

+ Dextro propoxyphene thường phối hợp với Paracetamol (Dextro Propoxyphene 30 mg + paracetamol 400 mg) được dùng cho cơn đau vừa phải, có tác dụng giảm đau tốt.

+ Tramadol: là loại opioid tổng hợp, có tác dụng giảm đau thần kinh trung ương, dùng đường uống có hiệu quả, Tramadol mạnh gấp 2 lần codein viên 50 mg, ít gây bón.

Điều trị cơn đau tột bậc

Sử dụng các thuốc opioid mạnh

Trong trường hợp cường độ cơn đau trầm trọng sử dụng các thuốc giảm đau bậc I và

bậc II không hiệu quả thì sử dụng các thuốc opioid mạnh (như Morphin), có thể kết hợp với các thuốc Non-steroid hoặc các thuốc giảm đau thần kinh nếu nguyên nhân gây đau do thần kinh.

+ Morphin sulfat

Liều uống: Bắt đầu liều 5mg, đánh giá lại sau 60 phút. Nếu cơn đau vẫn còn trầm trọng, tăng liều lên hằng giờ đến khi có hiệu lực giảm đau, cho liều lượng này mỗi 4 giờ/lần. Có thể gia tăng liều lên 50% hoặc 100% nếu cơn đau vẫn còn dai dẳng.

+ Morphin phóng thích chậm có kiểm soát (Skennan), phóng thích Morphin từ từ trong một thời gian dài và cho một nồng độ ổn định với liều lượng đều đặn. Skenan có liều 10 mg, 30 mg, 60 mg. Skenan LP 2lần/ngày uống hoặc bơm qua sonde dạ dày. Viên thuốc phóng thích chậm ít gây nôn ói so với tiêm và kéo dài thời gian làm giảm đau suốt đêm. Thường cho 1 liều từ 8-12 giờ là an toàn.

Trong trường hợp sử dụng các thuốc Opioids uống cũng không có tác dụng nữa, để điều trị cơn đau một cách hiệu quả phải dùng Morphine tiêm, có thể sử dụng tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da. Với liều lượng nhỏ được tiêm Morphine dưới da 2-5mg, đánh giá hiệu quả giảm đau sau khi tiêm 20 phút và tăng dần liều đến khi bệnh nhân hết đau. Tiếp theo sẽ chuyển thành bước điều trị giảm đau có liều lượng trên, tiêm khoảng cách 4 giờ/1 lần.

Giả sử liều bắt đầu 5 mg, liều thứ hai 10 mg không giảm đau nhiều, nhưng với liều 15 mg Morphine tiêm dưới da 4 giờ/1 lần, cơn đau được cắt.

Tổng số Morphine chích trong 24 giờ:  $15 \text{ mg} \times 6 = 90 \text{ mg}$ .

Nếu dùng đường uống thì nhân cho 3:  $90 \text{ mg} \times 3 = 270 \text{ mg}$  vì liều tiêm tác dụng gấp 3 lần liều uống khi dùng lâu dài.

Dùng Morphine thường gây buồn nôn và bón nên kèm theo thuốc chống nôn (metoclopramide 10 mg) kèm chế độ ăn chống táo bón hoặc các loại thuốc nhuận trường như : Coloxyl với Senna 2 viên tối, Oxid Magne 5g, ngày 2 lần.

Mê sảng hay hoang tưởng là một tác dụng phụ thường xảy ra khi cho Morphine nhưng nó sẽ nhẹ đi khi giảm liều hoặc sau khi dùng 1 đến 2 ngày. Nếu vẫn còn nghiêm trọng, có thể cho Morphine dưới da liều thấp có thể làm giảm dấu hiệu này. Nên dùng phối hợp xen kẽ với các thuốc khác như Tylenol hoặc Codein giữa các lần tiêm Morphine.

+Fentanyl dán trên da: Fentanyl mạnh hơn Morphine gấp 50-100 lần. Fentanyl thấm qua da nên có thể dùng dưới dạng dán. Loại Fentanyl dán này cung cấp 1 lượng thuốc chậm qua da kéo dài đến 3 ngày.

Chỉ định: Dùng cho bệnh nhân không thể uống thuốc được do nôn mửa, khó nuốt, hoặc bệnh nhân có rối loạn chức năng đường ruột.

Cơ chế hoạt động: Fentanyl sau khi dán trên da sẽ khuếch tán vào lớp mỡ dưới da và đi vào máu. Miếng dán nên dán vào vùng có lớp mỡ dưới da như vùng bụng, vùng ngực trên hoặc vùng mông. Miếng dán Fentanyl phải mất 12 giờ mới có tác dụng giảm đau, do đó trong 12 giờ đầu phải dùng các loại giảm đau khác để không chế cơn đau.

Chống chỉ định:

- + Không nên dùng ở những bệnh nhân suy mòn không có lớp mỡ dưới da.
- + Bệnh nhân bị sốt bởi vì sẽ tăng hấp thụ thuốc và gây ra ngộ độc.
- + Bệnh nhân ra mồ hôi nhiều vì miếng dán sẽ không dính.
- + Bệnh nhân nghèo không có đủ tiền để mua, nên dùng morphin rẻ hơn.

Một số tác dụng phụ hay gặp như với Morphin

Điều trị cắt cơn đau

Bệnh ung thư thường tiến triển theo thời gian làm cho ngưỡng đau ngày càng tăng lên, liều điều trị không còn tác dụng giảm đau, do đó để cắt cơn đau phải tăng liều thuốc giảm đau. Liều tăng thêm thường khoảng 10% liều điều trị.

Ví dụ: Bệnh nhân đang điều trị Morphin uống với liều 10mg /4giờ

-Tổng liều trong ngày :  $10\text{mg} \times 6 = 60\text{mg}$

-Liều tăng lên :  $10\% \times 60 \text{ mg} = 6\text{mg}$  mỗi 4 giờ

Liều tương đương

Liều tương đương thường dùng để chuyển đổi từ một opioid này sang một opioid khác. Do sự khác nhau về cấu trúc phân tử của mỗi loại opioid, bệnh nhân ít dung nạp với thuốc mới nên thuốc mới được chuyển đổi thường thấp hơn liều tính toán 25-50%.



**Bảng 1 : Liều opioid tương đương**

<b>Thuốc</b>	<b>Đường uống hoặc đường trực tràng ( mg )</b>	<b>Tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da (mg )</b>
Morphin	30	10
Codein	200	120
Hydro-Morphon	7,5	7,5
Pethidin	300	75
Fentanyl		0,1 ( mcg )
Oxycodone	20	
Hydrocone		

**Bảng 2: Chuyển đổi từ Morphin tiêm sang Fentanyl dán trên da**

<b>Morphin tiêm (mg/24 giờ)</b>	<b>Fentanyl dán ( mcg/giờ)</b>
18-35	25
36-59	50
60-83	75
84-107	100
108-131	125
132-156	150

Chuyển đổi từ codein sang Morphin

Ví dụ: Bệnh nhân đang dùng Codein 60mg/4giờ nhưng bệnh nhân không đỡ đau, khi

chuyển sang dùng Morphin chúng ta tính liều chuyển đổi như sau:

-Tính liều sử dụng Codein trong 24 giờ:

$$60\text{mg Codein}/4\text{giờ} = 360\text{mg Codein}/24\text{giờ}$$

Hệ số chuyển đổi từ Codein uống sang Morphine uống như sau:

$$\text{Liều Codein} \times 0,15 = \text{Liều Morphine}$$

Như vậy liều Morphine sử dụng sẽ là:

$$\text{Liều Morphine} = 360\text{mg Codein} \times 0,15 = 54\text{mg Morphine}/\text{ngày hoặc } 9\text{mg}/4\text{giờ}$$

Liều chuyển đổi được tăng lên 25-50% như vậy liều Morphine sử dụng sẽ là 15mg/4giờ

Điều trị đau do thần kinh:

+ Amitriptylin : Bắt đầu với liều 10-25mg, một lần trong ngày vào buổi tối. Liều tối đa 200mg/ngày. Quá liều đe dọa ngộ độc tim mạch.

+ Gabapentin: Bắt đầu với liều 300mg vào buổi tối, tăng liều dần sau 3 ngày với 300mg x 2 lần trong ngày, và 3 ngày kế tiếp với 300mg x 3 lần trong ngày. Liều tối đa không vượt quá 3600mg/ngày.

Ngưng sử dụng Opioid:

Điều trị opioid có thể ngưng lại khi triệu chứng đau đã được giải quyết. Nếu bệnh nhân đã sử dụng opioid trên 2 tuần thì phải giảm liều dần trước khi ngưng hẳn để tránh hội chứng ngưng thuốc đột ngột (Withdrawal syndrome). Hội chứng này biểu hiện sốt, lạnh run, toát mồ hôi, buồn nôn và nôn mửa, đau co thắt bụng, tiêu chảy, đau cơ, mất ngủ, chảy mũi nước và tăng huyết áp.

Để tránh hội chứng này, liều opioid nên giảm dần trong 2-3 tuần trước khi ngưng hẳn. Khi triệu chứng xảy ra có thể dùng liều opioid cao hơn liều điều trị trước đó một ít.

Các thuốc giảm đau khác :

Dùng Steroide: Corticosteroid có tác dụng làm giảm tạm thời các phản ứng quanh khối u, giảm sưng và co kéo, do đó làm giảm đè ép các mô mềm quanh khối u. Bằng cách giảm phản ứng viêm của khối u, giảm sản xuất Cytokines và Prostaglandins, các chất này kích thích các nút tận cùng dây thần kinh cảm giác gây đau. Vì vậy, Steroid có giá trị đối với bất kỳ khối u nào.

- Dexamethasone 4-16 mg/ngày uống 1 lần.

- Prednisolone 25-100 mg/ngày nên dùng vào buổi sáng.

Dexamethasone có tác dụng kháng viêm mạnh hơn so với Prednisolone, nó ít giữ muối và tác dụng kéo dài hơn.

-Anticholinergic (dùng trong co thắt cơ trơn ống tiêu hóa): Scopolamine butylbromide 10-20mg/6-8giờ.

+ Xạ trị : Rất có giá trị để giảm đau ở các mô tổn thương tại chỗ do khối u gây ra.

+ Hóa trị liệu : Góp phần chính vào việc làm giảm đau nhờ tác dụng trực tiếp lên khối u, làm giảm đau kích thích của khối u và phản ứng viêm chung quanh.

+ Thủ thuật gây liệt thần kinh: là biện pháp triệt để nhất đối với cơn đau dữ dội. Trước hết là phong bế thần kinh tạm thời bằng gây tê tại chỗ. Sau đó nếu có chỉ định, một số phương pháp như phẫu thuật cắt bỏ, chích Phenol hay Alcohol hay hủy thần kinh bằng phương pháp đông khô được dùng.

## **CÂU HỎI KIỂM TRA ĐÁNH GIÁ**

1. Đánh giá được mức độ đau trong ung thư ?
2. Cách sử dụng các thuốc giảm đau theo tiêu chuẩn quốc tế ?

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

### **I. TÀI LIỆU TIẾNG VIỆT**

1. Bộ Y tế, Bệnh viện K, 1999. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị, NXB Y học, trang 15-37.
2. Đại học Y Hà Nội, 1999. Bài giảng ung thư học, nhà xuất bản Y học, trang 65-80.
3. UICC, 1995. Ung thư học lâm sàng, trang 225-317

### **II. TÀI LIỆU TIẾNG ANH**

1. Jim Cassidy, 2002. Oxford Handbook of Oncology 2002, Pages 83-189.
2. Vincent T. DeVita, 2001. Principles & Practice of Oncology, Pages 236-296.

## Chương XIII

# ĐIỀU TRỊ MỘT SỐ TRIỆU CHỨNG THƯỜNG GẶP TRONG UNG THƯ GIAI ĐOẠN CUỐI

### Mục tiêu học tập

1. Mô tả được một số triệu chứng, hội chứng thường gặp ở bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối.
2. Giải thích được nguyên nhân và đề xuất các phương pháp điều trị phù hợp.

### I. ĐẠI CƯƠNG

Chăm sóc bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối dành cho người bệnh trước khi từ trần khoảng 3 tháng, khi mà bệnh tiến triển có tiên lượng xấu, mà sự điều trị tích cực không mang lại hiệu quả gì. Trong giai đoạn này bệnh nhân bắt đầu xuất hiện một số triệu chứng do di căn của ung thư làm cho bệnh nhân đau đớn khó chịu.

Mục đích của điều trị là làm giảm bớt các triệu chứng, đem lại sự thoải mái, dễ chịu cho người bệnh.

### II. NÔN VÀ BUỒN NÔN

Nôn và buồn nôn kéo dài là những triệu chứng gây khó chịu và thường gặp nhất trong ung thư giai đoạn cuối. Có thể có nhiều nguyên nhân gây buồn nôn. Các nguyên nhân thường gặp :

- Do sử dụng một số thuốc chống ung thư, morphin để điều trị giảm đau.
- Dạ dày chướng hơi, bị chèn ép bởi khối u hoặc bị kích thích.
- Tắc ruột, bệnh lý ở gan.
- Kích thích tâm lý gây nôn.

Để điều trị nôn không nên chỉ dùng một loại thuốc quen thuộc mà phải tìm nguyên nhân gây nôn và lựa chọn thuốc điều trị cho phù hợp.

Sự chọn lựa thuốc tùy theo nguyên nhân

<b>Nguyên nhân</b>	<b>Điều trị</b>
Thuốc NSAID	Bắt đầu sử dụng thuốc chống nôn kèm theo thuốc Opioid 1-5-5 mg haloperidol 2-3 lần/ngày 5-10 mg prochlorperazine (stemetil) 2-3 lần/ngày
Thuốc Opioids (60%)	Thiethyperazine (torecan) 10 mg viên, tạt dược hay tiêm 2 lần/ngày
Hóa trị liệu và xạ trị liệu	Ondansetron 4 mg- 2 lần/ngày Domperidone (motilium) 10 mg - 3 lần/ngày 10 mg metoclopramide lên đến 3 lần/ngày Cyclixine 25 - 10 mg - 3 lần/ngày
Tăng áp lực nội sọ	Dexamethasone 4-8 mg 2-3 lần/ngày Prochlorperazine 5 - 25 mg 3 lần/ngày
Trướng bụng đầy hơi (do tác dụng phụ của thuốc hoặc do suy giảm chức năng gan)	Metoclopramide 10 mg 3 lần/ngày - Steroids Domperidone (motilium) 10 mg 3 lần/ngày Cisapride (prepulsid) 5-10 mg 3 lần/ngày
Bón và tạo thành cục phân	Thuốc nhuận trường - nhiều loại.

Tắc ruột	Nếu tắc ruột thấp, ăn chế độ ít chất bã (xơ) tốt và tiêu hóa được. Nếu tắc ruột hơi cao, nhịn ăn, ngâm đá nhỏ và uống Haloperidol 1,5-5 mg hay hyoscine butylbromide 20 mg 3 lần/ngày Dexamethazone 8 mg truyền tĩnh mạch Mở dạ dày qua da bằng nội soi
Rối loạn tiền đình	Prochlorperazine 5-25 mg 3 lần/ngày Hyoscine 1,5 mg trong 3 ngày liên tiếp
Lo lắng	Động viên, thư giãn Diazepam 5-10 mg 2 lần/ngày Truyền dịch midazolam 5-50 mg/24 giờ Haloperidol 1,5-5 mg - 3 lần/ngày
Tăng Ca <sup>+</sup> máu	Truyền nước Truyền dung dịch muối Biphosphonate
Tăng Urê máu	Chlorpromazine 25-50 mg 3 lần/ngày

### III. TÁO BÓN

Táo bón thường gặp trong giai đoạn cuối của bệnh ung thư do ít hoạt động, uống ít nước và ngay cả môi trường chung quanh không quen thuộc. Suy yếu các cơ bụng và sàn chậu làm giảm khả năng bài tiết qua trực tràng. Hơn nữa, hầu hết các thuốc giảm đau mạnh, thuốc phiện,

thuốc chống trầm cảm, thuốc kháng cholin gây liệt nhẹ đám rối thần kinh của ruột và gây táo bón, nên cho thuốc nhuận trường (nếu cần).

Hỏi kỹ và ghi hồ sơ đều đặn về chức năng đường ruột rất cần thiết, thăm khám trực tràng là phần quan trọng của việc đánh giá người bệnh ở giai đoạn cuối. Khi táo bón không giảm và bệnh nhân không nhận biết có thể gây đau bụng, làm đau tăng khắp nơi, tiêu dầm hay tiêu chảy giả, tắc ruột, vật vờ và đưa đến trầm cảm. Để giúp nhu động ruột chúng ta có :

### *1. Thuốc làm tăng khối lượng phân*

Các loại thuốc này làm tăng sự kích thích đường ruột với lượng dịch cho vào được duy trì đều đặn và đủ. Nhưng đối với người bệnh giai đoạn cuối uống vào ít và các cơ yếu, hiếm khi họ thích nghi và có thể làm tăng táo bón.

### *2. Các thuốc làm mềm phân*

#### *2.1. Lactulose*

Là loại thuốc có tính thẩm thấu, nó kéo nước vào trong đường ruột. Sử dụng 10-30 ml 3 lần/ngày, nhiều người bệnh không thích vị ngọt của thuốc. Loại rẻ tiền hơn là dung dịch Sorbitol-Sorbilax. Một số người bệnh thích mùi của muối Magne hơn ví dụ : MgO hay MgSO<sub>4</sub> có cùng tác dụng

#### *2.2. Docusate*

Là loại thuốc làm phân mềm mà nó tác động như chất hoạt diện, kích thích các chất bài tiết và giúp chúng xâm nhập vào phân. Viên Coloxyl 50 mg bất kỳ ngày nào mà đường ruột không thông hay cho 2 lần/ngày; 3 lần/ngày; nếu bón kéo dài.



### 2.3. Bisacodyl

Là loại thuốc nhuận trường tiếp xúc, kích thích các chất từ niêm mạc ruột. Dorolax 5 mg 2 lần/ngày hay tối.

### 2.4. Phenolphthalein

Là loại thuốc kích thích nhẹ, làm tăng các chất tiết của thành ruột.

### 3. Loại thuốc dầu

Chất dầu Paraffin 10-20 ml (tối) giúp tống phân dễ dàng ở người già hay bệnh nhân nặng.

### 4. Loại thuốc làm tăng hoạt động cơ trơn

Senna làm tăng sự hoạt động của thành ruột bằng tác dụng trực tiếp lên cơ trơn. Coloxyl với Senna (8 mg) vào buổi tối.

Cốm Senokot (15 mg cho 5 ml) và dạng viên (5-7 mg) viên tọa dược như Glycerine hay Bisacodyl (Durofax) giúp kích thích sự bài tiết; thụt tháo nhỏ giọt (thí dụ Microlax) có thể được dùng ở gia đình; thụt tháo với nước ấm, Glycerine, dầu hay Phosphates có thể được điều dưỡng thực hiện tại nhà theo y lệnh bác sĩ : cho 1 ngón tay có mang găng tay sạch lấy phân qua trực tràng, nên cho thuốc giảm đau và an thần (nếu cần). Chích Pethidine 25-100 mg tiêm tĩnh mạch (tùy thuộc vào khả năng hấp thu thuốc của bệnh nhân) và cho thêm diazepam 5 mg hay midazolam 5 mg giúp lấy phân dễ hơn và không làm bệnh nhân khó chịu.

## IV. CÁC TRIỆU CHỨNG KHÁC

### 1. Cổ chướng

Trước hết cần tìm nguyên nhân gây bụng chướng : khối u, gan to, chướng hơi, tắc ruột, táo bón. Cổ chướng do nguyên nhân ác tính có thể tích tụ 10 lít dịch hay hơn nữa gây căng tức thành bụng, hạn chế hoạt động cơ hoành làm bệnh nhân rất khó chịu.

Có thể dùng các thuốc lợi tiểu để làm giảm cổ chướng như : Spironolactone 50 mg 4 lần/ngày ; Furosemide 40-120 mg/ngày có thể làm giảm viêm chung quanh khối u và giảm sự xâm nhập huyết thanh vào khoang bụng. Chọc hút bớt dịch màng bụng chỉ nên thực hiện khi sự căng chướng gây tức bụng, khó chịu, bởi vì chọc hút dịch màng bụng sẽ lấy đi một số lượng lớn chất đạm có thể làm người bệnh yếu sức và suy nhược nhanh hơn.

Đặt ống nối màng bụng - tĩnh mạch chủ : Thỉnh thoảng được làm trong các tình huống đặc biệt, ví dụ : Cổ chướng nhũ trấp do dò từ ống ngực

## 2. *Khó thở*

Khó thở thường chiếm 70% các trường hợp bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối. Các nguyên nhân thường gặp là các bệnh ác tính ở phổi có thể gây : chèn ép đường hô hấp, xẹp thùy phổi hay nhiễm trùng, tắc nghẽn phế quản. Các nguyên nhân phụ khác như : tràn dịch màng phổi, xơ phổi, di căn phổi rộng, cổ chướng, viêm phổi do xạ trị, nghẽn mạch phổi, chèn ép màng ngoài tim cấp.

Cần xác định nguyên nhân để điều trị cho phù hợp, thí dụ : Suy tâm thất trái cho lợi tiểu, viêm phổi cho kháng sinh, co thắt phế quản cho Salbutamol hay thuốc kháng viêm dạng khí dung .v.v...

## 3. *Các triệu chứng ăn kém, khô miệng*

Ngoài những triệu chứng thường gặp ở giai đoạn cuối, những biểu hiện khác như suy nhược, khô miệng và ăn kém là 3 triệu chứng dễ đưa đến suy sụp cho bệnh nhân.

- Ăn kém :

+ Phần lớn bệnh nhân ung thư ít nhiều ăn uống kém, đưa đến suy nhược. Cần loại trừ các nguyên nhân có thể chữa trị như tưa miệng gây đau miệng, tăng Ca<sup>+</sup> máu, táo bón, nôn do thuốc. Ban đầu cho thuốc chống nôn như Metochlopramide 10 mg 3 lần/ngày hay

Dexamethazone 2-4 mg/ngày sẽ giúp nhiều bệnh nhân ăn ngon và cải thiện sức khỏe trong một thời gian. Megastrol Acetate (400 mg-800 mg/ngày) giúp tăng sự thèm ăn nhưng đắt tiền.

+ Truyền tĩnh mạch với dung dịch có nhiều năng lượng và đạm thường được dùng ở Nam Triều Tiên, Việt Nam, Nhật và Trung Quốc. Nhưng trái lại ở Bắc Mỹ, Châu Âu hay Úc họ không dùng vì ít có bằng chứng để chứng minh rằng sự chuyển năng lượng và đạm có thể kéo dài thêm cuộc sống cho bệnh nhân.

+ Trong thực tế rất có thể khi khối u được nuôi dưỡng tốt nó càng phát triển nhanh hơn.

- Khô miệng : Là triệu chứng thường gặp làm bệnh nhân khó chịu, gây ra bởi :

+ Các yếu tố liên quan đến suy nhược : mất nước, thở bằng miệng, tưa miệng.

+ Các yếu tố liên quan đến điều trị : xạ trị vùng mặt, thuốc an thần, thuốc chống trầm cảm, Phenothiazines, thuốc chống co thắt.

Nhằm giảm nhanh các triệu chứng này, cho súc miệng thường xuyên 2 giờ/1 lần với dung dịch súc miệng nước Soda hay Bicarbonate, điều trị nấm Candida, chà rửa lưỡi dơ một cách nhẹ nhàng với một bàn chải mềm và oxy già hòa loãng. Cung cấp nước qua các dạng như miếng dứa tươi, nhai kẹo cao su, ngậm miếng nước đá nhỏ, uống nước bằng ống nhỏ giọt. Tốt nhất cho ngậm viên sinh tố C sẽ kích thích tiết nước bọt nhiều hơn. Cho kem Vaseline hay dầu thực vật thoa môi thường xuyên. Nếu miệng đỏ và bỏng cho súc miệng với Lidocaine hòa tan với Chlorhexidine.

## **CÂU HỎI KIỂM TRA ĐÁNH GIÁ**

1. Mô tả một số triệu chứng, hội chứng thường gặp ở bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối ?
2. Cơ chế của táo bón ở bệnh nhân giai đoạn cuối, biện pháp khắc phục ?

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

### **I. TÀI LIỆU TIẾNG VIỆT**

1. Đại học Y Hà Nội, 2001 Bài giảng ung thư học, trang 93-94
2. UICC, 1999. Cẩm nang ung bướu học lâm sàng, nhà xuất bản Y học.

### **II. TÀI LIỆU TIẾNG ANH**

1. Palliative Care in Terminal Illness-second edition 1994

## Chương XIV

# CHƯƠNG TRÌNH PHÒNG CHỐNG BỆNH UNG THƯ Ở VIỆT NAM GIAI ĐOẠN 2002-2010

### Mục tiêu học tập

1. Kể được 10 loại ung thư phổ biến theo giới ở Việt nam
2. Trình bày được các mục tiêu phòng chống bệnh ung thư từ năm 2002 đến năm 2010

Ngày 17 tháng 6 năm 2002 Thủ tướng Chính Phủ nước Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam đã có quyết định số 77/2002 QĐ-TTG về việc phê duyệt Chương trình Phòng chống một số bệnh không lây nhiễm giai đoạn 2002-2010 gồm các bệnh về tim mạch, ung thư, đái tháo đường, rối loạn sức khỏe tâm thần (động kinh, trầm cảm). Trong bài viết này chúng tôi xin trình bày những nội dung chính của chương trình phòng chống ung thư giai đoạn 2002-2010.

## I. TÌNH HÌNH PHÒNG CHỐNG UNG THƯ HIỆN NAY

### *1. Tình hình bệnh ung thư trên thế giới*

- Theo ước tính của tổ chức y tế thế giới (TCYTTG) hàng năm trên thế giới có khoảng 10 triệu người mắc bệnh ung thư (UT) và có 6 triệu người chết do căn bệnh này. Vấn đề phòng chống ung thư (PCUT) luôn luôn được coi là một trong những chiến lược ưu tiên hàng đầu về bảo vệ sức khỏe của TCYTTG. Ung thư là nguyên nhân tử vong phổ biến đứng thứ hai ở các

nước phát triển, tình hình mắc bệnh và tử vong do ung thư ngày càng tăng, tuy nhiên hơn một nửa số bệnh nhân ung thư là ở các nước đang phát triển. Tỷ lệ này sẽ tăng lên nhanh cùng với sự phát triển kinh tế, công nghiệp hóa, ô nhiễm môi trường và gia tăng tuổi thọ trung bình, dự kiến đến năm 2015, mỗi năm trên thế giới sẽ có 15 triệu người mới mắc bệnh ung thư, trong đó hai phần ba là ở các nước đang phát triển.

- Ung thư không phải là bệnh vô phương cứu chữa, 1/3 bệnh ung thư có thể phòng ngừa được; 1/3 có thể chữa khỏi được nếu chẩn đoán sớm và cùng với việc chăm sóc hỗ trợ sẽ làm tăng chất lượng sống thêm cho 1/3 bệnh nhân ung thư còn lại.

- Vấn đề phòng chống ung thư luôn được xem là một trong những chiến lược ưu tiên hàng đầu của TCYTTG với 4 nội dung:

- + Phòng bệnh ban đầu
- + Sàng lọc phát hiện sớm
- + Điều trị bệnh có hiệu quả
- + Chống đau và chăm sóc triệu chứng

## *2. Tình hình ung thư ở Việt Nam*

- Tỷ lệ mắc bệnh và tử vong do ung thư hàng năm chưa có điều kiện tiến hành điều tra tỷ mỉ và đầy đủ trên phạm vi toàn quốc. Tuy vậy qua ghi nhận ung thư ở Hà Nội (1988-1994), ở thành phố Hồ Chí Minh (1990-1994), qua tham khảo các kết quả điều tra ở một số địa phương trước đây với các báo cáo PCUT Việt Nam của một số tỉnh, đối chiếu với những thống kê ung thư ở một số nước trong khu vực Đông Nam Á, so sánh thang tuổi ở Việt Nam với các nước, chúng tôi ước tính hằng năm tỷ lệ mới mắc ung thư của người Việt Nam từ 100.000 đến 150.000 trường hợp và khoảng 70.000 người chết do căn bệnh này. Trên thực tế số bệnh nhân ung thư được nhận điều trị ở các bệnh viện rất thấp. Các cơ sở chuyên khoa có đủ phương tiện mới nhận

điều trị được khoảng 7% số bệnh nhân ung thư. Các cơ sở y tế khác ở Trung ương và tuyến tỉnh điều trị ung thư chủ yếu bằng phẫu thuật nhưng đa số bệnh nhân khi tới bệnh viện đã ở giai đoạn muộn nên kết quả điều trị rất hạn chế.

Các loại ung thư phổ biến ở Việt Nam (tỷ suất/100.000dân)

**Bảng 2: 10 bệnh ung thư thường gặp ở Nam giới**

Tỉnh \ Thành phố Vị trí	Hà Nội (2001-2004)		Thừa Thiên Huế (2001-2004)		Hồ Chí Minh (2003)	
	ASR	Rank	ASR	Rank	ASR	Rank
Phổi	39,8	1	10,8	3	29,5	1
Dạ dày	30,3	2	14,4	2	15,3	3
Gan	19,8	3	16,4	1	25,4	2
Đại – trực tràng	13,9	4	4,9	4	16,2	4
Thực quản	9,8	5	1,7	9	4,0	8
Mũi họng	7,8	6	1,5	12	4,2	7
U lympho ác	7,2	7	3,8	5		
Bệnh bạch cầu	4,7	8	2,4	8	4,6	6
Bàng quang	3,5	9	3,0	7		
Vòm họng	3,2	10	0,0	22	4,8	5
Lưỡi	1,9	14	1,6	10		
Khoang miệng	2,3	12	3,7	6		
Mô mềm	2,0	14	2,9	7		

Tụy	1,2	18	1,3	14		
Tiền liệt tuyến	2,7	12	1,0	16	2,8	10
Nhau thai	1,3	17	0,9	12		
Dương vật	1,8	14	1,5	13		
Da					3,0	9

**Bảng 3: 10 bệnh ung thư thường gặp ở Nữ giới**

Tỉnh \ Thành phố	Hà Nội (2001-2004)		Thừa Thiên Huế (2001-2004)		Hồ Chí Minh (2003)	
	ASR	Rank	ASR	Rank	ASR	Rank
Vú	29,7	1	12,2	1	19,4	1
Dạ dày	15,0	2	7,3	2	5,5	6
Phổi	10,5	3	3,6	4	12,4	3
Đại- trực tràng	10,1	4	3,4	5	9,0	4
Cổ tử cung	9,5	4	5,0	3	16,5	2
Tuyến giáp	5,6	5	1,6	10	3,8	8
Buồng trứng	4,7	6	2,1	9	3,8	7
Gan	4,5	7	3,4	6	6,0	5
U lympho ác	4,0	8	1,4	12		
Bệnh bạch cầu	3,4	9	1,4	11	3,2	9
Mũi họng	3,3	10	0,5	18		
Mô mềm	1,4	13	2,6	8		
Khoang miệng	1,3	14	2,6	7		



Da					2,6	10
----	--	--	--	--	-----	----

- Qua bảng số liệu hai miền thì ở nam giới các loại ung thư hay gặp giống nhau, đó là: ung thư phổi, dạ dày, gan, vòm họng, đại trực tràng; ở phụ nữ ung thư cổ tử cung ở miền Nam cao hơn ở miền Bắc.

- Những ung thư có tỷ lệ mắc cao hơn so với thế giới: ung thư vòm họng, ung thư gan, ung thư dạ dày, ung thư cổ tử cung (miền Nam).

- Những bệnh ung thư có tỷ lệ mắc tương đối thấp so với thế giới: ung thư tiền liệt tuyến, ung thư vú, ung thư da, ung thư đại trực tràng.

## II. MỤC TIÊU PHÒNG CHỐNG BỆNH UNG THƯ TỪ NĂM 2002-2010

Từ nhận thức ung thư là bệnh của xã hội, là vấn đề của mọi người, phòng chống ung thư là nhiệm vụ của Nhà nước, của mọi gia đình và của mọi người dân. Cần phải có chương trình quốc gia về PCUT dưới sự chỉ đạo hoạt động của cấp Nhà nước và phối hợp của nhiều ngành, nhiều tổ chức và đoàn thể xã hội.

### 1. Mục tiêu chung

Làm giảm tỷ lệ mắc, giảm tỉ lệ tử vong và cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân ung thư.

### 2. Mục tiêu cụ thể

- Giảm tỉ lệ mắc các loại ung thư có liên quan đến thuốc lá xuống 30% so với năm 2000.
- Thực hiện tiêm phòng viêm gan B cho 100% trẻ sơ sinh để phòng ung thư gan nguyên phát.
- Giảm tỉ lệ tử vong của một số loại ung thư: vú, cổ tử cung, khoang miệng, đại trực tràng.
- Giảm tỉ lệ người bệnh ung thư ở giai đoạn muộn đến cơ sở chuyên khoa từ 80% xuống còn 50% so với năm 2000.

### III. CÁC GIẢI PHÁP

#### *1. Kịch bản toàn mạng lưới phòng chống ung thư*

##### 1.1. Tuyển trung ương và khu vực

Đầu tư nâng cấp các bệnh viện chuyên khoa đầu ngành thành các trung tâm hoàn chỉnh vừa có khả năng thực hiện công tác phòng bệnh, chữa bệnh, nghiên cứu khoa học và đào tạo.

##### 1.2. Tuyển tỉnh

Thành lập các khoa ung bướu trong bệnh viện đa khoa tỉnh hoặc các bệnh viện chuyên khoa ung bướu để thực hiện tốt việc khám, điều trị và phục hồi chức năng cho bệnh nhân ung thư, giảm gánh nặng quá tải cho các Bệnh viện tuyển trung ương. Trung tâm y tế dự phòng, trung tâm phòng chống các bệnh xã hội và trung tâm truyền thông giáo dục sức khỏe có trách nhiệm thực hiện các hoạt động liên quan công tác phòng bệnh ung thư.

##### 1.3. Tuyển huyện, xã

Tập trung chủ yếu vào công tác phòng bệnh ban đầu, chú trọng đến việc truyền thông giáo dục cho nhân dân biết cách phòng chống và tự phát hiện sớm một số dấu hiệu của bệnh ung thư để kịp thời gửi bệnh nhân lên tuyến trên chẩn đoán và điều trị.

#### *2. Lồng ghép hoạt động của chương trình PCUT vào chương trình phòng chống các bệnh không lây nhiễm*

Mục đích để tiết kiệm tối đa nguồn nhân lực, vật lực và tài chính, nâng cao hiệu quả hoạt động của chương trình. Các hoạt động bao gồm:

- Đẩy mạnh việc thực hiện các biện pháp phòng bệnh ban đầu và giáo dục sức khỏe: Đây là chiến lược khả thi và hiệu quả nhất đối với nhiều loại bệnh trong đó có ung thư.

Phòng bệnh ban đầu tập trung vào việc giải quyết các yếu tố nguy cơ gây ung thư như: hút thuốc lá, chế độ ăn không hợp lý, nghiện rượu, an toàn tình dục, sức khỏe sinh sản...

- Hút thuốc được xem là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất gây bệnh ung thư ở Việt Nam. Chống hút thuốc lá có thể làm giảm 30% các loại ung thư ở người như: ung thư phổi, ung thư đường hô hấp, tiêu hóa trên, ung thư dạ dày, ung thư tụy, ung thư bàng quang.

- Vai trò của dinh dưỡng với các bệnh ung thư là rất rõ ràng. Cải thiện chế độ ăn uống bằng cách giảm hấp thu các chất béo động vật, tránh sử dụng thực phẩm có ô nhiễm thuốc, nhuộm màu công nghiệp, thuốc trừ sâu diệt cỏ, thực phẩm mốc và nên tăng cường tiêu thụ nhiều rau quả.

- Tuyên truyền giáo dục nhân dân nâng cao nhận thức về phòng ngừa và phát hiện sớm ung thư, đặc biệt giáo dục những bệnh nhân ung thư về các dấu hiệu báo động của bệnh để phát hiện sớm và điều trị sớm nhằm giảm tỉ lệ tử vong.

- Lồng ghép phòng bệnh ung thư với phòng các bệnh không lây nhiễm ở tuyến y tế cơ sở trong việc thực hiện chăm sóc sức khỏe ban đầu.

- Giáo dục về lối sống lành mạnh trong các chương trình y tế, trường học, bệnh viện, nơi làm việc...

- Phối hợp chương trình tiêm chủng quốc gia để thực hiện tiêm chủng vaccine viêm gan B cho 100% trẻ mới sinh.

- Phát hiện sớm, nâng cao hiệu quả điều trị, chăm sóc, phục hồi chức năng cho người bệnh ung thư.

- Cũng như các công tác phòng bệnh ban đầu, việc chẩn đoán, điều trị chăm sóc, phục hồi chức năng cho người bệnh cần lồng ghép tối đa những khả năng có thể giữa các bệnh thuộc nhóm bệnh không lây nhiễm có liên quan chặt chẽ với nhau.

- Chẩn đoán sớm cần được tiến hành tại cộng đồng theo hình thức lồng ghép với chương trình dân số kế hoạch hóa gia đình, chương trình chăm sóc sức khỏe bà mẹ trẻ em, chương trình khám sàng lọc cho các đối tượng có nguy cơ cao nhằm phát hiện sớm một số ung thư như: ung thư vú, cổ tử cung, da, khoang miệng, đại trực tràng, qua việc phát hiện các dấu hiệu báo động ung thư.

### *3. Công tác điều trị*

- Tập trung nâng cao chất lượng và hiệu quả điều trị ung thư. Hiện nay công tác này chủ yếu tập trung ở tuyến trung ương nên các bệnh viện luôn trong tình trạng quá tải vì vậy cần chú trọng nâng cao trình độ chuyên môn, đầu tư trang thiết bị cho cả tuyến trung ương và địa phương để nâng cao chất lượng chẩn đoán, điều trị cho người bệnh.

- Nghiên cứu, theo dõi, giám sát, đánh giá dịch tễ học và trao đổi thông tin: thành lập các đơn vị nghi nhận thông tin ở các tỉnh, thành phố lớn như Hà Nội, thành phố Hồ Chí Minh, Huế, Đà Nẵng, Thái Nguyên, Hải Phòng, Cần Thơ... tiến tới các tỉnh trong toàn quốc phải tổ chức ghi nhận ung thư để đánh giá tỉ lệ mắc, các đặc điểm dịch tễ học ung thư ở mỗi địa phương.

- Nghiên cứu hoàn chỉnh các phác đồ điều trị ung thư ngang tầm với các nước trong khu vực.

- Nghiên cứu mô hình chăm sóc bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối, chống đau và chăm sóc triệu chứng tại cộng đồng.

- Đào tạo và phát triển nhân lực chuyên ngành ung thư, tuyên truyền hướng dẫn, cho nhân dân hiểu và ứng dụng cách phòng chống một số bệnh ung thư.

#### 4. Giáo dục và đào tạo

- Là công tác quan trọng của chiến lược và cần có sự phối hợp chặt chẽ, đồng bộ với các trường đại học, cao đẳng, trung học y dược trong cả nước để giáo dục những người làm công tác chuyên môn chăm sóc sức khỏe, đặc biệt những cán bộ y tế trong lĩnh vực phòng chống ung thư.

- Cần xây dựng các chương trình đào tạo đa dạng, phù hợp cho các cấp độ khác nhau và xây dựng hệ thống tài liệu chuẩn thống nhất về hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và phòng bệnh ban đầu đối với bệnh ung thư.

- Xuất bản tài liệu chuyên môn cho cán bộ y tế về hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư.

- Xuất bản tài liệu tuyên truyền phổ biến kiến thức cho nhân dân với nội dung dễ hiểu và thực tế để họ có thể hiểu và ứng dụng cách phòng chống một số bệnh ung thư.

#### 5. Xây dựng chính sách trong lĩnh vực phòng chống ung thư

- Luật về phòng chống tác hại của thuốc lá, vệ sinh an toàn thực phẩm, phòng chống các bệnh nghề nghiệp, an toàn bức xạ... nhằm hạn chế tối đa nguy cơ mắc bệnh, tử vong, đồng thời có chính sách ưu đãi đối với người bệnh.

- Huy động sự tham gia tích cực của các Bộ, Ngành và cộng đồng trong công tác PCUT.

#### 6. Tăng cường hợp tác quốc tế

Mở rộng, nâng cao hiệu quả hợp tác quốc tế song phương, đa phương với các nước, các tổ chức quốc tế, tổ chức phi chính phủ trong lĩnh vực phòng chống các bệnh không lây nhiễm.

### IV. KINH PHÍ THỰC HIỆN

Ngân sách để thực hiện chương trình PCUT bao gồm các nguồn:

- Ngân sách nhà nước.

- Nguồn hỗ trợ của các tổ chức trong và ngoài nước.
- Vốn vay từ nguồn ODA và các quỹ hỗ trợ phát triển trong và ngoài nước (nếu có).
- Nguồn đóng góp của người bệnh dưới hình thức viện phí và bảo hiểm y tế.

## **VI. TỔ CHỨC THỰC HIỆN**

Chương trình phòng chống bệnh ung thư được chia ra làm 2 giai đoạn:

### *1. Giai đoạn 1: từ 2002 – 2005*

Tập trung vào:

- Thiết lập và củng cố mạng lưới PCUT, trong đó tập trung ưu tiên cho các thành phố lớn, khu đô thị.
- Xây dựng chương trình đào tạo, biên soạn và phát hành hệ thống tài liệu chuẩn hướng dẫn chẩn đoán, điều trị và phòng bệnh ung thư.
- Tổ chức tập huấn, đào tạo mới, đào tạo lại, nâng cao trình độ cho đội ngũ cán bộ y tế từ trung ương đến cơ sở.
- Điều tra lập bản đồ dịch tễ về bệnh ung thư trong phạm vi toàn quốc.
- Triển khai công tác giáo dục tuyên truyền về phòng bệnh và phát hiện sớm cho cộng đồng.
- Tổ chức khám sàng lọc phát hiện sớm và điều trị cho bệnh nhân ung thư chủ yếu ở các thành phố lớn.
- Ban hành các văn bản pháp quy, chính sách hỗ trợ tạo điều kiện cho việc thực hiện chương trình PCUT.

## 2. Giai đoạn 2

Từ 2006-2010:

- Hoàn thiện mạng lưới PCUT và quản lý bệnh nhân ung thư từ trung ương đến địa phương.

- Đào tạo nâng cao trình độ cả về phòng bệnh cũng như khám chữa bệnh cho toàn bộ đội ngũ cán bộ thuộc mạng lưới PCUT.

- Triển khai phát hiện sớm, điều trị và tổ chức phòng bệnh trên phạm vi toàn quốc.

## **CÂU HỎI KIỂM TRA ĐÁNH GIÁ**

1. Kể được 10 loại ung thư phổ biến theo giới ở Việt nam ?
2. Trình bày các mục tiêu phòng chống bệnh ung thư từ năm 2002 đến năm 2010 ?

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

### **I. TÀI LIỆU TIẾNG VIỆT**

1. Nguyễn Chấn Hùng. 2004. Ung bướu học nội khoa. Trang 194-206. Nhà xuất bản y học.
2. Phạm Thụy Liên. 1999. Tình hình ung thư ở Việt Nam. Trang 16-44. Nhà xuất bản Đà Nẵng.

### **II. TÀI LIỆU TIẾNG ANH**

1. Oxford Handbook of Oncology. 2002. Epidemiology of cancer. pp 3-11.

## THÔNG TIN VỀ TÁC GIẢ GIÁO TRÌNH

**1. Họ và tên: PHÙNG PHƯƠNG**

Năm sinh: 1958

Cơ quan công tác: Bộ môn Ung Bướu – Trường Đại học Y Dược Huế

Địa chỉ Email: [phuongem@yahoo.com](mailto:phuongem@yahoo.com)

**2. Họ và tên: NGUYỄN VĂN CẦU**

Năm sinh: 1966

Cơ quan công tác: Bộ môn Ung Bướu – Trường Đại học Y Dược Huế

Địa chỉ Email: [nguyenvancau2008@gmail.com](mailto:nguyenvancau2008@gmail.com)

**3. Họ và tên: NGUYỄN TRẦN THỨC HUÂN**

Năm sinh: 1980

Cơ quan công tác: Bộ môn Ung Bướu – Trường Đại học Y Dược Huế

Địa chỉ Email: [drthuchuanonco@yahoo.com.vn](mailto:drthuchuanonco@yahoo.com.vn)