

NGUYÊN LÝ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TRẺ EM

Nguyễn Công Khanh¹, Nguyễn Hoàng Nam²

1. Hội Nhi khoa Việt Nam

2. Bệnh viện Nhi Trung ương

1. NGUYÊN LÝ CHUNG

Với nhiều tiến bộ về khoa học, kỹ thuật, ung thư trẻ em được coi là bệnh có thể chữa khỏi. Nguyên lý cơ bản chung trong điều trị ung thư trẻ em như sau:

* Đầu tiên phải có chẩn đoán chính xác bệnh, thể bệnh, giai đoạn bệnh, để lựa chọn phương pháp trị liệu thích hợp, hiệu quả, hạn chế tác dụng phụ bất lợi.

* Lựa chọn liệu pháp toàn diện thích hợp, điều trị sớm, đúng liệu trình, điều trị đặc hiệu cơ bản và hỗ trợ, kết hợp điều trị nội và ngoại trú hợp lý.

* Đánh giá đầy đủ tiến triển, khả năng tái phát, tác dụng phụ bất lợi cấp và lâu dài của phương pháp điều trị.

* Điều trị ung thư trẻ em đòi hỏi có sự kết hợp của nhiều chuyên khoa, gồm ung thư lâm sàng nhi, mô bệnh học, huyết học, sinh học phân tử, chẩn đoán hình ảnh, phẫu thuật, xạ trị, điều dưỡng ung thư và nhiều hỗ trợ khác về dinh

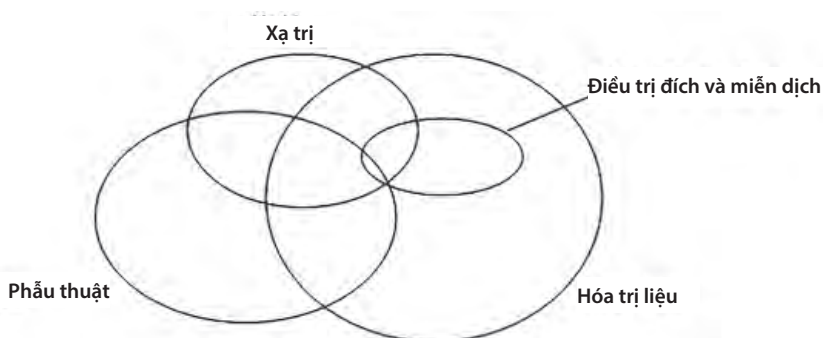
dưỡng, dược lý, tâm lý, xã hội.

* Cần có các trung tâm chuyên sâu ung thư nhi, có sự phối hợp nhiều trung tâm và y tế địa phương có liên quan.

2. TIẾP CẬN ĐIỀU TRỊ ĐA PHƯƠNG, TOÀN DIỆN THÍCH HỢP

Điều trị ung thư trẻ em phải là một điều trị đa phương, toàn diện, thích hợp, bao gồm điều trị cơ bản và điều trị hỗ trợ. Điều trị cơ bản là điều trị chính, bao gồm hóa trị, phẫu thuật, xạ trị. Một số liệu pháp mới, như điều trị đích, miễn dịch và ghép tế bào gốc cũng được coi như là điều trị cơ bản. Điều trị hỗ trợ bao gồm điều trị triệu chứng, điều trị nhiễm khuẩn thứ phát, chăm sóc dinh dưỡng và tâm lý.

Hóa trị liệu được sử dụng nhiều nhất với ung thư trẻ em, sau đó là phẫu thuật. Liệu pháp xạ trị được sử dụng hạn chế hơn ở trẻ em vì có nhiều biến chứng muộn. Điều trị đích và miễn dịch còn chưa được áp dụng nhiều trong ung thư nhi.



Hình 1. Các liệu pháp cơ bản điều trị ung thư trẻ em
(Kích thước vòng tròn thể hiện mức độ phổ biến của liệu pháp)

Nhận bài: 5-10-2021; Chấp nhận: 5-12-2021

Người chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Công Khanh

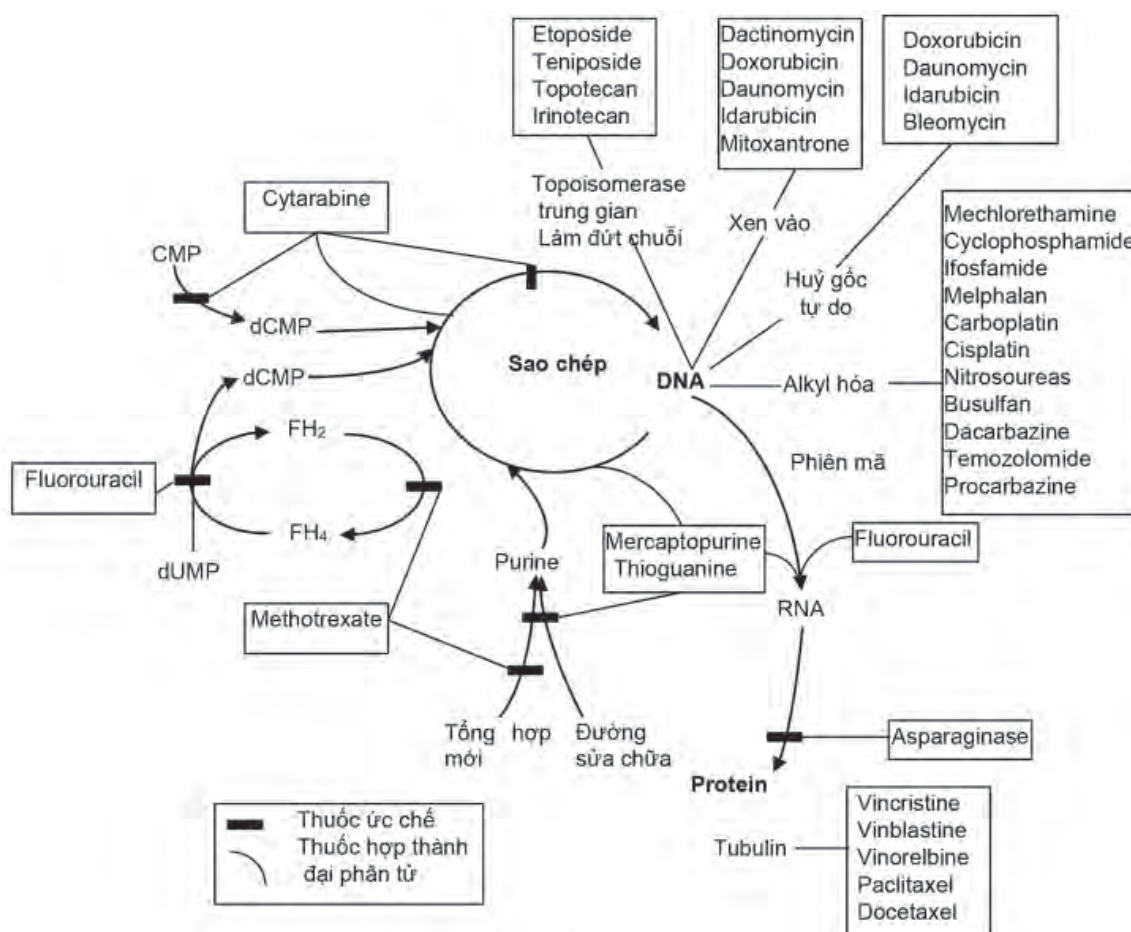
Địa chỉ: Email: nguyen.congkhanh@yahoo.com.vn

Tùy thuộc bệnh và giai đoạn bệnh, có thể chọn một liệu pháp hay phối hợp nhiều liệu pháp. Thí dụ, với loxêmi thể nguy cơ thường có thể chỉ cần hóa trị liệu đơn thuần, song với thể nguy cơ cao, có thâm nhiễm thần kinh trung ương cần phải kết hợp với xạ trị. Hầu hết u lympho không-Hodgkin được điều trị bằng hóa trị liệu đơn thuần, nhưng u lympho thể Burkitt cần phối hợp với xạ trị và phẫu thuật. Liệu pháp phẫu thuật hay/và xạ trị khu trú được sử dụng để điều trị khối u đặc giai đoạn I, II, song nếu đã có di căn phải phối hợp với hóa trị liệu.

3. NGUYÊN LÝ HÓA TRỊ LIỆU UNG THƯ TRẺ EM

Hóa trị liệu được áp dụng nhiều nhất trong điều trị ung thư trẻ em. Liều dung nạp tối đa với thuốc điều trị ung thư trẻ em cao hơn 70% so với người lớn.

Thuốc sử dụng để hóa trị ung thư trẻ em hầu hết là các thuốc độc tế bào, bao gồm các chất chống chuyển hóa, alkyl hóa, kháng sinh chống u, vinca alkaloid, corticosteroid, asparaginase, và một số thuốc khác. Tất cả đều có tác động lên các giai đoạn khác nhau của chu kỳ tế bào.



Hình 2. Tác động của thuốc chống ung thư lên chu kỳ tế bào

(Nguồn: Balis FM, et al (2002). General Principles of chemotherapy .In: Principles and Practice of Pediatric Oncology, 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, p 241).

Nguyên lý chuẩn của hóa trị liệu ung thư trẻ em là đa hóa trị, vì điều trị một thuốc đơn độc hiếm khi đạt được lui bệnh hoàn toàn.

Nguyên lý lựa chọn thuốc phối hợp là chọn các thuốc có cơ chế tác động khác nhau trong chu kỳ tế bào, mà không làm tăng độc tính. Thí dụ phác đồ POMP (mercaptopurin, oncovin, methotrexate, prednison), VAMP (vincristin, adriamycin, methotrexate, prednisone), MOPP (nitrogen mustard, oncovin, prednison, procarbazine) là những phác đồ đa hóa trị đầu tiên có hiệu quả với loxêmi trẻ em; phác đồ CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, oncovin, prednisone) có hiệu quả điều trị u lympho không-Hodgkin.

Tác dụng phụ bất lợi của thuốc liên quan đến động lực tăng sinh tế bào từng cá thể. Các mô, cơ quan có sự đổi mới tế bào nhanh dễ bị tổn thương hơn, như tủy xương, niêm mạc tiêu hóa, biểu bì, gan và cơ quan sinh tinh trùng. Các mô, cơ quan mà tế bào không hoặc tái tạo chậm ít bị ảnh hưởng của hóa trị cũng như xạ trị hơn, như tế bào thần kinh, tế bào cơ, mô liên kết và xương. Tác dụng bất lợi của thuốc thường gặp là ức chế tủy (giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu), ức chế miễn dịch (tăng nguy cơ nhiễm khuẩn, nhiễm nấm), rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn, viêm niêm mạc tiêu hóa trên và dưới), rối loạn chức năng gan, viêm da, rụng tóc, bệnh cơ tim, và suy thân.

Bảng 1. Thuốc hóa trị ung thư và tác dụng phụ của thuốc

Thuốc	Tác dụng phụ phổ biến	Tác dụng phụ ít phổ biến
Chống chuyển hóa		
Methotrexate	Ức chế tủy, viêm niêm mạc, viêm gan, viêm da.	Độc thần kinh, loãng xương, viêm phổi, xơ gan.
Cytarabin (Ara-C)	Ức chế tủy, buồn nôn và nôn	Viêm niêm mạc, viêm gan, độc thần kinh khi tiêm tủy sống.
6-Thioguanine	Ức chế tủy	Nôn và buồn nôn
6-Mercaptopurin	Ức chế tủy, buồn nôn và nôn, đau bụng, viêm gan.	Viêm niêm mạc
5-Azacytidine	Buồn nôn và nôn, ức chế tủy	Viêm gan
5-Fluorouracil	Ức chế tủy, buồn nôn và nôn, chán ăn, viêm niêm mạc.	Viêm da, rụng tóc, sắc tố da, thất điều tiểu não.
Alkyl hóa		
Cyclophosphamide, ifosfamide	Ức chế tủy, viêm bàng quang chảy máu, buồn nôn và nôn, rụng tóc.	Viêm niêm mạc, sắc tố da, giảm thẫm thấu, vô sinh.
Mechlorethamine (nitrogen mustard)	Nôn và buồn nôn, ức chế tủy	Viêm niêm mạc, rụng tóc
Chlorambucil	Ức chế tủy	Buồn nôn và nôn, viêm gan
Melphalan	Ức chế tủy	Chán ăn, buồn nôn và nôn
Busulfan	Ức chế tủy	Buồn nôn và nôn, rụng tóc, tăng sắc tố, viêm phổi.
Kháng sinh		
Doxorubicin, idarubicin, daunorubicin	Ức chế tủy, buồn nôn và nôn, rụng tóc, viêm niêm mạc.	Bệnh cơ tim

Thuốc	Tác dụng phụ phổ biến	Tác dụng phụ ít phổ biến
Dactinomycin (Actinomycin D)	Ức chế tuỷ, buồn nôn và nôn, viêm niêm mạc, rụng tóc	Viêm da, tăng sắc tố
Bleomycin	Buồn nôn và nôn, viêm da, tăng sắc tố, rụng tóc.	Xơ hoá phổi, viêm niêm mạc, phản ứng quá mẫn.
Vinca Alkaloid		
Vincristine	Bệnh thần kinh ngoại biên, đau xương hàm, táo bón, rụng tóc.	Táo bón kéo dài, bại thần kinh sọ, co giật, ức chế tuỷ, tan máu, giảm áp lực thẩm thấu.
Vinblastine	Ức chế tuỷ, buồn nôn và nôn, viêm niêm mạc.	Bệnh thần kinh ngoại biên, rụng tóc.
Thuốc khác		
Corticosteroid	Hội chứng Cushing, tiểu đường, tăng huyết áp, chậm lớn.	Giảm kali máu, loãng xương, loạn tâm thần, suy thượng thận.
Lomustine/Carmustine (CCNU/BCNU)	Buồn nôn và nôn, ức chế miễn dịch muỷ, ức chế tuỷ.	Viêm gan, viêm miệng
Dacarbazine (DTIC)	Ức chế tuỷ, buồn nôn và nôn, viêm miệng.	Viêm gan, rụng tóc
Procarbazine	Buồn nôn và nôn, ức chế tuỷ, ngủ lịm, viêm da.	Viêm miệng, bệnh thần kinh ngoại biên, co giật, bệnh cơ/đau cơ.
L-Asparaginase	Phản ứng quá mẫn, bệnh đông máu, tăng đường máu, rối loạn chức năng gan.	Bệnh não, viêm tụy, đau bụng
Cisplatin	Buồn nôn và nôn, độc với thận, độc với thính giác.	Ức chế tuỷ, co giật, bệnh thần kinh ngoại biên và tự động.
Hydroxyurea	Ức chế tuỷ	Buồn nôn và nôn, viêm niêm mạc, viêm da, rụng tóc.
Etoposide (VP-16)	Ức chế tuỷ, buồn nôn và nôn	Phản ứng quá mẫn, hạ huyết áp

4. NGUYÊN LÝ PHẪU THUẬT ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TRẺ EM

Phẫu thuật có vai trò quan trọng trong điều trị và chẩn đoán ung thư trẻ em, nhất là với các khối u đặc. Nguyên lý phẫu thuật ung thư thay đổi tùy tình huống.

Phẫu thuật điều trị là liệu pháp cho hầu hết các khối u đặc. Nguyên lý chung là cố gắng cắt bỏ hoàn toàn hay cắt bỏ tối đa khối u, mở rộng tại chỗ nghi có di căn, và vét hạch khu vực nhằm triệt căn, hạn chế tái phát. Với khối u giai đoạn 1, 2 nếu cắt bỏ toàn bộ khối u, có thể chỉ cần phẫu thuật đơn thuần. Với khối u từ giai đoạn 3, khối u

đã có di căn tại chỗ hoặc xa cần phối hợp với xạ trị hay hoá trị. Có thể phẫu thuật trước hay sau hoá trị, hoặc xen kẽ.

Trường hợp bệnh có di căn, không thực hiện được phẫu thuật triệt căn, phẫu thuật có giá trị giảm triệu chứng, giảm đau, nâng cao chất lượng sống cho ung thư giai đoạn cuối (như mở thông dạ dày, nối vị tràng, hậu môn nhân tạo, dẫn lưu đài - bể thận).

Phẫu thuật còn được áp dụng trong cấp cứu các trường hợp ung thư gây tắc ruột, hẹp môn vị, thủng ruột, bí đái, chèn ép khí quản.

Phẫu thuật ung thư còn có vai trò loại bỏ,

hay cấy ghép các đoạn mạch trong trường hợp thiếu máu tĩnh mạch do nhiễm khuẩn, huyết khối trong ung thư, cũng như tạo hình và phục hồi chức năng.

Sinh thiết chẩn đoán mô bệnh học là yêu cầu cho tất cả các khối u đặc. Sinh thiết có thể thực hiện bằng kim, song sinh thiết mở, sinh thiết trọn u, trọn hạch, hoặc sinh thiết lạnh phải cần đến phẫu thuật.

5. NGUYÊN LÝ XẠ TRỊ UNG THƯ TRẺ EM

Xạ trị được chỉ định dè dặt hơn trong ung thư trẻ em vì dễ có biến chứng muộn của tia ion hóa. Với tiến bộ kỹ thuật về tập trung xạ, phân liều xạ, điều trị proton, xạ trị điều biến liều, xạ trị đang được áp dụng phổ biến hơn.

Xạ trị được ứng dụng cho ung thư không thực hiện được bằng phẫu thuật, hoặc phẫu thuật làm ảnh hưởng lớn đến chức năng, hay ung thư tái phát sau phẫu thuật.

Cả tế bào bệnh và lành đều có ảnh hưởng với tia ion hoá. Độ nhạy với xạ thay đổi theo giai đoạn của chu kỳ tế bào. Các tế bào ở giai đoạn M và đầu giai đoạn S có độ nhạy cao nhất với xạ, các tế bào ở cuối giai đoạn S và G2 có độ nhạy với xạ thấp nhất. Để tăng hiệu quả và giảm tác động đến mô lành, nguyên lý của xạ trị là:

- Chú ý đến trường chiếu, phân bố liều, tập trung xạ vào khối u, và bảo vệ mô lành.
- Làm tăng sự khác biệt sinh học về độ nhạy của tế bào khối u và tế bào mô lành, lựa chọn kỹ thuật xạ trị từ bên ngoài hay xạ trị áp sát.
- Liều xạ đủ để kiểm soát khối u, tốc độ liều (Gy/phút) và phân liều hợp lý. Hầu hết quy trình xạ trị là 5 ngày/tuần, trong 4-7 tuần lễ phụ thuộc vào tổng liều cần thiết.

Các tác dụng bất lợi của xạ trị thường ít hơn với hóa trị liệu, phụ thuộc vào bộ phận cơ thể được chiếu xạ và phương pháp xạ trị. Viêm da là

biểu hiện hay thấy nhất, vì da thường tiếp xúc với trường chiếu. Nôn và tiêu chảy là biến chứng bán cấp với xạ trị vùng bụng. Viêm niêm mạc, thường xảy ra ở niêm mạc miệng hay niêm mạc đường ruột. Ngủ gà thấy phổ biến khi chiếu xạ vùng sọ não. Rụng tóc cũng xảy ra ở vùng chiếu xạ. Các tác dụng bất lợi thường xảy ra ở nửa sau của chu trình xạ trị.

Các biến chứng muộn có thể xảy ra sau nhiều tháng, hay năm sau xạ trị. Độc tính muộn phụ thuộc vào vị trí xạ trị. Thí dụ chậm phát triển là hậu quả của xạ trị vùng sọ và cột sống, rối loạn nội tiết do xạ trị vùng não giữa, rối loạn chức năng tim - phổi do xạ trị vùng ngực, co thắt hay dính do xạ trị vùng bụng, vô sinh do xạ trị vùng chậu hông.

6. NGUYÊN LÝ ĐIỀU TRỊ ĐÍCH UNG THƯ TRẺ EM

Điều trị đích trong ung thư là liệu pháp làm ngừng sự phát triển và lan rộng của ung thư bằng cách can thiệp vào phân tử đặc hiệu làm phát triển và tăng trưởng ung thư, hoặc gen sinh ung thư, vì thế còn gọi là điều trị đích phân tử (molecular targeted therapies). Do chỉ khu trú vào phân tử và tế bào đặc hiệu của ung thư, nên ít hại cho tế bào lành và hiệu quả hơn các liệu pháp khác.

Thuốc điều trị đích gồm các chất ức chế tyrosine kinase và kháng thể đơn dòng. Hầu hết thuốc điều trị đích là dạng thuốc phân tử đủ nhỏ để xâm nhập tế bào, tới đích phân tử trong tế bào. Còn kháng thể đơn dòng không thể xâm nhập vào trong tế bào, nhưng tấn công những phân tử đích đặc hiệu ở mặt ngoài tế bào ung thư.

Nguyên lý tác động của thuốc điều trị đích:

- Hỗ trợ hệ miễn dịch phá hủy tế bào ung thư. Một số thuốc đích tác động bằng cách đánh dấu tế bào ung thư để hệ miễn dịch nhận biết, phá hủy. Một số thuốc khác làm tăng hoạt tính hệ miễn dịch để chống ung thư.

- Làm ngừng phát triển tế bào. Tế bào lành trong cơ thể phân chia để sinh tế bào mới khi nhận được thông tin từ protein màng tế bào protein màng tế bào ung thư bị biến đổi, tế bào ung thư phân chia không theo mã số thông tin, tế bào phát triển một cách không kiểm soát được. Thuốc điều trị đích can thiệp, làm ngừng phân chia tế bào, phát triển của ung thư bị ngừng lại.

- Làm ngừng thông tin tạo mạch. Khối u cần tăng sinh mạch để cung cấp nhiều máu cho sự phát triển u. Một số thuốc điều trị đích tác động làm ngừng thông tin tạo mạch, hay phá hủy mạch, kết quả là u ngừng phát triển và co lại.

- Mang chất diệt tế bào tới tế bào ung thư. Một số kháng thể đơn dòng có gắn chất độc tế bào, hay phóng xạ, khi gắn vào phân tử đích trên

bề mặt tế bào ung thư, các chất độc tế bào hay phóng xạ sẽ phá hủy tế bào ung thư. Những tế bào không có đích đặc hiệu với kháng thể đơn dòng không bị tổn thương.

- Gây chết tế bào. Một số thuốc tác động làm tế bào ung thư chết theo chu kỳ.

- Làm tế bào ung thư thiếu hormon cần thiết. Một số ung thư vú, tuyến tiền liệt cần một số hormon để phát triển, nên liệu pháp hormon đã được sử dụng để điều trị đích, qua hai cơ chế. Một số thuốc làm ngừng sản sinh hormon mà ung thư cần, một số thuốc khác làm mất chức năng hormon với tế bào ung thư.

Các ung thư mà gen sinh ung thư phù hợp với đích của chất ức chế tyrosin-kinase hay kháng thể đơn dòng là có thể điều trị đích.

Bảng 2. Chất ức chế tyrosine-kinase và kháng thể đơn dòng điều trị ung thư

Tác nhân	Kinase	Bệnh ác tính
Imatinib	BCR-ABL	Loxêmi kinh dòng tuỷ Loxêmi cấp dòng lympho tế bào - T
	PDGFRa	Hội chứng tăng bạch cầu ưa eosin Tăng dưỡng bào hệ thống (mastocytosis)
	PDGFRb	Loxêmi kinh dòng tuỷ
	cKIT	Tăng dưỡng bào hệ thống U mô đệm tiêu hoá (Gastrointestinal Stromal)
Dasatinib	BCR-ABL	Loxêmi kinh dòng tuỷ Loxêmi cấp dòng lympho có NST Philadelphia
Nilotinib	BCR-ABL	Loxêmi kinh dòng tuỷ Loxêmi cấp dòng lympho có NST Philadelphia
Gefitinib	EGFR	Ung thư phổi tế bào không nhỏ U nguyên bào xốp (glioblastoma)
Erlotinib	EGFR	Ung thư phổi tế bào không nhỏ U nguyên bào xốp
Transtuzumab	ERBBZ/HER-2	Ung thư vú
	EGFR	Ung thư phổi tế bào không nhỏ Ung thư tế bào có vảy da ở đầu / cổ
	VEGFR-1, -2	Ung thư phổi tế bào không nhỏ Ung thư vú Carcinom tế bào thận

(Theo: Krause DS, Van Etten R. (2005) : Tyrosine Kinases as targets for cancer therapy N Engl J Med; 353: 172)

7. NGUYÊN LÝ MIỄN DỊCH TRỊ LIỆU UNG THƯ TRẺ EM

Miễn dịch trị liệu ung thư là biện pháp sử dụng hệ miễn dịch tự nhiên để điều trị ung thư, bằng các phương pháp khác nhau sau đây:

7.1. Hoạt hóa hệ miễn dịch bẩm sinh

Có một số phương pháp hoạt hóa hệ miễn dịch bẩm sinh theo các giai đoạn nghiên cứu.

* Hoạt hóa thụ thể Toll-like

Thụ thể Toll-like (TLR:Toll-like receptor) là một protein màng tế bào miễn dịch, có vai trò nhận dạng các phân tử, trong đó có các phân tử tác nhân gây bệnh, và hoạt hóa thực bào. TLR sẽ hoạt hóa khi có mặt protein của tác nhân gây bệnh, cũng như khi có protein do tổn thương mô cơ thể bộc lộ.

Có nhiều liệu pháp đích TLR để điều trị ung thư đang thử nghiệm lâm sàng, hai liệu pháp có hiệu quả, được FDA (Tổ chức thực phẩm, thuốc quốc tế) chấp nhận.

- Vacxin lao (BCG-CWS: Bacillus Calmette-Guerin cell-wall skeleton) để điều trị ung thư bàng quang giai đoạn sớm.

- Imiquimod, để điều trị ung thư tế bào đáy (basal cell cancer).

* Vaccin HPV

Vaccin HPV (Human Papilloma Virus) là một chất hoạt hóa TLR, được FDA chấp nhận sử dụng để dự phòng ung thư cổ tử cung thứ phát cho trẻ em. Nghiên cứu trên động vật thấy có đáp ứng tốt về điều trị đích TLR cho loxêmi cấp tủy bào (AML), u lympho, u nguyên bào thần kinh, sacom cơ vân.

* Alamin

Alamin là những chất do viêm giải phóng ra

khi tế bào ung thư chết, có thể cảm ứng đáp ứng miễn dịch bẩm sinh, đang được nghiên cứu làm miễn dịch trị liệu.

* Muramyl tripeptide hosphatidylethanolamine

Muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine (MTP-PE) là dẫn chất từ muramyl peptide, một phân đoạn protein thành tế bào của mycobacteria. MTP-PE hoạt hóa hệ miễn dịch bẩm sinh. Thử nghiệm lâm sàng, truyền MTP-PE cùng với hóa trị sacom xương trẻ em thấy cải thiện tỷ lệ sống còn, song chưa được FDA chấp nhận.

* Hoạt hóa tế bào diệt tự nhiên

Tế bào diệt tự nhiên (NK) là những tế bào thuộc lympho hệ miễn dịch bẩm sinh. Tế bào NK có thể nhận dạng và diệt trực tiếp tế bào u. Hoạt tính tế bào NK được điều hòa bởi KIR (Killer immunoglobulin-like receptor) có trong tế bào. Tế bào NK-KIR đang được thử nghiệm điều trị loxêmi cấp tủy bào trẻ em và người lớn.

- * Hạn chế của liệu pháp hoạt hóa hệ miễn dịch bẩm sinh

Liệu pháp miễn dịch bằng cách hoạt hóa hệ miễn dịch bẩm sinh còn hạn chế, vì còn một số mâu thuẫn:

- Thực bào M1 đối lập với thực bào M2.

Thực bào M1: hỗ trợ viêm

Thực bào M2: kháng viêm

- Tế bào NKI đối lập với NKII

Tế bào NKI hoạt hóa hệ miễn dịch và kháng u.

Tế bào NKII lại ức chế hệ miễn dịch

- Tế bào ức chế từ tủy (MDSC: Myeloid derived suppressor cells) là loại tủy bào chưa trưởng thành tích tụ trong u có thể ức chế cả miễn dịch bẩm sinh và mắc phải.

7.2. Hoạt hóa hệ miễn dịch thích nghi (hay mắc phải)

Hệ miễn dịch thích nghi hay mắc phải có tế bào-T và tế bào-B, sẽ hoạt hóa khi nhận biết có kháng nguyên lạ. Hai liệu pháp được áp dụng trong miễn dịch trị liệu:

* Liệu pháp dựa vào tế bào-T

Kinh nghiệm lâm sàng cho thấy, đáp ứng miễn dịch từ tế bào-T người cho trong ghép tủy xương có hiệu quả góp phần phòng ung thư tái phát và di căn. Ghép tủy xương không những có hiệu quả tăng cường tạo máu, miễn dịch và còn làm giảm độc tính của hóa trị và xạ trị với hệ miễn dịch.

* Vaccin u

Vaccin u được sản xuất bằng kháng nguyên u đặc hiệu và chất phụ trợ, chất tăng cường đáp ứng miễn dịch. Vaccin u tạo ra đáp ứng miễn dịch kháng u, tạo kháng thể nhận biết và tấn công tế bào u có trong cơ thể. Nhiều vaccin u được thử nghiệm, nhưng chỉ có một loại được FDA chấp nhận năm 2020 là Sipuleucel-T (Provenge) cho ung thư tiền liệt tuyến không triệu chứng, di căn và kháng hormon.

* Hạn chế của liệu pháp hoạt hóa miễn dịch thích nghi với ung thư trẻ em.

- Còn rất ít ung thư trẻ em được thử nghiệm vaccin u.

- Miễn dịch trị liệu dựa vào tế bào-T chỉ có nhiều hiệu quả ở bệnh nhân có tế bào-T thấp (giảm lympho) sau hóa trị.

7.3. Liệu pháp cytokin và yếu tố tăng trưởng

Cytokin là những protein giải phóng từ tế bào miễn dịch, có vai trò chuyển thông tin viêm tới

tế bào miễn dịch khác. Yếu tố tăng trưởng là chất kích thích tăng trưởng tế bào và làm lành vết thương. Cytokin và yếu tố tăng trưởng được sử dụng theo hai cách.

- Như là chất phụ trợ để tăng cường hoạt tính của tế bào trình diện kháng nguyên và tăng hoạt tính tế bào-T.

- Ức chế cytokin làm giảm đáp ứng miễn dịch với tế bào u.

Interferon alpha được FDA chấp nhận như là điều trị hỗ trợ một số ung thư người lớn, song với ung thư trẻ em còn là những thử nghiệm lâm sàng.

7.4. Liệu pháp kháng thể đơn dòng

Kháng thể đơn dòng là những phân tử protein được sản xuất trong phòng thí nghiệm. Kháng thể đơn dòng có vai trò “nhận diện”, gắn vào tế bào ung thư và hoạt hóa hệ miễn dịch. Liệu pháp kháng thể đơn dòng dựa vào 4 nguyên lý sau:

- Kháng thể đơn dòng trực tiếp hủy tế bào ung thư.

- Kháng thể đơn dòng gắn vào tế bào u, thu hút bạch cầu cùng hủy tế bào u.

- Kháng thể đơn dòng có gắn chất độc miễn dịch (immunotoxin) hủy tế bào u.

- Kháng thể đơn dòng có gắn chất phóng xạ để diệt tế bào u.

Hầu hết liệu pháp kháng thể đơn dòng ung thư trẻ em còn là thử nghiệm lâm sàng.

* Liệu pháp thụ thể kháng nguyên chimeric tế bào-T

Liệu pháp thụ thể kháng nguyên chimeric (CAR: Chimeric antigen receptor) tế bào-T làm

tăng cường hoạt tính kháng u của hệ miễn dịch, bằng cách biến đổi di truyền tế bào-T, được thực hiện qua các bước sau.

- Lấy tế bào-T của bệnh nhân

- Gây biến đổi di truyền tế bào-T bằng cách làm đứt mạch (fusing) tế bào, do các chất đặc hiệu từ ung thư điều trị.

- Do đứt mạch, tế bào-T sản sinh một cấu trúc gọi là CAR trên bề mặt tế bào.

- Nhân tế bào-T đã biến đổi trong phòng xét nghiệm.

- Truyền CAR tế bào-T cho bệnh nhân để điều trị.

* Tisagenlecleucel (Kimryah)

Kimryah đã được FDA chấp nhận sử dụng trong điều trị loxêmi nguyên bào lympho (ALL) không đáp ứng với các liệu pháp ở trẻ em và người lớn trẻ tuổi..

8. GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU VỚI UNG THƯ TRẺ EM

Ghép tế bào gốc tạo máu, còn gọi là ghép tủy xương, là liệu pháp sử dụng tế bào gốc tạo máu bình thường để kích thích tủy xương sản sinh các tế bào máu bình thường. Có hai phương pháp ghép tế bào gốc tùy thuộc vào nguồn cho tế bào gốc, ghép tủy xương đồng loài và ghép tủy xương tự thân.

Nguyên lý chung của ghép tế bào gốc cho ung thư là phải diệt hết tế bào ung thư ở máu ngoại biên, tủy và bộ phận cơ thể, bằng hóa trị, xạ trị, sau đó mới truyền tế bào gốc bình thường thay thế để tạo tế bào máu bình thường trở lại.

Ghép tế bào gốc tạo máu được áp dụng cho phần lớn các ung thư hệ tạo máu, nhất là các thể loxêmi.

9. ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ

- Lui bệnh hoàn toàn: khối u thoái triển hoàn toàn về đại thể; với loxêmi không còn nguyên bào (blasts) ở máu ngoại biên, nguyên bào trong tủy dưới 5%.

- Lui bệnh một phần: khối u thoái triển trên 50%, không có tổn thương mới; với loxêmi thì tỷ lệ nguyên bào trong tủy còn trên 5% và dưới 25%.

- Bệnh không lui: khối u không thay đổi, hay chỉ thoái triển dưới 50%, không có tổn thương mới; với loxêmi thì tỷ lệ nguyên bào trong tủy vẫn trên 25%.

- Bệnh tiến triển: khối u to hơn và/hay có thêm tổn thương mới trong khi điều trị; với loxêmi tỷ lệ nguyên bào không thay đổi hay tăng hơn.

10. ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG ĐỘC CẤP TÍNH VÀ ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ

Trong quá trình điều trị, phải đánh giá đầy đủ tác dụng bất lợi cấp và mạn tính của liệu pháp và điều trị hỗ trợ thích ứng.

Tác dụng độc cấp tính trong quá trình điều trị ung thư là rối loạn chuyển hóa, ức chế tủy xương và ức chế miễn dịch.

Rối loạn chuyển hóa do hội chứng phân giải u thường xảy ra sớm, vì một lượng lớn tế bào u bị tiêu hủy. Biểu hiện của hội chứng phân giải u là rối loạn chức năng thận do ngưng tụ nhiều acid uric trong ống thận; tăng acid uric, creatinin,

kali và phosphat máu; giảm calci máu. Hội chứng phân giải u thường thấy trong điều trị lỵxêmi, u lympho Burkitt, khối u đặc lớn như u nguyên bào gan, u tế bào mầm và u nguyên bào thần kinh. Để dự phòng, ngay khi bắt đầu hóa trị cần xét nghiệm acid uric, creatinin máu để theo dõi, cho bệnh nhân allopurinol (chất ức chế xanthine oxidase) và cung cấp đầy đủ nước.

Tình trạng ức chế tủy xương, cần được điều trị hỗ trợ kịp thời. Với bệnh nhân thiếu máu phải truyền khối hồng cầu, giảm tiểu cầu có nguy cơ xuất huyết cần được truyền khối tiểu cầu. Với bệnh nhi có điều trị ức chế miễn dịch phải sử dụng chế phẩm máu đã được chiếu xạ để đề phòng bệnh ghép chống vật chủ. Trường hợp có sốt giảm bạch cầu hạt (dưới 500/mm³) phải được điều trị kháng sinh phổ rộng theo kinh nghiệm sớm, sau đó thay đổi kháng sinh thích hợp theo

kết quả cấy vi khuẩn. Nếu điều trị kháng sinh trên một tuần lễ, sốt vẫn không hết cần tìm nhiễm nấm như Candida và Aspergillus.

Tình trạng ức chế miễn dịch thường xảy ra ở bệnh nhân ung thư hóa trị, bệnh nhi dễ bị nhiễm virus, do đó tránh tiêm chủng vaccin virus sống cho những bệnh nhân đang hóa trị, nếu có biểu hiện nhiễm virus, cho điều trị acyclovir tĩnh mạch. Nhiễm khuẩn cơ hội hay gặp ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch còn là viêm phổi do Pneumocystis carinii; có thể dự phòng bằng trimethoprim/sulfamethoxazole.

Bệnh nhân đang điều trị ung thư thường mất trên 10% trọng lượng cơ thể, dễ bị thiếu dinh dưỡng. Do đó phải tăng cường dinh dưỡng cho bệnh nhân ung thư, qua đường miệng hay đường tĩnh mạch.

Bảng 3. Các tác dụng bất lợi cấp tính trong điều trị ung thư

Tình trạng	Biểu hiện	Nguyên nhân	Bệnh ác tính	Điều trị
CHUYỂN HOÁ Tăng uric máu	Bệnh thận do acid uric, bệnh gút.	Hội chứng tiêu u	U lympho Lỵxêmi	Allopurinol, làm kiềm nước tiểu, cung cấp đủ nước, lợi tiểu, rasburicase.
Tăng kali máu	Rối loạn nhịp tim, ngừng tim.	Hội chứng tiêu u	U lympho Lỵxêmi	Kayexalate, bicarbonat natri, glucose và insuline.
Tăng phosphat máu	Tetani do hạ calci, di căn calci hóa, sợ ánh sáng, ngứa.	Hội chứng tiêu u	U lympho Lỵxêmi	Cung cấp nước, lợi tiểu, ngừng kiềm hoá, uống aluminum hydroxid để gắn phosphat.
Giảm natri máu	Co giật, ngủ lịm, không có triệu chứng.	SIADH, mất nước, muối do nôn	Lỵxêmi U hệ thần kinh trung ương	Hạn chế nước tự do với SIADH, bổ sung natri.

Tình trạng	Biểu hiện	Nguyên nhân	Bệnh ác tính	Điều trị
Tăng calci máu	Chán ăn, buồn nôn, tiểu nhiều, viêm tụy, loét dạ dày, PR dài, khoảng QT ngắn.	Tái hấp thụ xương, cận giáp lạc chỗ, vitamin D hay prostaglandin.	Di căn xương, sarcom cơ vân	Bù nước và lợi tiểu, corticosteroid, mithramycin, calcitonin, diphosphonate.
ỨC CHẾ TỤY Thiếu máu	Da xanh, mệt mỏi, suy tim	Ức chế tủy, thâm nhiễm tủy, mất máu	Bệnh có hóa trị liệu	Truyền khối hồng cầu
Giảm tiểu cầu	Xuất huyết	Ức chế hay thâm nhiễm tủy	Bệnh có hóa trị liệu	Truyền tiểu cầu
Đông máu rải rác trong mạch	Sốc, xuất huyết	Nhiễm khuẩn, hạ huyết áp, yếu tố u.	Lơxêmi tiền tủy bào, bệnh khác.	Huyết tương tươi đông lạnh, tiểu cầu, điều trị nhiễm khuẩn.
Giảm bạch cầu hạt trung tính	Nhiễm khuẩn	Ức chế tủy, thâm nhiễm tủy.	Bệnh có hoá trị liệu.	Nếu sốt cho kháng sinh phổ rộng, G - CSF nếu cần.
Bệnh ghép chống vật chủ	Viêm da, tiêu chảy, viêm gan	Ức chế tủy, ghép tủy, sản phẩm máu không chiếu tia.	Bệnh có ức chế tủy.	Corticosteroid, cyclosporine, globulin kháng tế bào tủy ức.

(SIADH : Syndrome of Inappropriated Antiduretic Hormone secretion)

11. ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG BẤT LỢI MẠN TÍNH, BIẾN CHỨNG MUỘN

Các phương pháp điều trị ung thư có hiệu quả chữa khỏi bệnh, lui bệnh, song cũng có thể gây tổn thương mô lành, để lại những biến chứng muộn.

Hóa trị liệu có thể gây tổn thương cơ quan chậm và lâu dài. Bệnh não trắng sau điều trị methotrexate liều cao; vô sinh nam sau điều trị thuốc ankyl hóa; bệnh cơ tim sau điều trị anthracycline; xơ hóa phổi sau điều trị bleomyein; viêm tụy do asparaginase; rối loạn chức năng thận do ifosfamide hay platinum; và điếc do cisplatin. Các biến chứng này phụ thuộc vào liều

thuốc và thường không hồi phục.

Phẫu thuật cắt bỏ ung thư có hiệu quả tốt, song trường hợp phải cắt bỏ rộng, vét hạch khu trú để triệt căn, có thể ảnh hưởng tới cấu trúc, chức năng bộ phận.

Xạ trị loại bỏ tế bào, mô ung thư, song có thể ảnh hưởng không hồi phục một số chức năng của bộ phận bị tổn thương. Nhiều biến chứng của xạ trị chỉ biểu hiện khi trẻ phát triển đầy đủ, như mất cân đối giữa vùng xạ trị và vùng không xạ trị, ở chi xạ trị với chi không xạ trị. Xạ trị vùng có cơ quan nội tiết có thể gây suy giáp, rối loạn chức năng thần kinh, vùng cột sống có thể gây chậm tăng trưởng.

Ung thư thứ phát là một hậu quả nghiêm trọng xảy ra muộn, sau khi ung thư tiên phát đã được chữa khỏi. Nguy cơ ung thư thứ phát tích lũy dần, tăng khoảng 0,5% một năm, khoảng 12% sau 25 năm điều trị ung thư.

Bảng 4. Biến chứng muộn của điều trị ung thư

Biến chứng	Nguyên nhân điều trị
Ung thư thứ phát	Tiền tố di truyền, xạ trị, thuốc alkyl hóa
Nhiễm khuẩn huyết	Cắt lách
Độc với gan	Methotrexate, 6 - mercaptopurine, xạ trị
Cụt chi	Phẫu thuật sarcom xương
Vẹo cột sống	Xạ trị, phẫu thuật
Hoại tử xương (háng)	Corticosteroid, methotrexate
Rối loạn chức năng phổi (xơ hóa kẽ)	Xạ trị, bleomycin, busulfan, nitrosourea
Bệnh cơ tim	Doxorubicin, daunomycin, xạ trị
Bệnh não trắng	Xạ trị vùng sọ, methotrexate
Suy giảm nhận thức, thông minh	Xạ trị trong sọ, methotrexate
Vô sinh	Thuốc alkyl hóa, xạ trị
Rối loạn tuyến yên	Xạ trị
Đục thủy tinh thể	Corticosteroid
Suy giáp	Xạ trị vùng cổ

Để hạn chế và xử trí kịp thời các tác dụng bất lợi mạn tính lâu dài, đối với bệnh nhân điều trị ung thư, cần phải thăm khám, theo dõi hàng năm. Khi có biểu hiện rối loạn chức năng, kể cả ung thư thứ phát, cần có biện pháp điều chỉnh, thích hợp.

12. CHĂM SÓC GIẢM NHẸ BỆNH

Một nguyên lý được áp dụng trong điều trị ung thư là chăm sóc giảm nhẹ bệnh, bao gồm giảm đau, giảm mức độ phải chịu đựng, chăm sóc tâm lý.

Ở mọi giai đoạn ung thư, bệnh nhân đều có thể đau, do tắc nghẽn, chèn ép cơ quan, do di căn xương, do bệnh thần kinh. Do đó phải chú trọng chống đau theo các bậc đau, theo nguyên

lý lựa chọn thuốc thích hợp, liều lượng thích ứng, đường dùng thuốc phù hợp, phòng đau lâu dài, giảm đau cấp tính.

Trường hợp bệnh di căn rộng, không thực hiện được phẫu thuật triệt căn, có thể phải phẫu thuật tạm thời để giảm triệu chứng, giảm đau, như mở thông dạ dày, hậu môn nhân tạo, dẫn lưu nước tiểu.

Phải đặc biệt chăm sóc tâm lý cho người bệnh và gia đình bệnh nhân. Với bệnh nhân có nguy cơ tử vong, phải tránh mọi áp lực gây đau đớn với bệnh nhân, gia đình bệnh nhân và người chăm sóc bệnh nhân; phải chăm sóc những mong muốn của bệnh nhân và gia đình bệnh nhân; thực hiện chuẩn mực về lâm sàng, văn hóa và đạo đức.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Balis FM, Holconberg JS, and Blaney SM:** (2002). General Principles of chemotherapy. In Pizzo PA, Poplack DG (editors): Principles and Practice of Pediatric, Oncology, 4th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Winkins, pp 237 - 308.
2. **Bernotein ML, Reaman GH, Hirschfeld S:** (2001). Developmental therapeutics in childhood cancer. Hematol Oncol Clin North Am; 1: 631 - 55.
3. **Blatt J, Dreyer A:** (2002). Late effects of childhood cancer and its treatment. In Pizzo PA, Poplack DG (editors): Principles and Practice of Pediatric, Oncology, 4th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Winkins, pp 1431 - 61.
4. **Bleyer A.** (2007). Principles of treatment of childhood cancer. In Behrman, Kliegman, and Jenson and Stanton (editors): Nelson Textbook of Pediatrics, 18th edition, Saunders, pp: 2108-2116.
5. **Bradlyn AS.** (2004). Health - related quality of life in pediatric oncology; current status and future challenges. J Pediatr Oncol Nurs; 21: 137-140.
6. **Brenner MK** (2002): Gene Transfer and the Treatment of Pediatric Malignancy. In: PizzoPA, Poplack DG, eds, Principles and Practice of Pediatric Oncology, 4thed, Philadelphia, Lippincott Williams, pp: 453-464.
7. **Cheung NKV and Rooney CM** (2002): Principles of Immune and Cellular Therapy. In: Pizzo PA, Poplack DG eds, Principles and Practice of Pediatric Oncology, 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams, pp: 381-408.
8. **Coppes M, Tubergen DG, Arceci RJ** (2001): Pediatric oncology in the 21st century: I and II. Hematol Oncol clin North Am; 15: 631 - 910.
9. **Davis CP.** (2020): How can Immunotherapy be used in Pediatric Cancer? MedicineNet.
10. **Dickerman JD** (2007): The late effects of childhood cancer therapy. Pediatrics; 119: 554-568.
- 11- **Dreyer Z, Blatt J, Bleyer A.** (2002): Late effects of childhood cancer and its treatment. In Pizzo P, Poplack D (eds). Principles and Practice of Pediatric Oncology, 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, pp 1431-1461
12. **Fallon M, Hanks, Cherny N** (2006): Principles of control of cancer pain. BMJ ; 332: 1022-1024.
13. **Guinan EC, Krance RA and Lehmann LE** (2002): Stem cell transplantation in pediatric oncology. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds, Principles and Practice of Pediatric Oncology, 4th ed, Philadelphia, Lippincott Williams, pp: 429-452.
14. **Krause DS, Van Etten R.** (2005): Tyrosine Kinases as targets for cancer therapy N Engl J Med; 353: 172-187.
15. **Makin G, Meyer S** (2008): Principles of Therapy in Oncology. In: Neil Pater Helms, Roselind Smyth, Stuart Logan (eds), Forfar & Arneil's Textbook of Pediatrics, 7th ed: 999-1005.
16. **Patenaude AF, Kupst MJ** (2005): Psychosocial functioning in pediatric cancer. J Pediatr Psychol; 30: 9-27.

17. Shamberger RC, Jaksic T and Ziegler MM (2006): General Principles of surgery in childhood cancer.. In Pizzo PA, Poplack DG (editors): Principles and Practice of Pediatric Oncology, 4th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Winkins, 405-420.

18. Tarbell NJ and Kooy HM (2006): General Principles of Radiation Oncology. In Pizzo PA, Poplack DG (editors): Principles and Practice of Pediatric Oncology, 5th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Winkins, 421-432.