

# NGUYÊN LÝ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TRẺ EM

Nguyễn Công Khanh

## 1. NGUYÊN LÝ CHUNG

Điều trị ung thư trẻ em là một trong những thực hành phức tạp nhất trong nhi khoa. Với nhiều tiến bộ về khoa học, kỹ thuật ngày nay ung thư trẻ em được coi là bệnh có thể chữa khỏi. Nguyên lý cơ bản chung trong điều trị ung thư trẻ em gồm các nội dung chính sau đây.

- Đầu tiên phải có chẩn đoán chính xác, bao gồm chẩn đoán xác định, thể bệnh, giai đoạn bệnh và xác định các yếu tố tiên lượng.
- Lựa chọn liệu pháp đa phương toàn diện thích hợp, thực hiện điều trị sớm, đúng liệu trình một cách nghiêm ngặt, điều trị đặc hiệu và hỗ trợ có hiệu quả, kết hợp điều trị nội và ngoại trú hợp lý.
- Đánh giá đầy đủ tiến triển, khả năng tái phát bệnh, tác dụng bất lợi cấp và lâu dài của phương pháp điều trị.
- Điều trị ung thư trẻ em đòi hỏi một đội ngũ chuyên khoa, có kinh nghiệm, bao gồm các chuyên gia ung thư học nhi khoa, bệnh học, chẩn đoán hình ảnh, phẫu thuật ung thư nhi, xạ trị, điều dưỡng ung thư nhi và các người hỗ trợ khác như chuyên gia về dinh dưỡng, tâm lý, dược lý, cũng như chuyên gia y tế khác.
- Cần có các trung tâm ung thư nhi riêng và có sự phối hợp nhiều trung tâm có liên quan.

## 2. CHẨN ĐOÁN, PHÂN LOẠI ĐÚNG LÀ YÊU CẦU ĐẦU TIÊN CỦA ĐIỀU TRỊ

Chẩn đoán và phân giai đoạn bệnh đúng, chính xác là rất quan trọng trong điều trị ung thư trẻ em, nhất là tỷ lệ chữa khỏi bệnh cao ở trẻ em. Có chẩn đoán và phân loại giai đoạn bệnh đúng mới chọn được phương pháp trị liệu thích hợp và tiên lượng bệnh chính xác. Phân giai đoạn bệnh chính xác sẽ hạn chế được các tác dụng bất lợi cấp tính cũng như các biến chứng lâu dài của điều trị. Với trẻ ung thư có tiên lượng

tốt sẽ sử dụng phương pháp điều trị chuẩn, ít phải điều trị tăng cường, liều lượng thấp, thời gian điều trị ngắn, không phải sử dụng tất cả các biện pháp điều trị phối hợp (hoá trị liệu, xạ trị, phẫu thuật). Điều trị quá mức ở bệnh nhân có tiên lượng tốt sẽ có nhiều nguy cơ biến chứng; ngược lại điều trị không đủ do chẩn đoán, phân loại không chính xác, khả năng chữa khỏi bệnh không đạt được.

Để có được chẩn đoán đúng, phân giai đoạn bệnh đầy đủ, phát hiện chính xác các yếu tố nguy cơ tiên lượng, đòi hỏi phải sử dụng nhiều kỹ thuật về chẩn đoán hình ảnh, mô bệnh học, sinh học, di truyền, miễn dịch, huyết học.

Chẩn đoán hình ảnh là biện pháp đầu tiên để đánh giá hầu hết các u đặc ở trẻ em. Nhiều kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh sẵn có ở các cơ sở ung thư trẻ em như siêu âm, chụp X quang, chụp cắt lớp điện toán CT, chụp cộng hưởng từ (MRI), chụp nhấp nháy (y học hạt nhân), chụp PET (positron emission tomography) giúp chẩn đoán các khối u, di căn, để xác định phương pháp điều trị thích hợp, đồng thời giúp theo dõi điều trị.

Chẩn đoán mô bệnh học với các kỹ thuật về hình thái học, hoá mô miễn dịch, qua các phương pháp chọc hút bằng kim nhỏ, sinh thiết, cắt lạnh trong khi phẫu thuật, hỗ trợ đắc lực cho hướng dẫn điều trị ở hầu hết ung thư trẻ em.

Xét nghiệm huyết học có giá trị lớn, quyết định trong chẩn đoán lỵxêmi, các di căn ở cơ quan tạo máu.

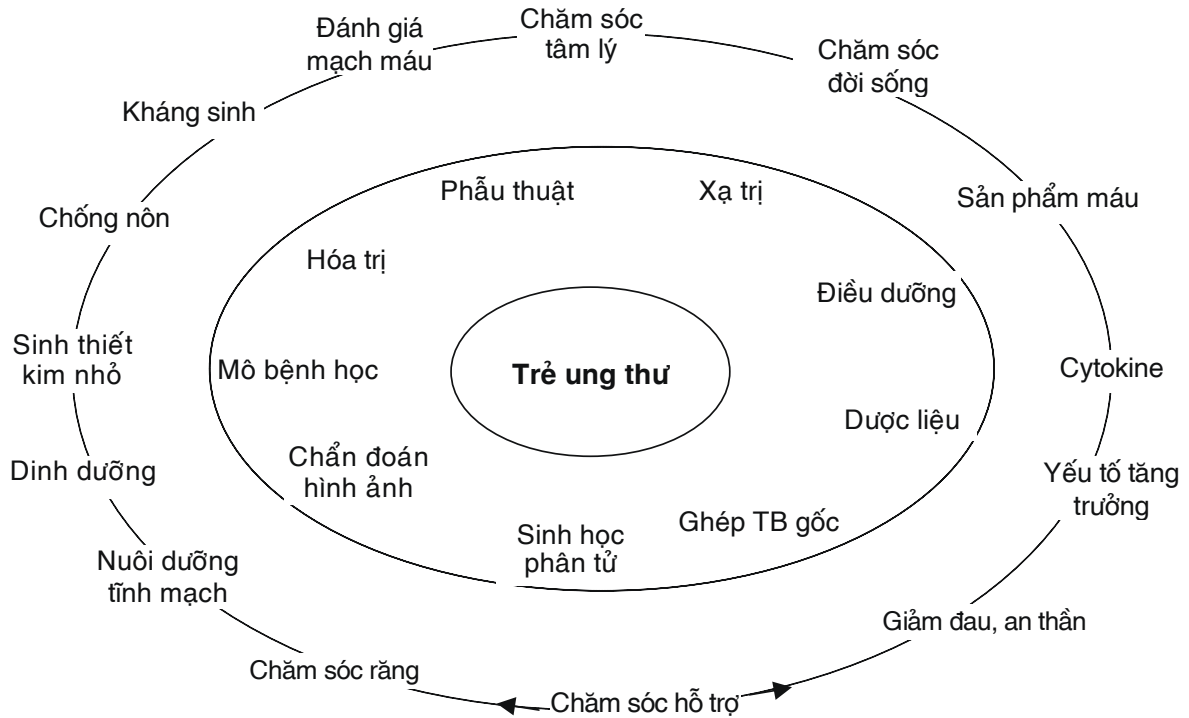
Các xét nghiệm về miễn dịch, di truyền tế bào, di truyền phân tử có giá trị trong chẩn đoán, tiên lượng bệnh. Xét nghiệm về động dục học có lợi ích lớn trong hướng dẫn hoá trị liệu.

Do yêu cầu nhiều kỹ thuật cao, đòi hỏi nhiều chuyên khoa sâu, cần có các trung tâm ung thư riêng và sự phối hợp nhiều chuyên sâu trong điều trị ung thư trẻ em.

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

Điều trị ung thư trẻ em là một thực hành nhi

khoa phức tạp, chuyên sâu, bao gồm điều trị cơ bản và điều trị - chăm sóc hỗ trợ. Có thể tóm tắt các biện pháp sử dụng để điều trị trẻ ung thư trong sơ đồ sau.

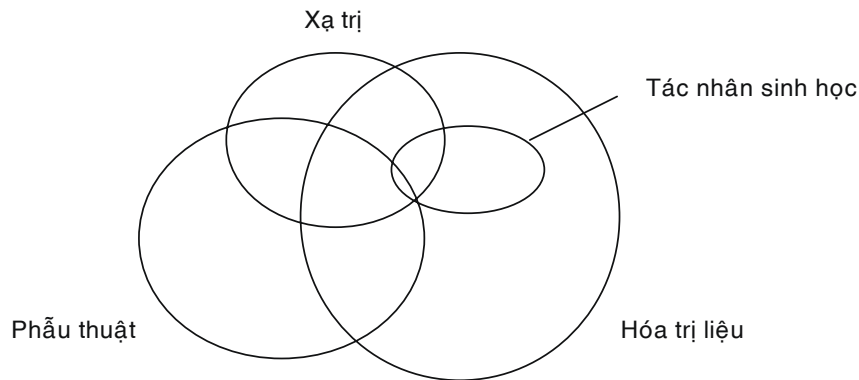


**Sơ đồ 1.** Tiếp cận điều trị, chăm sóc trẻ ung thư  
 Vòng trong: điều trị cơ bản  
 Vòng ngoài: điều trị, chăm sóc hỗ trợ  
 (Theo Archie Bleyer)

Trong số các phương pháp điều trị cơ bản các phương pháp chính là hoá trị liệu, phẫu thuật, xạ trị và sản phẩm sinh học.

Hoá trị liệu được sử dụng nhiều nhất ở trẻ em. Vì trẻ em dung nạp, đáp ứng tốt và tác dụng có hại cấp để hồi phục hơn ở người lớn. Tiếp theo

là phương pháp phẫu thuật, xạ trị và điều trị bằng các sản phẩm sinh học. Phương pháp xạ trị được sử dụng hạn chế hơn ở trẻ em vì dễ biến chứng chậm nhiều hơn. Ở người lớn. Ở trẻ em, ung thư phải sử dụng đồng thời cả 3 biện pháp điều trị chính không phổ biến (Sơ đồ 2).



**Sơ đồ 2.** Các phương pháp điều trị cơ bản ung thư trẻ em

Kích thước tương đối của vòng tròn thể hiện mức độ vai trò của từng phương pháp.

Nhìn chung, với trẻ leukemia thường áp dụng phương pháp hoá trị liệu đơn thuần, chỉ có số nhỏ bệnh nhân được điều trị dự phòng thâm nhiễm thần kinh trung ương bằng phương pháp xạ trị. Hầu hết trẻ bị u lympho không - Hodgkin được điều trị bằng hoá trị liệu đơn thuần, trừ trường hợp u lympho không - Hodgkin không có nguyên bào lympho được điều trị bằng phương pháp xạ trị phối hợp với phẫu thuật khối u Burkitt tiên phát ở ổ bụng. Phương pháp điều trị phẫu thuật hay /và xạ trị khu trú được sử dụng phổ biến để điều trị hầu hết các khối u đặc, song nếu có di căn lan rộng phải phối hợp với hoá trị liệu.

Trên 10 năm trước đây, điều trị bằng một số sản phẩm sinh học, nhằm gây đáp ứng sinh học từ

phân tử nội sinh, đã trở thành một biện pháp điều trị với một số ung thư trẻ em (sơ đồ 2). Thí dụ liệu pháp retinoic acid với leukemia cấp thể tiền tủy bào, kháng thể đơn dòng với một số u lympho không - Hodgkin, imatinib mesylate với leukemia kinh dòng tủy và leukemia có nhiễm sắc thể Philadelphia, và meta - iodobenzylguanidine phóng xạ (MIBG) điều trị u nguyên bào thần kinh. Những phát hiện mới về cơ chế phân tử tế bào đã dẫn đến phương pháp điều trị mới, phương pháp điều trị đích phân tử (molecularly targeted therapies). Với phương pháp này sẽ làm giảm bớt độc tính với tổ chức lành. Các chất ức chế protein - tyrosine - kinase và kháng thể đơn dòng được sử dụng để điều trị (Bảng 1).

**Bảng 1.** Các chất ức chế protein - tyrosine - kinase và kháng thể đơn dòng

Tác nhân	Kinase	Bệnh ác tính
Imatinib	BCR-ABL	Loxêmi kinh dòng tuỷ Loxêmi cấp dòng lympho tế bào - T
	PDGFR $\alpha$	Hội chứng tăng bạch cầu ưa eosin Tăng dưỡng bào hệ thống (mastocytosis)
	PDGFR $\beta$	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
Cetuximab	EGFR	Ung thư phổi tế bào không nhỏ Ung thư tế bào có vảy da ở đầu / cổ
Bevacizumab	VEGFR-1, -2	Ung thư phổi tế bào không nhỏ Ung thư vú Carcinom tế bào thận

Điều trị ung thư trẻ em nên thực hiện dựa trên nguyên tắc ngoại trú. Thời gian của liệu trình điều trị ung thư thường kéo dài hàng năm, nhiều năm. Nhiều bệnh nhân phải nghỉ học năm đầu sau khi có chẩn đoán để thực hiện liệu trình điều trị tăng cường và điều trị tác dụng có hại hay biến chứng xảy ra. Do đó cần tạo điều kiện để bệnh nhân được sống tại nhà, tiếp tục học tập tại trường nếu có thể trong quá trình điều trị. Điều trị ung thư trẻ em ở ngoại trú là chính, áp dụng các kỹ thuật như dùng bơm tiêm tự động định giờ, chế độ hoá trị liệu đường uống, chẩn đoán nhanh, xuất viện sớm, tổ chức chăm sóc ngoại trú, tại nhà, tư vấn thích hợp. Nếu có thể, tổ chức học tại bệnh viện để bệnh nhân nội trú có thể tiếp tục chương trình học tập.

#### 4. NGUYÊN LÝ HOÁ TRỊ LIỆU UNG THƯ TRẺ EM

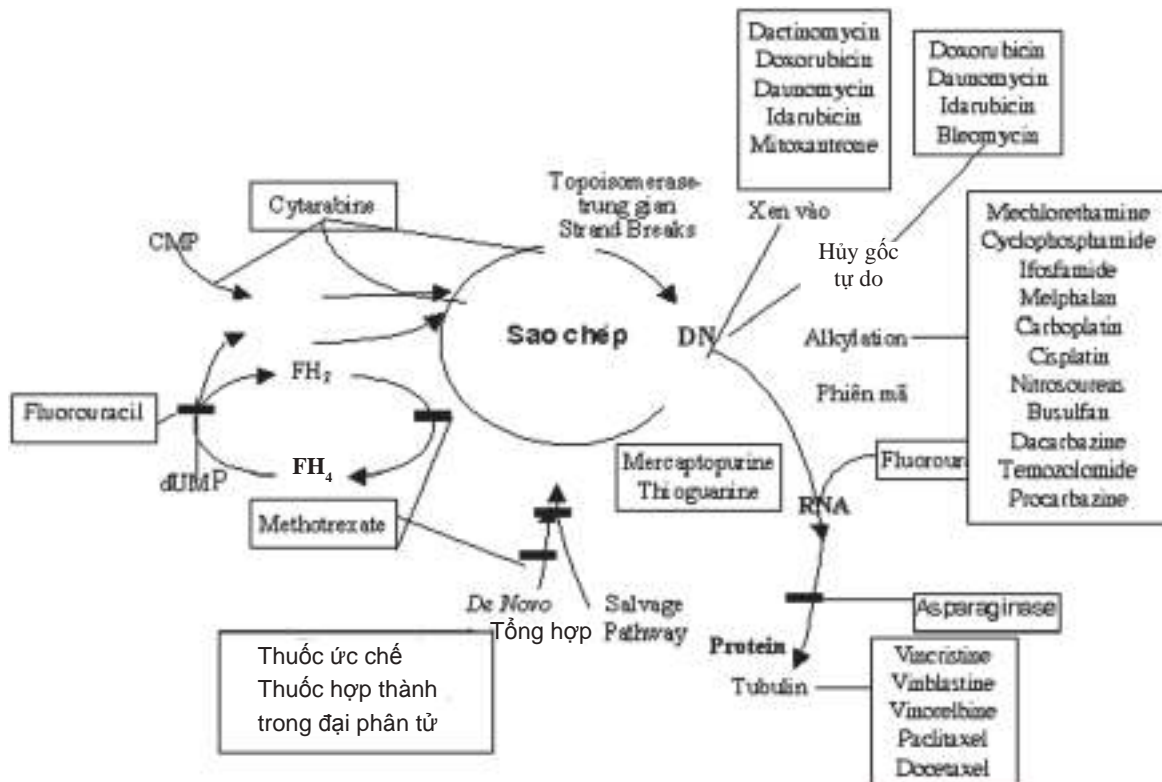
Hoá trị liệu là phương pháp được áp dụng nhiều nhất trong điều trị ung thư trẻ em.

Trẻ em có khả năng chịu đựng với hoá trị liệu tốt hơn người lớn. Liều dung nạp tối đa, tính theo diện tích da hay trọng lượng cơ thể, ở trẻ em cao hơn người lớn. Liều dung nạp tối đa với thuốc điều trị ung thư ở trẻ em cao hơn 70% so với người lớn.

Hầu hết các tác nhân độc tế bào được sử dụng để điều trị ung thư trẻ em, bao gồm các tác nhân alkyl hoá, kháng chuyển hoá, kháng sinh, hormon, alkaloid thực vật, chất ức chế topoisomerase (bảng 2), tác động lên các giai đoạn của chu kỳ tế bào (sơ đồ 3).

**Bảng 2.** Các thuốc hoá trị liệu thông thường sử dụng cho trẻ em

<b>Thuốc</b>	<b>Cơ chế tác động</b>	<b>Chi định</b>
<b>Chống chuyển hoá</b>		
Methotrexate	Đối kháng acid folic; ức chế dihydrofolate reductase	ALL, u lympho không Hodgkin, u lympho Hodgkin, sarcom xương, u nguyên tuỷ bào (medulloblastoma)
6-Mercaptopurine (Purinethol)	Đồng đẳng purine; ức chế tổng hợp purine	ALL (Loxêmi cấp dòng lympho)
Cytarabine (Ara-C)	Đồng đẳng pyrimidine; ức chế DNA polymerase	ALL, AML (Loxêmi cấp dòng tuỷ), u lympho không Hodgkin và Hodgkin
<b>Alkyl hoá</b>		
Cyclophosphamide (Cytoxan)	Alkyl hoá guanine; ức chế tổng hợp DNA	ALL, u lympho không Hodgkin và Hodgkin, sarcom mô mềm, sarcom Ewing
Ifosfamide (Ifex)	Alkyl hoá guanine; ức chế tổng hợp DNA	U lympho không Hodgkin, u Wilms, sarcom, u tế bào mầm và tinh hoàn
<b>Kháng sinh chống u</b>		
Doxorubicin (Adriamycin) Daunorubicin Cerubidine)	Gắn vào DNA, xen vào giữa	ALL, AML, sarcom xương, sarcom Ewing, u lympho Hodgkin và không Hodgkin, u nguyên bào thần kinh
Dactinomycin	Gắn vào DNA; ức chế phiên mã	U Wilms, sarcom cơ vân, sarcom Ewing
Bleomycin (Blenoxane)	Gắn vào DNA, phân cách sợi DNA	U lympho Hodgkin, không Hodgkin, u tế bào mầm
<b>Vinca Alkaloid</b>		
Vincristine (Oncovin)	Ức chế tạo tiểu quản	ALL, u lympho không Hodgkin, Hodgkin, u Wilms, sarcom Ewing, u nguyên bào thần kinh, sarcom cơ vân
Vinblastine (Velban)	Ức chế hình thành tiểu quản	Bệnh Hodgkin, tăng mô bào tế bào Langerhan
<b>Tác nhân khác</b>		
L-Asparaginase	Làm tiêu L -asparagine	ALL, AML
Pegaspargase (Pegaspar)	Liên kết polyethylene glycol với L -asparagine	ALL
Prednisone và Dexamethasone	Tiêu tế bào lympho	ALL, u lympho không Hodgkin, bệnh Hodgkin
Carmustine (Nitrosouren)	Carbamyl hoá DNA; ức chế tổng hợp DNA	U hệ thần kinh trung ương, u lympho không Hodgkin, bệnh Hodgkin
Carboplastin và Cisplatin (Platinol)	Ức chế tổng hợp DNA	U tế bào sinh dục, sarcom xương, u nguyên bào thần kinh, u tế bào mầm, u thần kinh trung ương
Etoposide (VePesid)	Ức chế topoimerase	ALL, u lympho không Hodgkin, u tế bào mầm
Etretinate (Tegison) (Vitamin A, Tretinoin)	Tăng cường quá trình biệt hoá bình thường	Loxêmi tiền tuỷ bào, u nguyên bào thần kinh



Sơ đồ 3. Tác động của thuốc chống ung thư lên chu kỳ tế bào

Lịch sử điều trị ung thư cho thấy, điều trị một thuốc đơn độc hiếm khi đạt được lui bệnh hoàn toàn, chỉ đạt lui bệnh một phần, tạm thời. Đa hoá trị liệu trở thành một nguyên lý chuẩn trong điều trị ung thư trẻ em. Phối hợp thuốc với cơ chế tác động khác nhau trong chu kỳ tế bào, đồng thời không làm tăng độc tính là nguyên tắc lựa chọn thuốc phối hợp. Thí dụ phác đồ POMP (mercaptopurin, oncovin hay vincristin, methotrexate và prednison), VAMP (vincristin, adriamycin hay doxorubicin, methotrexate và prednisone), MOPP (nitrogen mustard, oncovin hay vincristin, prednisone và procarbazine) là những phác đồ đa hoá trị đầu tiên có hiệu quả với lỵxêmi trẻ em; phác đồ CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin hay adriamycin, vincristin hay oncovin và prednisone) có hiệu quả điều trị u lympho không - Hodgkin.

Do hầu hết các thuốc chống ung thư tác động lên các giai đoạn của chu kỳ tế bào, nên tác dụng bất lợi của thuốc liên quan đến động lực tăng sinh

của quần thể tế bào từng cá thể khác nhau. Các mô, cơ quan có sự đổi mới tế bào nhanh dễ bị tổn thương hơn, như tuỷ xương, niêm mạc miệng và tiêu hoá, 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 hoá trị liệu và xạ trị hơn, như tế bào thần kinh, tế bào cơ, mô liên kết và xương. Ở trẻ em do cơ thể còn đang trưởng thành nên các mô và cơ quan chậm tái tạo vẫn có thể bị tổn thương. Tác dụng bất lợi của thuốc thường gặp là ức chế tủy (giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu là rõ nhất), ức chế miễn dịch, buồn nôn và nôn, rối loạn chức năng gan, viêm niêm mạc đường tiêu hoá trên và dưới, viêm da, và rụng tóc. May mắn, các tổn thương này hồi phục tương đối nhanh và gần như hồi phục hoàn toàn. Riêng tác dụng bất lợi giảm bạch cầu trung tính với nhiễm khuẩn, nhiễm nấm máu hay viêm phổi do nấm, vì ức chế miễn dịch, nhiễm khuẩn huyết là có thể đe dọa tính mạng.

**Bảng 3.** Biểu chứng nhiễm khuẩn ở các bệnh ác tính

Tiền tố	Nguyên nhân	Vị trí nhiễm khuẩn	Tác nhân gây nhiễm khuẩn
Giảm bạch cầu trung tính	Hoá trị liệu, thâm nhiễm tuỷ xương	Nhiễm khuẩn huyết, sốt, viêm phổi, mô mềm, viêm trực tràng, viêm niêm mạc	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermitis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , vi khuẩn yếm khí miệng, vi khuẩn trực tràng.
Ức chế miễn dịch, Giảm lympho, rối loạn chức năng bạch cầu lympho-mono	Hoá trị liệu, prednisone	Viêm phổi, viêm màng não, nhiễm virus lan toả	<i>Pneumocystis carinii</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Mycobacterium</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Strongyloides</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>varicella - zoster virus</i> , <i>Cytomegalovirus</i> , <i>herpes simplex</i> .
Cắt lách	Phân giai đoạn bệnh Hodgkin	Nhiễm khuẩn huyết, sốt, viêm màng não	<i>Pneumococcus</i> , <i>Hemophilus influenzae</i> , màng não cầu
Luồn cathête tĩnh mạch trung tâm	Nuôi dưỡng, hoá trị liệu	Nhiễm khuẩn đường luồn, đường tĩnh mạch, vị trí ra	<i>S.epidermitis</i> , <i>S.aureus</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>P.aeruginosa</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Corynebacterium JK</i> , <i>Streptococcus faecalis</i> , <i>Mycobacterium fortlicutum</i> , <i>Propionibacterium acnes</i> .

Theo Kliegman RM, Mardante KJ, Jenson HB et al (eds). *Nelson Essentials of Pediatrics*, 5<sup>th</sup> ed Philadelphia, WB Saunders, 2006, p733.

Bệnh cơ tim do anthracycline (như doxorubicin, daunorubicin) và suy thận do các tác nhân có chứa platinum cũng là biểu chứng độc có thể đe dọa tính mạng.

Một số tiếp cận phương pháp điều trị mới còn ít áp dụng lâm sàng ung thư trẻ em, như dùng kháng thể đơn dòng đặc hiệu với kháng nguyên u, vaccin u, thuốc kháng mã hoá DNA và RNA, thuốc kháng tạo mạch, sẽ được áp dụng trong tương lai.

## 5. NGUYÊN LÝ PHẪU THUẬT ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TRẺ EM

Phẫu thuật và gây mê nhi khoa không thể thiếu được trong điều trị ung thư trẻ em. Phẫu thuật nhi khoa có vai trò quan trọng trong điều trị và chẩn đoán ung thư trẻ em, nhất là với các khối u đặc. Tùy theo mục đích điều trị, nguyên tắc phẫu thuật ung thư thay đổi tùy tình huống.

Phẫu thuật điều trị là biện pháp điều trị cho hầu hết các khối u đặc. Nguyên tắc chung cho phẫu thuật ung thư là cố gắng cắt bỏ hoàn toàn hay cắt bỏ tối đa khối u, mở rộng tại chỗ nghi có di căn, và

vết hạch khu vực nhằm triệt căn, hạn chế tái phát. Với khối u giai đoạn 1, 2 có thể cắt hết toàn bộ khối u, có thể chỉ 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 hoá trị trước, hoặc xen kẽ. Thời gian sống của bệnh nhân có khối u đặc phụ thuộc rất nhiều vào khối u có thể cắt bỏ hoàn toàn, hay chỉ có thể cắt bỏ được một phần.

Trường hợp bệnh có di căn, không thực hiện được phẫu thuật triệt căn, có thể chỉ thực hiện phẫu thuật tạm thời, có giá trị giảm triệu chứng, giảm đau, nâng cao chất lượng sống của bệnh nhân 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, mở khí quản.

Phẫu thuật ung thư còn có vai trò loại bỏ, 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, cũng như để phân loại bản chất ung thư. Sinh thiết có thể thực hiện bằng kim lớn, sinh thiết mờ, sinh thiết trọn u, trọn hạch, hoặc sinh thiết lạnh trong phẫu thuật.

Với tiến độ của phẫu thuật nội soi, một kỹ thuật phẫu can thiệp tối thiểu, được chỉ định để sinh thiết, cắt bỏ khối u, đánh giá bệnh tồn dư, đánh giá đáp ứng điều trị, giải phóng ổ dính và cắt lách trong ung thư.

## 6. 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 hoá, mặc dầu nhiều khối u được xạ trị có kết quả tốt. Xạ trị được ứng dụng cho một số ung thư không thể thực hiện được bằng phẫu thuật, hoặc phẫu thuật làm ảnh hưởng lớn đến chức năng, hay ung thư bị tái phát sau phẫu thuật. Với tiến bộ kỹ thuật về tập trung tia xạ, phân liều xạ, an thần và bất động tốt hơn, kỹ thuật hiện đại về điều trị proton, xạ trị điều biến liều (IMRT), xạ trị dương được áp dụng phổ biến hơn.

Đối với trẻ em, xạ trị đơn thuần hay phối hợp với các phương pháp điều trị ung thư khác, khi chỉ định cần cân nhắc đặc biệt tới lợi ích và những biến chứng lâu dài tới sự phát triển trẻ em. Cả tế bào bệnh và lành đều có ảnh hưởng với tia ion hoá. Độ nhạy với tia xạ thay đổi tùy 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 tia, các tế bào ở cuối giai đoạn S và G2 có độ nhạy với tia thấp nhất. Nguyên tắc làm tăng hiệu quả của xạ trị là:

- Cải thiện phân bố liều vật lý để tập trung liều tia vào khối u cao hơn mô lành;
- Làm tăng sự khác biệt sinh học về độ nhạy cảm của tế bào khối u và tế bào mô lành.

Do đó trong xạ trị phải quan tâm đến trường chiếu, xạ trị từ bên ngoài hay xạ trị áp sát, tốc độ liều (Gy trên phút) và phân liều. Hầu hết các qui trình xạ trị thường yêu cầu điều trị 5 ngày/tuần, trong 4-7 tuần lễ, phụ thuộc vào liều cần thiết

để kiểm soát khối u và bảo đảm mô lành trong trường chiếu.

Các tác dụng bất lợi của xạ trị thường ít hơn với hoá 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.

## 7. ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ

Chuẩn hoá các tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị ung thư là rất cần thiết trong quá trình điều trị ung thư, cũng như để so sánh hiệu quả của các phác đồ điều trị. Đánh giá đáp ứng điều trị không phải lúc nào cũng dễ dàng cho các loại ung thư đặc hiệu khác nhau, thường phân ra 4 mức độ đáp ứng.

- Lui bệnh hoàn toàn: Khối u thoái triển hoàn toàn về đại thể; với bệnh lờxêmi không còn nguyên bào (blasts) ở máu ngoại biên, tỷ lệ nguyên bào trong tuỷ dưới 5%.

- Lui bệnh một phần: Khối u thoái triển trên 50%, không có tổn thương mới xuất hiện; với bệnh lờxêmi thì tỷ lệ nguyên bào trong tuỷ còn trên 5% và dưới 25%. Đôi khi mức độ đáp ứng này được phân ra đáp ứng một phần tốt và đáp ứng một phần không tốt.

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

• Bệnh tiến triển: Khối u to hơn và/hay có thêm tổn thương mới trong khi điều trị; với bệnh loxêmi tỷ lệ nguyên bào không thay đổi hay tăng hơn, tình trạng bệnh nhân xấu đi.

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

Trong quá trình điều trị, ngoài theo dõi đáp ứng điều trị phải đánh giá đầy đủ tác dụng bất lợi cấp và mạn tính của biện pháp điều trị và điều trị hỗ trợ thích ứng. Tác dụng bất lợi hay có hại của điều trị xảy ra cấp tính trong quá trình điều trị ung thư là rối loạn chuyển hoá, ức chế tuỷ xương và ức chế miễn dịch (bảng 4).

**Bảng 4.** Các cấp cứu trong ung thư

(Theo Kliegman, Maredante, Jenson et al., eds: *Nelson Essentials of Pediatrics*, 5<sup>th</sup> ed)

Tình trạng	Biểu hiện	Nguyên nhân	Bệnh ác tính	Điều trị
<b>CHUYỂN HOÁ</b>				
Tăng uric máu	Bệnh thận do acid uric, bệnh gút	Hội chứng tiêu u	U lympho Loxêmi	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 Loxêmi	Kayexalate, bicarbonat natri, glucose và insuline
Tăng phosphat máu	Tetani do hạ calci, di căn calci hoá, sợ ánh sáng, ngứa	Hội chứng tiêu u	U lympho Loxêmi	Cung cấp nước, lợi tiểu, ngừng kiềm hoá, uống aluminum hydroxid để gắn phosphat
Giảm natri máu	Cơ giật, ngủ lịm, không có triệu chứng	SIADH, mất nước, muối do nôn	Loxêmi U hệ thần kinh trung ương	Hạn chế nước tự do với SIADH, bổ sung natri
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.
<b>HUYẾT HỌC</b>				
Thiếu máu	Da xanh, mệt mỏi, suy tim	Ức chế tuỷ, thâm nhiễm tuỷ, mất máu	Bệnh có hoá trị liệu	Truyền khối hồng cầu
Giảm tiểu cầu	Xuất huyết	Ức chế hay thâm nhiễm tuỷ	Bệnh có hoá trị liệu	Truyền tiểu cầu
Đông máu rải rác trong mạch	Sốc, xuất huyết	Nhiễm khuẩn, hạ huyết áp, yếu tố u	Loxêmi tiền tuỷ bào, bệnh khác	Huyết tương tươi đông lạnh, tiểu cầu, điều trị nhiễm khuẩn
Giảm bạch cầu hạt trung tính	Nhiễm khuẩn	Ức chế tuỷ, thâm nhiễm tuỷ	Bệnh có hoá trị liệu	Nếu sốt cho kháng sinh phổ rộng, G - CSF nếu cần

Tăng bạch cầu (>50.000/mm <sup>3</sup> )	Xuất huyết, huyết khối, thâm nhiễm phổi, thiếu oxy, hội chứng tiêu u	Ứ trệ bạch cầu, nghẽn mạch	Loxêmi	Gạn bạch cầu, hoá trị liệu
Bệnh ghép chống vật chủ	Viêm da, tiêu chảy, viêm gan	Ức chế tuỷ, ghép tuỷ, sản phẩm máu không chiếu tia	Bệnh có ức chế tuỷ	Corticosteroid, cyclosporine, globulin kháng tế bào tuyến ức
<b>TỔN THƯƠNG CHIẾM CHỖ</b>				
Chèn ép sừng tuỷ sống	Đau + Triệu chứng rễ tuỷ	Di căn cột sống và ngoại tuỷ	U nguyên bào TK, u nguyên bào tuỷ	Corticosteroid, xạ trị, hoá trị, cắt lá đốt sống
Tăng áp lực nội sọ	Cơ giật, hôn mê, nôn, đau đầu, tăng huyết áp, tim đập chậm, liệt TK sọ III, VI	U não tiên phát hay di căn	U nguyên bào TK, U tế bào hình sao U thần kinh đệm	Corticosteroid, phenytoin, xạ trị, hoá trị liệu, mở ống não thất.
Hội chứng tĩnh mạch chủ trên	Phù mắt - cổ, tím, lồi mắt, hội chứng Horner	U trung thất trên	U lympho	Hoá trị, xạ trị
Chèn ép khí quản	Suy thở	U trung thất	U lympho	Xạ trị, corticosteroid
SIADH: Syndrome of inappropriate antidiuretic secretion				

Rối loạn chuyển hoá, hội chứng tiêu u có thể xảy ra sớm trong quá trình điều trị ung thư, do một lượng lớn tế bào u bị tiêu huỷ. Biểu hiện của hội chứng tiêu u (tumor lysis syndrome) là rối loạn chức năng thận do ngưng tụ nhiều tinh thể acid uric trong ống thận; tăng acid uric, creatinin, kali và phosphat máu; giảm calci máu. Hội chứng tiêu u thường thấy trong điều trị bệnh loxêmi, u lympho

(đặc biệt là u lympho Burkitt) và các trường hợp khối u đặc lớn như u nguyên bào gan, u tế bào mầm và u nguyên bào thần kinh. Vì thế ngay khi bắt đầu điều trị nên xét nghiệm acid uric, creatinin máu; cho bệnh nhân allopurinol (chất ức chế xanthine oxidase) và cung cấp đầy đủ nước.

Hầu hết các thuốc điều trị ung thư đều có tác dụng phụ bất lợi.

**Bảng 5.** Tác dụng phụ bất lợi của các thuốc hoá trị ung thư

Thuốc	Tác dụng phụ phổ biến	Tác dụng phụ ít phổ biến
<b>Chống chuyển hoá</b>		
Methotrexate	Ức chế tuỷ, viêm niêm mạc, viêm gan, viêm da	Độc thần kinh, loãng xương, viêm phổi, xơ gan
Cytarabin (Ara-C)	Ức chế tuỷ, buồn nôn và nôn	Viêm niêm mạc, viêm gan, độc thần kinh khi tiêm tuỷ sống
6-Thioguanine	Ức chế tuỷ	Nôn và buồn nôn
6-Mercaptopurin	Ức chế tuỷ, buồn nôn và nôn, đau bụng, viêm gan	Viêm niêm mạc
5-Azacytidine	Buồn nôn và nôn, ức chế tuỷ	Viêm gan
5-Fluorouracil	Ức chế tuỷ, buồn nôn và nôn, chán ăn, viêm niêm mạc	Viêm da, rụng tóc, sắc tố da, thất điều tiểu não
<b>Alkyl hoá</b>		
Cyclophosphamide, ifosfamide	Ức chế tuỷ, 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 tuỷ	Viêm niêm mạc, rụng tóc
Chlorambucil	Ức chế tuỷ	Buồn nôn và nôn, viêm gan
Melphalan	Ức chế tuỷ	Chán ăn, buồn nôn và nôn
Busulfan	Ức chế tuỷ	Buồn nôn và nôn, rụng tóc, tăng sắc tố, viêm phổi
<b>Kháng sinh</b>		
Doxorubicin, idarubicin, daunorubicin	Ức chế tuỷ, buồn nôn và nôn, rụng tóc, viêm niêm mạc	Bệnh cơ tim
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

<b>Vinca Alkaloid</b>		
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
<b>Thuốc khác</b>		
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 muộn, 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

Phần lớn chế độ hoá trị liệu có tác dụng bất lợi ức chế tuỷ xương, cần được điều trị hỗ trợ kịp thời. Với bệnh nhân thiếu máu phải được điều trị truyền khối hồng cầu. Với bệnh nhân 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 tia để đề phòng bệnh ghép chống vật chủ. Trường hợp có giảm bạch cầu hạt (dưới 500/mm<sup>3</sup>) để có nguy cơ bị nhiễm khuẩn nặng, cho nên những bệnh nhân sốt giảm bạch cầu hạt cần được điều trị nội trú bệnh viện, sử dụng kháng sinh phổ rộng tĩnh mạch theo kinh nghiệm, theo kết quả cấy máu, cấy nước tiểu, hay ổ nhiễm khuẩn thấy rõ, tới khi hết sốt và bạch cầu hạt tăng lên. Nếu điều trị kháng sinh trên một tuần lễ, sốt vẫn không hết cần tìm nhiễm khuẩn do nấm. Ở bệnh nhân ức chế miễn dịch, dễ bị nhiễm *Candida* và *Aspergillus*. 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.

Tình trạng ức chế miễn dịch ở bệnh nhân ung thư hay điều trị hoá chất dễ bị nhiễm virus, ngay cả virus có khả năng gây bệnh thấp, do đó tránh tiêm chủng vacxin virus sống cho những bệnh nhân này. Với bệnh nhân đang hoá trị liệu có phơi nhiễm với thủy đậu phải cho tiêm globulin miễn dịch *varicella - zoster*; nếu có biểu hiện lâm sàng thủy đậu, phải cho nhập viện để điều trị acyclovir tĩnh mạch.

Bệnh nhân ung thư và điều trị ung thư thường mất trên 10% trọng lượng cơ thể, dễ bị thiếu dinh dưỡng. Nguyên do có thể do chán ăn, buồn nôn và nôn, viêm miệng, chiếu tia vùng bụng hay vùng đầu - cổ, xạ trị toàn thân, hoá trị tăng cường liều cao trước khi ghép tuỷ. Do đó phải tăng cường dinh dưỡng cho bệnh nhân ung thư, qua đường miệng hay đường tĩnh mạch.

Trong điều trị hỗ trợ còn phải đặc biệt quan tâm chống đau cho bệnh nhân. Tổ chức y tế thế giới đã có khuyến cáo rất hữu ích trong chăm sóc chống đau cho bệnh nhân ung thư.

**9. ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG BẤT LỢI MẠN TÍNH, DI CHỨNG MUỘN**

Các phương pháp điều trị ung thư có hiệu quả chữa khỏi bệnh, lui bệnh song cũng cần lưu ý có thể gây tổn thương mô lành, để lại những di chứng muộn, trong điều trị phải cố gắng tránh, hạn chế những tác dụng mạn tính này. Hậu quả muộn của phương pháp điều trị có thể gây ra những bệnh lý lâu dài sau này.

Phương pháp phẫu thuật cắt bỏ bộ phận bị ung thư có hiệu quả điều trị rất 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

Phương pháp xạ trị loại bỏ tế bào, tổ chức ung thư, song có thể ảnh hưởng không hồi phục một số chức năng của cơ quan bị tổn thương. Nhiều di 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, hay ở chi xạ trị với ở 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.

Hoá 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 ở bệnh nhân điều trị thuốc ankyl hoá (như cyclophosphamide); bệnh cơ tim sau điều trị anthracycline; xơ hoá phổi sau điều trị bleomyein; viêm tụy do asparaginase; rối loạn chức năng thận do ifosfamide, nitrosourea hay platinum; và điếc do cisplatin. Các di chứng này phụ thuộc vào liều thuốc và thường không hồi phục.

Ung thư thứ phát là một hậu quả nghiêm trọng chậm, 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 6.** Di chứng lâu dài của điều trị ung thư

Di chứng	Nguyên nhân điều trị
Ung thư thứ phát	Tiền tố di truyền, xạ trị, thuốc alkyl hoá
Nhiễm khuẩn huyết	Cắt lách
Độc với gan	Methotrexate, 6 - mercaptopurine, xạ trị
Cột chi	Phẫu thuật sarcom xương
Vẹo cột sống	Xạ trị, phẫu thuật
Hoại tử xương (háng)	Corticosteroid, methotrexate
Rối loạn chức năng phổi (xơ hoá 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 vùng sọ, methotrexate
Vô sinh	Thuốc alkyl hoá, xạ trị
Rối loạn tuyến yên	Xạ trị vùng sọ
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, điều trị thích hợp (bảng 7).

**Bảng 7.** Hướng dẫn theo dõi các tác dụng muộn của hoá trị liệu

Hệ thống	Thuốc sử dụng	Tác dụng muộn	Hướng dẫn theo dõi
Thần kinh trung ương	Hoá trị liệu tiêm tuỷ sống Methotrexate liều cao	Rối loạn chức năng nhận thức Bệnh não trắng	Đánh giá nhận thức Đánh giá thần kinh
Tim	Anthracycline	Bệnh cơ tim Rối loạn nhịp tim	Điện tâm đồ, siêu âm
Thính giác	Platinum	Điếc	Đánh giá thính lực
Phổi	Bleomycin Nitrosurea	Bệnh phổi cơ thắt	Nghiệm pháp chức năng phổi
Tiết niệu	Cyclophosphamide Ifosfamide	Viêm bàng quang chảy máu mạn Ung thư bàng quang thứ phát	Phân tích nước tiểu
Gan	Methotrexate Thioquanine Mercaptopurine Dactinomycin Busulfan	Rối loạn chức năng gan Bệnh nghẽn tĩnh mạch (Dactinomycin, busulfan, thioguanine)	Xét nghiệm chức năng gan Siêu âm doppler
Thận	Platinum Methotrexate liều cao Ifosfamide	Suy thận Mất điện giải qua thận	Phân tích nước tiểu Xét nghiệm chức năng thận Creatinin
Sinh dục	Chất alkyl hoá Nitrosurea	Suy buồng trứng, kinh nguyệt sớm. Suy tinh hoàn, rối loạn chức năng tế bào Leydig	LH, FSH Estradiol hay testosterone Tư vấn sinh sản hay đánh giá nội tiết Đánh giá phụ khoa Phân tích tinh trùng Phân giai đoạn Tanner Tiền sử kinh nguyệt Xét nghiệm huyết học
Ung thư thứ phát	Chất alkyl hoá Mechlorethamine Ức chế topoisomerase II Platinum Cyclophosphamide	Lơxêmi Carcinom bàng quang	Phân tích nước tiểu

Theo Friedman DI, Meadows AT. Late effects of Childhood Cancer Therapy. *Pediatr Clin North Am* 2002; 49: 1085.

## 10. CHĂM SÓC GIẢM BỆNH TẠM THỜI

Một nguyên tắc được áp dụng trong điều trị ung thư trẻ em là chăm sóc giảm bệnh tạm thời (Palliative care) cho bệnh nhân, bao gồm giảm đau, giảm mức độ phải chịu đựng, chăm sóc tâm lý.

Ở mọi giai đoạn ung thư, bệnh nhân đều có đau, có thể 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 chống đau của Tổ

chức Y tế thế giới, theo nguyên tắc lựa chọn thuốc giảm đau thích hợp, liều lượng thích ứng, đường dùng thuốc phù hợp, phác đồ phòng đau kéo dài, giảm đau cấp tính, cũng như quan tâm đến tác dụng phụ của thuốc.

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 mọi người bệnh và gia đình bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị. 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 hoá và đạo đức.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

**1. Balis FM, Holconberg JS, and Blaney SM:** General Principles of chemotherapy. In Pizzo PA, Poplack DG (editors): *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 4<sup>th</sup> edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Winkins, 2002, pp 237 - 308.

**2. Bernotein ML, Reaman GH, Hirschfeld S:** Developmental therapeutics in childhood cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001; 1: 631 - 55.

**3. Blatt J, Dreyer A:** Late effects of childhood cancer and its treatment. In Pizzo PA, Poplack DG (editors): *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 4<sup>th</sup> edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Winkins, 2002, pp 1431 - 61.

**4. Bleyer A.** Principles of treatment of childhood cancer. In Behrman, Kliegman, and Jenson and Stanton (editors): *Nelson Textbook of Pediatrics*, 18<sup>th</sup> edition, Saunders 2007, pp: 2108-2116.

**5. Bradlyn AS:** Health - related quality of life in pediatric oncology; current status and future challenges. *J Pediatr Oncol Nurs* 2004; 21: 137-140.

**6. Brenner MK:** Gene Transfer and the Treatment of Pediatric Malignancy. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds, *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 4<sup>th</sup>ed, Philadelphia, Lippincott Williams, 2002, pp: 453-464.

**7. Cheung NKV and Rooney CM:** Principles

of Immune and Cellular Therapy. In: Pizzo PA, Poplack DG eds, *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 4<sup>th</sup> ed, Philadelphia, Lippincott Williams 2002, pp: 381-408.

**8. Coppes M, Tubergen DG, Arceci RJ:** Pediatric oncology in the 21st century: I and II. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001; 15: 631 - 910.

**9. Dickerman JD:** The late effects of childhood cancer therapy. *Pediatrics* 2007; 119: 554-568.

**10. Fallon M, Hanks, Cherny N:** Principles of control of cancer pain. *BMJ* 2006; 332: 1022-1024.

**11. Guinan EC, Krance RA and Lehmann LE:** Stem cell transplantation in pediatric oncology. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds, *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 4<sup>th</sup> ed, Philadelphia, Lippincott Williams 2002, pp: 429-452.

**12. Krause DS, Van Etten R:** Tyrosine Kinases as targets for cancer therapy *N Engl J Med* 2005; 353: 172-187.

**13. Makin G, Meyer S:** Principles of Therapy in Oncology. In: Neil Pater Helms, Roselind Smyth, Stuart Logan (eds), *Forfar & Arneil's Textbook of Pediatrics*, 7<sup>th</sup> ed, 2008: 999-1005.

**14. Patenaude AF, Kupst MJ:** Psychosocial functioning in pediatric cancer. *J Pediatr Psychol* 2005; 30: 9-27.

**15. Shamberger RC, Jaksic T and Ziegler MM:** general of surgery. In Pizzo PA, Poplack DG (editors): *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 4<sup>th</sup> edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Winkins, 2006, 405-420

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