

UNG THƯ GAN NGUYÊN PHÁT

Mục tiêu

1. Kể được các yếu tố bệnh nguyên và yếu tố nguy cơ của ung thư gan nguyên phát.
2. Trình bày được các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của ung thư gan nguyên phát.
3. Kể được các phương pháp điều trị ngoại khoa và không phải ngoại khoa của ung thư gan nguyên phát
4. Trình bày được chỉ định, cơ chế và nguyên tắc điều trị ung thư gan nguyên phát bằng cách tiêm cồn tuyệt đối và gây tắc mạch bằng hóa chất

Nội dung

I. ĐẠI CƯƠNG

Đứng hàng thứ 4 trong các loại ung thư trên thế giới.

Trung quốc, Đông nam Á: đứng hàng đầu ở nam giới.

Miền Bắc VN: đứng thứ 3 trong các loại ung thư.

TP Hồ Chí Minh: đứng thứ 1 ở nam và thứ 5 ở nữ.

Đông nam Á: có tần suất cao, liên quan nhiễm virus viêm gan B.

Tiên lượng xấu, tỷ lệ sống sót sau 5 năm dưới 3%.

Các thể tổ chức học thường gặp là:

Ung thư biểu mô tế bào gan (Hepato-cellular Carcinoma)

Ung thư biểu mô đường mật (Cholangio-cellular Carcinoma).

Các loại khác: Ung thư nguyên bào gan, Angiosarcome

II. BỆNH NGUYÊN VÀ YẾU TỐ NGUY CƠ

1. Virus viêm gan B

Tần suất UTG ở người HBsAg (+) > 200 lần so với người HBsAg(-).

Tần suất HBsAg ở UTG > 6-20 lần dân số nói chung (Châu Á: 60-80%).

Protein X trên genome virus B có lẽ có vai trò trong đột biến gây ung thư.

Vùng dịch tể nhiễm virus viêm gan B cao thì cũng có tần suất ung thư gan cao.

Gây ung thư gan qua 2 cơ chế: trực tiếp và gián tiếp qua trung gian xơ gan

2. Virus viêm gan C

Các nghiên cứu về sinh học phân tử, sử dụng RT-PCR, đã cho phép phát hiện ARN của virus C trong 50-70% huyết thanh và trong 55-100% tổ chức gan ở những bệnh nhân UTBMTBG và không có HBsAg.

90% ung thư gan liên quan với virus C xuất hiện trên một nền gan xơ

Những bệnh nhân ung thư gan có Anti-HCV dương tính (có hoặc không có HBsAg) thường có các thương tổn gan nặng hơn (70% xơ gan, trong đó 60-70% thuộc Child B hoặc C) so với những bệnh nhân chỉ có HBsAg dương tính (50% xơ gan, trong đó 65% thuộc Child A) và gan thường có nhiều khối u hơn

3. *Xơ gan*: do bất kỳ nguyên nhân nào.

4. *Aflatoxin B1*: độc tố nấm mốc (*Aspergillus*), thường gặp trong đậu phụng mốc; được chứng minh là chất gây ung thư gan ở chuột, gia cầm

Vai trò sinh ung thư có lẽ qua trung gian chất chuyển hóa là Epoxide gắn vào các acid nucleic và thay đổi sự sao mã ADN.

Tương tác với protein 53 đột biến.

5. *Các yếu tố khác*

5.1. Rượu: có lẽ thúc đẩy quá trình sinh ung thư

5.2. Nội tiết tố nam Androgen, thuốc ngừa thai uống.

5.3. Hóa chất (Thorotrast),

5.4. Ký sinh trùng (*Schistosoma japonicum*, *Sch. mansoni*, *clonorchis sinensis*)

5.5. Thiếu alpha 1-antitrypsin, thường gặp ở các kiểu hình ZZ và MZ.

5.6. Nhiễm huyết thiết tố (Hémochromatose), H/c Budd-Chiari.

III. TRIỆU CHỨNG

1. *Triệu chứng cơ năng và toàn thân*

1.1. Đau bụng: thường gặp, cảm giác nặng tức hạ sườn phải, lan sau lưng, hiếm khi đau dữ dội.

1.2. Rối loạn tiêu hóa: chán ăn, buồn nôn, nôn, đi chầy.

1.3. Sốt: liên tục, dao động.

1.4. Gầy sút rõ ở giai đoạn muộn.

2. *Triệu chứng thực thể*

2.1. Gan lớn: nhìn thấy hoặc sờ thấy dưới bờ sườn phải, cứng, bề mặt không đều, đau nhiều hoặc ít, có khi cố định không di động theo nhịp thở. Có khi gan lớn vượt quá đường giữa.

2.2. Vàng da: chủ yếu do chèn ép đường mật trong gan.

2.3. Báng: ít hoặc nhiều, có thể gặp báng máu, tái tạo nhanh sau chọc tháo.

2.4. Nghe: tiếng thổi trên vùng gan

3. *Sinh học*

3.1. Công thức máu: thiếu máu, cá biệt có khi có đa hồng cầu.

3.2. Tốc độ lắng máu tăng tăng

3.3. Chức năng gan: chỉ rối loạn trong ung thư gan trên nền xơ gan hoặc khi khối U chiếm trên 75% thể tích gan.

Enzyme gan: Phosphatase kiềm, gamma GT, 5' Nucléotidase, Alpha-2 Globulin, SGOT thường cao hơn SGPT.

3.4. Các chất chỉ điểm ung thư

3.4.1. Alpha Foeto Protein (AFP)

Là một Glycoprotein do gan phôi sản xuất, giảm 3 tuần sau sinh, nồng độ ở người trưởng thành khoảng 4-10 ng/ml.

khi AFP > 1000ng/ml: hầu như chắc chắn ung thư gan nguyên phát.

Tăng nhẹ trong u quái buồng trứng, tinh hoàn, một số ung thư tiêu hóa, viêm gan hoại tử AFP có ái lực Lectin (AFP - L3) mới được tìm ra, đặc hiệu hơn AFP nhưng kỹ thuật xét nghiệm phức tạp.

Nếu không có điều kiện định lượng, có thể định tính AFP bằng phương pháp miễn dịch khuếch tán (Ouchterlony).

3.4.2. DCP (Descarboxy Prothrombin hay PIVKA-II) dương tính ở 70% bệnh nhân ung thư gan nguyên phát và khoảng 50% ở những bệnh nhân ung thư gan có AFP bình thường.

3.4.3. Alpha L-Fucosidase: enzyme này tăng cao trong ung thư gan nguyên phát, với độ đặc hiệu 90% và độ nhạy khoảng 75%, cũng tăng trong u gan lành tính.

4. *Thăm dò hình ảnh*

4.1. Siêu âm

Một hoặc nhiều khối (nodule) trong gan.

Echo giàu, nghèo, hỗn hợp, dạng khảm

Xô đẩy mạch máu, đường mật (bending sign), viền giảm âm chung quanh

Tăng sinh mạch máu trong u, thường có huyết khối trong tĩnh mạch cửa.

4.2. Chụp cắt lớp tỷ trọng: một /nhiều khối giảm mật độ (hypodense), bắt thuốc không đều, giúp hướng dẫn chọc hút, sinh thiết.

4.3. Chụp động mạch

Xét nghiệm cơ bản tiền phẫu, giúp xác định vị trí, tưới máu, khả năng cắt bỏ u qua trung gian một Catheter luôn vào vào động mạch thân tạng

Hình ảnh búi tăng sinh mạch máu (thì động mạch)

Tưới máu tổ chức lộn xộn, hồ mạch máu (thì nhu mô)

luồng máu tĩnh mạch về sớm (thì tĩnh mạch)

5. *Giải phẫu bệnh*

5.1. Sinh thiết: sinh thiết dưới sự hướng dẫn của siêu âm, CT scan hoặc soi ổ bụng

Sinh thiết: chính xác nhưng dễ chảy máu.

5.2. Chọc hút kim nhỏ: ít biến chứng, nhưng độ chính xác và độ nhạy thấp hơn sinh thiết.

IV. CÁC HỘI CHỨNG CẬN UNG THƯ

1. Hạ đường máu: do tế bào u tiết yếu tố có hoạt tính tương tự Insulin.

2. Tăng Calci máu: do u tiết yếu tố giống hormon cận giáp.

3. Đa hồng cầu: do u tiết yếu tố tương tự Erythropoietine

4. Yếu tố V bình thường nghịch lý

V. TIẾN TRIỂN & BIẾN CHỨNG

1. Tiến triển: thường là nặng, tiên lượng xấu, tử vong 6-12 tháng

2. Các biến chứng:

2.1. Báng ung thư:

2.2. Vàng da: chèn ép đường mật trong gan

2.3. Xuất huyết

- Xuất huyết tiêu hóa cao: huyết khối cửa

- Phức mạc: vỡ nhân ung thư

2.4. Chèn ép tĩnh mạch trên gan hoặc tĩnh mạch chủ dưới

2.5. Di căn: trong gan, phổi, màng phổi, xương, hạch, não.

VI. CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

1. *Gan đau kèm sốt*

1.1. Áp xe gan

1.2. Sán lá gan: yếu tố dịch tễ + tăng bạch cầu ái toan + huyết thanh chẩn đoán

2. *Vàng da*

2.1. Do u chèn ép: Gan và túi mật lớn, phân biệt nhờ siêu âm.

2.2. Viêm gan: giai đoạn tiền vàng da, SGPT tăng rất cao, các chỉ điểm huyết thanh của virus viêm gan và thăm dò hình ảnh.

3. *U hạ sườn phải*

3.1. Viêm gan mạn

3.2. Kén gan, Adenome, lymphosarcome,

3.3. K gan thứ phát: Tìm ung thư nguyên phát, Alpha FP bình thường, tổ chức học

VII. ĐIỀU TRỊ

1. *Điều trị ngoại khoa*

1.1. Phẫu thuật cắt bỏ khối u

Phẫu thuật cắt gan vẫn là phương pháp điều trị triệt để nhất đối với ung thư gan nguyên phát.

* Chỉ định

Thường chỉ định phẫu thuật được áp dụng cho các bệnh nhân ung thư gan giai đoạn I, II và IIIA.

- Một số tiêu chuẩn thường được xét trong chỉ định cắt gan

+ Kích thước dưới 5 cm

+ Một thùy

+ Khối u có vỏ

* Chống chỉ định phẫu thuật

- Chức năng gan kém do xơ gan

- Khối u xâm lấn ở cả hai thùy gan

- Khối u xâm lấn hoặc làm tắc ống gan chung

- Khối u xâm lấn tĩnh mạch chủ dưới

- Huyết khối tĩnh mạch cửa

- Xâm lấn hạch lympho

-Di căn xa (thường gặp là phổi và xương)

Ngay sau phẫu thuật, sự tái phát khối u là có thể xảy ra, có khi cần cắt bỏ lần 2 hoặc thậm chí lần 3. Khoảng cách an toàn cần có tối thiểu là 1 cm cách tổ chức u.

Ở Việt Nam, GS Tôn thất Tùng đã thực hiện từ những năm 70, phẫu thuật những u nhỏ đơn độc, sau đó nâng đỡ miễn dịch bằng LH1 cho kết quả tốt. Kỹ thuật này thường áp dụng cho u đơn độc có kích thước dưới 5cm, tuổi dưới 70. Chức năng gan còn lại là yếu tố chính quyết định tiên lượng, thường cắt theo thùy hoặc phân thùy.

Ở Nhật, tử vong sau mổ là 3 - 11%, sống trên 3 năm là 46%. Kết quả tốt nhất khi u dưới 2cm, tỉ lệ sống trên 5 năm là 60, 5%.

Ở Pháp, Bismuth thực hiện 35 trường hợp từ 1970-1984 tỉ lệ sống trên 2 năm là 32%. Thời gian sống còn tùy thuộc vào chỉ số Child-Pudg trên 3 năm là 51% cho Child A, 12% cho B và C.

Biến chứng: Các biến chứng thường gặp sau mổ cắt gan là chảy máu, nhiễm khuẩn, báng và suy gan. Hiếm hơn là dò đường mật.

1.2. Ghép gan

Lợi ích chính của phương pháp này là loại bỏ tất cả phần ung thư và các tổn thương trước nó, loại bỏ nguy cơ do tăng áp lực cửa, vẫn còn nguy cơ tái phát viêm gan trên gan ghép. Kết quả ở Hannover cho thấy thời gian sống trên 3 năm là 15%, ở Pittsburgh với u nhỏ đơn độc thì sống trên 5 năm là 45%.

Các trường hợp chỉ có một u dưới 5 cm hoặc có dưới 3 u nhỏ hơn 3 cm thì tiên lượng sau ghép rất tốt, gần giống như các bệnh nhân ghép tạng khác do các lý do không phải ung thư.

2. Điều trị không ngoại khoa

2.1. Tiêm cồn tuyệt đối qua da trực tiếp vào khối u dưới sự hướng dẫn của siêu âm

Năm 1982, lần đầu tiên ở Nhật bản, các tác giả Ebara M và Okuda K... đã nghiên cứu phương pháp điều trị UTBMTBG bằng phương pháp tiêm Ethanol vào khối u gan và thu được kết quả khả quan. Sau đó đã có nhiều nghiên cứu ở Pháp, Ý, Trung Quốc...với các kết quả tốt.

* Cơ chế: Ethanol gây ra huyết khối động mạch trong u, từ đó gây ra một sự hoại tử đông khối u và tình trạng thiếu máu cục bộ khối u.

* Chỉ định

- Các bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định là UTBMTBG
- Số lượng khối u không quá 3 khối, tất cả đều là u có vỏ bọc
- Kích thước u thường nhỏ dưới 5 cm, thực tế kích thước tùy thuộc số lượng khối u ($1 u \leq 12$ cm, $2 u \leq 6$ cm, $3 u \leq 4$ cm).
- Phân độ Child-Pugh A và B; Tỷ Prothrombin trên 60%.

* Phương pháp

Phương tiện, dụng cụ:

- Kỹ thuật tiêm ethanol được thực hiện dưới sự hướng dẫn của siêu âm hoặc CT Scan.
- Kim tiêm Chiba hoặc Terumo: 0, 7-0, 9 X 7-15 cm.
- Ethanol tuyệt đối: 99, 8 %, đóng ống 5 cc.
- Lidocain 1%, thuốc giảm đau, dụng cụ sát trùng.

* Kỹ thuật

- Xác định khối u gan cần chọc dưới siêu âm hoặc CT Scan
- Xác định vị trí chọc kim, gây tê
- Chọc kim qua da vào trung tâm khối u dưới sự hướng dẫn của siêu âm hoặc CT scan
- Tiêm chậm Ethanol vào khối u, vừa tiêm vừa quan sát sự khuếch tán Ethanol tại chỗ
- Rút kim ra sát vỏ gan, thay ống tiêm có lidocain để gây tê vỏ gan
- Rút kim, băng tại chỗ.
- Liều lượng: 1-2 vị trí tiêm/một lần x 2 lần mỗi tuần; Mỗi lần tiêm 2-12 cc.

Tổng liều Ethanol phải tiêm được tính theo công thức Sugiura N (Nhật Bản) 1983

$$V = 4/3 (r + 0.5)^3.$$

Trong đó: V là tổng liều Ethanol

R: bán kính khối u

Kết quả sơ bộ của một số nghiên cứu: theo nhiều nghiên cứu của nhiều tác giả ngoài nước (Livraghi, Ebara...) và trong nước (Mai Hồng Bằng) thì kết quả rất khả quan, tỷ lệ sống thêm sau 3 năm là 71% (Child A), và 41% (Child B), một số bệnh nhân sống trên 7 năm. Phần lớn bệnh nhân cải thiện tốt về lâm sàng, AFP giảm rõ, tỷ lệ khối u hoại tử hoàn toàn trên siêu âm là hơn 60%. Kỹ thuật này còn có thể giúp điều trị cầm máu trong trường hợp vỡ khối ung thư gan.

2.2. Phương pháp gây tắc mạch

Phương pháp gây tắc mạch được sử dụng lần đầu tiên vào năm 1975 tại Mỹ. Nakamura đã điều trị gây tắc mạch cho 200 bệnh nhân ung thư gan nguyên phát và cho tỷ lệ sống thêm 2 tháng, 12 tháng và 24 tháng tương ứng là 71%, 48, 1% và 20, 8%. Nhóm gây tắc mạch có phối hợp với lipiodol có thời gian sống thêm dài hơn có ý nghĩa

* Cơ chế

Bình thường, gan nhận 2 nguồn máu cung cấp là động mạch gan và tĩnh mạch cửa, trong đó các khối u nhận máu chủ yếu từ động mạch gan, do đó việc gây tắc mạch bằng cách tiêm vào nhánh động mạch chọn lọc nuôi dưỡng khối u sẽ góp phần gây hoại tử khối u nhưng không gián đoạn sự tưới máu đối với gan lành. Việc phối hợp tác dụng gây thiếu máu hoại tử với tác dụng của các hóa chất chống ung thư sẽ làm tăng tác dụng điều trị.

* Các kỹ thuật gây tắc mạch

- + Bít tắt động mạch gan chọn lọc bằng mảnh bọt bề gelatin, đưa vào nhánh động mạch nuôi dưỡng u thông qua động mạch đùi và động mạch thân tạng.
- + Bít tắc động mạch gan siêu chọn lọc
- + Bít tắc động mạch gan kết hợp tiêm hóa chất chống u (TACE), các hoá chất thường dùng là doxorubicine, cisplatin...
- + Bít tắc động mạch gan bằng hóa dầu (TOCE)

Tác dụng phụ sau bít tắt là: sốt, đau bụng, nôn, báng, hôn mê gan, tăng transaminase.

Ngoài ra có thể gây biến chứng tắc mạch ngoài gan hoặc gây áp xe hóa.

Các kỹ thuật này có thể lập lại sau một khoảng thời gian từ 3-6 tháng.

* Chỉ định

- + Các khối u gan không phẫu thuật cắt bỏ được
- + Điều trị cấp cứu xuất huyết phúc mạc do vỡ khối u gan
- + Gây tắc mạch trước mổ để làm giảm kích thước khối u và tăng thời gian sống thêm sau mổ.
- + Trong mọi trường hợp, tĩnh mạch cửa không được có huyết khối

2.3. Các điều trị tạm thời khác

* Phóng xạ trị liệu

Trước đây điều trị phóng xạ ngoài cho bệnh nhân ung thư gan nguyên phát đã được sử dụng. Nhưng do kết quả hạn chế nên hiện nay ít được chỉ định. Những chất phóng xạ được sử dụng là I131-antiferritin, kháng thể đơn clon gắn I 131-anti HCC. Hiện nay ở châu Âu cũng có nghiên cứu điều trị tia xạ chọn lọc vào khối u với kết quả ban đầu có kéo dài thời gian sống thêm của bệnh nhân.

* Hóa trị liệu

Các hóa chất thường được sử dụng là 5 FU, cisplatin, doxorubicin, Mitomycine C...

Đường sử dụng phong phú: uống, tiêm tĩnh mạch, tiêm vào dây chằng tròn, tĩnh mạch cửa...

* Miễn dịch trị liệu

Các phương tiện miễn dịch thường được sử dụng là phương tiện có nguồn gốc vi sinh vật (BCG, corynebacterium, ..), hóa chất (levamisole, Isoprinosin...) hoặc nhóm Cytokin (IL2, IFN-beta, IFN-gamma...). Tuy nhiên không có phương pháp nào hoàn toàn đặc hiệu.

Một số tác giả đề nghị tiêm BCG dưới vỏ gan sau khi cắt bỏ khối u với hy vọng tăng miễn dịch không đặc hiệu. Lai và cộng sự sử dụng phối hợp Doxorubicine + IFN-alpha 2 cho thấy có giảm kích thước u, giảm các biến chứng so với nhóm chứng.

Kỹ thuật chuyển gen: đưa các gen trị liệu đặc hiệu đến tiêu diệt các tế bào ác tính nhưng không làm thương tổn tổ chức gan lành. Các vectơ virus như adenovirus thường được sử dụng. Các kháng thể đơn dòng phản ứng với khối u cũng đã được sử dụng để phân bố các gen đến các tế bào ung thư.

* Tamoxifene

Sự phụ thuộc kích thước và sự hiện diện của thụ thể nội tiết trong ung thư gan, gợi ý cho sự phát triển của u là do kích thích tố, tuy nhiên nghiên cứu sơ bộ với Tamoxifen cho kết quả còn tranh cãi.

* Nhiệt trị liệu

Thường dùng sóng cao tần (radio frequency ablation:RFA) phát ra nhiệt năng thông qua một cây kim cắm sẵn trong lòng khối u, nhiệt độ cao sẽ giúp tiêu huỷ tế bào ung thư. Kết quả bước đầu khá tốt.

VIII. KẾT LUẬN

Ung thư gan nguyên phát khá phổ biến ở nước ta, triệu chứng đa dạng và thường khởi phát âm thầm, chẩn đoán phân lớn ở giai đoạn muộn nên điều trị khó khăn, tiên lượng thường rất xấu.

Dự phòng ung thư gan chủ yếu dựa vào tiêm chủng phòng virus viêm gan B và điều trị các bệnh viêm gan mạn do virus.