UNG THƯ GAN

ĐẠI CƯƠNG

Ung thư gan nguyên phát gồm 2 loại lớn là ung thư biểu mô tế bào gan và ung thư nguyên bào gan, trong đó ung thư biểu mô tế bào gan hay gặp hơn.

Ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) là tổn thương ác tính của các tế bào biểu mô nhu mô gan. Trên thế giới, HCC đứng thứ 5 về tỷ lệ mắc và thứ tư về nguyên nhân tử vong do các bệnh ung thư hằng năm. Tại Việt Nam theo số liệu của GLOBOCAN 2012 tỷ lệ mắc ở nam giới là 21,98/100.000 dân và nữ giới là 5,88/100.000 với xấp xỉ 12.000 ca mới mắc hằng năm.

Nguyên nhân của bệnh có liên quan rõ rệt với virus viêm gan B, viêm gan C, sán lá, vai trò của Aflatoxin, Mycotoxin và rượu. Tại Việt Nam theo số liệu thống kê của Bộ Y Tế có 70% các ca HCC có nhiễm HBV và 7% nhiễm HCV. Chính vì vậy, tiêm vắc xin phòng viêm gan đóng vai trò then chốt trong phòng ung thư gan.

Tốn thương ung thư gan thường xuất hiện trên nền gan xơ làm cho việc điều trị khó khăn và tiên lượng của bệnh nhân ung thư gan xấu đi.

Ung thư nguyên bào gan (ung thư NBG) là ung thư xuất phát từ nguyên bào gan, hay gặp ở trẻ em. Ung thư này không liên quan đến viêm gan B. Nguyên bào gan là tế bào dạng bào thai của gan trẻ em, gần như không biệt hóa. Tính chất không biệt hóa làm cho ung thư NBG phát triển rất nhanh, độ mô học cao nhưng rất nhạy cảm với hóa chất chống ung thư. Đặc điểm trái ngược với ung thư BMTBG gần như không đáp ứng với hóa chất.

Hầu hết ung thư NBG xuất hiện ở trẻ nhỏ, tỷ lệ mắc 11,2 / 1.000.000 trẻ sơ sinh. Trẻ em càng lớn tỷ lệ mắc càng giảm. Bệnh nhân < 4 tuổi chiếm 95%, còn lại 5% là bệnh nhân > 4 tuổi. Thời điểm chẩn đoán bệnh trung bình khoảng 19 tháng tuổi.

Dưới đây chúng ta chủ yếu đề cập đến ung thư biểu mô tế bào gan.

LÂM SÀNG

- Hoàn cảnh phát hiện:

+ Thay đổi tình trạng toàn thân: suy nhược cơ thể, chán ăn, gầy sút, sốt kéo dài;

+ Những dấu hiệu do u chèn ép tại chỗ: đau hạ sườn phải, xuất hiện vàng da hay hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa (tuần hoàn bàng hệ, lách to);

+ Những dấu hiệu của di căn: đau xương, khó thở;

+ Những dấu hiệu của biến chứng hoặc do tình trạng xơ gan kết hợp: cổ chướng, xuất huyết tiêu hóa;

+ Suy gan: hội chứng não gan, phù toàn thân;

+ Phát hiện tình cờ trong quá trình theo dõi định kỳ bệnh xơ gan: xuất hiện khối ở gan, tăng alphafoetoprotein.

- Khám lâm sàng:

+ Đánh giá tình trạng toàn thân: thang điểm PS, mức độ gầy sút cân, sốt;

+ Đánh giá yếu tố nguy cơ: uống rượu bia nhiều, béo phì (gan nhiễm mỡ);

+ Phát hiện triệu chứng gan to, vàng da hay cổ chướng;

+ Tìm những triệu chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa (tuần hoàn bàng hệ, lách to);

+ Tìm những triệu chứng suy chức năng gan (vàng da, phù do giảm áp albumin máu, hồng ban ở lòng bàn tay, sao mạch, ngón tay dùi trống, móng tay trắng, dẹt và có khía);

+ Tìm những triệu chứng của di căn: đau xương mới xuất hiện, tràn dịch màng phổi, khám hạch ngoại vi.

CẬN LÂM SÀNG

3.1. Chẩn đoán hình ảnh

- Siêu âm

Có thể dùng siêu âm thường, siêu âm Doppler màu để phát hiện khối u gan và tình trạng xơ gan. Khả năng phát hiện khá cao với kích thước u ≥ 1 cm. Dấu hiệu quầng giảm siêu âm quanh u tương đối đặc hiệu, nhiều khi có giá trị chẩn đoán tốt hơn CTscan. Bên cạnh phát hiện ung thư, siêu âm còn cho thấy có hay không tình trạng huyết khối tĩnh mạch cửa. Siêu âm có giá trị cao trong các chương trình phát hiệm sớm ung thư BMTBG cho cộng đồng. Siêu âm Doppler màu có giá trị chẩn đoán phân biệt ung thư BMTBG với u máu lành tính của gan.

- CTscan gan

+ 3 thì: thì động mạch, thì nhu mô và thì tĩnh mạch cửa:

+ Trước tiêm: HCC biểu hiện hình ảnh khối u giảm hoặc đồng tỷ trọng.

+ Sau tiêm: dấu hiệu quan trọng nhất gợi ý HCC là hình ảnh khối tăng ngấm thuốc thì động mạch và thải thuốc chậm thì tĩnh mạch cửa.

+ Ở những bệnh nhân xơ gan, một tổn thương dạng khối có tăng sinh mạch, kích thước trên 2 cm gần như luôn là HCC.

+ CT cũng cho phép mô tả các đặc điểm của khối u: số lượng, hình thái, kích thước.

+ Cho phép tìm thấy huyết khối hay dấu hiệu xâm lấn nhánh tĩnh mạch cửa hay tĩnh mạch trên gan.

+ Tìm dấu hiệu xâm lấn hạch vùng, dịch ổ bụng.

- MRI gan mật với tiêm thuốc đối quang từ (gadolinium)

+ MRI có giá trị hơn so với CT trong phát hiện và mô tả những khối tổn thương nốt ở gan, đặc biệt cho phép phân biệt nốt tân tạo và tổn thương ung thư.

+ MRI rất có ích khi chụp CLVT không giúp khẳng định chẩn đoán.

+ Thường cho hình ảnh nốt giảm tín hiệu ở xung T1 (50% trường hợp) và tăng tín hiệu ở xung T2 (80% trường hợp).

+ Tắc tĩnh mạch là một dấu hiệu gợi ý HCC.

3.2. Các xét nghiệm sinh hóa

- Chỉ điểm u αFP:

+ Xét nghiệm AFP rất có giá trị chẩn đoán ung thư BMTBG.

+ Nồng độ AFP > 200 ng/ml được coi là dương tính. Thông thường, khoảng 70% bệnh nhân ung thư BMTBG có nồng độ AFP cao > 3500 ng/ml.

+ Nếu AFP dương tính trong khi bệnh nhân có kháng nguyên bề mặt viêm gan B dương tính (HBsAg+) thì giá trị chẩn đoán càng cao.

+ Trường hợp AFP âm tính nhưng HBsAg + thì không loại trừ chẩn đoán ung thư nếu siêu âm có khối u gan.

+ αFP cũng có thể tăng trong trường hợp u tế bào mầm không phải seminoma hay trong nhiều bệnh lý gan không phải u.

+ Tuy nhiên, xét nghiệm αFP có độ nhạy thấp.

+ Ngưỡng 20 ng/ml được xem là ngưỡng giá trị để sàng lọc.

+ Có giá trị trong theo dõi điều trị HCC có αFP cao trước điều trị

- Đánh giá tình trạng chức năng gan:

+ Tắc mật: GT và phosphatase kiềm, bilirubin máu;

+ Chức năng đông máu (PT, định lượng yếu tố V): PT kéo dài, tăng nồng độ yếu tố V;

+ Giảm albumin máu;

+ Dấu hiệu hủy hoại tế bào gan: định lượng men gan ALT, AST;

+ Đánh giá tình trạng viêm: tăng tốc độ máu lắng, CRP, Beta2globuline máu;

+ Hội chứng cận u có thể kèm theo: đa hồng cầu thứ phát do u tiết erythropoietine, tăng canxi máu, hạ đường huyết;

+ Tìm nguyên nhân của xơ gan: xét nghiệm huyết thanh virus viêm gan B, C, ferritine, định lượng đồng trong máu, tự kháng thể (viêm gan tự miễn);

+ Đánh giá mức độ xơ gan: thang điểm Child Pugh và điểm mô bệnh học (điểm Knodell hay Metavir trong trường hợp viêm gan C);

.3.3. Sinh thiết kim

Sinh thiết kim Menghini dưới hướng dẫn siêu âm được chỉ định khi có khối u nghi ngờ ung thư BMTBG nhưng AFP âm tính. Sinh thiết kim dễ làm, chi phí thấp, kết quả chính xác cao, an toàn khi có biện pháp phòng tránh tai biến chảy máu.

Một số trường hợp đặc biệt, do u nhỏ hoặc vị trí u khó sinh thiết chính xác, có thể chỉ định mổ thăm dò kết hợp với sinh thiết tức thì, chẩn đoán và điều trị trong cùng một cuộc mổ.

3.4. Bilan toàn thân và trước điều trị

CLVT ngực: tìm dấu hiệu di căn phổi,

CLVT não và xạ hình xương: chỉ định khi có dấu hiệu gợi ý,

Tầm soát những ung thư có yếu tố dịch tễ liên quan: nôi soi thực quản dạ dày, soi phế quản…

Bilan đánh giá dinh dưỡng:albumin, prealbumin, cân nặng.

Bilan trước phẫu thuật: trong trường hợp chỉ đinh phẫu thuật cắt gan hay ghép gan, cần có hội chẩn chuyên khoa gây mê và tim mạch (ECG, siêu âm tim, khí máu, đo chức năng hô hấp).

Trường hợp điều trị sorafenib:

Bilan tim mạch:do những tác động lên tim mạch thường có của sorafenib (tìm dấu hiệu của tăng huyết áp, suy tim, bệnh mạch vành) ;

Bilan thận: tổng phân tích nước tiểu (protein niệu, hồng cầu niệu), suy thận (độ thanh thải creatinin).

CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán xác định

Theo hướng dẫn của Bộ Y Tế Việt Nam dựa trên hướng dẫn của The Barcelona Clinic Liver Cancer có bổ sung, chẩn đoán xác định HCC có thể dựa trên 1 trong 3 tiêu chẩn sau:

Hình ảnh khối u + αFP > 400 ng/ml = HCC

Hình ảnh khối u + Giải phẫu bệnh sinh thiết: Ung thư biểu mô tế bào gan = HCC.

αFP tăng (thường trên 200ng/ml) + HbsAg (+) = HCC

Chẩn đoán phân biệt

ung thư BMTBG cần được chẩn đoán phân biệt với một số bệnh hay gặp như áp xe gan, u máu gan lành tính, u nang gan, ung thư đường mật, di căn gan do ung thư dạ dày, đại tràng, trực tràng.

Chẩn đoán giai đoạn (theo UICC 2010)

Khối u nguyên phát của gan (T):

T1: U đơn độc  2 cm chưa xâm lấn mạch máu.

T2: U đơn độc  2 cm có xâm lấn mạch máu hoặc u > 2 cm chưa xâm lấn mạch máu, hoặc nhiều u nhỏ nằm cùng 1 thuỳ gan.

T3: u đơn độc > 2 cm có xâm lấn mạch máu hoặc hoặc nhiều u nhỏ có xâm lấn mạch máu nằm cùng 1 thuỳ, hoặc nhiều u > 2 cm chưa xâm lấn mạch máu nằm cùng 1 thuỳ.

T4: Nhiều khối u không cùng 1 thuỳ, hoặc u xâm lấn tĩnh mạch cửa, tĩnh mạch trên gan, u xâm lấn tổ chức ngoài gan và túi mật, u vỡ lan tràn phúc mạc.

Hạch khu vực (N):

N0: Chưa di căn hạch vùng

N1: Có di căn hạch vùng

Di căn xa (M):

M0: Chưa di căn xa

M1: Có di căn xa

ĐIỀU TRỊ

Nguyên tắc điều trị

- Khi điều trị cần lưu ý

+ Khả năng chẩn đoán ung thư gan (ung thư G) và đặc điểm của ung thư G (hình thái, số luợng, kích thuớc, xâm lấn mạch)

+ Sự lan rộng của u dựa trên các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh.

+ Tình trạng nhu mô gan không u: có xơ không , nếu có làm tăng nặng tình trạng bênh (bệnh tăng nặng do tăng áp lực tĩnh mạch cửa và suy gan kèm theo)

+ Bệnh kèm theo và nhất là thể trạng chung, các yếu tố làm nặng bệnh (u lan rộng vào mạch máu tại chỗ, đặc tính xâm lấn của u , AFP > 1000µg/l hoặc sự tăng nhanh về kích thuớc trên chẩn đoán hình ảnh và hoặc aFP.

- Quyết định điều trị phải đuợc đưa ra trong hội chẩn tiểu ban đa chuyên ngành.

- Mục đích điều trị triệt căn

Ghép gan

Phẫu thuật cắt thuỳ gan hoặc cắt u

- Mục đích điều trị không triệt căn:

Nút hoá chất

Đốt sóng cao tần

Sorafenib

Xạ trị

Điềù trị triệu chứng

- ung thư G đuợc cho là thuộc loại ung thư kháng hoá chất

Các chỉ định cụ thể:

Truờng hợp ung thư G trên nền gan xơ không có di căn:

Child A

ung thư G <5cm hoặc 2-3 nốt <3cm (tiêu chuẩn Milan)

Ghép gan đuợc khuyến cáo nếu không có chống chỉ định (huyết khối thân hoặc nhánh thuỳ của hệ cửa): điều trị ung thư G cả nguyên nhân

Sống thêm 5 năm tới 70%

Nếu bệnh nhân không ghép gan đựoc: phẫu thuật: nếu u một khối, bilirubin máu bình thưòng, các transaminase nhỏ hơn 2 lần giá trị bình thường, không có tăng áp lực tĩnh mạch cửa. Huỷ u qua da bằng cồn hoặc tốt hơn là sóng cao tần: nếu u < 5cm, tiếp cận đuợc bằng chọc duới huớng dẫn siêu âm hoặc cắt lơp, gần hoặc xa rốn gan và đuờng mật lớn và ascite không nhiều

Truờng hợp ung thư G kích thuớc lớn (>5cm hoặc > trên 3 khối)

Ưu tiên nút hoá chất lipiodo

Kĩ thuật: tiêm vào động mạch cấp máu cho u lipiodol chứa hoá chất (muối platin, anthracyclin) gẩy ra tắc mạch

Nút mạch hoá chất la chống chỉ định trong truờng hợp xâm lấn mạch của hoặc đuờng mật lớn

Truờng hợp ung thư G không xâm lấn trên nền gan không xơ

Phẫu thuật sau khi kiểm tra giải phẫu bệnh nhu mô gan không có u

Nếu không cắt đuợc,xem xét nút mạch hoá chất và phá u qua da

Truờng hợp di căn:

Nếu thẻ trạng bệnh nhân tốt: dùng sorafenib:

Sorafenib là nhắm trúng đích đuờng uống nhắm vào các tyrosine kinase đặc biệt là các recepteur VEGFR2, VEGFR3, PDGFR vai trò tăng sinh mạch u

Sorafenib giúp tăng sống thêm toàn bộ ở bệnh nhân di căn nhưng chưa dùng phổ biến

Chỉ định điều trị palliatif với ung thư gan nhiều nốt không cải thiện sau nút mạch hoá chất ở bệnh nhân thể trạng tốt và Child-Pugh A

Tác dụng phụ : tăng huyết áp, protein niệu, ban da, hội chứng tay chân (đỏ và đau gan bàn tay, bàn chân)

Nếu không: điề trị triệu chứng: điều trị đau, chọc dich cổ truớng nhiều lần, điều trị bệnh kèm theo và điều trị mất dinh duỡng

Sơ đồ (dựa vào đánh giá thể trạng)

6. PHÒNG BỆNH:

Nguyên phát:

Vaccin phòng viêm gan B

Tìm cách phòng viêm gan C

Chống nghiện ruọu

Thứ phát:

Theo dõi aFP mỗi 6 tháng (nguỡng 20 ng/ml)

Siêu âm Doppler gan mỗi 6 tháng

Theo dõi bệnh nhân xơ gan và viêm gan mạn tính