

# UNG THƯ GAN NGUYÊN PHÁT

BS Nguyễn Thái Bình

Bộ môn Nội tổng hợp - Trường Đại học Y Hà Nội

Ung thư gan nguyên phát có nhiều loại khác nhau, nhưng hay gặp nhất là ung thư xuất phát từ tế bào gan hay còn gọi là ung thư biểu mô tế bào gan (chiếm gần 90%), sau đó đến ung thư xuất phát từ tế bào đường mật (còn gọi là ung thư đường mật), hiếm gặp hơn là ung thư xuất phát từ các tế bào của tổ chức đệm xung quanh khoảng cửa

Phân loại tổ chức học của ung thư gan nguyên phát chia làm 3 nhóm chính sau:

Typ tế bào	Khối u ác tính
Thể liên bào	<ul style="list-style-type: none"><li>- K biểu mô tế bào gan chiếm 85-90% (hepato cellular carcinoma)</li><li>- K tế bào đường mật (cholangiocarcinome)</li><li>- K tế bào vảy (squamous carcinoma)</li><li>- Cystadenocarcinome</li></ul>
Thể tổ chức đệm	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hemangiosarcome</li><li>- Fibrisarcome</li><li>- Liposarcome</li><li>- Leiomyosarcome</li></ul>
Thể hỗn hợp	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hepatoblastome</li><li>- Carcinomsarcome</li><li>- Thể u hỗn hợp</li></ul>

## Ung thư tế bào gan nguyên phát (HCC)

1. **Dịch tễ học:** ước tính hàng năm có khoảng 1 triệu người bị mắc bệnh trên toàn thế giới. Sự phân bố khác nhau tùy thuộc vào địa lý và chủng tộc. Tại châu Phi và Đông Nam Á tỉ lệ mắc từ 20-150 người/năm/100.000 dân và đây là những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong. Bệnh hay gặp ở nam nhiều hơn nữ với tỷ lệ từ 4-9 nam/ 1 nữ. Tỉ lệ mắc tăng theo tuổi, ở châu Phi lứa tuổi hay gặp nhất là 40 tuổi, ở Đông Nam Á là 50 tuổi. Nguy cơ hàng đầu gây ung thư biểu mô tế bào gan (K gan) là xơ gan. Ở Pháp 9% K gan phát triển trên nền xơ gan và nguy cơ phát triển thành ung thư ở gan

xơ đầu dính hạt to (15-55%) hay gấp hơn hạt nhỏ (3-10%). Tỷ lệ ung thư biểu mô tế bào gan trên gan xơ có liên quan chặt chẽ với nguyên nhân gây xơ gan: 15-25% bệnh nhân xơ gan sau viêm gan B có biến chứng K gan trong khi đó tỷ lệ này là 25 -40,5% đối với xơ gan do viêm gan C và 10 – 20 % do rượu. Xơ gan do nguyên nhân rối loạn chuyển hoá chỉ có 10% biến chứng K gan. Một số độc chất làm tăng nguy cơ gây K gan như aflatoxine, thuốc cản quang thorotrest...

## **2. Giải phẫu bệnh:**

Đại thể: gan to, có một nhân ung thư hoặc nhiều nhân nằm rải rác trong gan. Đối với thể có một nhân thường nằm ở gan phải hoặc nằm sâu trong nhu mô và kích thước thường lớn. Thể nhiều nhân thường là nhân nhỏ, ranh giới không rõ, nằm rải rác hoặc lan toả ở các phân thùy hoặc cả hai thùy gan.

Vi thể: Các tổ chức ung thư từ tế bào gan. Các tế bào ung thư được sắp xếp dưới dạng bè, túi hoặc loạn sản, các tế bào bất thường chứa các bong mỡ hoặc sắc tố mật nhân thô hoặc nhiều nhân bất màu kiềm tính.

## **3. Triệu chứng lâm sàng**

Cho đến nay đã có nhiều tiến bộ về lâm sàng và cận lâm sàng nhưng bệnh nhân K gan thường đến viện ở giai đoạn muộn, điều trị ít hiệu quả, do đó cần phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm, giai đoạn tiền lâm sàng chưa có triệu chứng để điều trị có hiệu quả.

**3.1. Khối u nhỏ:** hầu như không có triệu chứng, bệnh được phát hiện tình cờ bằng siêu âm ổ bụng hoặc xét nghiệm định lượng  $\alpha$ FP tăng. Cả hai xét nghiệm này được xét nghiệm một cách có hệ thống ở những người có nguy cơ cao mắc K gan (những bệnh nhân xơ gan, tổn thương gan mạn). Do đó, hầu như chỉ phát hiện K gan ở giai đoạn sớm ở những nước có nền kinh tế phát triển và mạng lưới y tế phát triển.

**3.2. Khối u lớn:** sẽ có các triệu chứng điển hình như:

- **Toàn thân:** Chán ăn, mệt mỏi, gầy sút, đôi khi có sốt

- **Hội chứng u:**

**Đau hạ sườn phải:** có thể có đau tức âm ỉ lan lên vai phải hoặc những cơn đau dữ dội (thường do hoại tử chảy máu trong khối u, do tụ máu dưới vỏ gan hoặc thrombose tĩnh mạch cửa).

**Khám:** K gan trên gan lành: gan to không đều, mặt không nhẵn, mật độ chắc có thể cứng như đá, gan to nhiều, ấn tức hoặc đau có tính chất lan toả, đôi khi nghe thấy tiếng thổi tâm thu cùng gan, vàng da và xét nghiệm sinh hoá có thể thấy ứ mật. K gan trên nền

gan xơ: ngoài triệu chứng gan to như đã mô tả ở trên còn thấy các triệu chứng của xơ gan như: xạm da, sao mạch, vàng da, phù, cổ trướng, tuần hoàn bàng hệ, lách to...

**Các biểu hiện K gan di căn:** thường nhất là di căn phổi, xương, ngoài da, tim. Những biểu hiện này thường gặp từ 50-60% trường hợp mổ tử thi, rất ít khi có triệu chứng lâm sàng rõ rệt phát hiện được khi bệnh nhân còn sống nếu làm những xét nghiệm tìm sự di căn

**Hội chứng cận ung thư:** rất nhiều triệu chứng cận ung thư ở bệnh nhân K gan nguyên phát, những thay đổi sinh học thường gặp nhất và ít khi có các triệu chứng lâm sàng tương ứng. Hội chứng cận K do tế bào ung thư tiết ra chất giống các hormon (like hormon) có trong cơ thể.

- + **Tăng hồng cầu:** chiếm khoảng 3-12% do tế bào u bài tiết ra chất giống erythropoietine. Vì vậy khi bệnh nhân xơ gan có tăng hồng cầu cần chú ý để tìm K gan.
- + **Tăng calci máu:** thường do di căn xương hơn là hội chứng cận K thực sự. Các tế bào u bài tiết ra chất giống hormon cận giáp hoặc bài tiết chất tiêu xương.
- + **Hạ đường máu:** cơ chế còn nhiều bàn cãi, có thể tăng tiêu thụ đường của khối u hoặc do tế bào ung thư tiết ra một chất giống insulin.
- + **Tăng Cholesterol máu:** chiếm khoảng 38%. Nếu bệnh nhân không có hiện tượng ứ mật mà có tăng cholesterol máu sẽ là dấu hiệu gợi ý để phát hiện K gan phối hợp trên một nền gan xơ.

### 3.3. Xét nghiệm sinh hoá máu:

- **$\alpha$ FP:** bản chất là một glycoprotein có nhiều ở thời kỳ bào thai và giảm dần sau khi trẻ được 1 tháng tuổi. Ở những bệnh nhân K gan,  $\alpha$ FP thường tăng > 500 ng/ml, giá trị này càng cao thì càng chắc chắn. Tuy nhiên có thể  $\alpha$ FP tăng trong một số trường hợp như bệnh gan mạn tính, u bào thai (u buồng trứng, u tinh hoàn)
- **Các xét nghiệm chứng tỏ sự ứ mật:** phosphatase kiềm tăng, GGT tăng.
- **Các xét nghiệm chức năng gan** chỉ biến đổi ở những trường hợp xơ gan ung thư hoá.

### 3.4. Thăm dò hình ảnh

- **Siêu âm gan:** là xét nghiệm thường quy, dễ áp dụng ở mọi cơ sở, có thể phát hiện được những khối u gan rất chính xác, ngoài ra còn có thể phát hiện sự xâm lấn do di căn. Siêu âm doppler đánh giá cấu trúc khối u, mạch máu nuôi dưỡng khối u.

- **Chụp cắt lớp vi tính gan và chụp cộng hưởng từ:** chưa được áp dụng rộng rãi ở mọi tuyến, tuy nhiên các thăm dò này có thể phát hiện được những khối u < 1cm, có thể đánh giá cấu trúc của khối u và sự xâm lấn do u di căn.

+ Nếu phát hiện khối u nhưng  $\alpha\text{FP} < 500 \text{ ng/ml}$  thì cần thiết chọc hút tế bào dưới sự hướng dẫn của siêu âm. Kết quả mô bệnh học sẽ cho biết bản chất của khối u.

+ Nếu  $\alpha\text{FP} > 500 \text{ ng/ml}$ , nhưng không thấy khối u trên siêu âm hoặc chụp cắt lớp vi tính thì cần chụp cộng hưởng từ nếu vẫn không thấy thì cần chụp động mạch gan xem sự cắt cụt của động mạch gan, nhìn thấy hồ máu, giãn mạch máu đó là những hình ảnh có thể giúp xác định chẩn đoán.

#### 4. Chẩn đoán:

- Lâm sàng: dựa vào các triệu chứng như: gan to với các đặc điểm đã mô tả kết hợp với triệu chứng toàn thân và có thể có các triệu chứng của xơ gan

- Xét nghiệm: nồng độ  $\alpha\text{FP}$  tăng >500 ng/ml, siêu âm hoặc chụp cắt lớp có khối
- Tế bào học: tìm thấy tế bào ác tính

#### 5. Các thể lâm sàng:

- Thể giả áp xe: sốt cao gan to, đau nhiều
- Thể vàng da: dễ chẩn đoán nhầm với K đường mật hoặc K tụy
- Thể gan không to: hay gặp trên nền gan xơ

#### 6. Chẩn đoán phân biệt:

- **K gan thứ phát:** thường thứ phát sau K ống tiêu hoá, K phế quản và K vú, thường xuất hiện trên gan lành, không có các bệnh lý gan kèm theo, có triệu chứng của cơ quan đích, siêu âm thường có nhiều khối trong gan

- **Áp xe gan:** thường gan to và đau, có điểm đau chói, có hội chứng nhiễm trùng
- **U gan lành tính hoặc u máu:** không thay đổi thể trạng

Để phân biệt cần định lượng  $\alpha\text{FP}$  và sinh thiết gan hoặc làm tế bào học giúp chẩn đoán xác định

#### 7. Điều trị

Ngày nay có rất nhiều phương pháp điều trị K gan. Có thể phối hợp các phương pháp điều trị nhằm tăng hiệu quả diệt tế bào ung thư gan và kéo dài thời gian sống thêm. Hiệu quả điều trị phụ thuộc kích thước khối u và tình trạng chức năng gan.

- **Ngoại khoa:**

**Ghép gan:** đây là phương pháp điều trị lý tưởng nhất nhưng đòi hỏi phải có các chuyên gia và phải có ngân hàng tạng.

**Cắt bỏ khối u gan:** Áp dụng cho khối u < 5cm trên gan lành hoặc xơ gan ở giai đoạn Child-pugh A. Phẫu thuật ưu tiên cho khối u càng nhỏ trên gan lành đặc biệt ở gan trái.

- **Nội khoa:** thuốc chống ung thư dùng đường toàn thân kết quả rất kém nên rất ít áp dụng. Ngày nay chủ yếu áp dụng các phương pháp điều trị tại chỗ mang lại kết quả khả quan. Một số phương pháp sau đây được áp dụng chủ yếu tại Việt nam như:

+ Tắc mạch hoá dầu chọn lọc động mạch gan: luồn catheter chọn lọc vào động mạch nuôi dưỡng khối u, rồi bơm một chất gây tắc mạch. Khối u bị thiếu máu nuôi dưỡng sẽ bị phá huỷ. Tuy nhiên có thể phối hợp với các phương pháp khác sau khi nút mạch như tiêm cồn, đốt sóng cao tần nhằm tiêu diệt phần tế bào ung thư còn lại. Phương pháp này chỉ áp dụng cho khối u tăng sinh mạch và chưa có huyết khối tĩnh mạch cửa, xơ gan Child C. Phương pháp này có thể tiến hành nhiều lần

+ Tiêm cồn hoặc tiêm acid acetic vào khối u: áp dụng cho khối u gan nhỏ đặc biệt khối < 3 cm. Phương pháp này còn áp dụng cho những bệnh nhân không thể phẫu thuật với khối u < 5 cm và nhìn thấy rõ trên siêu âm. Phương pháp này tiến hành được nhiều lần, rẽ tiền áp dụng được ở những tuyến y tế cơ sở có máy siêu âm. Tiến hành tiêm cồn tuyệt đối vào khối giữa khối u, số lượng cồn và số lần tùy thuộc vào kích thước khối u, có thể tiến hành 1 tuần 2 lần. Phương pháp này có thể phối hợp với phương pháp tắc động mạch gan.

+ Đốt nhiệt sóng cao tần: có thể áp dụng cho những khối u < 7 cm không có tăng sinh mạch. Phương pháp này có thể tiến hành nhiều lần trên nhiều khối u gan. Đưa điện cực vào khối u qua da hoặc mổ bụng hoặc qua soi ổ bụng. Sử dụng hiệu ứng sinh nhiệt của các nguồn năng lượng tiêu diệt khối u tại chỗ dựa theo nguyên lý protein tế bào bị đông vón không hồi phục từ nhiệt độ 60-100<sup>0</sup>C. Phương pháp này mang lại hiệu quả phá huỷ khối u, có thể dùng kim đơn cực hoặc đa cực.

+ Xạ trị: phương pháp này ít hiệu quả và nhiều tác dụng phụ. Có thể bơm vào động mạch gan dung dịch lipiodol trộn với I<sub>131</sub>.

Ngoài các phương pháp điều trị nhằm tiêu huỷ khối u thì điều trị triệu chứng đóng vai trò quan trọng đặc biệt ở những bệnh nhân xơ gan hoặc khi có di căn.



## **Ung thư tế bào đường mật**

- Chiếm khoảng 10% ung thư gan nguyên phát, xuất phát từ tế bào biểu mô đường mật, thường xuất hiện trên gan lành. Nam giới chiếm đa số, gặp ở người lớn tuổi. Yếu tố nguy cơ là các bệnh gây ra viêm đường mật mạn tính.

- Ung thư đường mật ra hai thể: trung tâm và ngoại vi

- Giải phẫu bệnh: khối u cứng, màu ngà vàng, có thể thâm nhiễm cả thùy gan, ranh giới không rõ. Hình ảnh vi thể, có nhiều dải xơ ở hệ đệm, không có tổn thương tế bào gan, các tế bào có cấu trúc tương tự như tế bào biểu mô đường mật.

- Ung thư đường mật thể trung tâm: biểu hiện vàng da là chủ yếu, thường là triệu chứng khởi đầu của bệnh. Klatzkin nhận mạnh tính chất vàng da rõ ngay cả với các khối u nhỏ và giảm đi sau khi dẫn lưu đường mật. Tắc nghẽn mật dễ gây nhiễm trùng đường mật, ảnh hưởng đến tiên lượng sống của bệnh nhân nếu không điều trị tốt. Tiên lượng thể trung tâm xấu hơn thể ngoại vi.

- Tiến triển của ung thư đường mật thể ngoại vi tương tự như ung thư tế bào gan nguyên phát không có xơ gan, tuy nhiên khối u phát triển chậm hơn ung thư gan nguyên phát.

- Di căn hạch thường gặp ở thể trung tâm hơn, di căn xa hay gặp ở thể ngoại vi vì thời gian sống thêm ở thể ngoại vi kéo dài hơn.

- Siêu âm thấy khối trong gan giảm âm, không tăng sinh mạch, có thể thấy đường mật giãn, có chỗ lấp đầy tổ chức như nhu mô gan.

- Chụp CT gan hoặc MRI gan có dựng cây đường mật có giá trị chẩn đoán.

- Tế bào học rất có giá trị trong việc chẩn đoán ung thư đường mật thể trung tâm

- Điều trị

Chủ yếu điều trị triệu chứng.

Điều trị ngoại khoa được đặt ra khi phát hiện sớm, có thể cắt bỏ phần thùy khi khối u khu trú ở thể trung tâm hoặc ở thể ngoại vi có thể cắt bỏ -tiền hành nối mật ruột.

Đặt stent đường mật qua nội soi mật tụy ngược dòng

Ghép gan khi phát hiện sớm chưa có di căn.

## **Tài liệu tham khảo**

1. Bosch FX, et al. Gastroenterology. 2004;127:S5-S16
2. Bruix J, et al. Hepatology. 2005;42:1208-1236
3. Di Bisceglie AM, et al. Am J Gastroenterol. 2003;98:2060-2063.
4. El-Serag HB. Gastroenterology. 2004;127:S27-S34.
5. El-Serag HB, et al. J Hepatol. 2006;44:158-166.

.

