

UNG THƯ GAN

PGS.TS. Phạm Hùng Cường

MỤC TIÊU

1. Nêu được các biểu hiện lâm sàng và các phương tiện chẩn đoán UT gan.
2. Xếp giai đoạn chính xác bệnh nhân UT gan trước khi điều trị.
3. Nêu được bệnh sử tự nhiên của UT gan.
4. Lý giải được các nguyên tắc điều trị của UT gan.
5. Tư vấn được cho bệnh nhân biết về theo dõi sau điều trị, cách phòng ngừa và phát hiện sớm UT gan.

NỘI DUNG BÀI GIẢNG

1. ĐẠI CƯƠNG

UT gan xuất phát chủ yếu từ tế bào gan (90%) nên thường được gọi là carcinom tế bào gan (HCC). UT gan không phải là một bệnh thuần nhất. Đa số bệnh nhân UT gan xuất hiện trên nền xơ gan (khoảng 80%), bắt kè do nguyên nhân nào. Cơ chế sinh ung và diễn tiến của bệnh cũng đa dạng như nguyên nhân gây ra bệnh. Thời gian nhân dôi của bướu có thể thay đổi từ vài tuần đến nhiều tháng, và bệnh sử tự nhiên của bệnh khi không điều trị cũng thay đổi nhiều tùy theo giai đoạn bệnh và bệnh lý nền của gan. Tiêu lượng xấu nêu không điều trị, ngay cả khi bệnh ở giai đoạn sớm.

Không giống như các UT khác, chỉ định điều trị phụ thuộc trước hết vào chức năng gan và thể trạng bệnh nhân, sau đó mới đến mức độ lan rộng của bướu. Phần lớn bệnh nhân UT gan phải đối đầu với hai nguyên nhân đe dọa gây tử vong, đó là bệnh UT và bệnh lý nền của gan. Điều này làm cho việc điều trị UT gan nhiều phức tạp.

Lấy bỏ khối u là điều trị có kết quả sống còn lâu dài tốt nhất với tỉ lệ sống còn 5 năm sau cắt gan hơn 50% và sau ghép gan gần 70%. Tỉ lệ tử vong so với số bệnh nhân mới mắc bệnh rất cao (0,95), dù nhiều bệnh nhân UT gan chết do biến chứng của bệnh gan chứ không phải chết do UT gan.

2. TẦN XUẤT, BỆNH NGUYÊN VÀ TẦM SOÁT

2.1. Tần xuất

Trên phạm vi toàn cầu, theo Globocan 2012:

UT gan là loại UT thường gặp đứng hàng thứ sáu sau UT phổi, vú, đại-trực tràng, tiền liệt tuyến và dạ dày với 782 ngàn bệnh nhân mới mỗi năm, và đứng thứ hai trong những UT gây ra tử vong nhiều nhất chỉ sau UT phổi, với 746 ngàn người chết mỗi năm.

Xuất độ chuẩn-tuổi của UT gan trên 100.000 dân ở nam là 15,3 và ở nữ là 5,3. Tỷ xuất chuẩn-tuổi trên 100.000 dân ở nam là 14,3 và ở nữ là 5,1.

Có sự khác biệt về tỉ lệ mắc bệnh tại các quốc gia trên thế giới.

Tỷ lệ mắc bệnh cao ở Đông Á, Đông-Nam Á, Bắc Phi và Tây Phi.

Tỷ lệ mắc bệnh thấp ở Bắc Âu, Nam-Trung Á.

Khoảng 50% là bệnh nhân tại Trung Quốc.

Theo Globocan 2018, UT gan là loại UT thường gặp nhất tại Việt Nam với 25.335 ca mới. Theo kết quả ghi nhận UT quần thể tại TPHCM năm 2016, UT dạ dày là UT thường gặp đứng hàng thứ hai ở nam và thứ bảy ở nữ với xuất độ chuẩn-tuổi trên 100.000 dân lần lượt là 31,0 và 6,2.

2.2. Bệnh nguyên

- Xơ gan do rượu và các nguyên nhân khác.
- Nhiễm virút:
 - + Viêm gan B (HBV).

Nguy cơ UT gan của những người nhiễm HBV không xơ gan là 0,02 – 0,6% mỗi năm so với 2,2 – 3,7% khi xơ gan. Nguy cơ UT gan cao ở những người có chỉ số HBV-DNA trong huyết thanh cao hơn người có chỉ số thấp (<10.000 copies/mL), nhưng không liên quan đến mức độ viêm gan.

- + Viêm gan C (HCV).

UT gan chỉ xảy ra ở các bệnh nhân nhiễm HCV có xơ gan. UT có liên quan với mức độ viêm và hoại tử tế bào gan.

- Tiếp xúc với:
 - + Aflatoxin.
 - + Các nội tiết tố nam.
 - + Các chất bảo quản thức ăn dạng N-nisotryl, các thảo mộc có chứa các alkaloid có gốc pyrrolizidine, chất đồng vị phóng xạ thorotrast.
- Các bệnh chuyển hóa:
 - + Bệnh thừa sắt.
 - + Thiếu alpha-1-antitrypsin.
 - + Bệnh Wilson.
 - + Vàng da ứ mật di truyền.
 - + Viêm gan nhiễm mỡ không do rượu.

2.3. Tầm soát

Dù cho việc tầm soát có làm giảm tử vong do UT gan tại các quốc gia có tần xuất mắc bệnh cao hay không vẫn đang tranh cãi, nhưng đa số đều đồng ý việc tầm soát là hữu ích.

Hướng dẫn của Hội Nghiên cứu Bệnh lý gan Hoa Kỳ (AASLD) khuyên nên tầm soát các đối tượng sau:

- + Nam, gốc Á châu >40 tuổi.
- + Nữ, gốc Á châu >50 tuổi.
- + Các bệnh nhân nhiễm HBV có xơ gan.
- + Các bệnh nhân có tiền sử gia đình bị UT gan.
- + Các bệnh nhân xơ gan.

Các phương tiện tầm soát:

- + Siêu âm gan mỗi 6 tháng (theo AASLD).
- + Xét nghiệm AFP máu (không được AASLD khuyến cáo nhưng lại được ủng hộ bởi NCCN Hoa Kỳ, Hội Nghiên cứu Gan Châu Á-Thái Bình Dương, Bộ Y tế Việt Nam).
- + CT bụng không được khuyến khích dùng vì tỉ lệ dương tính giả cao và nguy cơ nhiễm xạ tích lũy.

3. BỆNH HỌC

Giải phẫu bệnh của carcinom tế bào gan gồm các dạng: bè, giả tuyến, đặc, xơ (scirrhous), tế bào sáng và phiến sợi (fibrolamellar).

Các tiêu loại giải phẫu bệnh của UT gan không ảnh hưởng nhiều đến quyết định điều trị, trừ loại UT gan dạng phiến sợi. Grad mô học cũng như dạng đại thể của bướu (dạng nốt, khối hoặc lan tỏa) có thể giúp tiên lượng bệnh.

+ UT gan điển hình gồm những tế bào có thể nhận ra nguồn gốc là tế bào gan (có thể thấy được sắc tố mật trong tế bào hoặc đôi khi thấy cả cấu trúc tiêu quản mật).

+ Xâm lấn mạch máu vi thể thường gặp trong các tiêu loại giải phẫu bệnh của UT gan.

3.1. Các dạng đại thể của UT gan

Dạng đại thể của UT gan giúp tiên lượng bệnh nhiều hơn hình ảnh vi thể của bướu.

+ Dạng nốt:

- Nốt đơn độc, giới hạn rõ (14% xâm lấn mạch máu vi thể).
- Nốt đơn độc, giới hạn không rõ (25% xâm lấn mạch máu vi thể).
- Nhiều nốt kết cụm (70% xâm lấn mạch máu vi thể).

+ Dạng khối:

Bướu >10cm, không có giới hạn. Thường gặp ở bệnh nhân trẻ, không xơ gan, có thuyên tắc tĩnh mạch cửa.

+ Dạng lan tỏa:

Gồm nhiều bướu ≤1cm khắp nhu mô gan. Thường gặp ở bệnh nhân xơ gan có thuyên tắc tĩnh mạch cửa (70%) và di căn hạch cuống gan (50%).

3.2. UT gan dạng phiến sợi

Chỉ chiếm 1% UT gan.

Bướu thường lớn (80-90%), giới hạn rõ, có sẹo trung tâm (75%).

Vì thế gồm các tế bào dạng tế bào gan rất lớn với tế bào chất ái toan và nhân lớn. Các bè tế bào bướu luôn được bao quanh bởi các dải xơ dày song song.

Thường gặp ở bệnh nhân nữ trẻ, không có xơ gan.

AFP máu thường bình thường.

4. BỆNH SỬ TỰ NHIÊN

Phần lớn bệnh nhân có xơ gan đi kèm (80%). Cơ chế sinh ung và diễn tiến của bệnh cũng đa dạng như nguyên nhân gây ra bệnh. Thời gian nhân đôi của bướu có thể thay đổi từ vài tuần đến nhiều tháng, và bệnh sử tự nhiên của bệnh khi không điều trị cũng thay đổi nhiều tùy theo giai đoạn bệnh và bệnh lý nền của gan. Tiêu lượng xấu nếu không điều trị, ngay cả khi bệnh ở giai đoạn sớm. Tỉ lệ tử vong so với số bệnh nhân mới mắc bệnh rất cao (0,95), dù nhiều bệnh nhân UT gan chết do biến chứng của bệnh gan chứ không phải chết do UT gan.

4.1. Xâm lấn tại chỗ

+ Lan tràn theo tĩnh mạch cửa thường xảy ra nhất.

- Gây di căn trong gan.

- Bướu gây thuyên tắc các nhánh tĩnh mạch cửa làm tăng áp tĩnh mạch cửa.

+ Xâm lấn gây thuyên tắc tĩnh mạch gan cũng thường gặp.

Nếu thuyên tắc đến tĩnh mạch chủ có thể gây ra hội chứng Budd-Chiari (phù chân, bàng bụng, gan lớn và đau).

+ Có thể xâm lấn các cơ quan lân cận: túi mật, cơ hoành, dạ dày, đại tràng.

4.2. Ăn lan tại vùng

Thường gặp ở loại UT gan dạng phiến sợi hơn.

Di căn các hạch lymphô theo thứ tự thường gặp là: thận tạng, cuống gan, cạnh động mạch chủ bụng, tâm-hoành.

4.3. Di căn xa

Di căn xa theo thứ tự thường gặp là: phổi, xương (cột sống, xương sườn, xương sọ), tuyến thượng thận, não, phúc mạc.

5. BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

5.1. Triệu chứng cơ năng

Các triệu chứng cơ năng có thể gặp: chán ăn, đau hạ sườn phải, bụng to, sụt cân, vàng da niêm.

Rất hiếm khi bệnh nhân đến nhập viện trong tình trạng xuất huyết nội do UT gan vỡ.

Gần đây, số các bệnh nhân phát hiện tình cờ UT gan khi khám sức khỏe tổng quát có tăng lên. Các bệnh nhân này không có bất kỳ triệu chứng cơ năng nào.

5.2. Triệu chứng thực thể

Các triệu chứng thực thể thường là các triệu chứng của bệnh lý nền của gan hơn là của UT gan, như: sao mạch, lòng bàn tay đỏ, gan to, báng bụng, vàng da niêm, lách to, tĩnh mạch thực quản.

6. CHẨN ĐOÁN

Nên nghĩ đến chẩn đoán UT gan khi các bệnh nhân có bệnh lý gan (xơ gan hoặc nhiễm virút viêm gan) có lượng AFP máu tăng.

Theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị UT tế bào gan nguyên phát của Bộ Y tế:

6.1. Lâm sàng

- Hỏi bệnh sử:

Tìm hiểu các yếu tố nguy cơ của người bệnh :

- + Đã từng bị nhiễm virút viêm gan B, virút viêm gan C, hay cả hai.
- + Đã từng được truyền máu hay sử dụng kim tiêm chung với người khác.
- + Tình trạng sử dụng rượu bia (số lượng, tần suất, thời gian).
- + Đã từng tiếp xúc với các loại độc tố, hóa chất (Loại, thời gian tiếp xúc)

Lý do đến khám bệnh:

Đau bụng, vàng da, bụng to, ... hay chỉ là kiểm tra sức khỏe.

Các bệnh lý khác đi kèm(nếu có).

- Khám lâm sàng:

Đánh giá thể trạng, sinh hiệu, tình trạng vàng da niêm.

Khám tổng quát, chú ý khám bụng.

6.2. Cận lâm sàng

Công thức máu, chức năng đông máu toàn bộ.

Chức năng gan thận: AST, ALT, Bilirubin, Albumin, Creatinin máu.

Các xét nghiệm về viêm gan B, C: HbsAg, HbeAg, HbeAb, HBV-DNA, AntiHCV, HCV-RNA.

Dấu ấn UT gan: AFP.

X quang phổi thảng.

Siêu âm Doppler mạch máu gan.

CT bụng có cản quang MRI bụng có cản từ (nếu cần).

6.3. Chẩn đoán xác định

Khi có một trong những tiêu chuẩn sau:

+ Hình ảnh điện hình trên CT bụng có cản quang hoặc MRI bụng có cản từ + AFP >400ng/mL.

+ Hình ảnh điện hình trên CT bụng có cản quang hoặc MRI bụng có cản từ + AFP tăng cao hơn bình thường (nhưng chưa đến 400ng/mL) + Có nhiễm virút viêm gan B hoặc C. Có thể làm sinh thiết gan để chẩn đoán xác định nếu bác sĩ lâm sàng thấy cần thiết.

Các trường hợp không đủ các tiêu chuẩn nói trên cần phải làm sinh thiết gan để có bằng chứng giải phẫu bệnh là carcinom tế bào gan.

Hình ảnh điện hình trên CT bụng có cản quang hoặc MRI bụng có cản từ là: khối u tăng quang trên thì động mạch gan và thoát thuốc (wash out) trên thì tĩnh mạch cửa hay thì châm, hoặc khối u giảm quang trên thì chưa tiêm cản quang và tăng quang trên thì động mạch gan.

6.4. Chẩn đoán phân biệt

+ U máu ở gan: khối u tăng quang dày từ thì động mạch gan đến thì châm, không có hiện tượng thoát thuốc, AFP bình thường, có thể có hoặc không nhiễm virút viêm gan B hay C.

+ Các u lành ở gan (bướu tuyến, tăng sinh dạng nốt, áp xe gan, nốt vôi hóa ở gan, ...): hình ảnh không điện hình, chủ yếu xác định nhờ MRI hoặc sinh thiết gan.

+ UT đường mật trong gan: tăng quang không đồng đều, không có hiện tượng thoát thuốc, dấu ấn UT CA19-9 tăng cao.

+ Di căn gan của các UT khác: hình ảnh tăng quang viền, các dấu ấn UT tương ứng tăng cao, có tổn thương nguyên phát.

6.5. Các chất đánh dấu bướu (còn gọi là dấu ấn UT)

- AFP (Alpha-Foeto Protein) thường được dùng nhất.

AFP cao hơn bình thường (20ng/mL) có thể chẩn đoán UT gan với độ nhạy 41-65% và độ đặc hiệu 80-94%.

Đặc biệt khi AFP >400ng/mL ở người có nguy cơ cao thường gợi ý chẩn đoán UT gan.

Tuy nhiên:

20-40% bệnh nhân UT gan kích thước nhỏ có AFP bình thường.

AFP có thể tăng cao ở bệnh nhân xơ gan, không có UT gan.

Luôn bình thường ở bệnh nhân UT gan dạng phiến sợi.

- Do khả năng chẩn đoán của AFP chưa cao, gần đây các chất AFP-L3 và DCP (hay PIVKA-II) đã được dùng phối hợp để tăng khả năng chẩn đoán sớm UT gan.
- + AFP có 3 dạng là AFP-L1, AFP-L2 và AFP-L3, các dạng này khác nhau bởi các chuỗi đường của chúng, làm cho chúng có ái lực khác nhau đối với Lens culinaris agglutinin (LCA). Việc định lượng AFP-L3 huyết thanh và đánh giá tỷ lệ % của nó với mức độ AFP toàn phần có ý nghĩa quan trọng trong chẩn đoán sớm UT gan.

Giá trị bình thường của AFP-L3% là <10%.

Ở những bệnh nhân có mức độ AFP huyết thanh 10-200 ng/mL,

- với AFP-L3 > 10%, độ nhạy và độ đặc hiệu cho chẩn đoán UT gan tương ứng là 71% và 63%.
- với AFP-L3 > 35%, độ nhạy và độ đặc hiệu tương ứng là 33% và 100%.

+ DCP (hay PIVKA-II) hiện diện ở 90% bệnh nhân UT gan.

Giá trị bình thường của DCP (hay PIVKA-II) là < 40mAU/mL.

Khi DCP (hay PIVKA-II) > 250mAU/mL, độ nhạy cho chẩn đoán UT gan là 95%.

6.6. Hướng dẫn chẩn đoán UT gan theo AASLD

+ U gan phát hiện trên siêu âm $\leq 1\text{cm}$ nên được theo dõi bằng siêu âm mỗi 3-6 tháng. Nếu u không tăng kích thước sau 2 năm, có thể theo dõi như người bình thường.

+ U gan phát hiện trên siêu âm $> 1\text{cm}$ cần phải chụp CT bụng có cản quang hoặc MRI bụng có cản từ. Nếu có hình ảnh điển hình trên CT bụng có cản quang (hoặc MRI bụng có cản từ) thì chẩn đoán xác định là UT gan. Nếu hình ảnh không điển hình thì:

- chụp bằng phương tiện chẩn đoán hình ảnh khác, MRI bụng có cản từ (hoặc CT bụng có cản quang), hoặc
- sinh thiết gan.

+ Bệnh phẩm sinh thiết các sang thương nhỏ ở gan nên được đọc bởi các chuyên gia giải phẫu bệnh. Nếu chẩn đoán UT gan không rõ, cần phải làm thêm hóa mô miễn dịch.

+ Nếu kết quả sinh thiết không phải là UT gan, bệnh nhân cần phải được theo dõi bằng siêu âm hoặc chụp CT bụng có cản quang mỗi 3-6 tháng cho đến khi bướu nhỏ đi hoặc có hình ảnh điển hình của UT gan trên chẩn đoán hình ảnh. Nếu bướu tăng kích thước mà không có hình ảnh điển hình của UT gan, cần phải sinh thiết gan lại.

7. XÉP GIAI ĐOẠN VÀ TIÊN LUỢNG

Hiện có nhiều hệ thống xếp giai đoạn UT gan đã được đề xuất, trong đó hai hệ thống xếp giai đoạn thường được dùng nhất là: hệ thống TNM của UICC, và hệ thống BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer). Hệ thống TNM chỉ bao gồm các biến số liên quan đến bướu mà không có các biến số phản ánh chức năng gan (80% các trường hợp UT gan nguyên phát có tình trạng xơ gan đi kèm) và thể trạng bệnh nhân, nên thường được dùng để xếp giai đoạn các bệnh nhân UT gan có chỉ định mổ (cắt gan hoặc ghép gan). Hệ

thống BCLC hội đủ các yếu tố tiên lượng của bệnh nhân UT gan (tình trạng bướu, chức năng gan và thể trạng bệnh nhân), nên thường được dùng để xếp giai đoạn các bệnh nhân UT gan không có chỉ định mổ.

7.1. Hệ thống xếp giai đoạn theo TNM của UICC

Hệ thống TNM dựa trên các yếu tố tiên lượng liên quan đến bướu, bao gồm: kích thước bướu, mức độ xâm lấn mạch máu, xâm lấn ngoài gan và di căn xa.

Bảng 1: Xếp hạng T, N, M UT gan theo UICC 2017 (phiên bản 8).

Bướu nguyên phát (T)	
TX	Bướu nguyên phát không thể xác định
T0	Không có bướu nguyên phát
T1a	Bướu đơn độc $\leq 2\text{cm}$
T1b	Bướu đơn độc $> 2\text{cm}$ không xâm lấn mạch máu
T2	Bướu đơn độc $> 2\text{cm}$ xâm lấn mạch máu, hoặc Nhiều bướu (không $> 5\text{cm}$)
T3	Nhiều bướu, tối thiểu một bướu $> 5\text{cm}$
T4	Một hoặc nhiều bướu bát kề kích thước, xâm lấn nhánh chính của tĩnh mạch cửa hoặc tĩnh mạch gan, hoặc xâm lấn các cấu trúc lân cận (trừ túi mật)
Hạch vùng (N)	
NX	Hạch vùng không thể xác định
N0	Hạch vùng không di căn
N1	Di căn hạch vùng
Di căn xa (M)	
MX	Di căn xa không thể xác định
M0	Không di căn xa
M1	Có di căn xa

Bảng 2: Xếp giai đoạn UT gan theo UICC 2017 (phiên bản 8).

Giai đoạn	T	N	M
-----------	---	---	---

Giai đoạn IA	T1a	N0	M0
Giai đoạn IB	T1b	N0	M0
Giai đoạn II	T2	N0	M0
Giai đoạn IIIA	T3	N0	M0
Giai đoạn IIIB	T4	N0	M0
Giai đoạn IVA	T bất kỳ	N1	M0
Giai đoạn IVB	T bất kỳ	N bất kỳ	M1

7.2. Hệ thống xếp giai đoạn BCLC

Hệ thống xếp giai đoạn BCLC bao gồm các biến số về thể trạng bệnh nhân, giai đoạn bướu (kích thước và hình thái bướu, có thuyên tắc tĩnh mạch cửa hay không) và chức năng gan (xếp loại Child-Pugh). Tích hợp sẵn trong hệ thống BCLC, với từng giai đoạn sẽ có các hướng dẫn điều trị tương ứng.

Bảng 3: Hệ thống xếp giai đoạn BCLC.

Giai đoạn	Chỉ số thể trạng bệnh nhân (ECOG)	Xếp loại Child-Pugh	Giai đoạn bướu	Hướng dẫn điều trị
0 (rất sớm)	0	A	1 ổ <2cm hoặc carcinôm tại chỗ	Cắt gan
A (sớm)	0	A-B	1 ổ hoặc 3 ổ $\leq 3\text{cm}$	Ghép gan hoặc RFA
B (trung gian)	0	A-B	Đa ổ	TACE
C (trễ)	1-2	A-B	Thuyên tắc tĩnh mạch cửa, di căn hạch, di căn xa	Sorafenib
D (cuối)	3-4	C		Chăm sóc giảm nhiệt

Bảng 4: Xếp loại Child-Pugh đánh giá chức năng gan.

Thông số	1 điểm	2 điểm	3 điểm
Bệnh lý não gan	Không	Kiểm soát được bằng thuốc	Khó kiểm soát

Bóng bụng	Không	Kiểm soát được bằng thuốc	Khó kiểm soát
Albumin (g/dL)	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
Bilirubin (mg/dL)	< 2,0	2,0 – 3,0	> 3,0
INR	< 1,7	1,7 – 2,3	> 2,3

Xếp loại A: 5 – 6 điểm, B: 7 – 9 điểm, C: 10 – 15 điểm.

(INR: International Normalized Ratio. Là tỉ số giữa tỉ lệ prothrombin của bệnh nhân trên tỉ lệ prothrombin của nhóm chung).

7.3. Các yếu tố tiên lượng

Bảng 5: Các yếu tố tiên lượng sống còn trong UT gan.

Yếu tố tiên lượng	Yếu tố bướu	Yếu tố bệnh nhân	Yếu tố môi trường
Thiết yếu	Xâm lấn mạch máu lớn Xâm lấn mạch máu trên vi thể Kích thước > 5cm Nhiều bướu Độ biệt hóa	Xơ gan Tốc độ tăng trưởng bướu Thể trạng bệnh nhân Chức năng gan Mức độ tăng áp tĩnh mạch cửa	UT còn lại sau điều trị: R0, R1 hoặc R2
Phụ trợ thêm	Lượng AFP Lượng DCP (hoặc PIVKA-II)	Mức độ viêm gan	
Mới và hứa hẹn trong tương lai	Sinh học phân tử bướu Micro RNA, DNA, tế bào bướu trong máu	IGF-1 C-reactive protein, interleukin 10, VEGF, tỉ số N/L	

8. NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ

Không như các loại UT khác, không phải tình trạng bệnh còn khu trú tại chỗ-tại vùng hoặc di căn xa sẽ quyết định chọn lựa phương pháp điều trị, mà tình trạng chức năng gan và thể trạng bệnh nhân mới là các yếu tố quyết định.

Nhiều bệnh nhân có thể tử vong bởi bất cứ phương pháp điều trị nào (thí dụ: những bệnh nhân xơ gan nặng với gan teo nhỏ, bóng bụng, tăng áp tĩnh mạch cửa), đối với những bệnh nhân này điều trị thích hợp nhất chính là chăm sóc giảm nhẹ. Các bệnh nhân tuy có

bướu lan rộng nhưng chức năng gan và thể trạng còn tốt nên được mổ cắt gan mở rộng. Ghép gan nên dành cho những bệnh nhân UT gan giai đoạn sớm trên nền bệnh gan nặng hơn là dành cho những bệnh nhân UT gan muộn (như: xâm lấn mạch máu, lan tỏa trong gan, xâm lấn ngoài gan). Các điều trị tại chỗ tại vùng (hủy ứ gan tại chỗ qua da hoặc nút mạch hóa chất (TACE)) có thể dùng để kiểm soát và đôi khi (nhưng hiếm) chữa khỏi UT gan ở những bệnh nhân không có chỉ định cắt gan hoặc ghép gan. Những phương pháp điều trị này cũng có thể được dùng để trợ giúp hoặc chuẩn bị trước khi cắt hoặc ghép gan.

8.1. Bệnh khu trú tại gan, chức năng gan còn bù

8.1.1. Thể trạng còn duy trì

Bướu có thể một hoặc nhiều ồ, một bên hoặc cả hai bên gan, nếu cắt hết bướu:

Phần gan còn lại đủ duy trì chức năng gan:

Cắt một phần gan.

Phần gan còn lại không thể duy trì chức năng gan, cần nhắc:

Các điều trị tại chỗ tại vùng, hoặc

Phối hợp điều trị (thí dụ: cắt gan kết hợp hủy ứ gan tại chỗ), hoặc

Điều trị toàn thân với sorafenib.

8.1.2. Thể trạng kém

Cân nhắc:

Các điều trị tại chỗ tại vùng, hoặc

Điều trị toàn thân với sorafenib, hoặc

Chăm sóc giảm nhẹ.

8.2. Bệnh khu trú tại gan, chức năng gan mất bù

8.2.1. Thể trạng còn duy trì

Một bướu kích thước $\leq 5\text{cm}$ hoặc tối đa ba bướu kích thước $\leq 3\text{cm}$, không xâm lấn mạch máu:

Ghép gan.

Ngoài các tiêu chuẩn trên:

Nút động mạch gan hoặc sorafenib.

8.2.2. Thể trạng kém

Chăm sóc giảm nhẹ.

8.3. Di căn hạch

Di căn hạch trong UT gan thường được xem là di căn xa, trừ phi đó là UT gan dạng phiến sợi. Cần nhớ ở bệnh nhân xơ gan, các hạch vùng thường lớn, nên luôn cần phải xác định bản chất của hạch trước khi định giai đoạn là di căn hạch.

Nếu là UT gan dạng phiến sợi :

Cắt gan và nạo hạch.

Nếu là các dạng UT gan khác:

Điều trị như UT gan di căn xa.

8.4. Di căn xa

Chức năng gan còn bù (Child-Pugh A hoặc B):

Sorafenib.

Chức năng gan mất bù:

Chăm sóc giám nhẹ.

Nếu là UT gan dạng phiến sợi:

Cắt gan và cắt bướu di căn (như: di căn phổi), nếu có thể.

8.5. Tái phát

Cắt gan hoặc điều trị tại chỗ tại vùng, nếu chức năng gan và thể trạng cho phép.

Nếu không thực hiện được điều trị tại chỗ tại vùng, điều trị sorafenib hoặc chăm sóc giám nhẹ.

Nếu là UT gan dạng phiến sợi: các bướu tái phát tại gan, phổi hoặc hạch vùng đều có chỉ định phẫu thuật.

8.6. Theo dõi

Thay đổi tùy theo phương pháp điều trị:

Sau cắt gan, ghép gan hoặc điều trị tại chỗ tại vùng: chụp cắt lớp (CT hoặc MRI) và xét nghiệm chất đánh dấu bướu mỗi 3 tháng trong hai năm, và mỗi 6 tháng trong những năm sau.

Trong khi điều trị với sorafenib: chẩn đoán hình ảnh mỗi 2-3 tháng.

9. ĐIỀU TRỊ

9.1. Phẫu trị

9.1.1. Cắt gan

Chi 13-35% bệnh nhân UT gan có chỉ định mổ cắt gan. Các bướu gan nhỏ có kết quả tốt hơn. Tái phát thường xảy ra ở phần gan còn lại sau cắt. Từ vong sau mổ < 5%, thường do suy gan. Tỉ lệ sống còn 5 năm sau mổ cắt gan có thể lên đến 90%.

- Chỉ định:

- + Đủ sức khỏe để trải qua cuộc mổ lớn.
- + Child-Pugh A, không tăng áp lực tĩnh mạch cửa.
- + Một bướu, không xâm lấn mạch máu trên chẩn đoán hình ảnh (theo NCCN và AASLD).
- + Phần gan còn lại sau cắt đảm bảo đủ chức năng gan.
 - Các chỉ định còn tranh cãi:
- + Child-Pugh B, hoặc tình trạng tăng áp lực tĩnh mạch cửa có thể kiểm soát.
- + Nhiều bướu nhưng phần gan còn lại sau cắt vẫn đảm bảo đủ chức năng gan.
- + Xâm lấn mạch máu lớn.
 - Trường hợp đặc biệt: cần phải cắt gan lớn (cắt ba phân thùy gan), phần gan còn lại ít không đủ đảm bảo chức năng gan sau cắt.

Cần thực hiện thuyên tắc tĩnh mạch cửa trước khi cắt gan để tăng thể tích phần gan dự kiến còn lại sau cắt gan. Đôi khi có thể thực hiện nút động mạch gan nhiều lần trước để giảm kích thước bướu, sau đó mới thực hiện thuyên tắc tĩnh mạch cửa.

9.1.2. Ghép gan

Ưu điểm của ghép gan là có thể điều trị cả UT gan và bệnh lý có sẵn của gan (xơ gan). Các nhược điểm chính của ghép gan là: kỹ thuật khó, hiếm nguồn gan ghép.

Tỷ vong sau mổ 2%, thường do thải ghép. Tỷ lệ sống còn 5 năm có thể lên đến 75%.

- Chỉ định:

Một bướu kích thước ≤ 5cm hoặc tối đa ba bướu kích thước ≤ 3cm, không xâm lấn mạch máu, không di căn xa (tiêu chuẩn Milan).

- Trong thời gian chờ có gan ghép, bệnh có thể tiến triển và không còn thỏa tiêu chuẩn Milan nữa (15-33%). Do vậy trong thời gian chờ nguồn gan ghép, bệnh nhân có thể được điều trị bằng hủy u gan tại chỗ hoặc nút động mạch gan.

9.2. Điều trị tại chỗ tại vùng

Các điều trị tại chỗ tại vùng được dùng khi các bệnh nhân UT gan không có chỉ định phẫu thuật (cắt hoặc ghép gan). Tuy nhiên các phương pháp điều trị này đôi khi cũng được dùng trước khi cắt gan (để bướu nhỏ lại giúp cho cắt gan dễ hơn) hoặc trước khi ghép gan (giúp UT gan không tiến triển trong khi đợi gan ghép).

9.2.1. Hủy u gan tại chỗ

Ưu điểm của phương pháp hủy u gan tại chỗ là ít biến chứng và có thể điều trị xuyên qua da (không cần phải mổ bụng). Phương pháp điều trị này đặc biệt giúp ích đối với các bệnh nhân xơ gan.

Nhược điểm chính của hủy u gan tại chỗ là: hầu như luôn tái phát tại chỗ do khó đánh giá chính xác bờ mức điều trị (không rõ đã hủy hết u chưa).

Các phương pháp hủy u gan tại chỗ gồm:

- Tiêm cồn qua da

Là phương pháp hủy u gan tại chỗ lâu đời và ít tốn kém nhất. Hiện nay ít được dùng vì thường phải cần nhiều lần điều trị.

Còn tuyệt đối được tiêm vào khối u dưới sự hướng dẫn của siêu âm làm các tế bào bướu mất nước và hoại tử.

Chi định: bướu nhỏ < 2cm, gần các mạch máu lớn (không thuận lợi đối với các phương pháp hủy bướu bằng nhiệt).

- Hủy u bằng sóng cao tần (radiofrequency)

Là phương pháp hủy u gan tại chỗ thông dụng nhất. Chi phí và tần suất biến chứng cao hơn phương pháp tiêm cồn qua da (xuất huyết nội, tụ máu dưới bao gan, tổn thương cơ quan lân cận, tràn khí màng phổi).

Dùng nhiệt để hủy khối u: một điện cực được đưa vào khối u phát ra dòng điện cao tần tạo nhiệt làm tế bào u đông đặc lại và hoại tử.

Chi định: bướu nhỏ < 3cm, nếu bướu 3-5cm nên kết hợp thêm với một phương pháp nút động mạch gan.

- Hủy u bằng vi sóng (microwave)

Là phương pháp hủy u gan tại chỗ mới được sử dụng.

Cơ chế hủy u và chi định điều trị tương tự phương pháp dùng sóng cao tần. Tuy nhiên phương pháp hủy u gan bằng vi sóng có thể tạo được thể tích u hoại tử lớn hơn trong một thời gian ngắn hơn.

9.2.2. Điều trị theo động mạch gan

Các bệnh nhân UT gan không thể điều trị bằng phẫu thuật hoặc hủy u tại chỗ, đặc biệt khi có nhiều u, có thể điều trị bằng phương pháp điều trị theo động mạch gan. Phương pháp điều trị này dựa trên cơ sở khối u gan ác tính được cung cấp máu nuôi chính yếu từ động mạch gan thay vì là tĩnh mạch cửa như nhu mô gan bình thường. Qua động mạch gan, các thuốc điều trị sẽ đến tác dụng đúng khối u mà không ảnh hưởng đến nhu mô gan bình thường và các cơ quan khác.

Hiện có ba phương pháp điều trị theo động mạch gan. Các phương pháp này đưa các chất làm tắc mạch và các thuốc điều trị đến phần gan có u hoặc chọn lọc hơn đến các khối u giàu máu nuôi (1) các vi hạt làm tắc mạch, (2) các hóa chất, và gần đây (3) các hạt đồng vị phóng xạ.

- Nút mạch hóa chất (TACE)

Hóa chất (doxorubicin hoặc cisplatin, hoặc cả hai) và lipiodol siêu lỏng được đưa vào phần gan có u, sau đó làm tắc các mạch máu nuôi dưỡng u bằng các vật liệu gây tắc mạch vĩnh viễn (hạt PVA 150-500 μ , cuộn kim loại) hoặc tạm thời (spongol).

Phương pháp này đặc biệt có hiệu quả cầm máu khi UT gan vỡ, một biến chứng không thường gặp nhưng có tỉ lệ tử vong rất cao trong quá khứ.

Chống chỉ định khi: + Thuyên tắc tĩnh mạch cửa nhánh chính.

+ Bilirubin máu > 3mg/dL.

- Nút mạch với các vi hạt chứa hóa chất (DEB-TACE)

Các vi hạt (100-300 μ) chứa hóa chất điều trị UT được đưa vào bướu qua đường động mạch và sẽ phóng thích thuốc từ từ trong 14 ngày.

Vì hóa chất được phóng thích từ từ nên các biến chứng sau điều trị ít hơn phương pháp TACE.

- Nút mạch phóng xạ với các vi cầu Yttrium-90

Các vi cầu Yttrium-90 có kích thước 20-30 μ phát ra tia β nên có tác dụng xạ trị là chủ yếu, tác dụng tắc mạch ít.

Do vậy các biến chứng sau điều trị cũng không nhiều.

Có thể dùng khi bệnh nhân đã có thuyên tắc tĩnh mạch cửa.

Chống chỉ định khi: Bilirubin máu > 2mg/dL.

9.3. Xạ trị

Mặc dù UT gan nhạy xạ, nhưng mô gan bình thường cũng rất nhạy xạ. Liều xạ 20 Gy lên toàn bộ gan đã đủ để gây ra viêm gan do xạ, nhưng liều xạ này chưa gây ra tác dụng điều trị đáng kể lên khối u.

Gần đây, các kỹ thuật xạ trị mới với máy gia tốc đã giúp tập trung liều xạ chính xác vào khối u, giúp có thể điều trị được các UT gan khi đã có thuyên tắc tĩnh mạch cửa nhánh chính (chống chỉ điều trị TACE) mà không gây ảnh hưởng lên phần gan bình thường lân cận.

Xạ trị bằng chùm proton và nút mạch phóng xạ với các vi cầu Yttrium-90 là các phương pháp xạ trị mới hứa hẹn điều trị hiệu quả bệnh nhân UT gan.

9.4. Điều trị toàn thân

Điều trị toàn thân ít được dùng trong điều trị UT gan.

Điều trị toàn thân bằng thuốc nhắm trúng đích sorafenib được dùng cho các bệnh nhân UT gan không có chỉ định điều trị bằng những phương pháp phẫu thuật hoặc tại chỗ tại vùng. Sorafenib giúp cải thiện sống còn đáng kể so với chăm sóc giảm nhẹ trong điều trị các bệnh nhân UT gan đã có di căn xa nhưng chức năng gan còn bù (Child-Pugh A hoặc B).

Một ít bệnh nhân UT gan có thể trạng tốt và chức năng gan còn duy trì có thể đáp ứng với hóa trị doxorubicin hoặc phối hợp thuốc PIAF (Platinum + Interferon- α 2b + Adriamycin + Fluorouracil).

10. PHÒNG BỆNH

+ Tiêm vắcxin phòng bệnh viêm gan B theo quy định hiện hành.

- Trẻ sơ sinh: 4 mũi tiêm (24 giờ đầu sau sinh, đủ 2 tháng, 3 tháng và 4 tháng tuổi). Trẻ sơ sinh nhẹ cân (< 2.000g) nên trì hoãn đến khi trẻ được 1 tháng tuổi, sau đó tiêm các liều tiếp theo như bình thường.
- Trẻ lớn và người trưởng thành: 3 mũi tiêm (mũi 2 cách mũi thứ nhất 1 tháng, mũi 3 cách mũi thứ nhất 6 tháng). Chỉ định tiêm phòng khi xét nghiệm HBsAg (-) và anti-HBs (-).

Một số ít trường hợp (5%) không tạo ra được miễn dịch vệ sau khi tiêm đủ liều vắcxin (anti-HBs < 10 mIU/mL). Trong những trường hợp này cần:

- + Tiêm tiếp 3 mũi vắcxin theo lịch tiêm bình thường
- + Xét nghiệm lại anti-HBs sau 1-2 tháng để kiểm tra. Khoảng 44-100% sẽ tạo được miễn dịch bảo vệ sau đợt vắcxin thứ 2.
- + Nếu bệnh nhân vẫn không đạt được miễn dịch bảo vệ thì không nên tiếp tục tiêm vắcxin. Cần tư vấn cho bệnh nhân thực hiện triệt để các biện pháp phòng bệnh. Trong trường hợp có phơi nhiễm với máu hoặc dịch thể của người bị viêm gan B, cần tiêm huyết thanh HBIG để điều trị dự phòng.
- + Chu động sàng lọc định kỳ UT gan đối với những người có nhiễm virút viêm gan B hoặc C.
- + Tuyên truyền giáo dục cộng đồng phòng, tránh lây nhiễm virút viêm gan B và C.

TÓM TẮT BÀI

UT gan không phải là loại UT tiêu hóa thường gặp nhất trên thế giới, nhưng lại có tử vong nhiều nhất. Bệnh có tiên lượng rất xấu nhưng lại có thể phòng ngừa và tầm soát phát hiện sớm hiệu quả. Chẩn đoán bệnh chủ yếu dựa vào các phương tiện chẩn đoán hình ảnh, CT hoặc MRI bụng. Phần lớn bệnh nhân UT gan có xơ gan đi kèm, điều này là yếu tố quan trọng cần cân nhắc trong chọn lựa các phương pháp điều trị. Không giống như các loại UT khác, hóa và xạ trị có rất ít vai trò trong điều trị UT gan. Các phương pháp điều trị chủ yếu UT gan là phẫu thuật (cắt hoặc ghép gan), hủy u tại chỗ, nút động mạch gan và thuốc nhắm trúng đích sorafenib. Tiêm vắcxin phòng bệnh viêm gan B và chủ động sàng lọc định kỳ UT gan là phương cách hiệu quả giảm loại UT thường gặp nhất tại Việt Nam này.

Số liệu khảo sát trên 24.091 bệnh nhân UT gan điều trị tại Khoa U gan, Bệnh viện Chợ Rẫy TP.HCM từ năm 2010 đến 2016:

- Nam giới chiếm đa số (82%).
- Tuổi mắc bệnh thường gặp: 41-70 (72%).
- Số bệnh nhân có lượng AFP <20 ng/mL chiếm 23%, chỉ 49% bệnh nhân có AFP >400 ng/mL.
- Trong các bệnh nhân có xét nghiệm virút viêm gan: 62% có viêm gan B, 26% có viêm gan C, 3% có nhiễm cả virút viêm gan B và C.
- Xơ gan được ghi nhận trong 30-40% bệnh nhân.
- 41% bệnh nhân đến điều trị ở giai đoạn trễ theo BCLC.