

NGHIÊN CỨU NGUYÊN NHÂN VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN BẰNG THUYỀN TẮC MẠCH HÓA DẦU

HỒ TẤN PHÁT, PHẠM QUANG CỬ,
VÕ HỘI TRUNG TRỰC

TÓM TẮT :

Mục tiêu : Tìm hiểu nguyên nhân gây ung thư biểu mô tế bào gan và đánh giá hiệu quả, độ an toàn của phương pháp thuyền tắc mạch hóa-dầu qua ống thông điều trị bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan không còn khả năng phẫu thuật.

Phương pháp : từ 7/1999 đến 7/2000 tại khoa Nội Tiêu Hóa bệnh viện Chợ Rẫy, 56 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan quá chỉ định phẫu thuật đã được điều trị bằng phương pháp thuyền tắc mạch hóa-dầu qua ống thông. Bệnh nhân được khảo sát nguyên nhân sinh bệnh, theo dõi sự thay đổi tính chất khối u, phát hiện các xâm lấn mạch máu, hạch vùng, các di căn xa, đánh giá tình trạng hoại tử tế bào gan và thời gian sống sau thủ thuật.

Kết quả: Nguyên nhân thường gặp gây ung thư biểu mô tế bào gan là nhiễm virus viêm gan B (78,2%), tỷ lệ không còn tổn thương tăng quang ở thị động mạch trên chụp cắt lớp điện toán ổ bụng xoắn ốc là 29%. Tỷ lệ xuất hiện u vệ tinh, xâm lấn mạch máu, hạch vùng và di căn xa lần lượt là 23%, 12,5%, 3,6% và 7,1%. Tỷ lệ suy gan nặng không hồi phục là 3,6%. Khảo sát cũng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân sống sau 6 tháng là 35,7% và sau 1 năm là 5,4%.

Kết luận: thuyền tắc mạch hóa-dầu qua ống thông cho thấy có hiệu quả ở trường hợp u nhỏ, đơn độc hơn là trường hợp u lớn hay có nhiều khối u. Suy gan nặng dường như dễ xảy ra ở bệnh nhân xơ gan Child B hay trên bệnh nhân có viêm gan trước thủ thuật.

Từ khoá: Ung thư biểu mô tế bào gan, thuyền tắc mạch hóa-dầu.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tại bệnh viện Chợ Rẫy, qua thực tế đã cho thấy nhiều bệnh nhân ung thư gan nhập viện lần đầu với khối u không còn chỉ định phẫu thuật. Tỷ lệ ung thư gan nguyên phát so với tổng số các loại ung thư tại Việt nam là 3.6% (theo số liệu của viện ung thư, 1974) và đứng hàng thứ 3 trong các loại ung thư ở

Việt Nam (theo số liệu của trung tâm Ung Bướu TP.HCM, 1996). Trên thực tế, phương pháp trị liệu thuyền tắc mạch hoá-dầu qua ống thông (TOCE - Transcatheter Arterial Oily Chemoembolization) chỉ là phương pháp điều trị hỗ trợ làm tắc mạch nuôi và làm thoái triển khối u với mục đích kéo dài thời gian sống sót trong khi chờ đợi phương pháp khác triệt để hơn.

So với phương pháp khác như cắt thùy gan, TOCE có thể thực hiện ngay cả trên những trường hợp đã quá chỉ định phẫu thuật. Đây là phương pháp đã được thực hiện khá lâu ở các nước tiên tiến. Tại bệnh viện Chợ Rẫy, cùng với sự tiến bộ của phương pháp chụp mạch máu xoá nền (DSA - Digital Subtraction Angiography), phương pháp thuyền tắc hóa - dầu tại bệnh viện Chợ Rẫy cũng song song phát triển.

MỤC ĐÍCH NGHIÊN CỨU

- Khảo sát sơ bộ nguyên nhân gây ung thư gan.
- Xác định sự hiệu quả và tính an toàn của phương pháp TOCE trong điều trị ung thư gan.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- (1) Ung thư biểu mô tế bào gan được xác định dựa trên mô bệnh học qua sinh thiết gan dưới hướng dẫn siêu âm.
- (2) Ung thư biểu mô tế bào gan đã quá chỉ định phẫu thuật.
- (3) Ung thư biểu mô tế bào gan có chỉ định phẫu thuật nhưng bệnh nhân từ chối phẫu thuật.
- (4) Ung thư biểu mô tế bào gan tái phát sau phẫu thuật cắt u gan.

1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- (1) Huyết khối tĩnh mạch cửa.
- (2) Di căn ngoài gan.
- (3) Xơ gan giai đoạn cuối (Child-Pugh C)
- (4) Bệnh nhân quá suy kiệt hoặc bệnh đi kèm

quá nặng (suy thận, suy tim nặng).

(5) Bệnh nhân không đồng ý làm thủ thuật.

2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tiền cứu, mô tả.

2.1. Xác định ung thư biểu mô tế bào gan

-Bệnh nhân được xác định có khối u gan trên siêu âm và có nhiễm HBV, HCV hay có tiền căn nghiện rượu.

-Tất cả bệnh nhân được sinh thiết khối u gan dưới hướng dẫn siêu âm và chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan dựa vào mô bệnh học.

2.2. Xác định bệnh lý gan cơ bản, mức độ suy tế bào gan, mức độ hoại tử tế bào gan và nguyên nhân ung thư gan

-Xác định bệnh lý gan cơ bản bằng hội chứng suy tế bào gan trên lâm sàng và cận lâm sàng và theo phân loại Child-Pugh.

-Khảo sát mức độ hoại tử tế bào gan dựa vào AST và ALT.

-Xét nghiệm HBsAg và anti-HCV tìm nguyên nhân.

2.3. Khảo sát tổn tại gan và ngoài gan

-Tất cả được làm siêu âm bụng, chụp cắt lớp điện toán ổ bụng xoắn ốc, X-quang phổi để đánh giá về số lượng, kích thước, vị trí của khối u gan cũng như khả năng xâm lấn mạch máu, di căn hạch vùng, di căn xa.

-Tất cả bệnh nhân sẽ được làm DSA ngay trước khi làm TOCE để xác định hệ mạch máu nuôi khối u, phát hiện thêm các tổn thương nhỏ mà chụp cắt lớp điện toán và siêu âm không thể phát hiện.

2.4. Thực hiện TOCE tại khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Chợ Rẫy

- Bơm hỗn hợp gồm Lipiodol và các thuốc chống ung thư (Adriamycine,

Mitomycine C, Cisplatin với liều lượng tùy thuộc vào diện tích cơ thể và kích thước khối u) vào động mạch nuôi khối u và vào các nhánh hạ phân thùy nuôi dưỡng khối u.

-Làm tắc động mạch gan bằng các chất gây thuyên tắc (spongel).

2.5. Theo dõi sau thủ thuật

-Hội chứng sau thuyên tắc.

-Tác dụng phụ của thuốc.

2.6. Đánh giá kết quả

-Chụp DSA kiểm tra lại ngay sau thủ thuật TOCE để xác định nhánh động mạch cần thuyên tắc đã bị cắt cụt hoàn toàn.

-Sự thay đổi nồng độ AFP.

-Đặc điểm khối u trên hình chụp cắt lớp điện toán xoắn ốc có cản quang (một tháng sau thủ thuật TOCE) về kích thước, mức độ ngấm lipiodol, tổn thương tăng quang, tổn thương vệ tinh, di căn hạch, xâm lấn mạch máu.

2.7. Xét chỉ định làm TOCE củng cố

-Tất cả trường hợp còn tổn thương tăng quang.

-Các trường hợp xuất hiện u vệ tinh (u mới xuất hiện).

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Giới tính bệnh nhân ung thư gan

Tổng số bệnh nhân trong nghiên cứu này là 56

Tỷ lệ nam : nữ = 52 : 4 (nam : nữ = 92,8% : 7,2%)

2. Tuổi

Tuổi	< 40	40-60	> 60
Số bệnh nhân	12 (21,4%)	24 (42,8%)	20 (35,8%)

3. Bệnh lý gan cơ bản

	Viêm gan mạn	Xơ gan	
		Child A	Child B
Số bệnh nhân	41 (73%)	12(21%)	3 (6%)

4. Nguyên nhân sinh bệnh

	HBsAg	Anti-HCV	Khác
Số bệnh nhân	42 (75%)	10 (17,8%)	4 (7,2%)

5. Số lần làm TOCE và số trường hợp không còn tổn thương tăng quang (KTTTQ) trên chụp cắt lớp điện toán

	1 lần	2 lần	3 lần	4 lần	Tổng
Không còn tổn thương tăng quang (KTTTQ)	9 (16%)	3 (14%)	3 (43%)	1 (50%)	16 (29%)
Còn tổn thương tăng quang (CTTTQ)	47	18	4	1	70 (81%)
Tổng số lần làm TOCE	56	21	7	2	86

6. Kích thước khối u và số trường hợp không còn tổn thương tăng quang

	<6cm n=18 (32%)		6-10cm n=18 (32%)		>10cm n=20 (36%)	
	KTTTQ	CTTTQ	KTTTQ	CTTTQ	KTTTQ	CTTTQ
Lần 1	9	9	0	18	0	20
Lần 2	2	7	1	5	0	6
Lần 3	1	1	2	0	0	3
Lần 4	1	0	0	0	0	1
	13/18 (72%)		3/18 (16,6%)		0/16 (0%)	

7. Mối tương quan giữa số lượng khối u và số trường hợp không còn tổn thương tăng quang

	1u (n=29)		2u (n=9)		> 2u (n=18)	
	KTTTQ	CTTTQ	KTTTQ	CTTTQ	KTTTQ	CTTTQ
Lần 1	8	21	1	8	0	18
Lần 2	2	4	1	5	0	9
Lần 3	1	1	1	1	1	2
Lần 4	0		1		0	1
	11/29 (37,9%)		4/9 (44,9%)		1/18 (5,6%)	

8. Kết quả xét nghiệm AFP

	Nhóm KTTTQ (n=13)	Nhóm CTTTQ (n=43)
AFP trước TOCE (ng/mL)	112,3 ± 24,6	120,1 ± 29,4
AFP sau TOCE 1 tháng	42,2 ± 9,9	157,6 ± 33,1

9. Sự thay đổi kích thước khối u

Thay đổi kích thước u	Giảm kích thước	Không giảm kích thước
Số lượt TOCE (n=86)	65 (75,6%)	21 (24,4%)

Kích thước u trước TOCE	9,4 ± 1,8 cm
Kích thước u sau TOCE	8,2 ± 1,3 cm

10. Tác dụng phụ của thuốc

Triệu chứng	Số lượt TOCE (n=86)	Tỷ lệ (%)
Buồn nôn	25	29
Nấc cục	21	24,4
Nôn	15	17,4
Rụng tóc	2	2,3

11. Tình trạng hoại tử tế bào gan sau TOCE

Bệnh lý gan	Viêm gan mạn		Xơ gan Child A n = 19	Xơ gan Child B n = 3
	ALT < 2 BT n = 57	ALT > 2 BT n = 7		
ALT trước TOCE	38,4 ± 13,5	159,2 ± 60,3	56,5 ± 15,7	47,1 ± 18,2
ALT sau TOCE 1 ngày	278,5 ± 67,3	601,2 ± 153,5	178,7 ± 47,3	450,6 ± 142,2
Bệnh lý gan	Viêm gan mạn		Xơ gan Child A n = 19	Xơ gan Child B n = 3
	ALT < 2 BT n = 57	ALT > 2 BT n = 7		
AST trước TOCE	99,9 ± 48,7	168 ± 39,4	66,6 ± 20,9	198,6 ± 72,4
AST sau TOCE 1 ngày	372,2 ± 132,2	1028,8 ± 768,7	433,1 ± 172,6	938,8 ± 362,1

Động mạch thuyên tắc	Động mạch gan P hoặc T n = 58	Động mạch gan P và T n = 12
ALT trước TOCE	39,1 ± 13,8	54,7 ± 17,3
ALT sau TOCE 1 ngày	268,2 ± 58,9	579,3 ± 150,6
AST trước TOCE	88,6 ± 24,4	157,9 ± 24,1
AST sau TOCE 1 ngày	392,7 ± 72,3	872,8 ± 350,7

12. Di căn xa và xâm lấn mạch máu

Vị trí	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Phổi	2	3,6
Màng phổi	1	1,8
Tủy xương	1	1,8
Hạch vùng	2	3,6
Vị trí xâm lấn	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Tĩnh mạch cửa	6	10,7
Tĩnh mạch chủ dưới	1	1,8

13. Tỷ lệ sống sau TOCE

Thời gian sống	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
3 tháng	40	71,4
6 tháng	20	35,7
9 tháng	7	12,5
12 tháng	3	5,4

BÀN LUẬN

Nguyên nhân ung thư gan thường gặp trong nghiên cứu này là do virus viêm gan B chiếm tỷ lệ nhiễm virus viêm gan B (75,7%), do virus viêm gan C (17,8%) trên bệnh lý nền là viêm gan mạn (73%). Kết quả ban đầu cũng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm ưu thế so với bệnh nhân nữ và độ tuổi thường gặp ở bệnh nhân là từ 40 tuổi trở lên.

Chúng tôi có tất cả 86 lượt TOCE được thực hiện trên 56 bệnh nhân, kết quả cho thấy tỷ lệ hoại tử khối u gần hoàn toàn, biểu hiện bằng hình ảnh không thấy mạch máu tăng sinh trong u trên hình ảnh chụp cắt lớp điện toán có cản quang là 29%. Tỷ lệ này không cao nhưng đối với ung thư biểu mô tế bào gan quá chỉ định phẫu thuật thì đây là con số đáng khích lệ. Ngoài ra ở thời điểm thu thập số liệu còn nhiều bệnh nhân chưa đến kỳ hẹn làm TOCE cũng cố nên tỷ lệ thực sự còn có thể cao hơn. Làm TOCE cũng cố ở các trường hợp còn tổn thương tăng quang sẽ làm tăng thêm tỷ lệ thành công. Ở thời điểm tổng kết số liệu, trên các bệnh nhân không còn tổn thương tăng quang chưa ghi nhận trường hợp tái phát nào trong thời gian theo dõi. Tỷ lệ không còn tổn thương tăng sinh mạch máu trong u trên chụp cắt lớp điện toán ở u có kích thước nhỏ hơn 6cm chiếm tỷ lệ cao hơn khối u từ 6-10cm là 72,2% so với 16,6%. Trong khi đó, các khối u trên 10cm không có trường hợp nào thành công trong cả 4 lần làm TOCE, còn các khối u nhỏ hơn 6cm tỷ lệ thành công ngay từ lần TOCE đầu tiên là khá cao 50% (9/18) trong khi các khối u kích thước hơn 6 cm đều thất bại sau 4 lần làm TOCE. Như vậy kích thước khối u càng nhỏ tỷ lệ thành công càng cao và làm TOCE cũng cố là cần thiết với khối u nhỏ hơn 6 cm. Tỷ lệ không có tổn thương tăng quang trên chụp cắt lớp điện toán ở bệnh nhân có 1 u, 2 u và nhiều hơn 2 u lần lượt là 37,9%, 44,9% và 5,6%. Tỷ lệ này không khác biệt giữa trường hợp có 1 hoặc 2 u nhưng khá thấp ở nhóm có hơn 2 u. AFP là một yếu tố giúp theo dõi tổn thương ở ung thư biểu mô tế bào gan, chúng tôi ghi nhận ở nhóm còn tổn thương tăng quang nồng độ AFP trung bình trước và sau khi làm TOCE lần lượt là 120,1 ng/mL và 157,6 ng/mL chưa cho thấy sự khác biệt nhưng ở nhóm không còn tổn thương tăng quang thì nồng độ AFP trung bình giảm từ 112,3 ng/mL xuống còn 42,2 ng/mL. Do đó có thể dùng AFP để theo dõi sự thoái triển của khối u và khi khối u thoái triển thì AFP sẽ giảm. Kích thước trung bình của khối u giảm từ 9,4 cm xuống 8,2 cm. Số trường hợp giảm kích thước khối u sau TOCE là 75,6% so với 24,4% không giảm kích thước chứng tỏ sau làm TOCE kích thước khối u có giảm với tỷ lệ đáng kể. Hội chứng sau thuyên tắc gồm đau bụng và sốt là hai triệu chứng thường gặp

nhất với tỷ lệ lần lượt là 93% và 86%. Đau bụng có nhiều mức độ từ đau âm ỉ đến dữ dội phải sử dụng giảm đau. Tuy nhiên thời gian đau trung bình là 5,7 ngày và cường độ đau cũng giảm nhanh. Hầu như tất cả bệnh nhân sau làm TOCE đều có sốt cao, thời gian sốt trung bình là 10,2 ngày. Tuy vậy cũng có trường hợp bệnh nhân sốt kéo dài hơn 1 tháng. Đây là sốt do quá trình hoại tử vùng thuyên tắc, không ghi nhận được hiện tượng nhiễm trùng và tất cả đều hết sốt tự nhiên. Có 2 trường hợp suy gan cấp nặng không hồi phục lần lượt do xơ gan Child B và viêm gan mạn có dấu hiệu tiến triển trước thủ thuật.

Về tác dụng phụ của thuốc chống ung thư, buồn nôn (29%) và nôn cục (24,4%) là hai tác dụng phụ thường gặp ngay trong ngày đầu nhưng ít khi kéo dài quá 2 ngày.

Về mức độ an toàn của thủ thuật, chúng tôi nhận thấy trên những bệnh nhân viêm gan mạn có ALT ban đầu thấp hơn 2 lần bình thường và xơ gan Child A sẽ có chỉ số ALT trung bình sau TOCE 24 giờ lần lượt là 278,5 U/L và 178,7 U/L. Chỉ số AST trung bình sau TOCE 24 giờ lần lượt là 372,2 U/L và 433,1 U/L. Mức độ hoại tử tế bào gan sau TOCE trong nghiên cứu là có thể chấp nhận được và tất cả có khuynh hướng tự trở về tình trạng ban đầu sau một tháng theo dõi. Điều này cho thấy tính an toàn của TOCE trên 2 nhóm bệnh nhân này.

Riêng nhóm bệnh nhân viêm gan mạn có AST ban đầu cao hơn 2 lần bình thường và xơ gan Child B sẽ có nồng độ ALT trung bình 24 giờ sau khi TOCE lần lượt là 601,2 U/L và 450,6 U/L. Chỉ số AST trung bình 24 giờ sau TOCE trên nhóm bệnh nhân lần lượt là 1028,8 U/L và 938,8 U/L là mức rất cao, đặc biệt mỗi nhóm đều có 1 bệnh nhân có tình trạng suy gan cấp nặng không hồi phục. Điều này cho thấy có vẻ như tình trạng suy gan và mức độ hoại tử tế bào gan trước TOCE đã góp phần làm nặng thêm mức độ hoại tử gan và suy gan sau thuyên tắc. Tuy nhiên số bệnh nhân trong nhóm này còn ít, lần lượt là 7 và 3 bệnh nhân.

Giữa 2 nhóm thuyên tắc động mạch gan có chọn lọc và nhóm làm thuyên tắc ở cả 2 nhánh P và T, chúng tôi thấy nồng độ ALT trung bình trước và sau TOCE 24 giờ lần lượt là 268,2 U/L và 579,3 U/L. Chỉ số AST trung bình trước và sau TOCE 24 giờ lần lượt là 392,7 U/L và 872,8 U/L. Như vậy, nếu thuyên tắc động mạch gan có chọn lọc sẽ làm giảm thiểu nguy cơ hoại tử tế bào gan sau thủ thuật. Do đó, chúng ta nên làm TOCE 2 thì ở các trường hợp có u ở 2 thùy gan hoặc những u lớn lan tỏa 2 thùy để giảm thiểu tối đa tai biến hoại tử tế bào gan và suy gan nặng sau thủ thuật.

Quan sát cho thấy tỷ lệ xâm lấn mạch máu và xâm lấn hạch lần lượt là 12,5% và 3,6%. Như vậy

xâm lấn mạch máu, cụ thể là tĩnh mạch cửa là nhiều nhất.

Về tỷ lệ sống sau thủ thuật của bệnh nhân, ở thời điểm thu thập số liệu, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ sống 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng và 1 năm của bệnh nhân lần lượt là 71,4%, 35,7%, 12,5% và 5,4%. Tỷ lệ sống sau 6 tháng và 1 năm còn thấp nhưng số liệu trong nghiên cứu này còn rất ít, hy vọng sắp tới chúng tôi sẽ có thêm những nghiên cứu khác với số lượng bệnh nhân lớn hơn và thời gian theo dõi lâu hơn để đánh giá chính xác hơn về hiệu quả và độ an toàn của thủ thuật thuyên tắc mạch bằng hóa-dầu qua ống thông.

KẾT LUẬN

Nguyên nhân chính gây ung thư gan ở bệnh nhân là do nhiễm virus viêm gan B(75,7%), một tỷ lệ nhỏ hơn do virus viêm gan C(17,8%), còn lại là các nguyên nhân khác Thuyên tắc mạch bằng hoá-dầu qua ống thông bước đầu chứng tỏ có hiệu quả trong các trường hợp ung thư biểu mô tế bào gan có khối u đơn độc và kích thước nhỏ dưới 6cm. Tuy vậy nó cũng tỏ ra hữu ích trong trường hợp khối u có kích thước lớn hơn hoặc đa ổ bằng cách làm củng cố nhiều lần. Thủ thuật TOCE an toàn nhưng có một số bệnh nhân có biểu hiện suy gan sau thủ thuật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Harrison SA, Bacon BR(2005). Relation of hemochromatosis with hepatocellular carcinoma: epidemiology, natural history, pathophysiology, screening, treatment, and prevention. *Med Clin North Am* ;89:391-409.
2. Blumberg BS, London WT(1982). Primary hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. *Current Problems in Cancer* 6(12): 1-23.
3. Buendia MA.(1992) Hepatitis B Viruses and Hepatocellular Carcinoma. *Advances in Cancer Research*; 59:167-226.
- 4 Omata M, Ashcavai M, Peters R, Johnson PJ(1979) Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus markers in Europe and U.S.A. *The Lancet*; 313 8113, 24:433-434.
5. Marrero JA(2005). Screening tests for hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*;9:235-251.