

# CÁC KHỐI U GAN MẬT

Jules L. Dienstag, Kurt J. Isselbacher

## CÁC KHỐI U GAN LÀNH TÍNH

### U TUYẾN

U tuyến (Hepatocellular adenomas) là khối u lành tính của gan chủ yếu gặp ở những phụ nữ trong độ tuổi ba mươi bốn mươi. Vì hay gặp ở những phụ nữ do đó nghi ngờ bệnh do ảnh hưởng của nội tiết, có thể nghĩ tới thuốc ngừa thai đường uống. Nguy cơ mắc u tuyến gan cao ở những người dùng steroid đồng hóa hoặc androgen ngoại sinh. Nhiều u tuyến gan có kèm theo bệnh tích trữ glucogen nhóm I (Glycogen storage disease).

U tuyến gan xảy ra chủ yếu ở các thùy phải của gan, có thể nhiều u, và thường là khá lớn (>10cm). Dưới kính hiển vi, chúng gồm các tế bào gan bình thường và hơi bất thường. Các tế bào này có chứa nhiều glucogen, làm chúng trông nhạt màu hơn và lớn hơn bình thường. Đặc điểm lâm sàng bao gồm đau và khối u có thể phát hiện qua sờ nắn, hoặc xuất huyết trong khối u (đau và trụy mạch). Chẩn đoán thường kết hợp bởi các kỹ thuật: siêu âm, chụp cắt lớp điện toán (CT scan), chụp cộng hưởng từ (MRI), chụp mạch máu gan chọn lọc, và chụp đồng vị phóng xạ (Radionuclide scan). Diễn hình thì chụp mạch máu thể hiện nhiều mạch nhưng cũng thường có cả vùng ít mạch máu. Chụp Tcnetium 99m thấy một khiếm khuyết, bởi vì không thấy tế bào thực bào Kupffer. Giống như ung thư tế bào gan (hepatocellular carcinomas), u tuyến có T<sub>1</sub> tập trung cao trong MRI. Ít có nguy cơ biến đổi ác tính; nguy cơ cao hơn đối với u tuyến lớn (>10cm) hoặc có nhiều u.

Theo dõi giám sát hình ảnh đối với những khối u nhỏ. Nếu tổn thương quá lớn (8-10cm), gần bề mặt, và có thể cắt bỏ, thì phẫu thuật là phù hợp. Bệnh nhân có u tuyến nên ngừng uống thuốc ngừa thai. Có thể phải phẫu thuật cắt bỏ đối với những khối u không teo lại sau khi đã ngừng uống thuốc ngừa thai. Mang thai làm tăng nguy cơ xuất huyết và nên tránh mang thai ở những phụ nữ có u tuyến lớn. Những bệnh nhân có nhiều u tuyến lớn (ví dụ, những người có bệnh tích trữ glucogen) thì ghép gan có thể có hiệu quả.

### TĂNG SẢN THỂ NỐT KHU TRÚ

Tăng sản thể nốt khu trú (Focal Nodular Hyperplasia) là một khối u lành tính thường vô tình được phát hiện qua khám hình ảnh hoặc nội soi ổ bụng với mục đích khác. Cũng giống như u tuyến gan, nó chủ yếu xảy ra ở phụ nữ, tuy nhiên, thuốc ngừa thai không dính líu, và rất hiếm xảy ra xuất huyết hoặc hoại tử. Tuy nhiên, nguy cơ xuất huyết có thể cao hơn ở phụ nữ uống thuốc ngừa thai. Diễn hình thì tổn thương là một khối u rắn, thường ở thùy phải, với một lõi xơ và các dải hình sao. Các dải xơ chứa các tế bào gan không điển hình, biểu mô đường mật, tế bào Kupffer, và các tế bào viêm. Chụp tectnetium thường biểu hiện một điểm nóng vì sự hiện diện của các tế bào Kupffer. Tổn thương mạch máu xuất hiện trên chụp động mạch, và phân ngăn có thể được phát hiện bởi chụp mạch máu, chụp cắt lớp điện toán xoắn ốc, và, đáng tin cậy nhất là chụp cộng hưởng từ, nhưng hiếm khi phát hiện bằng siêu âm. Phẫu thuật được chỉ định chỉ cho các thương tổn có triệu chứng lâm sàng.

## U MÁU VÀ CÁC U LÀNH TÍNH KHÁC

U máu (Hemangiomas) là khối u lành tính nhất của gan, xảy ra chủ yếu ở phụ nữ và thường được tình cờ phát hiện. Tỷ lệ chiếm khoảng 0,5-7,0% dân số. Những tổn thương mạch máu không có triệu chứng lâm sàng có thể được xác định bằng chụp cộng hưởng từ, chụp cắt lớp điện toán có phản quang, chụp đồng vị tế bào màu có dán nhãn, hoặc chụp mạch máu gan. U máu không cần phải cắt bỏ, trừ khi u lớn và gây ra một loạt các biến chứng. Hiếm khi xảy ra xuất huyết, và không bao giờ biến đổi thành ác tính.

Tăng sản thể nốt tái tạo (Nodular Regenerative Hyperplasia) bao gồm nhiều nốt gan tái tạo xung quanh tĩnh mạch cửa với vùng xung quanh teo. Nó có thể kèm theo những tình trạng thâm lạng chẳng hạn như là bệnh các mô liên kết hoặc ác tính. Tăng huyết áp kịch phát (khi không có xơ gan) là biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất. Các tổn thương gan lành tính khác ít gặp hơn bao gồm u tuyến ống dẫn mật và u nang

## UNG THƯ GAN

### UNG THƯ TẾ BÀO GAN

#### Dịch tế học và nguyên nhân

Ung thư tế bào gan nguyên phát (hepatocellular carcinoma - HCC) là một trong những khối u phổ biến nhất trên thế giới và là nguyên nhân thường xuyên gây tử vong đứng hàng thứ ba của bệnh ung thư. Đặc biệt phổ biến ở khu vực châu Á và châu Phi cận Sahara, nơi tỷ lệ mắc hàng năm lên đến 500 trường hợp trên 100,000 dân. Tại Hoa Kỳ và Tây Âu, ít phổ biến hơn, tuy nhiên, tỷ lệ mắc bệnh hàng năm ở Hoa Kỳ đã tăng từ 1,4 trường hợp trên 100,000 dân trong thời gian từ năm 1976 tới 1980 tới 2,4 trường hợp trên 100,000 dân trong những năm 1990. HCC gặp ở nam giới gấp 4 lần so với phụ nữ và thường phát sinh từ một gan xơ. Cao nhất gặp ở lứa tuổi năm mươi sáu mươi ở các nước phương Tây, nhưng tại châu Á và châu Phi với ung thư gan phổ biến ở những người trẻ hơn người phương Tây từ 10 đến 20 tuổi.

Lý do chính của tỷ lệ mắc HCC cao ở châu Á và Châu Phi là do thường bị nhiễm trùng mãn tính với vi rút viêm gan B (HBV) và viêm gan siêu vi C (HCV). Các bệnh nhiễm trùng mãn tính thường dẫn đến xơ gan, là một yếu tố nguy cơ cao đối với HCC (nguy cơ ung thư gan trong xơ gan là 3% một năm); 60 đến 90% các khối u xuất hiện ở bệnh nhân xơ gan thể nốt lớn (macronodular cirrhosis). Các nghiên cứu trong các khu vực châu Á, nơi HCC và nhiễm viêm gan B cao đã cho thấy tỷ lệ mắc bệnh ung thư này là gấp 100 lần ở những người bị nhiễm HBV lây nhiễm hơn so với người không bị nhiễm, đặc biệt cao ở những người có dấu hiệu nhân rộng HBV, ví dụ, viêm gan B kháng nguyên e (HBeAg). Tại Trung Quốc, nguy cơ mắc HCC ở bệnh nhân viêm gan B mãn tính khoảng 40%. Đối với bệnh nhân nhiễm HBV và HCC, ADN của HBV có thể được tích hợp vào ADN của bộ gen chủ, cả trong các tế bào ung thư và tế bào liên kế không có liên quan. Ngoài ra, các biến đổi gen tế bào biểu hiện bằng xảy ra bởi đột biến chèn, sắp xếp lại nhiễm sắc thể, hoặc các hoạt động chuyển mã của nhiễm sắc thể X và vùng tiền S2 của bộ gen HBV.

HCV cũng dẫn tới HCC. Vật liệu di truyền HCV không tích hợp vào ADN của bộ gen chủ. Vì vậy, vẫn chưa rõ cơ chế ung thư hóa trong HCV. Cho có dù khả năng vùng HCV NS3 hoặc lõi protein làm biến dạng tế bào trong ống nghiệm nhưng gây HCC trên người vẫn còn là phỏng đoán; một cách khác, sự lặp đi lặp lại chu kỳ tái tạo gan và sửa chữa trong xơ gan có thể cho tạo ra một nhân bản ác tính. Tại châu Âu và Nhật Bản, HCV gặp phổ biến hơn so với viêm gan B trong các trường hợp mắc HCC. Cả hai viêm gan B và HCV có thể biểu hiện lâm sàng ở một số bệnh nhân, nhưng giai đoạn lâm sàng ác tính ở những bệnh nhân không khác nhau khi mà chỉ có một vi-rút liên quan. Một trong những điểm rất khác biệt của HCC kết hợp với nhiễm HBV và nhiễm HCV là thời điểm khởi phát. Ở châu Á, chủ yếu bị mắc HBV từ mẹ truyền sang con khi sinh nở, trong khi lây nhiễm HCV qua tiêm truyền máu người lớn. Do vậy, bắt đầu mắc HCC ở những người có bệnh viêm gan B sớm hơn 10 đến 20 năm so với những người mắc viêm gan C khi trưởng thành. Các phân tích quá khứ chỉ ra rằng HCC xảy ra trung bình khoảng 30 năm sau khi lây nhiễm HCV và tuyệt đối trên bệnh nhân xơ gan. Tỷ lệ mắc HCC hàng năm trên xơ gan do viêm gan C là 1,5-4%. Trong thập kỷ qua, tỷ lệ mắc HCC ở Nhật Bản đã tăng lên đáng kể, chủ yếu ở bệnh nhân xơ gan có viêm gan C mãn tính. Một xu hướng tương tự cũng bắt đầu ở Hoa Kỳ và Châu Âu; dựa trên tỷ lệ dân số mắc HCV có xơ gan, tỷ lệ mắc HCC mới dự kiến sẽ tăng hơn 250 lần trong thập kỷ tới.

Bất kỳ nhân tố nào làm phân bào và tổn thương tế bào gan cấp thấp và mãn tính đều làm cho ADN của tế bào gan dễ bị đột biến. Do đó, như trên đã trình bày, bất cứ bệnh gan mãn tính nào cũng là một yếu tố nguy cơ gây mắc HCC. Các điều kiện bao gồm các bệnh gan do nghiện rượu, thiếu hụt alpha-antitrypsin, bệnh nhiễm sắc tố sắt mô, bệnh tyrosine huyết, xơ gan mật nguyên phát, và thậm chí xơ gan kèm theo viêm gan nhiễm mỡ không do rượu. Ở Châu Phi và nam Trung Hoa, aflatoxin B<sub>1</sub> là một nguy cơ y tế công cộng nghiêm trọng. Độc tố nấm mốc này gây ra đột biến G-T rất đặc trưng tại đơn vị mã 249 trên gen áp chế khối u p53.

Mất, bất hoạt, hoặc đột biến của gen p53 đã gây sinh u và là rối loạn gen phổ biến nhất hiện nay trong ung thư ở người. Vì vậy, viêm gan B và aflatoxin B<sub>1</sub> là nguyên nhân gây bệnh HCC ở Châu Phi và Nam Trung Hoa nơi mà cả hai đang thịnh hành.

Xem xét trên quan điểm HCC thường gặp ở nam giới, nội tiết tố cũng có thể đóng một vai trò nhất định. HCC có thể xảy ra khi dùng steroid nam hóa dài hạn, có tiếp xúc với thorium dioxide hoặc vinyl chloride (xem dưới đây), và có thể có tiếp xúc với estrogen ở dạng thuốc ngừa thai đường uống.

### **Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng**

Giai đoạn đầu có thể không phát hiện HCC trên lâm sàng bởi vì nó xảy ra trên bệnh nhân có xơ gan tiềm ẩn, và các triệu chứng và dấu hiệu của bệnh rất lặng lẽ. Dấu hiệu hay gặp nhất là đau bụng và phát hiện có một khối ở bụng nằm ở góc một phần tư trên bên phải. Có thể nghe thấy tiếng cọ sát vùng trên gan. Cô chướng có máu xảy ra trong khoảng 20% trường hợp. Hiếm khi vàng da, trừ khi suy giảm đáng kể các chức năng gan hoặc trở ngại cơ học của các ống mật. Tăng photphataza kiềm trong huyết tương và alpha fetoprotein

(AFP) rất hay gặp (xem dưới đây). Có một loại bất thường của prothrombin, des- $\gamma$ -carboxy prothrombin hình thành có liên quan đến nồng độ AFP.

Một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân HCC có hội chứng quanh khối u; chứng tăng hồng cầu thứ phát từ hoạt động giống erythropoietin do khối u sản sinh ra; chứng tăng can-xi huyết do bài tiết của một hoóc môn giống tuyến cận giáp. Những biểu hiện khác có thể bao gồm tăng cholesterol máu, giảm glucoza huyết, viêm đa cơ, rối loạn chuyển hóa porphirin, rối loạn fibrinogen máu, Cryofibrinogen máu, peptit vận mạch kèm theo tiêu chảy.

Chẩn đoán hình ảnh phát hiện u gan bao gồm siêu âm, chụp cắt lớp, chụp cộng hưởng từ, và chụp động mạch gan. Siêu âm thường được sử dụng để tầm soát những người có nguy cơ cao và nên làm trước tiên nếu nghi ngờ HCC; nó rẻ hơn chụp cắt lớp, tương đối nhạy, và có thể phát hiện hầu hết các khối u >3cm. Chụp cắt lớp xoắn ốc và chụp cộng hưởng từ (hình ảnh tập trung vào T2) đang được sử dụng nhiều hơn với độ nhạy cao hơn.

70 – 80% các trường hợp HCC có nồng độ AFP cao >500 µg/L. Nồng độ thấp hơn có thể thấy ở những bệnh nhân có di căn nặng từ những khối u dạ dày hoặc trực tràng hoặc ở những bệnh nhân có viêm gan cấp hoặc mạn tính. Nồng độ AFP huyết tương cao (>500-1000 µg/L) ở người lớn có bệnh gan mà không phát hiện thấy khối u dạ dày – ruột thì rõ ràng nên nghĩ đến HCC. Nồng độ cao cho thấy sự tiến triển của khối u hoặc sự tái phát sau phẫu thuật cắt gan hoặc các kỹ thuật khác như cắt u hoặc kỹ thuật thuyên tắc (xem dưới đây). Sự hiện diện của một khối u >2 cm có tăng mạch máu kết hợp với hai chẩn đoán hình ảnh hoặc một chẩn đoán hình ảnh cùng với nồng độ AFP cao >400 µg/L rõ ràng nghĩ đến HCC.

Có thể chẩn đoán nhờ *sinh thiết gan* qua da nếu mẫu sinh thiết được định vị nhờ siêu âm hoặc chụp cắt lớp. Phải thận trọng khi tiến hành sinh thiết gan qua da vì những u này có xu hướng chứa mạch máu. Một nguy cơ khác do sinh thiết gan là có thể gây reo giác tế bào trên đường đi của kim trên khối u, tuy nhiên, dù có những giai thoại đề cập, thì tỷ lệ reo giác tế bào thấp chỉ khoảng 0,006 % tới 1%. Xét nghiệm tế bào dịch cổ trướng luôn cho kết quả tế bào khối u âm tính. Đôi khi tiến hành soi ổ bụng hoặc soi ổ bụng tối thiểu có thể cho phép sinh thiết qua quan sát trực tiếp. Cách này có lợi đối với một số bệnh nhân có u tại chỗ có thể cắt bỏ thích hợp cho cắt gan bán phần.

## ĐIỀU TRỊ

Xác định giai đoạn HCC dựa vào 4 yếu tố: kích thước u (lớn hay nhỏ hơn 50% gan); cổ trướng (có hay không); nồng độ bilirubin (dưới hay trên 3 mg/dL); và nồng độ albumin (dưới hay trên 3 g/dL) để xác định giai đoạn I theo phân loại Okuda (không có chỉ tiêu dương tính), giai đoạn II (1 hoặc 2 chỉ tiêu dương tính), hoặc giai đoạn III (3 hoặc 4 chỉ tiêu dương tính). Hệ thống phân loại Okuda dự báo giai đoạn lâm sàng tốt hơn hệ thống phân loại TNM của Ủy Ban Hỗn Hợp Ung Thư Hoa Kỳ. Bệnh sử tự nhiên của từng giai đoạn mà không điều trị là như sau: giai đoạn I, 8 tháng; giai đoạn II, 2 tháng; giai đoạn III, dưới 1 tháng. Một vài hệ thống phân loại mới có xét thêm các biến tổ khác, tuy nhiên, chưa một hệ thống nào được thẩm định. Nếu phát hiện khối u sớm qua tầm soát HCC, thời gian sống sẽ tăng. Nếu phát hiện ung thư trước khi biểu hiện triệu chứng lâm sàng thì điều trị phẫu thuật sẽ có 54% sống được 1 năm, 40% sống được 2 năm và 28% sống được 3 năm.

Các giai đoạn lâm sàng biểu hiện rất nhanh; nếu không điều trị, hầu hết bệnh nhân chết trong vòng 3 đến 6 tháng kể từ khi chẩn đoán. Nếu phát hiện HCC sớm bằng tầm

soát AFP và siêu âm, có thể sống 1 đến 2 năm sau phẫu thuật cắt bỏ u. Trong một số trường hợp, liệu pháp điều trị có thể kéo dài sự sống. Phẫu thuật cắt bỏ u có cơ hội chữa khỏi bệnh, tuy nhiên, chỉ một số bệnh nhân có khối u có thể phẫu thuật được vào thời điểm khám bệnh, bởi vì bị xơ gan âm thầm cả hai thùy, hoặc di căn từ xa (thường từ phổi, não, xương và thượng thận), và tỷ lệ sống 5 năm là thấp. Ngay cả khi phẫu thuật cắt bỏ thành công chữa khỏi HCC, rối loạn gan nguyên phát trước đó (ví dụ như, xơ gan, viêm gan B) vẫn còn tồn tại và ung thư mới có thể phát sinh trong vùng gan còn lại.

### **Tầm soát HCC đối với những bệnh nhân có nguy cơ cao**

Bởi vì 20-30% bệnh nhân HCC giai đoạn sớm không có tăng AFP, do đó, nên tầm soát bằng siêu âm phối hợp với AFP. Theo một nghiên cứu tại vùng Viễn Đông, khi tầm soát hàng loạt những người có dương tính với kháng nguyên bề mặt viêm gan B, có mắc hoặc không mắc bệnh gan; đã xác định một số bệnh nhân có khối u hạ lâm sàng nhỏ, sau đó thực hiện phẫu thuật cắt bỏ u. Theo dõi tiếp tục nhóm này thì tỷ lệ sống sau 5 năm là 70%, tỷ lệ sống sau 10 năm còn 50%. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân Châu Á này, điều bất thường là họ không có bệnh gan hoặc có bệnh gan tối thiểu, và các khối u của họ thường chỉ một điểm hoặc thành khối. Trong nghiên cứu khác, tầm soát AFP 6 tháng một lần (không có siêu âm) các thổ dân Alaska bị viêm gan B mãn tính nhưng không có xơ gan thì tỷ lệ sống được cải thiện so với các kết quả trước đó. Những phát hiện này trái ngược với những phát hiện tiên hành nghiên cứu trong một số lớn các bệnh nhân Ý có xơ gan, có kèm theo nhiễm HBV hoặc HCV mãn tính trong hầu hết các trường hợp. Tầm soát 3 đến 12 tháng một lần cho phép phát hiện 3% tỷ lệ mắc ung thư hàng năm trong nhóm này, nhưng trong đa số trường hợp không đạt được mục tiêu là phát hiện sớm bệnh để có thể phẫu thuật. Không có một nghiên cứu ngẫu nhiên nào chứng minh được lợi ích sống thêm đối với việc tầm soát cho những bệnh nhân có nguy cơ HCC cao, nhưng hầu hết các nhà lâm sàng vẫn tầm soát AFP và siêu âm hai lần trong một năm đối với những bệnh nhân có nguy cơ cao.

Cấy ghép gan có thể được xem là một lựa chọn điều trị; ung thư tái phát hoặc di căn là những vấn đề nghiêm trọng. Bệnh nhân chỉ có một tổn thương nhỏ hơn 5cm hoặc ba hay ít hơn tổn thương dưới 3cm thì thời gian sống thêm sau khi cấy ghép gan giống như sau cấy ghép gan đối với bệnh gan lành tính. Phương pháp cơ bản tạm thời khác bao gồm (1) làm nghẽn động mạch gan và hóa trị (kỹ thuật thuyên tắc), (2) cắt tách u bằng sóng radio có siêu âm dẫn hướng qua da và (3) cắt lạnh có siêu âm dẫn hướng. Trong một số nghiên cứu, cắt u bằng sóng radio và phẫu thuật cắt bỏ u có hiệu quả như nhau trong HCC có chỉ định cắt bỏ; hơn 50% sống được 5 năm. Như vậy có thể coi cắt u bằng sóng radio là một phương pháp chữa bệnh có tiềm năng. HCC không có chỉ định phẫu thuật thì chữa bằng kỹ thuật thuyên tắc (“làm tắc động mạch qua ống thông”), nhưng kết quả vẫn còn không thống nhất. Một số thử nghiệm ngẫu nhiên cho kết quả là không cải thiện thời gian sống thêm. Hai nghiên cứu (từ Hồng Kông và Tây Ban Nha) cho kết quả là cải thiện 20% thời gian sống thêm so với chăm sóc hỗ trợ. Nghiên cứu Hồng Kông chủ yếu trên các bệnh nhân bị viêm gan B dùng hóa trị cisplatin. Tỷ lệ sống 1 năm (57%), 2 năm (31%), và 3 năm (26%) tốt hơn so với kết quả thấy trong nhóm chăm sóc hỗ trợ (tương ứng là 32, 11, và 3%). Nghiên cứu Tây Ban Nha, chủ yếu liên quan đến bệnh nhân bị viêm gan dùng hóa trị doxorubicin. Tỷ lệ sống 1 năm (82%) và 2 năm (63%) trong nhóm dùng kỹ thuật thuyên tắc động mạch (chemoembolization) đã tốt hơn so với nhóm chăm sóc hỗ trợ (tương ứng 63 và

27%). Kết quả phụ thuộc rất nhiều vào cơ sở điều trị; trung tâm chuyên môn hoá cao có được kết quả tốt hơn so với nơi áp dụng các phương pháp ít hơn và so với nơi có các tiêu chí can thiệp ít nghiêm ngặt hơn. Có thể có biến chứng tắc mạch thứ phát (sốt, ớn lạnh, đau bụng, buồn nôn, tăng bạch cầu) và mất bù gan thoáng qua (nhưng đôi khi không thể hồi phục).

Lựa chọn điều trị cho bệnh không thể phẫu thuật thì rất hạn chế. Gan không thể chịu đựng được liều bức xạ cao và bệnh không được đáp ứng với hóa trị liệu. Nghiên cứu điều trị kỹ thuật gen và miễn dịch vẫn chưa thành công. Dựa trên sự hiện diện của thụ thể hoóc môn trên khối u, tamoxifen đã được thử nghiệm, nhưng không thành công, và octreotide thì có tác dụng rất khiêm tốn. Đối với bệnh nhân có khối u có chỉ định phẫu thuật, acid polyrenoic (công thức Axit retinoic) và <sup>131</sup>I-lipiodol nội động mạch làm giảm tỷ lệ tái phát.

Phòng bệnh thì tốt hơn. Vắc-xin chủng ngừa viêm gan B có thể ngăn ngừa nhiễm và di chứng của viêm gan, và giảm mắc bệnh HCC ở Đài Loan khi tiêm phòng vắc-xin rộng rãi cho trẻ em. Điều trị bằng Interferon làm giảm tỷ lệ suy gan, tử vong, và mắc HCC trên các bệnh nhân nhiễm HBV. Chưa chính mình được điều trị kháng vi-rút bằng lamivudine, adefovir, hoặc các thuốc khác làm giảm khả năng mắc HCC trên các bệnh nhân xơ gan do nhiễm HBV. Interferon có thể làm giảm nguy cơ mắc HCC ở bệnh nhân xơ gan liên quan tới viêm gan C nhưng chưa chứng minh được qua các cuộc nghiên cứu hồi cứu. Các thử nghiệm tương lai thì cho kết quả trái ngược nhau. Interferon cũng có thể làm giảm nguy cơ nhiễm HCV kèm theo HCC sau khi phẫu thuật cắt bỏ khối u hoặc lấy u qua da.

## CÁC KHỐI U GAN ÁC TÍNH KHÁC

*Ung thư tế bào xơ dẹt (Fibrolamellar carcinoma)* khác với HCC điển hình là nó có xu hướng xảy ra ở người trẻ tuổi không có xơ gan thâm lặn. Khối u này không thành một khối nhưng giới hạn khá rõ và chứa xơ dẹt. Nó tiến triển chậm và sống lâu hơn nếu được điều trị. Trên 50% sống sót trên 5 năm sau phẫu thuật cắt bỏ u; nếu tổn thương không thể phẫu thuật thì ghép gan là một lựa chọn điều trị, và kết quả tốt hơn so với các thể ung thư gan không phải tế bào xơ dẹt. *U nguyên bào gan (Hepatoblastoma)* là một khối u ở trẻ nhỏ thường kèm theo nồng độ AFP huyết thanh tăng rất cao. Các tổn thương này thường đơn độc, có thể được phẫu thuật cắt bỏ, và tỷ lệ sống sót hơn 5 năm sống cao hơn so với HCC. *U máu ác tính (Angiosarcoma)* có các vùng mạch máu bị các tế bào biểu mô ác tính bao quanh. Các yếu tố gây bệnh bao gồm tiếp xúc từ trước với dioxide thorium, polyvinyl clorua, asen, và các chất steroid đồng hóa nam. *U nội mạc mạch máu (Epithelioid hemangioendothelioma)* là bệnh ác tính vùng ranh giới; đa số trường hợp là lành tính, nhưng có di căn xương và phổi. U này thường xảy ra ở tuổi mới trưởng thành, có đau tại góc ¼ phía trên bên phải, và không đồng nhất trên siêu âm, giảm tỷ trọng trên chụp cắt lớp (CT), và không có tân mạch trên chụp động mạch. Nhuộm hóa mô miễn dịch cho thấy có kháng nguyên yếu tố VII. Nếu không có di căn ngoài gan, tổn thương này có thể điều trị bằng phẫu thuật cắt bỏ u hoặc ghép gan.

## CÁC KHỐI U DI CĂN

U di căn gan thường hay gặp, là nguyên nhân gây tử vong ở bệnh gan chỉ đứng thứ hai sau xơ gan. Tại Hoa Kỳ, ung thư biểu mô di căn ít nhất chiếm hơn 20 lần so với

ung thư biểu mô nguyên phát. Khi khám nghiệm tử thi, ung thư di căn gan chiếm 30-50% trong tổng số bệnh nhân chết vì bệnh ác tính.

### **Sinh bệnh học**

Gan là bộ phận duy nhất dễ bị tổn thương do các tế bào khối u xâm lấn. Do kích cỡ, lưu lượng máu tỷ lệ cao, khối lượng gấp đôi do động mạch gan và tĩnh mạch cửa, và chức năng lọc tế bào Kupffer cùng phối hợp khiến gan trở thành một cơ quan thứ hai dễ bị di căn nhất sau các hạch bạch huyết. Ngoài ra, các yếu tố mô tại chỗ và các đặc tính màng nội mô dường như thúc đẩy di căn. Hầu như tất cả các loại ung thư, ngoại trừ u não nguyên phát đều có thể di căn đến gan. Phổ biến nhất chính là những khối u của đường tiêu hóa, phổi, và vú, cũng như u hắc sắc tố (melanomas). Ít phổ biến hơn là di căn từ khối u của tuyến giáp, tuyến tiền liệt, và da.

### **Đặc điểm lâm sàng**

Hầu hết các bệnh nhân bị di căn gan có triệu chứng của khối u nguyên phát, không biểu hiện triệu chứng ở gan trong quá trình đánh giá lâm sàng. Đôi khi gan biểu hiện các triệu chứng không điển hình gồm mệt mỏi, sút cân, sốt, ra mồ hôi, và ăn mất ngon. Hiếm khi, các triệu chứng thể hiện một bệnh gan đang tiến triển, đặc biệt là đau bụng, gan to, hoặc cổ chướng. Bệnh nhân có di căn gan lan rộng thường có dấu hiệu lâm sàng biểu hiện bệnh ung thư và gan to. Tại một số nơi có chai cứng hoặc mềm, và, thỉnh thoảng, thấy tiếng cọ sát trên vùng gan mềm.

Kết quả xét nghiệm sinh hóa gan thường là bất thường, nhưng thường chỉ ở mức độ nhẹ và không đặc hiệu. Những dấu hiệu này phản ánh các tác động của sốt và phá hoại gan cũng như tác động của bản thân quá trình khối u thâm nhiễm. Tăng phosphatasa kiềm trong huyết thanh hay gặp nhất và thường đó là dấu hiệu bất thường duy nhất. Giảm albumine huyết (hypoalbuminemia), thiếu máu và đôi khi tăng nhẹ nồng độ aminotransferaza có thể thấy khi di căn lan rộng hơn. Thường thấy nồng độ kháng nguyên carcinoembryonic tăng đáng kể khi di căn từ ung thư nguyên phát đường tiêu hóa, vú, hoặc phổi.

### **Chẩn đoán**

Nên tích cực tìm kiếm bằng chứng di căn gan trên bệnh nhân ung thư nguyên phát, đặc biệt là từ phổi, đường tiêu hóa, hoặc vú, trước khi phẫu thuật cắt bỏ tổn thương nguyên phát. Nồng độ phosphatasa kiềm cao, hoặc một khối u thấy trên siêu âm, chụp cắt lớp (CT) hoặc chụp cộng hưởng từ (MRI) gan có thể chẩn đoán suy luận. Sinh thiết gan bằng kim qua da không có dẫn hướng chỉ cho kết quả chẩn đoán dương tính từ 60-80% trong tổng số trường hợp có nồng độ phosphatasa kiềm cao và gan to. Lấy mẫu hàng loạt, sinh thiết hai hoặc ba lần, hoặc phết tiêu bản làm xét nghiệm tế bào có thể làm tăng tỷ lệ chẩn đoán thêm 10-15%. Tỷ lệ này còn tăng khi sinh thiết dưới sự dẫn hướng bằng siêu âm hoặc chụp cắt lớp, hoặc lấy mẫu sinh thiết khi soi ổ bụng.

### **ĐIỀU TRỊ**

Hầu hết các ung thư biểu mô di căn đáp ứng kém với tất cả các phương pháp điều trị, thường thì chỉ giảm nhẹ bệnh. Hiếm khi di căn lớn lan rộng và đơn lẻ có thể phẫu thuật cắt bỏ. Hóa trị liệu toàn thân có thể làm chậm phát triển khối u và giảm bớt triệu

chúng, nhưng không làm thay đổi tiên lượng. Kỹ thuật thuyên tắc, hóa trị liệu trong gan, cắt tách u bằng sóng radio có thể giảm bớt bệnh.

## **UNG THƯ ĐƯỜNG MẬT**

Các khối u đường mật ngoài gan lành tính là những nguyên nhân gây tắc mật cơ học cực kỳ hiếm gặp. Hầu hết các khối u này là u nhú (papillomas), u tuyến (adenomas), hoặc u tuyến nang (cystadenomas) và có biểu hiện vàng da tắc nghẽn hoặc chảy máu đường mật. Ung thư tuyến (adenocarcinoma) của đường mật ngoài gan thì thường gặp hơn. Nam giới chiếm nhiều hơn (60%), và chủ yếu ở tuổi năm mươi đến bảy mươi tuổi. Các nguy cơ dễ mắc bệnh bao gồm (1) nhiễm ký sinh trùng gan mật mãn tính, (2) bất thường bẩm sinh đường mật ngoài, (3) xơ cứng đường mật và viêm loét ruột kết mãn tính, (4) tiếp xúc nghề nghiệp với chất sinh ung thư đường mật (nhân công trong các nhà máy xe hơi hoặc cao su). Không chứng minh được bệnh sỏi mật là một yếu tố gây ung thư đường mật (Cholangiocarcinoma). Tổn thương của ung thư đường mật có thể lan tỏa hoặc thể nốt. Tổn thương thể nốt thường xuất hiện tại chỗ phân nhánh của đường dẫn mật chung (khối u Klatskin) và thường kèm theo xẹp túi mật, một phát hiện bắt buộc phải chụp đường mật để xem xét đường mật gần.

Bệnh nhân mắc ung thư đường mật thường biểu hiện tắc mật, vàng da không đau, ngứa, sụt cân, và phân không có mật. Có thể có đau sâu, mơ hồ tại vị trí ¼ phía trên bên phải. Thường kèm theo dấu hiệu gan to hoặc túi mật sưng to và có thể sờ nắn (trừ khi tổn thương ở sâu trong đường mật). Sốt thì không bất thường trừ khi kèm theo viêm đường mật tiến triển. Vì quá trình tắc nghẽn diễn ra từ từ, do đó ung thư đường mật thường ở giai đoạn muộn khi phát hiện trên lâm sàng. Chẩn đoán thường dựa vào chụp đường mật cùng với biểu hiện đường mật trong gan giãn trên siêu âm. Bất cứ tắc nghẽn tại chỗ của đường mật phải coi là lành tính cho đến khi chứng minh ngược lại. Chụp đường mật nội soi cho phép lấy mẫu xét nghiệm tế bào (độ nhạy khoảng 60%) và luồn stent để dẫn mật. Một vài trường hợp có thể sống từ 1 đến 2 năm. Có khoảng 20% bệnh nhân mổ cắt khối u nhưng chỉ 10 đến 30% sống được 5 năm. Tỷ lệ tái phát cao làm cây giảm hiệu quả của ghép gan. Quang động học trị liệu (hematoporphyrin tinh mạch với chiếu sáng qua nội soi đường mật) đã được sử dụng cho kết quả đầy hứa hẹn.

## **UNG THƯ NÚM VATER**

Bóng Vater có thể bị khối u xâm lấn từ tá tràng hoặc bản thân có khối u tại chỗ là u sarcoma, u carcinoid hoặc u tuyến. Ung thư tuyến hình nhú tiến triển lâm sàng chậm hơn và tiên lượng tốt hơn so với ung thư bóng thâm nhiễm lan tỏa khi mà thường có xâm lấn rộng. Biểu hiện lâm sàng thường là vàng da tắc mật. Nội soi ngược dòng đường tụy là kỹ thuật chẩn đoán thường được áp dụng khi nghi ngờ ung thư (carcinoma) bóng, vì nó cho phép xem xét trực tiếp qua nội soi và sinh thiết bóng và tiến hành chụp tụy để loại trừ bệnh tụy ác tính. Ung thư nhú thường được điều trị bằng phẫu thuật cắt bỏ mở rộng. Di căn hạch bạch huyết và di căn nơi khác tại thời điểm phẫu thuật chiếm khoảng 20% các trường hợp, và tỷ lệ sống 5 năm sau phẫu thuật ở nhóm này chỉ được 5 đến 10%. Khi không có di căn, phẫu thuật cắt triệt để khối tá tụy (phương pháp Whipple) có tỷ lệ sống 5 năm đến 40%.

## **UNG THƯ TÚI MẬT**



Hầu hết ung thư túi mật kèm theo sỏi hơn là kèm theo polyp. Ở bệnh nhân có sỏi mật, nguy cơ mắc ung thư vẫn rất thấp cho dù tỷ lệ có tăng. Trong một nghiên cứu chỉ có 5 trong tổng số 2583 bệnh nhân có sỏi mật mắc ung thư túi mật sau một thời gian trung bình là 13 năm. Tại Hoa Kỳ, ung thư tuyến chiêm hầu hết trong số 6500 trường hợp mới mắc ung thư túi mật được chẩn đoán hàng năm. Tỷ lệ giữa nữ và nam là 4:1, và tuổi trung bình là khoảng 70. Biểu hiện lâm sàng hầu hết có đau liên tục một phần tư trên bên phải kèm theo sút cân, vàng da, và sờ thấy khối u ở một phần tư trên bên phải. Có thể xuất hiện viêm đường mật. Chẩn đoán tình trạng tiền phẫu dựa vào siêu âm và chụp cắt lớp (CT), chọc hút bằng kim nhỏ và sinh thiết dưới sự hướng dẫn của siêu âm và CT cũng được sử dụng. Hình ảnh túi mật vôi hóa “sứ” trên chẩn đoán hình ảnh có thể nghĩ đến ung thư túi mật (gallbladder carcinoma); tuy nhiên, ung thư chỉ chiếm dưới 25% trong tổng số bệnh nhân vôi hóa túi mật. Khi đã có xuất hiện triệu chứng thì việc khối u lan ra ngoài túi mật ra xung quanh, qua đường bạch huyết hoặc đường máu là không thể tránh khỏi. Trên 75% ung thư túi mật không thể cắt bỏ hoàn toàn vào thời điểm phẫu thuật, trừ trường hợp ngoại lệ do phát hiện khối u tinh cờ qua soi ổ bụng. Nếu phát hiện khối u qua giải phẫu bệnh, không cần điều trị bổ xung. Nếu khối u phát hiện khi phẫu thuật cắt bỏ túi mật theo lịch, thường thì cần phải tiến hành phẫu thuật lần hai để cắt bỏ phần gan kế cận, đường mật, và các hạch bạch huyết tại chỗ. 50% tổng số bệnh nhân cắt bỏ khối u túi mật ở trường hợp này sống được 5 năm. Đối với bệnh không có chỉ định phẫu thuật, tỷ lệ chết sau 1 năm là khoảng 95%, và 5% sống được 5 năm. Biện pháp phẫu thuật triệt để dường như không cải thiện tỷ lệ sống. Các thử nghiệm xạ trị và hóa trị trên bệnh nhân ung thư túi mật cho kết quả thấp.

*Dịch từ nguyên bản Tumors of the liver and biliary tract, Jules L. Dienstag, Kurt J. Isselbacher, Harrison's Principle of Internal Medicine, 16th Edition bởi [healthconsul@gmail.com](mailto:healthconsul@gmail.com) tại [www.dulichchuabenh.vn](http://www.dulichchuabenh.vn)*

22.09.09