DIỄN BIẾN LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN UNG TH□ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN SAU ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT QUA Đ□ỜNG ĐỘNG MẠCH TẠI KHOA TIÊU HÓA, BỆNH VIỆN 103

D□ơng Quang Huy*; Nguyễn Quang Duật*
Vũ Minh Thắng*; D□ơng Xuân Nh□ơng*

TÓM TẮT

Theo dõi 227 lần can thiệp điều trị hóa chất chống ung th- cho 110 bệnh nhân (BN) ung th- biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) (trung bình 2 lần/BN), chúng tôi nhận thấy:

- Diễn biến lâm sàng sau can thiệp chủ yếu là các triệu chứng của hội chứng sau tắc mạch: mệt mỏi (83,7%), đau vùng gan (81,1%), sốt (74,0%). 1 BN vỡ tĩnh mạch thực quản, nh- ng mức độ xuất huyết nhẹ, điều trị nội khoa ổn định.

- Sau điều trị hóa chất, số l- ợng bạch cầu, tỷ lệ N, hàm l- ợng AST, ALT, bilirubin toàn phần tăng có ý nghĩa (p < 0,01), thể hiện khối u hoại tử sau điều trị.

* Từ khóa: Ung th- biểu mô tế bào gan; Diễn biến lâm sàng, cận lâm sàng; Truyền hóa chất qua động mạch.

CLINICAL AND PARACLINICAL PROCESSES OF TRANSARTERIAL CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN DIGESTIVE DEPARTMENT, 103 HOSPITAL

SUMMARY

227 transarterial chemotherapies were carried out on 110 patients with hepatocellular carcinoma (HCC) in Digestive Department of 103 Hospital from 04 - 2009 to 06 - 2011. We realized that:

- The postinterventional symptoms were mainly ones of postembolization syndrome: fatigue (83.7%), pain (81.1%), fever (74.0%). One patient had complication of variceal hemorrhage with mild degree.

- Transarterial chemotherapy made white blood count, concentration of AST, ALT, total bilirubin increased significantly (p < 0.01) which expressed tumor necrosis after intervention.

** Key words: Hepatocellular carcinoma; Clinical, paraclinical processes; Transarterial chemotherapy.*

---

* *Bệnh viện 103*

Phản biện khoa học: GS. TS. Nguyễn Văn Mùi

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung th- biểu mô tế bào gan là một bệnh lý ác tính th- ờng gặp, đứng thứ năm trong các loại ung th- trên thế giới. Bệnh có tiên l- ợng xấu, thời gian sống thêm th- ờng không quá 6 tháng nếu không có các biện pháp điều trị tích cực.

Một trong những ph- ơng pháp điều trị ung th- gan đ- ợc áp dụng rộng rãi hiện nay là can thiệp mạch (bơm hóa chất chống ung th- qua đ- ờng động mạch và có thể gây tắc hoàn toàn động mạch nuôi u). Đây là ph- ơng pháp đã đ- ợc nhiều nghiên cứu trên thế giới và trong n- ớc đánh giá có hiệu quả trong việc làm giảm các triệu chứng bệnh ở giai đoạn cuối, kéo dài thời gian sống và nâng cao chất l- ợng cuộc sống cho ng- ời bệnh. Từ năm 2007, Bệnh viện 103 đã áp dụng ph- ơng pháp này để điều trị cho những BN UTBMTBG. Chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu này nhằm: *Theo dõi những biến đổi lâm sàng và cận lâm sàng ở BN UTBMTBG sau điều trị hóa chất qua đ- ờng động mạch tại Khoa Tiêu hóa, Bệnh viện 103.*

ĐỐI T□ỢNG VÀ PH□ƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối t□ợng nghiên cứu.

110 BN UTBMTBG điều trị tại Khoa Nội tiêu hóa, Bệnh viện 103 từ tháng 04 - 2009 đến 06 - 2010, theo dõi đến 06 - 2011. Tiến hành chụp hệ mạch gan để chẩn đoán, bơm hóa chất chống ung th- , gây tắc chọn lọc động mạch nuôi khối u theo khuyến cáo của Hiệp hội Nghiên cứu bệnh Gan Hoa Kỳ (2005) (AASLD) cho BN có khối u gan kích th- ớc > 2 cm trên nền xơ gan với hình ảnh tăng sinh mạch điển hình (trên siêu âm, CT-scanner gan hoặc chụp mạch gan) và/hoặc AFP $\geq$ 200 ng/ml.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN có huyết khối thân tĩnh mạch cửa (TMC), di căn ngoài gan, chức năng gan kém (Child C), có bệnh nặng phối hợp (suy tim, suy thận) và BN bỏ dở quá trình điều trị.

2. Ph□ơng pháp nghiên cứu.

Tiến cứu, theo dõi dọc.

Đánh giá tình trạng lâm sàng, chức năng gan theo tiêu chuẩn của Child - Pugh, xét nghiệm AFP, đánh giá tình trạng khối u bằng siêu âm và CT-scanner gan 3 thì (số l- ợng, vị trí, kích th- ớc, huyết khối TMC), phân loại giai đoạn bệnh theo BCLC.

Chụp hệ mạch gan (động mạch gan và TMC) xác định đặc điểm của khối u: hình thái khối u (thể khối hay thể lan tỏa), vị trí khối u (gan phải, gan trái, toàn gan), số l- ợng u, mức độ tăng sinh mạch, shunt động tĩnh mạch trong gan, tình trạng xâm lấn TMC. Chụp các động mạch khác khi nghi ngờ có tuần hoàn bàng hệ đến cấp máu cho khối u nh- động mạch mạc treo tràng trên, động mạch hoành d- ới, động mạch liên s- ờn, động mạch vú trong…

Tiến hành bơm hỗn hợp hóa chất (lipiodol, hóa chất doxorubixin, cản quang tan trong n- ớc telebrix) qua ống thông vào động mạch nuôi u. Trong tr- ờng hợp u thể khối, sau khi bơm hỗn hợp hóa chất, gây tắc động mạch nuôi u bằng spongel (TACE). Không tắc mạch cho tr- ờng hợp khối u gan lan tỏa (TOCE).

Theo dõi BN sau điều trị can thiệp: hội chứng sau tắc mạch (đau vùng gan, sốt, nôn, mệt mỏi), các biến chứng tại chỗ và toàn thân của kỹ thuật, xét nghiệm công thức máu, men AST, ALT, bilirubin toàn phần sau 3 ngày điều trị can thiệp.

Tất cả BN đều đ- ợc hẹn tái khám sau điều trị 4 tuần, 3, 6, 9, 12 tháng. Tại các thời điểm, tiến hành đánh giá kết quả điều trị trên các ph- ơng diện: đáp ứng lâm sàng; tình trạng toàn thân; AFP (giảm, không đổi hay tăng lên so với tr- ớc điều trị); chức năng gan; mức độ lắng đọng lipiodol tại khối u (mức độ hoại tử u) theo tiêu chuẩn Maki; tình trạng tiến triển của khối u nh- xâm lấn tĩnh mạch (thân TMC, tĩnh mạch chủ d- ới, tĩnh mạch gan) và di căn xa trên siêu âm và CT gan 3 thì; hiệu quả đối với thời gian sống thêm sau điều trị (thời gian sống thêm trung bình, tỷ lệ tử vong). Điều trị can

thiệp nhắc lại trong tr- ờng hợp: khối ung th- gan ch- a bị hoại tử hoàn toàn và khi có tổn th- ơng ung th- tái phát trong gan (tình trạng toàn thân và chức năng gan cho phép).

Xử lý số liệu theo ch- ơng trình SPSS 15.0 của Tổ chức Y tế Thế giới.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

Bảng 1: Đặc điểm chung của đối t- ợng nghiên cứu.

ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA BN NGHIÊN CỨU (n = 110)		
	Nam/Nữ	94/16
	≤ 20	2 (1,8%)
Lứa tuổi	21 - 40	26 (23,6%)
	41 - 60	57 (51,8%)
	> 60	25 (22,8%)
Tuổi trung bình	54,3 ± 12,8	
Mức độ xơ gan (Child - Pugh)	A	98 (89,1%)
	B	12 (10,9%)

Hầu hết BN là nam giới (94/110 = 85,5%), chỉ 16 BN nữ, tỷ lệ nam/nữ: 6/1. Lứa tuổi hay gặp nhất 41 - 60 (51,8%), thấp nhất 16 tuổi, cao nhất 82 tuổi. Chủ yếu BN có chức năng gan còn tốt (89,1% Child A).

Bảng 2: Đặc điểm khối u gan.

ĐẶC ĐIỂM		n	(%)
Hình thái u	Thể khối	73	66,4
	Thể lan tỏa	37	33,6
Tổng kích th- ớc u (n = 73)	< 5 cm	6	8,2
	5 - 10 cm	49	67,1
	> 10 cm	18	24,7
Vị trí u (n = 73)	Gan phải	62	84,9
	Gan trái	6	8,2
	Gan phải + trái	5	6,9
Shunt động tĩnh mạch		8	7,3
Xâm lấn nhánh TMC		12	10,9

UTBMTBG thể khối chiếm tỷ lệ cao (66,4%), chủ yếu là khối ở gan phải (84,9%), một phần nhỏ có u ở gan trái (8,2%) và ở cả 2 thùy gan (6,9%) với kích th- ớc u chủ yếu từ 5 - 10 cm (67,1%). Thể lan tỏa chiếm 45,9%. 12/110 BN (10,9%) có xâm lấn TMC và 8 BN có shunt động tĩnh mạch trong gan.

* *Kỹ thuật can thiệp (n = 227):* TACE: 134 BN (59,0%); TOCE: 93 BN (41,0%).

Can thiệp mạch là ph- ơng pháp điều trị tạm thời nhằm kìm hãm sự phát triển của tế bào ung th- gan thông qua sử dụng hóa chất và/hoặc tắc động mạch nuôi khối u. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thực hiện 227 lần can thiệp mạch (93 lần TOCE và 134 lần TACE) trên 110 BN (trung bình 2 lần/BN), t- ơng tự kết quả nghiên cứu của Lê Văn Tr- ờng (1,9 lần) [3]. Những nghiên cứu về điều trị can thiệp ung th- gan đều thống nhất không bắt buộc số lần điều trị. Cần theo dõi BN và điều trị nhắc lại khi

có tái phát u với tình trạng toàn thân và chức năng gan cho phép. Ph- ơng pháp điều trị nhắc lại (TOCE hay TACE) phụ thuộc vào kiểu tái phát u (khối mới hay tăng sinh lan tỏa), có xâm lấn mạch máu ch- a.

Bảng 3: Diễn biến lâm sàng và biến chứng sau can thiệp.

DIỄN BIẾN LÂM SÀNG	TOCE (n = 93)		TACE (n = 134)		TỔNG (n = 227)	
	n	%	n	%	n	%
Đau vùng gan	60	64,5	134	100	184	18,1
Sốt	38	40,7	130	97,0	168	74,0
Buồn nôn, nôn	10	10,8	86	64,2	96	42,3
Mệt mỏi	56	60,2	134	100	190	83,7
Xuất huyết tiêu hóa	1	1,1	0	0	1	0,4

Triệu chứng hay gặp nhất sau điều trị can thiệp là mệt mỏi (83,7%), đau vùng gan (81,1%), sốt (74,0%), trong đó chủ yếu nhóm làm TACE (100% BN đ- ợc gây tắc có đau vùng gan và mệt mỏi, 97% sốt, cao hơn so với nhóm chỉ sử dụng hóa chất đơn thuần). Đây là những triệu chứng thể hiện sự phản ứng của cơ thể sau tắc mạch và khối u hoại tử. Tập hợp những triệu chứng này gọi là hội chứng sau tắc mạch, t- ơng tự nh- các nghiên cứu khác. Chúng tôi gặp duy nhất 1 tr- ờng hợp xuất huyết tiêu hóa do vỡ tĩnh mạch thực quản sau điều trị can thiệp 3 ngày, tuy nhiên mức độ chảy máu nhẹ và ổn định sau 2 ngày điều trị nội khoa. Theo nhiều tác giả, vỡ tĩnh mạch thực quản có thể xảy ra ở bất kỳ thời điểm nào sau can thiệp vì UTBMTBG th- ờng xuất hiện trên nền xơ gan. Chúng tôi không gặp bất kỳ một biến chứng nào khác nh- một số nghiên cứu tr- ớc đây từng đề cập nh- : nhồi máu túi mật và nang đ- ờng mật (1 - 3%), áp xe gan (0,5%), nhồi máu phổi hay các biến chứng nặng hơn liên quan đến tỷ lệ tử vong sớm nh- suy gan, suy thận cấp [5].

Bảng 4: Biến đổi các chỉ số xét nghiệm sau điều trị can thiệp.

CÁC CHỈ SỐ	TR□ỚC CAN THIỆP	SAU 3 NGÀY	p
Bạch cầu (G/l)	8,2	10,4	< 0,01
Tỷ lệ N (%)	64,4	79,5	< 0,01
AST (U/l)	105	256	< 0,001
ALT (U/l)	97	260	< 0,001
Bilirubin toàn phần (µmol/l)	18,6	34,4	< 0,01

Sau 3 ngày điều trị can thiệp hóa chất qua đ- ờng động mạch có hoặc không kết hợp với tắc mạch, các chỉ số về bạch cầu và tỷ lệ N tăng lên đáng kể so với tr- ớc điều trị ($p < 0,01$). Sở dĩ nh- vậy có thể do các sản phẩm hoại tử của tổ chức u ngấm vào máu qua tĩnh mạch gan huy động bạch cầu, làm tăng số l- ợng cũng nh- tỷ lệ N. Chúng tôi nhận thấy: nồng độ AST, ALT sau can thiệp đều tăng cao hơn hẳn so với tr- ớc điều trị, thể hiện tế bào gan hoại tử. Kết quả này t- ơng tự nghiên cứu sau sau thiệp của Lê Văn Tr- ờng.

KẾT LUẬN

Theo dõi 227 lần can thiệp điều trị hóa chất chống ung th- qua đ- ờng động mạch cho 110 BN UTBMTBG (trung bình 2 lần/BN), chúng tôi nhận thấy:

- Diễn biến lâm sàng sau can thiệp chủ yếu là các triệu chứng của hội chứng sau tắc mạch: mệt mỏi (83,7%), đau vùng gan (81,1%), sốt (74,0%), chủ yếu ở nhóm đ- ợc gây tắc mạch. 1 BN vỡ tĩnh mạch thực quản mức độ xuất huyết nhẹ, điều trị nội khoa ổn định.

- Can thiệp làm tăng số l- ợng bạch cầu, tỷ lệ N, hàm l- ợng AST, ALT, bilirubin toàn phần có ý nghĩa ($p < 0,01$), thể hiện khối u hoại tử sau điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Huỳnh Đức Long. Ứng dụng ph- ơng pháp gây nghẽn mạch kết hợp với tiêm thuốc hóa trị (TOCE) trong điều trị ung th- gan nguyên phát: báo cáo 201 tr- ờng hợp tại Bệnh viện Chợ Rẫy. Thời sự Y d- ợc học. 2000, 10, tr.233- 237.

2. Vũ Văn Khiên, Mai Hồng Bàng. UTBMTBG, các yếu tố nguy cơ và thời gian sống thêm sau các ph- ơng pháp điều trị. Tạp chí Y học thực hành. 2002, tr.125-127.

3. Lê Văn Tr- ờng. Nghiên cứu điều trị UTBMTBG kích th- ớc trên 5 cm bằng ph- ơng pháp tắc mạch hóa dầu chọn lọc. Luận án Tiến sỹ Y học. Học viện Quân y. 2006.

4. Schoniger Hekele et al. Hepatocellular carcinoma in Central Europe: prognostic features and survival. Gut 48. 2001, pp.103-109.

5. Textbook of hepatology. Tumor of the liver. 2005, pp.1424-1461.