ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (HCC-Hepatocellular Carcinoma) là một trong các loại ung thư gan nguyên phát hay gặp nhất. Trong các khối u gan gồm nhiều loại khác nhau: lành tính, ác tính, nguyên phát, thứ phát, trong đó ung thư tế bào gan (UTTBG) chiếm 90% tổng số ung thư gan và là nguyên nhân tử vong đứng hàng thứ 3 trong tổng số nguyên nhân tử vong do ung thư, hàng năm có khoảng 1 triệu trường hợp tử vong do UTTBG [1]. Trong khoảng 2 thập kỷ qua tỷ lệ bệnh nhân mắc viêm gan B, C không ngừng tăng lên. Tại Mỹ có khoảng 3 triệu người mắc viêm gan C và 1,2 triệu người mắc viêm gan B, trong đó có khoảng 0,5%-5% phát triển thành ung thư mỗi năm. Tuy nhiên tỷ lệ UTTBG tại Mỹ vẫn còn thấp hơn tại các nước Đông Nam Á, Châu Phi và Trung Quốc [1].

Phẫu thuật cắt gan là phương pháp điều trị cơ bản cho UTTBG [2]. Tuy nhiên, tỷ lệ cắt bỏ trong UTTBG chỉ chiếm khoảng 30% [3]. Trong đó cắt gan lớn thường gặp, chiếm tỷ lệ 76% các trường hợp cắt gan do UTTBG [4]. Có nhiều phương pháp khác nhau điều trị UTTBG như: tiêm cồn, đốt sóng cao tần, nút mạch hóa chất hoặc phẫu thuật. Trong điều trị khối u gan các phương pháp này có thể được phối hợp với nhau tùy thuộc giai đoạn bệnh, tính chất, đặc điểm tổn thương của khối u. Việc phối hợp các phương pháp điều trị này nhằm tăng tỉ lệ điều trị triệt căn từ đó làm tăng thời gian sống và giảm tỉ lệ tái phát sau mổ. Hầu hết các nghiên cứu trên thế giới chỉ ra rằng có đến 50-60% các trường hợp UTTBG được phẫu thuật tái phát trong vòng 2 năm đầu sau mổ, đặc biệt ở những trường hợp khối u gan lớn có kích thước trên 5cm do thường có nhân vệ tinh và xâm lấn các mạch máu trong gan [5, 6].

Với đặc điểm khối u giàu mạch và thường phát triển trên nền gan xơ, chức năng gan kém nên việc phối hợp nút động mạch (ĐM) hóa chất trước sau đó phẫu thuật trong trường hợp thể tích gan còn lại đủ hoặc phối hợp nút

ĐM hóa chất với nút tĩnh mạch cửa (TMC) trong trường hợp thể tích gan còn lại không đủ, sau đó phẫu thuật là một biện pháp điều trị hiệu quả đối với UTTBG vì vừa làm tăng tỉ lệ bệnh nhân được phẫu thuật, đồng thời làm giảm tỉ lệ tái phát và kéo dài thời gian sống sau mổ. Chính vì lợi ích của các biện pháp can thiệp mạch trước mổ UTTBG mà phương pháp này đã được áp dụng thường quy tại nhiều trung tâm gan mật trên thế giới. Tại Việt Nam nút động mạch gan (ĐMG) để điều trị UTTBG không còn chỉ định mổ đã được áp dụng từ lâu. Tuy nhiên nút ĐMG hoặc nút ĐMG phối hợp nút TMC trước mổ cắt gan thì mới được áp dụng và việc nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị sau một thời gian được áp dụng tại Bệnh viện Việt Đức là đòi hỏi của thực tiễn. Vì vậy đề tài: "**Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả phẫu thuật cắt gan do ung thư tế bào gan sau nút động mạch gan"** được thực hiện nhằm 2 mục tiêu:

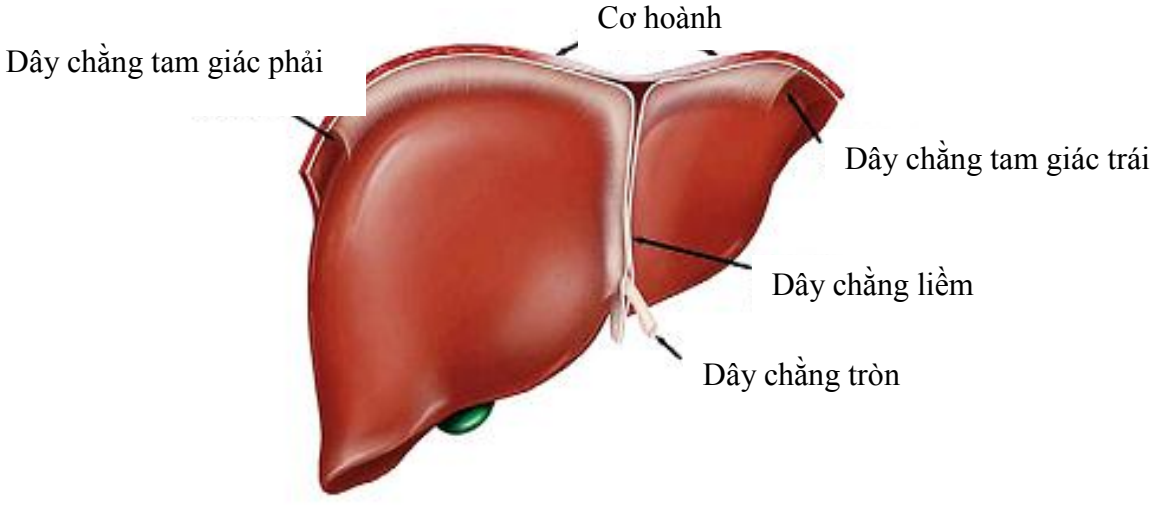
1. *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân ung thư tế bào gan được nút động mạch gan trước mổ cắt gan.*
2. *Đánh giá kết quả cắt gan được nút động mạch gan trước mổ trong điều trị ung thư tế bào gan.*

CHƯƠNG 1
TỔNG QUAN

1.1. Cơ sở giải phẫu gan và sự phân chia gan

1.1.1. Hình thể ngoài

Gan là tạng lớn nhất trong cơ thể, chiếm khoảng 2-3% trọng lượng cơ thể, có 2 thùy điển hình được mô tả theo 2 cách: giải phẫu hình thái học và giải phẫu chức năng. Gan nằm khu trú ở ¼ trên mạc treo đại tràng ngang bên phải, dưới cơ hoành, được bảo vệ bởi khung xương sườn và được giữ đúng vị trí bởi hệ thống các dây chằng (dây chằng tròn, dây chằng tam giác phải và dây chằng tam giác trái). Gan có hình giống quả dưa hấu cắt chếch từ trái sang phải theo một bình diện nhìn lên trên, ra trước và sang phải. Nhìn bề ngoài gan như bị chia bởi dây chằng liềm ở mặt trên và rãnh dọc trái ở mặt dưới [7].



Hình 1.1: Hình thể ngoài của gan

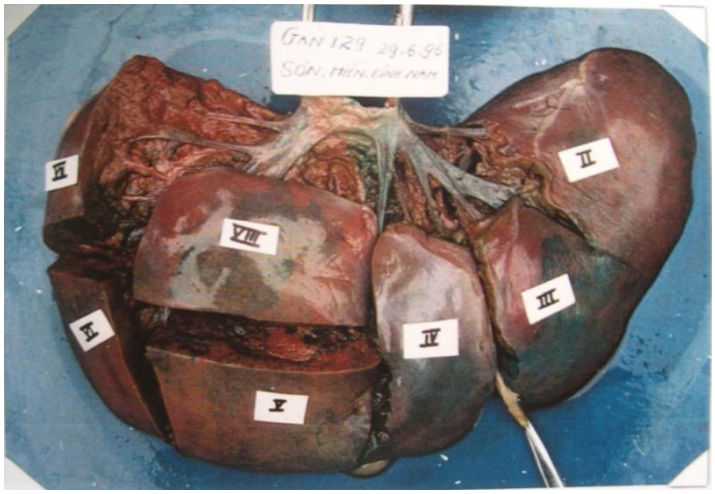
*** Nguồn:** theo Sherif R. Z [7]

1.1.2. Sự phân chia của gan

Theo cổ điển dựa vào hình thể ngoài, gan được chia thành 2 thuỳ phải và trái, ngăn cách bởi dây chằng liềm, ngày nay dựa vào sự phân bố cấu trúc trong gan (đường mật, TMC) người ta đã chia gan thành các đơn vị chức năng có thể cắt bỏ gọi là các phân thuỳ gan. Có 3 phân loại được sử dụng nhiều trên thế giới đại diện cho 3 trường phái về phân chia gan: hệ Anh Mỹ [8], hệ Pháp [9] và Việt Nam [10],[11]. Được đề xuất bởi giáo sư Tôn Thất Tùng năm 1939 [11], phân loại của Việt Nam đã phối hợp 2 quan điểm Anh- Mỹ và Pháp với kinh nghiệm phẫu tích gan và cắt gan để đưa ra một quan điểm phân chia thuỳ gan dựa theo sự phân bố đường mật trong gan:

- Thuỳ: chỉ nên dùng để gọi các thuỳ cổ điển theo hình thể ngoài của gan: thuỳ phải và thuỳ trái ngăn cách nhau bởi khe dây chằng tròn hay khe rốn. Còn lại gan được phân chia theo sự phân bố của đường mật.

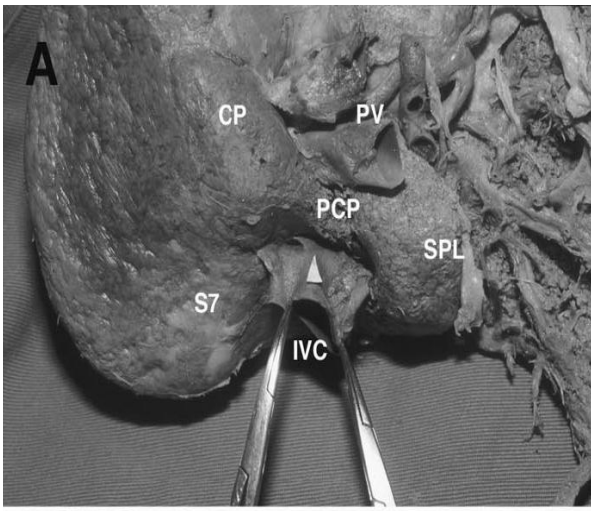
- Nửa gan: hai nửa gan phải và trái ngăn cách nhau bởi khe chính hay khe dọc giữa, nửa gan phải được chia thành 2 phân thuỳ trước và sau ngăn cách nhau bởi khe phải (khe bên phải); nửa gan trái được chia thành 2 phân thuỳ giữa và bên ngăn cách nhau bởi khe dây chằng tròn (khe rốn hay khe bên trái). Riêng thuỳ đuôi được gọi là phân thuỳ lưng.



Hình 1.2: Phân chia gan

*** Nguồn:** theo Trịnh Hồng Sơn 2006 [12]

- Riêng thuỳ đuôi (S1) theo phân loại của Couinaud hay còn gọi là hạ phân thùy 1, thùy đuôi nằm giữa ngã ba đường mật và tĩnh mạch chủ dưới. Kumon [13] chia thùy đuôi làm 3 phần: Thùy Spigel (Spigel lobe-SPL) tương đương với HPT 1 của Couinaud, phần quanh tĩnh mạch chủ (paracaval portion-PCP) và củ đuôi (caudate process-CP-HPT 9).



Hình 1.3: Giải phẫu HPT 1, PV-tĩnh mạch cửa,

IVC-tĩnh mạch chủ, S7-HPT 7

*** Nguồn:** Kogure 2008 [14].

Các phân thuỳ lại được chia nhỏ thành cách hạ phân thuỳ và được đánh số giống các phân thuỳ của Couinaud từ 1 – 8 [15]. Như vậy về nội dung phân chia 2 nửa gan, 8 hạ phân thuỳ là dựa theo Couinaud, còn 4 phân thuỳ thì theo các tác giả Anh-Mỹ. Cách phân chia của Tôn Thất Tùng chủ yếu là về danh pháp hệ thống hoá lại các đơn vị phân chia theo cách sắp xếp riêng của Việt Nam. Cách gọi tên và hệ thống hoá như vậy rất thuận tiện cho các nhà phẫu thuật khi gọi tên các phẫu thuật tương ứng và được sử dụng nhiều nhất. Phân chia gan của Tôn Thất Tùng được sử dụng trong toàn bộ luận án này.

1.1.3. Giải phẫu ĐMG, các dạng biến đổi và ứng dụng trong nút ĐMG và phẫu thuật cắt gan

ĐM gan xuất phát từ ĐM thân tạng cùng với ĐM lách và ĐM vị trái, ĐMG chung đi lên và chia nhánh thành ĐMG riêng và ĐM vị tá tràng. ĐM vị tá tràng cấp máu cho môn vị, đoạn đầu tá tràng và nhiều nhánh cho tụy. ĐMG riêng sau đó chia thành ĐMG phải và ĐMG trái. Tuy nhiên ĐMG có nhiều dạng biến đổi và phân loại khác nhau trong đó phân loại của Hiatt được các tác giả trên thế giới sử dụng nhiều nhất [16].

Theo Hiatt J.R. và cộng sự biến đổi giải phẫu ĐMG được chia thành 6 nhóm [17]:

Nhóm 1: Mạch máu cung cấp cho gan là ĐMG riêng, xuất phát từ ĐMG chung, là một nhánh của ĐM thân tạng.

Nhóm 2: ĐMG trái bắt nguồn từ ĐM vị trái (ĐM vành vị). ĐMG phải đến từ ĐMG riêng bắt nguồn từ ĐM thân tạng.

Nhóm 3: ĐMG trái bắt nguồn từ ĐM thân tạng. ĐMG phải đến từ ĐM mạc treo tràng trên.

Nhóm 4: ĐMG trái bắt nguồn từ ĐM vị trái. ĐMG phải đến từ ĐM mạc treo tràng trên.

Nhóm 5: Mạch máu cung cấp cho gan là ĐM mạc treo tràng trên.

Nhóm 6: ĐMG bắt nguồn trực tiếp từ ĐM chủ.

Theo Trịnh Hồng Sơn và cộng sự [18] năm 1996 nghiên cứu 98 trường hợp được chụp ĐMG, ĐM mạc treo tràng trên tại bệnh viện Hautepiere-Strasbourg về biến đổi giải phẫu nguyên ủy và phân chia ĐMG được xếp nhóm từ 1 đến 6 và thêm vào nhóm 7 là nhóm mà ĐMG phải và ĐMG trái phân chia ngay ở ĐM thân tạng.

Việc nắm vững giải phẫu ĐMG và các dạng biến đổi có vai trò rất quan trong trong nút ĐMG trước mổ để xác định và làm tắc nguồn máu nuôi khối u

từ đó làm tăng hiệu quả của nút ĐMG nhằm đạt được tỉ lệ hoại tử khối u ở mức cao nhất có thể và tránh các biến chứng trong quá trình nút. Các nghiên cứu giải phẫu bệnh khối u ở những bệnh nhân HCC được nút ĐMG trước mổ cho thấy hiệu quả của nút ĐMG phụ thuộc vào nguồn máu ĐM và tĩnh mạch cung cấp nuôi khối u, điều này ảnh hưởng đến sự phân bố các tác nhân chống ung thư vào khối u và vùng nhu mô gan lành quanh khối u. Với những trường hợp khối u lớn chiến lược điều trị phụ thuộc vào kỹ thuật và kết quả hoại tử u sau nút ĐMG [19]. Ngoài ra việc xác định được các dạng biến đổi giải phẫu ĐMG trước mổ cũng giúp hạn chế các tai biến trong mổ do bất thường giải phẫu gây nên.

1.1.4. Giải phẫu tĩnh mạch gan, các dạng biến đổi và ứng dụng trong nút ĐMG và phẫu thuật cắt gan

Tĩnh mạch gan có thể chia thành 3 nhóm: tĩnh mạch ở trên, ở giữa và ở dưới, 3 tĩnh mạch ở nhóm phía trên (tĩnh mạch gan phải, gan giữa và gan trái) là 3 tĩnh mạch gan lớn nhất [16].

Tĩnh mạch gan trái: Tĩnh mạch gan trái chỉ nhận máu của hạ phân thùy 2, 3 và có thể nhìn thấy ở mặt sau của hạ phân thùy 2 và khe dây chằng tĩnh mạch. Thường tĩnh mạch gan trái có độ dài khoảng 2 cm trước khi nhận tĩnh mạch gan giữa thành thân chung. Tĩnh mạch gan trái tại vị trí này có thể di động được ngay cả khi nằm trong nhu mô gan thì cũng ở vị trí rất nông. Tĩnh mạch gan trái nhận 2 nhánh chính trong nhu mô gan: một nhánh đi vào từ mặt sau và nhận máu từ hạ phân thùy 2 và 3, nhánh khác đi vào từ mặt trước và nhận máu từ tĩnh mạch nằm trong khe rốn dưới dây chằng tròn. Nhánh tĩnh mạch này có thể nhận máu từ hạ phân thùy 3 và 4, nhưng chỉ có trong khoảng 50% số trường hợp. Đặc điểm này rất quan trọng trong phẫu thuật vì nếu tĩnh mạch gan giữa được phẫu tích mà để lại hạ phân thùy 4 thì hạ phân thùy 4 vẫn có thể có đường về qua nhánh tĩnh mạch nằm ở khe rốn [16].

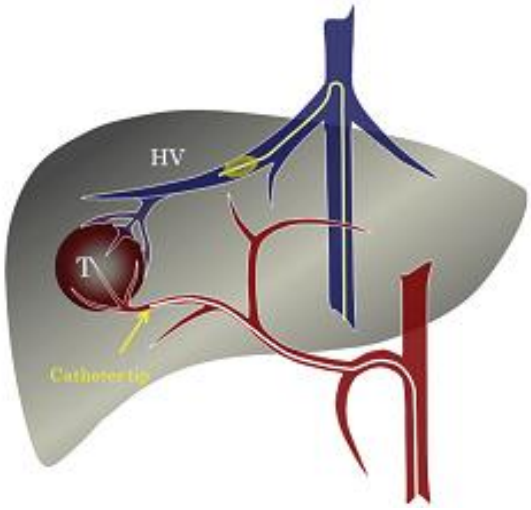
Tĩnh mạch gan giữa: tĩnh mạch gan giữa đổ thẳng vào tĩnh mạch chủ dưới chỉ gặp khoảng 3%. Trong hầu hết các trường hợp là đổ vào tĩnh mạch gan trái tạo thành thân chung, thân chung này dài chỉ khoảng 5 mm hoặc ngắn hơn. Tĩnh mạch gan giữa tách ra từ ngã ba của thân chung sau đó chạy ra phía sau nhận máu của cả gan phải và gan trái, tĩnh mạch của HPT 4 dài, thanh mảnh có hình dáng mũi mác và đổ vào tĩnh mạch gan giữa ở bờ trái. Tĩnh mạch HPT 8 dài hơn, thường chạy ở phía sau và đổ vào bờ phải của tĩnh mạch gan giữa đôi khi tĩnh mạch HPT 8 to có thể thay thế tĩnh mạch gan giữa do kích thước lớn. Phía trước tĩnh mạch gan giữa nhận một vài nhánh của HPT 5, đôi khi nhánh của HPT 5 to và nhận máu của cả HPT 6. Kích thước của TM gan HPT 5 và 8 rất có ý nghĩa trong ghép gan vì để đảm bảo dẫn lưu máu của HPT5 và 8 các nhánh này thường phải được bảo tồn [16].

Tĩnh mạch gan phải: đây là tĩnh mạch gan lớn nhất, nằm giữa thùy bên bên phải và thùy giữa bên trái, nhận máu của một số nhánh HPT 5, 8 và tất cả các nhánh của HPT 6, 7. Tĩnh mạch gan phải bắt đầu xuất hiện ở góc trước dưới bên phải của gan và có đường đi dài đến gần chỗ đổ vào tĩnh mạch chủ thì chạy theo đường thẳng song song với mặt phẳng nằm ngang và ngang mức với cực trên của củ đuôi và thấp hơn chỗ đổ vào của thân chung tĩnh mạch gan giữa và tĩnh mạch gan trái khoảng vài mini mét [16]. Trong nghiên cứu của Trịnh Hồng Sơn qua 168 gan phẫu tích thấy loại TM gan phải hay gặp là các các nhánh phụ đổ đều hai bên thân chính chiếm 75% và loại chùm khi thân các nhánh phụ dài, tập trung đổ vào 1/3 sau hay gần hợp lưu với TM chủ dưới ít gặp hơn chiếm khoảng 25% [12].

Các tĩnh mạch gan ở giữa và dưới: ở bờ phải, nhóm tĩnh mạch gan ở giữa và ở dưới cũng có một số vai trò quan trọng. Trong khoảng 25% số trường hợp nhóm tĩnh mạch gan ở giữa, ở dưới hoặc cả giữa và dưới có kích thước to và có ứng dụng trong phẫu thuật. Thứ nhất, trong cắt gan phải các

tĩnh mạch gan này phải thắt trước khi tiến hành cắt nhu mô gan. Thứ hai, khi các tĩnh mạch gan này lớn có thể nhận máu từ hạ phân thùy 6 và 7 do vậy mà trong bệnh lý ung thư gan có thể thắt nhánh tĩnh mạch gan phải mà máu từ hạ phân thùy 6,7 vẫn về tĩnh mạch chủ [16]. Chính do đặc điểm giải phẫu của TM gan ở giữa và dưới mà năm 1987 Makuuchi [20] đã thành công một dạng cắt gan chưa được mô tả trước đó: cắt bỏ TM gan phải, giữ lại TM gan ở dưới cho 4 bệnh nhân ung thư gan nguyên phát và 1 BN di căn của ung thư trực tràng. Đáng lưu ý một trường hợp cắt cả TM gan phải, TM gan giữa chỉ để lại TM gan trái (chi phối HPT 2,3) và TM gan ở dưới (chi phối HPT 4). Đặc biệt 1 trường hợp cắt cả 3 TM gan chính: TM gan phải, TM gan giữa, TM gan trái, giữ lại TM gan ở dưới và dưới cùng với HPT 6 và một phần dưới HPT 7.

Đánh giá hoại tử u trong nút ĐMG, các nghiên cứu chụp CLVT động học [21],[22],[23] thấy rằng có thể gây tắc hoàn toàn chỉ bằng nút ĐMG đơn thuần. Việc kết hợp gây tắc TM gan hạ phân thùy rồi thực hiện nút ĐMG có thể gây tắc hoàn toàn vùng tưới máu của u và tổ chức gan lành xung quanh.



Hình 1.4: Sơ đồ nút ĐMG kết hợp gây tắc TM gan bằng bóng

***Nguồn:** Muruta [19]

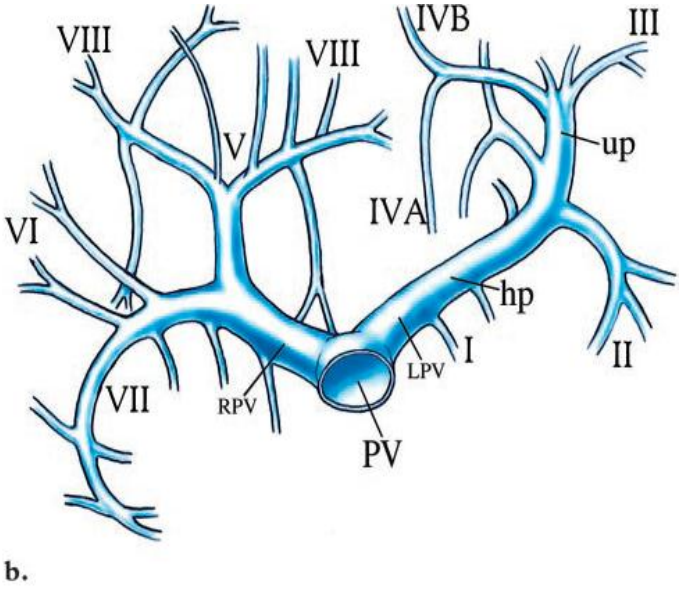
Tuy nhiên việc này rất khó thực hiện được do một vùng nhu mô gan

có rất nhiều tĩnh mạch trở về. Khi Murata [19] thực hiện kỹ thuật này cho 70 trường hợp HCC tiến triển có thông tĩnh mạch-tĩnh mạch, sử dụng bóng làm tắc tĩnh mạch gan trong khi nút ĐMG thì cũng chỉ có 30% trường hợp có hiệu quả.

1.1.5. Giải phẫu TMC, các dạng biến đổi và ứng dụng trong nút TMC và phẫu thuật cắt gan

TMC được hình thành do TM mạc treo tràng trên hợp với TM lách sau khi TM lách đã nhận TM mạc treo tràng dưới, ở sau khuyết tuỵ. Sau đó TMC chạy lên trên, sang phải và hơi nghiêng ra trước. Đầu tiên đi ở sau đầu tuỵ, phía sau phần trên tá tràng, chui giữa hai lá ở bờ tự do của mạc nối nhỏ cùng ĐM gan riêng và OMC tạo nên cuống gan rồi vào cửa gan chia hai nhánh. Đến cửa gan, tĩnh mạch tận hết bằng cách chia thành hai ngành phải và trái chạy vào hai nửa gan tương ứng [10].

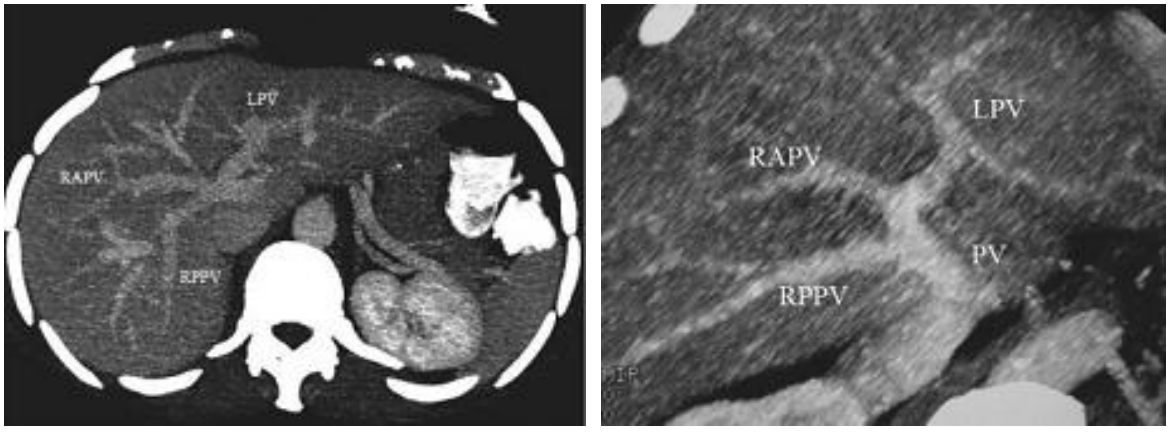
TMC phải, ngắn và to, nằm ở phần ba phải của rãnh cuống gan, dài từ 1cm đến 3cm và thường hay thay đổi, phân nhánh vào gan phải, nhánh cho phân thuỳ trước và phân thuỳ sau. TMC trái, dài và nhỏ hơn, chạy vào gan trái, có 2 đoạn rõ rệt xếp theo một góc hơi vuông. Đoạn ngang chạy theo rãnh cuống gan là nhánh trái thực sự hay là đoạn cuống gan. Đoạn từ sau ra trước: người ta gọi là ngách Rex, túi của Gans hay xoang giữa TMC và rốn của Tôn Thất Tùng [10], [24]. Ngách Rex có nhiều nhánh bên và 2 nhánh cuối chia ra như hai sừng, một sừng bên phải đi vào phân thuỳ giữa, một sừng bên trái đi vào HPT 3. TMC trái nhận các nhánh bên từ TM túi mật, TM rốn bị tắc thành dây chằng tròn, TM vị trái, TM vị phải, TM tá tuỵ sau trên, TM vị tá tràng, ống TM cũng bị tắc thành dây chằng TM và TM cạnh rốn đi theo dây chằng tròn tới gan.



Hình 1.5: Giải phẫu TMC

*** Nguồn:** theo Madoff (2002) [25]

Thông thường thân chính TMC chia làm 2 nhánh TMC phải và nhánh TMC trái (loại 1). Biến đổi giải phẫu phổ biến nhất của TMC đó là TMC chia làm 3 nhánh: TMC trái, TMC trước phải và TMC sau phải (loại 2). Loại biến đổi phổ biến thứ hai là TMC sau phải là nhánh đầu tiên của TMC phải (loại 3). Đây là 2 loại biến đổi giải phẫu hay gặp nhất của TMC với tỷ lệ từ 0,09% đến 24% trong các nghiên cứu trước đây. Ngày nay với việc sử dụng kỹ thuật 3D trên máy CTscanner dựng hình TMC thì thấy tỷ lệ biến đổi giải phẫu TMC cao hơn khoảng từ 27%-35%. Trong nghiên cứu của Atasoy [26] thì loại 2 hay gặp hơn loại 3, ít gặp hơn trong biến đổi giải phẫu của TMC đó là trường hợp TMC chia ra làm cửa trái và 3 nhánh TMC bên phải, loại này gặp dưới 2% số các trường hợp có biến đổi giải phẫu. Trường hợp biến đổi ít gặp hơn tiếp theo đó là TMC chỉ có 1 nhánh ở rốn gan bên gan phải và không thấy có TMC trái, trường hợp này thường có một nhánh lớn vào hpt 8 và hpt 6 và có một vài nhánh nhỏ vào hpt 2 và hpt 3 [27].



A B

Hình 1.6: A: biến đổi giải phẫu loại 2; B: biến đổi giải phẫu loại 3

*** Nguồn:** theo Schmidt [27]

Trong cắt gan các biến đổi giải phẫu TMC thường ít được nhắc đến trên chụp CLVT hay cộng hưởng từ trước mổ. Tuy nhiên trong cắt gan các TMC của phần gan cắt đi cần được cắt bỏ do đó biến đổi giải phẫu TMC có vai trò rất quan trọng. Nếu một nhánh TMC của phần gan cắt bỏ không được thắt trong quá trình mổ sẽ làm tăng nguy cơ chảy máu sau mổ. Hơn nữa nếu sau mổ vẫn còn nhánh TMC có huyết khối cũng sẽ làm giảm khả năng tái tạo của tế bào gan. Trong ghép gan người cho sống hoặc chia gan để ghép, việc phân tích tất cả các bất thường của mạch máu gan là bắt buộc. Trong ghép gan nếu TMC chia 3 hoặc biến đổi TMC loại 3 sẽ làm phức tạp thêm cho cuộc phẫu thuật vì 2 miệng nối tĩnh mạch phải thực hiện trên 2 tĩnh mạch riêng biệt ở gan người nhận. Cuối cùng gan trái của người cho phải có đầy đủ các nhánh TMC để đảm bảo chức năng sau ghép.

Trong trường hợp nút TMC nhằm tăng thể tích gan còn lại ở những BN có biến đổi giải phẫu TMC thì kĩ thuật nút sẽ khó khăn hơn. Trường hợp biến đổi giải phẫu TMC loại 3 thì việc tiếp cận nhánh cửa 5 và 6 có thể khó khăn và thường đòi hỏi phải có ống thông cong và thường nút nhánh đầu tiên trước (TMC sau phải). Trong trường hợp TMC TMC chia 3, chia 4 hoặc biến đổi giải phẫu TMC loại 3 đòi hỏi phải có nhiều catheter đạt vào các vị trí riêng biệt của các nhánh TMC để gây tắc.

1.1.6. Giải phẫu đường mật, các dạng biến đổi và ứng dụng trong phẫu thuật cắt gan

Theo Gazelle [28] sự phân chia của cây đường mật theo hệ thống TM gan. Ống gan phải dẫn lưu mật cho các hạ phân thùy gan phải và có 2 nhánh chính: ống gan phân thùy trước và ống gan phân thùy sau. Ống gan trái dẫn lưu mật cho các hạ phân thùy gan trái. Ống gan chung là do sự hợp nhất của ống gan phải và ống gan trái, còn lại đường mật của thùy đuôi thường đổ trực tiếp vào ống gan phải hoặc ống gan trái tại vị trí sát ngã 3 đường mật [29]. Trong thực tế có rất nhiều các dạng biến đổi giải phẫu đường mật khác nhau mà hầu hết các biến đổi này là do vị trí hợp nhất của ống gan phân thùy trước với ống gan phân thùy sau hoặc với ống gan trái. Dạng biến đổi hay gặp nhất là ống gan phân thùy trước đổ vào ống gan trái chiếm 13-19% [28], [29]. Dạng biến đổi khi ống gan phân thùy trước không chạy vòng phía trước ống gan phân thùy sau mà hợp nhất ngay để tạo thành ống gan phải chiếm khoảng 12%, dạng biến đổi hay gặp tiếp theo là ống gan trái, ống gan phân thùy trước và ống gan phân thùy sau cùng đổ vào ngã 3 tạo thành ống gan chung chiếm khoảng 11% [29]. Ngoài ra còn nhiêu dạng biến đổi khác nữa với tỉ lệ gặp ít hơn.

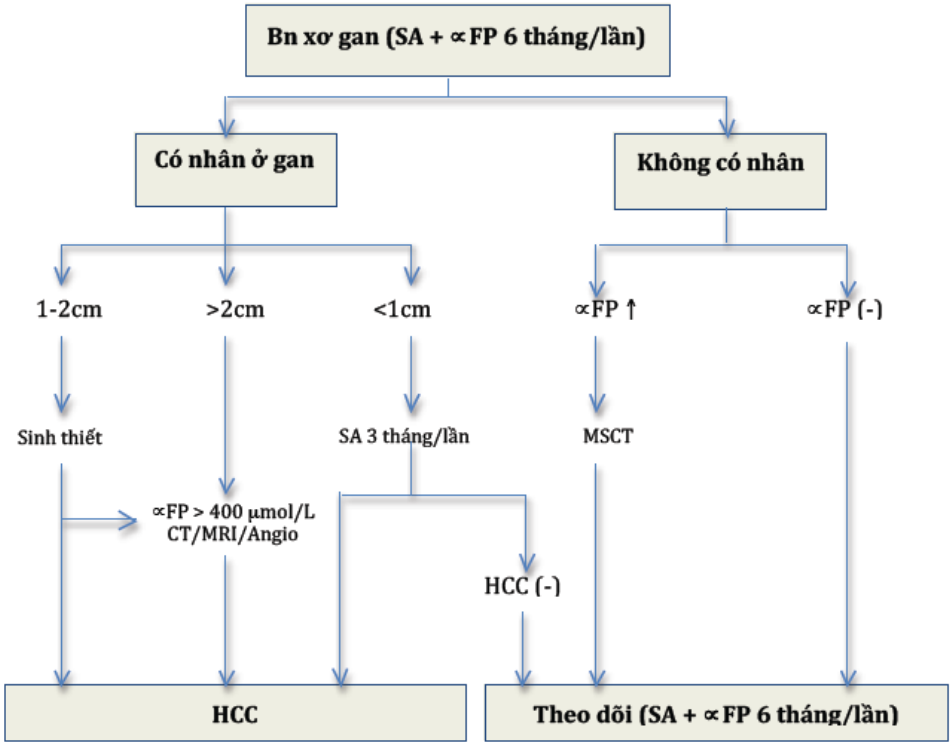
Năm 1998 Trịnh Hồng Sơn [30] qua 130 trường hợp được chụp đường mật đưa ra một phân loại biến đổi giải phẫu đường mật gồm 4 loại: loại 1(có một ống cho gan phải và 1 ống cho gan trái), loại 2 (có 2 ống cho gan phải hoặc gan trái), loại 3 (có 3 ống mật cho gan phải hoặc gan trái) và loại 4 (có 2 ống mật cho gan phải và 2 ống cho gan trái). Việc nắm vững giải phẫu đường mật và các dạng biến đổi có ý nghĩa rất quan trong trong cắt gan cũng như ghép gan nhằm giảm tỉ lệ biến chứng rò mật sau mổ và hoại tử gan sau ghép. Theo Zorzi [31] tỉ lệ rò mật sau mổ cắt gan là 24%, trong nghiên cứu của Guzzetti [32] tỉ lệ rò mật là 26%, trong đó nguyên nhân rò mật do bất thường về giải phẫu chiếm 34% trong tổng số các trường hợp rò mật.

1.2. Chẩn đoán và điều trị ung thư tế bào gan

1.2.1. Chẩn đoán ung thư tế bào gan

UTTBG là tổn thương ác tính thường xuất hiện trên nền gan xơ, ngoài tiêu chuẩn vàng là sinh thiết có tế bào ung thư người ta còn có các tiêu chuẩn chẩn đoán cho phép khẳng định là UTTBG và được điều trị theo hướng UTTBG (đặc biệt áp dụng đối với can thiệp ít xâm hại). Các tiêu chuẩn chẩn đoán UTTBG được quy định rất rõ ràng và chặt chẽ bởi các hiệp hội nghiên cứu bệnh lý gan có uy tín trên thế giới, cụ thể:

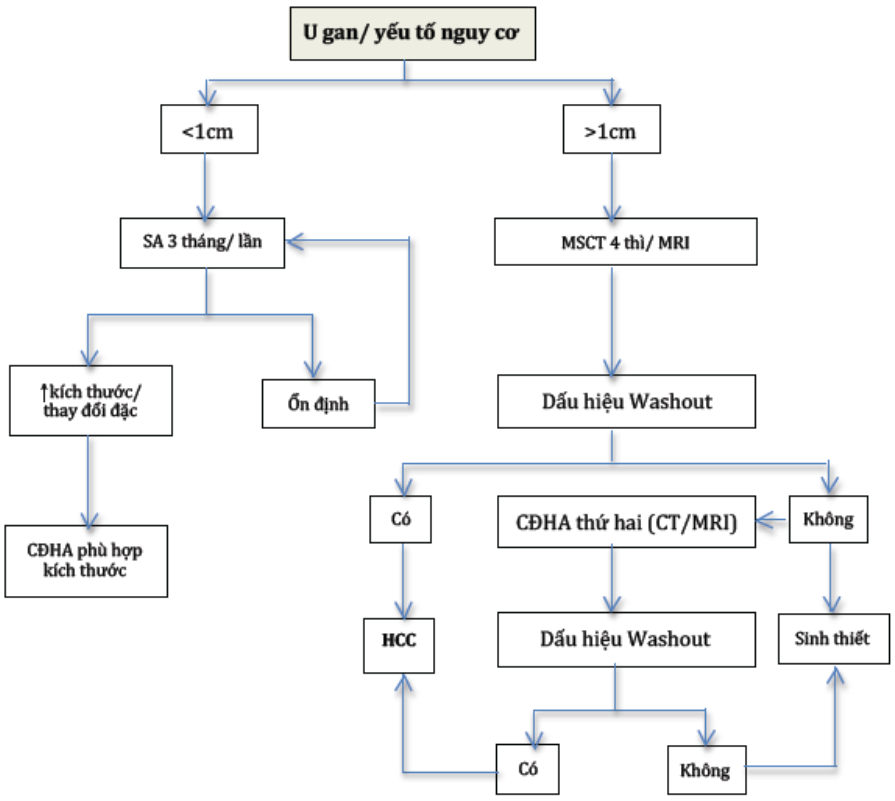
- Theo Hội nghiên cứu bệnh lý gan Châu Âu (EASL-2003) [3] dựa vào kích thước khối u gan xuất hiện trên nền gan bệnh lý được theo dõi định kỳ. Kích thước khối u < 1cm: nên theo dõi bằng siêu âm 3 tháng/ lần. Kích thước khối u 1-2cm: sinh thiết u. Kích thước khối u > 2cm: chẩn đoán xác định UTTBG khi có 2 biện pháp chẩn đoán hình ảnh phát hiện khối u giàu mạch hoặc 1 biện pháp chẩn đoán hình ảnh kết hợp ∝FP> 400ng/mL.



Hình 1.7: Phác đồ chẩn đoán UTTBG theo Hội nghiên cứu gan Châu Âu

*** Nguồn:** theo Llovet (2003) [3]

- Theo Hội nghiên cứu bệnh lý Gan của Mỹ (AASLD-2010) [33]: cũng dựa vào kích thước khối u. Kích thước khối u < 1cm: theo dõi bằng siêu âm 3-6 tháng/ lần. Kích thước khối u > 1cm: chẩn đoán xác định dựa vào hình ảnh thải thuốc điển hình trên phim chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ động học (hình ảnh khối u ngấm thuốc nhanh thì ĐM và thải thuốc nhanh thì tĩnh mạch muộn – dấu hiệu washout), sinh thiết để khẳng định chẩn đoán khi không có dấu hiệu thải thuốc điển hình.



Hình 1.8: Phác đồ chẩn đoán UTTBG theo Hội nghiên cứu gan Mỹ

*** Nguồn:** theo Bruix [33]

- Hội nghiên cứu bệnh lý gan Châu Á Thái Bình Dương (APASL-2010): không dựa vào kích thước khối u gan, chẩn đoán xác định UTTBG bằng dấu hiệu thải thuốc nhanh trên các phương pháp chẩn đoán hình ảnh như chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ, siêu âm tiêm thuốc cản âm trong lòng mạch…[34]

Tóm lại, ngày nay để chẩn đoán xác định UTTBG cần có các tiêu chuẩn sau:

- Có yếu tố nguy cơ gây thương tổn gan mạn tính: viêm gan virus (B,C) hoặc rượu.

- ∝FP> 400ng/mL.

- Chẩn đoán hình ảnh: có dấu hiệu thải thuốc điển hình (tổn thương bắt thuốc nhanh ở thì ĐM và thải thuốc nhanh ở thì TMC hoặc thì muộn).

Những trường hợp không có đủ các tiêu chuẩn trên thì nên sinh thiết để khẳng định chẩn đoán [35].

1.2.2. Điều trị ung thư tế bào gan

Có rất nhiều phương pháp điều trị UTTBG, bao gồm 3 nhóm chính:

- Điều trị triệt căn: cắt gan, ghép gan, đốt sóng cao tần.

- Điều trị phụ trợ: nút ĐMG, tiêm cồn, hóa chất toàn thân (sorafenib).

- Điều trị triệu chứng: giảm đau, chống thiếu máu, tăng miễn dịch.

Trong phạm vi của nghiên cứu này chỉ đi sâu vào phương pháp chính là phẫu thuật cắt gan (đại diện cho nhóm điều trị triệt căn).

1.2.2.1. Chỉ định điều trị phẫu thuật

Phẫu thuật cắt gan điều trị ung thư gan nguyên phát được chỉ định trong những trường hợp sau [7],[36]

- U gan đơn độc hoặc nhiều u nhưng khu trú.

- Kích thước: không hạn chế.

- Chưa xâm lấn các mạch máu lớn như tĩnh mạch chủ dưới, thân TMC.

- Chưa có biểu hiện di căn xa: cơ hoành, phổi, não.

- Nhu mô gan còn lại lành hoặc xơ nhẹ.

Đối với trường hợp cắt gan lớn cần thêm một số tiêu chuẩn:

- Chức năng gan tốt: Child A, ICG test 15’ < 15%.

- Thể tích gan còn lại đủ: ≥1% trọng lượng cơ thể.

- Không mắc các bệnh lý: tim mạch, hô hấp, đái đường không ổn định, rối loạn đông máu…

1.2.2.2. Đánh giá trước mổ cắt gan

Việc thực hiện đánh giá trước mổ cắt gan lớn nhằm mục đích tính toán được chức năng dự kiến của phần gan còn lại sau phẫu thuật để tránh biến chứng suy gan sau mổ [37]

- Hệ thống phân loại Child: Phân loại của Child ban đầu chỉ dựa vào 4 yếu tố: bệnh não gan, dịch ổ bụng, nồng độ bilirubin và albumin trong máu. Về sau Pugh có thêm vào tỷ lệ prothrombin (hay INR) để thống nhất thành bảng phân loại Child-Pugh gồm 5 yếu tố.

Bảng 1.1: Phân loại Child-Pugh

Thông số	1 điểm	2 điểm	3 điểm
Dịch ổ bụng	không	ít/kiểm soát được	nhiều
Bệnh não gan	không	độ I – II	độ III – IV
Bilirubin (μmol/L)	< 34	34 – 51	> 51
Albumin (g/L)	> 3.5	2.8 – 3.5	< 2.8
PT/ INR	>55%/<1.7	45-55%/1.7-2.3	<45%/>2.3

Ngoài ra còn có nhiều thay đổi khác về phân loại của Child như thêm yếu tố dinh dưỡng (Child-Campbell); điểm Apache III… tuy nhiên hiện nay phân loại Child-Pugh vẫn là phổ biến nhất và được hầu hết các phẫu thuật viên sử dụng [38]

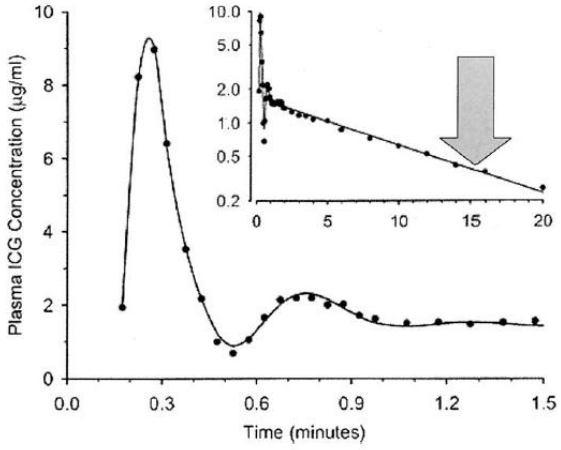
Ứng dụng của phân loại Child-Pugh: đối với các trường hợp xơ gan, Child B (7-9 điểm) có tỷ lệ biến chứng là 20%, Child C (10-15 điểm) có nguy cơ tử vong sau 1 năm là 55% với các biến chứng thường gặp là chảy máu tiêu

hóa hoặc hôn mê gan. Trong phẫu thuật cắt gan, tỷ lệ tử vong sau mổ ở bệnh nhân Child A là 3,7%; tăng lên 16,7% ở bệnh nhân Child B [38]. Do vậy đối với các trường hợp Child A sẽ cho phép thực hiện phẫu thuật cắt gan lớn; Child B thực hiện cắt gan nhỏ; còn Child C là chống chỉ định phẫu thuật [39].

- Đo độ thanh thải Indocyanin trong máu (ICG test): Indocyanin là hợp chất albumin và alpha-1lipoproteins được nhuộm màu xanh của tricarboncyanine, Indocyanin được đưa đến gan và được chuyển hóa tại gan rồi bài tiết qua mật, việc định lượng nồng độ ICG trong máu tại thời điểm 15' sẽ đánh giá được chức năng tế bào gan [38].

Hình 1.9: Biểu đồ thay đổi nồng độ của ICG ở người khỏe mạnh

*** Nguồn:** theo Schneider (2004) [38]



Đánh giá kết quả ICG: bình thường nồng độ ở 15' là 3.5-10.6% ký hiệu là ICG_{15} [3],[40],[41]

ICG_{15}< 15% có ý nghĩa chức năng gan còn đảm bảo (tương đương Child-Pugh A) cho phép thực hiện cắt gan lớn, ICG_{15}≥ 15% cho phép thực hiện cắt gan nhỏ và ICG_{15}> 40% là chống chỉ định cắt gan [40]. Đa số các nghiên cứu về chỉ định cắt gan trong ung thư gan đều phối hợp cả độ Child-Pugh và nồng độ ICG_{15} để lựa chọn phương pháp cắt gan thích hợp. Tuy nhiên tại Việt Nam chưa thực hiện được xét nghiệm này.

- Đo thể tích gan còn lại: bằng chụp CLVT đo được V gan dự kiến còn lại sau khi cắt bỏ khi tỷ lệ V gan còn lại/P ≥ 1% hoặc tỷ lệ V gan còn lại/ V gan chuẩn ≥ 40% mới đủ điều kiện để thực hiện cắt gan lớn [37].

Tóm lại, để có thể chỉ định cắt gan cần phải thực hiện đầy đủ các xét nghiệm trước mổ: đánh giá theo phân loại Child-Pugh; test Indocyanine (ICG test) và đo V gan còn lại bằng chụp cắt lớp vi tính.

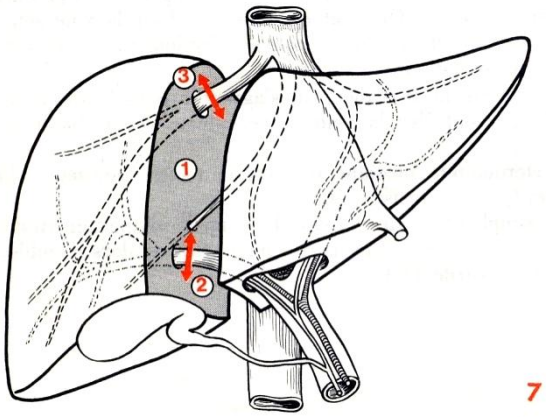
1.2.2.3. Phẫu thuật cắt gan điều trị ung thư gan

Có 2 điểm quan trọng nhất khi cắt gan là chảy máu và bảo vệ nhu mô gan lành trong phẫu thuật. Các phương pháp phẫu thuật sau thường được áp dụng cắt gan lớn trong điều trị UTTBG:

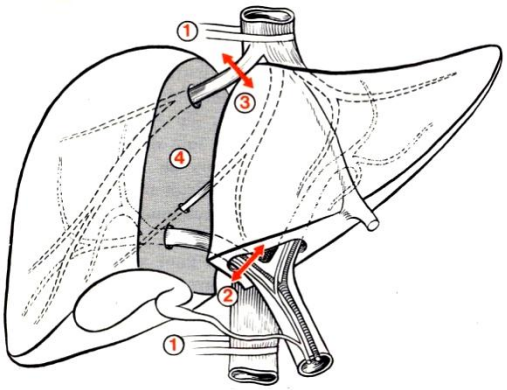
+ Kỹ thuật cắt gan của Tôn Thất Tùng [11],[42]: nguyên lý của kỹ thuật là cắt gan có kế hoạch, kiểm soát cuống mạch trong nhu mô. Có 2 động tác cầm máu là cặp toàn bộ cuống gan (nghiệm pháp Pringle) và đi vào trực tiếp cuống mạch trong gan thắt trước đặc biệt trong trường hợp cắt gan phải đi ngay vào ngách Gant để cặp cắt cuống phải, kỹ thuật này đơn giản, dễ thực hiện đặc biệt trong những trường hợp mổ cấp cứu, và điều quan trọng là nó tránh được những tai biến do những biến đổi về giải phẫu của các thành phần trong cuống gan.

+ Kỹ thuật cắt gan theo Lortat-Jacob [43] điển hình là cắt gan phải, khác cơ bản với kỹ thuật của Tôn Thất Tùng là kiểm soát, cặp cắt các thành phần cuống gan ở ngoài gan sau đó mới cắt gan, sau khi cắt các thành phần ngoài gan diện gan cắt sẽ đổi màu cho phép giải phóng gan không bị mất máu nhiều và không giới hạn thời gian cắt gan.

+ Kỹ thuật cắt gan theo Henri-Bismuth: kết hợp cả 2 phương pháp cắt gan của Tôn Thất Tùng và Lortat-Jacob, chỉ kiểm soát thành phần cuống gan một bên rồi cắt nhu mô gan, tức là chỉ cặp nửa cuống gan (hemi-Pringle). Kỹ thuật này sau này được Makuuchi cải tiến dùng clamp mạch máu cặp ½ cuống gan mà không phải phẫu tích, động tác này rất hiệu quả và đơn giản trong cắt ½ gan [15].



Hình 1.10: Kỹ thuật cắt gan phải theo Tôn Thất Tùng



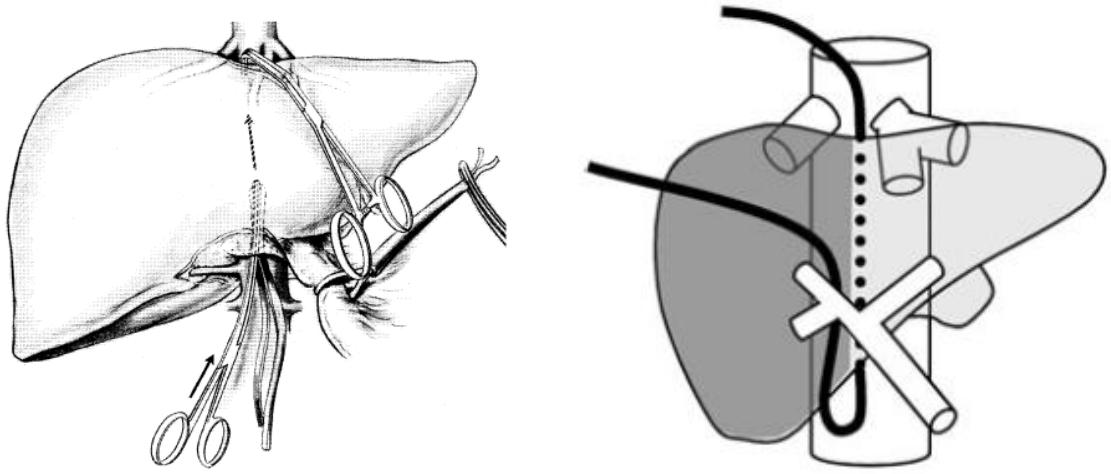
Hình 1.11: Kỹ thuật cắt gan phải theo Lortat Jacob

*** Nguồn:** theo Bismuth (1982)[15]

+ Kỹ thuật loại bỏ hoàn toàn mạch máu của gan trước khi cắt gan (Hepatic Vascular Exlusion - HVE) áp dụng trong một số ít trường hợp u lớn, thâm nhiễm tĩnh mạch chủ dưới. Nguyên tắc cơ bản của kỹ thuật này là khống chế hoàn toàn cấp máu cho gan bằng cách kiểm soát 3 nơi: cuống gan, tĩnh mạch chủ dưới đoạn dưới gan và trên gan. Trong các kỹ thuật HVE được các tác giả trên thế giới áp dụng, có 2 kỹ thuật sau đơn giản, có hiệu quả và an toàn là kỹ thuật của Huget (clamp toàn bộ cuống gan, clamp một phần trên của TMCD đoạn sau gan) và kỹ thuật của Otsubo: chỉ cặp toàn bộ cuống gan và TMCD đoạn dưới gan trong trường hợp áp lực TM trung tâm cao > 5cm H_20. Lý tưởng nhất là theo kỹ thuật của Elias: clamp cuống gan, cả 3 tĩnh mạch gan và các tĩnh mạch gan phải phụ thì đảm bảo được lưu lượng tuần hoàn về tim [44],[45].

+ Kỹ thuật cắt gan bằng động tác treo gan của Belghiti [46],[47],[48]: Cơ sở của kỹ thuật này là có khoảng vô mạch nằm ở mặt trước tĩnh mạch chủ dưới phía sau gan dài khoảng 4-6cm cho phép luồn dây treo từ bờ dưới cuống gan phải dọc theo mặt trước tĩnh mạch chủ dưới thẳng lên trên và

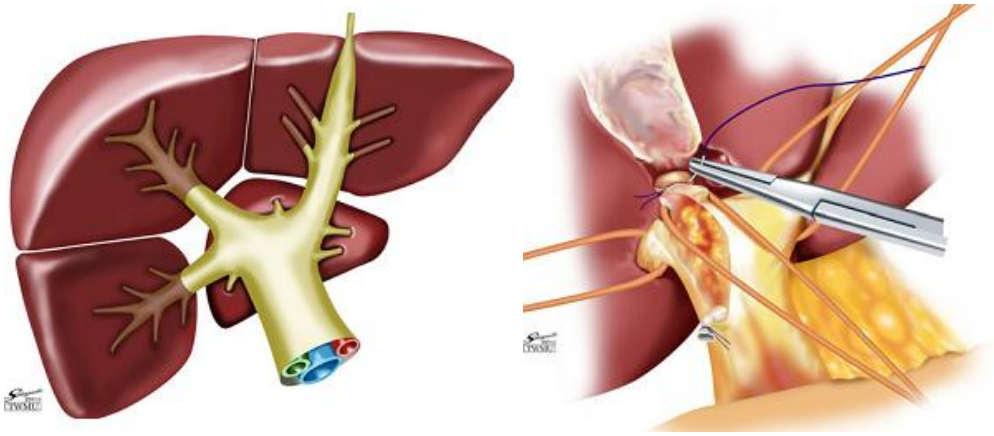
thoát ra ở điểm giữa tĩnh mạch gan phải và tĩnh mạch gan giữa. Kỹ thuật có ưu điểm là không phải di động gan phải trong trường hợp u gan đã xâm lấn vòm hoành tránh nguy cơ lan tràn tế bào u; tránh được các biến chứng về huyết động học trong quá trình giải phóng và di động toàn bộ gan phải trước khi cắt gan phải. Kỹ thuật này an toàn, đơn giản và hiệu quả trong nghiều nghiên cứu với số lượng lớn [47],[48].



Hình 1.12: Minh họa kỹ thuật cắt gan có dây treo gan của Belghiti

*** Nguồn:** theo Ogata (2007) [48]

+ Kỹ thuật cắt gan theo Takasaki [49]: cơ sở của kỹ thuật này dựa vào hiểu biết giải phẫu ứng dụng trong phẫu thuật và đặc điểm về giải phẫu vùng rốn gan được Takasaki mô tả năm 1986, trước đó năm 1985 Couinaud cũng đã mô tả 1 trường hợp cắt gan trái giống với nguyên lí của Takasaki. Đây là phương pháp kiểm soát cuống gan ngoài bao, không giải phóng nhu mô gan và các cuống gan được buộc và cắt trước khi cắt nhu mô gan.



Hình 1.13: Minh họa kỹ thuật cắt gan theo Takasaki

**** Nguồn:** theo Yamamoto (2012)[49]*

1.2.2.4. Biến chứng sau mổ cắt gan

Các biến chứng sau mổ cắt gan theo phân loại của Dindo 2004 [50] gồm các biến chứng sau:

- Chảy máu: đây là biến chứng thường gặp nhất sau mổ cắt gan, tỉ lệ biến chứng này khoảng từ 4-10% tùy theo từng thông báo [51] nguyên nhân do rối loạn đông máu (bệnh lý suy gan), do kỹ thuật cầm máu không tốt. Biểu hiện: bụng chướng, mạch nhanh, chảy máu qua dẫn lưu, hematocrite giảm, phải truyền máu hoặc can thiệp mổ lại cầm máu.

- Rò mật: do thương tổn đường mật trong gan (diện cắt gan) hoặc ngoài gan, biểu hiện dịch mật qua dẫn lưu > 50ml/ngày trong 3 ngày [52]. Tỷ lệ rò mật sau cắt gan gặp khoảng từ 4-17% tùy từng thông báo [53],[54],[55]. Nguyên nhân hay gặp nhất bao gồm: (1) nguyên nhân hay gặp nhất là tổn thương các nhánh đường mật trong gan ở vị trí diện cắt gan; (2) rò các miệng nối mật ruột; (3) tổn thương đường mật chính do kỹ thuật trong mổ. Một nghiên cứu hồi cứu của Yoshioka và cộng sự [56] trong 505 trường hợp cắt gan thấy tỷ lệ rò mật là 6,7%, với ba yếu tố nguy cơ độc lập: (1) cắt gan nhiều lần; (2) bị tổn thương gan trên bề mặt trên 57,5 cm^2; (3) mổ chảy máu ≥775

mL. Nghiên cứu khác của Sadamori và cộng sự [54] trong tổng số 359 trường hợp cắt gan thấy rằng thời gian mổ ≥ 300 phút là một yếu tố nguy cơ độc lập gây rò mật sau cắt gan. Rò mật cần được phát hiện và điều trị sớm sau mổ bằng theo dõi dấu hiệu lâm sàng như toàn trạng, dẫn lưu và xét nghiệm billirubin dịch ổ bụng. Nếu bệnh nhân có biểu hiện viêm phúc mạc hoặc toàn trạng không cải thiện khi đã xác định được có rò mật thì việc mổ lại làm sạch ổ bụng và sử lí tổn thương gây rò mật là cần thiết.

- Áp xe tồn dư: do dịch trong ổ bụng sau cắt gan không tiêu được hoặc không được dẫn lưu triệt để bị nhiễm trùng tạo thành ổ áp xe ở diện cắt hoặc dưới hoành, biểu hiện bằng hội chứng nhiễm trùng, nấc nhiều, tràn dịch màng phổi, chụp Xquang có mức nước-hơi, siêu âm có khối dịch dưới hoành. Biến chứng này thường được điều trị bằng kháng sinh và dẫn lưu ổ áp xe. Theo nghiên cứu của Xing [57] trong gần 400 trường hợp được phẫu thuật cắt gan do UTTBG thì tỉ lệ áp xe dưới hoành là 3,53% trong đó các yếu tố làm tăng nguy có áp xe dưới hoành sau mổ là tình trạng nhu mô gan, tình trạng gan xơ và số lượng máu mất trên 1500ml trong mổ.

- Suy gan sau mổ: theo phân loại của Dindo [50] thì suy gan sau mổ thuộc nhóm IVa (biến chứng nặng sau phẫu thuật), mặc dù ngày nay có rất nhiều tiến bộ về mặt kĩ thuật và phương tiện nhưng đây vẫn là biến chứng nặng nhất sảy ra sau mổ cắt gan, thường gặp ở những trường hợp cắt gan lớn và tỉ lệ suy gan sau mổ có thể lên đến 10% [58],[59], tại một số nước Châu Á tỉ lệ suy gan sau mổ chỉ khoảng 1-2% [60]. Suy gan sau mổ được biểu hiện bởi nhiều triệu chứng khác nhau, cụ thể: **Vàng da:** với đặc điểm tăng dần, bilirubin máu > 5mg/dL [61] và không có liên quan đến tắc mật hay tan máu; **Dịch ổ bụng nhiều:** dịch ổ bụng ra qua dẫn lưu số lượng nhiều (>500ml/ngày và > 7 ngày) [61] hoặc siêu âm bụng còn dịch ổ bụng sau khi đã rút dẫn lưu và cần điều trị bằng lợi tiểu; **Rối loạn đông máu:** thời gian PT > 24’’ [62]

hoặc %PT < 50% [63] cần phải điều trị bằng plasma tươi; **Hôn mê gan**. Suy gan sau mổ làm tăng tỷ lệ các biến chứng, đặc biệt là nhiễm trùng, kéo dài thời gian nằm tại phòng hồi sức và là nguy cơ gây tử vong sau mổ trong vòng 3-6 tháng trong trường hợp bệnh lý ung thư gan không tái phát [39],[64].

1.3. Nút ĐMG hóa chất trước mổ

1.3.1. Cơ sở chỉ định nút ĐMG hóa chất trước mổ

Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong điều trị phẫu thuật UTTBG nhưng tỷ lệ tái phát và di căn sau cắt gan vẫn còn cao. Đặc biệt là di căn trong gan, nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ này có thể lên đến 68%-96%. Để cải thiện tiên lượng điều trị phẫu thuật thì điều quan trọng là ngăn chặn sự tái phát của UTTBG sau khi cắt gan, các phương pháp điều trị bổ trợ trước và sau mổ đã được áp dụng nhưng kết quả còn nhiều tranh cãi. Nút ĐMG ban đầu là một điều trị bổ trợ được sử dụng lần đầu tiên là để điều trị UTTBG không thể cắt bỏ. Ngày nay nút ĐMG đã được sử dụng như là một điều trị hỗ trợ trước phẫu thuật cắt bỏ khối UTTBG với hy vọng tăng tỷ lệ sống không bệnh sau khi cắt gan và giảm tỉ lệ tái phát sau mổ [65]. Cho đến nay hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy nguyên nhân chính của tái phát sau mổ cắt gan là do có nhân vệ tinh quanh khối u chính, khối u xâm lấn các mạch máu trong gan, huyết khối trong khối u hoặc do làm rơi các tế bào ung thư trong quá trình phẫu thuật do kĩ thuật mổ hoặc do không có vỏ xơ hoàn toàn quanh khối u.

Matsui và cộng sự [66] thông báo về mặt kỹ thuật nút ĐMG chọn lọc thì tỷ lệ thành công khoảng 80% bệnh nhân UTTBG có kích thước nhỏ và tỉ lệ hoại tử hoàn toàn khối u có thể đạt được vào khoảng 70% khi u có kích thước nhỏ hơn 4cm. Nút ĐMG không chỉ có hiệu quả trên những khối u kích thước lớn mà còn hoại tử cả đối với các nhân vệ tinh nhỏ từ đó giảm tỉ lệ tái phát sau mổ và làm cho cuộc mổ thành triệt căn nếu trường hợp có nhân vệ tinh quanh khối u chính.

Huyết khối trong u hình thành do xâm lấn mạch máu là một yếu tố tiên lượng quan trọng trong việc di căn trong gan sau mổ. Trong nghiên cứu của Zhang [67] gồm 1457 trường hợp UTTBG cho thấy những trường hợp không có huyết khối trong u có tiên lượng tốt hơn rất nhiều so với những trường hợp có huyết khối trong u và tỷ lệ sống 5 năm không bệnh của 2 nhóm này lần lượt là 29,4% và 15,7%. Nếu một phương pháp làm giảm huyết khối hình thành trong khối u hoặc làm khối u có huyết khối bị hoại tử được thực hiện trước khi phẫu thuật thì có thể tránh được di căn trong và ngoài gan hình thành do thao tác phẫu thuật, nút ĐMG chính là một trong những phương pháp đó. Kan và cộng sự [68] chứng minh rằng các mạch máu của khối u có thông thương với các tiểu TMC và xoang gan xung quanh khối u và cho rằng một mối quan hệ tương hỗ tồn tại giữa các ĐMG và TMC nguồn cung cấp đến các khối u gan. Nghiên cứu của họ đưa ra giả thuyết rằng thông động tĩnh mạch đóng một vai trò quan trọng trong việc cung cấp máu từ ĐM và tĩnh mạch đến các khối u gan. Vì vậy, trước khi mổ nút ĐMG không chỉ làm ngưng các nguồn cấp máu này mà dầu iốt và hóa chất đi vào TMC còn làm cho khối u có huyết khối bị hoại tử và làm phá hủy nguồn cung cấp máu cho các nhân vệ tinh, đồng thời cũng phá hủy các nguồn cung cấp máu đến các tổn thương xâm lấn vỏ bao được cung cấp chủ yếu là do TMC. Liu [69] cũng cho rằng một số các nhánh mạch máu trong khối u thậm chí lớn hơn TMC giảm mạnh hoặc thậm chí biến mất sau nút ĐMG. Điều này chỉ ra rằng nút ĐMG không chỉ ảnh hưởng đến các nhánh nhỏ tĩnh mạch có huyết khối mà còn với cả các nhánh khác lớn hơn. Trong nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ khối u huyết khối của nhóm không nút ĐMG trước mổ là 44,2% cao hơn ở nhóm có 1 lần nút ĐMG trước mổ là 32% và cao hơn hẳn ở nhóm có trên 2 lần nút ĐMG trước mổ là 25,9%.

Ngoài ra, nút ĐMG có thể thúc đẩy sự hình thành các vỏ xơ quanh khối u. Trong phân tích đơn biến ảnh hưởng đến tiên lượng của bệnh nhân UTTBG

thì hình thành vỏ xơ quanh u là một yếu tố tiên lượng tốt. Những trường hợp bệnh nhân có hình thành vỏ xơ quanh u hoặc chưa có sự xâm lấn ra ngoài vỏ xơ quanh u thì có tỷ lệ sống không bệnh cao hơn ở nhóm khác. Khi nghiên cứu trên bệnh phẩm cắt gan của những bệnh nhân có nút ĐMG trước mổ đã được tìm thấy các tế bào gan gần khối u có thoái triển và hoại tử ở các mức độ khác nhau, kèm theo thâm nhiễm tế bào viêm, xơ hóa và thông thường có dày hơn của vỏ xơ xung quanh khối u. Tỷ lệ có vỏ xơ hoàn toàn xung quanh khối u trong nhóm được nút ĐMG nhiều hơn hai lần trước mổ cũng cao hơn ở nhóm chỉ được một lần nút ĐMG trước mổ hoặc nhóm không được nút ĐMG trước mổ với tỷ lệ tương ứng là 51,7% và 37,7% và 26,1% [67]. Tỷ lệ sống 5 năm không bệnh ở nhóm có vỏ xơ hoàn toàn sau nút ĐMG, nhóm khối u không xâm lấn qua vỏ xơ cao hơn nhóm không có vỏ xơ xung quanh u với tỷ lệ tương ứng là 43,3%, 30,3% và 15,4%. Ở đây phải lưu ý rằng chúng ta không thể chắc chắn là vỏ xơ đã hình thành trước khi nút ĐMG hay sau khi nút ĐMG. Tuy nhiên theo tác giả thì có thể chắc chắn rằng nút ĐMG thúc đẩy không chỉ vỏ xơ hình thành quanh khối u mà còn tăng độ dày vỏ bao, như vậy làm giảm nguy cơ gieo rắc tế bào ung thư trong quá trình phẫu thuật [67].

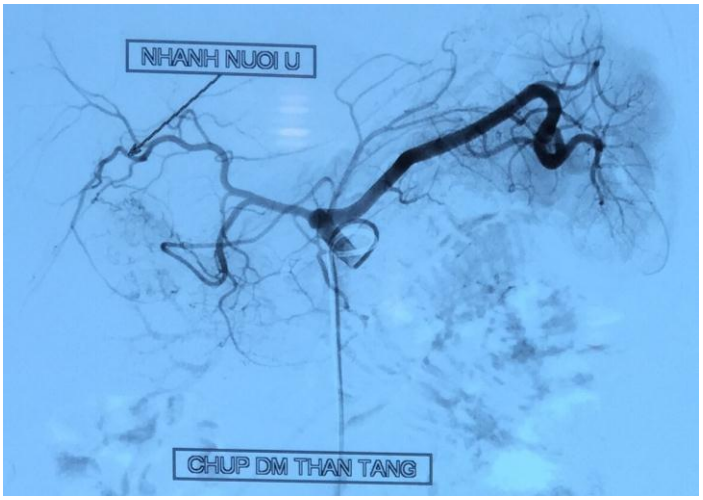
1.3.2. Chỉ định nút ĐMG hóa chất trước mổ

Chỉ định nút ĐMG trước mổ phụ thuộc nhiều yếu tố như thể trạng bệnh nhân, bệnh lí toàn thân phối hợp, bệnh lí tại gan, giai đoạn bệnh khối u, đặc điểm tổn thương của khối u, số lượng, kích thước khối u và có nhân vệ tinh quanh khối u chính hay không. Nút ĐMG được chỉ định cho trường hợp khối UTTBG kích thước lớn trên 5 cm, nồng độ αFP cao trước mổ, có nhân vệ tinh quanh khối u chính hoặc trường hợp khối u nhỏ nhưng chức năng gan kém có thể tiến hành nút ĐMG và hồi sức nội khoa chờ mổ hoặc trường hợp khối u ở vị trí giải phẫu chưa rõ ràng với các mạch máu lớn trong gan [67].

1.3.3. Quy trình nút ĐM hóa chất [70]

Nội dung cơ bản của phương pháp nút ĐMG là hóa chất chống ung thư được trộn đều với lipiodol tạo thành một nhũ dịch gồm các giọt nhỏ (droplets) lipiodol bao bọc quanh hóa chất (dạng nước trong dầu, water in oil), sau đó được bơm vào nhánh ĐM nuôi khối u cho đến khi khối ngấm đầy thuốc và kết thúc bằng bơm spongel cắt nhỏ ~1 mm^3 trộn với thuốc cản quang nước làm tắc nhánh ĐM này.

Bệnh nhân được gây tê tại chỗ với với đường vào là ĐM đùi phải, ống thông được đưa qua ĐM đùi lên ĐM chủ bụng, tiến hành chụp ĐM thân tạng và ĐM mạc treo tràng trên hoặc chụp chọn lọc ĐM gan chung hoặc gan riêng để xác định nhánh ĐM nuôi u, một số trường hợp khác cần chụp ĐM hoành dưới, liên sườn, vú trong để tìm các nguồn mạch bàng hệ ngoài gan đến nuôi khối u.



Hình 1.14: Chụp ĐM thân tạng, tăng sinh mạch vào khối u

* Nguồn: **BN Đỗ Thị Q, nữ 31t, u gan phải**

Hỗn hợp hóa chất tắc mạch gồm có: lipiodol, hóa chất và cản quang tan trong nước. Lượng lipiodol được sử dụng [70] tương đương với số đo kích thước u (cm), hóa chất được sử dụng có thể là doxorubicin, mitomycin C, cisplatin... Thuốc cản quang tan trong nước thường là telebrix350 với số

lượng bằng lượng lipiodol. Với tỷ lệ như vậy chúng ta sẽ có một nhũ dịch "nước trong dầu" (water in oil) ổn định , tiếp theo là bơm hỗn hợp hóa chất lipiodol vào ĐM nuôi u cho đến khi khối u ngấm đầy thuốc. Sau cùng, spongel được bơm vào để làm tắc nhánh ĐM nuôi u và chụp kiểm tra kết quả tắc mạch.

1.3.4. Hiệu quả sau nút ĐMG

Thông thường các khối u có vỏ bọc có tỉ lệ hoại tử u triệt để hơn so với khối u không có vỏ do nguồn máu nuôi u chủ yếu đến từ ĐM gan, thường ĐM gan sẽ được tái thông sau 2-4 tuần do spongel bị hấp thu nên nhu mô gan lành lân cận ít bị tổn thương. Ngược lại, lipiodol chủ yếu làm chức năng vận chuyển hóa chất chống ung thư đi qua hệ ĐM tăng sinh đến các tế bào khối u và được giữ lại ở đó, làm tắc các tiểu ĐM và xoang TM [70].

Doxorubicin được tìm thấy trong khối UTTBG giảm dần và chỉ biến mất sau 10 tuần. Trong nút ĐMG hóa chất bị dòng máu ĐM đẩy về hệ TM rất ít và chậm nên nồng độ của nó trong máu ngoại vi rất thấp. Hỗn hợp lipiodol-hóa chất có thể đi qua đám rối mạch máu quanh ống mật để vào các nhánh TMC, nên có thể phát huy tác dụng đối với các tổn thương ngoài bao và các nhân vệ tinh. Hiệu quả gây hoại tử khối u của nút ĐMG được chứng minh bằng nghiên cứu của Nakamura [71] trên các trường hợp phẫu thuật cắt gan sau nút mạch: 50% khối u bị hoại tử hoàn toàn, 50% bị hoại tử gần hoàn toàn, đối với các khối u nhỏ biệt hóa cao giai đoạn sớm chưa tăng sinh mạch nhiều thì lắng đọng lipiodol rất ít nên mức độ hoại tử không cao.Tỷ lệ sống thêm của cả nhóm UTTBG điều trị bằng nút ĐMG ở các thời điểm 1, 3 và 5 năm là 65%, 30% và 18%.

Với nút ĐMG mức phân thùy và hạ phân thùy, Uchida [72] đã chứng minh bằng mô bệnh học các khối UTTBG được phẫu thuật sau nút ĐMG từ 1-2 tháng, thấy rằng 12/14 (85,7%) BN có khối bị hoại tử hoàn toàn và 2 BN

còn lại khối u hoại tử trên 90%, 80% các tổn thương xâm lấn ngoài bao và các nhân vệ tinh bị hoại tử hoàn toàn. Tỷ lệ sống sau 1, 2, 3, 4 và 5 năm lần lượt là 89, 69, 59, 44 và 30%, nhóm có kích thước u dưới 4 cm có tỷ lệ tương ứng cao hơn là 97, 87, 79, 60 và 50%.

1.3.5. Biến chứng sau nút ĐMG [73]

Các biến chứng có thể gặp thuộc các nhóm: biến chứng kỹ thuật, biến chứng tổn thương gan, biến chứng ngoài gan và biến chứng toàn thân. Các biến chứng kỹ thuật là thủng ĐM đùi gây chảy máu sau phúc mạc, tụ máu tại vị trí chọc, thông động tĩnh mạch đùi, phồng giả, bóc tách hoặc huyết khối ĐM đùi. Tổn thương ĐM thân tạng và ĐM gan trong khi thực hiện kỹ thuật có thể là co thắt, bóc tách, tắc mạch hoặc rách mạch máu. Hiện nay, nhờ tiến bộ của kỹ thuật và công nghệ nên nhóm biến chứng này ít xảy ra. Trong nghiên cứu của Clark [74] tỉ lệ tụ máu tại chỗ gặp khoảng 2%, biến chứng giả phình ĐM đùi, thông động tĩnh mạch rất hiếm gặp, các biến chứng tổn thương ĐM gan thường do biến đổi giải phẫu, việc sử dụng các catheter siêu nhỏ có thể giảm được tỉ lệ các biến chứng này.

Biến chứng tổn thương gan nguy hiểm nhất xảy ra sau nút ĐMG là suy gan cấp không hồi phục, thường ở các trường hợp đã có suy giảm chức năng gan trước nút ĐMG, có huyết khối TMC, tắc mật hoặc sử dụng quá nhiều lipiodol, đặc biệt thường sảy ra ở những BN có dịch cổ trướng ổ bụng. Trong nghiên cứu của Fang Hsin [75] tỷ lệ suy gan cấp sau nút ĐMG ở nhóm bệnh nhân UTTBG không còn khả năng cắt bỏ là 17,3% và tỷ lệ tử vong do suy gan cấp trong vòng 1 năm sau nút ĐMG là 94%. Nghiên cứu khác của nhóm tác giả Châu Âu [76] thì tỷ lệ suy gan cấp sau nút ĐMG lên đến 60% ở nhóm bệnh nhân UTTBG không còn chỉ định mổ trong đó trên 50% BN có ít nhất 1 khoảng thời gian có suy gan cấp nếu có dịch cổ trướng trong ổ bụng. Nhồi

máu nhu mô gan cũng có thể xảy ra khi hóa chất tắc mạch trào ngược vào các nhánh ĐM ngoài khối u. Khối dịch mật (bilioma) ở trong gan hình thành nếu có tổn thương đường mật gây rò mật tích tụ thành, có thể bội nhiễm thành áp xe. Ngoài ra, áp xe gan có thể hình thành do bội nhiễm ổ nhồi máu nhu mô gan hoặc ổ hoại tử của khối u. Vỡ khối ung thư được coi như một diễn biến bất thường sau nút ĐMG, vì ung thư gan có thể tự vỡ, nhưng cũng có thể coi là biến chứng của nút ĐMG nếu vỡ do hoại tử khối u nằm ở sát vỏ gan.

Biến chứng ngoài gan có thể gặp là nhồi máu túi mật, nhồi máu lách, tắc mạch phổi do lipiodol, tổn thương tủy sống do tắc ĐM liên sườn 10, 11. Chảy máu tiêu hóa do nút ĐMG có thể gặp nếu tổn thương cấp niêm mạc dạ dày, loét hoặc thủng dạ dày, loét hoặc thủng tá tràng do tai biến trào ngược hóa chất lipiodol vào các nhánh nuôi dạ dày, tá tràng như ĐM vị tá tràng, ĐM vị trái gây tắc, đặc biệt trong trường hợp biến đổi giải phẫu ĐMG trái đến từ vị trái.

Hình 1.15: Biến đổi giải phẫu ĐMG trái đến từ vị trái

Riêng chảy máu tiêu hóa do vỡ giãn TM thực quản dạ dày nên được coi là diễn biến bất thường sau nút ĐMG vì UTTBG thường xảy ra trên nền gan xơ [77] [74]. Biến chứng nhồi máu túi mật thường sảy ra với những trường hợp nút ĐMG bên phải thường có biểu hiện các triệu chứng sau nút mạch kéo dài kèm theo dấu hiệu đau bụng dưới sườn phải và thành túi mật dày trên siêu âm ổ bụng. Hội chứng sau nút mạch (post-embolization syndrome) là tác dụng phụ thường gặp của nút ĐMG gồm các triệu chứng: đau vùng gan bị tắc mạch, cảm giác khó chịu toàn thân, nôn, sốt, chán ăn, mệt mỏi, sút cân...đây là các triệu chứng diễn ra trong vòng 3-5 ngày sau nút ĐMG, các triệu chứng này gặp ở trên 90% các trường hợp và hầu hết chỉ cần điều trị triệu chứng [78].

1.3.6. Theo dõi sau nút ĐMG

Theo dõi hội chứng hủy hoại tế bào gan (AST, ALT), công thức máu ngay sau khi can thiệp và đánh giá lại chức năng gan, công thức máu, α-FP s1 tháng sau nút ĐMG. Chụp lại CLVT thường được thực hiện sau 1 tháng để đánh giá đáp ứng của khối u, biến chứng sau nút ĐMG (áp xe gan, nhồi máu gan). BN được nút ĐMG lặp lại sảy ra trong 2 trường hợp [79]:

+ **Nút lại theo kế hoạch**: trong trường hợp các bác sĩ can thiệp chẩn đoán hình ảnh đánh giá nút lần 1 không làm tắc hoàn toàn nguồn máu nuôi u do khối u lớn, nguồn mạch nuôi u nhiều, thời gian can thiệp kéo dài

+ **Nút lại không theo kế hoạch**: trong trường hợp theo dõi sau nút thấy khối u đáp ứng với lần nút trước không hoàn toàn, còn tổn thương không ngấm thuốc hoặc khi đánh giá lại đáp ứng của khối u trước mổ thấy suất hiện tổn thương mới.

Đáp ứng của khối u đối với nút ĐMG được dựa theo tiêu chuẩn mRECIST (modified response evaluation criteria in solid tumours), tỉ lệ đáp ứng của khối u được tính bằng việc so sánh kích thước lớn nhất của phần khối u còn ngấm thuốc ở thời điểm sau nút 1 tháng với thời điểm trước nút hoặc ở

lần nút sau so với lần nút trước và được chia làm 4 mức độ: đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh ổn định và bệnh tiến triển. Đáp ứng hoàn toàn sau nút khi khối u hoàn toàn biến mất và không còn ngấm thuốc, đáp ứng một phần khi kích thước phần khối u còn ngấm thuốc giảm ít nhất 30% và được chia làm 3 mức độ (kích thước phần khối u còn ngấm thuốc giảm dưới 30%, kích thước phần khối u còn ngấm thuốc giảm từ 30-60% và kích thước phần khối u còn ngấm thuốc giảm 60-99%), bệnh tiến triển khi xuất hiện thêm tổn thương mới hoặc kích thước phần khối u còn ngấm thuốc giảm dưới 20% so với trước nút mạch hoặc so với lần nút trước, bệnh ở giai đoạn ổn định khi mà đáp ứng của khối u với nút mạch không nằm ở nhóm đáp ứng một phần hay ở nhóm bệnh tiến triển [80].

1.4. Nút TMC phải gây phì đại gan trái phối hợp với nút ĐMG trước mổ

1.4.1. Cơ sở chỉ định nút ĐMG phối hợp nút TMC phải gây phì đại gan trái trước mổ

Trong những năm đầu của thập niên 1980 một số tác giả Nhật Bản [81], [82],[83],[84] thông báo một số ít các trường hợp nút ĐMG phối hợp với nút TMC cho những trường hợp BN không còn chỉ định mổ và có một số nhận xét như sau : hầu hết các trường hợp khối u hoại tử hoàn toàn, nút ĐMG phối hợp nút TMC cùng lúc làm tăng nguy cơ tắc ĐMG thân chung, một số trường hợp sau nút BN từ không mổ được trở thành mổ được, các trường hợp không mổ hầu hết có tái phát hoặc di căn trong gan với thời gian theo dõi từ 7-42 tháng và nút ĐMG có thể nhắc lại nhiều lần nếu BN có chức năng gan tốt và khối u đáp ứng không hoàn toàn ở những lần nút trước.

Năm 1990 người đầu tiên ứng dụng kỹ thuật nút TMC trong phẫu thuật cắt gan lớn là Makuuchi [85] trong trường hợp BN bị ung thư ngã ba đường mật để phì đại gan trái sau đó cắt gan phải, sau đó nút TMC được mở rộng chỉ định cho những trường hợp UTTBG. Với đặc điểm UTTBG được cấp máu chủ yếu từ ĐMG và thường phát triển trên nền gan xơ nên luôn tồn tại shunt giữa

ĐMG và TMC do vậy sẽ làm giảm tác dụng của nút TMC nếu nút TMC đơn thuần [36]. Do đó việc nút TMC đơn thuần đối với UTTBG cho đến nay không còn được áp dụng mà thường nút TMC phối hợp với nút ĐMG vì [36]: nút ĐMG chống lại quá trình phát triển của khối u trong khoảng thời gian giữa quá trình làm TMC và thời điểm cắt gan, đồng thời nút ĐMG làm tăng hiệu quả của nút TMC gây phì đại gan do làm tắc các shunt ĐM-tĩnh mạch trong gan.

Thực nghiệm trên thỏ cho thấy khi thắt nhánh tĩnh mạch cửa của thỏ một bên, kết quả là thùy gan bên bị thắt TMC (ipsilateral) trở nên teo lại và bên không bị thắt TMC phì đại. Trong thực tế lâm sàng: những trường hợp khác khi tĩnh mạch cửa bị tắc do khối u xâm lấn hoặc do thắt cũng dẫn đến giảm thể tích bên bị thắt và tăng thể tích bên đối diện. Do đó trong phẫu thuật gan lớn, có thể cắt đi đến 75% nhu mô gan, mà bệnh nhân vẫn có thể sống với điều kiện phần gan còn lại không bị bệnh lý (ví dụ: xơ gan, gan nhiễm mỡ...) [38].

Sự tái tạo nhu mô gan thường mạnh nhất trong 2 tuần đầu sau tắc mạch, nghiên cứu thực nghiệm trên lợn đã cho thấy rằng, sự tăng sinh mạnh nhất trong 7 ngày sau nút TMC và 14% tế bào gan tham gia vào nhân đôi. Sự tăng sinh ở người cũng ở mức độ tương tự. Ở gan không xơ, tốc độ tăng thể tích lớn nhất trong 2 tuần đầu sau nút TMC 12-21 cm^3/ngày, khoảng 11cm^3/ngày ở tuần thứ tư, và 6cm^3/ ngày ở ngày 32 . Đối với gan xơ hoặc ở người đái tháo đường khả năng tái tạo chậm hơn khoảng 9 cm^3/ ngày ở tuần thứ 2 [38]. Ngoài ra tốc độ dòng chảy tĩnh mạch cửa ở phần gan còn lại sau nút TMC sẽ tăng rõ rệt trong thời gian <11 ngày, sau đó nó trở về mức bình thường, đây cũng là một nguyên nhân làm tăng thể tích gan. Tuy nhiên việc phẫu thuật triệt căn không phải bao giờ cũng thực hiện được vì nhiều lí do như: tiến triển của bệnh sau khi nút TMC hoặc thể tích gan tăng lên không đủ. Tỷ lệ không thể thực hiện phẫu thuật cắt gan sau nút TMC chiếm khoảng 20% [86].

1.4.2. Chỉ định và chống chỉ định [87]

Chỉ định:

- Bệnh nhân có chỉ định cắt gan lớn: thương tổn cần cắt bỏ hơn 3 hạ phân thuỳ gan (cắt gan phải, cắt gan phải mở rộng, cắt phân thuỳ sau mở rộng); chức năng gan bình thường (Child A).

- Thể tích gan còn lại không đủ: tỷ lệ thể tích gan còn lại với trọng lượng cơ thể < 1% hoặc V gan còn lại/ V gan chuẩn < 40%.

Chống chỉ định:

- Những bệnh nhân đã di căn xa hoặc nhiều hạch quanh TMC; các tổn thương ung thư gan lan rộng; rối loạn đông máu không điều trị được; khối u xâm lấn tĩnh mạch cửa; tăng áp lực tĩnh mạch cửa; chống chỉ định gây mê…

1.4.3. Kỹ thuật nút TMC và nút ĐMG phối hợp trước mổ

- Đường vào tĩnh mạch cửa: có 2 đường vào TMC để thực hiện kỹ thuật là qua da và qua tĩnh mạch mạc treo tràng. Đối với đường vào qua da có thể làm cùng bên hoặc đối diện, theo Daniel Jeack, Pháp [88], đường vào hệ thống TMC trong trường hợp nút nhánh phải thường đi vào từ nhánh bên trái. Tuy nhiên đa số các tác giả châu Á thường đi cùng bên với bên gan dự kiến sẽ nút mạch [89],[46].

- Các vật liệu làm tắc tĩnh mạch cửa: có nhiều vật liệu gây tắc tĩnh mạch cửa như: Các vật liệu gây tắc vĩnh viễn gồm hạt Polivinyl alcohol (PVA), vòng xoắn kim loại (coil) ngoài ra còn các loại dung dịch: Cyanoacrylate (Hystoacryl), dầu ethiodized. Vật liệu có thể tự tiêu gelatin sponge (gelfoam:), thrombin, microspheres và cồn tuyệt đối. Hiện nay, vật liệu PVA được sử dụng phổ biến ở nhiều trung tâm, do đặc tính có nhiều kích thước khác nhau (100 → 500μm), là vật liệu gây tắc vĩnh viễn.

- Nút ĐMG phối hợp: trong trường hợp nút ĐMG phối hợp với nút TMC thì nút ĐMG thường được nút trước khi nút TMC từ 7-10 ngày. Trong nghiên cứu của Nakao [82] thì BN thường được nút ĐMG và nút TMC cùng

một thời điểm, Kinoshita [81] thì thường nút TMC sau nút ĐMG 2 tuần trong khi đó Yamakado [83] thì lại thường nút TMC sau khi nút ĐMG từ 1-4 tuần. Trong khi nút các nhánh ĐM nuôi các HPT dự kiến cắt bỏ được tắc bằng vật liệu nút mạch như trong những trường hợp nút ĐMG đơn thuần, với các trường hợp khối u còn được cung cấp máu bởi nguồn nuôi khác như nhánh của HPT 4 hoặc các nhánh ĐM hoành dưới thì các nhánh này cũng được nút tắc để giảm nguồn máu nuôi u [86].

1.4.4. Diễn biến lâm sàng sau nút ĐMG và nút TMC phối hợp trước mổ

Như các trường hợp nút ĐMG đơn thuần trước mổ, các trường hợp có chỉ định nút TMC phối hợp trước mổ cũng thường có biểu hiện hội chứng sau nút mạch như: đau vùng gan bị tắc mạch, cảm giác khó chịu toàn thân, nôn, sốt, chán ăn, mệt mỏi và thường diễn ra trong vòng 3-5 ngày sau nút và chỉ cần điều trị triệu chứng, đến thời điểm nút TMC thì thường các xét nghiệm chức năng gan và các triệu chứng lâm sàng cũng trở về bình thường như trước nút ĐMG [78]. Do sự thay đổi chức năng gan sau nút tĩnh mạch cửa thường rất ít và thoáng qua (50% không có biểu hiện gì đáng kể) [85]. Trong trường hợp men gan tăng (transaminase) thì cũng không quá 3 lần so với bình thường trong khoảng 1-3 ngày sau nút và sẽ trở về bình thường sau 7 đến 10 ngày. So với nút động mạch gan, diến biến lâm sàng của nút tĩnh mạch cửa rất nhẹ nhàng và các biểu hiện của hội chứng sau nút như: buồn nôn, nôn thường rất hiếm. Điều này có thể lý giải bởi nút tĩnh mạch cửa không làm đảo lộn cấu trúc giải phẫu của gan. Có thể có phản ứng viêm quanh tĩnh mạch cửa tùy từng loại vật liệu gây tắc. Nhu mô gan và khối u sau nút tĩnh mạch cửa không bị hoại tử. Do đó các trường hợp nút ĐMG phối hợp với nút TMC trước mổ thì các triệu chứng lâm sàng cũng như các thay đổi về xét nghiệm máu cũng không có nhiều khác biệt so với các trường hợp nút ĐMG hay nút TMC đơn thuần.

1.4.5. Biến chứng sau nút ĐMG phối hợp với nút TMC

Ngoài các biến chứng như trong nút ĐMG đơn thuần thì các biến chứng sau nút tĩnh mạch cửa thường không nhiều. Cũng như các can thiệp qua da vào gan, nút tĩnh mạch cửa có thể gặp các biến chứng: Chảy máu đường mật, chảy máu, tụ máu dưới bao, nhiễm trùng…. Một số biến chứng đặc hiệu sau nút TMC: Tái thông sau nút (hay gặp khi dùng hystoacrylate), huyết khối tĩnh mạch cửa, tăng áp lực tĩnh mạch cửa gây giãn tĩnh mạch thực quản và chảy máu. Khi nút tĩnh mạch cửa qua đường tĩnh mạch hồi đại tràng có thể gây tắc ruột [85].

1.5. Tình hình nghiên cứu ung thư tế bào gan tại Việt Nam

Cho đến nay chúng tôi chưa thấy có nghiên cứu nào về nút ĐMG hoặc nút ĐMG phối hợp với nút TMC trước mổ cho các trường hợp UTTBG tại Việt Nam. Tuy nhiên các nghiên cứu về những vấn đề khác liên quan đến UTTBG thì được nhiều tác giả đề cập đến.

Nghiên cứu của Phạm Hoàng Phiệt và Tôn Thất Bách [90] trên 60 bệnh nhân UTTBG trong năm 1972-1973 là nghiên cứu sớm nhất tại Việt Nam đề cập đến điều trị phẫu thuật đối với UTTBG. Cụ thể: phẫu thuật cắt bỏ chỉ chiếm 10%, tạm thời chiếm 78,5% và thăm dò chiếm 11,5%.

Nghiên cứu của Trịnh Hồng Sơn [91] tổng kết kết quả điều trị UTTBG tại bệnh viện hữu nghị Việt Đức giai đoạn 1992 – 1996 trên 124 bệnh nhân nêu lên kết quả gần và xa sau mổ cắt gan, cụ thể: tỷ lệ tử vong sau mổ là 11,3%, thời gian sống trung bình sau mổ cắt gan là 9,3 tháng, 80% bệnh nhân cắt gan phải chết trong vòng 6 tháng sau mổ.

Nghiên cứu của Văn Tần [92],[93] tổng kết kết quả điều trị UTTBG tại bệnh viện Bình Dân giai đoạn 2000-2006 trên 1134 bệnh nhân. Kết quả: tỷ lệ cắt gan là 21,53%, tỷ lệ tử vong sau mổ là 4,5%, thời gian sống thêm sau mổ trung bình là 10 tháng.

Nghiên cứu của Huỳnh Đức Long [94] đánh giá kết quả bước đầu của phương pháp nút ĐMG hoá chất điều trị UTTBG trên 201 bệnh nhân tại bệnh viện chợ Rẫy từ 07/1999 đến 08/2000.

Nghiên cứu của Phạm Minh Thông [95] trên 134 bệnh nhân nút ĐMG hoá chất tại bệnh viện Bạch Mai từ 09/1999 đến 11/2003 cho kết quả tỷ lệ sống thêm > 12 tháng là 48,24%.

Nghiên cứu của Lê Văn Trường [96] trên 100 BN UTTBG được nút ĐMG hoá chất có thời gian sống thêm trung bình là 13 tháng.

Nghiên cứu của Đoàn Thanh Tùng và Nguyễn Quang Nghĩa [97] "Cắt gan lớn: kinh nghiệm nhân 6 trường hợp" đã nêu lên các vấn đề cơ bản trong cắt gan lớn. Cụ thể: chuẩn bị trước mổ trong đó có đo thể tích gan bằng chụp CLVT, gây mê hồi sức, phương pháp cắt gan…

Năm 2015 Nguyễn Quang Nghĩa [98] nghiên cứu đánh giá vai trò đo thể tích gan bằng chụp cắt lớp vi tính trong lựa chọn chỉ định điều trị ung thư gan nguyên phát gồm 43 BN trong đó có 22BN được cắt gan ngay từ đầu và 21 BN được cắt gan sau khi nút TMC phì đại gan trái thấy tỉ lệ biến chứng là 25,58%, tỉ lệ tử vong là 0%, thời gian sống thêm trung bình 28,67 tháng.

Nghiên cứu của Trần Công Duy Long năm 2014 [99]trên 100 BN có khối UTTBG đơn độc kích thước khối u > 5cm được phẫu thuật cắt gan cho thấy biến chứng viêm phổi sau mổ chiếm 8%, biến chứng suy thận chiếm 2%, thời gian sống còn tại thời điểm 1 năm, 2 năm và 3 năm sau mổ lần lượt là 80,8%, 58,2% và 35,1%.

1.6. Tình hình nghiên cứu ung thư tế bào gan trên thế giới

Năm 1974, Doyon [100] thông báo trường hợp khối u gan đầu tiên không có chỉ định mổ được điều trị bằng cách làm tắc ĐMG với Gelfoam. Trong thời gian gần đây nhiều nghiên cứu [72],[101],[102] cho thấy nút ĐMG hóa chất trước mổ được coi như điều trị bổ trợ trước mổ với những trường

hợp UTTBG còn khả năng cắt bỏ giúp cải thiện thời gian sống thêm và giảm tỉ lệ tái phát sau mổ.

Majino năm 1997 [103] nghiên cứu 125 trường hợp UTTBG được nút ĐMG trước mổ trong đó có 49 BN được phẫu thuật cắt gan và 54 BN được ghép gan thấy rằng nút ĐMG có thể làm hoại tử toàn bộ khối u hoặc làm hạ giai đoạn của khối u (downstaging) trong 62% các trường hợp và cải thiện tỷ lệ sống không bệnh ở cả hai trường hợp phẫu thuật cắt gan và ghép gan.

Nghiên cứu của Zhang năm 2000 [67] có 1457 trường hợp UTTBG được phẫu thuật cắt gan, trong đó có 120 trường hợp được nút ĐMG trước mổ, tác giả thấy có các yếu tố liên quan tiên lượng như: số tổn thương, số lần nút ĐMG trước mổ, hiệu quả của nút ĐMG, huyết khối trong khối u, kích thước khối u, nhân vệ tinh, sự xâm lấn mạch máu và AFP sau mổ. Thời gian sống thêm không bệnh ở nhóm nút ĐMG trước mổ tốt hơn nhóm không nút ĐMG trước mổ và BN được nút ĐMG trước mổ hơn 1 lần có kết quả tốt hơn so với những BN chỉ nút ĐMG một lần.

Trong nghiên cứu của Choi năm 2007 [104] trên 120 BN được nút ĐMG trước mổ thì kích thước trung bình của khối u là 4,70 ± 2,44cm, tỉ lệ nút ĐMG 1 lần trước mổ là 74,2% và nút ĐMG trên 1 lần là 25,8%. Tác giả không thấy có mối liên quan giữa số lần nút ĐMG với tỉ lệ hoại tử khối u. Tỷ lệ sống không bệnh 1-3-5 năm là 76%, 57,7%, và 51,3% ở nhóm nút ĐMG trước mổ và 70,9%, 53,8%, 46,8% ở nhóm không nút ĐMG.

Năm 2009 Lee và cộng sự [105] nghiên cứu 422 trường hợp UTTBG được mổ cắt gan, trong đó 114 bệnh nhân được nút ĐMG trước mổ thấy tỷ lệ hoại tử trung bình là 51,2%, thời gian sống trung bình của nhóm không nút ĐMG là 51 tháng và nhóm có nút ĐMG trước mổ là 60 tháng.Thời gian sống không bệnh trung bình là 36 tháng đối với nhóm cắt gan đơn thuần và 41 tháng đối với nhóm nút ĐMG trước mổ. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ và thời gian

sống thêm không bệnh 1-3-5 năm sau mổ ở nhóm nút ĐMG trước mổ cao hơn nhóm không nút ĐMG trước mổ.

Năm 2010 Murakami [106] nghiên cứu 495 trường hợp UTTBG được mổ cắt gan gồm 252 BN được nút ĐMG trước mổ và 243 BN cắt gan đơn thuần với thời gian theo dõi trung bình 49,9 tháng, tỷ lệ hoại tử khối u trung bình sau nút mạch là 51,2%. Thời gian sống thêm không bệnh ở nhóm có khối u kích thước trên 5cm được nút ĐMG trước mổ cao hơn ở nhóm không nút ĐMG trước, tỉ lệ sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ 1 năm, 3 năm và 5 năm sau mổ ở nhóm có tỉ lệ hoại tử u trên 70% cao hơn hẳn so với nhóm có tỉ lệ hoại tử u dưới 70%.

Nishikawa năm 2013 tại bệnh viện Osaka, Nhật Bản [107] thông báo 235 BN UTTBG được phẫu thuật triệt căn trong đó nhóm được nút ĐMG trước mổ có 110 BN, tỉ lệ nam giới chiếm 78,2%, tuổi trung bình là 67,7 tuổi. Năm 2014 nghiên cứu của Arnaoutakis [108] gồm 319 BN được phẫu thuật cắt gan do UTTBG thấy các triệu chứng lâm sàng chủ yếu là đau bụng (53%), chán ăn (15%), sút cân (12%) và có đến 6% BN tự sờ thấy khối u.

Trong một nghiên cứu meta-analysis của Yu năm 2013 [65] với 1215 trường hợp UTTBG khi so sánh giữa 2 nhóm có nút ĐMG trước mổ cắt gan và nhóm không có nút ĐMG trước mổ cho thấy tỷ lệ sống 5 năm sau mổ của nhóm có nút ĐMG trước mổ cao hơn với tỷ lệ tương ứng là 35,71% và 31,51%.

Năm 2014 Lei Jianyong [109] thông báo nghiên cứu gồm 656 trường hợp UTTBG được chia làm nhóm được nút ĐMG trước mổ có 183 BN và nhóm không nút ĐMG trước mổ có 405 BN, ở nghiên cứu này số lần nút ĐMG trung bình là 1,6±0,5, thời gian trung bình chờ mổ tính từ lần nút ĐMG đầu tiên đến khi BN được phẫu thuật là 19,43 tuần và thời gian trung bình từ lần nút ĐMG cuối cùng đến khi BN được mổ là 3,71 tuần.

CHƯƠNG 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm những bệnh nhân được nút ĐMG hoặc nút ĐMG phối hợp nút TMC và điều trị phẫu thuật tại bệnh viện hữu nghị Việt Đức từ 08/2012 đến 12/2016.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Tất cả các BN cả nam và nữ, trên 16 tuổi, được chẩn đoán UTTBG trước khi nút ĐMG với các tiêu chuẩn sau:

- Có kết quả sinh thiết khẳng định ung thư tế bào gan nguyên phát.

- Hoặc có đủ tiêu chuẩn lâm sàng + cận lâm sàng: (1) có yếu tố nguy cơ (tiền sử mắc viêm gan B hay nghiện rượu); (2) chẩn đoán hình ảnh phát hiện có u gan kích thước >2cm; (3) u gan có tính chất khối u giàu mạch và có dấu hiệu thải thuốc trên chụp cắt lớp vi tính; (4)∝FP ≥ 400ng/mL [87].

BN được nút ĐMG hoặc nút ĐMG phối hợp nút TMC, chức năng gan trước mổ trong giới hạn bình thường hoặc xơ gan Child-Pugh A đối với cắt gan lớn và Child-Pugh B với trường hợp cắt gan nhỏ. Đối với trường hợp cắt gan lớn thể tích gan còn lại phải đủ để chỉ định cắt gan.

BN được thực hiện phẫu thuật cắt gan sau khi nút ĐMG hoặc nút ĐMG phối hợp nút TMC trước mổ.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Giải phẫu bệnh không phải là UTTBG.

- Từ chối với phương pháp điều trị được chỉ định.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Cỡ mẫu nghiên cứu: là một nghiên cứu liên quan đến phẫu thuật cắt gan lớn trong điều trị UTTBG, cỡ mẫu được tính theo công thức.

$$n = \frac{Z^2_{(1-\alpha/2)} \times p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó: $Z^2_{(1-\alpha/2)}$: giá trị giới hạn tương ứng với độ tin cậy (bằng 1,96 với độ tin cậy 95%)

p: tỷ lệ tử vong sau mổ cắt gan 2% (0,02)

Theo nghiên cứu của Virani [110] tỉ lệ tử vong sau mổ cắt gan là 2,6%. Nghiên cứu của Jarnagin [111] của thì tỉ lệ tử vong sau mổ cắt gan là dưới 2,5%, thậm chí trong nghiên cứu của Andres [112] tỉ lệ này là dưới 1%. Lấy giá trị của p là trung bình của 3 nghiên cứu trên.

d: sai số tối thiểu cho phép 0,05 (5%)

Thay vào công thức:

$$n = \frac{1.96^2 \times 0,02 \times 0,98}{0,05^2} = 30,11$$

Vậy số lượng bệnh nhân tối thiểu cần có là 30 bệnh nhân.

2.2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả can thiệp không đối chứng

2.2.3. Thời gian và địa điểm

- Thời gian: từ tháng 08/2012 đến 12/2016 (52 tháng).

- Địa điểm: bệnh viện hữu nghị Việt Đức.

2.2.4. Phương tiện nghiên cứu

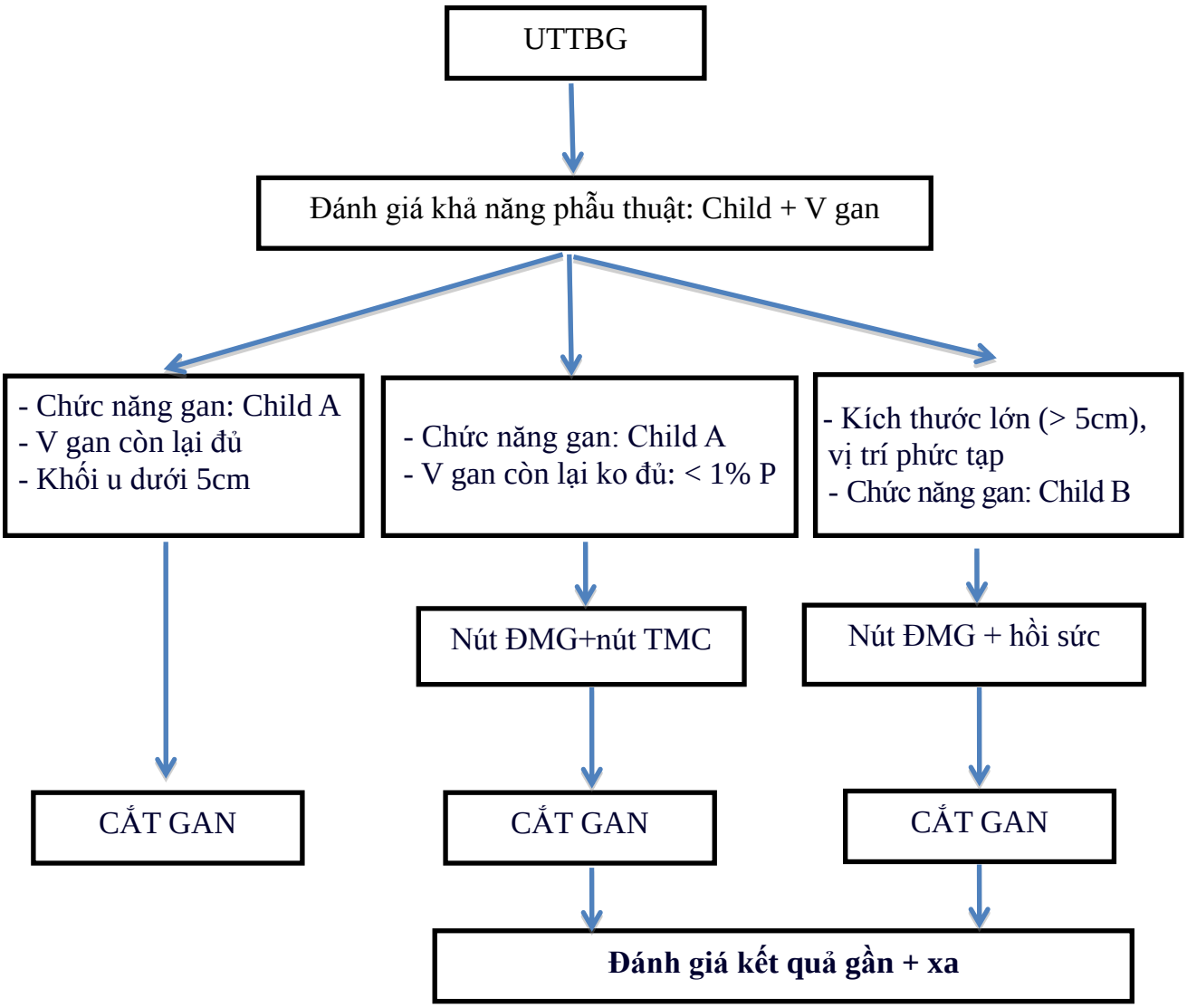
- Xét nghiệm công thức máu, đông máu được thực hiện trên máy: CA1500 của hãng SYSMEX Nhật Bản.

- Xét nghiệm sinh hóa máu: đánh giá chức năng gan (SGOT, SGPT, Albumin, Bilirubin...) được thực hiện trên máy AU 400 OLYMPUS.

- Chụp cắt lớp đo thể tích gan được thực hiện tại 2 máy: Somatom Esprit của Siemens và VCT 64 Light Speed của GE.

- Can thiệp mạch: nút ĐMG, nút TMC được thực hiện trên máy Xquang mạch máu số hoá xoá nền (DSA) 2400 UX của Schimadzu, Nhật bản và do các bác sĩ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh-can thiệp mạch thực hiện thủ thuật.

2.2.5. Thiết kế nghiên cứu



2.2.6. Các chỉ tiêu nghiên cứu

2.2.6.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trước mổ

Đặc điểm lâm sàng

- Nhóm tuổi: dưới 40 tuổi, từ 41-50 tuổi, từ 51-60 tuổi và trên 60 tuổi
- Giới tính
- Tiền sử mắc virus viêm gan B, C
- Tiền sử nghiện rượu, bệnh lí u
- Lí do vào viện: đau bụng, gầy sút cân, tình cờ phát hiện bệnh
- Thời gian diễn biến bệnh: dưới 6 tháng, từ 1-6 tháng và trên 6 tháng
- Triệu chứng lâm sàng: triệu chứng cơ năng, toàn thân và thực thể

Đặc điểm cận lâm sàng

- Chỉ tiêu xét nghiệm công thức máu, đông máu
- Các chỉ tiêu xét nghiệm sinh hóa máu
- Xét nghiệm virus viêm gan B, C
- Chất chỉ điểm khối u αFP và mối liên quan đến tái phát và thời gian sống sau mổ
- Độ Child-Pugh trước mổ: tính theo thang điểm Child-Pugh dựa vào 5 yếu tố: dịch ổ bụng, bệnh não gan, nồng độ bilirubin, nồng độ albumin và tỉ lệ prothrombin/INR [38].
- Đặc điểm khối u trên siêu âm: kích thước, vị trí, số lượng, tính chất nhu mô gan, cấu trúc và ranh giới khối u.
- Đặc điểm khối u trên chụp CLVT: kích thước khối u, số lượng, tính chất giàu mạch, ranh giới khối u, tính chất nhu mô gan, dấu hiệu lách to, huyết khối TMC.
- Nút ĐMG: số lần nút ĐMG, tỉ lệ hoại tử u sau nút ĐMG, thời gian sau nút ĐMG đến khi BN được mổ và mối liên quan đến tái phát sau mổ.
- Nút TMC, đốt sóng cao tần kèm theo.

2.2.6.2. Đặc điểm về phẫu thuật

- Đường mổ: dưới sườn 2 bên, trắng giữa, Mercedez

- Tổn thương trong mổ: vị trí khối u, số lượng khối u, dịch ổ bụng, tính chất nhu mô gan và phương pháp cắt gan

- Loại cắt gan cụ thể: cắt gan phải, cắt gan trái, cắt gan pts…

- Phương pháp cắt gan:

+ Kỹ thuật cắt gan của Tôn Thất Tùng [42]: cắt gan có kế hoạch, kiểm soát cuống mạch trong nhu mô đi vào trực tiếp cuống mạch trong gan.

+ Kỹ thuật cắt gan theo Lortat-Jacob [43]: cặp cắt các thành phần trong bao glisson tại vị trí cuống gan ở ngoài gan sau đó mới cắt gan.

+ Kỹ thuật cắt gan theo Henri-Bismuth [15]: kết hợp cả 2 phương pháp cắt gan của Tôn Thất Tùng và Lortat-Jacob, chỉ kiểm soát thành phần cuống gan một bên rồi cắt nhu mô gan.

+ Kỹ thuật cắt gan bằng động tác treo gan của Belghiti [46]: dựa vào khoảng vô mạch nằm ở mặt trước tĩnh mạch chủ dưới cho phép luồn dây treo từ bờ dưới cuống gan phải dọc theo mặt trước tĩnh mạch chủ dưới thẳng lên trên và thoát ra ở điểm giữa tĩnh mạch gan phải và tĩnh mạch gan giữa.

+ Kỹ thuật cắt gan theo Takasaki [49]: kiểm soát các cuống Glisson ngoài bao mà không phẫu tích nhu mô gan.

- Diễn biến trong mổ: truyền máu trong mổ, tai biến trong mổ, dẫn lưu ống mật chủ kèm theo không

2.2.6.3. Chỉ tiêu về biến chứng sau mổ và kết quả giải phẫu bệnh

Biến chứng sau mổ: Theo Dido [50] biến chứng sau mổ được chia làm 5 độ. Độ I**:** bất kỳ sự bất thường trong quá trình hậu phẫu bình mà không cần điều trị bằng các can thiệp khác ngoại trừ việc dùng các thuốc thông thường; Độ II: Các bất thường sau mổ cần điều trị bằng các thuốc khác phức tạp hơn thuốc điều trị ở độ I; Độ III: Các biến chứng cần điều trị bằng phẫu thuật, nội

soi can thiệp hoặc tia xạ can thiệp; Độ III: can thiệp có hoặc không dưới gây mê toàn thân; Độ IV: các biến chứng đe dọa đến tính mạng (bao gồm cả các biến chứng liên qua đến hệ thần kinh trung ương); Độ V: bệnh nhân tử vong

Biến chứng cụ thể

- ***Chảy máu sau mổ:*** có nhiều định nghĩa khác nhau trong lịch sử y văn về chảy máu sau mổ cắt gan. Tuy nhiên cho đến nay định nghĩa của Reissfelder [113] được sử dụng nhiều nhất và chảy máu sau mổ được định nghĩa là mất hemoglobin>3g/dL so với kết quả ngay sau mổ, cần truyền máu hoặc can thiệp điện quang hoặc mổ lại để cầm máu.

- ***Rò mật sau mổ:*** Moritz Koch [114] định nghĩa được gọi là rò mật sau mổ khi nồng độ billirubin trong dịch dẫn lưu cao hơn nồng độ billirubin trong máu ít nhất 3 lần ở ngày thứ 3 sau mổ. Rò mật sau mổ được chia làm 3 mức độ: mức độ A - không làm thay đổi thái độ điều trị với BN và tình trạng rò mật được kiểm soát tốt bằng dẫn lưu ổ bụng; mức độ B - BN có biểu hiện nhiễm khuẩn do rò mật nhưng chưa cần can thiệp phẫu thuật và mức độ C - khi BN cần can thiệp mổ lại để kiểm soát tình trạng rò mật.

- ***Suy gan sau mổ:*** trong phân loại của Dindo [50] thì suy gan sau mổ thuộc nhóm IVa (biến chứng nặng sau phẫu thuật), được biểu hiện bởi nhiều triệu chứng như vàng da, ascite ổ bụng nhiều, rối loạn đông máu và hôn mê gan. Để chẩn đoán suy gan sau mổ cần làm đầy đủ xét nghiệm để đánh các chức năng của gan; chức năng tổng hợp (Albumin, NH3, PT), chức năng chuyển hóa bilirubin (bilirubin, ALP, GGT) và sự toàn vẹn của tế bào gan (ALT,AST). Có nhiều tiêu chuẩn chẩn đoán suy gan sau mổ trên thế giới: **Mullen 2007** [115]: bilirubin > 7mg/dL/119.7µmol/dL; **Belghiti 2005** [63]: Tiêu chuẩn "50-50" PT<50% và bilirubin > 50µmol/L vào ngày thứ năm sau mổ; **Sugimoto 2006** [61]: Nồng độ ICG-K <0.070/m theo kỹ thuật Pulse dye-densitometry vào ngày thứ nhất sau mổ; **Menon 2006** [62]: Suy gan sau mổ

khi PTT > 24'' và bilirubin > 100μmol/L; giảm chức năng gan sau mổ khi PPT > 18'' và bilirubin > 30μmol/L. Trong nghiên cứu của chúng tôi xin đánh giá tiêu chuẩn suy gan theo Belghiti 2005 vì đây là tiêu chuẩn rễ áp dụng nhất trong thực hành lâm sàng và được nhiều trung tâm gan mật trên thế giới áp dụng.

- ***Suy thận cấp sau mổ:*** suy thận cấp sau mổ là tình trạng giảm chức năng thận trong nhiều giờ đến nhiều ngày sau mổ dẫn đến giảm chức năng bài tiết các chất thải có chứa ni tơ, gây ra tình trạng giữ nước và rối loạn cân bằng điện giải [116]. Có nhiều tiêu chuẩn chẩn đoán suy thận cấp sau mổ: Bellomo 2004 [117] đưa ra tiêu chuẩn RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of Renal Function and End-Stage Renal Disease); Mehta 2007 [118] đưa ra tiêu chuẩn AKIN (Acute Kidney Injury Network). Gần đây các chuyên gia đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán và phân loại mới suy thận cấp sau mổ dựa trên tiêu chuẩn RIFLE và AKIN gọi là KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) [119] theo đó được chẩn đoán là suy thận cấp sau mổ khi creatinin ≥0,3mg/dL (26,5mmol/L) trong vòng 48h hoặc creatinin tăng gấp 1,5 lần giá trị bình thường trong khoảng thời gian kéo dài 7 ngày sau mổ hoặc lượng nước tiểu ≤ 0,5ml/kg cân nặng mỗi 6h. Trong nghiên cứu của chúng tôi áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán suy thận theo KDIGO vì đây là tiêu chuẩn đầy đủ nhất đánh giá mức độ suy thận sau mổ và hạn chế được nhược điểm của phân loại RIFLE và AKIN.

- ***Tràn dịch màng phổi sau mổ:*** là tình trạng xuất hiện dịch trong khoang màng phổi, tùy theo nguyên nhân mà tính chất và số lượng dịch trong khoang màng phổi khác nhau, dựa vào dấu hiệu biểu hiện trên lâm sàng, tính chất và số lượng dịch mà có chỉ định can thiệp phù hợp [120].

- ***Áp xe tồn dư sau mổ:*** là tình trạng nhiễm khuẩn khu trú vùng tiểu khung, dưới hoành 2 bên hoặc bất kỳ khu vực nào trong ổ bụng có hoặc không có tình trạng viêm phúc mạc với biểu hiện lâm sàng BN thường sốt,

căng cứng thành bụng và dịch trong ổ áp xe hoặc xét nghiệm máu có biểu hiện nhiễm khuẩn [121].

Đặc điểm giải phẫu bệnh khối u

- Kích thước khối u, liên quan đến tái phát: đo kích thước khối u được các bác sĩ giải phẫu bệnh thực hiện và trước khi khôi u được ngâm hóa chất cố định.

- Tỉ lệ hoại tử khối u: tính tỉ lệ hoại tử khối u trên giải phẫu bệnh theo hướng dẫn của hiệp hội phòng chống ung thư Cộng Hòa Pháp áp dụng đối với mô mềm (FNCLCC- Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer)

- Độ xơ gan và mức độ biệt hóa của tế bào liên quan đến tái phát: độ xơ gan được tính theo thang điểm METARVIR [122] (F0: không có xơ hóa khoảng cửa; F1- xuất hiện xơ hóa khoảng cửa; F2- xơ hóa khoảng cửa, xuất hiện ít cầu nối cửa-cửa; F3- xơ hóa khoảng cửa và xuất hiện hầu hết cầu nối cửa cửa; F4- xơ hóa khoảng cửa, cầu nối cửa-cửa và xuất hiện cầu nối cửa-chủ. Độ biệt hóa của tế bào theo Edmondson [123] được chia làm 3 mức độ (biệt hóa cao, biệt hóa trung bình và kém biệt hóa).

- Nhân vệ tinh quanh khôi u và liên quan đến tái phát: nhân vệ tinh được định nghĩa là những tổn thương dưới 1cm nằm ở cùng hạ phân thùy với khối u chính (theo phân loại của Couinaud), di căn trong gan được định nghĩa là những tổn thương trên 1cm nằm ở khác hạ phân thùy với khối u chính (theo phân loại của Couinaud)[108].

2.2.6.4. Chỉ tiêu về kết quả xa sau mổ và thời gian sống thêm

- Tỉ lệ tái phát: tái phát được chẩn đoán là những trường hợp phát hiện nhân mới trên chẩn đoán hình ảnh có tính chất HCC hoặc nhân tăng kích thước khi theo dõi định kì bằng siêu âm hoặc CLVT, các nhân này thường xuất hiện tại phần nhu mô gan còn lại hoặc di căn ngoài gan (phổi, phúc

mạc...), xét nghiệm ∝FP duy trì tăng cao trên giá trị cut-off. Theo Shimada [124] chia tái phát sau mổ thành 3 nhóm: nhóm có nhân tái phát trong gan, nhóm có nhiều nhân tái phát trong gan và nhóm tái phát ngoài gan.

- Tỉ lệ tử vong sau mổ: tử vong sau mổ được định nghĩa là những trường hợp tử vong sảy ra trong vòng 30 ngày sau mổ [125].

- Thời gian sống thêm và xác suất sống thêm: thời gian sống thêm sau mổ được tính từ thời điểm sau mổ đến thời điểm BN còn sống, xác suất sống thêm tại một thời điểm được tính bằng tỉ lệ BN còn sống tại thời điểm đó

- Mối liên quan giữa các yếu tố với thời gian sống thêm: viêm gan, loại cắt gan, nồng độ αFP sau mổ, tỉ lệ hoại tử u, nhân vệ tinh quanh khối u chính

2.2.7. Các bước tiến hành nghiên cứu

Bước 1: Lựa chọn bệnh nhân theo tiêu chuẩn nghiên cứu.

Bước 2: Khám lâm sàng, thực hiện đầy đủ các xét nghiệm phục vụ chẩn đoán và điều trị bao gồm:

- Các xét nghiệm cơ bản: công thức máu, nhóm máu, chức năng gan, thận, đông máu.

- Các xét nghiệm phục vụ chẩn đoán: virus viêm gan B, virus viêm gan C, chất chỉ điểm khối u ∝FP.

- Chẩn đoán hình ảnh: siêu âm doppler, chụp cắt lớp vi tính.

Bước 3: tiến hành can thiệp mạch trước mổ với BN có chỉ định can thiệp mạch

+ Nút ĐMG hóa chất theo protocol

+ Nút TMC phối hợp nếu thể tích gan còn lại không đủ

Bước 4: đánh giá hiệu quả nút ĐMG sau 3 tuần, nếu nút TMC sẽ đánh giá

lại thể tích gan sau 4 tuần, sau đó xét tiếp tục nút ĐMG hay phẫu thuật.

Bước 5: Tiến hành phẫu thuật cho bệnh nhân nếu có đủ điều kiện phẫu thuật. Có nhiều loại cắt gan khác nhau tùy thuộc vào thương tổn của khối u, chức năng gan và thể trạng BN. Tỉ lệ cắt gan lớn trong hầu hết các nghiên cứu trên chiếm 60-70%, do đó chúng tôi trình bày 2 quy trình cắt lớn thường gặp nhất trong UTTBG đó là cắt gan phải và cắt gan trái.

*** Quy trình cắt gan lớn điều trị UTTBG**

a. Chỉ định: khối u còn có khả năng cắt bỏ, số lượng 1 u hoặc nhiều u (< 3u) và khu trú, chức năng gan bình thường (Child A), V gan còn lại đủ sau nút TMC (tỷ lệ V gan còn lại/P ≥ 1%), chưa xâm lấn mạch máu lớn, chưa di căn xa (phổi, cơ hoành, phúc mạc), không mắc các bệnh nội khoa nặng.

b. Các bước tiến hành:

b1. Gây mê: toàn thân, đặt đường truyền tĩnh mạch trung ương.

b2. Tư thế bệnh nhân, phẫu thuật viên: bệnh nhân nằm ngửa, 2 chân khép, 2 tay dạng vuông góc, PTV đứng bên phải, người phụ mổ 1 đứng bên trái, người phụ mổ 2 đứng cùng bên PTV.

b3. Các thì phẫu thuật:

- Đường mở bụng: tùy theo thương tổn, chủ yếu mở đường dưới sườn mở rộng lên mũi ức.

- Đánh giá thương tổn đại thể ổ bụng, hạch cuống gan, tổ chức u gan.

- Sinh thiết tức thì tổn thương gan và phần nhu mô gan lành để xác định bản chất tổn thương và mức độ xơ gan.

- Giải phóng gan: dây chằng tròn, dây chằng liềm, dây chằng tam giác, dây chằng vành, dây chằng gan tá tràng

- Phẫu tích kiểm soát các thành phần cuống gan: ĐMG, TMC, tĩnh mạch gan, tĩnh mạch chủ dưới đoạn dưới gan.

- Cắt gan theo phương pháp Tôn Thất Tùng: cầm máu trong nhu mô gan,

đảm bảo diện cắt gan cách u > 1cm, đường cắt gan tùy thuộc vào loại cắt gan.

+ Cắt gan phải: mặt trên gan đường cắt theo rãnh giữa lệch sang bên phải của tĩnh mạch gan giữa. Xuất phát từ bờ dưới gan tại điểm chính giữa giường túi mật (phải giải phóng túi mật trước khi cắt gan phải), đường rạch đi chếch lên trên và vào trong tận cùng ở bờ bên phải của tĩnh mạch chủ dưới 1cm. Ở mặt dưới gan đường cắt xuất phát cũng ở giữa giường túi mật, đi qua rãnh cuống và củ đuôi rồi tiến đến sát phía trước bên của tĩnh mạch chủ dưới. Ở mặt sau gan: đường cắt đi song song với bờ trước bên phải của tĩnh mạch chủ dưới và luôn cách tĩnh mạch chủ dưới (đoạn sau gan) 1cm.

+ Cắt gan trái: ở mặt trên gan đường cắt xuất phát từ điểm giữa giường túi mật đi chéo lên trên sang trái và tận cùng ở bờ trên gan cách tĩnh mạch chủ dưới 1cm. Ở mặt dưới gan: đường cắt đi từ điểm giữa giường túi mật đến đầu bờ trên phải rốn gan thì vòng sang trái đến khi gặp dây chằng tròn thì đi tiếp lên trên dọc bờ phải của thùy Spiegel và tận cùng ở bờ trên gan cách tĩnh mạch chủ dưới 1cm.

- Cầm máu diện cắt gan: sau khi cắt gan thường nâng huyết áp lên để phát hiện những điểm chảy máu, khâu cầm máu bằng các mũi chữ X với chỉ không tiêu số nhỏ (prolene 4.0, 5.0). Trường hợp rối loạn đông máu, không cầm được máu phải chèn gạc ở diện cắt gan hoặc khâu ép toàn bộ diện cắt gan.

- Kiểm soát rò mật: đối với phẫu thuật cắt gan lớn sau khi cắt túi mật thường luồn ống thông số nhỏ (6Fr) qua ống cổ túi mật vào ống mật chủ. Sau khi cắt gan sẽ bơm qua ống dẫn lưu đặt trong đường mật để xem có rò mật tại diện cắt gan. Có thể rút thông hoặc lưu thông trong 7-10 ngày.

- Lau ổ bụng, đặt dẫn lưu: đặt 02 dẫn lưu tại diện cắt.

- Đóng bụng.

c. Theo dõi sau cắt gan

Khi bệnh nhân rút được ống nội khí quản thì được chuyển về bệnh phòng, thở Oxy > 48h, nuôi dưỡng bằng đường tĩnh mạch >72h, các xét nghiệm sinh hóa máu, đông máu, công thức máu được thực hiện vào ngày 1,

3, 5, 7 sau mổ.

d. Đánh giá kết quả gần

- Tử vong sau mổ được tính trong vòng 30 ngày sau mổ.

- Các biến chứng sau mổ theo phân loại của Dindo 2004 [50]: Suy gan sau mổ, chảy máu trong ổ bụng, rò mật, nhiễm trùng, suy thận, áp xe tồn dư và biến chứng khác (nhiễm trùng vết mổ, viêm phổi, nhiễm khuẩn tiết niệu...)

Bước 6: theo dõi đánh giá kết quả xa.

- Các bệnh nhân sau khi phẫu thuật được theo dõi định kỳ 2 tháng/ lần bằng siêu âm, chụp phổi và xét nghiệm ∝FP trong 2 năm đầu. Sau 2 năm đầu chúng tôi hẹn khám lại BN 6 tháng /lần. Tất cả các BN đều được chúng tôi khám lại trực tiếp hoặc được chúng tôi theo dõi và ghi nhận lại nếu BN khám tại các cơ sở y tế khác có đủ điều kiện về chẩn đoán và theo dõi bệnh lí UTTBG.

- Theo dõi phát hiện các trường hợp tái phát và thời điểm tái phát

- Thời điểm tử vong được ghi nhận lại với nguyên nhân tử vong do tái phát hay các bệnh lí khác.

2.2.8. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học với sự trợ giúp của phần mềm SPSS 16.0 (Statistical Program for Social Sciences, Chicago, Illinois. Version 16.0). Thống kế mô tả được mô tả dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn, giá trị lớn nhất, giá trị nhỏ nhất, tỷ lệ phần trăm. So sánh sự khác biệt về giá trị trung bình của các mẫu: sử dụng test T- student với các biến đạt phân bố chuẩn, test Mann-Whitney và test Wilcoxon với số liệu không tuân theo phân bố chuẩn. So sánh sự khác biệt về tỷ lệ: sử dụng test χ^2 và hiệu chỉnh bằng Fisher's exact test. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$. Phân tích thống kê thời gian sống sau mổ được thực hiện bằng phương pháp Kaplan - Meier, so sánh thời gian sống sau mổ của các nhóm khác nhau được thực hiện bằng log-rank test.

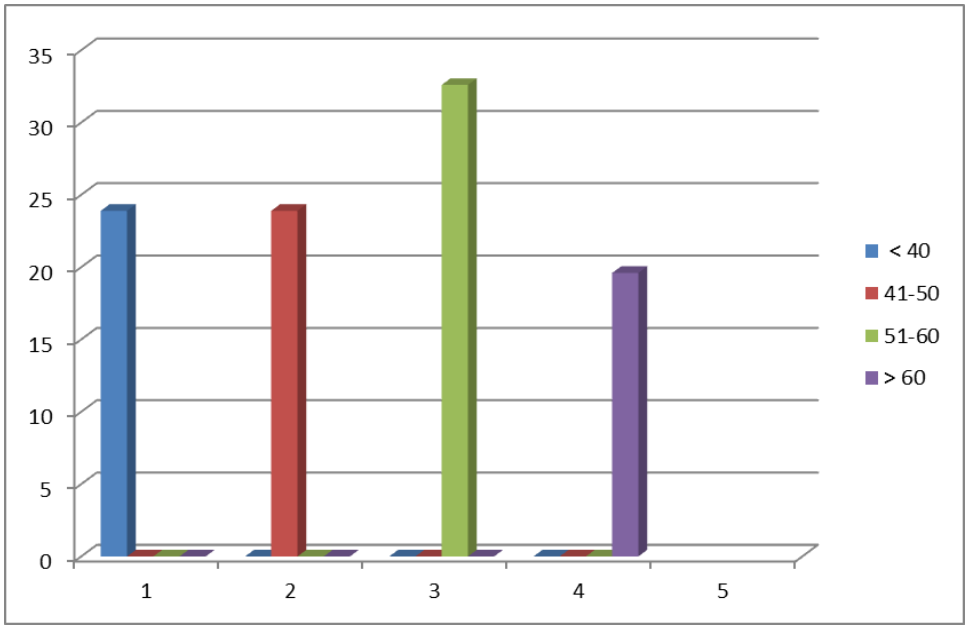
CHƯƠNG 3
KẾT QUẢ

Từ tháng 08/2012 đến 12/2016 với thời gian theo dõi trung bình 19,7±12,2 tháng (3-52 tháng) có 46 trường hợp ung thư tế bào gan thuộc đối tượng nghiên cứu, trong đó có 31 BN được nút ĐMG, 12 BN được nút ĐMG phối hợp với nút TMC, 3BN được nút ĐMG phối hợp với đốt sóng cao tần trước mổ. Trong nghiên cứu có 12 BN có tái phát sau mổ và 34 BN không có tái phát sau mổ tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu. Kết quả phân bố như sau:

3.1. Đặc điểm chung

3.1.1. Đặc điểm lâm sàng

3.1.1.1. Tuổi, giới tính



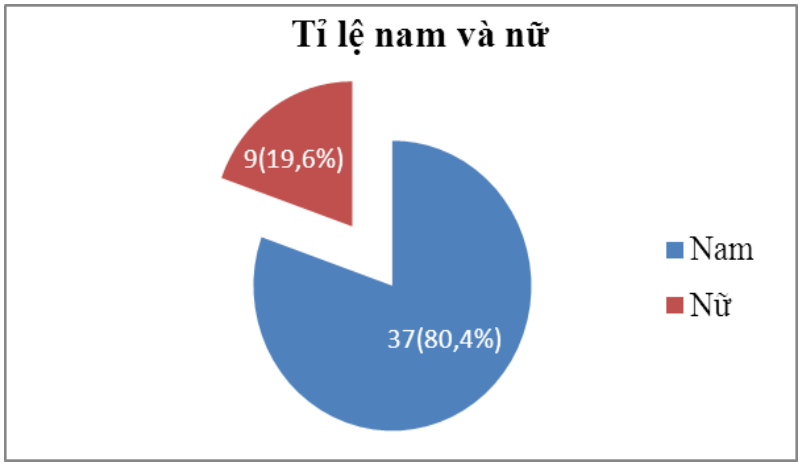
Biểu đồ 3.1: Tuổi trung bình và phân bố nhóm tuổi

+ Tuổi trung bình 48,8±13

+ Tuổi cao nhất là 68 tuổi, thấp nhất là 19 tuổi

Nhận xét: nhóm tuổi tập chung cao nhất là 51-60 tuổi chiếm 32,6% và

nhóm trên 60 tuổi chiếm 19,6%.



Biểu đồ 3.2: Tỉ lệ giới tính trong nhóm nghiên cứu

Nhận xét: trong nghiên cứu gặp chủ yếu là nam giới chiếm 80,4%, nữ giới gặp 9 trường hợp chiếm 19,6%.

3.1.1.2. Tiền sử, yếu tố nguy cơ

Bảng 3.2: Tiền sử viêm gan B, C và nghiện rượu

Tiền sử	N	Tổng
Tiền sử viêm gan B	20	43,5%
Tiền sử viêm gan C	1	2,2%
Nghiện rượu	12	26,1%

Nhận xét: tiền sử viêm gan B (43,5%), trong đó có 7 BN (58,3%) trong tổng số 12 BN có tái phát sau mổ, 12 BN (26,1%) có tiền sử nghiện rượu.

3.1.1.3. Hoàn cảnh phát hiện bệnh, thời gian diễn biến bệnh và tỉ lệ tái phát sau mổ

Bảng 3.3: Hoàn cảnh phát hiện bệnh, thời gian diễn biến bệnh và triệu chứng lâm sàng

Biến		**N**	**%**
Lí do vào viện	Đau bụng	16	34,8%
	Gầy sút cân	8	17,4%
	Tình cờ	22	47,8%
Thời gian diễn biến bệnh	Dưới 1 tháng	18	39,1%
	Từ 1-6 tháng	14	30,4%
	Trên 6 tháng	14	30,4%
Vàng da		1	2,2%
Gan to		1	2,2%

Nhận xét: 22 BN phát hiện tình cờ, đau bụng có 16 BN (34,8%), dấu hiệu gầy sút cân có 8 BN (17,4%). Thời gian diễn biến bệnh dưới 1 tháng tính đến thời điểm BN được phẫu thuật có tỉ lệ cao nhất. Triệu chứng lâm sàng rất nghèo nàn có 1 Bn có dấu hiệu gan to và 1BN có dấu hiệu vàng da.

3.1.2. Cận lâm sàng

3.1.2.1. Xét nghiệm công thức máu-đông máu

Bảng 3.4: Các chỉ tiêu xét nghiệm công thức máu của nhóm nghiên cứu

Kết quả xét nghiệm	**Nhóm tái phát sau mổ**	**Nhóm không tái phát sau mổ**
Số lượng hồng cầu ($\times 10^{12}$/L)	4,6±0,6	3,7±0,4
Hemoglobin (g/L)	133,9±12	138,9±14,4

Số lượng bạch cầu (×10^9/L)	6,7±2,2	7,21±2,3
Số lượng tiểu cầu (×10^9/L)	206,3±66,6	224,7±99
Prothrombin (%)	84,7±11,5	88,4±13,7

Nhận xét: Các chỉ tiểu xét nghiệm công thức máu như: số lượng hồng cầu, nồng độ hemoglobin, số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu và tỉ lệ prothrombin đều trong giới hạn bình thường.

3.1.2.2. Xét nghiệm sinh hóa

Bảng 3.5: Các chỉ tiêu xét nghiệm sinh hóa máu của nhóm nghiên cứu

Kết quả xét nghiệm	**Nhóm tái phát sau mổ**	**Nhóm không tái phát sau mổ**
Đường (mmol/L))	6,6±3,0	5,5±0,8
Urê (mmol/L)	4,4±1,3	4,7±1,2
***Creatinin* (µmol/L)**	81,4±14,6	78,4±13,0
SGOT (U/L)	45,9±20,8	52,4±41,4
SGPT (U/L)	47,7±25,6	56,6±46,4
Bilirubin toàn phần (*µmol/L*)	10,3±2,6	15,4±15,6
Albumin (g/L), p=0,045	37,9±4,1	40,8±4,3

Nhận xét: Các xét nghiệm sinh hóa máu đánh giá chức năng gan, thận của nhóm nghiên cứu đều trong giới hạn bình thường, nồng độ albumin trước mổ có mối liên quan đến tỉ lệ tái phát sau mổ (p<0,05).

3.1.2.3. Xét nghiệm virus viêm gan, chất chỉ điểm khối u

Bảng 3.6: Xét nghiệm viêm gan B, C

Virus viêm gan	**N**	**Tổng**
HbsAg(+)	41	89,1%

HCV(+)	2	4,3%

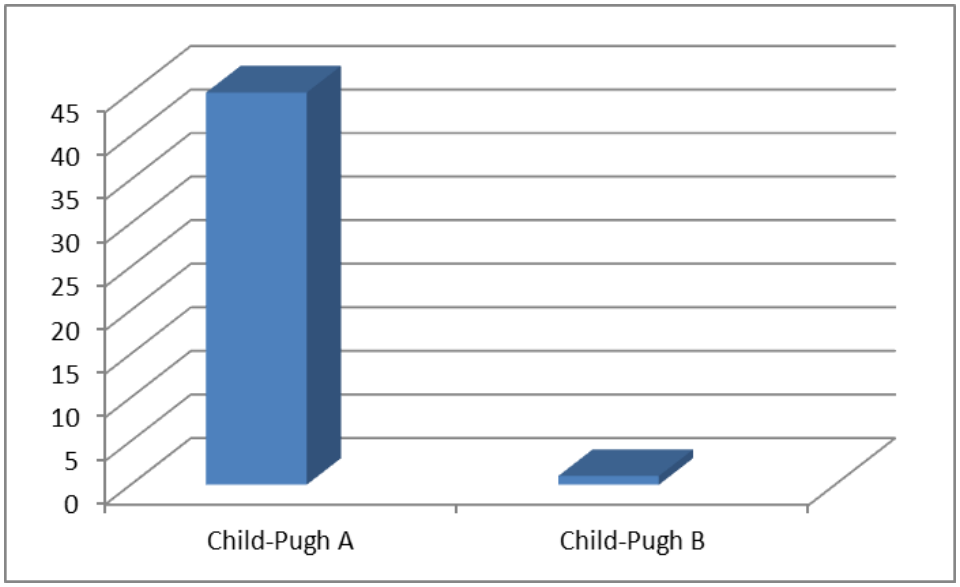
Nhận xét: tỉ lệ HbsAg dương tính chiếm 89,1%, tỉ lệ nhiễm HCV rất thấp chỉ (4,3%), không thấy có sự khác biệt có ý nhĩa thống kê về tỉ lệ tái phát sau mổ ở 2 nhóm dương tính hay âm tính với virus viêm gan B,C.

Bảng 3.7: Xét nghiệm ∝FP của nhóm nghiên cứu trước mổ

∝FP trước mổ		**Tái phát sau mổ**		**Tổng số**	**p**
		Có	Không		
Giá trị (ng/ml)	Trung bình	8661	1965,9	3712,5	**p=0,049**
	Độ lệch	17668,3	4979,5	10164,9	
	Thấp nhất	14,7	1,6	1,6	
	Cao nhất	58594	23350	58594	
Phân nhóm (ng/ml)	<20	8,3%	50%	39,1%	p=0,07
	20 – 400	33,3%	17,6%	21,7%	
	401-10000	33,3%	23,5%	26,1%	
	> 10000	25%	8,8%	13%	

Nhận xét: nhóm có tái phát sau mổ có nồng độ αFP trung bình trước mổ cao hơn so với nhóm không có tái phát sau mổ (p=0,049). Chia nồng độ αFP trước mổ thành 4 nhóm thì sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ở 2 nhóm có và không có tái phát sau mổ với p=0,07.

3.1.2.4. Đánh giá độ Child-Pugh trước mổ



Biểu đồ 3.3: Đánh giá độ Child-Pugh trước mổ

Nhận xét: có 1 trường hợp Child-Pugh B trước mổ (2,2%). Bệnh nhân này sau mổ có biểu hiện suy gan, tràn dịch màng phổi và tử vong 2 tháng sau mổ.

3.1.2.5. Đặc điểm khối u trên siêu âm

Bảng 3.8: Kích thước khối u trên siêu âm

Kích thước trên siêu âm		**Tái phát sau mổ**		**Tổng số**	**p**
		Có	Không		
Giá trị (cm)	Trung bình	6,8	5,2	5,6	**p=0,016**
	Độ lệch	2,2	1,8	2	
	Thấp nhất	3,6	2,8	2,8	
	Cao nhất	9,8	9,0	9,8	

Nhận xét: Kích thước trung bình khối u trên siêu âm ở nhóm không có tái phát sau mổ là 5,2 cm và ở nhóm có tái phát sau mổ kích thước khối u trung bình là 6,8 cm, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$.

Bảng 3.9: Đặc điểm khối u trên siêu âm

Đặc điểm khối u trên siêu âm		**N**	**%**
Vị trí khối u	Gan phải	30	65,2%
	Gan trái	14	30,4%
	Gan trung tâm	2	4,3%
Số lượng khối u	1 khối	42	91,3%
	2 khối	3	6,5%
	3 khối	1	2,2%
Tính chất nhu mô gan	Đều	22	47,8%
	Không đều	7	15,2%
	Tăng âm	2	4,3%
	Thô	15	32,6%
Cấu trúc khối u	Tăng âm	14	30,4%
	Giảm âm	10	21,7%
	Không đồng nhất	22	47,8%
Ranh giới khối u	Rõ	30	65,2%
	Không rõ	16	34,8%

Nhận xét: tỉ lệ khối u ở bên phải chiếm 62,5% chủ yếu bệnh nhân chỉ có 1 khối u chiếm 91,3%.

3.1.2.6. Đặc điểm khối u trên chụp CLVT

Bảng 3.10: Kích thước khối u trên chụp CLVT

Kích thước trên chụp CLVT		**Có tái phát sau mổ**	**Không tái phát sau mổ**	**Tổng số**	**p**
Giá trị (cm)	Trung bình	7,16	5,28	5,77	**p=0,019**
	Độ lệch	2,78	2,11	2,42	
	Thấp nhất	3,4	2,0	2,0	
	Cao nhất	11,3	11	11,3	
Kích thước khối u	Dưới 5cm	12,5%	87,5%	100%	**p=0,044**
	Trên 5 cm	40,9%	59,1%	100%	

Nhận xét: Kích thước khối u đo trên CLVT trước mổ ở nhóm có tái phát sau mổ là 7,16 cm lớn hơn kích thước trung bình ở nhóm không có tái phát sau mổ với p=0,019. Tỉ lệ tái phát sau mổ ở nhóm có kích thước u trên 5cm là 40,9% cao hơn hẳn nhóm có kích thước u dưới 5cm với p=0,044.

Bảng 3.11: Đặc điểm khối u trên CLVT

Đặc điểm khối u trên CLVT		**N**	**%**
Tỉ trọng khối u trước tiêm thuôc	Tăng tỉ trọng	13	28,3%
	Giảm tỉ trọng	19	41,3%
	Không đều	14	30,4%
Số lượng khối u	1 khối	41	89,1%
	2 khối	4	8,7%
	3 khối	1	2,2%
Tính chất giàu mạch khối u	Có	35	76,1%
	Không	11	23,9%
Ranh giới khối u	Rõ	30	65,2%
	Không rõ	16	34,8%
Tính chất nhu mô gan	Đều	27	58,7%
	Không đều	9	19,6%
	Thô	9	19,6%
	Xơ	1	2,2%
Dấu hiệu lách to	Có	4	8,7%
	Không	42	91,3%
Dấu hiệu huyết khối	Có	4	8,7%
	Không	42	91,3%

Nhận xét: khối u có tính chất giàu mạch trên siêu âm chiếm tỉ lệ cao nhất 76,1% và hầu hết các trường hợp bệnh nhân chỉ có 1 khối u (89,1%).

3.2. Chỉ tiêu nút ĐMG, nút TMC và đốt sóng cao tần trước mổ

3.2.1. Nút ĐMG (ĐMG) và tỉ lệ hoại tử khối u

Bảng 3.12: Số lần nút ĐMG và liên quan đến tỉ lệ hoại tử khối u

Số lần BN được nút ĐMG			**Tỉ lệ hoại tử khối u**				**p**
			Trung bình	**Nhỏ nhất**	**Lớn nhất**	**Độ lệch chuẩn**	
1 lần	n	25	61%	10%	100%	35,03	p=0,416
	%	54,3					
2 lần	n	12	72,9%	20%	100%	27,34	
	%	26,1					
3 lần	n	5	84,2%	66%	100%	12,58	
	%	10,9					
4 lần	n	2	75%	50%	100%	35,36	
	%	4,3					
5 lần	n	2	90%	90%	90%	0,0	
	%	4,3					
Tổng	46		68,5%	10%	100%	31,07%	

Nhận xét: tỉ lệ hoại tử u trung bình là 68,5% (thấp nhất là 10%, cao nhất là 100%). Giữa các nhóm có số lần nút mạch khác nhau có tỉ lệ hoại tử u khác nhau, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

Bảng 3.13: Số lần nút ĐMG và tỉ lệ tái phát sau mổ

Số lần nút ĐMG trước mổ		**Tái phát sau mổ**		**Tổng**	**p**
		Có	Không		
Nút ĐMG 1 lần	n	6	19	25	p=0,725
	%	24%	76%	54,3%	
Nút ĐMG ≥ 2 lần	n	6	15	21	
	%	28,6%	71,4%	45,7%	
Tổng	n	12	34	46	
	%	26,1%	73,9%	100%	

Nhận xét: 25 BN được nút ĐMG 1 lần trước mổ (6 trường hợp có tái phát sau mổ). Trong 21 BN được nút ĐMG ≥ 2 lần có 6 trường hợp tái phát sau mổ, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p=0,725).

Bảng 3.14: Tỉ lệ hoại tử khối u và tái phát sau mổ

Tỉ lệ hoại tử u		**Có tái phát**	**Không tái phát**	**Tổng**	**p**
Hoại tử < 100%	n	12	24	36	**p=0,044**
	%	33,3%	66,7%	78,3%	
Hoại tử 100%	n	0	10	10	
	%	0%	100%	21,7%	
Hoại tử < 70%	n	5	15	20	p=0,883
	%	25%	75%	100%	
Hoại tử > 70%	n	7	19	26	
	%	26,9%	73,1%	100	

Nhận xét: có 36 BN có tỉ lệ hoại tử u dưới 100% (78,3%) và 10 BN có tỉ lệ hoại tử u 100% (21,7%). Tỉ lệ tái phát sau mổ trong nhóm hoại tử u dưới 100% là 12 BN (33,3%). Không có trường hợp nào tái phát ở nhóm có hoại tử u 100%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p<0,05).

Bảng 3.15: Thời gian chờ mổ sau nút ĐMG và tái phát sau mổ

Thời gian sau nút ĐMG đến khi BN được mổ (tuần)	**Tái phát sau mổ**		**Cả nghiên cứu**	**p**
	Có	Không		
Trung bình	7,06	9,34	8,75	p =0,071
Độ lệch	4,51	11,4	10,09	
Thấp nhất	1,86	0,29	0,29	
Cao nhất	14	44,43	44,43	

Nhận xét: thời gian trung bình sau khi BN được nút ĐMG đến khi BN được mổ của nghiên cứu là 8,75 tuần (dài nhất là sau 44 tuần và ngắn nhất là sau 3 ngày). Trường hợp BN được mổ sau 3 ngày nút mạch do BN có dấu hiệu dọa vỡ khối u sau nút mạch, đau bụng dữ dội và có dịch quanh gan do khối u nằm ở sát bao gan.

3.2.2. Nút TMC (TMC), đốt sóng cao tần (RF) và tái phát sau mổ

Bảng 3.16: Nút TMC, RF kèm theo trước mổ và tái phát sau mổ

Biến	**N**	**%**
Nút TMC kèm theo (p=0,506)	12	26,1%
RF kèm theo	3	6,5%

Nhận xét: trong tổng số 46 BN có 12 BN được nút TMC kèm nút ĐMG trước mổ làm phì đại gan trái chiếm 26,1% và có 3 trường hợp được đốt sóng cao tần kèm theo chiếm 6,5%.

3.3. Chỉ tiêu điều trị phẫu thuật

3.3.1. Đường mổ và đánh giá tổn thương trong mổ

Bảng 3.17: Đường mổ và đặc điểm khối u trong mổ

Chỉ tiêu		n	%
Đường mổ	Dưới dưới sườn 2 bên	1	2,2%
	Trắng giữa	1	2,2%
	Mercedez	10	21,7%
	Chữ J	34	73,9%
Vị trí khối u	Gan phải	29	63%
	Gan trái	15	32,6%
	Trung tâm	2	4,3%
Số lượng khối u	1 khối	39	84,4%
	2 khối	7	15,2%

Nhận xét: đường mổ hay thực hiện nhất là đường chữ J với 34 trường hợp (73,9%). Vị trí khối u hay gặp nhất là ở gan phải chiếm 63%, các BN chỉ có 1 khối u chiếm 84,4%.

Bảng 3.18: Đặc điểm tổn thương trong mổ và phương pháp cắt gan

Đặc điểm tổn thương trong mổ		**Tái phát sau mổ**		**Tổng**		**p**
		Có	**Không**	**N**	**%**	
Dịch ổ bụng	Có	16,7%	14,7%	7	15,2%	p>0,05
	Không có	83,3%	85,3%	39	84,8%	
Tính chất nhu mô gan	Đều	25%	38,2%	16	34,8%	p>0,05
	Thô	0%	2,9%	1	2,2%	
	Xơ	58,3%	38,2%	20	43,5%	
	Fibrose	16,7%	20,6%	9	19,6%	
Phương pháp cắt gan	Tôn Thất Tùng	16,7%	29,4%	12	26,1%	p>0,05
	Takasaki	58,3%	52,9%	25	54,3%	
	Lortat-Jacob	8,3%	8,8%	4	8,7%	
	Phối hợp	16,7%	8,8%	5	10,9%	

Nhận xét: Trong 46 BN được phẫu thuật chỉ có 7 BN (15,2%) có ít dịch ổ bụng, nhu mô gan xơ có 20 BN (43,5%) chiếm tỉ lệ cao nhất và cắt gan theo phương pháp Takasaki chiếm tỉ lệ cao nhất chiếm 54,3%.

3.3.2. Loại cắt gan và tỉ lệ tái phát sau mổ

Bảng 3.19: Các loại phẫu thuật cắt gan

Loại cắt gan	n	%
Cắt gan phải	8	17,4%
Cắt gan trái	7	15,2%
Cắt gan trái mở rộng	7	15,2%
Cắt gan phân thùy sau	2	4,3%
Cắt gan phân thùy sau mở rộng	6	13,1%
Cắt gan hạ phân thùy 5,6	6	13,1%
Cắt gan phân thùy sau và cắt thùy trái	1	2,2%
Cắt gan hạ phân thùy 6,7,8	2	4,3%
Cắt gan phân thùy trước và 1 phần hạ phân thùy 4	1	2,2%
Cắt hpt 4 trước, hạ phân thùy 3 và 1 phần hạ phân thùy 5	1	2,2%
Cắt gan hạ phân thùy 4,5	2	4,3%
Cắt gan hạ phân thùy 8	1	2,2%
Cắt gan hạ phân thùy 6	1	2,2%
Cắt gan hạ phân thùy 5	1	2,2%
Tổng	46	100%

Nhận xét: gặp nhiều nhất là cắt gan phải có 8 BN (17,4%), cắt gan phân thùy sau mở rộng có 6 BN (13,1%), cắt gan trái có 7 BN (15,2%), cắt gan trái mở rộng có 7 BN (15,2%).

Bảng 3.20: Tỉ lệ cắt gan lớn và tái phát sau mổ

Mức độ cắt gan		**Tái phát sau mổ**		**Tổng**	**p**
		Có	Không		
Cắt gan lớn	n	9	19	28	p=0,243
	%	32,1%	67,9%	100%	
Cắt gan nhỏ	n	3	15	18	
	%	16,7%	83,3%	100%	
Tổng	n	12	34	46	
	%	26,1%	73,9%	100%	

Nhận xét: cắt gan lớn có 28 BN (60,9%), cắt gan nhỏ có 18 BN (39,1%), trong nhóm cắt gan lớn có 9 BN có tái phát sau mổ chiếm 32,1%, số BN tái phát sau mổ trong nhóm cắt gan nhỏ là 3 BN chiếm 16,7%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

3.3.3. Chỉ tiêu về đặc điểm diến biến trong mổ và kĩ thuật cắt gan

Bảng 3.21: Các đặc điểm kỹ thuật cắt gan

Phẫu thuật	**Cắt gan lớn**	**Cắt gan nhỏ**	**Tổng số**
Truyền máu trong mổ	3(10,7%)	1(5,6%)	4(8,7%)
Tai biến trong mổ	0(0%)	0(0%)	0(0%)
Cắt cơ hoành kèm theo	2(7,1%)	1(5,6%)	3(6,5%)
Dẫn lưu OMC qua ống cổ túi mật	7(25%)	6(33,3%)	13(28,3%)

Nhận xét: có 4 BN được truyền máu trong mổ (8,7%), 3 trường hợp BN phải cắt cơ hoành kèm theo, có 13 trường hợp BN được DL đường mật qua ống cổ túi mật bằng thông cỡ số 6 Fr, trong đó ở nhóm cắt gan lớn có 7 trường hợp và nhóm cắt gan nhỏ có 6 trường hợp.

3.4. Kết quả gần sau mổ cắt gan

3.4.1. Biến chứng và tử vong sau mổ

Bảng 3.22: Kết quả gần sau mổ

Phẫu thuật	Cắt gan lớn	Cắt gan nhỏ	Tổng số
Biến chứng sau mổ	4(14,3%)	1(5,6%)	5(10,9%)
Loại biến chứng			
Tràn dịch màng phổi	4(14,3%)	0(0%)	4(8,7%)
Suy gan sau mổ	1(3,6%)	1(5,6%)	1(2,2%)
Suy thận cấp sau mổ	0%	1(5,6%)	1(2,2%)
Rò mật sau mổ	0%	0%	0%
Áp xe tồn dư sau mổ	0%	0%	0%
Tử vong sau mổ	0(0%)	0(0%)	0(0%)

Nhận xét: tỉ lệ biến chứng sau mổ chiếm 10,9%, trong đó ở nhóm cắt gan lớn có 4 BN (14,3%), biến chứng tràn dịch màng phổi gặp chủ yếu (14,3%), suy gan sau mổ 2BN (4,3%) trong đó 1 trường hợp BN tử vong 3 tháng sau mổ do suy gan không hồi phục và một trường hợp điều trị nội khoa ổn định.

3.4.2. Đặc điểm giải phẫu bệnh, mối liên quan đến tỉ lệ tái phát và thời gian sống sau mổ

3.4.2.1. Kích thước khối u, độ biệt hóa của tế bào và mức độ xơ gan liên quan đến tái phát sau mổ

Bảng 3.23: Kích thước khối u và mối liên quan đến tỉ lệ tái phát sau mổ

Kích thước trên giải phẫu bệnh		**Tái phát sau mổ**		**Tổng số**	**p**
		Có	**Không**		
Giá trị (cm)	Trung bình	7,96	5,56	6,18	**p=0,023**
	Độ lệch	4,17	2,56	3,19	
	Thấp nhất	3,0	2,0	2,0	
	Cao nhất	17,0	13,0	17,0	
Khối u ≥5cm		37%	63%	100%	**p=0,044**
Khối u <5cm		10,5%	89,5%	100%	

Nhận xét: kích thước khối u trong nghiên cứu 6,18 cm, nhỏ nhất 2cm và lớn nhất 17cm. Kích thước trung bình của khối u ở nhóm có tái phát sau mổ lớn hơn so với nhóm không có tái phát sau mổ với p<0,05.

Bảng 3.24: Độ xơ gan, độ biệt hóa tế bào và tái phát sau mổ

Chỉ tiêu		**Tái phát sau mổ**		**Tổng**	
		Có	Không	n	%
Độ biệt hóa của tế bào	Cao	0%	8,8%	3	6,5%
	Trung bình	25%	29,4%	13	28,3%
	Thấp	41,7%	26,5%	14	30,4%
	Không biệt hóa	16,7%	5,9%	4	8,7%
	Không xác định	16,7%	29,4%	12	26,1%
Mức độ xơ gan trên GPB	1/6	16,7%	32,4%	13	28,3%
	2/6	75%	44,1%	24	52,2%
	3/6	8,3%	23,5%	9	19,6%

Nhận xét: tế bào u có độ biệt hóa thấp chiếm 30,4%, tế bào có độ biệt hóa trung bình chiếm 28,3%, không xác định được mức độ biệt hóa của tế bào chiếm 26,1%. Đánh giá mức độ xơ gan trên mô bệnh học thấy gan xơ 2/6 chiếm tỉ lệ cao nhất là 52,2%.

3.4.2.2. Tỉ lệ nhân vệ tinh quanh khối u chính và tái phát sau mổ.

Bảng 3.25: Nhân vệ tinh và mối liên quan đến tỉ lệ tái phát sau mổ

Nhân vệ tinh quanh khối u chính		**Tái phát sau mổ**		**Tổng**	**p**
		Có	**Không**		
Có nhân vệ tinh	n	6	5	11	**p=0,014**
	%	54,5%	45,5%	23,9%	
Không có nhân vệ tinh	n	6	29	35	
	%	17,1%	85,3%	76,1%	
Tổng	n	12	34	46	
	%	26,1%	73,9%	100%	

Nhận xét: tỉ lệ tái phát ở nhóm BN có nhân vệ tinh quanh khối u chính chiêm 54,5% và tỉ lệ tái phát sau mổ ở nhóm không có nhân vệ tinh quanh khối u chính chỉ là 17,1% với p=0,014.

3.4.3. Nồng độ AFP sau mổ và tái phát sau mổ

Bảng 3.26: Xét nghiệm ∝FP sau mổ

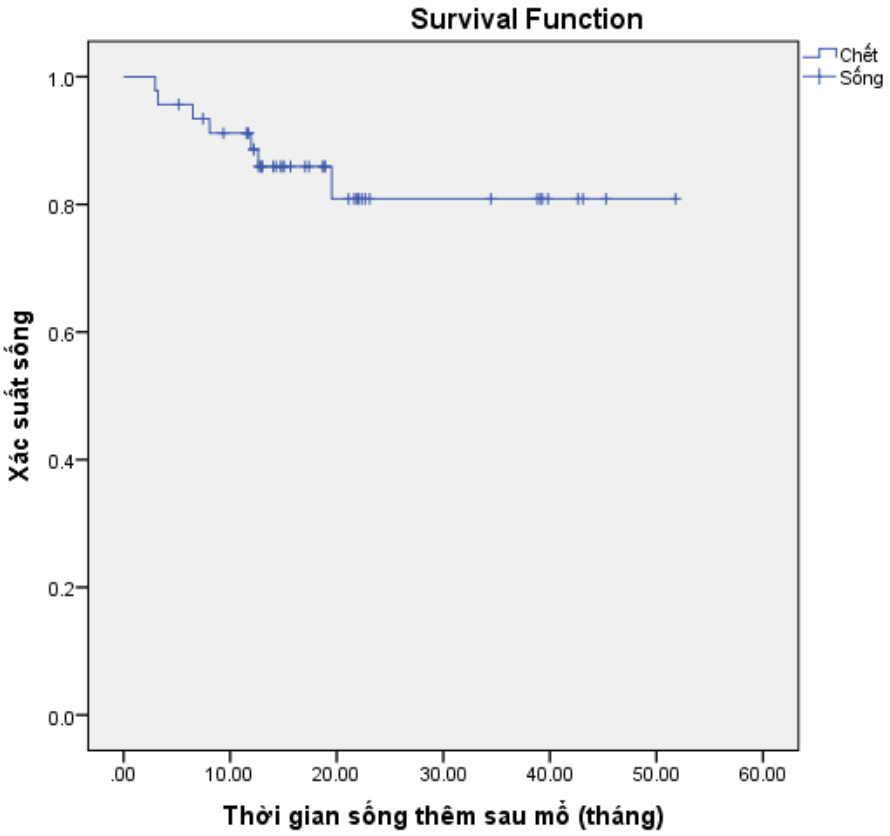
∝FP sau mổ			**Tái phát sau mổ**		**Tổng số**	**p**
			Có	**Không**		
Giá trị (ng/ml)	Trung bình		1823,6	22,9	492,6	p=0,068
	Độ lệch		5732,2	45,0	2944,9	
	Thấp nhất		2	1,0	1,0	
	Cao nhất		2000	162,7	2000	
Phân nhóm AFP sau mổ (ng/ml)	Bình thường (<20)	n	6	28	34	**p=0,028**
		%	17,6%	82,4%	100%	
	Cao (> 20)	n	6	6	12	
		%	50%	50%	100%	

Nhận xét: nồng độ αFP trung bình sau mổ ở nhóm có tái phát sau mổ cao hơn so với nhóm không có tái phát sau mổ với p=0,068. Tỉ lệ tái phát sau mổ ở nhóm có nồng độ αFP bình thường 17,6% thấp hơn so với nhóm nồng độ αFP cao (>20ng/mL) với p<0,05.

3.5. Kết quả xa sau mổ

Từ tháng 08/2012 đến 12/2016 có 46 trường hợp ung thư tế bào gan trong nghiên cứu với thời gian theo dõi sau mổ dài nhất là 52 tháng và ngắn nhất là 3 tháng thu được một số kết quả như sau.

3.5.1. Thời gian sống thêm sau mổ



Biểu đồ 3.4: Thời gian sống thêm

+ Thời gian sống thêm trung bình sau mổ là 44±2,75 tháng.

Nhận xét: trong 20 tháng đầu tỉ lệ tử vong cao và sau 20 tháng BN có xu hướng ổn định và ít tử vong hơn. Tại thời điểm 12,6 tháng có 6 trường hợp tử vong và xác suất sống sót tích lũy là 0,859 đến tháng thứ 19,5 có thêm trường hợp cuối cùng tử vong và xác suất sống sót tích lũy còn là 0,809.

3.5.2. Tỉ lệ chết và tái phát sau mổ

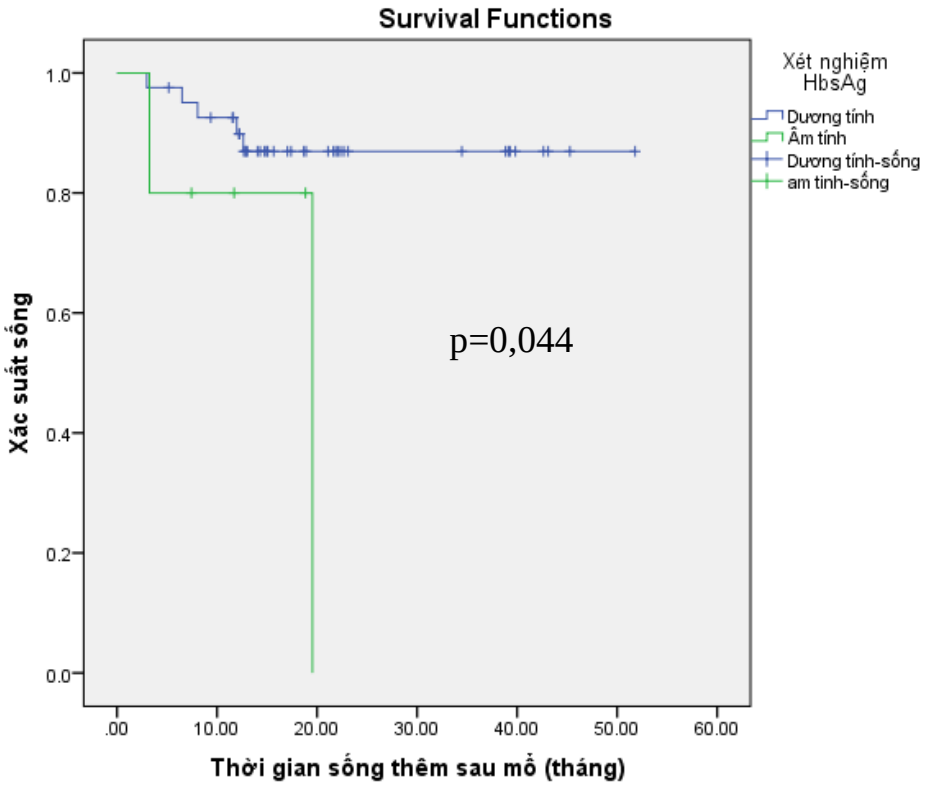
Bảng 3.27: Tỉ lệ chết và tỉ lệ tái phát sau mổ

Chỉ tiêu		n	%
Tỉ lệ chết	Do tái phát	6	13%
	Do suy gan sau mổ	1	2,2%
Tỉ lệ tái phát sau mổ		12	26,1%
Tổng		13	28,3%

Nhận xét: tỉ lệ chết của nghiên cứu là 15,2%, tỉ lệ tái phát sau mổ là 26,1%, trong số 7 trường hợp tử vong tính đến khi kết thúc nghiên cứu có 6 trường hợp tử vong do tái phát sau mổ, 1 trường hợp tử vong là do suy gan sau mổ không hồi phục.

3.5.3. Khảo sát một số yếu tố với thời gian sống thêm sau mổ

3.5.3.1. Viêm gan virus B và thời gian sống thêm sau mổ



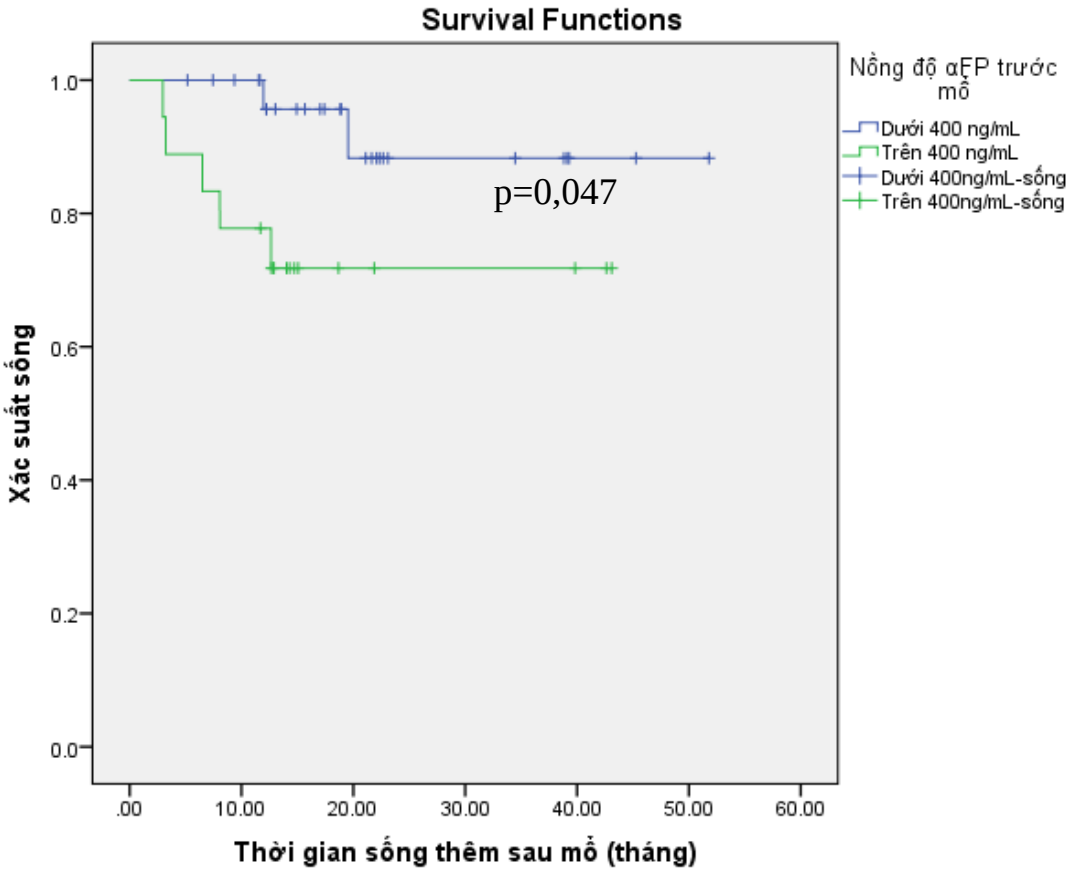
Biểu đồ 3.5: Viêm gan virus B và mối liên quan đến thời gian sống thêm

Nhận xét: có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống sau mổ ở 2 nhóm có HbsAg(+) và (-) với p<0,05. Tuy nhiên trên biểu đồ lại thể hiện nhóm BN có HbsAg (-) có thời gian sống sau mổ ngắn hơn nhóm BN có HbsAg (+).

3.5.3.2. Nồng độ αFP trước mổ và thời gian sống thêm sau mổ

Bảng 3.28: Thời gian sống thêm sau mổ và nồng độ αFP trước mổ

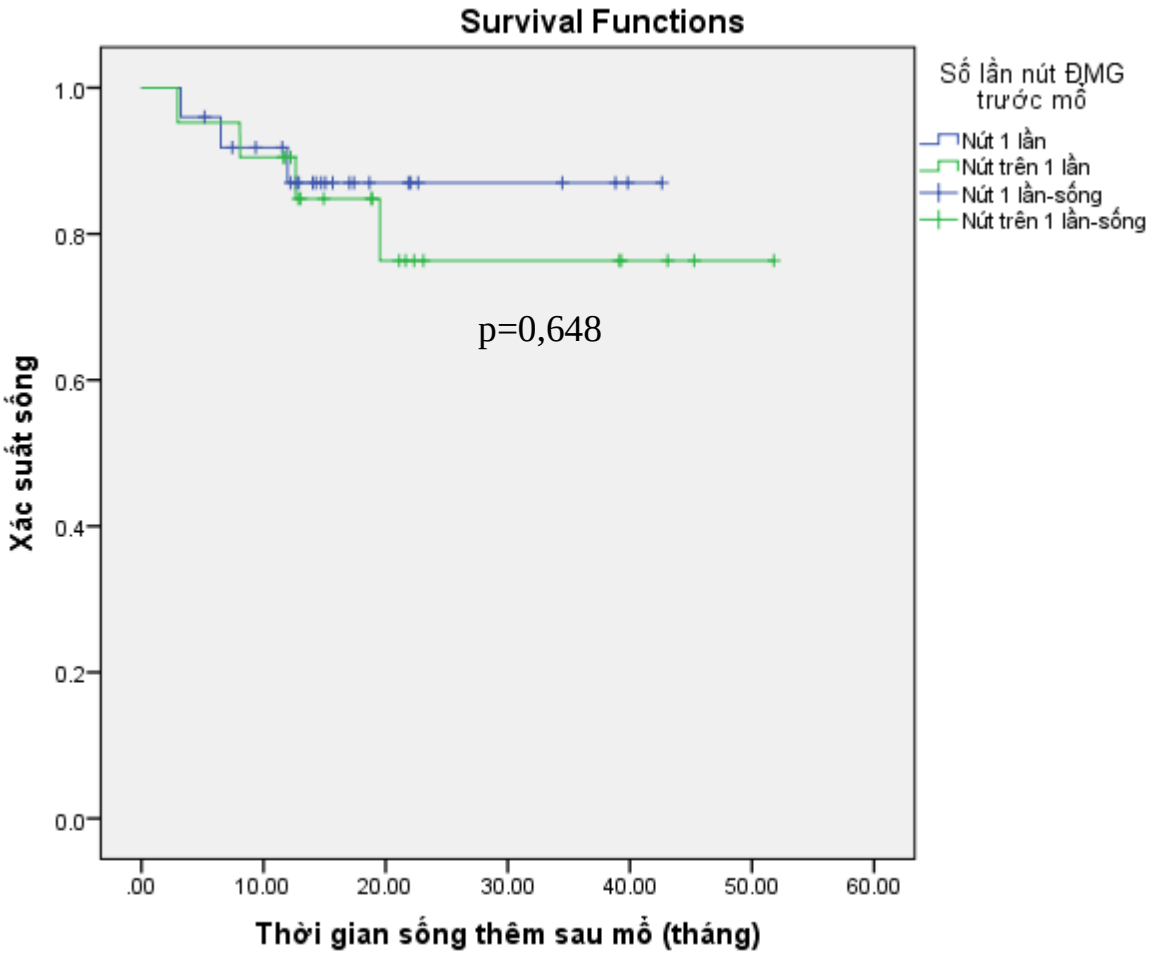
Kết quả xa		**αFP< 400**	**αFP> 400**	**Tổng số**
Thời gian sống trung bình (tháng) ***(p=0,047)***		**47,69±2,78**	**32,85±3,9**	**44±2,75**
Tỷ lệ sống thêm	6 tháng	95,7%	88,9%	95,7%
	12 tháng	95,7%	77,8%	88,6%
	18 tháng	88,3%	71,8%	85,9%
	24 tháng	88,3%	71,8%	80,9%
	30 tháng	88,3%	71,8%	80,9%
	36 tháng	88,3%	71,8%	80,9%
Kết thúc nghiên cứu (01.12.2016)	Sống	26/28 (92,9%)	13/18 (72,2%)	39/46 (84,8%)



Biểu đồ 3.6: αFP trước mổ và thời gian sống thêm sau mổ

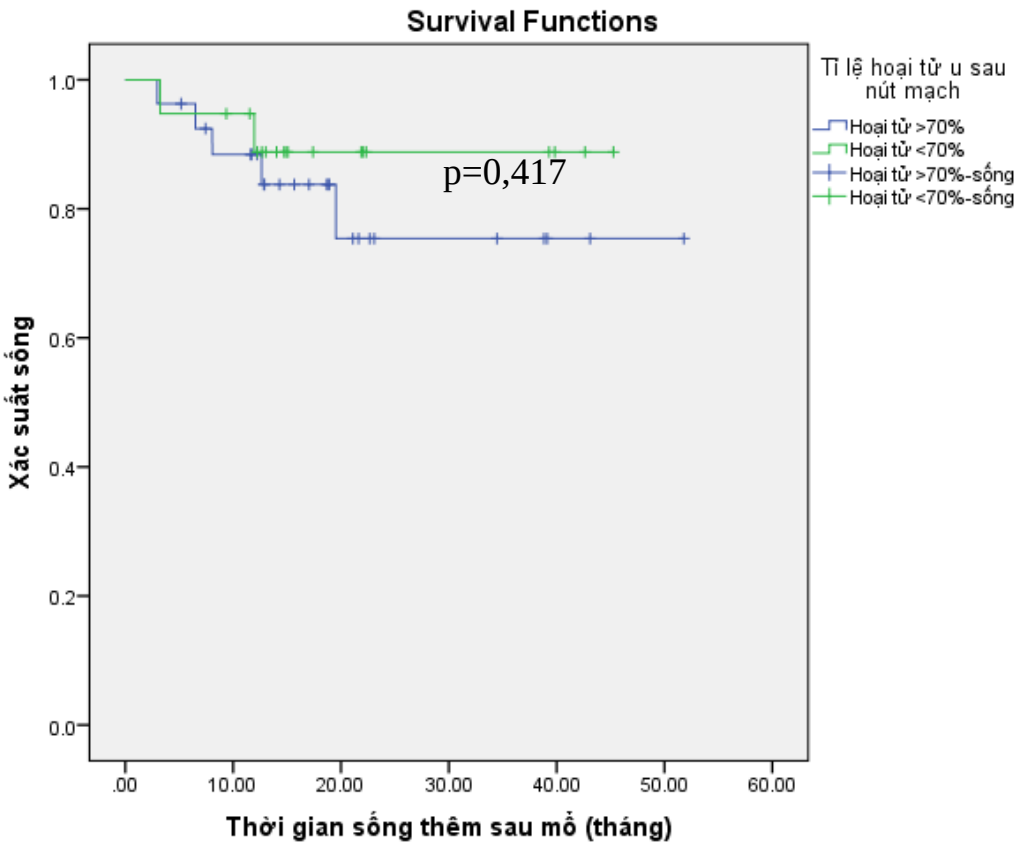
Nhận xét: thời gian sống thêm sau mổ ở nhóm có nồng độ αFP trước mổ dưới 400ng/mL cao hơn nhóm có nồng độ αFP> 400ng/mL (p<0,05) và tỉ lệ sống thêm 1 năm, 2 năm và 3 năm sau mổ của nhóm có nồng độ αFP dưới 400ng/mL là 95,7%, 88,3% và 88,3% cao hơn nhóm có nồng độ αFP trên 400ng/mL với tỉ lệ tương ứng là 77,8%%, 71,8% % và 71,8% (p <0,05).

3.5.3.3. Số lần nút ĐMG, tỉ lệ hoại tử u và thời gian sống thêm sau mổ



Biểu đồ 3.7: Số lần nút ĐMG và thời gian sống thêm sau mổ

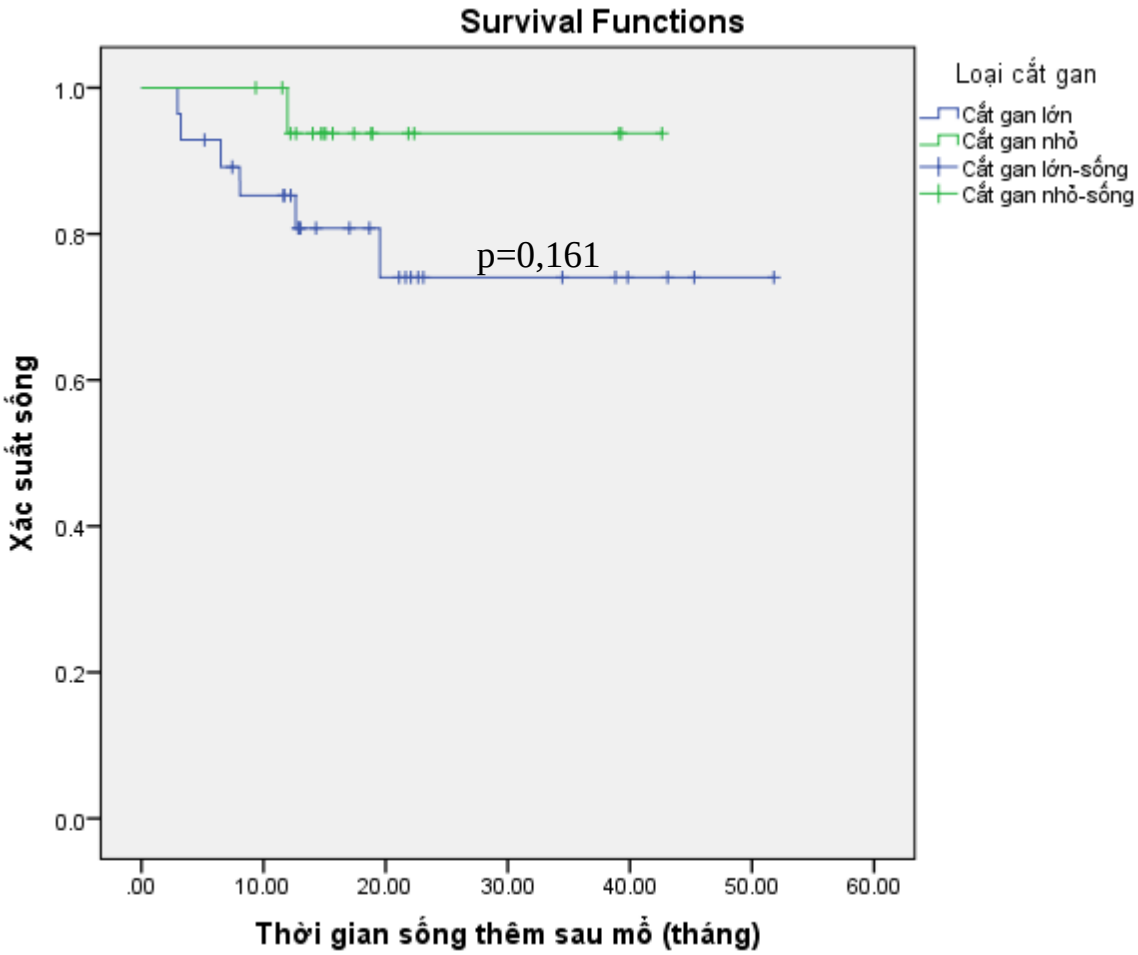
Nhận xét: không thấy có khác biệt về xác suất sống và thời gian sống thêm ở 2 nhóm được nút ĐMG 1 lần và nhóm được nút ĐMG từ 2 lần trở lên với p>0,05.



Biểu đồ 3.8: Tỉ lệ hoại tử u và thời gian sống thêm sau mổ

Nhận xét: so sánh thời gian sống thêm và xác suất sống ở các thời điểm khác nhau ở 2 nhóm có tỉ lệ hoại tử u trên 70% và dưới 70% không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

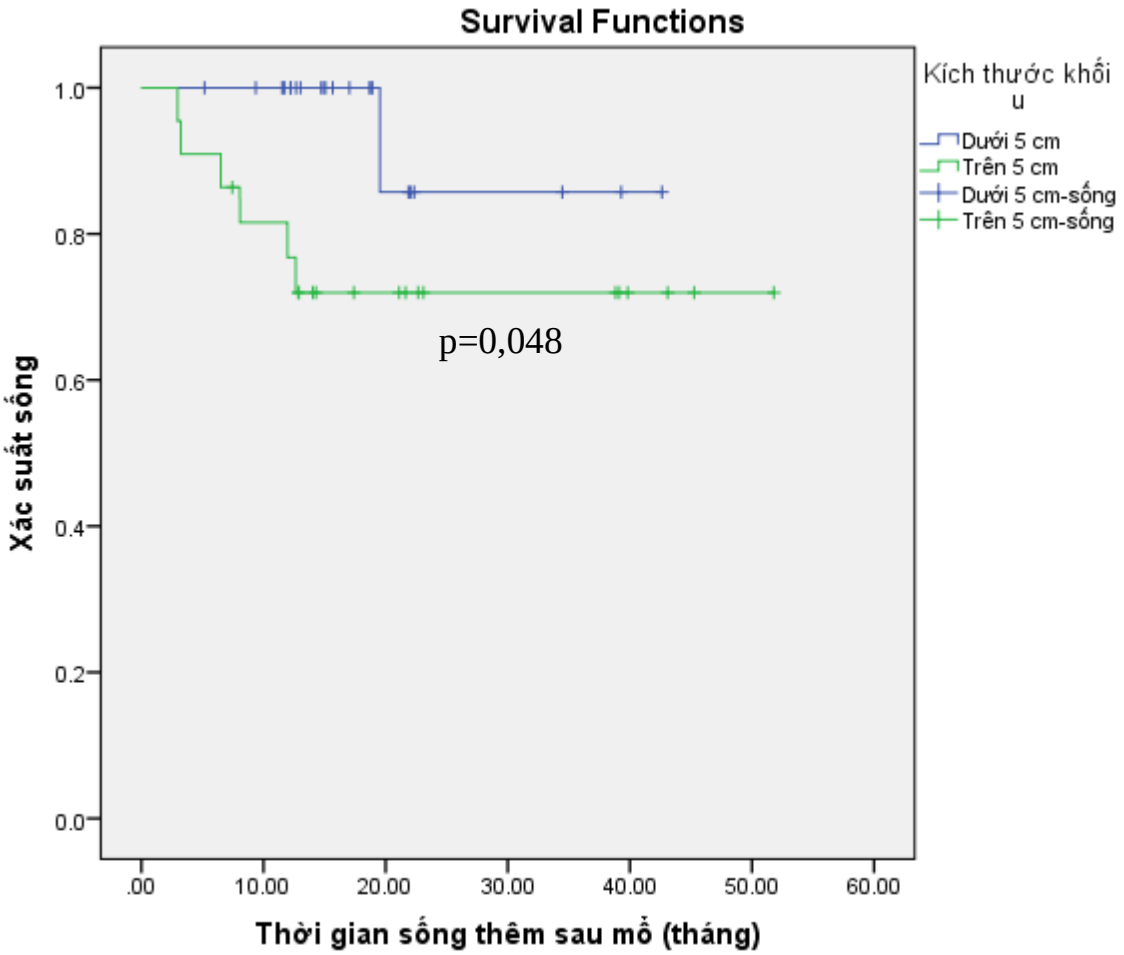
3.5.3.4. Mức độ cắt gan và thời gian sống sau mổ



Biểu đồ 3.9: Loại cắt gan và thời gian sống thêm sau mổ

Nhận xét: các trường hợp tử vong trong thời gian theo dõi sau mổ chủ yếu gặp ở nhóm cắt gan lớn, chỉ có 1 trường hợp tử vong trong nhóm cắt gan nhỏ, sự khác biệt về thời gian sống sau mổ của 2 nhóm này không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

3.5.3.5. Kích thước khối u, nhân vệ tinh quanh khối u và thời gian sống sau mổ



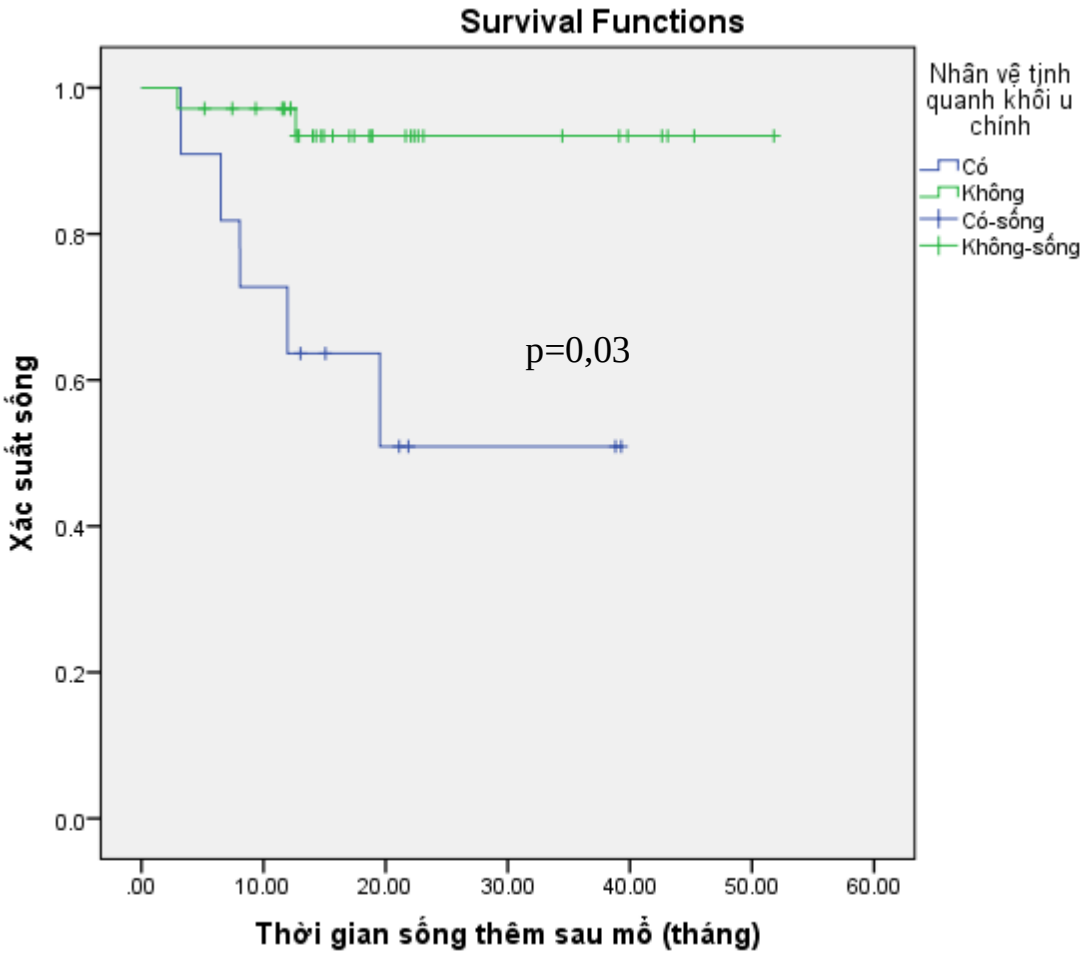
Biểu đồ 3.10: Kích thước khối u và thời gian sống thêm sau mổ

Nhận xét: những BN có kích thước khối u dưới 5cm thì xác xuất sống thêm trong vòng 20 tháng đầu gần bằng 100%, ngược lại khi kích thước khối u trên 5cm thì tử vong thường sảy ra trong 20 tháng đầu tiên sau mổ. Nhóm kích thước khối u dưới 5cm chưa có BN nào tử vong với thời gian theo dõi dài nhất là 35 tháng, nhóm có kích thước khối u trên 5cm thì tỉ lệ sống thêm 1 năm, 2 năm và 3 năm sau mổ tương ứng là 80,8%, 71,3% và 71,3%.

Bảng 3.29: Nhân vệ tinhh và thời gian sống thêm sau mổ

Kết quả xa		**Có nhân vệ tinh**	**Không có nhân vệ tinh**	**Tổng số**
Thời gian sống trung bình (tháng) ***(p=0,03)***		**25,2±4,67**	**48,91±1,96**	**44±2,75**
Tỷ lệ sống thêm	6 tháng	90,9%	97,1%	95,7%
	12 tháng	63,6%	97,1%	88,6%
	18 tháng	63,6%	93,4%	85,9%
	24 tháng	50,9%	93,4%	80,9%
	30 tháng	50,9%	93,4%	80,9%
	36 tháng	50,9%	93,4%	80,9%
Kết thúc nghiên cứu (01.12.2016)	Sống	6/11 (54,5%)	33/35 (94,3%)	39/46 (84,8%)

Nhận xét: thời gian sống thêm trung bình sau mổ ở nhóm không có nhân vệ tinh quanh khối u chính cao hơn nhiều so với nhóm có nhân vệ tinh, tỉ lệ sống thêm 1 năm, 2 năm và 3 năm sau mổ ở nhóm không có nhân vệ tinh cũng cao hơn nhóm có nhân vệ tinh (p=0,03).



Biểu đồ 3.11: Nhân vệ tinh quanh khối u và thời gian sống thêm

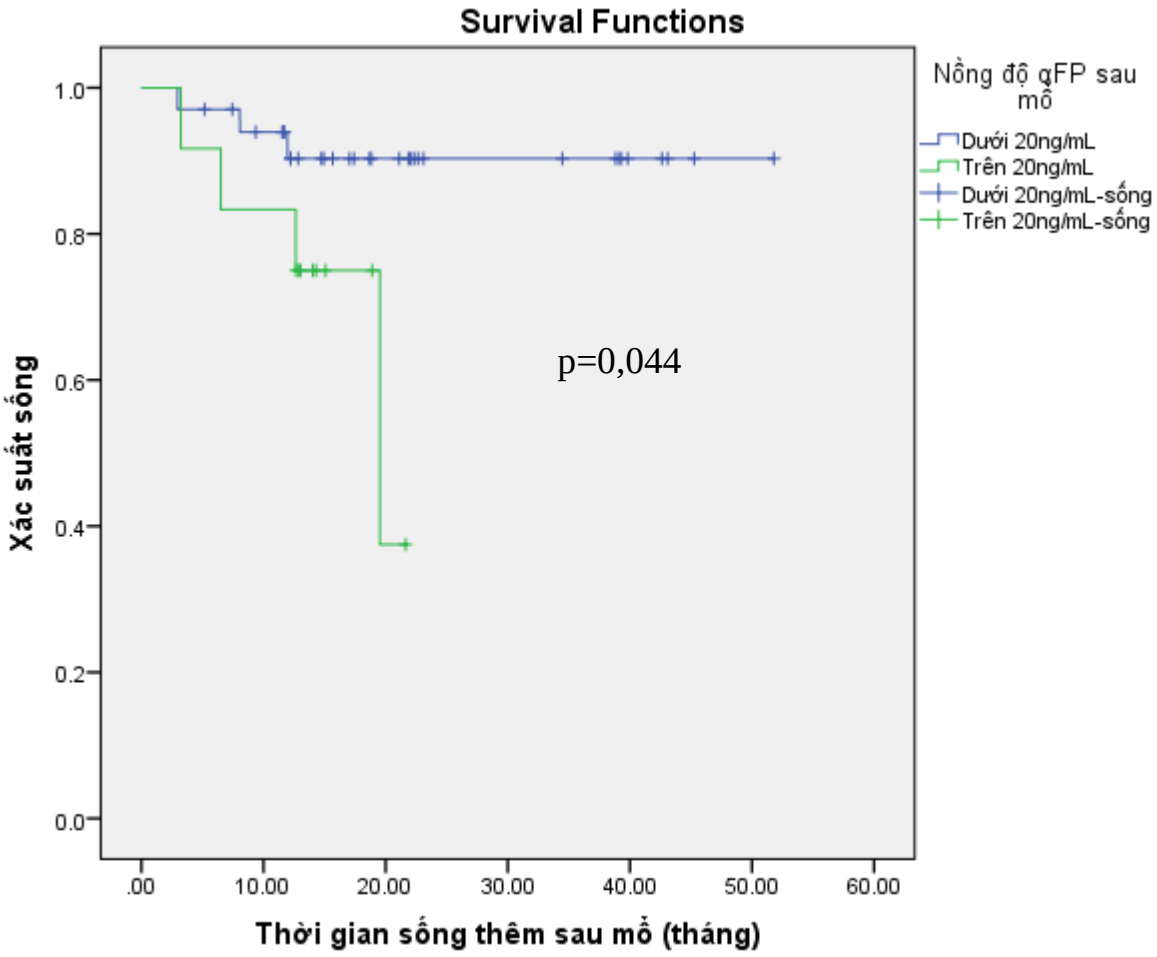
Nhận xét: BN có nhân vệ tinh quanh khối u chính thường chết trong vòng 20 tháng đầu tiên và có thời gian sống thêm ngắn hơn (p=0,03).

3.5.3.6. Nồng độ αFP sau mổ và thời gian sống thêm

Bảng 3.30: Thời gian sống thêm và nồng độ αFP sau mổ

Kết quả xa		**αFP<20ng/ml**	**αFP≥20ng/ml**	**Tổng số**
Thời gian sống trung bình (tháng) *(p=0,044)*		**47,56±2,34**	**17,3±1,82**	**44±2,75**
Tỷ lệ sống thêm	6 tháng	97,1%	91,7%	95,7%
	12 tháng	90,3%	83,3%	88,6%
	18 tháng	90,3%	75%	85,9%
	24 tháng	90,3%	37,5%	80,9%
	30 tháng	90,3%	37,5%	80,9%
	36 tháng	90,3%	37,5%	80,9%
Kết thúc nghiên cứu (01.12.2016)	Sống	31/34 (91,2%)	8/12 (66,7%)	39/46 (84,8%)

Nhận xét: thời gian sống thêm của nhóm có nồng độ αFP sau mổ bình thường sau mổ là 47,56±2,34 tháng dài hơn so với nhóm có nồng độ αFP sau mổ tăng là 17,3±1,82 (p<0,05). Tỉ lệ sống thêm 1 năm, 2 năm và 3 năm sau mổ ở nhóm có nồng độ αFP<20ng/ml cũng cao hơn nhóm có nồng độ αFP cao sau mổ (p<0,05).



Biểu đồ 3.12: Nồng độ AFP sau mổ và thời gian sống sau mổ

Nhận xét: BN có nồng độ αFP sau mổ >20ng/ml có tỉ lệ tử vong trong 20 tháng đầu sau mổ cao hơn ở nhóm có nồng độ αFP bình thường sau mổ (p<0,05).

CHƯƠNG 4
BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi gồm có 46 BN được chẩn đoán UTTBG và được nút ĐMG hoặc nút ĐMG phối hợp với nút TMC trước mổ nếu thể tích gan còn lại không đủ sau đó BN được phẫu thuật cắt gan. Tất cả các BN sau khi mổ có kết quả GPB là UTTBG mới được đưa vào nghiên cứu. Mục đích của việc mô tả các đặc điểm của nhóm nghiên cứu nhằm tìm ra các yếu tố ảnh hưởng đến tỉ lệ tái phát sau mổ và thời gian sống sau mổ.

4.1.1. Đặc điểm lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi nam giới chiếm đa số 80,4% (biểu đồ 3.2), năm 2013 Nishikawa tại bệnh viện Osaka, Nhật Bản [107] thông báo 235 BN UTTBG được phẫu thuật triệt căn trong đó nhóm được nút ĐMG trước mổ có 110 BN, tỉ lệ nam giới ở nhóm này chiếm 78,2%. Nghiên cứu của Ja Young Kang năm 2010 [126] gồm 32 bệnh nhân UTTBG được nút ĐMG trước mổ có tỉ lệ nam giới chiếm 78,1%. Các nghiên cứu khác trên thế giới cũng cho thấy tỉ lệ nam giới mắc UTTBG nhiều hơn ở nữ giới do các yếu tố như nam giới uống rượu nhiều hơn nữ giới và ở nam giới gen tổng hợp trong xơ gan nhiều hơn nữ giới. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ nghiện rượu là 26,1% (bảng 3.2). Khi so sánh tỉ lệ nghiện rượu và không nghiện rượu ở 2 nhóm có tái phát và không tái phát sau mổ thì không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở 2 nhóm này với p>0,05.

Về độ tuổi trung bình của nghiên cứu là 48,8±13 tuổi (thấp nhất 19 tuổi và cao nhất 68 tuổi). Độ tuổi hay gặp nhất là từ 51-60 tuổi chiếm 32,6% (biểu đồ 3.1). Trong nghiên cứu của Nishikawa [107] tuổi trung bình là 67,7 tuổi, nghiên cứu của Ja Young Kang năm [126] tuổi trung bình

là 52,4. Năm 2012 trong nghiên cứu của El Serag [127] thấy độ tuổi trung bình được chẩn đoán UTTBG tại Trung Quốc là 55-59 tuổi. Tại Châu Âu và Bắc Mỹ độ tuổi trung bình được chẩn đoán UTTBG là 63-65 tuổi, tại Quảng Đông, Trung Quốc nơi có tỉ lệ mắc UTTBG cao nhất thế giới thì tuổi trung bình thấp hơn so với các nghiên cứu khác, nam giới độ tuổi trung bình mắc UTTBG là 45 tuổi và nữ giới là 60 tuổi [127].

Khi nghiên cứu về tỉ lệ viêm gan trong nghiên cứu theo bảng 3.2, tỉ lệ BN có tiền sử viêm gan virus B là 43,5%. Tuy nhiên trong thực tế khi làm xét nghiệm máu thì tỉ lệ nhiễm virus viêm gan B lên đến 89,1% (bảng 3.6). Trong khi đó BN có tiền sử viêm gan virus C và BN xét nghiệm máu có nhiễm virus viêm gan C đều rất thấp là 2,2% và 4,3%. Như vậy tỉ lệ viêm gan virus B trong nghiên cứu là rất cao chiếm 89,1% và đây là yếu tố nguy cơ hàng đầu gây nên UTTBG. Tuy nhiên chỉ có 43,5% BN biết có mắc virus viêm gan B và được theo dõi điều trị còn lại 45,6% số BN không được phát hiện và theo dõi điều trị. Khi so sánh tỉ lệ tái phát sau mổ ở 2 nhóm có mắc và không mắc viêm gan virus B thì không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở 2 nhóm này với $p>0,05$ theo bảng 3.6. Trong nghiên cứu của Nishikawa [107] tỉ lệ mắc viêm gan virus B thấp hơn rất nhiều chỉ chiếm 13,6% nhưng tỉ lệ mắc viêm gan virus C lại cao hơn rất nhiều chiếm 57,3%. Nghiên cứu của Ja Young Kang năm [126] tỉ lệ viêm gan virus B chiếm 84,4%. Tại Việt Nam có một số nghiên cứu về mối liên quan giữa nhiêm viêm gan B với UTTBG như nghiên cứu của Phan Thị Phi Phi (1993) [128] thấy tỷ lệ HbsAg (+) trên bệnh nhân UTTBG là 82%; của Bùi Hiền (1994) [129] là 91,3%, của Hoàng Trọng Thảng (2003) [130] là 84%. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Kim Hoa (2010) [131] cho thấy: bệnh nhân mang HbsAg (+) có nguy cơ bị UTTBG cao gấp 17 lần so với nhóm chứng, còn tiền sử uống rượu là 7 lần, gia đình có người bị UTTBG là 5,52 lần. Virus viêm gan B và C thúc đẩy quá trình xơ gan, tỉ

lệ mắc UTTBG trong 5 năm của người xơ gan chiếm 5-30% tùy nghiên cứu phụ thuộc vào vùng địa lí, chủng tộc và giai đoạn xơ gan.

Về các dấu hiệu lâm sàng trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ BN đi khám bệnh tình cờ phát hiện u gan chiếm tỉ lệ cao nhất (47,8%), BN đi khám bệnh khi có triệu chứng chiếm tỉ lệ thấp hơn như đau bụng dưới sườn phải, gầy sút cân chiếm tỉ lệ lần lượt là 34,8% và 17,4%. Thời gian diến biến bệnh từ khi BN có triệu chứng hoặc từ khi BN được chẩn đoán UTTBG đến khi được phẫu thuật được chia làm 3 nhóm: nhóm 1 dưới 1 tháng, nhóm 2 từ 1-6 tháng và nhóm 3 là trên 6 tháng, nhóm 1 chiếm tỉ lệ cao nhất 39,1% và nhóm 2, nhóm 3 chiếm tỉ lệ đều là 30,4% (bảng 3.3). Triệu chứng lâm sàng UTTBG rất nghèo nàn, thường có biểu hiện khi bệnh ở giai đoạn muộn, qua bảng 3.6 chúng tôi chỉ gặp 1 trường hợp BN có biểu hiện vàng da chiếm 2,2% và 1 trường hợp BN có biểu hiện gan to chiếm 2,2%. UTTBG trong giai đoạn sớm thường không có triệu chứng lâm sàng và hầu hết đến 80% UTTBG được chẩn đoán bệnh ở giai đoạn tiến triển. Các triệu chứng có thể gặp trong UTTBG như đau bụng dưới sườn phải, gầy sút cân, tiếng thổi vùng gan, vàng da và sốt. Với trường hợp UTTBG giai đoạn cuối có thể có các triệu chứng xơ gan mất bù như: dịch ổ bụng, chảy máu tiêu hóa do tăng áp lực TMC, phù chi, lách to hoặc bệnh não gan. Trong một nghiên cứu tập hợp các BN UTTBG tại Đài Loan [132] cho thấy triệu chứng đau bụng dưới sườn phải hay gặp nhất chiếm 75,5%, triệu chứng chán ăn, gầy sút cân là triệu chứng hay gặp trong bệnh lí ung thư nói chung, trong đó có UTTBG, dấu hiệu này có thể gặp ở trên 80% số bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối. Triệu chứng vàng da có thể gặp từ 19-40% tùy nghiên cứu và thường sảy ra khi bệnh ở giai đoạn muộn, chỉ khoảng 1-12% triệu chứng vàng da là dấu hiệu đầu tiên của UTTBG, dấu hiệu này xảy ra là do khối u xâm lấn nhu mô gan gây tắc mật hoặc do triệu chứng của suy giảm chức năng gan, cũng có thể gặp triệu chứng vàng da

trong trường hợp khối u xâm lấn và phát triển vào trong lòng đường mật gây tắc mật, dấu hiệu vàng da cũng không được coi là biểu hiện bệnh ở giai đoạn cuối hay chống chỉ định phẫu thuật. Năm 2014 Arnaoutakis [108] thông báo nghiên cứu đa trung tâm tại các trung tâm phẫu thuật gan mật tại Mỹ gồm 334 BN UTTBG trong đó có 319 BN được phẫu thuật cắt gan cho thấy các triệu chứng lâm sàng chủ yếu là đau bụng (53%), chán ăn (15%), sút cân (12%) và có đến 6% BN tự sờ thấy khối u. Theo nghiên cứu của Nguyễn Đại Bình [133] các triệu chứng thường gặp là đau bụng dưới sườn phải chiếm 85%, ăn kém chiếm 74,2% và gan to chiếm 97%. Như vậy triệu chứng lâm sàng trong nghiên cứu của chúng tôi rất nghèo nàn, triệu chứng hay gặp nhất là đau bụng dưới sườn phải chiếm 34,8%, gầy sút cân chiếm 17,4% theo bảng 3.3, điều này phù hợp với các nghiên cứu khác của các tác giả trên thế giới.

4.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng

4.1.2.1. Các chỉ tiêu xét nghiệm máu

Các chỉ số về công thức máu, đông máu đều trong giới hạn bình thường (bảng 3.7). Số lượng tiểu cầu trung bình của nghiên cứu là 219,9 G/L, tỉ lệ prothrombin trung bình là 87,4% (bảng 3.4), nồng độ SGOT trung bình là 50,7 U/L, nồng độ SGPT trung bình là 54,3U/L, nồng độ bilirubin toàn phần trung bình là 14,1µmol/L, nồng độ albumin trung bình là 40,02g/L (bảng 3.5). Khi so sánh các chỉ tiêu về công thức máu và đông máu ở 2 nhóm có và không có tái phát sau mổ thấy nồng độ albumin ở nhóm không có tái phát sau mổ cao hơn ở nhóm có tái phát sau mổ có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$ theo bảng 3.5. Chức năng gan kém sẽ ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm công thức máu và đông máu. Cơ chế của giảm các tế bào máu là do khi gan xơ làm tăng áp lực TMC dẫn đến máu ứ lại tại lách gây nên cường lách, ngoài ra do chức năng gan kém dẫn đến giảm sản xuất các protein là nguyên liệu tạo nên các tế bào máu. Mặt khác các nguyên nhân gây xơ gan (virus viêm gan B, C) cũng

gây ức chế tủy xương sản xuất các tế bào máu dẫn đến giảm tiểu cầu và làm ảnh hưởng đến chức năng đông máu đây là yếu tố tiên lượng nặng sau phẫu thuật cắt gan lớn [134]. Trên lâm sàng, chỉ số hay được áp dụng nhất để đánh giá chức năng gan là là tỷ lệ Prothrombin, đây là xét nghiệm quan trọng có khả năng thăm dò toàn bộ các yếu tố của quá trình đông máu con đường ngoại sinh (các yếu tố II, V, VII, X). Giảm tỷ lệ Prothrombin hay gặp ở những trường hợp UTTBG có xơ gan , tắc mật, suy dinh dưỡng nặng, thiếu máu… Đây là một yếu tố tiên lượng suy gan sau mổ [63].

Theo bảng 3.6 có 41 trường hợp bị viêm gan virus B (89,1%) và 2 trường hợp bị viêm gian virus C (4,3%). Trong nghiên cứu của chúng tôi xét nghiệm virus viêm gan B và C chỉ dừng lại xét nghiệm kháng nguyên bề mặt (HbsAg), việc định lượng nồng độ virus trong huyết thanh qua định lượng HBVDNA cho phép kết luận có sự nhân lên của virus hay không và đòi hỏi phải điều trị trong thời gian dài, từ đó kiểm soát không cho virus nhân lên sẽ làm giảm nguy cơ xơ gan, từ đó giảm nguy cơ UTTBG. Nghiên cứu phân tích gộp được Fattovich và cộng sự [135] công bố năm 2007 cho thấy nguy cơ mắc UTTBG ở bệnh nhân có xét nghiệm HbsAg dương tính cao hơn gấp 15-20 nhóm có xét nghiệm HbsAg âm tính và nhóm có HbsAg dương tính nhưng nồng độ SGOT và SGPT bình thường. Nghiên cứu này cũng cho thấy hầu hết các trường hợp virus viêm gan B gây nên xơ gan từ đó dẫn đến UTTBG, tuy nhiên virus viêm gan B cũng có thể dẫn đến UTTBG mà không có xơ gan. Các yếu tố khác đi kèm với nhiễm virus viêm gan B như tuổi, giới, vùng địa lí, chủng virus viêm gan B, thời gian nhiễm dài hoặc nhiễm cùng với virus viêm gan C, HIV (human immunodeficiency virus), HDV (hepatitis delta virus) cũng làm tăng nguy cơ UTTBG. Virus viêm gan C cũng làm tăng nguy cơ mắc UTTBG từ 15-20 lần so với những trường hợp không mắc viêm gan C và tỉ lệ gặp UTTBG ở BN mắc viêm gan C là khoảng 1-3% trong vòng 30 năm. Năm

2010 hiệp hội nghiên cứu bệnh lí gan Châu Á thái bình dương (APSLD) [34] cho rằng viêm gan virus B là nguyên nhân chính gây ra UTTBG ở các nước châu Phi và châu Á ngoại trừ Nhật Bản và chỉ ra rằng tỉ lệ mắc UTTBG ở nhóm này cao gấp 223 lần so với người bình thường. Trong hội nghị này cũng thông báo nghiên cứu của Yang và cộng sự [136] cho thấy ở những BN có HbsAg và HbeAg dương tính đồng thời thì tỉ lệ mắc UTTBG cao hơn ở nhóm chỉ có HbsAg dương tính đơn thuần và nghiên cứu cũng xác nhận chủng virus viêm gan B loại C có tỉ lệ mắc UTTBG cao hơn các chủng khác. Tương tự virus viêm gan B thì virus viêm gan C cũng là yếu tố tăng nguy cơ mắc UTTBG và ở người mắc viêm gan C có nguy cơ mắc UTTBG sớm hơn so với người bình thường từ 20-30 năm.

Chất chỉ điểm khối u quan trọng nhất trong chẩn đoán UTTBG là αFP. Nồng độ αFP có vai trò rất quan trong trong việc hướng đến chẩn đoán, điều trị và tiên lượng sau mổ. αFP là chất chỉ điểm khối u được sử dụng từ những năm 1970 khi mà hầu hết các trường hợp UTTBG được chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển khi nồng độ αFP trên 500ng/L thì được chẩn đoán xác định là UTTBG. Tuy nhiên αFP lại ít có giá trị chẩn đoán trong trường hợp khối u nhỏ. Ở người bình thường các tế bào noãn hoàng và gan của thai nhi tạo ra các mức cao của ∝FP và giảm tới dưới 10 ng /dl trong vòng 300 ngày sau khi sinh [137]. Nếu sau đó nồng độ ∝FP cao trong huyết thanh có thể gợi ý một bệnh lý có thể là ác tính. Bất kỳ khối u phát sinh từ các cơ quan có cùng nguồn gốc từ lớp nội bì như gan có thể liên quan đến nồng độ ∝FP cao trong huyết thanh, bao gồm ung thư dạ dày, tuyến tụy và đường mật. Tại Việt Nam cũng có nhiều nghiên cứu liên quan đến chất chỉ điểm khối u αFP như nghiên cứu của Lê Văn Don [138] trên 354 trường hợp UTTBG thấy rằng ∝FP dương tính trong 88,6%, đặc biệt có 51,6% trên 500ng/ml và có liên quan với kích thước khối u và độ biệt hóa của

tế bào cũng như tiên lượng bệnh.

Viêm gan mãn tính hay xơ gan làm tăng αFP trong khoảng 20% và 40% tổng số bệnh nhân [139]. Bệnh nhân UTTBG có thể có nồng độ AFP dao động từ bình thường cho đến trên 100 000 ng/ml [140]. Nồng αFP trong giới hạn bình thường có thể gặp trong khoảng 30% tổng số bệnh nhân tại thời điểm chẩn đoán và thường vẫn ở mức thấp, thậm chí ngay cả với UTTBG tiến triển [141]. Trong nghiên cứu của chúng tôi nồng độ αFP trung bình trước mổ rất cao là 3712 ng/mL, giá trị nồng độ αFP dao động từ 1,56 ng/L đến 58594 ng/L. Khi so sánh nồng độ αFP trước mổ ở 2 nhóm có tái phát sau mổ và nhóm không có tái phát sau mổ thì thấy nồng độ αFP ở nhóm có tái phát sau mổ cao hơn hẳn nhóm không có tái phát sau mổ với p=0,049 (bảng 3.7). Điều này cho thấy nồng độ αFP cao trước mổ là một trong các yếu tố liên quan đến tái phát sau mổ với độ tin cậy 95%. Trong nghiên cứu này nồng độ αFP trước mổ được chia làm 4 nhóm thì thấy nhóm có nồng độ αFP dưới 400ng/L chiếm tỉ lệ cao nhất 60,8%, nhóm có nồng độ αFP trên 400ng/L chiếm 39,1% theo bảng 3.7.

Nồng độ αFP trên 400-500 ng/ml được xem là chẩn đoán UTTBG. Trong trường hợp nồng độ αFP cao, độ đặc hiệu của αFP là gần như 100%. Tuy nhiên trong một giá trị nhất định thì để độ nhạy có thể giảm xuống dưới 45% [142]. Trong nghiên cứu của Taketa [143] sử dụng giá trị nồng độ αFP 20 ng/ml là điểm cắt thấy độ nhạy tăng lên 78,9%, mặc dù độ đặc hiệu giảm tới 78,1%. Giá trị tiên lượng của αFP là thấp, dao động từ 9% đến 32% [144]. McMahon và cộng sự [145] thực hiện một nghiên cứu lớn sử dụng αFP cho việc giám sát UTTBG ở bệnh nhân viêm gan B mạn tính. Tuy nhiên điều này không được coi là phổ biến và độ chính xác cần được chứng minh trong các nghiên cứu tiếp theo và trong các quần thể khác nhau. Trong nghiên cứu của Ja Young Kang năm 2010 [126] gồm 32 bệnh nhân UTTBG được nút ĐMG trước nồng độ αFP là 9,58±26.238 ng/ml.

αFP có mối tương quan với kích thước khối u và số lượng khối u tại thời điểm chẩn đoán. Một nghiên cứu từ Thái Lan [146] thấy những bệnh nhân có αFP từ trên 4.400 ng / ml thì UTTBG có xu hướng có kích thước lớn hơn, tổn thương cả 2 thùy, huyết khối TMC và giảm thời gian sống còn. Nếu không được điều trị, khối u sẽ tiếp tục sản xuất αFP và tiếp tục tăng theo thời gian, khối u có tế bào kém biệt hóa thường gặp ở những bệnh nhân có nồng độ αFP cao. Các khối u với αFP bình thường tại thời điểm chẩn đoán có xu hướng tiếp tục như vậy trong suốt quá trình phát triển ngay cả với giai đoạn bệnh tiến triển. Theo dõi nồng độ αFP có tác dụng trong việc chẩn đoán bệnh tái phát. Trong trường hợp cắt bỏ thành công khối u bằng phẫu thuật thì thường ngay lập tức αFP trở về giá trị bình thường. Nếu αFP vẫn tăng sau mổ thì có thể vẫn còn lại khối u trong gan hoặc phẫu thuật chưa triệt để. Tương tự như vậy, mức độ αFP bình thường không loại trừ khả năng khối u vẫn còn tồn tại. Nếu αFP tăng dần đều thì thường phù hợp với tái phát bệnh. Nồng độ αFP cũng biểu hiện khối u đáp ứng với liệu pháp không phẫu thuật cho UTTBG như hóa trị, αFP duy trì ở mức thấp đáp ứng với hóa trị liệu là một yếu tố tiên lượng tốt hơn so với các trường hợp αFP cao.

Nhằm cải thiện tính chính xác của αFP, có nhiều nghiên cứu tập trung vào các đồng dạng của αFP mà đặc hiệu cho UTTBG, có đến 11 đồng dạng của αFP tồn tại dựa trên các biến thể trong chuỗi đầu cuối polisacarit như: AFP-L3, concanavalin A, và erythroagglutinating phytohemagglutinin (E-PHA)… Tuy nhiên ít được sử dụng trong thực hành lâm sàng do chi phí cao và xét nghiệm phức tạp. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng không sử các xét nghiệm này trên lâm sàng.

Des-gamma-carboxy prothombin (DCP) còn gọi là Pivka II (protein tạo ra bởi vắng vitamin K) đây là một chất chỉ điểm khôi u sử dụng rộng rãi ở Nhật Bản và được mô tả lần đầu tiên bởi Liebmanet và cộng sự năm 1984

[147] như là một hình thức bất thường của prothombin đặc hiệu cao đối với UTTBG. Trong một nghiên cứu cho những bệnh nhân phương Tây thấy độ đặc hiệu của Pivka II lên đến 95% [148], độ nhạy kém trong trường hợp khối u có kích thước dưới 3 cm do đó Pivka II bị hạn chế sử dụng trong lâm sàng. Tuy nhiên nồng độ DCP có thể là một chỉ số tiên lượng ở những bệnh nhân UTTBG [149].

Trong phẫu thuật cắt gan chức năng gan trước mổ có vai trò rất quan trọng trong việc chỉ định có cho phép cắt gan hay không. Trong các thông số đánh giá chức năng gan thì bilirubin là yếu tố có vai trò quan trọng nhất. Các yếu tố khác như SGOT, SGPT, albumin, tiểu cầu thì có thể dễ dàng điều chỉnh và bồi phụ đầy đủ để trở về giới hạn bình thường, nhưng bilirubin máu là yếu tố rất khó điều chỉnh và phản ánh trung thành chức năng của tế bào gan. Cho đến nay có 2 thông số để đánh giá chức năng gan một cách đầy đủ nhất và hay được áp dụng nhất trong thực hành lâm sàng để quyết định bệnh nhân có được cắt gan hay không đó là độ Child-Pugh và độ thanh thải Indocyanin trong máu (ICG test). Đối với các trường hợp Child-Pugh A sẽ cho phép thực hiện phẫu thuật cắt gan lớn; Child B thực hiện cắt gan nhỏ; còn Child C là chống chỉ định phẫu thuật [39]. Độ thanh thải Indocyanin trong máu hiện nay được ứng dụng rất nhiều trong lâm sàng, $ICG_{15} < 15\%$ có ý nghĩa chức năng gan còn đảm bảo (tương đương Child-Pugh A) cho phép thực hiện cắt gan lớn, $ICG_{15} \geq 15\%$ cho phép thực hiện cắt gan nhỏ và $ICG_{15} > 40\%$ là chống chỉ định cắt gan. Đa số các nghiên cứu về chỉ định cắt gan trong ung thư gan đều phối hợp cả độ Child-Pugh và nồng độ ICG_{15} để lựa chọn phương pháp cắt gan thích hợp [150], [151]. Tuy nhiên cho đến nay tại Việt Nam mới có một trung tâm tại Thành Phố Hồ Chí Minh làm được xét nghiệm ICG test, vì vậy trong thực hành lâm sàng để đánh giá chức năng gan trước mổ hầu hết vẫn sử dụng độ Child-Pugh để có chỉ định cắt gan phù hợp. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 45

BN có độ Child-Pugh A chiếm 97,8% (biểu đồ 3.3) và có 1 BN Child-Pugh B, bệnh nhân này được cắt gan trái, cắt HPT 1 và đường mật ngoài gan do khối u gan trái xâm lấn đường mật ngoài gan, sau mổ bệnh nhân có suy gan được điều trị nội khoa nhưng chức năng gan không cải thiện và tử vong sau mổ gần 3 tháng do chức năng gan không hồi phục. Trong nghiên cứu của Ja Young Kang năm 2010 [126] 93,8% bệnh nhân có Child Pugh A.

4.1.2.2. Các chỉ tiêu chẩn đoán hình ảnh

Cho đến nay chẩn đoán xác định UTTBG đã có nhiều thay đổi, chẩn đoán hình ảnh có vai trò rất quan trọng trong chẩn đoán, định hướng và chỉ định phương pháp điều trị phù hợp cho từng bệnh nhân

Siêu âm bụng: đây là biện pháp chẩn đoán thường quy, không xâm lấn và ít tốn kém, giúp xác định chẩn đoán ban đầu khối u ở gan. Trên siêu âm có thể đánh giá kích thước, vị trí, số lượng, đặc điểm âm của khối u, tính chất nhu mô gan, tình trạng xâm lấn và di căn xa của khối u gan. Trong nghiên cứu của chúng tôi theo bảng 3.8 và bảng 3.9 cho thấy vị trí khối u ở gan phải chiếm 65,2%, vị trí khối u ở gan trái chiếm 30,4% và khối u ở gan trung tâm chiếm 4,3%. Kích thước khối u trung bình trên siêu âm là 5,6 cm, khối u có kích thước nhỏ nhất là 2,8cm và lớn nhất là 9,7cm, khi so sánh kích thước khối u trung bình ở 2 nhóm có tái phát sau mổ và không tái phát sau mổ thấy ở nhóm tái phát sau mổ có kích thước khối u trung bình lớn hơn so với nhóm không có tái phát sau mổ với $p<0,05$. Theo bảng 3.9 có 6,5% số trường hợp có 2 khối u, 2,2% số trường hợp có 1 khối u và 91,3% số trường hợp có 1 khối u. Tính chất nhu mô gan trên siêu âm gặp 4 mức độ khác nhau trong đó nhu mô gan đều chiếm 47,8%, nhu mô gan không đều chiếm 15,2%, nhu mô gan tăng âm chiếm 4,3% và nhu mô gan thô chiếm 32,6%. Trong nghiên cứu cũng gặp nhiều nhất những trường hợp khối u có cấu trúc âm không đồng nhất trên siêu âm chiếm 47,8% và ranh giới khối u không rõ với nhu mô gan

xung quanh chiếm tỉ lệ 65,2%. Khi so sánh đặc điểm khối u, tính chất nhu mô gan trên siêu âm ở 2 nhóm có và không có tái phát sau mổ cũng không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm này. Theo Larcos và cộng sự [152] siêu âm có độ nhạy hơn αFP trong chẩn đoán sàng lọc UTTBG, đồng thời siêu âm cũng là phương tiện duy nhất đánh giá dòng máu chảy trực tiếp trong u để tìm dấu hiệu tăng sinh mạch, theo Sherman [153] độ nhạy của siêu âm trong chẩn đoán UTTBG là 71,4% và độ đặc hiệu là 93,8%, theo Chalasani [154] độ nhạy và độ đặc hiệu của siêu âm trong chẩn đoán UTTBG lần lượt là 59 và 93%. Gần đây có thể tiến hành siêu âm với chất tương phản siêu âm làm tăng độ nhạy có thể lên đến 98-100% và độ đặc hiệu có thể lên đến 63-93% của siêu âm trong chẩn đoán UTTBG. Theo Hội nghiên cứu bệnh lý gan Châu Âu (EASL-2003)[3] trong hướng dẫn chẩn đoán UTTBG thì siêu âm được nhắc lại 3 tháng 1 lần để theo dõi khối u dưới 1cm, với khối u từ 1-2cm rất khó chẩn đoán bằng siêu âm thông thường hay siêu âm có chất tương phản hay ngay cả với cộng hưởng từ, vì vậy trong những trường hợp này nên chọc sinh thiết dưới hướng dẫn của siêu âm nếu nghi ngờ.

Cắt lớp vi tính: các đặc điểm về kích thước, vị trí, số lượng, tỉ trọng của khối u, tính chất nhu mô gan, tình trạng xâm lấn và di căn xa của khối u gan cũng được đánh giá trên CLVT. Qua 46 trường hợp trong nghiên cứu kích thước khối u trên CLVT trung bình là 5,77cm, khối u có kích thước nhỏ nhất là 2cm và lớn nhất là 11,3cm (bảng 3.10). Khi so sánh kích thước khối u giữa 2 nhóm có tái phát và không có tái phát sau mổ thấy ở nhóm tái phát sau mổ có kích thước khối u trung bình lớn hơn so với nhóm không có tái phát sau mổ với $p<0,05$ (bảng 3.10). Như vậy kích thước khối u là yếu tố quan trọng liên quan đến tái phát sau mổ. Trong nghiên cứu chúng tôi cũng chủ yếu gặp trường hợp có một khối u (89,1%), 2 khối u có 4 trường hợp chiếm 8,7% và 1 BN có 3 khối u chiếm 2,2%, khối u có đặc điểm giảm tỉ trọng trước tiêm

chiếm 41,3%, khối u có tỉ trọng không đều chiếm 30,4% và tăng tỉ trọng chiếm 28,3%, khối u có tính chất giàu mạch chiếm 76,1%, ranh giới khối u rõ với nhu mô gan xung quanh chiếm 65,2%, các trường hợp có hình ảnh nhu mô gan đều chiếm 58,7%, dấu hiệu lách to và huyết khối TMC cũng ít gặp đều chiếm tỉ lệ là 8,7% theo bảng 3.11. Chụp CLVT đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán xác định, chẩn đoán phân biệt và chẩn đoán giai đoạn UTTBG, đặc biệt với kỹ thuật chụp CLVT xoắn ốc đa dãy (spiral CT) cho phép thu được hình ảnh: pha ĐM, pha TMC và pha muộn. Pha ĐM thu được sau khi tiêm thuốc cản quang 25-30s, pha TMC được thực hiện sau 60-70s và pha muộn sau 3phút. Với trường hợp UTTBG điển hình, trên hình ảnh CLVT thông thường khối UTTBG thường thấy với hình ảnh giảm hoặc đồng tỉ trong với nhu mô gan, có thể thấy khối tăng tỉ trọng trong trường hợp gan nhiễm mỡ. Hình ảnh điển hình của khối UTTBG trên CLVT là dấu hiệu khối u bắt thuốc mạnh ở thì ĐM và thải thuốc rất nhanh ở thì tĩnh mạch (Wash out). Ngày nay với sự ra đời của CLVT xoắn ốc đa dãy đã làm tăng độ phân giải của CLVT do đó có thể đánh giá chính xác huyết động học của khối u gan và nhu mô gan từ đó làm tăng độ nhạy và độ đặc hiệu của chẩn đoán [155].

4.2. Nút ĐMG, TMC, đốt sóng cao tần trước mổ

Cho đến nay ghép gan và cắt gan vẫn là phương pháp điều trị hiệu quả nhất đối với UTTBG. Tuy nhiên do nguồn tạng hạn chế, tiêu chuẩn lựa chọn ghép chặt chẽ do đó không có nhiều bệnh nhân được ghép gan. Vì vậy cắt gan được coi là lựa chọn điều trị tốt nhất cho những bệnh nhân có chỉ định. Mặc dù đã có nhiều tiến bộ nhưng tỷ lệ tái phát và di căn sau cắt gan vẫn còn cao. Đặc biệt là di căn trong gan nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ này có thể lên đến 68% -96%. Để cải thiện tiên lượng thì điều quan trọng là ngăn chặn sự tái phát của UTTBG sau khi cắt gan và phương pháp điều trị bổ trợ đã được áp dụng nhưng kết quả còn nhiều tranh cãi. Nút ĐMG ban đầu là một điều trị bổ

trợ được sử dụng lần đầu tiên là để điều trị UTTBG không thể cắt bỏ. Ngày nay nút ĐMG đã được sử dụng như là một điều trị hỗ trợ trước phẫu thuật cắt bỏ khối UTTBG với hy vọng tăng tỷ lệ sống không bệnh sau khi cắt gan [65].

Trong nghiên cứu của chúng tôi theo bảng 3.12 có 25 BN được nút ĐMG 1 lần chiếm 54,3%, 12 BN được nút ĐMG 2 lần chiếm 26,1%, 5 BN được nút ĐMG 3 lần chiếm 10,9%, 2 BN nút ĐMG 4 lần và 2 BN nút ĐMG 5 lần đều chiếm 4,3%. Như vậy ở nhóm BN được nút ĐMG trước mổ 1 lần chiếm 54,3% và nhóm được nút ĐMG từ 2 lần trở lên chiếm 45,7% (bảng 3.13). Tỉ lệ hoại tử u trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 68,5%, tỉ lệ hoại tử u nhỏ nhất là 10% và lớn nhất là 100%, nhóm được nút ĐMG trên 1 lần có tỉ lệ hoại tử u cao hơn so với nhóm được nút ĐMG 1 lần, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p>0,05 (bảng 3.12). Năm 2009 Lee [105] và cộng sự tại bệnh viện Kaoshung, Đài Loan nghiên cứu 422 trường hợp UTTBG được mổ cắt gan chia làm 2 nhóm, trong đó 114 bệnh nhân được nút ĐMG trước mổ và 236 trường hợp không nút ĐMG trước mổ nhằm đánh giá hiệu quả của nút ĐMG trước mổ đối với việc cải thiện kết quả lâu dài cho bệnh nhân UTTBG, xác định lợi thế hoặc bất lợi của nút ĐMG trước mổ cả về mặt kinh tế trong điều trị bệnh nhân. Thời gian theo dõi sau mổ trung bình của nhóm có nút ĐMG trước mổ là 23 tháng và nhóm không nút ĐMG trước mổ là 26,5 tháng. Khi đánh giá hiệu quả của nút ĐMG đối với khối u tác giả thấy tỷ lệ hoại tử trung bình là 51,2%, 14,9% chưa có hoại tử u và 14% hoại tử u hoàn toàn. Trong nghiên cứu của Choi 2007 [104] có 120 BN được nút ĐMG trước mổ thấy tỉ lệ BN được nút ĐMG 1 lần trước mổ là 74,2% và nút ĐMG trên 1 lần trước mổ là 25,8%. Tuy nhiên tỉ lệ hoại tử khối u hoàn toàn ở nhóm nút ĐMG trên 1 lần trước mổ không cao hơn so với nhóm chỉ nút ĐMG 1 lần.

Trong nghiên cứu của chúng tôi khi so sánh về tỉ lệ tái phát sau mổ ở 2 nhóm BN được nút ĐMG 1 lần trước mổ và nhóm được nút ĐMG ≥ 2 lần thấy tỉ lệ tái phát sau mổ ở nhóm nút ĐMG 1 lần là 24% và ở nhóm được nút ĐMG

≥ 2 lần là 28,6%, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p>0,05 (bảng 3.13). Tuy nhiên khi so sánh tỉ lệ tái phát sau mổ ở nhóm có tỉ lệ hoại tử u không hoàn toàn (dưới 100%) và nhóm hoại tử u hoàn toàn không còn nhìn thấy hình dáng tế bào trên giải phẫu bệnh (hoại tử 100%) thì thấy ở nhóm hoại tử u hoàn toàn không có trường hợp nào tái phát sau mổ, trong khi đó nhóm hoại tử u dưới 100% thì tỉ lệ tái phát sau mổ là 33,3% sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05 (bảng 3.14).

Dựa trên phân loại BCLC, nút ĐMG được chỉ định cho các trường hợp có nhiều khối u. Gần đây, tại Nhật Bản [156] nút ĐMG được chỉ định cho bệnh nhân UTTBG có hai hoặc ba khối u lớn hơn 3 cm hoặc nhiều hơn 3 khối u. Nghiên cứu của Takayasu [157] về nút ĐMG theo chỉ định của các tác giả Nhật Bản cho thấy thời gian sống trung bình của nhóm này là 3,3 năm và tỉ lệ sống 5 năm sau nút ĐMG là 34%. Nhóm bệnh nhân có hai hoặc ba khối u lớn hơn 3 cm, chức năng gan Child-Pugh A thì thời gian sống thêm 3 năm là 55%.

Nút ĐMG được coi là biện pháp điều trị bổ trợ trước mổ, khoảng cách tốt nhất giữa các lần nút ĐMG cũng không cố định có tác giả khuyên rằng thời gian này là khoảng 2-3 tháng [157]. Tuy nhiên nhiều tác giả thống nhất thời gian giữa 2 lần nút ĐMG là ngoài 3 tuần và cũng không có một công thức chuẩn nào về liều lượng, mức độ tập chung, tỉ lệ hóa chất trong dung dịch và tác nhân gây tắc mạch mà điều này cần áp dụng với từng trường hợp cụ thể [158]. Số lượng các lần nút ĐMG phụ thuộc vào mức độ đáp ứng với điều trị của khối u và các phản ứng phụ sau nút ĐMG. Nói chung tỉ lệ đáp ứng với nút ĐMG của khối u là khoảng 50%, tỉ lệ đáp ứng thấp nhất là 15% và cao nhất là 85%. Nồng độ albuminl, độ Child-Pugh, số lượng, kích thước khối u, nồng độ αFP, men gan liên quan đến kết quả điều trị. Các trường hợp có ít khối u, kích thước khối u nhỏ, chức năng gan tốt thì thường khối u đáp ứng với nút ĐMG tốt hơn và có thời gian sống thêm dài hơn [158]. Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian trung bình tính từ khi BN được nút ĐMG lần cuối cùng

đến khi BN được mổ là 8,74 tuần, khi so sánh thời gian trung bình tính từ khi BN được nút ĐMG lần cuối cùng đến khi BN được mổ ở 2 nhóm có và không có tái phát sau mổ thì không không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p>0,05 (bảng 3.15), trong nghiên cứu của chúng tôi có một trường hợp u gan trái, BN được mổ sau khi nút ĐMG ở ngày thứ 3, sau nút BN có dấu hiệu dọa vỡ khối u, đau bụng dữ dội do khối u nằm sát bao gan, BN này được mổ cắt gan trái và cho đến thời điểm kết thúc nghiên cứu BN chưa có dấu hiệu tái phát sau mổ. Năm 2014 Lei Jianyong [109] thông báo nghiên cứu gồm 656 trường hợp UTTBG được chia làm nhóm được nút ĐMG trước mổ có 183 BN và nhóm không nút ĐMG trước mổ có 405 BN, ở nghiên cứu này số lần nút ĐMG trung bình là 1,6±0,5, thời gian trung bình chờ mổ tính từ lần nút ĐMG đầu tiên đến khi BN được phẫu thuật là 19,43 tuần và thời gian trung bình từ lần nút ĐMG cuối cùng đến khi BN được mổ là 3,71 tuần.

Hiện nay do nút ĐMG trước mổ được coi như một biện pháp điều trị bổ trợ nhằm giảm tỉ lệ tái phát sau mổ và kéo dài thời gian sống thêm nên thường được chỉ định cho những trường hợp UTTBG kích thước lớn trên 5 cm, UTTBG có nhân vệ tinh quanh khối u chính hoặc trường hợp khối nhỏ nhưng chức năng gan kém có thể tiến hành nút ĐMG và hồi sức nội khoa chờ mổ hoặc trong trường hợp khối u ở vị trí giải phẫu chưa rõ ràng với các mạch máu lớn trong gan. Matsui và cộng sự [66] thông báo về mặt kỹ thuật nút ĐMG chọn lọc thì tỷ lệ thành công khoảng 80% bệnh nhân UTTBG có kích thước nhỏ và tỉ lệ hoại tử hoàn toàn khối u có thể đạt được vào khoảng 70% khi u có kích thước nhỏ hơn 4cm. Vì vậy nút ĐMG không chỉ có hiệu quả trên những khối u kích thước lớn mà còn hoại tử cả đối với các nhân vệ tinh nhỏ.

Phân tích các tài liệu lâm sàng và kết quả nghiên cứu với đối nút ĐMG trước mổ tác giả thấy rằng hầu hết các bệnh nhân chỉ có một lần nút ĐMG trước mổ và được phẫu thuật trong vòng một tháng, trước khi dầu iốt có tác dụng. Tu và cộng sự [159] chứng minh rằng dầu i-ốt không liên quan với hoại

tử khối u trong vòng 20 ngày đầu. Nhưng sau 20 ngày thì đã có một mối tương quan rõ ràng với hoại tử khối u và nghiên cứu này cho rằng các khối u hoại tử chủ yếu là do sự lắng đọng lâu dài của dầu i-ốt. Như vậy, chỉ có một lần nút ĐMG trước phẫu thuật là không đủ, và nút ĐMG nên được thực hiện hơn hai lần tùy thuộc vào kích thước tổn thương trước khi phẫu thuật. Cắt gan không nên được thực hiện cho đến khi khối u đã thu nhỏ và hoại tử càng nhiều càng tốt. Việc đo sự thay đổi trong kích thước khối u có thể được thực hiện trước nút ĐMG, trước phẫu thuật và trước khi cắt gan. Cũng trong nghiên cứu Tu và cộng sự [159] thấy nhóm BN nút ĐMG có hiệu quả trước phẫu thuật có tỷ lệ sống 5 năm không bệnh là 56,8% và thời gian sống thêm đến thời điểm nghiên cứu là 90,1 tháng. Ngay cả những nhóm " nút ĐMG không hiệu quả" thì tỷ lệ sống không bệnh là 27,8%, tốt hơn so với nhóm không nút ĐMG trước mổ khi tỷ lệ này là 21,4%. Theo kết quả của nghiên cứu hồi cứu hiện nay nhóm có hơn hai lần nút ĐMG trước mổ và nhóm bệnh nhân nút ĐMG hiệu quả có tỷ lệ sống không bệnh tốt hơn. Trên thực tế, mục tiêu của hơn hai lần nút ĐMG là làm cho tổn thương hoại tử và giảm kích thước từ đó tạo ra một vỏ bọc hoàn chỉnh cho khối u trước khi thực hiện cắt gan.

Majino [103] cho rằng nút ĐMG có thể làm hoại tử toàn bộ khối u hoặc làm hạ giai đoạn của khối u (downstaging) trong 62% các trường hợp và cải thiện tỷ lệ sống không bệnh ở cả hai trường hợp phẫu thuật cắt gan và ghép gan. Nút ĐMG cũng hữu ích trong việc biến tình trạng không thể cắt bỏ thành có thể cắt bỏ. Nhiều nhà nghiên cứu cho rằng nút ĐMG trước phẫu thuật giảm khối u tái phát và làm tăng tỷ lệ sống còn sau phẫu thuật, đặc biệt là ở những bệnh nhân bị UTTBG tiến triển, những khối u lớn, và những bệnh nhân có rối loạn chức năng gan nặng. Wu và cộng sự [160] lại cho rằng nút ĐMG trước phẫu thuật để cắt bỏ những khối UTTBG lớn nên tránh vì nút ĐMG không thúc đẩy quá trình hoại tử hoàn toàn trong những trường hợp khối u UTTBG

kích thước lớn. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 12 BN được nút TMC kèm theo nút ĐMG để phì đại gan trái chiếm 26,1% và 3 BN được đốt sóng cao tần kèm theo nút ĐMG trước mổ chiếm 6,5% (bảng 3.16). Khi so sánh ở 2 nhóm có và không có tái phát sau mổ thì không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm có hay không đốt sóng cao tần hoặc nút TMC kèm theo. Tất cả các trường hợp nút TMC phải trong nghiên cứu của chúng tôi đều nhằm phì đại gan trái sau đó tiến hành cắt gan do thể tích gan còn lại không đủ. Trong số 12 trường hợp có nút TMC kèm theo có 5 BN được mổ cắt phân thùy sau mở rộng và 7 BN được mổ cắt gan phải, trong số BN này có 4 trường hợp có tái phát sau mổ và 3 BN tử vong tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

4.3. Chỉ tiêu điều trị phẫu thuật

Chỉ định phương pháp điều trị UTTBG phụ thuộc vào nhiều yếu tố như giai đoạn bệnh, chức năng gan và thể tích gan còn lại và phẫu thuật đóng vai trò quan trọng nhất và mang lại hiệu quả về thời gian sống thêm và tỉ lệ tái phát.

Đường mổ trong phẫu thuật cắt gan cũng như ghép gan hay được sử dụng nhất là đường mổ dưới sườn 2 bên hoặc đường mổ chữ J, chữ L ngược có hoặc không kéo dài sang trái, việc lựa chọn đường mổ nào phụ thuộc tổn thương trước mổ. Ngày nay hầu hết các phẫu thuật cắt gan hoặc lấy gan phải để ghép đều có thể thực hiện được qua đường mổ tầng trên rốn, theo bảng 3.17 BN được mổ theo đường mổ chữ J có 34 BN chiếm 73,9%, đường mổ Mercedez có 10 BN chiếm 21,7%, đường mổ trắng giữa trên và dưới rốn có 1 BN chiếm 2,2% và đường mổ dưới sườn phải có 1BN chiếm 2,2%.

+ Đường mổ Mercedes: nghiên cứu của chúng tôi có 10 BN được thực hiện mổ cắt gan bằng đường mổ này chiếm 21,7%, đây là đường mổ rộng rãi nhất, với đường mổ này có thể bộc lộ toàn bộ cả 2 gan và thực hiện được các loại phẫu thuật cắt gan qua đường mổ này. Tuy nhiên đường mổ này có các

nhược điểm: gây đau và ảnh hưởng đến hô hấp ngoài ra tồn tại điểm yếu ở chỗ giao 2 đường (5% có thoát vị). Năm 2006 Michael D'Angelica [161] thực hiện một nghiên cứu gồm 1426 BN mổ cắt gan được thực hiện bằng đường mổ Mercedez (856 BN) và đường mổ chữ J (570 BN) thấy thời gian cặp cuống gan (Pringle) và thời gian mổ ở nhóm thực hiện đường mổ Mercedez ngắn hơn nhóm thực hiện đường mổ chữ J, các biến chứng về hô hấp, nhiễm trùng vết mổ ở 2 nhóm như nhau nhưng biến chứng về thoát vị thành bụng sau mổ thì ở nhóm thực hiện đường mổ Mercedez cao hơn nhóm thực hiện đường mổ chữ J với $p<0,05$.

+ Đường dưới sườn 2 bên: trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 1 trường hợp được áp dụng đường mổ này, đây là đường mổ kinh điển cho cắt gan, đường mổ này cho phép bộc lộ gan tối đa về 2 phía, giải phóng dễ dàng dây chằng tam giác phải và trái, kiểm soát cuống gan dễ. Tuy nhiên đường mổ có nhược điểm là cắt cơ nhiều nên gây đau cho bn và ảnh hưởng đến hô hấp sau mổ. Hiện nay cũng có nhiều nghiên cứu so sánh ưu nhược điểm của các đường mổ khác nhau, khi so sánh đường mổ dưới sườn và đường trắng giữa thấy biến chứng nhiễm khuẩn vết mổ ở 2 đường mổ này không thấy khác nhau nhưng tỉ lệ thoát vị vết mổ cao hơn ở nhóm thực hiện đường mổ trắng giữa so với đường mổ dưới sườn [162].

+ Đường mổ J: hầu hết các loại cắt gan đều có thể thực hiện được bằng đường mổ này. Đường mổ này xuất phát từ mũi ức, rạch theo đường trắng trên rốn đến điểm giữa đường nối từ mũi ức đến rốn thì vòng sang phải theo bờ dưới sườn. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 34 BN chiếm 73,9% (bảng 3.17) được thực hiện bằng đường mổ chữ J. Tuy nhiên trong những trường hợp cắt gan phức tạp thì đường mổ này cũng có một số khó khăn do không bộc lộ được toàn bộ gan do đó cũng gây cản trở trong quá trình thao tác phẫu thuật. Hiện nay hầu hết các phẫu thuật viên sử dụng đường mổ này cho các loại cắt gan, theo Michael D'Angelica sau khi thực hiện nghiên cứu so sánh

ưu nhược điểm của 2 đường mổ dưới sườn và đường mổ chữ J thì trung tâm của ông đã thực hiện đến 75% các loại cắt gan bằng đường mổ chữ J [161]

+ Đường mổ đường trắng giữa: đây là đường mổ thường được áp dụng trong trường hợp mổ cắt gan đơn giản bên trái. Ưu điểm của đường mổ này là không phải cắt cơ nên BN ít đau sau mổ, tuy nhiên đường mổ này không cho phép bộc lộ toàn bộ gan, đặc biệt rất khó bộc lộ phẫu trường phẫu thuật trong trường hợp cần thao tác các loại cắt gan bên phải. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 1 BN được thực hiện cắt gan bằng đường mổ này chiếm 2,2%, hầu hết các nghiên cứu trên thế giới cũng cho thấy tỉ lệ thoát vị thành bụng sau mổ gặp nhiều hơn ở nhóm thực hiện đường mổ trắng giữa [162].

Khi đánh giá tổn thương trong mổ chúng tôi thấy qua bảng 3.18 hầu hết các trường hợp không có dịch ổ bụng chiếm 84,8%, tỉ lệ có dịch ổ bụng số lượng ít trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 15,2%. Tính chất nhu mô gan khi đánh giá trong mổ thấy có 43,5% BN có nhu mô gan xơ mức độ khác nhau, nhu mô gan đều có 34,8% và nhu mô gan nhiễm mỡ có 19,6% còn lại nhu mô gan thô chỉ có 1 BN chiếm 2,2%. Tỉ lệ cắt gan có kiểm soát cuống gan chọn lọc theo Takasaki chiếm tỉ lệ cao nhất 54,3%, 26,1% BN được cắt gan theo phương pháp Tôn Thất Tùng. Theo bảng 3.19 có 8 trường hợp cắt gan phải chiếm 17,4%, 8 trường hợp cắt gan phân thùy sau và cắt phân thùy sau mở rộng, chiếm 17,4%, 14 trường hợp cắt gan trái và cắt gan trái mở rộng chiếm 30,4%, 6 trường hợp cắt hạ phân thùy 5,6 chiếm 13,1% còn lại 10 BN là các loại cắt gan khác chiếm 21,7%. Như vậy theo bảng 3.20, tỉ lệ cắt gan lớn có 28 trường hợp chiếm 60,9% và cắt gan nhỏ có 18 trường hợp chiếm 39,1%, khi so sánh tỉ lệ tái phát sau mổ ở 2 nhóm cắt gan lớn và nhóm cắt gan nhỏ thì không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$. Nghiên cứu của Choi [104] tỉ lệ cắt gan lớn ở nhóm nút ĐMG trước mổ là 55% và cắt gan nhỏ là 45%

Trong 46 trường hợp cắt gan chỉ có 4 trường hợp BN phải truyền máu trong mổ chiếm 8,7% trong đó 3 trường hợp phải truyền máu trong mổ khi cắt gan lớn và 1 trường hợp BN phải truyền máu khi cắt gan nhỏ, không có trường hợp nào có tai biến trong mổ, có 3 trường hợp BN có cắt cơ hoành kèm theo chiếm 6,5% để đảm bảo phẫu thuật triệt căn do khối u xâm lấn cơ hoành, tỉ lệ có dẫn lưu đường mật qua ống cổ túi mật là 13 BN chiếm 28,3% theo bảng 3.21.

Năm 2011 Reddy [163] thông báo một nghiên cứu gồm 1670 BN được mổ cắt gan tại trung tâm ung thư gan, Pittsburgh, Mỹ được chia làm 3 nhóm: nhóm cắt dưới 3 hpt có 814 BN chiếm 48,7%, nhóm cắt 3 hạ phân thùy có 219 BN chiếm 13,2% và nhóm cắt từ trên 4 hạ phân thùy có 637 trường hợp chiếm 38,1% , như vậy tỉ lệ cắt gan lớn chiếm 51,3%. Trong nghiên cứu này khi so sánh tỉ lệ tử vong sau mổ thấy nhóm cắt gan từ 3 hạ phân thùy trở lên có tỉ lệ tử vong cao hơn nhóm cắt gan nhỏ với $p<0,05$ nhưng tỉ lệ biến chứng sau mổ ở 3 nhóm thì không thấy có sự khác biệt. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ cắt gan lớn là 60,9%, cắt gan nhỏ chiếm 39,1% và tỉ lệ biến chứng sau mổ ở nhóm cắt gan lớn (14,3%) cao hơn nhóm cắt gan nhỏ (5,6%) nhưng không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$ (bảng 3.22). Năm 2014 Wong [164] nghiên cứu hồi cứu hơn 600 BN UTTBG có kích thước khối u dưới 5 cm thấy tỉ lệ cắt gan lớn chiếm 26,7%, cắt gan nhỏ chiếm 73,3%. Tỉ lệ phải truyền máu trong mổ, tỉ lệ biến chứng sau mổ không thấy khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm. Tuy nhiên thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm cắt gan lớn lại dài hơn nhóm cắt gan nhỏ với $p<0,05$. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 4 trường hợp phải truyền máu trong mổ (3 trường hợp mổ cắt gan lớn và 1 trường hợp mổ cắt gan nhỏ).

4.4. Kết quả gần sau mổ

4.4.1. Biến chứng sau mổ

Tỉ lệ biến chứng trong nghiên cứu của chúng tôi có 5 BN chiếm 10,9% trong đó có 4 trường hợp tràn dịch màng phổi 2 trường hợp suy gan sau mổ và 1 trường hợp suy thận cấp sau mổ (bảng 3.22). Trong 4 trường hợp có tràn dịch màng phổi có 1 trường hợp cắt gan phân thùy sau phối hợp cắt gan thùy trái do có 2 khối u, 1 trường hợp cắt gan phải, 1 trường hợp cắt gan trái và 1 trường hợp cắt gan trái, cắt hạ phân thùy 1, cắt đường mật ngoài gan do khối u xâm lấn đường mật ngoài gan và hạ phân thùy 1. Trường hợp BN suy thận cấp sau mổ cắt gan phân thùy sau có biểu hiện suy thận ngay sau mổ, BN này sau đó được điều trị nội khoa ổn định và chức năng thận hồi phục ở ngày thứ 12 sau mổ. Trong 2 trường hợp suy gan sau mổ có 1 trường hợp được chẩn đoán khối UTTBG gan trái, xơ gan Child-Pugh B, được nút ĐMG 5 lần trước mổ và được cắt gan trái, cắt hạ phân thùy 1 và đường mật ngoài gan do khối u gan trái xâm lấn đường mật ngoài gan, sau mổ BN xuất hiện suy chức năng tế bào gan, BN được điều trị nội khoa nhưng chức năng gan không cải thiện và tử vong sau mổ gần 3 tháng, trường hợp suy gan còn lại điều trị nội khoa và chức năng gan hồi phục ở ngày thứ 15 sau mổ. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào có biến chứng rò mật, áp xe tồn dư và tử vong sau mổ. Khi so sánh tỉ lệ biến chứng ở 2 nhóm cắt gan lớn và cắt gan nhỏ thì không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở 2 nhóm này với $p>0,05$.

Virani và cộng sự [110] nghiên cứu về tỉ lệ biến chứng sau mổ cắt gan ở 14 bệnh viện tại Mỹ trong thời gian 30 ngày sau mổ thấy tỉ lệ biến chứng chung là 22,6% trong đó có 5,2% BN phải mổ lại và tỉ lệ tử vong ở những trường hợp này cũng cao hơn những trường hợp khác không phải mổ lại. Khi nghiên cứu tỉ lệ biến chứng ở 2 nhóm cắt gan lớn và cắt gan nhỏ thì nhiều nghiên cứu cho rằng tỉ lệ biến chứng sau mổ ở 2 nhóm này không khác nhau, cũng có nghiên cứu khác cho rằng cắt gan lớn sẽ làm tăng nguy cơ biến chứng so với cắt gan nhỏ. Zimmitti [165] cho rằng tỉ lệ biến chứng rò mật tăng lên

khi cắt gan lớn, trong nghiên cứu của Li và cộng sự [166] tỉ lệ biến chứng ở nhóm cắt gan lớn là 41%, cắt gan nhỏ là 21,3% với p<0,05 và cắt gan lớn hay gặp các biến chứng nhiễm khuẩn, tràn dịch màng phổi, nhiễm khuẩn hô hấp, tiết niệu, tắc tĩnh mạch sâu hơn là cắt gan nhỏ. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ biến chứng chung là 10,9% trong đó có 4 trường hợp có tràn dịch màng phổi chiếm 8,7% và tất cả các trường hợp tràn dịch màng phổi đều sảy ra sau cắt gan lớn theo bảng 3.22.

Trong những năm thập niên 70-80 biến chứng sau mổ cắt gan còn rất nặng nề theo Foster và Berman [167] tỉ lệ biến chứng sau mổ cắt gan lớn khoảng 20% và 1/5 trong số này tử vong do chảy máu sau mổ. Tuy nhiên cho đến nay do những tiến bộ về chẩn đoán hình ảnh, sự phát triển về mặt kĩ thuật mổ và hồi sức mà tỉ lệ biến chứng sau mổ cắt gan đã giảm đi rất nhiều và giảm xuống chỉ còn khoảng 4-10% tùy theo từng thông báo [51]. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào BN chảy máu sau mổ. Năm 2011 nhóm nghiên cứu phẫu thuật gan mật trong hướng dẫn điều trị UTTBG lần thứ 4 [168] đưa ra định nghĩa chảy máu sau mổ cần phải can thiệp lại nếu hemoglobin giảm 3g/L so với kết quả xét nghiệm ngay sau mổ và chia mức độ mất máu sau mổ thành 3 mức độ: mức độ A nếu phải truyền dưới 2 đơn vị máu, mức độ B nếu phải truyền trên 2 đơn vị máu và mức độ C nếu phải can thiệp mổ lại hoặc can thiệp chẩn đoán hình ảnh để cầm máu. Biến chứng rò mật sau mổ cắt gan là hiện tượng chảy dịch mật qua dẫn lưu hoặc qua vết thương hoặc tạo thành các ổ dịch mật trong ổ bụng cần phải can thiệp dẫn lưu hoặc mổ lại, BN được gọi là rò mật nếu bilirubin dịch dẫn lưu cao gấp 3 lần máu ở ngày thứ 3 sau mổ. Cho đến nay rò mật vẫn là một biến chứng rất được quan tâm của các phẫu thuật viên và biến chứng này không thấy giảm cho dù có sự phát triển về mặt phương tiện và kỹ thuật, tỉ lệ này gặp từ 2,6-33% tùy theo từng nghiên cứu. Trong nghiên cứu của Zimmitti

[165] và cộng sự tại trung tâm ung thư Anderson thì tỉ lệ biến chứng sau cắt gan là 9,8% trong đó biến chứng rò mật chiếm 4,8%. Trong tổng số 46 BN được chúng tôi phẫu thuật không thấy có trường hợp nào có rò mật hay áp xe tồn dư sau mổ. Biến chứng suy gan sau mổ là một biến chứng nặng nề nhất sau mổ cắt gan, có 2 nguyên nhân chính gây suy gan sau mổ đó là: do bản thân tế bào gan đã bị suy giảm chức năng (xơ gan nặng) không đảm bảo được các chức năng cơ bản của gan, do thể tích gan còn lại không đủ để đảm bảo chức năng gan. Ngoài ra các yếu tố khác cũng ảnh hưởng đến suy gan sau mổ: thời gian thiếu máu, lượng máu mất, kỹ thuật cắt gan, các biến chứng sau mổ…[115]. Trong những năm gần đây tỉ lệ suy gan sau mổ gặp khoảng dưới 10% chủ yếu ở các trường hợp cắt gan lớn [58],[59] đây là nguyên nhân chính dẫn đến tử vong sau mổ, nếu có suy gan sau mổ thì tỉ lệ tử vong khoảng 18-75%, có những thông báo lên đến 60-100%[169]. Có nhiều tiêu chuẩn chẩn đoán suy gan sau mổ nhưng trong thực hành lâm sàng hay sử dụng nhất tiêu chuẩn của Belghiti [63]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 1 trường hợp suy gan sau mổ cắt gan trái, cắt hpt 1kèm theo cắt đường mật ngoài gan do khối u xâm lấn đường mật ngoài gan và hạ phân thùy 1, BN tử vong 3 tháng sau mổ so chức năng gan không hồi phục (bảng 3.22) và 1 trường hợp còn lại suy gan sau mổ cắt phân thùy sau, BN được điều trị nội khoa và chức năng gan hồi phục, BN còn sống nhưng xuất hiện tái phát ở tháng thứ 10 sau mổ.

Năm 2013 Yanming Zhou [170] đã dùng kỹ thuật phân tích gộp để nghiên cứu so sánh không ngẫu nhiên (nonrandomized comparative studies-NRCTs) nhằm đảm bảo cả về số lượng và kích thước mẫu của các nghiên cứu so sánh ngẫu nhiên (RCT-randomized comparative study) từ đó đưa ra được các kết luận đáng tin cậy về vai trò của nút ĐMG trước mổ cho bệnh nhân UTTBG có thể cắt bỏ. Trong nghiên cứu này cuối cùng tác giả rút ra được 21 bài nghiên cứu trong đó có bốn nghiên cứu RCT và 17 nghiên cứu

NRCTs đạt tiêu chuẩn. Nghiên cứu gồm có 3210 bệnh nhân trong đó có 1431 bệnh nhân được nút ĐMG trước mổ. Biến chứng sau mổ trong nghiên cứu này có mười báo cáo thấy tỷ lệ biến chứng của nhóm nút ĐMG trước mổ là 169 trên tổng số trong 583 trường hợp chiếm 28,9% còn ở nhóm không nút ĐMG trước mổ là 216 trên tổng số 803 trường hợp, chiếm 28,9% (p = 0,85). Khi đi vào phân tích các biến chứng cụ thể của 2 nhóm này thấy tỷ lệ suy gan là 5,9% so với 6,3% (p = 0,86), rò mật là 3,5% so với 2,8% (p = 0,77), tràn dịch màng phổi là 7,0% so với 8,0% (p = 0,24), cổ trướng sau mổ là 6,3% so với 6,1% (p= 0,96), áp xe trong ổ bụng là 2,5% so với 1,3% (p = 0,31), nhiễm trùng vết mổ là 3,2% so với 2,5% (p = 0,81), chảy máu sau mổ là 3,3% so với 2,9% (p= 0,69), loét gây xuất huyết dạ dày do stress là 1,1% so với 1,2% (p= 0,73) và viêm phổi là 4,0% so với 2,1% (p = 0,33). Mười sáu nghiên cứu báo cáo số bệnh nhân tử vong trong bệnh viện tử vong có 87 trường hợp, 46 trường hợp trong nhóm nút ĐMG trước mổ và 41 trong nhóm không nút ĐMG trước mổ. Qua đây cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ biến chứng và tử vong sau mổ ở 2 nhóm khi phân tích gộp với p = 0,33 [170]. Tuy đây là một nghiên cứu phân tích gộp nhưng vẫn có hạn chế do tính không thuần nhất ở vài kết quả nghiên cứu. Mặc dù vậy thì theo nghiên cứu này nút ĐMG trước mổ dường như không cải thiện yếu tố tiên lượng ở bệnh nhân UTTBG do đó cần thận trọng để thực hiện nó như một kỹ thuật bắt buộc thực hiện trước mổ của tất cả các bệnh nhân UTTBG. Trong nghiên cứu của Lee [105] tỷ lệ tử vong chung là 27,54% cho các bệnh nhân trong nhóm không nút ĐMG trước mổ thấp hơn đáng kể so với nhóm nút ĐMG trước mổ là 39,47% (p=0,024). Lee cũng cho rằng nút ĐMG làm giảm chức năng gan và thậm chí góp phần làm suy gan. Suy gan thường xảy ra giữa 2 và 5 tháng sau phẫu thuật ở những bệnh nhân được nút ĐMG trước mổ. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào tử vong do các biến chứng phẫu thuật, chỉ có 1 trường hợp

tử vong do suy gan không hồi phục sau mổ 3 tháng (bảng 3.22).

4.4.2. Kết quả giải phẫu bệnh

Kích thước khối u: khi phân tích đặc điểm khối u trên giải phẫu bệnh qua bảng 3.23 thấy kích thước trung bình của khối u là 6,18cm, khối u có kích thước nhỏ nhất là 2cm và lớn nhất là 17cm, ở nhóm có tái phát sau mổ kích thước khối u trung bình là 7,96cm, khối u có kích thước lớn nhất là 17cm và nhỏ nhất là 3cm, ở nhóm không có tái phát sau mổ khối u có kích thước trung bình là 6,18cm, khối u có kích thước lớn nhất là 13cm và nhỏ nhất là 2cm, có 5 trường hợp BN có 2 khối u chiếm 10,87%. Khi so sánh kích thước khối u ở 2 nhóm này thì thấy ở nhóm có tái phát sau mổ kích thước khối u trung bình lớn hơn nhóm không có tái phát sau mổ với $p<0,05$. Trong nghiên cứu của Ja Young Kang năm 2010 [126] có 20 (62,5%) BN có 1 khối u, 10 BN (31,3%) có 2 khối u và 2 BN (6,2%) có trên 2 khối u, kích thước trung bình của khối u là 4,3±2,5cm. Trong nghiên cứu của Choi năm 2007 [104] trên 120 BN được nút ĐMG trước mổ thì kích thước trung bình của khối u là 4,70 ± 2,44cm.

Mức độ xơ gan và độ biệt hóa của tế bào: trong số 46 BN có 30,4% số trường hợp tế bào u có độ biệt hóa thấp và 28,3% tế bào u có độ biệt hóa trung bình, có đến 26,1% không xác định được hình dáng tế bào u do khối u đã hoại tử hoàn toàn và khi so sánh tỉ lệ tái phát sau mổ thì không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm có độ biệt hóa tế bào khác nhau theo bảng 3.24. Đánh giá mức độ xơ gan trên giải phẫu bệnh có 52,2% tổng số trường hợp mức độ xơ gan 2/6, 28,3% số trường hợp có mức độ xơ gan 1/6 và 19,6% mức độ xơ gan 3/6 (bảng 3.24). Năm 2007 Koichi oishi [171] thông báo nghiên cứu gồm 354 trường hợp UTTBG được phẫu thuật và dựa vào mức độ biệt hóa của tế bào u trên giải phẫu bệnh số BN này được chia làm 3 nhóm: nhóm có tế bào kém biệt hóa (nhóm 1) nhóm có độ biệt hóa trung

bình (nhóm 2) và nhóm có tế bào biệt hóa cao (nhóm 3) qua kết quả cho thấy tỉ lệ số trường hợp có nồng độ αFP trước mổ trên 400ng ở nhóm 1 cao hơn nhóm 2 và nhóm 3 với p<0,05. Tỉ lệ tái phát sau mổ hoặc xuất hiện khối UTTBG mới ở nhóm 1, nhóm 2 và nhóm 3 lần lượt là 63,2%, 62,6% và 62,8%. Tỉ lệ sống thêm 2 năm, 5 năm và 10 năm sau mổ ở nhóm có tế bào biệt hóa thấp và cao lần lượt là 71%, 46%, 39% và 84%, 69%, 42% còn tỉ lệ này ở nhóm có tế bào biệt hóa ở mức trung bình là 82%, 54% và 27%, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, khi nghiên cứu tỉ lệ sống thêm không bệnh thì cũng không thấy có sự khác biệt giữa 3 nhóm này, tỉ lệ chết 2 năm sau mổ giữa 3 nhóm cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên tỉ lệ tái phát 2 năm sau mổ và di căn xa có sự khác biệt rõ rệt và cao nhất ở nhóm có tế bào kém biệt hóa với p<0,05. Cho đến nay UTTBG tế bào kém biệt hóa là một yếu tố tiên lượng tồi trong ghép gan vì vậy với những trường hợp tế bào kém biệt hóa và kích thước khối u trên 3 cm không được lựa chọn vào danh sách ghép gan theo tiêu chuẩn Milan.

Khi nghiên cứu về mô bệnh học và độ biệt hóa của tế bào trên giải phẫu bệnh thì Sumihito Tamura [172] thông báo một nghiên cứu gồm 53 trường hợp UTTBG được ghép gan cho thấy tỉ lệ tử vong do tái phát sau ghép ở nhóm tế bào kém biệt hóa là 60%, tỉ lệ này ở nhóm mức độ biệt hóa tế bào trung bình và cao là 21% và thời gian sống thêm sau ghép ở nhóm mức độ biệt hóa tế bào trung bình và cao cũng cao hơn nhóm tế bào kém biệt hóa với p<0,05.Có nhiều yếu tố về đặc điểm bệnh học của khối u liên quan đến nguy cơ tái phát sau mổ gồm [173]: kích thước khối u, số lượng khối u, tình trạng vỏ xung quanh khối u, độ biệt hóa của tế bào, xâm lấn tĩnh mạch trong gan, sự xuất hiện nhân vệ tinh quanh khối u chính và giai đoạn TNM. Assal và cộng sự [174] đã đề xuất thang điểm đánh giá sự xâm lấn mạch máu để dự đoán tỉ lệ

tái phát và thời gian sống thêm sau mổ gồm có 6 yếu tố: sự xâm lấn TMC, di căn trong gan, xâm lấn tĩnh mạch gan, khối u xâm lấn qua lớp vỏ và khối u không có lớp vỏ xung quanh hoặc lớp vỏ bị phá vỡ cấu trúc. Theo thang điểm này khối UTTBG được chia ra làm 3 nhóm: nhóm A mức độ xâm lấn thấp (0-1 điểm), nhóm B mức độ xâm lấn trung bình (2-4 điểm), nhóm C mức độ xâm lấn cao (5-11 điểm). Tỉ lệ tái phát càng cao khi thang điểm càng cao và nhóm B, nhóm C có tiên lượng tồi hơn nhóm A.

Nhân vệ tinh quanh khối u chính: đây là một yếu tố quan trọng liên quan đến tái phát sau mổ là có nhân vệ tinh quanh khối u chính hay không. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 11 BN (23,9%) (theo bảng 3.25) có nhân vệ tinh quanh khối u chính khi phân tích kết quả giải phẫu bệnh, trong đó tỉ lệ tái phát sau mổ ở nhóm có nhân vệ tinh là 54,5%, số trường hợp có tái phát sau mổ nhưng không có nhân vệ tính quanh khối u chính là 6 BN (17,1%) và khi so sánh tỉ lệ tái phát sau mổ ở 2 nhóm có nhân vệ tinh và không có nhân vệ tinh quanh khối u chính thì thấy ở nhóm có nhân vệ tinh quanh khối u chính có tỉ lệ tái phát cao hơn hẳn ở nhóm không có nhân vệ tinh với $p<0,05$.

Trong nghiên cứu của Yumoto và cộng sự [175] có khoảng 9,5 % số bệnh nhân có nhiều tổn thương tìm thấy trước khi phẫu thuật, 20 % bệnh nhân có nhiều tổn thương tìm thấy trong quá trình phẫu thuật và 39,5 % bệnh nhân có nhân vệ tinh khi phân tích giải phẫu bệnh, kết quả này cao hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi (chỉ 23,9% có nhân vệ tinh khi phân tích giải phẫu bệnh) theo bảng 3.25.

4.5. Kết quả xa sau mổ

4.5.1. Tỉ lệ tái phát và tử vong sau mổ

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 46 BN đến thời điểm kết thúc nghiên cứu có 12 BN có tái phát sau mổ chiếm 26,1%, tỉ lệ tử vong có 7

trường hợp chiếm 15,2% trong đó có 6 trường hợp tử vong do tái phát và di căn xa và 1 trường hợp tử vong do suy gan không hồi phục sau mổ theo bảng 3.25 và bảng 3.27. Để đánh giá tái phát sau mổ thì tất cả BN của chúng tôi đều được khám lại định kì theo mẫu bệnh án chuẩn. Khi nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến tái phát sau mổ bằng phân tích đơn biến chúng tôi chia ra các yếu tố ảnh hưởng đến tái phát sau mổ thành 2 nhóm: nhóm các yếu tố trước mổ và nhóm các yếu tố sau mổ thì thấy trong nhóm các yếu tố trước mổ có ảnh hưởng đến tái phát sau mổ gồm: nồng độ albumin trước thấp có tỉ lệ tái phát sau mổ cao hơn ở nhóm có nồng độ albumin bình thường với $p<0,05$ theo bảng 3.5, nồng độ αFP trung bình trước mổ cao cũng có tỉ lệ tái phát sau mổ cao hơn nhóm có nồng độ αFP trung bình trước mổ thấp theo bảng 3.7, kích thước khối u lớn cũng có tỉ lệ tái phát sau mổ cao hơn nhóm có kích thước khối u nhỏ, đặc biệt với những khối u trên 5 cm theo bảng 3.10. Đối với nhóm các yếu tố nguy cơ sau mổ ảnh hưởng đến tái phát sau mổ có các yếu tố sau: kích thước khối u trên giải phẫu bệnh (kích thước khối u trung bình lớn có tỉ lệ tái phát sau mổ cao hơn nhóm có kích thước khối u nhỏ theo bảng 3.23), có nhân vệ tinh quanh khối u chính (nhóm có nhân vệ tinh có tỉ lệ tái phát chiếm 54,5% và nhóm không có nhân vệ tinh có tỉ lệ tái phát là 17,1% với $p<0,05$ theo bảng 3.25), nồng độ αFP sau mổ dưới 20ng/mL cũng có tỉ lệ tái phát thấp hơn hẳn nhóm có nồng độ αFP trên 20ng/mL với $p<0,05$ (bảng 3.26).

Theo Yumoto và cộng sự [175] nguyên nhân chủ yếu của tái phát sớm sau mổ là do không tìm thấy nhân vệ tinh trong phẫu thuật và các nhân ung thư rời ra trong quá trình phẫu thuật, mức độ xơ gan, kích thước của tổn thương và số lượng các tổn thương là những yếu tố độc lập ảnh hưởng đến tiên lượng của bệnh nhân UTTBG. Theo kết quả phân tích đa biến trong nghiên cứu này cho thấy 9,5% số BN có nhiều tổn thương tìm thấy trước khi phẫu thuật, 20% BN có nhiều tổn thương tìm thấy trong quá trình phẫu thuật

và 39,5% BN có nhân vệ tinh khi phân tích giải phẫu bệnh. Nút ĐMG sử dụng dầu i-ốt (Lipiodol) làm vật liệu tắc mạch cho thấy sau khi nút ĐMG thì một số nhân có kích thước lớn hơn 0,5 cm không còn được nhìn thấy trên phim chụp mạch kỹ thuật số (DSA) hoặc trên chụp CLVT vì dầu i-ốt có chọn lọc vẫn còn tồn tại trong khối u từ đó phẫu thuật viên có thể tiên lượng trong mổ để tránh một cuộc mổ không triệt căn. Theo Adachi và cộng sự [176] khi nghiên cứu 46 trường hợp UTTBG có kích thước khối u dưới 5cm đã chỉ ra rằng hoại tử khối u một phần do nút ĐMG trước mổ hoặc hoại tử khối u tự nhiên có thể tạo điều kiện cho tái phát sau mổ hình thành. Nghiên cứu này cho rằng điều này có thể xảy ra bởi vì ở những bệnh nhân có hoại tử một phần sẽ làm cho các tế bào khối u còn lại được gắn ít vững chắc và nhiều khả năng bị đánh bật vào máu trong quá trình phẫu thuật cắt gan.

Trong nghiên cứu của Murakami [106] cũng cho thấy rằng những trường hợp UTTBG có nhân vệ tinh, xâm lấn TMC và di căn trong gan thì nút ĐMG thường kém hiệu quả kéo dài thời gian sống và nồng độ αFP trước nút ĐMG và sau nút ĐMG cũng là yếu tố quan trọng trong việc tiên lượng di căn ngoài gan sau phẫu thuật, điều này tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi. Trong nghiên cứu của Murakami cũng khẳng định nút ĐMG trước mổ ở những trường hợp kích thước khối u trên 5 cm, tỉ lệ hoại tử u trên 70% và nồng độ AFP âm tính sau nút ĐMG rất có ý nghĩa trong việc kéo dài thời gian sống không bệnh sau mổ và giảm tỉ lệ tái phát. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy nhóm có tỉ lệ hoại tử u hoàn toàn (100%) không có trường hợp nào có tái phát sau mổ, nhóm có tỉ lệ hoại tử u dưới 100% có tỉ lệ tái phát là 33,3% với p=0,044 (bảng 3.14).

Nghiên cứu của Yanming Zhou [170] dùng kỹ thuật phân tích gộp trên 3210 bệnh nhân trong đó có 1431 bệnh nhân được nút ĐMG trước mổ. Về tái phát sau mổ tác giả thấy có mười một nghiên cứu báo cáo với số trường hợp tái phát sau phẫu thuật ở nhóm nút ĐMG trước mổ là 411 trường hợp trên

tổng số 673 trường hợp, chiếm 61% và 536 trường hợp tái phát trên tổng số 917 không nút ĐMG trước mổ chiếm 58,4%. Nghiên cứu này cũng cho thấy tỷ lệ di căn xa ở 2 nhóm nút ĐMG trước mổ và không nút ĐMG trước mổ tương tự nhau với tỷ lệ tương ứng là 51,2% và 53,6% (p= 0,12) Tỉ lệ di căn trong gan ở 2 nhóm này cũng có tỉ lệ tương ứng là 12,9% và 10,3% (p= 0,19). Nghiên cứu của Lee [105] tỷ lệ tái phát ở nhóm không nút ĐMG là 29,36% thấp hơn nhóm có nút ĐMG là 35,90% nhưng không có ý nghĩa thống kê.

Năm 2000 Germuda và cộng sự [177] nghiên cứu 40 trường hợp UTTBG được chia làm 2 nhóm gồm 20 bệnh nhân được nút ĐMG trước khi cắt gan và 20 bệnh nhân bệnh nhân không nút ĐMG trước mổ. Tỉ lệ tái phát toàn bộ của 2 nhóm có nút ĐMG trước mổ và nhóm không nút ĐMG trước mổ là 70% và 30%. Năm 2015 Tabrizian [6] thông báo một nghiên cứu gồm 661 trường hợp UTTBG được phẫu thuật tại trung tâm ung thư New York thấy tỉ lệ tái phát là 54% ở thời điểm 22 tháng sau lần mổ đầu tiên, tỉ lệ tái phát 1 năm sau mổ là 35% và 5 năm sau mổ là 70%. Trong nghiên cứu này tác giả cũng nhận thấy thời điểm tái phát sảy ra sớm hơn ở nhóm khối u có xâm lấn vi mạch, kích thước khối u và nồng độ αFP sau mổ tăng là yếu tố nguy cơ tái phát sớm.

Năm 2013 Ma W.J [178] thông báo nghiên cứu 108 BN được phẫu thuật cắt gan do UTTBG và chia làm 3 nhóm: nhóm 1 có nồng độ αFP trước mổ dưới 20ng/mL (αFP-âm tính), nhóm 2 có có nồng độ αFP trước mổ từ 20-400 ng/mL (αFP thấp) và nhóm 3 có nồng độ αFP trước mổ > 400ng/mL (αFP cao) thấy tỉ lệ tái phát 2 năm sau mổ ở nhóm αFP-âm tính thấp hơn 2 nhóm có αFP cao với p<0,05. Trong nghiên cứu khác của Nobuoka năm 2010 [179] gồm 192 BN UTTBG được mổ cắt gan và đánh giá nồng độ αFP trước mổ và sau mổ liên quan đến tái phát tác giả nhận thấy ở nhóm BN (60) nồng độ αFP vẫn còn cao sau mổ thì tỉ lệ tái phát là 80% và nhóm nồng độ αFP sau mổ còn cao

nhưng không tái phát chỉ là 17,4% với p<0,001. Trong nhóm BN mà cả trước và sau mổ nồng độ αFP vẫn cao thì tỉ lệ tái phát lên đến 92,3% và nhóm BN (82) có nồng độ αFP trước mổ âm tính thì chỉ có 2 BN có tái phát sau mổ (2,4%), cả 2 BN thấy có nồng độ αFP tăng lên sau mổ (tái phát 100%).

4.5.2. Thời gian sống thêm sau mổ và các yếu tố liên quan

Trong nghiên cứu của chúng tôi với 46 BN được nút ĐMG trước mổ cắt gan với thời gian theo dõi từ ngày 08/2012 đến khi kết thúc nghiên cứu ngày 12/2016 thấy thời gian sống trung bình của cả nghiên cứu là 44±2,75 tháng (biểu đồ 3.4). Tỉ lệ sống thêm 1 năm, 2 năm và 3 năm sau mổ của nghiên cứu lần lượt là 88,6%, 85,9% và 80,9% theo bảng 3.28. Trong một nghiên cứu phân tích gộp của Yu năm 2013 [65] với 1215 trường hợp UTTBG khi so sánh giữa 2 nhóm có nút ĐMG trước mổ cắt gan và nhóm không có nút ĐMG trước mổ cho thấy tỷ lệ sống 5 năm sau mổ của nhóm có nút ĐMG cao hơn với tỷ lệ tương ứng là 35,71% và 31,51%. Để cải thiện thời gian sống sau mổ và giảm tỷ lệ tái phát sau mổ nút ĐMG trước mổ được coi như một biện pháp điều trị bổ trợ. Tuy nhiên có nhiều nghiên cứu cho các kết quả khác nhau về việc có nên nút ĐMG trước mổ hay không và nút ĐMG trước mổ cũng không nên áp dụng cho tất cả các bệnh nhân vì trong một số trường hợp xơ gan thì nút ĐMG có thể suy giảm chức năng gan nghiêm trọng hơn [177],[180].

Một số nghiên cứu [177],[181],[67] thông báo có sự cải thiện tỷ lệ sống không bệnh của nhóm có nút ĐMG trước phẫu thuật trong trường hợp UTTBG có khả năng cắt bỏ, bên cạnh đó cũng có những thông báo không thấy khác biệt [101],[102]. Trong một nghiên cứu tổng hợp các nghiên cứu đánh giá vai trò của nút ĐMG trước mổ cắt gan thấy có đến 67% các tác giả cho rằng có sự cải thiện tỷ lệ sống không bệnh của nhóm nút ĐMG trước mổ so với nhóm không nút ĐMG trước mổ [182]. Khi xem xét tổng hợp 18

nghiên cứu khác [65] có khoảng 39% nghiên cứu cho rằng không có sự khác biệt trong tỷ lệ sống toàn bộ ở nhóm có nút ĐMG và nhóm không nút ĐMG. Trong nghiên cứu này nhóm tác giả xem xét tỷ lệ sống 3, 5 năm không bệnh và tỷ lệ sống 5 năm của nhóm nút ĐMG cộng với phẫu thuật cắt gan thấy không cải thiện tỉ lệ sống 3 năm không bệnh sau mổ ở nhóm có nút ĐMG trước mổ, trong khi tỷ lệ sống 5 năm không bệnh và tỷ lệ sống 5 năm toàn bộ lại tốt hơn so với những trường hợp trong nhóm không nút ĐMG.

Trong nghiên cứu của Zhang [67] có 1457 trường hợp UTTBG được phẫu thuật cắt gan, trong đó có 120 trường hợp được nút ĐMG trước mổ, tác giả đánh giá vai trò của nút ĐMG trước mổ ảnh hưởng đến thời gian sống không bệnh và các yếu tố liên quan đến tiên lượng. Trong nghiên cứu này khi phân tích đa biến tác giả thấy có các yếu tố sau liên quan tiên lượng như: số tổn thương, số lần nút ĐMG trước mổ, hiệu quả của nút ĐMG, huyết khối trong khối u, kích thước khối u, nhân vệ tinh, sự xâm lấn mạch máu và AFP sau mổ. Hiện nay, hầu hết các tác giả đồng ý rằng nút ĐMG trước phẫu thuật có thể cải thiện tỷ lệ sống còn không bệnh của bệnh nhân có khối u kích thước lớn và đặc biệt những trường hợp không thể được cắt bỏ trong giai đoạn đầu tiên [183]. Tuy nhiên các tác giả vẫn còn tranh cãi về hiệu quả của nút ĐMG trước mổ đến thời gian sống không bệnh ở những rường hợp khối u có thể cắt bỏ ngay được ở giai đoạn đầu, đặc biệt trong những trường hợp khối u có kích thước nhỏ.

Khi đánh giá riêng biệt liên quan nồng độ αFP trước mổ với thời gian sống thêm, nghiên cứu của Peng [184] gồm 88 BN UTTBG được phẫu thuật thấy nhóm BN có nồng độ αFP dưới 250ng/mL thì thời gian sống thêm 2 năm sau mổ cao hơn ở nhóm nồng độ αFP trên 250ng/mL với tỉ lệ lần lượt là 88,9% và 61,8%. Trong nghiên cứu của Ma năm 2013 [178] cũng thấy tỉ lệ sống thêm 18 tháng và 24 tháng sau mổ ở nhóm có nồng độ αFP âm tính (αFP dưới

20ng/mL)cao hơn nhóm có nồng độ αFP thấp (αFP từ 20-400 ng/mL) và nhóm αFP cao (αFP >400 ng/mL) với p<0,05 và khi phân tích đa biến tác giả cũng chỉ thấy duy nhất có biến kích thước khối u và biến nồng độ αFP là có liên quan chặt chẽ với thời gian sống thêm sau mổ.

Trong nghiên cứu của chúng tôi theo biểu đồ 3.5, biểu đồ 3.6, biểu đồ 3.10, biểu đồ 3.11 và biểu đồ 3.12 thấy có các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống sau mổ bao gồm: tiền sử viêm gan virus B, nồng độ αFP trước mổ, kích thước khối u trước mổ, có nhân vệ tinh quanh khối u chính và nồng độ αFP sau mổ. Với trường hợp BN có nồng độ αFP trước mổ >400ng/ml thì thời gian sống thêm trung bình sau mổ chỉ là 32,85±3,9 tháng, trong khi nhóm có nồng độ αFP trước mổ <400ng/ml thì thời gian này là 47,69±2,78 tháng và và tỉ lệ sống thêm tại các thời điểm 1 năm, 2 năm và 3 năm của nhóm có nồng độ αFP < 400ng/mL là 95,7%, 88,3% và 88,3% cũng cao hơn nhóm có nồng độ αFP > 400ng/mL với tỉ lệ tương ứng là 77,8%%, 71,8% % và 71,8% với p =0,047 (bảng 3.28). Khi nghiên cứu yếu tố nhân vệ tinh quanh khối u chính ảnh hưởng đến thời gian sống thêm sau mổ trong nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy thời gian sống thêm trung bình sau mổ ở nhóm không có nhân vệ tinh là 48,91±1,96 tháng cao hơn nhóm BN có nhân vệ tinh thời gian sống thêm trung bình sau mổ chỉ là 25,2±4,67 tháng với p=0,03 (bảng 3.29). Tỉ lệ sống thêm thêm 1 năm, 2 năm và 3 năm sau mổ ở nhóm không có nhân vệ tinh cao hơn nhóm có nhân vệ tinh với tỉ lệ lần lượt là 97,1%, 80,9% và 80,9% so với 63,6%, 50,9% và 50,9% (bảng 3.29).

Trong nghiên cứu của Arnaoutakis [108] năm 2014 thông báo nghiên cứu đa trung tâm tại các trung tâm phẫu thuật gan mật tại Mỹ gồm 334 BN UTTBG trong đó có 319 BN được phẫu thuật cắt gan thấy thời gian sống thêm trung bình không tái phát của nhóm không có nhân vệ tinh quanh khối u

chính là 2,5 năm cao hơn nhóm có nhân vệ tinh quanh khối u chính với thời gian sống thêm trung bình không tái phát chỉ là 1,2 năm. Thời gian sống thêm trung bình sau mổ của nhóm không có nhân vệ tinh quanh khối u chính cũng cao hơn nhóm có nhân vệ tinh quanh khối u chính với thời gian tương ứng là 3,3 năm và 7,7 năm.

Zhang [67] cũng đã chứng minh rằng các bệnh nhân có nút ĐMG trước phẫu thuật có thời gian sống không bệnh tật tốt hơn so với những trường hợp không có nút ĐMG và hơn nữa những bệnh nhân có nút ĐMG trước phẫu thuật hơn hai lần cho kết quả tốt hơn so với những người chỉ nút ĐMG một lần trước phẫu thuật. Điều này chỉ ra rằng nút ĐMG trước phẫu thuật có thể làm giảm bệnh tái phát tại chỗ và tăng tỷ lệ sống không bệnh cũng như tỷ lệ sống thêm toàn bộ. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi khi chia số lần BN được nút ĐMG trước mổ làm nhóm được nút ĐMG 1 lần trước mổ và nhóm được nút ĐMG trên 1 lần trước mổ, sau đó so sánh thời gian sông thêm và xác suất sống thêm thì không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p>0,05 theo biểu đồ 3.7.

Trong nghiên cứu của Lee năm 2009 [105] thời gian sống trung bình của nhóm không nút ĐMG và có nút ĐMG trước mổ là 60 tháng và 51 tháng với p=0,025. Thời gian sống không bệnh trung bình là 36 tháng đối với nhóm cắt gan đơn thuần và 41 tháng đối với nhóm nút ĐMG trước mổ. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1-3-5 năm sau mổ là 89%, 73%, và 59% ở nhóm cắt gan đơn thuần và 81%, 57%, 47% ở nhóm nút ĐMG trước mổ với P =0.025. Tỷ lệ sống không bệnh 1-3-5 năm sau mổ là 66%, 44%, và 32% ở nhóm cắt gan đơn thuần, trong khi đó tỷ lệ này là 60%, 49%, và 40% ở nhóm nút ĐMG trước mổ. Trong vòng 6 tháng sau khi cắt gan có 20,8% số bệnh nhân của nhóm cắt gan đơn thuần phải nhập viện lại vì biến chứng hoặc tái phát sau mổ trong khi đó tỷ lệ này ở nhóm nút ĐMG trước mổ là 33,3%.

Năm 2010 Masahiro Murakami [106] nghiên cứu 495 bệnh nhân

UTTBG trong đó có 252 bệnh nhân được nút ĐMG trước mổ và 243 trường hợp không nút ĐMG trước mổ với thời gian theo dõi trung bình 49,9 tháng. Trong nghiên cứu này không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ. Tuy nhiên khi nghiên cứu riêng dưới nhóm những trường hợp có khối u kích thước trên 5cm thấy thời gian sống thêm không bệnh ở nhóm có nút ĐMG trước mổ cao hơn ở nhóm không nút ĐMG trước mổ và thời gian sống thêm toàn bộ thì không thấy có sự khác biệt. Để xác định tầm quan trọng tiên lượng về mức độ hoại tử u sau nút ĐMG, bệnh nhân được nút ĐMG trước mổ được chia thành hai nhóm theo mức độ hoại tử khối u. Khi sử dụng thuật toán thống kê theo phương pháp Kaplan-Meier cho thấy tỉ lệ sống 5 năm không bệnh sau khi cắt gan ở nhóm có tỉ lệ hoại tử u trên 70% (n = 145) là vượt trội so với nhóm có tỉ lệ hoại tử u dưới 70% (n = 107). Tỉ lệ sống thêm 1 năm, 3 năm và 5 năm sau mổ ở nhóm có tỉ lệ hoại tử u trên 70% là 97,1%, 88,2% và 68,2%, tỉ lệ này ở nhóm hoại tử u dưới 70% là 89,1%, 70,3% và 58,1% với p = 0,02. Trong khi đó tỉ lệ sống 1năm, 3 năm và 5 năm không bệnh là 75,5%, 46,9% và 36,5% cho nhóm hoại tử u trên 70% và 60,8%, 38,5% và 27,0% cho có tỉ lệ hoại tử u dưới 70% nhóm hoại tử với p = 0,03 [106]. Trong nghiên cứu của chúng tôi khi so sánh xác xuất sống và thời gian sống thêm của 2 nhóm có tỉ lệ hoại tử u trên 70% và dưới 70% theo biểu đồ 3.8 cũng không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Tỉ lệ sống thêm 1 năm, 2 năm và 3 năm ở nhóm có tỉ lệ hoại tử u trên 70% là 83,8%, 75,4% và 75,4%, trong khi đó tỉ lệ này ở nhóm hoại tử u dưới 70% là 94,7%, 88,8% và 88,8%, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p >0,05.

Nghiên cứu của Yanming Zhou [170] dùng kỹ thuật phân tích gộp có 21 bài nghiên cứu đạt tiêu chuẩn trên 3210 BN trong đó có 1431 BN được nút ĐMG trước mổ thấy tỷ lệ sống 5 năm không bệnh của nghiên cứu là 7-57% ở nhóm có nút ĐMG trước mổ và 8,0-48,8% ở nhóm không nút ĐMG trong 18

nghiên cứu. Tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm sau mổ là 15,4-62,7% đối với nhóm nút ĐMG trước mổ và 19-62,5% ở nhóm không nút ĐMG trong 16 nghiên cứu. Như vậy khi phân tích gộp cho thấy rằng việc sử dụng nút ĐMG trước mổ không có liên quan với sự cải thiện đáng kể tỷ lệ sống 5 năm không bệnh và tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm sau mổ với tỷ lệ tương ứng là 32,1% so với 30,0% (p = 0,17) và 40,2 % so với 45,2% (p = 0,37).

Qua phân tích đa biến và đơn biến Majino [103] cho rằng nút ĐMG trước phẫu thuật liên quan độc lập với tỷ lệ sống còn sau cắt gan. Các bệnh nhân ở nhóm cắt gan đơn thuần có thời gian sống còn sau mổ tốt hơn và nút ĐMG trước phẫu thuật không có lợi cho bệnh nhân bị UTTBG có thể cắt bỏ. Hai tác giả đã báo cáo rằng nút ĐMG trước phẫu thuật không cải thiện tỷ lệ sống hoặc sống không bệnh toàn bộ. Họ cho rằng nút ĐMG trước phẫu thuật chỉ nên được thực hiện để giảm thiểu số lượng lớn khối u trong phạm vi phần gan bị cắt bỏ. Choi và cộng sự [104] cho thấy tỷ lệ sống không bệnh 1-3-5 năm là 76%, 57,7%, và 51,3% ở nhóm nút ĐMG trước mổ và 70,9%, 53,8%, 46,8% ở nhóm không nút ĐMG. Điều này cho thấy không có sự khác biệt đáng kể về lệ sống bệnh giữa nhóm có nút ĐMG và không nút ĐMG trước mổ. Sasaki và cộng sự [101] chỉ ra rằng tỷ lệ sống 5 năm sau mổ thấp hơn đáng kể trong nhóm nút ĐMG (28,6%) so với nhóm không nút ĐMG (50,6%). Tác giả cho rằng nút ĐMG trước khi mổ nên tránh hoặc từ chối ở những trường hợp UTTBG có thể cắt bỏ khi chẩn đoán, đặc biệt là đối với những BN không xơ gan hoặc khối u ở giai đoạn sớm.

Germuda và cộng sự [177] thấy thời gian sống thêm 1 năm và 5 năm sau mổ ở nhóm không nút ĐMG trước khi cắt gan là 71% và 38% còn ở nhóm có nút ĐMG trước mổ tỉ lệ này là 85% và 43%. Thời gian sống 1 năm và 5 năm không bệnh ở nhóm không nút ĐMG trước mổ là 64% và

21%, còn ở nhóm có nút ĐMG trước mổ tỉ lệ này là 82% và 57%. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ sống thêm 1 năm, 2 năm và 3 năm sau mổ có tỉ lệ lần lượt là 88,6%, 85,9% và 80,9%.

Trong nghiên cứu của Murakami [106] cũng cho thấy rằng những trường hợp UTTBG có nhân vệ tinh, xâm lấn TMC và di căn trong gan thì nút ĐMG thường kém hiệu quả kéo dài thời gian sống hơn so với những trường hợp khác. Nồng độ αFP trước nút ĐMG và sau nút ĐMG cũng là yếu tố quan trọng trong việc tiên lượng di căn ngoài gan sau phẫu thuật. Như vậy nút ĐMG trước mổ ở những trường hợp kích thước khối u trên 5 cm, tỉ lệ hoại tử u trên 70% và nồng độ αFP âm tính sau nút ĐMG rất có ý nghĩa trong việc kéo dài thời gian sống không bệnh sau mổ và giảm tỉ lệ tái phát. Khi phân tích thời gian sống thêm sau mổ trên biểu đồ Kaplan Meier và đánh giá ảnh hưởng các yếu tố nguy cơ đến thời gian sống thêm trong nghiên cứu của chúng tôi theo biểu đồ 3.6, biểu đồ 3.10 và biểu đồ 3.12 cũng cho thấy nồng độ αFP trước nút ĐMG, nồng độ αFP sau mổ, kích thước khối u lớn (trên 5cm) là những yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm và xác suất sống thêm có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$. Nhóm BN có kích thước khối u dưới 5cm trong nghiên cứu của chúng tôi chưa có BN nào tử vong với thời gian theo dõi dài nhất là 35 tháng, nhóm có kích thước khối u trên 5cm thì xác suất sống thêm 1 năm, 2 năm và 3 năm sau mổ tương ứng là 80,8%, 71,3% và 71,3%. Với những BN trong nghiên cứu của chúng tôi có nồng độ αFP<20ng/ml thì thời gian sống thêm trung bình sau mổ là 47,56±2,34 tháng cao hơn so với nhóm có nồng độ αFP≥20ng/ml với thời gian sống thêm trung bình sau mổ chỉ là 17,3±1,82 tháng. Tỉ lệ sống thêm 1 năm 2 năm và 3 năm sau mổ ở nhóm có nồng độ αFP<20ng/ml cũng cao hơn nhóm có nồng độ αFP cao sau mổ ($p<0,05$) với tỉ lệ là 90,3% so với 83,3%, 37,5% và 37,5%.

Khi đánh giá hiệu quả của nút ĐMG đối với khối Murakami [106] thấy

tỷ lệ hoại tử trung bình của khối u là 51,2%, 14,9% khối u chưa hoại tử và 14% khối u hoại tử hoàn toàn, thời gian sống trung bình của nhóm không nút ĐMG và có nút ĐMG trước mổ là 60 tháng và 51 tháng với p=0,025. Tỷ lệ tử vong chung là 27,54% cho các BN trong nhóm không nút ĐMG trước mổ thấp hơn đáng kể so với nhóm nút ĐMG trước mổ là 39,47% với p=0,024. Tỷ lệ tái phát ở nhóm không nút ĐMG là 29,36% thấp hơn nhóm có nút ĐMG là 35,90% nhưng không có ý nghĩa thống kê. Thời gian sống không bệnh trung bình là 36 tháng đối với các nhóm cắt gan đơn thuần và 41 tháng đối với các nhóm nút ĐMG trước mổ. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1-3-5 năm sau mổ là 89%, 73%, và 59% ở nhóm cắt gan đơn thuần và 81%, 57%, 47% ở nhóm nút ĐMG trước mổ với p =0,025. Tỷ lệ sống không bệnh 1-3-5 năm sau mổ là 66%, 44%, và 32% ở nhóm cắt gan đơn thuần, trong khi đó tỷ lệ này là 60%, 49%, và 40% ở nhóm nút ĐMG trước mổ. Nghiên cứu này cho thấy thời gian sống thêm 1 năm và 3 năm sau mổ thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi với tỉ lệ tương ứng là 88,6% và 80,9%.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu gồm 46 BN ung thư tế bào gan được điều trị cắt gan sau khi nút ĐMG hoặc nút ĐMG phối hợp nút TMC trước mổ từ (08/2012 đến 12/2016 tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức cho phép rút ra các kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân ung thư tế bào gan sau nút ĐMG trước mổ cắt gan

- Tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu là 48,8 tuổi, hay gặp nhất là độ tuổi 50-60 tuổi, nam nhiều hơn nữ chiếm 80,4%. Tỉ lệ viêm gan virus B trong nghiên cứu là 89,1%.

- Dấu hiệu lâm sàng nghèo nàn chủ yếu BN tình cờ phát hiện bệnh chiếm 47,8%, BN có dấu hiệu đau bụng dưới sườn phải chiếm 34,8%.

- Kích thước trung bình khối u trên chụp cắt lớp vi tính là 5,77±2,42 cm, nồng độ αFP trung bình trước mổ là 3712,5±10164,9 ng/ml, nhóm có nồng độ αFP trước mổ bình thường chiếm tỉ lệ cao nhất 39,1%, xơ gan Child-Pugh A chiếm 97,8%, mức độ xơ gan 2/6 trên giải phẫu bệnh chiếm tỉ lệ cao nhất 52,2%.

- Tỉ lệ hoại tử u trung bình của nghiên cứu là 68,5±31,07%, nhóm BN được nút ĐMG 1 lần chiếm 54,3%, tỉ lệ BN được nút TMC phối hợp nút ĐMG là 26,1%, nhóm nút ĐMG trên 1 lần có tỉ lệ hoại tử u cao hơn nhóm nút 1 lần nhưng không có ý nghĩa thống kê.

2. Kết quả điều trị cắt gan do UTTBG sau nút ĐMG

- Đặc điểm phẫu thuật: đường mổ hình chữ J chiếm đa số (73,9%), BN có 1 khối u khi đánh giá tổn thương trong mổ chiếm 84,4%, cắt gan có kiểm soát cuống chọn lọc theo Takasaki chiếm 54,3%. Tỉ lệ cắt gan lớn chiếm 60,9%, tỉ lệ cắt gan nhỏ là 39,1%.

- Kết quả sớm sau mổ: không có trường hợp nào có tai biến trong mổ, tỉ lệ truyền máu trong mổ có 4BN (8,7%), 3BN phải cắt cơ hoành kèm theo do

khối u xâm lấn (6,5%), 13 BN có dẫn lưu đường mật qua ống cổ túi mật (28,3%). Không có trường hợp nào tử vong sau mổ, tỉ lệ biến chứng sau mổ 10,9% (tràn dịch màng phổi 8,7%, suy gan sau mổ 4,3% và suy thận cấp sau mổ 2,2%).

- Kết quả xa: tỉ lệ tái phát sau mổ là 26,1%, tỉ lệ chết chiếm 15,2% (chết do tái phát sau mổ 13%, chết do suy gan sau mổ 2,2%). Thời gian sống thêm trung bình sau mổ tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu là 44±2,75 tháng, tỉ lệ sống thêm 1 năm, 2 năm và 3 năm sau mổ là 88,6%, 85,9% và 80,9%.

- Một số yếu tố ảnh hưởng đến tái phát sau mổ gồm: nồng độ albumin trước mổ thấp, nồng độ αFP cao trước mổ, kích thước khối u lớn >5cm, có nhân vệ tinh quanh khối u chính hay không, khối u hoại tử hoàn toàn hay không hoàn toàn, nồng độ αFP cao sau mổ >20ng/mL.

- Một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm và xác suất sống thêm sau mổ gồm: nồng độ αFP cao trước mổ, nồng độ αFP cao sau mổ, kích thước khối u trên 5cm, có nhân vệ tinh quanh khối u chính.

KIẾN NGHỊ

1. Nút động mạch gan trước mổ đối với các trường hợp khối u kích thước lớn trên 5cm, có nhân vệ tinh quanh khối u chính, αFP cao trước mổ. Nút động mạch gan phối hợp nút tĩnh mạch cửa trước mổ nếu thể tích gan còn lại không đủ.
2. Cần có nghiên cứu với số lượng lớn, đa trung tâm, theo dõi lâu dài sau mổ để đánh giá các yếu tố khác liên quan đến tái phát và thời gian sống thêm sau mổ.

CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN TỚI LUẬN ÁN

1. Nguyễn Hoàng, Trần Bảo Long (2017). Kết quả bước đầu qua 15 trường hợp ung thư gan nguyên phát (HCC) được nút động mạch gan trước khi mổ cắt gan.*Tạp chí Y học thực hành*, số 1, tập 1032, 209 - 211.

2. Nguyễn Hoàng, Trần Bảo Long (2017). Tỉ lệ hoại tử u sau nút động mạch gan ở bệnh nhân ung thư gan nguyên phát được nút động mạch gan trước khi mổ cắt gan qua 20 trường hợp. *Tạp chí Y học thực hành,* số 1, tập 1032, 157-159.

Phụ lục 1

MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

(ĐÁNH GIÁ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT CẮT GAN DO UNG THƯ TẾ BÀO GAN NGUYÊN PHÁT ĐƯỢC NÚT ĐMG TRƯỚC MỔ)

MÃ BỆNH ÁN.....

I. THÔNG TIN BỆNH NHÂN

A1. Họ và tên: A2. Tuổi:

A3. Giới: 1. □Nam 2.□Nữ

A4. Địa chỉ:

A5. Điện thoại liên hệ:

A6. Ngày vào viện: Ngày mổ: Ngày ra viện:

II. TIỀN SỬ:

A7. Tiền sử viêm gan B : 1. □ Không 2. □ Có 3. □ Không rõ

A8. Tiền sử viêm gan C: 1. □ Không 2. □ Có 3. □ Không rõ

A9. Tiền sử nghiện rượu: 1. □ Không 2. □ Có 3. □ Không rõ

A10. Tiền sử bệnh lý u gan 1. □ Không 2. □ Có 3. □ Không rõ

III. LÂM SÀNG:

C1. Lý do vào viện:

C2. Triệu chứng cơ năng:

Đau bụng: 1. □ Không 2. □ Có 3. □ Không rõ

Gầy sút cân: 1. □ Không 2. □ Có 3. □ Không rõ

Tự sờ thấy u: 1. □ Không 2. □ Có 3. □ Không rõ

Thời gian diễn biến bệnh:

C3. Thực thể:

Chiều cao: Cân nặng:

Thiếu máu: 1. □ Không 2. □ Có 3. □ Không rõ

Vàng da: 1. □ Không 2. □ Có 3. □ Không rõ

Gan to: 1. □ Không 2. □ Có 3. □ Không rõ

Dịch ổ bụng: 1. □ Không 2. □ Có 3. □ Không rõ

IV. CẬN LÂM SÀNG:

HC	**Hb**	**BC**	**TC**	**Nhóm máu**			
				1.□A	**2.□B**	**3.□O**	**4.□AB**
Glucose	**Ure**	**Creatinin**	**Bilirubin TP**	**Bilirubin TT**	**Prothrombin**	**INR**	**Protein**
Albumin	**GOT**	**GPT**	**GGT**	**Amylase**	**CA 19-9**	**αFP**	**CEA**
HbsAg	**HBV-DNA**	**HCV**	**HIV**				

V. CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH:

E1. Siêu âm gan: □ Có □ Không

Nhu mô gan: □Đều □Không đều □Tăng âm □Thô □Xơ □Nhiễm mỡ

Lách to: □ Có □ Không

Dịch ổ bụng: □ Có □ Không

U GAN: Kích thước:..... Số lượng:

Vị trí: □Gan phải □Gan trái □Gan trung tâm

Cấu trúc u: □Tăng âm □Giảm âm □Không đồng nhất

Ranh giới khối u: □Rõ □Không rõ

Giàu mạch: □Có □Không □ Không rõ

Huyết khối TMC: □Không □Có (□F □T □Thân)

Thương tổn khác

Kết luận:

E2. Cắt lớp vi tính gan: □ Có □ Không

Nhu mô gan: □Đều □Không đều □Tăng âm □Thô □Xơ □Nhiễm mỡ

Lách to: □ Có □ Không

Dịch ổ bụng: □ Có □ Không

U GAN: Kích thước:..... Số lượng:

Vị trí: □Gan phải □Gan trái □Gan trung tâm

Tỷ trọng trước tiêm: □Tăng tỷ trọng □Giảm tỷ trọng □Không đồng nhất

Thì ĐM: □Ngấm thuốc nhanh □Ngấm chậm □Không ngấm

Thì tĩnh mạch: □Thải thuốc nhanh □Thải thuốc chậm

Dấu hiệu rửa thuốc: □ Có □ Không

Giàu mạch: □Có □Không □ Không rõ

Ranh giới khối u: □Rõ □Không rõ

Huyết khối TMC: □Không □Có (□F □T □Thân)

V GAN: □Toàn bộ:.....ml □Khối u:.....ml

□Gan phải:.....ml □Gan trái:.....ml □Hpt4.....ml

□Thùy gan trái:.....ml □Hpt1:.....ml

Thương tổn khác:

Kết luận:

E3. Cộng hưởng từ gan: □ Có □ Không

Nhu mô gan: □Đều □Không đều □Tăng âm □Thô □Xơ □Nhiễm mỡ

Lách to: □ Có □ Không

Dịch ổ bụng: □ Có □ Không

U GAN: Kích thước:..... Số lượng:

Vị trí: □Gan phải □Gan trái □Gan trung tâm

Ranh giới khối u: □Rõ □Không rõ

Tín hiệu T1W: Trước tiêm (□Giảm □Tăng □Đồng)

Sau tiêm (□Giảm □Tăng □Đồng)

Tín hiệu T2W: Trước tiêm (□Giảm □Tăng □Đồng)

Sau tiêm (□Giảm □Tăng □Đồng)

Tín hiệu Diffusion: □Giảm □Tăng □Đồng
Dấu hiệu rửa thuốc: □ Có □ Không
Giàu mạch: □Có □Không □ Không rõ
Huyết khối TMC: □Không □Có (□F □T □Thân)
Thương tổn khác
Kết luận:
E4. Varices thực quản: □Không □Có
E5. Sinh thiết gan: □Không □Có. Số GPB.....
Kết quả:.....

CHẨN ĐOÁN – CHỈ ĐỊNH

F1. Chẩn đoán:
F2. Khối u: kích thước:..... số lượng:..... □Xâm lấn mạch □Huyết khối TMC
F3. Nhu mô gan: □Lành □Xơ □Child A □Child B □Child C □TALTMC

CAN THIỆP MẠCH TRƯỚC MỔ

G1. Số lần ĐMG trước mổ Ngày ĐMG lần cuối cùng.
G2. Có TMC kèm theo: 1. □ Không 2. □ Có
G3. Có RF kèm theo: 1. □ Không 2. □ Có

ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT

H1. Ngày mổ:.....
H2. Phẫu thuật viên:
H3. Đường mổ: □Trên rốn □Trên dưới rốn □Dưới sườn □Chữ J □Mercedez □Khác
H4.Thương tổn trong mổ : Dịch ổ bụng: □Không □Có (□Máu □Ascite)
Nhu mô gan: □Đều □Thô □Xơ □Fibrose
Số lượng khối u:..... Vị trí:..... Kích thước:.....
H5. Cắt gan: Phương pháp: □Tôn Thất Tùng □Takasaki □Bismuth
□Lortat Jacob □Phối hợp
Loại cắt gan: □Lớn □Nhỏ
Cắt gan cụ thể:.....
Cặp cuống gan: □Không □Có (□Toàn bộ □Chọn lọc)
Lượng máu mất:.....ml Truyền máu trong mổ:
□Không □Có(.....ml)
Khâu ép diện cắt: □Không □Có

Sinh thiết tức thì trong mổ: □Không □Có

(□Có tế bào ung thư □Không có tế bào ung thư)

Phương tiện cắt gan: □Thông thường □Dao siêu âm □CUSA

Dẫn lưu ống mật chủ: □Không □Có

H6. Cắt tạng kèm theo: □Không □Có(Tạng cụ thể:.....)

H7. Biến chứng trong mổ: □Không □Có(□Phẫu thuật □Gây mê)

Cụ thể:.....

H8. Cách thức phẫu thuật:.....

H9. Tính chất phẫu thuật: □Triệt căn □Tạm thời

THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

CHỈ TIÊU	Ngày	Ngày	Ngày	Ngày	Ngày	Ngày	Ngày	Ngày
Nhiệt độ								
Dẫn lưu mật								
Dẫn lưu bụng								
Dịch màng phổi								
Hồng cầu								
Hemoglobin								
Ure								
Creatinin								
SGOT/SGPT								
Bilirubin TP								
Bilirubin TT								
Protein								
Albumin								
Tỷ lệ Prothrombin								
αFP								

I1. Trung tiện ngày:..... **I2.** Ăn uống ngày:.....

I3. Biến chứng:

Nhiễm trùng vết mổ: □Không □Có – Xử lý (□Thay băng □Kháng sinh □Mổ lại)

Tràn dịch màng phổi: □Không □Có – Xử lý (□Nội khoa □Chọc hút □Dẫn lưu màng phổi)

Apxe: □Không □Có – Xử lý (□Kháng sinh □Chọc hút □Mổ lại)

Rò mật: □Không □Có – Xử lý (□Thay băng □Dẫn lưu □Chọc hút □Mổ lại)

Chảy máu: □Không □Có – Xử lý (□Nội khoa □Dẫn lưu □Mổ lại)

Suy gan: □Không □Có – Xử lý:.....

I4. Kết quả: □Tốt ra viện □Chuyển bệnh viện tỉnh □Nặng về □Tử vong

GIẢI PHẪU BỆNH

K1. Số GPB:..... **K2**. Bác sĩ đọc:.....

K3. Độ xơ gan trên GPB:.....

K4. Khối u:

Kích thước:..... Số lượng khối u:.....

Tỉ lệ hoại tử:..... Độ biệt hóa :.....

Nhân vệ tinh: □Không □Có Số lượng nhân vệ tinh:.....

K5. Kết luận:.....

K6. Giai đoạn bệnh:.....

KHÁM LẠI LẦN 1 SAU MỔ 1 THÁNG

L1. Siêu âm gan: □ Có □ Không

Nhu mô gan: □Đều □Không đều □Tăng âm □Thô □Xơ □Nhiễm mỡ

Lách to: □ Có □ Không

Dịch ổ bụng: □ Có □ Không

XUẤT HIỆN KHỐI U GAN: □ Có □ Không

Kích thước:..... Số lượng:

Vị trí: □Gan phải □Gan trái □Gan trung tâm □Vị trí diện cắt

Cấu trúc u: □Tăng âm □Giảm âm □Không đồng nhất

Ranh giới khối u: □Rõ □Không rõ

Giàu mạch: □Có □Không □ Không rõ
Huyết khối TMC: □Không □Có (□F □T □Thân)
Thương tổn khác
Kết luận:
L2. X-quang phổi: □ Có □ Không
Di căn phổi: □ Có □ Không
Tràn dịch màng phổi □ Có □ Không
E2. Cắt lớp vi tính gan: □ Có □ Không
Nhu mô gan: □Đều □Không đều □Tăng âm
□Thô □Xơ □Nhiễm mỡ
Lách to: □ Có □ Không
Dịch ổ bụng: □ Có □ Không
XUẤT HIỆN KHỐI U GAN: □ Có □ Không
Kích thước:..... Số lượng:
Vị trí: □Gan phải □Gan trái □Gan trung tâm □Vị trí diện cắt
Tỷ trọng trước tiêm: □Tăng tỷ trọng □Giảm tỷ trọng □Không đồng nhất
Thì ĐM: □Ngấm thuốc nhanh □Ngấm chậm □Không ngấm
Thì tĩnh mạch: □Thải thuốc nhanh □Thải thuốc chậm
Dấu hiệu rửa thuốc: □ Có □ Không
Giàu mạch: □Có □Không □ Không rõ
Ranh giới khối u: □Rõ □Không rõ
Huyết khối TMC: □Không □Có (□F □T □Thân)
Thương tổn khác:
Kết luận:
L3. αFP sau mổ: □ Có □ Không
Nồng độ αFP……..ng/mL

KHÁM LẠI LẦN PHÁT HIỆN TÁI PHÁT HOẶC LẦN GẦN ĐÂY NHẤT

L1. Siêu âm gan: □ Có □ Không

Nhu mô gan: □Đều □Không đều □Tăng âm □Thô □Xơ □Nhiễm mỡ

Lách to: □ Có □ Không

Dịch ổ bụng: □ Có □ Không

XUẤT HIỆN KHỐI U GAN: □ Có □ Không

Kích thước:..... Số lượng:

Vị trí: □ Gan phải □Gan trái □Gan trung tâm
□ Vị trí diện cắt

Cấu trúc u: □ Tăng âm □Giảm âm □Không đồng nhất

Ranh giới khối u: □ Rõ □Không rõ

Giàu mạch: □ Có □Không □ Không rõ

Huyết khối TMC: □Không □Có (□F □T □Thân)

Thương tổn khác

Kết luận:

L2. X-quang phổi: □ Có □ Không

Di căn phổi: □ Có □ Không

Tràn dịch màng phổi □ Có □ Không

E2. Cắt lớp vi tính gan: □ Có □ Không

Nhu mô gan: □Đều □Không đều □Tăng âm □Thô
□Xơ □Nhiễm mỡ

Lách to: □ Có □ Không

Dịch ổ bụng: □ Có □ Không

XUẤT HIỆN KHỐI U GAN: □ Có □ Không

Kích thước:..... Số lượng:

Vị trí: □Gan phải □Gan trái
□Gan trung tâm □Vị trí diện cắt

Tỷ trọng trước tiêm: □Tăng tỷ trọng □Giảm tỷ trọng □Không đồng nhất

Thì ĐM: □Ngấm thuốc nhanh □Ngấm chậm □Không ngấm

Thì tĩnh mạch: □Thải thuốc nhanh □Thải thuốc chậm

Dấu hiệu rửa thuốc: □ Có □ Không

Giàu mạch: □Có □Không □ Không rõ
Ranh giới khối u: □Rõ □Không rõ
Huyết khối TMC: □Không □Có (□F □T □Thân)
Thương tổn khác:
Kết luận:
L3. αFP sau mổ: □ Có □ Không
Nồng độ αFP……..ng/mL

THEO DÕI TÁI PHÁT, TỬ VONG SAU MỔ

N1. Tái phát sau mổ: □ Có □ Không
Ngày tái phát sau mổ
Hướng điều trị sau tái phát
N2. Tử vong: □ Có □ Không
Ngày tử vong sau mổ:
Nguyên nhân tử vong:

DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU

TT	Họ và tên	Tuổi	Giới	Địa chỉ	Mã bệnh nhân	Ngày ra viện
1.	Phan Hồng S	38	Nam	Hà Nội	15608	11/01/2013
2.	Nguyễn Văn Đ	43	Nam	Nam Định	85315	17/04/2013
3.	Lâm Thiên Tr	25	Nam	Thái Bình	01091	17/04/2013
4.	Hoàng Thăng Ph	50	Nam	Thanh Hóa	13454	13/07/2013
5.	Lê Đắc Kh	53	Nam	Bắc Ninh	21457	26/07/2013
6.	Lê Bá H	44	Nam	Hà Nội	23752	02/08/2013
7.	Hoàng Trọng Th	42	Nam	Yên Bái	24067	12/08/2013
8.	Mai Đắc V	63	Nam	Hà Nội	25868	30/08/2012
9.	Nguyễn H	61	Nam	Hải Dương	41591	21/12/2013
10.	Vương Văn L	38	Nam	Hà Nội	35448	09/01/2014
11.	Đào Văn T	53	Nam	Hà Nội	43280	10/01/2014
12.	Lê Giang N	63	Nam	Hà Nội	01961	01/12/2014
13.	Nguyễn Thanh H	53	Nam	Hà Nội	40423	17/12/2014
14.	Ma Công T	19	Nam	Thái Nguyên	41194	28/12/2014
15.	Nguyễn Thị V	43	Nữ	Nghệ An	41541	31/12/2014
16.	Nguyễn Ngọc D	34	Nam	Hưng Yên	01623	04/04/2015
17.	Trần Đại M	52	Nam	Nam Định	01142	24/01/2015
18.	Nguyễn Đức D	68	Nam	Hà Nội	01318	24/01/2015
19.	Hồ Thị Thu H	19	Nữ	Lào Cai	01475	24/01/2015
20.	Bùi Quang Nh	67	Nam	Hà Nội	14456	27/05/2015
21.	Nông Thị Kim Q	46	Nữ	Lạng Sơn	16601	25/06/2015
22.	Nguyễn Thị L	53	Nữ	Thanh Hóa	01549	16/07/2015
23.	Đoàn Viết Đ	68	Nam	Yên Bái	45876	04/08/2015
24.	Nguyễn Bá H	59	Nam	Hà Nội	7565	01/04/2015
25.	Văn Đình H	46	Nam	Thanh Hóa	00991	29/05/2015
26.	Tạ Thị Ph	56	Nữ	Hà Nội	7913	31/03/2015
27.	Đỗ Thị Q	31	Nữ	Thanh Hóa	23275	02/08/2015
28.	Dương Thị Q	57	Nữ	Hà Nội	25246	14/08/2015

TT	Họ và tên	Tuổi	Giới	Địa chỉ	Mã bệnh nhân	Ngày ra viện
29.	Hà Văn Đ	45	Nam	Hà Nội	13254	20/08/2015
30.	Phạm Đình L	65	Nam	Hà Nội	01851	26/08/2015
31.	Trần Văn M	54	Nam	Bình Phước	02312	07/10/2015
32.	Nguyễn Thế Th	33	Nam	Hà Nội	31270	30/09/2015
33.	Cao Thị H	30	Nữ	Nghệ An	31823	30/09/2015
34.	Trương Công Ng	64	Nam	Nam Định	32591	07/10/2015
35.	Lê Ngọc Q	57	Nam	Hà Nội	33424	16/10/2015
36.	Bùi Văn L	31	Nam	Thanh Hóa	28543	16/10/2015
37.	Nguyễn Văn Tr	55	Nam	Hà Nội	36768	14/11/2015
38.	Nguyễn Tiến Th	28	Nam	Hà Nội	37446	19/11/2015
39.	Phạm Ngọc T	46	Nam	Hòa Bình	36849	12/11/2015
40.	Lê Hoàng L	58	Nam	Hà Nam	35262	26/11/2015
41.	Hồ Phi H	47	Nữ	Nghệ An	38414	26/11/2015
42.	Trần Trọng Ph	59	Nam	Đà Nẵng	40135	23/10/2015
43.	Bùi Tiến S	64	Nam	Hà Nội	02270	24/02/2016
44.	Lăng Văn Kh	53	Nam	Vĩnh Phúc	43415	25/01/2016
45.	Nguyễn Văn T	57	Nam	Hà Nội	00510	21/04/2016
46.	Nguyễn Văn Ph	56	Nam	Bắc Ninh	01052	30/06/2016

Hà Nội, ngày 05 tháng 04 năm 2017

Xác nhận của thầy hướng dẫn

PHÓ GIÁO SƯ-TIẾN SỸ

Trần Bảo Long

Xác nhận của

Phòng KHTH-BV Việt Đức

PHÓ TRƯỞNG PHÒNG KHTH

BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT ĐỨC

Phạm Gia Anh

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN HOÀNG

NGHI£N CøU §ÆC §IÓM L¢M SµNG, CËN L¢M SµNG Vµ KÕT QU¶ PHÉU THUËT C¾T GAN DO UNG TH¦ TÕ BµO GAN SAU NãT §éNG M¹CH GAN

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2017

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

=======

NGUYỄN HOÀNG

NGHI£N CøU §ÆC §IÓM L¢M SµNG, CËN L¢M SµNG Vµ KÕT QU¶ PHÉU THUËT C¾T GAN DO UNG TH¦ TÕ BµO GAN SAU NãT §éNG M¹CH GAN

Chuyên ngành : Ngoại tiêu hóa

Mã số : 62720125

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Trần Bảo Long

HÀ NỘI – 2017

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là **Nguyễn Hoàng,** nghiên cứu sinh khóa 32, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ngoại tiêu hóa, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của **PGS.TS. Trần Bảo Long.**
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp nhận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 05 tháng 09 năm 2017

Người viết cam đoan

Nguyễn Hoàng

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ALT	Alanine transaminase
AST	Aspartate aminotransferase
APASL	Asian Pacific Association for study of Liver
BCLC	Barcelona clinic liver cancer (BCLC)
αFP	Alpha fetoprotein
EASL	European Association for the Study of the Liver
ICG	Indocyanine green
RF	Radiofrequency
BN	Bệnh nhân
CLVT	Cắt lớp vi tính
ĐM	ĐM
ĐMG	ĐMG
TM	Tĩnh mạch
TMC	Tĩnh mạch cửa
TMCD	Tĩnh mạch chủ dưới
UTTBG	Ung thư gan nguyên phát

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ 1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN 3
1.1. Cơ sở giải phẫu gan và sự phân chia gan 3
1.1.1. Hình thể ngoài 3
1.1.2. Sự phân chia của gan 4
1.1.3. Giải phẫu ĐMG, các dạng biến đổi và ứng dụng trong nút ĐMG và phẫu thuật cắt gan 6
1.1.4. Giải phẫu tĩnh mạch gan, các dạng biến đổi và ứng dụng trong nút ĐMG và phẫu thuật cắt gan 7
1.1.5. Giải phẫu TMC, các dạng biến đổi và ứng dụng trong nút TMC và phẫu thuật cắt gan 10
1.1.6. Giải phẫu đường mật, các dạng biến đổi và ứng dụng trong phẫu thuật cắt gan 13
1.2. Chẩn đoán và điều trị ung thư tế bào gan 14
1.2.1. Chẩn đoán ung thư tế bào gan 14
1.2.2. Điều trị ung thư tế bào gan 16
1.3. Nút ĐMG hóa chất trước mổ 24
1.3.1. Cơ sở chỉ định nút ĐMG hóa chất trước mổ 24
1.3.2. Chỉ định nút ĐMG hóa chất trước mổ 26
1.3.3. Quy trình nút ĐM hóa chất 27
1.3.4. Hiệu quả sau nút ĐMG 28
1.3.5. Biến chứng sau nút ĐMG 29
1.3.6. Theo dõi sau nút ĐMG 31
1.4. Nút TMC phải gây phì đại gan trái phối hợp với nút ĐMG trước mổ 32
1.4.1. Cơ sở chỉ định nút ĐMG phối hợp nút TMC phải gây phì đại gan trái trước mổ 32
1.4.2. Chỉ định và chống chỉ định 34

1.4.3. Kỹ thuật nút TMC và nút ĐMG phối hợp trước mổ 34
1.4.4. Diễn biến lâm sàng sau nút ĐMG và nút TMC phối hợp trước mổ ... 35
1.4.5. Biến chứng sau nút ĐMG phối hợp với nút TMC 36
1.5. Tình hình nghiên cứu ung thư tế bào gan tại Việt Nam 36
1.6. Tình hình nghiên cứu ung thư tế bào gan trên thế giới 37
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 40
2.1. Đối tượng nghiên cứu 40
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân 40
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ 40
2.2. Phương pháp nghiên cứu 40
2.2.1. Cỡ mẫu nghiên cứu 40
2.2.2. Phương pháp nghiên cứu 41
2.2.3. Thời gian và địa điểm 41
2.2.4. Phương tiện nghiên cứu 41
2.2.5. Thiết kế nghiên cứu 42
2.2.6. Các chỉ tiêu nghiên cứu 43
2.2.7. Các bước tiến hành nghiên cứu 48
2.2.8. Xử lý số liệu 51
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ 53
3.1. Đặc điểm chung 53
3.1.1. Đặc điểm lâm sàng 53
3.1.2. Cận lâm sàng 55
3.2. Chỉ tiêu nút ĐMG, nút TMC và đốt sóng cao tần trước mổ 62
3.2.1. Nút ĐMG và tỉ lệ hoại tử khối u 62
3.2.2. Nút TMC, đốt sóng cao tần và tái phát sau mổ 64
3.3. Chỉ tiêu điều trị phẫu thuật 65
3.3.1. Đường mổ và đánh giá tổn thương trong mổ 65
3.3.2. Loại cắt gan và tỉ lệ tái phát sau mổ 67
3.3.3. Chỉ tiêu về đặc điểm diễn biến trong mổ và kĩ thuật cắt gan 68

3.4. Kết quả gần sau mổ cắt gan 69
3.4.1. Biến chứng và tử vong sau mổ 69
3.4.2. Đặc điểm giải phẫu bệnh, mối liên quan đến tỉ lệ tái phát và thời gian sống sau mổ 70
3.4.3. Nồng độ AFP sau mổ và tái phát sau mổ 73
3.5. Kết quả xa sau mổ 74
3.5.1. Thời gian sống thêm sau mổ 74
3.5.2. Tỉ lệ chết và tái phát sau mổ 75
3.5.3. Khảo sát một số yếu tố với thời gian sống thêm sau mổ 75
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN 86
4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu 86
4.1.1. Đặc điểm lâm sàng 86
4.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng 89
4.2. Nút ĐMG, TMC, đốt sóng cao tần trước mổ 97
4.3. Chỉ tiêu điều trị phẫu thuật 102
4.4. Kết quả gần sau mổ 105
4.4.1. Biến chứng sau mổ 105
4.4.2. Kết quả giải phẫu bệnh 110
4.5. Kết quả xa sau mổ 112
4.5.1. Tỉ lệ tái phát và tử vong sau mổ 112
4.5.2. Thời gian sống thêm sau mổ và các yếu tố liên quan 116
KẾT LUẬN 124
KIẾN NGHỊ 126
TÀI LIỆU THAM KHẢO
PHỤ LỤC

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1: Phân loại Child-Pugh 17
Bảng 3.2: Tiền sử viêm gan B, C và tỉ lệ tái phát sau mổ 54
Bảng 3.3: Hoàn cảnh phát hiện bệnh, thời gian diễn biến bệnh, triệu chứng lâm sàng và tỉ lệ tái phát sau mổ 55
Bảng 3.4: Các chỉ tiêu xét nghiệm công thức máu của nhóm nghiên cứu .. 55
Bảng 3.5: Các chỉ tiêu xét nghiệm sinh hóa máu của nhóm nghiên cứu 56
Bảng 3.6: Xét nghiệm viêm gan B, C và liên quan đến tái phát sau mổ..... 56
Bảng 3.7: Xét nghiệm ∝FP của nhóm nghiên cứu trước mổ 57
Bảng 3.8: Kích thước khối u trên siêu âm 58
Bảng 3.9: Đặc điểm khối u trên siêu âm 59
Bảng 3.10: Kích thước khối u trên chụp CLVT 60
Bảng 3.11: Đặc điểm khối u trên CLVT 61
Bảng 3.12: Số lần nút ĐMG và liên quan đến tỉ lệ hoại tử khối u 62
Bảng 3.13: Số lần nút ĐMG và tỉ lệ tái phát sau mổ 63
Bảng 3.14: Tỉ lệ hoại tử khối u và tái phát sau mổ 63
Bảng 3.15: Thời gian chờ mổ sau nút ĐMG và tái phát sau mổ 64
Bảng 3.16: Nút TMC, RF kèm theo trước mổ và tái phát sau mổ 64
Bảng 3.17: Đường mổ và đặc điểm khối u trong mổ 65
Bảng 3.18: Đặc điểm tổn thương trong mổ và phương pháp cắt gan 66
Bảng 3.19: Các loại phẫu thuật cắt gan 67
Bảng 3.20: Tỉ lệ cắt gan lớn và tái phát sau mổ 68
Bảng 3.21: Các đặc điểm kỹ thuật cắt gan 68
Bảng 3.22: Kết quả gần sau mổ 69
Bảng 3.23: Kích thước khối u và mối liên quan đến tỉ lệ tái phát sau mổ 70
Bảng 3.24: Độ xơ gan, độ biệt hóa tế bào và tái phát sau mổ 71

Bảng 3.25: Nhân vệ tinh và mối liên quan đến tỉ lệ tái phát sau mổ 72
Bảng 3.26: Xét nghiệm ∝FP sau mổ 73
Bảng 3.27: Tỉ lệ chết và tỉ lệ tái phát sau mổ 75
Bảng 3.28: Thời gian sống thêm sau mổ và nồng độ αFP trước mổ 76
Bảng 3.29: Nhân vệ tinhh và thời gian sống thêm sau mổ 82
Bảng 3.30: Thời gian sống thêm và nồng độ αFP sau mổ 84

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Tuổi trung bình và phân bố nhóm tuổi 53
Biểu đồ 3.2: Tỉ lệ giới tính trong nhóm nghiên cứu 54
Biểu đồ 3.3: Đánh giá độ Child-Pugh trước mổ 58
Biểu đồ 3.4: Thời gian sống thêm 74
Biểu đồ 3.5: Viêm gan virus B và mối liên quan đến thời gian sống thêm 75
Biểu đồ 3.6: αFP trước mổ và thời gian sống thêm sau mổ 77
Biểu đồ 3.7: Số lần nút ĐMG và thời gian sống thêm sau mổ 78
Biểu đồ 3.8: Tỉ lệ hoại tử u và thời gian sống thêm sau mổ 79
Biểu đồ 3.9: Loại cắt gan và thời gian sống thêm sau mổ 80
Biểu đồ 3.10: Kích thước khối u và thời gian sống thêm sau mổ 81
Biểu đồ 3.11: Nhân vệ tinh quanh khối u và thời gian sống thêm 83
Biểu đồ 3.12: Nồng độ AFP sau mổ và thời gian sống sau mổ 85

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1: Hình thể ngoài của gan 3
Hình 1.2: Phân chia gan 4
Hình 1.3: Giải phẫu HPT 1, PV-tĩnh mạch cửa, IVC-tĩnh mạch chủ, S7-HPT 7 5
Hình 1.4: Sơ đồ nút ĐMG khi làm tắc tĩnh mạch gan hiệu quả trong trường hợp có thông động tĩnh mạch 9
Hình 1.5: Giải phẫu TMC 11
Hình 1.6: A: biến đổi giải phẫu loại 2; B: biến đổi giải phẫu loại 3 12
Hình 1.7: Phác đồ chẩn đoán UTTBG theo Hội nghiên cứu gan Châu Âu 14
Hình 1.8: Phác đồ chẩn đoán UTTBG theo Hội nghiên cứu gan Mỹ 15
Hình 1.9: Biểu đồ thay đổi nồng độ của ICG ở người khỏe mạnh 18
Hình 1.10: Kỹ thuật cắt gan phải theo Tôn Thất Tùng 20
Hình 1.11: Kỹ thuật cắt gan phải theo Lortat Jacob 20
Hình 1.12: Minh họa kỹ thuật cắt gan có dây treo gan của Belghiti 21
Hình 1.13: Minh họa kỹ thuật cắt gan theo Takasaki 22
Hình 1.14: Chụp ĐM thân tạng, tăng sinh mạch vào khối u 27
Hình 1.15: Biến đổi giải phẫu ĐMG trái đến từ vị trái 30