UNG THƯ DẠ DÀY

ĐẠI CƯƠNG

Ung thư dạ dày là một trong số bệnh ung thư phổ biến nhất trên thế giới. Theo số liệu của cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế (International Agency for Research on Cancer- IARC) năm 2012, ung thư dạ dày đứng thứ 6 trong số các bệnh lý ung thư thường gặp. Hơn 70% trường hợp xảy ra ở các nước đang phát triển, 50% trường hợp gặp ở các nước Đông Á (phần lớn gặp ở Trung Quốc, Nhật Bản, Hàn Quốc). Tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi ở nam giới gấp 2 lần nữ giới (ở nam: 3.9-42.4; nữ: 2.2-18.3). Ung thư dạ dày đứng thứ 2 trong các nguyên nhân gây tử vong ở cả 2 giới (736000 ca/năm, chiếm 9.7%). Tỷ lệ tử vong cao nhất ở cả hai giới gặp ở khu vực Trung Âu và Đông Âu, Trung Mỹ và Nam Mỹ. Trong vòng 30 năm nay tỷ lệ mắc ung thư dạ dày có xu hướng giảm.

Tại Việt Nam, ung thư dạ dày đứng thứ 4 sau ung thư phổi, gan, vú (Globocan 2012). Tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi ở nam 24.26; nữ 10.95. Tỷ lệ mắc cũng khác nhau giữa 2 miền Nam – Bắc.

Nguyên nhân và một số yếu tố nguy cơ.

Yếu tố môi trường

Người ta nhận thấy những người dân di cư từ nơi có nguy cơ cao đến nơi nguy cơ thấp thì nguy cơ ung thư dạ dày cũng giảm dần. Chế độ ăn nhiều rau xanh, hoa quả tươi, chứa nhiều vitamin C có vai trò bảo vệ chống lại nguy cơ mắc ung thư dạ dày. Ngược lại chế độ ăn nhiều muối, nhiều nitrate (vd: thịt muối, thịt hun khói...) làm tăng nguy cơ mắc bệnh.

Vai trò của Helicobacter Pylori.

Helicobacter Pylori (HP) có khả năng gây tổn thương niêm mạc, từ đó gây viêm niêm mạc dạ dày kết hợp cùng với các yếu tố khác dẫn tới dị sản, loạn sản và ung thư. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy thuốc lá có nguy cơ mắc ung thư dạ dày cao, nhất là khi đồng thời bị nhiễm HP.

Tiền sử bệnh lý tại dạ dày

Trong những năm gần đây nhiều tác giả đã thống kê ung thư mỏm cụt dạ dày sau cắt đoạn trong bệnh loét dạ dày chiếm tỷ lệ 0.5-17%.

Một số bệnh lý được coi là nguy cơ cao gây ung thư dạ dày là viêm teo dạ dày, vô toan, thiếu máu ác tính Biermer, dị sản ruột, u tuyến dạ dày (polyp có kích thước trên 2cm). Đặc biệt dị sản ruột và loạn sản có khả năng ác tính hóa cao, dị sản ruột có thể coi là tiền ung thư dạ dày.

Các yếu tố khác

Nguy cơ ung thư dạ dày ở những người có tiền sử trong gia đình có người bị ung thư dạ dày là 1,33 lần so với người bình thường. Sự tăng cân của cơ thể cũng là một yếu tố nguy cơ liên quan đến ung thư tâm vị. Người có nhóm máu A có liên quan đến tăng tỷ lệ mắc ung thư dạ dày.

Ước tính ung thư daD có tính chất gia đình chiếm khoảng 1-15% trong tổng số mắc ung thư daD. Một số nghiên cứu gần đây phát hiện đột biến gen CDH1 có liên quan đến ung thư daD thể lan toả.

Sinh bệnh học

Theo phân loại của Laurén, ung thư dạ dày được chia thành 2 type là type ruột (intestinal type) và type lan tỏa (diffuse type) dựa trên đặc điểm và mô bệnh học của khối u. Hai loại này có khác biệt về sinh bệnh học, dịch tễ, di truyền và nguyên nhân.

Type ruột Type lan tỏa

TB gắn kết nhau, sắp xếp thành ống tuyến

Liên quan: HP, thói quen ăn uống, môi trường

Trải qua nhiều giai đoạn: dị sản, loạn sản…à ung thư TB u thiếu sự gắn kết, ko tạo ống tuyến, xâm lấn mạnh

Liên quan: di truyền (gene CDH1)

Không rõ gđ tiền K

LÂM SÀNG

Triệu chứng lâm sàng của ung thư daD thường không đặc hiệu, dễ nhầm với các triệu chứng của bệnh lành tính. Khi triệu chứng lâm sàng điển hình thường bệnh đã ở giai đoạn muộn.

Giai đoạn sớm có thể gặp các triệu chứng không đặc hiệu:

Không có cảm giác ăn ngon miệng, chán ăn

Đầy hơi, ậm ạch, khó tiêu

Đau thượng vị ở nhiều mức độ khác nhau (thoảng qua hoặc liên lục, có hoặc không có liên quan đến bữa ăn).

Nôn và buồn nôn.

Gầy sút nhanh

Thiếu máu: da xanh, niêm mạc nhợt

Mệt mỏi

Giai đoạn muộn hơn có thể khám phát hiện các triệu chứng:

Thể trạng suy kiệt

Khối u bụng

Hẹp môn vị

Thủng dạ dày

Xuất huyết tiêu hóa

Các triệu chứng di căn xa: hạch thượng đòn trái, cổ chướng, khối u buồng trứng....

CẬN LÂM SÀNG

Chụp X-quang dạ dày có thuốc cản quang

Đây là phương pháp kinh điển chẩn đoán ung thư dạ dày. Tổn thương dạ dày sẽ tồn tại thường xuyên trên các phim chụp dạ dày hàng loạt. Hình ảnh X-quang điển hình của ung thư dạ dày là: hình khuyết, hình cắt cụt tương ứng với thể sùi; hình thấu kính tương ứng với thể loét; hình đám cứng, mất nhu động tương ứng với thể thâm nhiễm.

Chụp đối quang kép có thể phát hiện các tổn thương dạ dày sớm hơn so với phim chụp dạ dày thông thường. Ngày nay, X-quang dạ dày đã được thay thế bằng nội soi dạ dày chẩn đoán.

Nội soi dạ dày

Chẩn đoán ung thư dạ dày được khẳng định qua nội soi. Nội soi cho phép biết được vị trí tổn thương, các hình ảnh đại thể qua nội soi như thể sùi, thể loét, thể thâm nhiễm, thể loét - thâm nhiễm hoặc thể xơ đét.

Qua nội soi sinh thiết tổn thương để có kết quả mô bệnh học.

Siêu âm nội soi

Là phương pháp chẩn đoán kết hợp nội soi tiêu hóa và siêu âm đầu dò có tần số cao (7.5-12MHz) cho phép quan sát hình ảnh các lớp của thành ống tiêu hóa, các hạch lân cận và tổ chức xung quanh. Do đó xác định được mức độ xâm lấn của các tổn thương ung thư dạ dày.

Chụp CT Scanner: phương pháp này có thể phát hiện khối u tại dạ dày, đánh giá mức độ xâm lấn trước mổ và phát hiện di căn

Siêu âm ổ bụng: phát hiện các tổn thương di căn hạch và tạng khác

Nội soi ổ bụng: phương pháp này giúp xác định thương tổn tại dạ dày, sự xâm lấn vào các cơ quan khác, di căn hạch và tạng khác... Trong một số trường hợp giúp tránh mở bụng thăm dò.

Các chất chỉ điểm khối u: Các chất chỉ điểm u có nhiều hạn chế trong chẩn đoán ung thư dạ dày. Tuy nhiên, nó rất có giá trị trong theo dõi bệnh sau điều trị và tiên lượng bệnh. Một số chất chỉ điểm khối u hay được sử dụng là CEA, CA72.4, CA19.9.

Tế bào học: xét nghiệm dịch rửa dạ dày, độ chính xác đạt 75-80%

Mô bệnh học:

Đây là phương pháp chẩn đoán chính xác nhất. Mô bệnh học trước mổ giúp chẩn đoán xác định. Mô bệnh học sau mổ giúp chẩn đoán chính xác thể mô bệnh học, giai đoạn bệnh. Từ đó các nhà lâm sàng lựa chọn hướng điều trị bổ trợ và tiên lượng bệnh

CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán xác định:

 Dựa vào triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng, quan trọng nhất là soi dạ dày thấy u, bấm sinh thiết kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô dạ dày

Chẩn đoán giai đoạn:

\* Phân loại giai đoạn ung thư dạ dày theo Adachi (1994)

Dukes A: ung thư ở niêm mạc, dưới niêm mạc, hoặc vào lớp cơ thành dạ dày.

Dukes B: Ung thư đã lan tới lớp thanh mạc

Dukes Ca: Di căn từ 1-6 hạch

Dukes Cb: Di căn từ 7 hạch trở nên.

Dukes D: Di căn xa

\* Xếp giai đoạn TNM theo UICC 2010:

T (Primary Tumor)

TX Không đánh giá được u nguyên phát

T0 Không có u nguyên phát

Tis Ung thư tại chỗ

T1 U khu trú ở lớp niêm mạc, cơ niêm và dưới niêm mạc

T1a U khu trú ở niêm mạc và cơ niêm

T1b U xâm lấn hạ niêm mạc

T2 U lan tới lớp cơ

T3 U xâm lấn mô liên kết dưới thanh mạc, chưa xâm lấn phúc mạc tạng và cấu trúc lân cận

T4 U xâm lấn thanh mạc (phúc mạc tạng) hoặc cấu trúc lân cận

T4a U xâm lấn thanh mạc (phúc mạc tạng)

T4b U xâm lấn cấu trúc lân cận

N (Regional Lymph Nodes): hạch lympho vùng

NX Không đáng giá được hạch vùng

N0 Không di căn hạch vùng

N1 Di căn 1-2 hạch vùng

N2 Di căn 3-6 hạch vùng

N3 Di căn từ 7 hạch vùng trở lên

N3a Di căn từ 7 -15 hạch vùng

N3b Di căn từ 16 hạch trở lên.

M (Distant Metastasis): Di căn xa

MX Không đánh giá được di căn xa

Mo Không có di căn xa

M1 Di căn xa

\* Xếp giai đoạn ung thư dạ dày theo UICC 2010

Giai đoạn T N M

0 Tis N0 M0

IA T1 N0 M0

IB T1 N1 M0

 T2 N0 M0

IIA T1 N2 M0

 T2 N1 M0

 T3 N0 M0

IIB T1 N3 M0

 T2 N2 M0

 T3 N1 M0

 T4a N0 M0

IIIA T2 N3 M0

 T3 N2 M0

 T4a N1 M0

IIIB T3 N3 M0

 T4a N2 M0

 T4b N0,1 M0

IIIC T4a N3 M0

 T4b N2,3 M0

IV T bất kỳ N bất kỳ M1

Chẩn đoán mô bệnh học (theo WHO 2000)

Ung thư biểu mô tuyến (chiếm 95%)

ung thư BM tuyến nhú

ung thư BM tuyến ống nhỏ

ung thư BM tuyến nhày

 ung thư BM tế bào nhẫn

ung thư BM tuyến vảy

ung thư BM tế bào vảy

ung thư BM tế bào nhỏ

ung thư BM không biệt hoá

Các loại khác

Carcinoid (u nội tiết biệt hóa cao)

Sarcom cơ trơn

ung thư mô đệm đường tiêu hóa (GIST)

Sacom Kaposi

U lympho ác tính

ĐIỀU TRỊ:

 Phẫu thuật:

 Đối với ung thư dạ dày, phẫu thuật là phương pháp điều trị chính. Điều trị tốt nhất là cắt bỏ khối u và vét hạch tối đa trong điều kiện có thể được.

 Ở giai đoạn muộn, phẫu thuật là phương pháp điều trị triệu chứng có tác dụng tốt cải thiện chất lượng sống của người bệnh. Với những trường hợp không cắt bỏ được u, phẫu thuật cần thiết là phục hồi lưu thông tiêu hóa tạo điều kiện thuận lợi cho các phương pháp điều trị tiếp theo, đảm bảo sức khỏe và kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân.

Nguyên tắc trong phẫu thuật dạ dày:

Diện cắt: phía trên cách bờ trên tổn thương tối thiểu từ 6 cm, phía dưới được cắt tá tràng dưới môn vị 2-3cm.

Phẫu thuật điều trị ung thư dạ dày chia làm 3 mức độ:

R0: không còn tế bào ung thư sót lại về mặt vi thể.

R1: Về mặt vi thể còn tế bào ung thư.

R2: còn tế bào ung thư sót lại mức độ đại thể.

Chỉ định:

Cắt dạ dày bán phần kèm vét hạch: được chỉ định cho những khối u vùng môn vị, hang vị hoặc bờ cong nhỏ.

Cắt toàn bộ dạ dày kèm vét hạch: được chỉ định cho nhưng khối u ở ½ trên của dạ dày...

Giai đoạn Ia: cắt bỏ niêm mạc dạ dày (EMR) hoặc cắt dạ dày bảo tồn thần kinh, cơ thắt môn vị.

Giai đoạn Ib-II: cắt dạ dày chuẩn + vét hạch D2.

Giai đoạn III: cắt dạ dày chuẩn, vét hạch D2 hoặc cắt dạ dày mở rộng với u giai đoạn T4.

Giai đoạn IV: phẫu thuật triệu chứng (cắt đoạn dạ dày không vét hạch, phẫu thuật nối vị tràng...) với các trường hợp có hẹp môn vị, xuất huyết tiêu hóa...

Hóa trị:

 Hóa chất đóng vai trò điều trị bổ trợ bệnh ung thư dạ dày giai đoạn xâm lấn và điều trị triệu chứng giai đoạn muộn. Các phác đồ hoá trị ung thư dạ dày căn bản dựa trên thuốc 5FU.

Hóa trị bổ trợ trước phẫu thuật (Neoadjuvant chemotherapy): được coi là biện pháp điều trị bổ sung trước mổ với ung thư dạ dày giai đoạn tiến triển tại chỗ. Phương pháp này có tác dụng: giảm giai đoạn cho những ung thư không mổ được, mặt khác làm tăng cơ hội điều trị triệt căn cho những bệnh nhân có khả năng phẫu thuật bằng cách tiêu diệt các ổ vi di căn.

Một số phác đồ áp dụng trong điều trị bổ trợ trước phẫu thuật:

ECF(Epirubicin, Cisplatin, 5FU)

Các phác đồ cải biên của ECF: ECX(Epirubicin, Cisplatin, Xeloda), EOX(Epirubicin, Oxaliplatin, Xeloda), EOF(Epirubicin, Oxaliplatin, 5FU)

5FU và Cisplatin

Hóa trị bổ trợ (adjuvant chemotherapy): chỉ định cho bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn II-III đã được phẫu thuật triệt căn.

Phác đồ hóa chất bổ trợ cho bệnh nhân sau phẫu thuật cắt đoạn dạ dày triệt căn có nạo vét hạch D2:

Capecitabine(Xeloda) và Oxaliplatin (XELOX)

Capecitabine và Cisplatin

Hóa trị triệu chứng: được áp dụng cho các ung thư dạ dày tiến triển không có khả năng phẫu thuật triệt căn hoặc các bệnh nhân ung thư dạ dày tái phát, di căn xa với mục đích giảm nhẹ triệu chứng và cải thiện thời gian sống cho người bệnh.

Đơn hóa trị liệu: từ những năm 1990s, một số phác đồ đơn chất được áp dụng cho ung thư dạ dày và thực quản giai đoạn muộn như bleomycin, mitomycin-C, methotrexae, 5FU, etoposide, cisplatin và doxorubicin, mang lại kết quả thoái lui bệnh trong thời gian ngắn dưới 6 tháng. Gần đây một số thuốc mới như nhóm taxane (paclitaxel và docetaxel), irinotecan, vinorelbine, fluoropyrimidine đường uống (capecitabine và S1) cải thiện đáng kể thời gian sống cho người bệnh nhưng cũng không quá 9 tháng.

Đa hóa trị liệu: cho kết quả tỷ lệ đáp ứng cao hơn, song thời gian sống được cải thiện không đáng kể so với đơn trị liệu.

Một số phác đồ:

Phác đồ có platinum: Cisplatin + S1, ECF, ECX, EOF, EOX; FOLFOX cho tỷ lệ đáp ứng từ 40-50%, thời gian sống có xu hướng cải thiện ở phác đồ có sử dụng capecitabine, oxaliplatin, độc tính ít hơn ở phác đồ có oxaliplatin.

Phác đồ có Taxane (Paclitaxel và doceaxel): như TCF, Docetaxel và xeloda.

Phác đồ có Irinotecan: Irinotecan + cisplain, Irinotecan + docetaxel, Irinotecan + 5-FU (FOLFIRI), Irinotecan + Xeloda. Cho tỷ lệ đáp ứng từ 26% đến 58%, thời gian sống thêm trung bình từ 7-12 tháng.

Một số phác đồ cụ thể trong điều trị ung thư dạ dày

Hóa trị liệu bổ trợ:

S1 40mg/m2 x 2 lần/ngày x 28 ngày uống, 14 ngày nghỉ, chu kỳ 6 tuần, sử dụng thuốc trong 1 năm.

Hoá trị bổ trợ trước

Sử dụng phác đồ ECF-ECX

Phác đồ điều cho ung thư giai đoạn muộn tại chỗ và di căn.

Phác đồ Cisplatin + S1:

S1 25mg/m2 x 2 lần/ngày x 21 ngày uống

Cisplatin 75mg/m2 truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 28 ngày

Epirubicin + Cisplatin + 5-FU (ECF)

Epirubicin 50mg/m2 tiêm tĩnh mạch ngày 1

Cisplatin (CDDP) 60mg/m2 truyền tĩnh mạch ngày 1

5-FU 200mg/m2/ngày truyền tĩnh mạch liên tục 21 ngày

Chu kỳ 21 ngày, trong 8 chu kỳ

Epirubicin + Cisplatin + Capecitabin (ECX)

Epirubicin 50mg/m2 tiêm tĩnh mạch ngày 1

Cisplatin (CDDP) 60mg/m2 truyền tĩnh mạch ngày 1

Capecitabin (Xeloda) 625mg/m2, 2 lần/ngày, uống liên tục 21 ngày

Chu kỳ 21 ngày x 8 chu kỳ

Epirubicin + Oxaliplatin + 5-FU (EOF)

Epirubicin 50mg/m2 tiêm tĩnh mạch ngày 1

Oxaliplatin (Eloxatin) 130mg/m2 truyền tĩnh mạch ngày 1

5-FU 200mg/m2/ngày truyền tĩnh mạch liên tục 21 ngày

Chu kỳ 21 ngày, trong 8 chu kỳ

Epirubicin + Oxaliplatin + Capecitabin (EOX)

Epirubicin 50mg/m2 tiêm tĩnh mạch ngày 1

Oxaliplatin (Eloxatin) 130mg/m2 truyền tĩnh mạch ngày 1

Capecitabin (Xeloda) 625mg/m2, 2 lần/ngày, uống liên tục 21 ngày

Chu kỳ 21 ngày, trong 8 chu kỳ

Phác đồ 5-FU + Cisplatin

5-FU 1000mg/m2/ngày truyền tĩnh mạch từ ngày 1-5

Cisplatin (CDDP) 100mg/m2 truyền tĩnh mạch ngày 1

chu kỳ 21-28 ngày.

Cisplatin + Paclitaxel

Cisplatin (CDDP) 75mg/m2 truyền tĩnh mạch ngày 2

Paclitaxel (Taxol) 175mg/m2 truyền tĩnh mạch chậm ngày 1

chu kỳ 21 ngày

Docetaxel + Cisplatin + 5 FU

Cisplatin (CDDP) 75mg/m2 truyền tĩnh mạch ngày 1

Docetaxel (Taxol) 75mg/m2 truyền tĩnh mạch chậm ngày 1

5 FU 750mg/m2 truyền tĩnh mạch ngày 1-5

chu kỳ 21 ngày

Oxaliplatin + Capecitabin

Oxaliplatin (Eloxatin) 130mg/m2 truyền tĩnh mạch ngày 1

Capecitabin (Xeloda) 850-1000mg/m2, 2 lần/ngày, uống liên tục 14 ngày

chu kỳ 21 ngày

Cisplatin + Irinotecan

Cisplatin (CDDP) 80mg/m2 truyền tĩnh mạch ngày 1

Irinotecan (Camptosar, CPT-11) 80mg/m2 truyền tĩnh mạch ngày 1,8

chu kỳ 21 ngày.

Irinotecan + Oxaliplatin

Irinotecan (Camptosar, CPT-11) 150mg/m2 truyền tĩnh mạch ngày 1

Oxaliplatin (Eloxatin) 85mg/m2 truyền tĩnh mạch ngày 1

Leucovorin 100mg/m2 ngày 1

5-fluorouracil 2000mg/m2 truyền tĩnh mạch liên tục 48 giờ

Chu kỳ 2 tuần

Hóa xạ trị đồng thời trước mổ: chỉ định cho ung thư dạ dày giai đoạn tiến triển tại chỗ, chưa di căn xa, nhằm chuyển từ giai đoạn không phẫu thuậ được thành giai đoạn có thể phẫu thuật.

Phác đồ hóa xạ đồng thời trước mổ: Đơn chất: 5-FU hoặc capecitabine, Paclitaxel + Carboplatin, cisplatin + 5FU, oxaliplatin + 5-FU, Irinotecan + cisplatin, paclitaxel + 5FU.

Xạ trị:

 Vai trò xạ trị trong điều trị ung thư dạ dày còn nhiều hạn chế. Xạ trị được chỉ định để tiêu diệt nốt tế bào ung thư còn sót lại hoặc không thể lấy hết bằng phẫu thuật. Một số trường hợp áp dụng hóa xạ trị đồng thời cho những tổn thương dạ dày tiến triển tại chỗ không có khả năng phẫu thuật triệt căn (R1,R2) có thể kéo dài thời gian sống và cải thiện chất lượng cuộc sống. Xạ trị có thể áp dụng để điều trị triệu chứng như giảm đau, giảm chảy máu hoặc hẹp môn vị....Tuy nhiên, ở Việt Nam chỉ định xạ trị ung thư dạ dày ít được áp dụng do những tác dụng không mong muốn của xạ trị còn nhiều.

Liều xạ khuyến cáo: 36-50Gy, 2Gy/ngày, tuần 5 ngày.

Điều trị đích

Trastuzumab: là kháng thể đơn dòng kháng lại yếu tố phát triển biểu mô Her-2/neu. Với những bệnh nhân ung thư dạ dày có xét nghiệm yếu tố phát triển biểu mô dương tính 3+ (Her2/neu 3+) với nhuộm hóa mô miễn dịch và dương tính với nhuộm FISH có thể điều trị bằng thuốc ức chế thụ thể phát triển biểu mô Trasuzumab (Herceptine).

Cetuximab: kháng thể đơn dòng ức chế thụ thể yếu tố phát triển biểu mô EGFR. Trong 1 thử nghiệm lâm sàng pha II, sử dụng kết hợp cetuximab với hóa chất trên bệnh nhân ung thư dạ dày thực quản giai đoạn muộn cho tỷ lệ đáp ứng trung bình 10 tháng.

Bevacizumab: kháng thể đơn dòng ức chế yếu tố phát triển mạch máu VEGF, gần đây cũng được áp dụng điều trị ung thư dạ dày giai đoạn muộn, ở phác đồ phối hợp hóa chất irinotecan và cisplatin cho tỷ lệ đáp ứng 65%, thời gian sống trung bình 12,3 tháng.

Một số thuốc khác: lapatinib, gefitinib, erlotininb, sunitinib: là những phân tử nhỏ ức chế men tyrosine kinase cũng đang được nghiên cứu trong điều trị ung thư dạ dày giai đoạn muộn.

THEO DÕI VÀ TIÊN LƯỢNG

Theo dõi định kỳ 3 tháng/ lần trong vòng 2 năm đầu, sau đó 6 tháng/lần trong các năm tiếp theo.

Các chỉ tiêu theo dõi: khám lâm sàng, chụp X quang phổi, siêu âm ổ bụng, XN chỉ điểm khối u (CEA, CA 19.9; CA72.4). Nội soi dạ dày nếu có nghi ngờ tái phát miệng nối.