

UNG THƯ DẠ DÀY

TS.BS ĐỖ MINH HÙNG

I. DỊCH TỄ HỌC

Ung thư dạ dày đứng hàng thứ 4 trong các loại ung thư và là nguyên nhân ung thư gây tử vong đứng hàng thứ 2. Bệnh hay gặp ở những nước Đông Á, Bắc Mỹ, và những nước đang phát triển, ở những nước đã phát triển như Mỹ, Nhật, Hàn. Ung thư dạ dày là ung thư thường gặp nhất ở Hàn quốc và Nhật bản, ngược lại ung thư này có tỉ lệ giảm dần ở Mỹ.

Năm 2008, ước tính có khoảng 989.600 trường hợp mắc bệnh mới và 738.000 trường hợp tử vong vì ung thư dạ dày. Trên 70% các trường hợp mắc bệnh mới và tử vong xảy ra ở những nước đang phát triển. Tỉ lệ mắc bệnh ung thư dạ dày ở nam thường cao gấp 2 lần ở nữ.

II. YẾU TỐ NGUY CƠ

1. Nhiễm *helicobacter pylori* (HP)

Cơ chế chính của bệnh được cho là sự hiện diện của viêm mạn tính. Nhiễm khuẩn này lâu ngày, mà chủ yếu ở vùng thân dạ dày, gây nên tình trạng viêm teo, trong một số trường hợp tiến triển thành dị sản ruột, loạn sản và cuối cùng là ung thư biểu mô tuyến dạng ruột.

Những đáp ứng viêm giữ vai trò quan trọng trong tiến trình này. Đặc biệt những cá thể có mức Interleukin-1 cao/ dị sản ruột thì tỉ lệ phát triển thành ung thư tăng lên.

Ở những nước đã phát triển, sự hiện diện của *cagA* (cytoxin-associated gene A) ở những cá thể nhiễm HP kết hợp với tỉ lệ phát triển thành ung thư cao. Điều này giải thích vì sao ung thư dạ dày ở Nhật cao.

Nhiễm vi trùng HP liên quan chủ yếu tới ung thư ở phần xa của dạ dày

2. Chế độ ăn

Những thực ăn nhiều muối đặc biệt là thịt hun khói, ướp muối làm tăng nguy cơ ung thư dạ dày. Cơ chế này được cho là Nitrate trong thức ăn được chuyển thành phức hợp N-nitroso bởi vi trùng trong dạ dày.

Ngược lại, chế độ ăn có nhiều rau quả tươi làm giảm nguy cơ ung thư dạ dày. Trong rau quả tươi chứa acid ascorbic giúp đào thải N-nitroso và gốc Oxy tự do được xem là cơ chế giúp giải thích.

Có sự hiệp lực giữa chế độ ăn và nhiễm H.P trong đó H.P thúc đẩy sự tăng trưởng vi trùng sinh ra N-nitroso đồng thời ức chế bài tiết acid ascorbic.

3. Các yếu tố nguy cơ di truyền và gen sinh ung

Ung thư dạ dày lan tỏa di truyền kết quả từ sự đột biến gen. Cắt toàn phần DD dự phòng nên được xem xét trong những trường hợp này.

Đa polyp tuyến có tính chất gia đình có nguy cơ phát triển thành ung thư dạ dày

Nhiều gen sinh ung được xác định có kết hợp với ung thư dạ dày. Virus Epstein-Barr là yếu tố sinh ung ở người và được phát hiện trong một số nghiên cứu.

4. Các yếu tố khác

Thiếu máu ác tính làm tăng nguy cơ phát triển thành ung thư dạ dày. Tình trạng vô toan là đặc điểm được xác định trong bệnh cảnh này. Nó xảy ra khi tế bào chính và thành bị phá hủy bởi phản ứng tự miễn.

Người nhóm máu A, béo phì, hút thuốc lá, uống rượu bia, thuốc như aspirin, kháng viêm non-steroid, ức chế bơm proton.

5. Polyps

Những polyp tuyến làm nguy cơ tiến triển thành ung thư tăng 10-20% và tăng lên theo kích thước polyp. Vì thế khi phát hiện những polyp này cần được cắt qua nội soi ống mềm. Với những polyp có đường kính trên 2cm, không cuống, có bằng chứng ung thư biểu mô thì cần được phẫu thuật cắt dạ dày.

Những Polyp tuyến ở vị trí thường lành tính và thường liên quan đến sử dụng thuốc ức chế bơm proton (PPI).

III. GIẢI PHẪU BỆNH

1. Vị trí

Ung thư dạ dày có thể gặp ở bất kỳ vị trí nào của dạ dày. Ngày nay, tỉ lệ ung thư dạ dày ở phần cao ngày càng được phát hiện nhiều hơn.

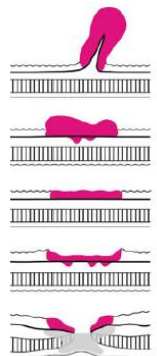
2. Đại thể

Về phương diện đại thể, bướu được xếp loại thành bướu ở bề mặt hoặc tiến triển. Theo chiều sâu, T1 là những u ở bề mặt, T2-4 là những u tiến triển.

Nhìn từ bề mặt đại thể, u được chia làm 6 loại theo hội NC ung thư DD Nhật bản (đã bao gồm phân loại của Borman 1926: từ loại 1-5). Đây thực chất là sang thương đại thể được mô tả trên nội soi tiêu hóa.

Type 0 :

- 0 I : Polyp > 2 nm bt
- 0 IIa : Nhô nông ≤ 2nm
- 0 IIb : Phẳng
- 0 IIc : Lõm nhẹ
- 0 III : Lõm sâu, hố



Các dạng này có thể kết hợp nhau: II c + III ...

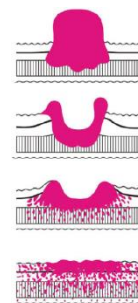
Type 1 : Polyp, giới hạn rõ với niêm mạc xung quanh

Type 2 : Loét, bờ rõ, cao

Type 3 : Loét, giới hạn không rõ thâm nhiễm xung quanh

Type 4 : Thâm nhiễm lan tỏa

Type 5 : Không thể phân loại được



Phân loại Linitis plastica: mô tả sang thương thâm nhiễm lan tỏa toàn bộ DD.

Phân loại của Lauren (1965) chia thành dạng lan tỏa và dạng ruột.

Bảng 1: Phân loại của Lauren

Ruột	Lan tỏa
Môi trường	Gia đình
Viêm teo, dị sản ruột	Nhóm máu A
Nam > nữ	Nữ > nam
Tỉ lệ bệnh tăng theo tuổi	Người trẻ
Dạng tuyến, biệt hóa tốt	Biệt hóa kém, vòng nhẫn
Lan tỏa theo đường máu	Lan tỏa theo bạch huyết, trong lòng
Bất ổn vệ tinh	E-cadherin giảm
Đột biến gen APC	
Không hoạt hóa p53, p16	Không hoạt hóa p53, p16
Hang vị	Thân vị
Cắt bán phần	Cắt toàn phần

3. Vi thể

WHO (1990) chia ung thư dạ dày theo mức độ biệt hóa:

- Ung thư biểu mô tuyến (adenocarcinoma):
 - tuyến nhú (papillary)
 - tuyến ống nhỏ (tubular)
 - tuyến nhầy (mucinous)
 - vòng nhẫn (signet ring)
- Ung thư biểu mô tuyến vảy (adenosquamous cell carcinoma)
- Ung thư tế bào vảy (squamous cell carcinoma)
- Ung thư biểu mô không biệt hóa (undifferentiated carcinoma)
- Ung thư biểu mô không xếp loại (unclassified carcinoma)

IV. CHẨN ĐOÁN

A. LÂM SÀNG

Bởi vì triệu chứng sớm của bệnh thường không đặc hiệu nên bệnh nhân thường được phát hiện ở giai đoạn muộn.

Các triệu chứng có thường làm bệnh nhân phải đến gặp thầy thuốc như đau thượng vị, chán ăn, sụt cân. Tuy nhiên, những triệu chứng này thường gây nhầm lẫn với bệnh lý viêm loét dạ dày tá tràng. Ở bệnh nhân ung thư dạ dày, đau thường hằng định, không xuyên lan, không giảm bởi thức ăn.

Ở giai đoạn tiến triển ung thư có thể gây tắc nghẽn, tùy theo vị trí tắc mà bệnh nhân có triệu chứng của hẹp môn vị hay nuốt nghẹn. Khám bụng có thể phát hiện khối u ở vùng thượng vị, rắn, không đau.

Xuất huyết có thể gặp với trên 40% bệnh nhân thiếu máu, trên 15% tiêu máu. Xuất huyết có thể từ mô ung thư hoại tử, hoặc từ mạch máu do mô ung thư làm hại tử thành mạch.

Bệnh nhân có thể vào viện với biểu hiện đau bụng cấp do thủng tạng rỗng. Thủng tạng rỗng là do hoại tử mô bướu ra khỏi thành dạ dày.

Cần khám toàn diện để phát hiện hạch di căn, hạch thượng đòn (Virchow) hoặc quanh rốn (Sister Mary Joseph), bằng chứng di căn ổ bụng (gan to, vàng da, báng bụng). Khám vùng chậu xem có u di căn buồng trứng (u Krukenberg) hay không. Thăm thấy có khối chắc có thể là biểu hiện của di căn PM (Blummer).

B. CẬN LÂM SÀNG

1. Xét nghiệm

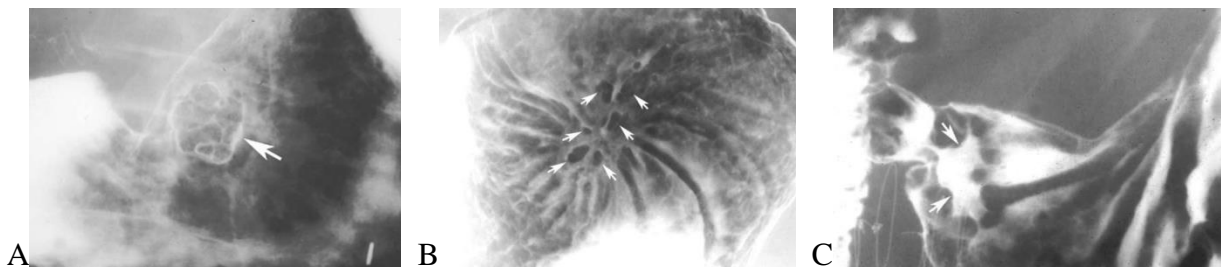
Không có xét nghiệm đặc hiệu. Hồng cầu và hematocrit có thể giảm khi bệnh đến muộn do chảy máu rỉ rả từ khối u.

Mặc dù có nhiều dấu chứng ung thư kết hợp như CEA, CA-125, CA 19-9, β -HCG nhưng không có bất kỳ dấu chứng nào đủ nhạy chỉ ra sự hiện diện của bệnh.

2. X quang

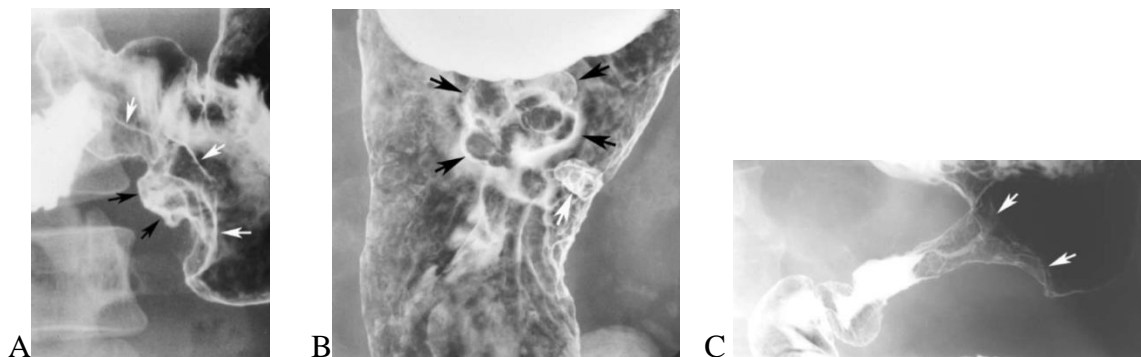
X quang giúp xác định vị trí, hình thái, và mức độ thương tổn của ung thư. Tuy nhiên, phát hiện ung thư ở giai đoạn sớm trên x quang thường chỉ được thực hiện ở những cơ sở thật sự có kinh nghiệm.

Tại Nhật, phương pháp chụp đối quang kép đặc biệt có giá trị phát hiện ung thư dạ dày giai đoạn sớm khi kết hợp với nội soi.



Hình 1: Hình ảnh ung thư dạ dày sớm phát hiện trên X quang đối quang kép với phân loại A: type I, B: type II, C: type III

Khi ung thư ở giai đoạn tiến triển, hình ảnh X quang thường gặp là dạng polyp hay sùi, loét, thâm nhiễm, hoặc có dạng hỗn hợp. Đối với thể loét, xác định bản chất lành hay ác tính đôi khi khó khăn.



Hình 2: Ung thư giai đoạn muộn với A: thể loét, B: polyp, C: u thâm nhiễm cứng

Thể polyp hay thể sùi biểu hiện là hình khuyết có bờ nham nhở. Thể loét là một ổ đọng thuốc với bờ nham nhở, các nếp niêm mạc xung quanh tới cách xa ổ đọng thuốc. Thể nhiễm cứng là một đoạn thẳng gồ cao hay lõm, mất tính mềm mại.

3. Nội soi

Nội soi ống mềm là phương tiện chính giúp chẩn đoán, can thiệp khi cần. Nội soi có thể phát hiện ung thư ở giai đoạn sớm của bệnh theo phân loại của hiệp hội ung thư Nhật bản. Ngày nay, máy nội soi với độ phóng đại cao, kết hợp với siêu âm còn giúp đánh giá giai đoạn bệnh.

4. Siêu âm

Siêu âm ổ bụng có thể phát hiện dày thành dạ dày. Siêu âm tốt trong xác định di căn, báng bụng...

Siêu âm qua nội soi giúp đánh giá giai đoạn và phân lớp nguy cơ. Máy siêu âm qua nội soi kết hợp nội soi và siêu âm đầu dò tần số cao 7,5-12MHz giúp đánh giá thành ống tiêu hóa, hạch lân cận và cấu trúc xung quanh

5. Chụp cắt lớp điện toán

Chụp cắt lớp điện toán giúp xác định vị trí, độ xâm lấn của u ở thành dạ dày, di căn hạch, di căn xa. Tỷ lệ phát hiện di căn là 85% và di căn phúc mạc là 50%.

6. Nội soi chẩn đoán

Nội soi chẩn đoán giúp xác định tổn thương, tình trạng xâm lấn cơ quan lân cận, di căn gan, phúc mạc.

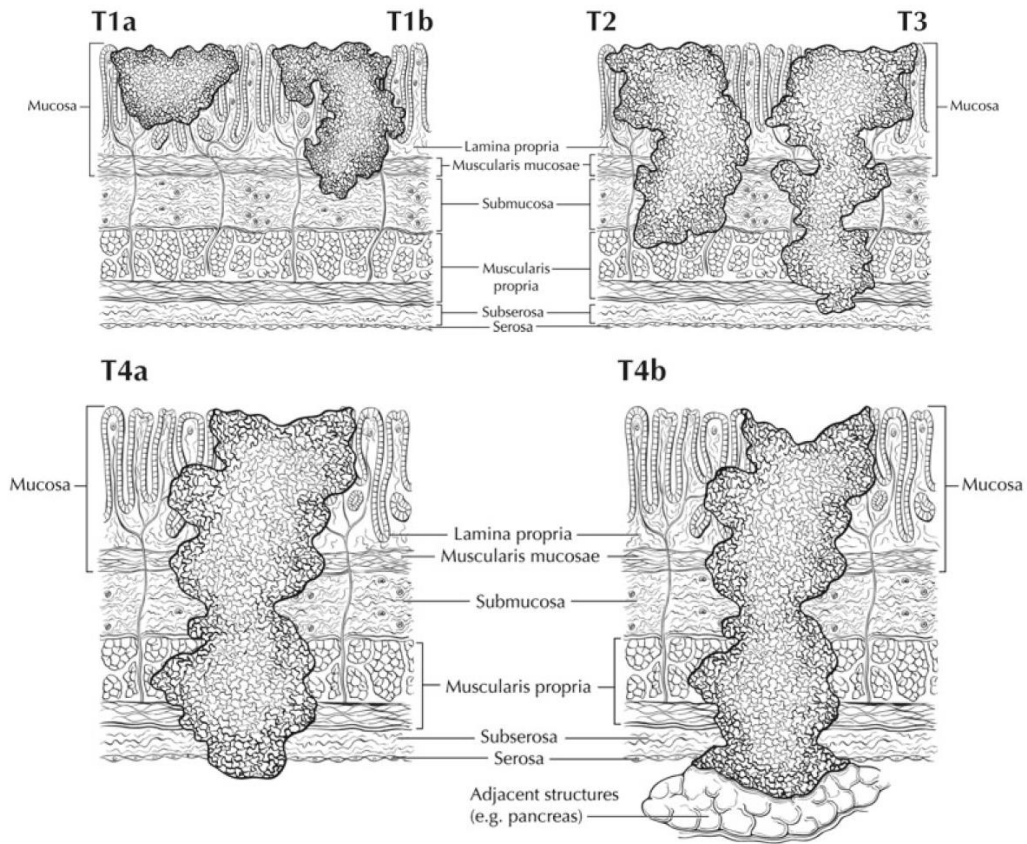
Phương pháp này an toàn, tránh được mổ bụng không cần thiết.

V. GIAI ĐOẠN

Kể từ 2010, cả 3 tổ chức UICC (the Union Internationale Contre le Cancer), AJCC (the American Joint Committee on Cancer), JGCA (Japanese Gastric Cancer Association) đã thống nhất áp dụng phân loại giai đoạn ung thư dạ dày.

1. Theo chiều sâu

- TX: không đánh giá được u nguyên phát
- T0: không có dữ kiện của u nguyên phát
- Tis: K biểu mô tại chỗ, chưa xâm lấn màng đáy
- T1 : u lần lớp mô đệm, cơ niêm, hoặc dưới nm
 - T1a: u xâm lấn lớp mô đệm hoặc cơ niêm (M)
 - T1b: u xâm lấn lớp dưới niêm (SM)
- T2 : u xâm lấn lớp cơ riêng *
- T3 : u lần vào lớp mô liên kết dưới thanh mạc mà không xâm lấn phúc mạc tạng hoặc cấu trúc kế cận**,***
- T4 : u lần thanh mạc (PM tạng) or cấu trúc kế cận**,***
 - T4a: u xâm lấn thanh mạc (phúc mạc tạng) (SE)
 - T4b: u xâm lấn cấu trúc lân cận (SI)

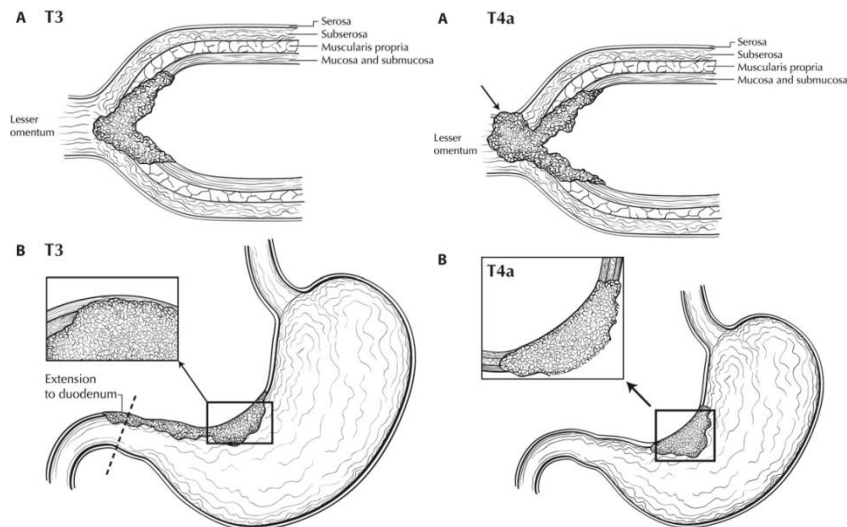


Hình 3: Xâm lấn của u theo chiều sâu từ T1-4

SM được chia thành:

- ✓ SM1 hoặc T1b1 (bướu xâm lấn 0,5mm vào cơ niêm)
- ✓ SM2 hoặc T1b2 (bướu xâm lấn >0,5m vào trong lớp cơ niêm)

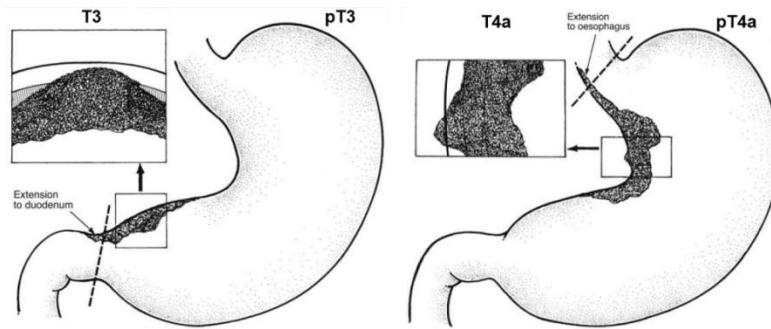
* u xâm lấn lớp cơ riêng (T2) nhưng lan qua DC vị gan hoặc vị kết, hoặc vào mạc nối lớn, bé mà không ăn qua PM tạng che phủ các cấu trúc này → T3. Nếu ăn xuyên qua PM tạng che các DC DD hoặc mạc nối → T4



Hình 4: Hình thức chuyển giai đoạn theo mức độ xâm lấn

** cấu trúc kế cận DD: lách, ĐT ngang, gan, cơ hoành, tụy, thành bụng, tuyến TT, thận, RN, và sau PM. Xâm lấn thanh mạc nhưng không dính đến mạc nối lớn, bé → T4a. Xâm lấn mạc treo đại tràng ngang không phải là T4b trừ khi ăn lan đến mm đại tràng hoặc ăn lan ra phía sau mạc treo đại tràng ngang

***ăn trong vào lòng tới tá tràng hoặc TQ được xếp loại theo chiều sâu của u ăn lan to nhất trong bất kỳ vị trí nào của TT, TQ, và DD



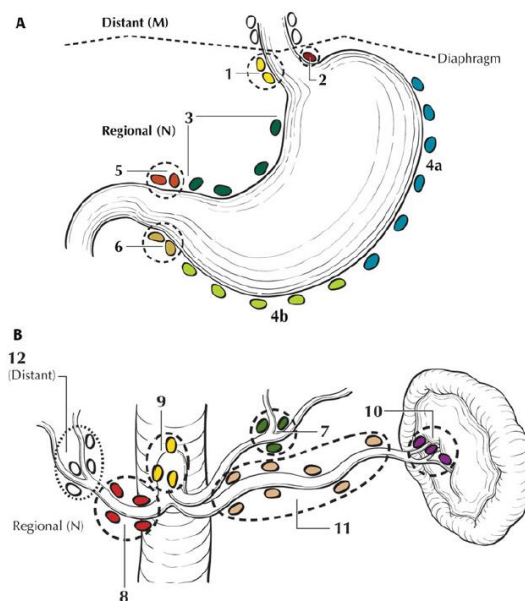
Hình 5: Hình ăn lan theo chiều sâu vào trong lòng ống tiêu hóa

2. Hạch vùng

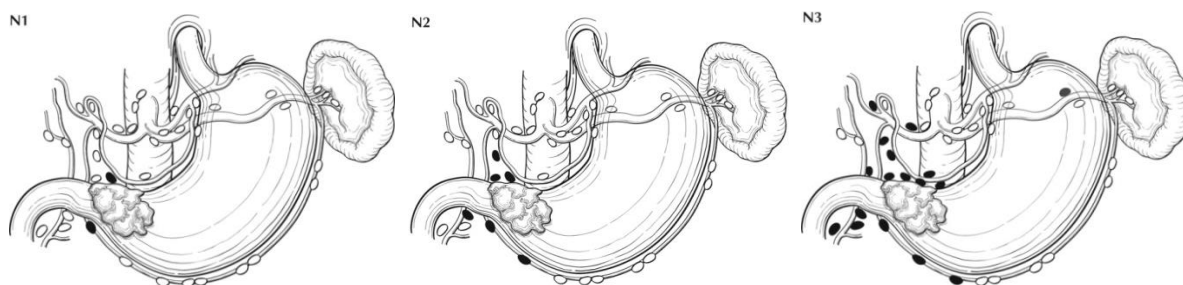
Dựa vào số hạch bị di căn trên vi thể

- NX: không đánh giá được
- N0: không có di căn hạch vùng*
- N1: di căn 1 – 2 hạch vùng
- N2: di căn 3 – 6 hạch vùng
- N3: ≥ 7 hạch vùng
 - N3a: 7-15 hạch vùng
 - N3b: ≥ 16 hạch vùng

* pN0 nên được dùng nếu tất cả hạch vùng được kiểm tra âm tính, bất chấp tổng số được lấy đi và xét nghiệm



Hình 6: Các vùng hạch của dạ dày



Hình 7: Di căn theo hạch vùng

3. Di căn xa

- M0: không có di căn xa
- M1: có di căn xa

Bảng 2: Phân chia giai đoạn của ung thư dạ dày

Anatomic Stage/Prognostic Groups			
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage IA	T1	N0	M0
Stage IB	T2	N0	M0
	T1	N1	M0
Stage IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
Stage IIB	T1	N2	M0
	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
Stage IIIA	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
Stage IIIB	T2	N3	M0
	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
Stage IIIC	T3	N3	M0
	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
Stage IV	T4a	N3	M0
	Any T	Any N	M1

VI. ĐIỀU TRỊ

1. Phẫu thuật

Phẫu thuật là lựa chọn điều trị đầu tiên. Phải đảm bảo những nguyên tắc phẫu trị ung thư:

- Cắt hoàn toàn bướu với bờ cắt sạch (>6cm) (dạng lan tỏa 8-10cm)
- Lấy hết hạch di căn, tránh rơi vãi.
- Cắt hết tổ chức xâm lấn hoặc di căn. Cắt mở rộng phụ thuộc vị trí và kích thước.

Với những ung thư giai đoạn sớm T1N0M0 có thể tiến hành cắt tại chỗ qua nội soi ống mềm. Tùy kích thước, mức độ xâm lấn mà có thể cắt niêm mạc, dưới niêm mạc, hoặc kết hợp với phẫu thuật nội soi.

Ngày nay, với xu thế của điều trị ít xâm hại phẫu thuật nội soi cắt dạ dày ngày càng được áp dụng cho những ung thư giai đoạn sớm và ngày càng được mở rộng chỉ định.

Tùy theo vị trí ung thư mà có thể thực hiện cắt dạ dày bán phần dưới, cắt dạ dày bán phần trên hoàn toàn bộ dạ dày.

2. Hóa trị

Về tổng thể, sống còn ở nhóm có hóa trị hỗ trợ không tốt hơn nhóm chỉ phẫu thuật cho nên ngày nay dân nghiên cứu nhóm tân hóa trị hỗ trợ, điều trị nhắm trúng đích.

3. Điều trị toàn thân và hỗ trợ

Tỉ lệ không cắt được hoặc di căn chiếm 50% và sống trung bình 3-5 tháng với điều trị nâng đỡ tốt nhất. Cho nên, điều trị giảm nhẹ giúp cải thiện sống còn và giảm nhẹ triệu chứng bệnh. Hóa trị cải thiện sống còn ở bệnh nhân ung thư dạ dày không cắt được.

VII. TIÊN LƯỢNG

Ung thư dạ dày có tỉ lệ tái phát và tử vong cao. Với phẫu thuật tiết căn, tỉ lệ tái phát 30% và hầu hết trong 2 năm đầu tiên. Ở bệnh nhân tái phát, tử vong 94%. Thời gian sống trung bình sau tái phát 8,7 tháng.

Tử vong toàn bộ của ung thư dạ dày là 35%, tỉ lệ sống 5 năm < 25%. Với ung thư dạ dày được cắt tiết căn, tỉ lệ sống 5 năm toàn bộ 24-57%. Những trường hợp ung thư được điều trị sớm, tỉ lệ sống 5 năm 80%; với ung thư di căn, tỉ lệ sống 4%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

David W. McFadden, Patrick Mannal (2013). Adenocarcinoma of the stomach, duodenum, and small intestine. In Shackelford's Surgery of the Alimentary tract. 7th ed.

Marc S. Levine (2010). Upper gastrointestinal series in the diagnosis of gastric cancer. In Gastric Cancer. 62-82.

David M. Mahvi and Seth B. Krantz (2012). Stomach. Gastric Cancer. In Sabiston textbook of surgery. Chap 49, 19th ed, 1204-1222.

Ahmedin Jemal, Freddie Bray, Melissa M. Center, Jacques Ferlay, Elizaberth Ward, David Forman (2011). Global Cancer Statistic. CA Cancer J Clin; 61: 69-90.

Japanese Gastric Cancer Association (2011). Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2010 (ver. 3). Gastric Cancer. 14: 113-123.