

UNG THƯ TỤY

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư tụy là khối u ác tính xuất phát từ các tế bào biểu mô tuyến tụy, tế bào đảo Langerhans hoặc tế bào mô liên kết của tụy. Ung thư tụy là loại ung thư đứng thứ 9 trong số những ung thư phổ biến nhất và nguyên nhân đứng thứ 5 gây tử vong do ung thư. Trên thế giới hầu hết các nước có tỷ lệ mắc khoảng 8-12/100.000 dân mỗi năm.

Tại Việt Nam, ung thư tụy có tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 0,7/100.000 dân. Mặc dù có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị nhưng tỷ lệ sống thêm sau 5 năm của ung thư tụy chỉ đạt khoảng 4%. Hơn 80% ung thư tụy khi chẩn đoán đã ở giai đoạn không mổ được hoặc đã có di căn.

Theo thống kê dịch tễ học GLOBOCAN năm 2018 trên thế giới số trường hợp mới mắc ung thư tụy là 458.918, chiếm tỷ lệ 2,5%, số trường hợp tử vong là 432.242, chiếm tỷ lệ 4,5%. Tại Việt Nam, số trường hợp mới mắc là 965, chiếm tỷ lệ 0,01%, số trường hợp tử vong 899, chiếm tỷ lệ 0,01%.

2. CHẨN ĐOÁN

2.1. Chẩn đoán xác định

2.1.1. Lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng của ung thư tuyến tụy thường phụ thuộc vào vị trí của khối u, các triệu chứng ban đầu xuất hiện mơ hồ và không đặc hiệu.

- Vàng da là triệu chứng phổ biến.
- Đau bụng, chán ăn.
- Đau lưng là gợi ý của sự xâm nhập của khối u vào sau phúc mạc.
- Viêm tụy cấp do tắc nghẽn ống tụy.
- Gầy sút cân.
- Các triệu chứng khác: tắc mạch, chán ăn, đổ mồ hôi đêm, mệt mỏi, cổ trướng, suy kiệt.

2.1.2. Cận lâm sàng

– Xét nghiệm: glucose tăng trong bệnh cảnh đái tháo đường, amylase tăng do bệnh lý viêm tụy kèm theo; bilirubin tăng, phosphatase kiềm, LDH tăng do tắc mật.

– Xét nghiệm chất chỉ điểm khối u (tumor marker): CEA, CA 19-9; CA 125 tăng cao trong một số trường hợp. Có giá trị theo dõi đáp ứng điều trị, phát hiện bệnh tái phát, di căn xa.

- Nội soi dạ dày-tá tràng đánh giá mức độ u xâm lấn, chèn ép vào dạ dày, tá tràng.

– Siêu âm: là phương pháp dễ thực hiện, rất có giá trị trong phát hiện các khối u tụy, kích thước, tính chất xâm lấn, hạch ổ bụng.

– Siêu âm nội soi, nội soi mật tụy ngược dòng (ERCP): giúp hỗ trợ chẩn đoán.

– Chụp CT scan ổ bụng: đánh giá khối u tụy chèn ép gây hình ảnh chít hẹp, bờ không đều của đường tiêu hóa trên. CT scan phát hiện số lượng, vị trí, kích thước tính chất xâm lấn của khối u. Ngoài ra, còn giúp phát hiện tình trạng di căn hạch và di căn các tạng trong ổ bụng.

– Chụp MRI bụng: phát hiện các tổn thương kích thước nhỏ và phát hiện huyết khối tĩnh mạch cửa.

– Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với $^{99m}\text{Tc-MDP}$ để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn, thường gặp di căn xương ở vị trí cột sống, xương sườn, xương chậu.

– Chụp PET/CT với $^{18}\text{F-FDG}$ trước điều trị để chẩn đoán u nguyên phát, chẩn đoán giai đoạn bệnh; chụp sau điều trị để theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn; mô phỏng lập kế hoạch xạ trị. Chụp PET-CT: có độ nhạy, độ đặc hiệu cao đối với ung thư tụy nguyên phát và ung thư tụy di căn, thường gặp di căn gan, phổi, hạch, xương.

– Sinh thiết u để chẩn đoán xác định loại mô bệnh học: tiến hành khi nội soi ổ bụng hoặc phẫu thuật.

– Xét nghiệm đột biến gen: BRCA1/2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, APC, TP53, STK11, PALB2 ...

– Giải trình tự nhiều gen, xét nghiệm bất ổn vi vệ tinh MSI hoặc dMMR

2.2. Mô bệnh học

Ung thư tụy được phân 6 loại như sau: ung thư biểu mô tế bào ống, ung thư biểu mô tuyến, ung thư liên kết, ung thư tế bào đảo tụy, carcinoid đảo tụy, u nguyên bào tụy.

2.3. Chẩn đoán phân biệt

Các bệnh lý cần chẩn đoán phân biệt:

- Viêm tụy bán cấp, mạn tính.
- U lympho dạ dày.
- Ung thư biểu mô tế bào gan, u đường mật.
- Ung thư dạ dày.

2.4. Chẩn đoán giai đoạn theo TNM (AJCC 2017)

Khối u nguyên phát (T)

T_x: Khối u nguyên phát không đánh giá được.

T₀: Không có bằng chứng của khối u nguyên phát.

T_{is}: Ung thư biểu mô tại chỗ (gồm u trong biểu mô tụy có loạn sản độ cao, u nhầy như ống tụy có loạn sản độ cao, u nhú dạng ống của ống tụy có loạn sản độ cao và u nang nhầy tụy có loạn sản độ cao).

T₁: Khối u giới hạn ở tuyến tụy kích thước ≤ 2 cm.

T_{1a}: Khối u $\leq 0,5$ cm

T_{1b}: Khối u $> 0,5$ cm và < 1 cm

T_{1c}: Khối u 1-2cm

T₂: Khối u tuyến tụy kích thước > 2 cm ≤ 4 cm

T₃: Khối u > 4 cm

T₄: Khối u xâm lấn động mạch thân tạng hoặc các động mạch mạc treo tràng trên, động mạch gan chung bất kể kích thước.

Hạch vùng (N)

N_x: Hạch bạch huyết khu vực không đánh giá được

N₀: Không có hạch di căn hạch bạch huyết khu vực

N₁: Di căn hạch bạch huyết khu vực 1-3 hạch

N₂: Di căn hạch bạch huyết khu vực > 3 hạch.

Di căn xa (M)

M₀: Không có di căn xa.

M₁: Di căn xa.

Phân loại giai đoạn

Giai đoạn 0: T_{is}N₀M₀

Giai đoạn IA: T₁N₀M₀

Giai đoạn IB: T₂N₀M₀

Giai đoạn II_A: T₃N₀M₀

Giai đoạn II_B: T₁₋₃N₁M₀

Giai đoạn III: T₁₋₃N₂M₀, T₄ N_{bất kỳ}M₀

Giai đoạn IV: T_{bất kỳ}N_{bất kỳ}M₁

3. ĐIỀU TRỊ

Việc điều trị tối ưu của ung thư tuyến tụy phụ thuộc vào mức độ bệnh, chia thành 3 loại sau:

- Bệnh khu trú: bệnh ung thư giới hạn trong tuyến tụy.
- Bệnh tại vùng: xâm lấn từ tuyến tụy đến mạch máu hoặc cơ quan lân cận.
- Di căn: ung thư lan ra ngoài tuyến tụy đến các bộ phận khác của cơ thể.

3.1. Phẫu thuật

– Phẫu thuật Whipple: chỉ định đối với khối u đầu tụy, là phẫu thuật loại bỏ phần đầu tuyến tụy, tá tràng, túi mật và một phần của dạ dày.

– Phẫu thuật cắt lách - thân và đuôi tụy: chỉ định đối với ung thư tuyến tụy ở thân hoặc đuôi tụy, là phẫu thuật loại bỏ thân và đuôi tụy, lá lách.

3.2. Xạ trị

3.2.1. Xạ trị chiếu ngoài

* Chỉ định và liều lượng

– Xạ trị đơn thuần khối u tụy không còn khả năng cắt bỏ, bệnh nhân không có khả năng điều trị hoá chất phối hợp. Liều xạ từ 36Gy, phân liều 2,4Gy/ngày hoặc 45-54Gy, phân liều 1,8-2Gy/ngày. Liều xạ từ 50-60Gy, phân liều 2Gy/ngày.

– Hóa xạ trị đồng thời: bệnh tiến triển tại chỗ. Hóa chất kết hợp bao gồm: fluoropyrimidine (capecitabin, 5-FU), cisplatin, gemcitabine.

– Xạ trị triệu chứng giảm đau và di căn trường hợp bệnh di căn và không di căn xa: thông thường liều xạ 30Gy xạ trị trong 10 buổi hoặc 40Gy trong 20 buổi.

* Mô phỏng

Chụp mô phỏng bằng CT scan, MRI hoặc tốt nhất bằng PET/CT, PET/MRI.

* Kỹ thuật

Có thể dùng các kỹ thuật thường quy 3D, hoặc các kỹ thuật xạ trị tiên tiến giúp tăng hiệu quả, độ chính xác và giảm thiểu tác dụng phụ như xạ trị điều biến liều (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT), xạ trị điều biến thể tích (Volumetric Modulated Arc Therapy: VMAT), xạ trị hạt nặng (Proton therapy, heavy ion).

3.2.2. Xạ phẫu

Xạ phẫu có thể bằng dao gamma cổ điển, dao gamma quay (Rotating Gamma Knife), CyberKnife...

– Nguyên lý: liều bức xạ hội tụ tại tiêu điểm khối u với liều rất cao gây hoại tử hoặc bất hoạt tế bào u, đồng thời liều xạ tại các mô lành ở mức tối thiểu, rất ít gây tác dụng phụ cho cơ quan lành xung quanh.

– Xạ phẫu được chỉ định cho các trường hợp di căn một vài ổ (Oligometastasis) đặc biệt các trường hợp di căn não.

3.2.3. Xạ trị định vị thân (Stereotactic Body Radiation Therapy: SBRT)

Khối u tụy không mổ được hoặc bệnh nhân từ chối phẫu thuật.

3.2.4. Xạ trị trong mổ (Intraoperative Radiation Therapy: IORT)

– IORT là một kỹ thuật đặc biệt có thể cung cấp một liều xạ trị duy nhất, tập trung cao liều bức xạ tại nền khối u sau phẫu thuật hoặc phần còn lại của khối u không thể phẫu thuật được, các khối u tái phát, di căn.

– IORT có nhiều loại kích thước của đầu phát tia bức xạ (applicator) khác nhau tùy thuộc vào diện cắt và hình dạng khối u, hơn nữa diện tích xạ trị hạn chế nên hầu như không ảnh hưởng các cấu trúc bình thường xung quanh vùng chiếu xạ.

– Liều xạ: 18-20Gy.

3.2.5. Cấy hạt phóng xạ: là phương pháp cấy các hạt phóng xạ (thường là I-125) vào trong tụy, thường chỉ định trong trường hợp không phẫu thuật được.

3.3. Hóa trị

Chỉ định đối với các trường hợp điều trị bổ trợ sau phẫu thuật, điều trị hóa xạ trị đồng thời, điều trị tân bổ trợ, bệnh giai đoạn III, IV không có chỉ định phẫu thuật. Các thuốc hóa trị liệu sau đây có thể được bao gồm như là một phần của phác đồ điều trị tùy thuộc vào giai đoạn của ung thư tuyến tụy:

– Gemcitabine: tác dụng trực tiếp trên các tế bào ung thư và thường sử dụng đơn chất để điều trị ung thư tuyến tụy di căn. Gemcitabine $1.000\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15 chu kỳ 28 ngày, tổng từ 6 đến 8 chu kỳ (hoặc cho đến khi độc tính điều trị giới hạn).

– Fluorouracil: có tác dụng trực tiếp trên các tế bào ung thư và thường được sử dụng kết hợp với xạ trị vì làm cho các tế bào ung thư nhạy cảm hơn với tác động của bức xạ. 5-FU $500\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1-3, và ngày 29-31. Các tác dụng phụ bao gồm mệt mỏi, tiêu chảy, loét miệng, hội chứng tay-chân.

– Capecitabin: có tác dụng tương tự trên các tế bào ung thư như là 5-FU và thường được sử dụng kết hợp với xạ trị. Các tác dụng phụ tương tự như tiêm, truyền tĩnh mạch liên tục của 5-FU.

– TS-1: là một công thức dạng uống bao gồm ba hợp chất dược lý: tegafur, gimeracil và oteracil. Trong máu, các tế bào chuyển đổi tegafur thành 5-fluorouracil (5-FU), được chỉ định điều trị ung thư tuyến tụy. Các thành phần bổ sung, gimeracil và oteracil, được bao gồm để tăng cường hiệu quả và kiểm soát tác dụng phụ của tegafur.

– Phác đồ: FOLFIRINOX

Leucovorin: $400\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1

5-FU: $2800\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1, 2

Oxaliplatin: $85\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1

Irinotecan: $180\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1

– Phác đồ Nab-paclitaxel* - Gemcitabine:

Nab-paclitaxel* $125\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15

Gemcitabine $1.000\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15. Chu kỳ 28 ngày

– Phác đồ: Gemcitabine-capecitabin

Gemcitabine: $1.000\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8

Capecitabin: $650\text{mg}/\text{m}^2$, uống ngày 1-14.

– Phác đồ: Gemcitabine - oxaliplatin

Gemcitabine: 1.000mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1

Oxaliplatin: 100mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 2.

– Phác đồ: Gemcitabine + Docetaxel + Capecitabin (GTX)

Gemcitabine: 750mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1 và 11

Docetaxel: 30mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 4 và 11

Capecitabin: 1.000-1.500mg/m², uống ngày 1-14.

– Phác đồ: Gemcitabine + TS-1

Gemcitabine: 1.000mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15, chu kỳ 28

TS-1: 40-60mg/m², uống ngày 2 lần, ngày 1-28, nghỉ 14 ngày

– Phác đồ đơn chất: TS-1: ung thư tụy tiến triển không phẫu thuật được

TS-1: 40-60mg/m², uống ngày 2 lần, ngày 1-28, nghỉ 14 ngày

– Phác đồ đơn chất: TS-1: Điều trị hỗ trợ ung thư tụy

TS-1: 40-60mg/m², uống ngày 2 lần, ngày 1-28, mỗi 6 tuần, trong 4 chu kỳ

3.4. Điều trị đích

– Erlotinib: 100mg, uống hàng ngày.

– Phác đồ kết hợp: gemcitabine - erlotinib:

Erlotinib: 100mg, uống hàng ngày.

Gemcitabine: 1.000mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1.

– Larotrectinib*: chỉ định điều trị ung thư tụy có biến đổi gen NTRK, giai đoạn tiến xa hoặc không còn khả năng cắt bỏ.

Liều 100mg uống 2 lần/ngày, đến khi bệnh tiến triển hoặc không chấp nhận được độc tính.

3.5. Điều trị miễn dịch

Pembrolizumab: chỉ định khối u MSI-H hoặc dMMR: liều 200mg chu kỳ 3 tuần.

3.6. Các liệu pháp giảm nhẹ triệu chứng

Ung thư tuyến tụy có thể gây ra các triệu chứng đau, vàng da do tắc nghẽn ống mật.

– Điều trị đau: Ngoài các liệu pháp điều trị đau thông thường có thể tiến hành hủy đám rối thần kinh celiac bằng việc sử dụng một ống nội soi với sự hướng dẫn siêu âm hoặc dưới hướng dẫn của CT. Tiêm một chất hóa học (thường là alcohol) vào đám rối thần kinh celiac - nơi nhận tín hiệu đau từ tụy. Đây là phương pháp giảm đau do ung thư tụy rất tốt.

– Điều trị tắc mật: Đặt stent đường mật trong trường hợp khối u tụy chèn ép gây tắc mật, phương pháp này thường được thực hiện với ống nội soi tiêu hóa, nhưng cũng có thể được thực hiện qua da dưới hướng dẫn của cắt lớp vi tính. Phẫu thuật nối mật ruột nếu không thực hiện được kỹ thuật đặt stent.

4. PHÒNG BỆNH

- Không hút thuốc lá
- Tránh thức ăn nhiều dầu mỡ, nên ăn nhiều hoa quả, rau củ; thể dục thể thao hợp lý.
- Nếu đang làm việc trong môi trường thường xuyên phải tiếp xúc với các chất hóa học như benzidine, beta-naphthylamine, thuốc trừ sâu (DDT), các chất liên quan đến dung môi, xăng dầu... bạn nên tuân thủ nghiêm ngặt các quy tắc an toàn, trang bị đầy đủ đồ bảo hộ khi làm việc, nhằm hạn chế đến mức tối đa mức độ ảnh hưởng của hóa chất đến cơ thể.
- Viêm tụy, tiểu đường cũng là một trong số những yếu tố nguy cơ dẫn tới ung thư tụy. Do đó nếu bạn có tiền sử tiểu đường, viêm tụy cấp hoặc viêm tụy mạn tính, bạn nên thăm khám theo dõi tầm soát định kỳ theo lời khuyên của bác sĩ.

5. THEO DÕI VÀ TIỀN LƯỢNG

- Bệnh nhân sau khi điều trị được tái khám định kỳ 3 tháng/1 lần trong 2 năm đầu và 6 đến 12 tháng trong 3 năm tiếp theo.
- Bệnh nhân được khám lâm sàng, siêu âm, chụp Xquang ngực, chụp cắt lớp vi tính, xét nghiệm chất chỉ điểm khối u CEA, CA 19-9.
- Chỉ định xạ hình xương, chụp cộng hưởng từ sọ não, chụp PET/CT đánh giá tái phát và/hoặc di căn.
- Ung thư tụy là bệnh lý có tiên lượng xấu. Thời gian sống thêm 5 năm của bệnh là 27,1% với bệnh tại chỗ, 10,7% với bệnh tại vùng và 2,4% với trường hợp bệnh di căn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
2. Nguyễn Chấn Hùng (2004). Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản Y học.
3. Mai Trọng Khoa (2014). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang (2019). Hướng dẫn chẩn đoán điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.
5. Bùi Diệu và cs (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học.