



BÁO CÁO CA LÂM SÀNG: TĂNG SẢN THỂ NỐT KHU TRÚ GAN SAU HÓA CHẤT ĐIỀU TRỊ UNG THƯ DẠ DÀY

Appearance of focal nodular hyperplasia after chemotherapy in patient during follow up of gastric cancer

Ngô Thị Ngọc Minh*, Nguyễn Thị Thu Hà*, Trần Đức Huy*,
Trịnh Hà Châu*, Lê Văn Kháng**

SUMMARY

Chemotherapy could induce multiple liver parenchymal and vascular disorder presenting as diffuse or focal lesion. Focal nodular hyperplasia (FNH) – like nodules is benign lesions that should be distinguish to hepatic metastasis because they associate with further interventions and treatments. The main mechanism of the appearance of FNH is Oxaliplatin-induced portal venous injuries called hepatic sinusoid obstruction syndrome (HSOS). Here, we present a case of the development of FNH – like nodule during follow up of gastric carcinoma after adjuvant treatment with XELOX chemotherapy (Oxaliplatin-based chemotherapy).

Keywords: focal nodular hyperplasia like nodule, hepatic sinusoid obstruction syndrome, chemotherapy - induced liver injury

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm độc gan do thuốc gồm các phản ứng xảy ra khi tiếp xúc với hóa chất, trong đó bao gồm các hóa chất điều trị ung thư. Các hóa chất này được sử dụng theo đường tại chỗ hoặc toàn thân. Tổn thương gan do hóa chất điều trị ung thư có thể biểu hiện lan tỏa (viêm gan cấp và mạn, giả xơ gan, gan nhiễm mỡ) hoặc khu trú (biến đổi xoang gan gây các vùng ngấm thuốc không đều, tăng sản thể nốt khu trú) [1]. Tăng sản thể nốt khu trú (focal nodule hyperplasia - FNH) là tổn thương gan lành tính, có cơ chế bệnh sinh chưa rõ ràng, có thể liên quan đến dòng chảy mạch máu trong gan [2]. Việc chẩn đoán phân biệt nốt dạng FNH với nốt thứ phát tại gan rất quan trọng và ý nghĩa trong điều trị. Gần đây, việc sử dụng hóa chất Oxaliplatin trong điều trị ung thư đường tiêu hóa có liên quan đến sự xuất hiện của các nốt tăng sản ở gan đã được báo cáo trong một số trường hợp [3], [4]. Ở Việt Nam, hiện chưa thấy có báo cáo về các ca bệnh này. Vì vậy, trong bài này, chúng tôi xin trình bày về trường hợp bệnh nhân xuất hiện các nốt dạng FNH trong quá trình theo dõi sau phẫu thuật ung thư dạ dày và hóa chất sau mổ 8 chu kỳ với phác đồ XELOX.

II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam, 59 tuổi, tiền sử phẫu thuật mổ mở cắt bán phần dạ dày do ung thư biểu mô tuyến dạ dày 7 năm trước (năm 2016) và được điều trị 8 đợt hóa chất bằng phác đồ XELOX (Xeloda và Oxaliplatin). Ngoài ra, không có tiền sử bệnh lý gan mạn tính, viêm gan, hút thuốc lá. Trước phẫu thuật không thấy tổn thương khu trú trong nhu mô gan, tuy nhiên trong thời gian theo dõi đến tháng 5 năm 2022, bệnh nhân xuất hiện các nốt giảm âm nhu mô gan hai bên trên siêu âm. Tại thời điểm này, chỉ số kháng nguyên biểu mô bào thai (Carcinoembryonic antigen - CEA) tăng nhẹ (5.5ng/ml, giá trị bình thường <3 ng/ml) và định lượng Alpha Fetoprotein (AFP) trong giới hạn bình thường (4.5 ng/ml, giá trị bình thường <7 ng/ml). Trên hình chụp cắt lớp vi tính (CLVT) có tiêm thuốc cản quang cho thấy các nốt đồng tỷ trọng với nhu mô gan trước tiêm, ngấm thuốc mạnh và đồng nhất ở thì động mạch, đồng nhất với nhu mô gan ở thì tĩnh mạch cửa và muộn, tại vị trí hạ phân thùy II, V, VII với đường kính lần lượt 11mm, 8mm, và 16mm (hình 1). Ngoài ra, không thấy dày thành tại vị trí nối dạ dày - ruột, không thấy hạch to ổ bụng.

* Trung tâm Điện quang- Bệnh viện Bạch Mai

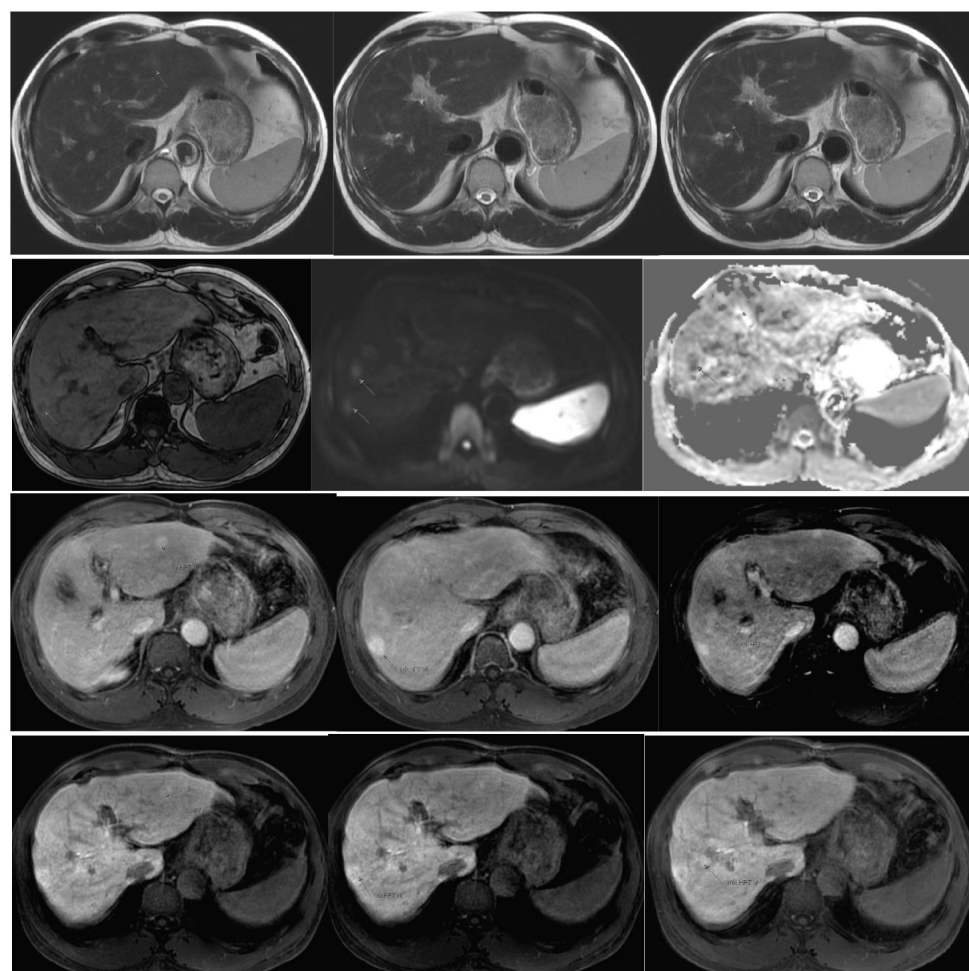
** Bộ môn Chẩn đoán hình ảnh, Trường Đại học Y Hà Nội



Hình 1. Hình chụp CLVT ổ bụng có tiêm vào tháng 5/2022 cho thấy vị trí hạ phân thùy III, V, VII có các nốt ngấm thuốc mạnh thì động mạch, đường kính lần lượt 11mm, 8mm và 16mm.

Các nốt không điển hình của một tổn thương thứ phát tại gan do ung thư đường tiêu hóa hay ung thư biểu mô tuyến của gan, vì vậy, bệnh nhân được chụp cộng hưởng từ (CHT) với thuốc đối quang từ đặc hiệu mô Primovist (hình 2). Trên hình chụp MRI, các nốt tổn thương tăng tín hiệu nhẹ

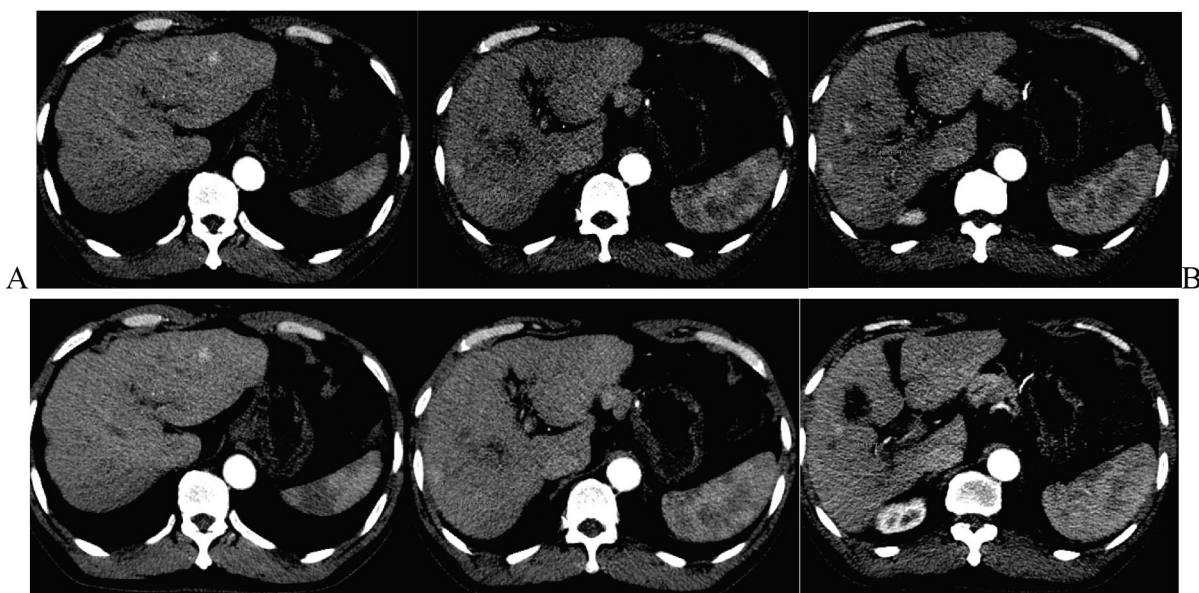
trên T2W, giảm tín hiệu trên T1W, hạn chế khuếch tán nhẹ trên DWI và ADC, sau tiêm ngấm thuốc mạnh và đồng nhất thì động mạch, tĩnh mạch, còn giữ thuốc ở thì gan mật (chụp thì muộn sau tiêm 20 phút). Tính chất ngấm thuốc điển hình của tổn thương loạn sản thể nốt khu trú (FNH).



Hình 2. Hình ảnh CHT của bệnh nhân cho thấy các nốt tổn thương ở vị trí hạ phân thùy III, V, VII tăng tín hiệu nhẹ trên T2W, giảm tín hiệu trên T1W, hạn chế khuếch tán trên DWI/ADC, ngấm thuốc mạnh và đồng nhất thì động mạch, còn giữ thuốc ở thì gan mật, có phần nhỏ không ngấm thuốc ở trung tâm do sẹo xơ mạch ở trung tâm, tính chất điển hình của các nốt loạn sản khu trú (FNH).

Bệnh nhân được theo dõi tiếp và được chụp CLVT kiểm tra lại sau 2 tháng và 4 tháng, thấy các nốt có kích thước không thay đổi, hiện không xuất hiện nốt mới

(hình 3). Các xét nghiệm CEA tăng nhẹ so với ngưỡng bình thường nhưng không thay đổi đáng kể so với tháng 5/2022, giá trị lần lượt 5.34 ng/ml, 5.98 ng/ml.



Hình 3. hình ảnh CLVT có tiêm chụp lại sau theo dõi 2 tháng (hình A) và 4 tháng (hình B), các nốt không thay đổi kích thước và tính chất ngấm thuốc so với hình chụp cũ, không thấy xuất hiện nốt mới.

I. BÀN LUẬN

Chúng tôi trình bày ca lâm sàng xuất hiện các tổn thương nốt dạng FNH tại gan sau điều trị hóa chất toàn thân. Bệnh nhân không có tiền sử bệnh lý gan mạn tính, hút thuốc lá, uống rượu hay sử dụng các thuốc khác và không phát hiện các nốt tổn thương gan trước khi phẫu thuật hay hóa chất. Điều này gợi ý mối liên hệ nhân quả giữa hóa trị và FNH.

FNH là tổn thương lành tính thường gặp thứ hai sau u máu và thường được phát hiện ngẫu nhiên khi siêu âm hoặc chụp CLVT ổ bụng vì lý do khác. Về mặt giải phẫu bệnh, FNH chứa các tế bào gan bình thường được sắp xếp một cách bất thường, các tế bào Kupffer với các ổ nhỏ tăng sinh ống mật. Các ống mật trong nốt hoạt động bình thường nhưng không liên kết với cây đường mật [5]. Trên nền nhu mô gan lành, FNH có thể khó phát hiện trên siêu âm do đồng âm với nhu mô gan, nhưng có thể đánh giá dựa vào hiệu ứng khối như đẩy lùi bao gan, mạch máu lân cận hoặc có viền halo xung quanh do đè đẩy nhu mô gan lành quanh tổn thương. Nhánh mạch

máu ở trung tâm tổn thương có tín hiệu trên siêu âm Doppler cũng là dấu hiệu cần quan tâm. CLVT và CHT với thuốc đối quang từ thông thường Gadoxetic acid cho hình ảnh khối ngấm thuốc đồng nhất thì động mạch và sọ xơ trung tâm ngấm thuốc ở thì muộn. CHT có tiêm thuốc đối quang từ đặc hiệu mô (Primovist) có thể chứng minh được nguồn gốc từ tế bào gan của tổn thương này do thuốc được hấp thu bởi các tế bào gan, những tổn thương không xuất phát từ tế bào gan sẽ không bắt thuốc. Đây được coi là phương pháp có giá trị trong chẩn đoán xác định FNH và phân biệt các nốt khác nhau ở gan [6].

Cơ chế bệnh sinh của nốt dạng FNH nói chung chưa rõ ràng, có thể do thay đổi khu trú trong tưới máu nhu mô gan gây nên đáp ứng tăng sản các tế bào gan. Sử dụng hóa chất, đặc biệt Oxaliplatin làm tổn thương các xoang sinusoid, dẫn đến tăng áp lực tĩnh mạch cửa là nguyên nhân quan trọng dẫn đến sự biến đổi tạo thành các nốt dạng FNH này [5]. Một nghiên cứu đã cho thấy các thay đổi của xoang sinusoid sau hóa trị bao gồm: hội chứng tắc nghẽn xoang gan (hepatic sinusoidal obstructionn

syndrome – HSOS), giãn xoang gan trung tâm tiểu thùy và ứ máu gan được báo cáo với tỷ lệ tương ứng 77.4%, 42.3% và 10.6% ở các bệnh nhân ung thư đại tràng có hóa trị với Oxaliplatin²oxaliplatin (OX. Tổn thương xoang gan mạn tính làm tăng áp lực xoang gan, phá hủy các tiểu tĩnh mạch, tạo thành luồng thông giữa động mạch gan - tĩnh mạch gan dẫn đến tăng tưới máu bất thường quanh các vùng shunt này và tạo thành các nốt tăng sản. Các nốt tăng sản đa tiểu thùy (nốt dạng FNH - FNH - like nodule) thường có kích thước lớn hơn 5mm, thường đa ổ, xuất hiện trung bình 48 tháng sau kết thúc điều trị hóa chất [7]. Trong các trường hợp này, FNH thường có kích thước nhỏ hơn so với các nốt FNH thông thường, 42% có thể tăng kích thước trong quá trình theo dõi với thời gian theo dõi trung bình 29 tháng. Do đó khoảng cách từ sau hóa trị đến khi xuất hiện tổn thương càng dài, khi xuất hiện các nốt dạng FNH trên CLVT, CHT có thể dễ dàng loại trừ là các tổn thương thứ phát. Trên CHT, các nốt này thường ngấm thuốc mạnh thì động mạch, đồng tín hiệu/tỷ trọng với nhu mô gan thì tĩnh mạch cửa hoặc thì muộn. Sẹo xơ trung tâm quan sát được trong <50% số ca. Chẩn đoán xác định được với hình ảnh CHT có thuốc đối quang từ đặc hiệu mô gan, trên thì gan mật, các nốt đồng/tăng tín hiệu so với nhu mô gan xung quanh. Ngấm thuốc dạng mảng ngoại vi với trung tâm kém ngấm thuốc cũng gặp trong 50% các trường hợp⁷.

Các tổn thương giàu mạch khác ở gan như u tuyến gan (hepatic adenoma), ung thư biểu mô tế bào gan (hepatocellular carcinoma) và di căn giàu mạch cần phải được đặt ra trong chẩn đoán phân biệt với nốt dạng FNH. Di căn gan giàu mạch thường gặp trong các trường hợp u thần

kinh nội tiết (u tiểu đảo tụy, u carcinoid, u tế bào ưa crom), ung thư biểu mô thận, ung thư biểu mô tuyến giáp, u nguyên bào nuôi hoặc u hắc tố... Đối với các ung thư biểu mô xuất phát từ dạ dày hay đại tràng thường là các nốt nghèo mạch, ngấm thuốc kém sau tiêm thuốc tương phản [8].

Việc chẩn đoán phân biệt tổn thương lành tính và di căn gan sau điều trị ung thư có ý nghĩa rất quan trọng trong điều trị cũng như tiên lượng bệnh. Hầu hết các nốt thứ phát sẽ xuất hiện trong 2 năm đầu sau điều trị ung thư. Trên bệnh nhân của chúng tôi có tiền sử ung thư dạ dày này, các nốt giàu mạch xuất hiện trong gan sau điều trị hóa chất 7 năm sẽ không hướng tới tổn thương thứ phát và điều này đã được chứng minh bằng hình ảnh chụp CHT có sử dụng thuốc đối quang từ đặc hiệu mô. Các bác sĩ chẩn đoán hình ảnh cần phải hiểu mối liên hệ giữa hóa chất (đặc biệt Oxaliplatin) với sự xuất hiện của các nốt tăng sản khu trú ở gan để tránh chẩn đoán nhầm với tổn thương thứ phát gây nên các quyết định sinh thiết hay điều trị hóa chất toàn thân không cần thiết.

II. KẾT LUẬN

Sự biến đổi nhu mô gan sau điều trị hóa chất toàn thân hay tại chỗ rất đa dạng, có thể biểu hiện lan tỏa hoặc khu trú. Sử dụng ngày càng nhiều các phác đồ hóa trị có chứa Oxaliplatin kèm theo tăng nguy cơ tổn thương nhu mô và mạch máu ở gan, đặc biệt là xuất hiện các nốt dạng FNH. Chụp CHT tiêm thuốc đối quang từ đặc hiệu mô gan cũng là một phương pháp chẩn đoán xác định các trường hợp này, nhằm tránh được các thủ thuật sinh thiết, phẫu thuật không cần thiết hoặc điều trị hóa chất do hướng đến tổn thương thứ phát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Zhou H, Wang YXJ, Lou H yan, Xu X jun, Zhang M ming. Hepatic Sinusoidal Obstruction Syndrome Caused by Herbal Medicine: CT and MRI Features. *Korean J Radiol.* 2014;15(2):218-225. doi:10.3348/kjr.2014.15.2.218
2. Rubbia-Brandt L, Lauwers GY, Wang H, et al. Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. *Histopathology.* 2010;56(4):430-439. doi:10.1111/j.1365-2559.2010.03511.x
3. De Wert LA, Huisman SA, Imani F, et al. Appearance of Focal Nodular Hyperplasia after Chemotherapy in Two Patients during Follow-Up of Colon Carcinoma. *Case Rep Surg.* 2021;2021:6676109. doi:10.1155/2021/6676109

4. Donadon M, Di Tommaso L, Roncalli M, Torzilli G. Multiple focal nodular hyperplasias induced by oxaliplatin-based chemotherapy. *World J Hepatol.* 2013;5(6):340-344. doi:10.4254/wjh.v5.i6.340
5. Vassallo L, Fasciano M, Fortunato M, Orcioni GF, Vavala' T, Regge D. Focal nodular hyperplasia after oxaliplatin-based chemotherapy: A diagnostic challenge. *Radiol Case Rep.* 2022;17(6):1858-1865. doi:10.1016/j.radcr.2022.03.020
6. Chất tương phản MRI - PRIMOVIST: Vai trò trong chẩn đoán thương tổn gan | Hội Điện Quang và Y Học Hạt Nhân. Published April 1, 2017. Accessed April 15, 2023. <https://radiology.com.vn/bao-cao-khoa-hoc/chat-tuong-phan-mri-primovist-vai-tro-trong-chan-doan-thuong-ton-gan-n232.html>
7. Vernuccio F, Dioguardi Burgio M, Barbiera F, et al. CT and MR imaging of chemotherapy-induced hepatopathy. *Abdom Radiol N Y.* 2019;44(10):3312-3324. doi:10.1007/s00261-019-02193-y
8. Ozaki K, Higuchi S, Kimura H, Gabata T. Liver Metastases: Correlation between Imaging Features and Pathomolecular Environments. *RadioGraphics.* 2022;42(7):1994-2013. doi:10.1148/rg.220056

TÓM TẮT

Tổn thương gan do hóa chất điều trị ung thư có thể biểu hiện lan tỏa hoặc khu trú. Tổn thương dạng tăng sản thể nốt khu trú tại gan (FNH – like nodule) là tổn thương lành tính cần phải phân biệt với thứ phát bởi vì điều này ảnh hưởng đến các can thiệp hay điều trị sau đó. Cơ chế chính của sự xuất hiện các nốt này là do sự biến đổi mạch máu ở gan do Oxaliplatin và được gọi là hội chứng tắc nghẽn xoang sinusoid. Trong bài báo này, chúng tôi xin trình bày ca lâm sàng bệnh nhân xuất hiện các nốt dạng FNH sau điều trị ung thư biểu mô tuyến dạ dày và hóa chất với phác đồ XELOX (phác đồ có chứa Oxaliplatin).

Từ khóa: Tăng sản thể nốt khu trú, hội chứng tắc nghẽn xoang gan, tổn thương gan do hóa chất

Người liên hệ: Ngô Thị Ngọc Minh. Email: dr.wind2020@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/04/2023. Ngày nhận phản biện: 25/04/2023. Ngày chấp nhận đăng: 10/05/2023