

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ QUỐC PHÒNG
VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

ĐÀO ĐỨC TIẾN

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ
UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN BẰNG PHƯƠNG PHÁP
TẮC MẠCH XẠ TRỊ VỚI HẠT VI CẦU GẮN YTIRIUM-90**

Chuyên ngành: **Nội Tiêu Hóa**

Mã số: **62 72 01 43**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Hà Nội – 2018

CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI
VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

Người hướng dẫn khoa học:

1. GS. TS. Mai Hồng Bằng
2. PGS. TS. Nguyễn Tiến Thịnh

Phản biện 1: PGS. TS. Nguyễn Quốc Dũng

Phản biện 2: PGS. TS. Trần Việt Tú

Phản biện 3: PGS. TS. Lê Ngọc Hà

L luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Viện
vào hồi: giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Quốc Gia
2. Thư viện Viện NCKH Y Dược lâm sàng 108

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô (UTBM) tế bào gan là một trong những loại ung thư phổ biến nhất ở nước ta cũng như các nước khác trên thế giới với nhiều phương pháp điều trị khác nhau trong đó phẫu thuật là phương pháp điều trị tốt nhất nhưng chỉ áp dụng cho 25-30% số trường hợp vì bệnh thường phát hiện muộn trên nền gan xơ nên làm hạn chế chỉ định phẫu thuật. Tắc mạch hóa chất là một phương pháp điều trị tạm thời cơ bản cho các trường hợp UTBM tế bào gan không còn chỉ định phẫu thuật, tuy nhiên tỷ lệ hoại tử hoàn toàn khối u thấp và để nâng cao kết quả cần thực hiện lại nhiều lần, làm tăng chi phí điều trị. Tắc mạch xạ trị (TMXT) với đồng vị phóng xạ Yttrium-90 là một phương pháp can thiệp qua động mạch sử dụng đồng vị phóng xạ đưa trực tiếp vào khối u qua động mạch nuôi nhằm tập trung tại chỗ liều chiếu xạ cao, đồng thời hạn chế tổn thương nhu mô gan lành. Từ những năm 1990, TMXT được triển khai ở một số nước tiên tiến và năm 2002 được FDA chấp thuận trong điều trị ung thư gan tại Mỹ. Ở Việt Nam, phương pháp điều trị này được tiến hành lần đầu tiên tại bệnh viện TWQĐ 108 vào tháng 10 năm 2013, sau đó tiếp tục được triển khai tại một số bệnh viện lớn khác với kết quả ban đầu rất khả quan. Tuy nhiên cho đến nay chưa có công trình khoa học nào đánh giá toàn diện tính an toàn và hiệu quả của kỹ thuật TMXT khi áp dụng ở Việt Nam. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài: ***“Đánh giá kết quả điều trị UTBM tế bào gan bằng phương pháp tắc mạch xạ trị với hạt vi cầu gắn Yttrium-90”***

1. Mục tiêu của đề tài

1.1. Đánh giá kết quả điều trị UTBM tế bào gan bằng phương pháp TMXT với hạt vi cầu gắn Yttrium-90.

1.2. Nhận xét tác dụng không mong muốn và biến chứng sau điều trị UTBM tế bào gan bằng phương pháp TMXT với hạt vi cầu gắn Yttrium-90.

2. Đóng góp mới của luận án

Đây là công trình nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam đánh giá tương đối toàn diện tính an toàn và hiệu quả của một phương pháp điều trị mới được áp dụng trong điều trị UTBM tế bào gan ở nước ta, đó là phương pháp TMXT với hạt vi cầu gắn Yttrium-90. Kết quả cho thấy đây là

phương pháp có hiệu quả cao với tỷ lệ đáp ứng lâm sàng 88,5%; đáp ứng AFP 55,2%; tỷ lệ đáp ứng tổng thể khối u tại thời điểm 3 tháng là 50,0% và tại thời điểm 6 tháng là 55,8%; thời gian sống tổng thể trung bình đạt $27,5 \pm 2,9$ tháng và thời gian sống không tiến triển đạt $11,4 \pm 9,6$ tháng và khá an toàn với hội chứng sau tắc mạch chủ yếu ở mức độ nhẹ và chỉ diễn ra tối đa 2 ngày sau can thiệp, tỷ lệ biến chứng thấp (3,8%) và không có tử vong liên quan đến can thiệp.

3. Bộ cụ luận án

Luận án gồm 139 trang, gồm: Đặt vấn đề và mục tiêu nghiên cứu (2 trang), tổng quan tài liệu (37 trang), đối tượng và phương pháp nghiên cứu (26 trang), kết quả nghiên cứu (35 trang), bàn luận (36 trang), kết luận (2 trang) và kiến nghị (1 trang).

Luận án có 48 bảng, 10 biểu đồ, 24 ảnh.

Luận án có 172 tài liệu tham khảo, trong đó 18 tài liệu tiếng Việt và 154 tài liệu tiếng Anh.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Dịch tễ học UTBM tế bào gan trên thế giới và Việt Nam

UTBM tế bào gan là một trong những loại ung thư thường gặp nhất trên thế giới. Tỷ lệ mắc khác nhau giữa các khu vực và các nước do liên quan đến yếu tố nguy cơ mà rõ rệt nhất là nhiễm virus viêm gan B và virus viêm gan C mạn tính. Việt Nam nằm trong số các quốc gia có tần suất mắc bệnh cao nhất thế giới (> 20 trường hợp/100.000) và là nguyên nhân tử vong do ung thư đứng hàng đầu.

1.2. Chẩn đoán UTBM tế bào gan

Hiện nay trên thế giới có nhiều đồng thuận hướng dẫn về chẩn đoán UTBM tế bào gan như hướng dẫn của Hội nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ (*American Association for the study of Liver Disease-AASLD*), Hội nghiên cứu gan học châu Âu (*European Association for the study of the Liver-EASL*), Hội gan mật Nhật Bản (*Japan Society of Hepatology-JSH*), Hội gan mật châu Á Thái Bình Dương (*Asian Pacific Association for the study*

of the Live-APASL)... Các hướng dẫn đồng thuận này đều nhấn mạnh vai trò của một số yếu tố sau:

- Các dấu ấn sinh học: có 3 dấu ấn giúp xác chẩn UTBM tế bào gan, đồng thời đã được đưa vào quy trình sàng lọc nhóm nguy cơ cao nhằm phát hiện sớm bệnh, đó là AFP, AFP-L3 và DCP.

- Chẩn đoán hình ảnh: bao gồm siêu âm (siêu âm B-mode, siêu âm Doppler, siêu âm cản âm), chụp cắt lớp vi tính đa dãy 3 thì, chụp cộng hưởng từ với chất đối quang từ.

- Chẩn đoán tế bào học hay mô bệnh học: hiện nay chọc hút tế bào hay sinh thiết gan trong chẩn đoán UTBM tế bào gan chỉ đặt ra khi xét nghiệm dấu ấn sinh học và chẩn đoán hình ảnh không rõ.

1.3. Đánh giá giai đoạn UTBM tế bào gan

Hiện nay có hơn 40 hệ thống phân chia giai đoạn UTBM tế bào gan. Về cơ bản các hệ thống đánh giá giai đoạn này kết hợp nhiều yếu tố như chức năng gan, tình trạng sức khỏe chung của người bệnh, gánh nặng khối u, hiệu quả điều trị. Việc áp dụng hệ thống nào cho phù hợp tùy thuộc vào từng tình huống cụ thể (yếu tố nguy cơ, thời điểm được chẩn đoán...). Tuy nhiên, hệ thống giai đoạn BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) được đánh giá là toàn diện nhất, có năng lực mạnh nhất trong phân tầng và tiên lượng thời gian sống và là hệ thống duy nhất cung cấp phương pháp điều trị cụ thể cho từng giai đoạn. Vì vậy, đây là hệ thống phân chia giai đoạn được sử dụng phổ biến hiện nay, đặc biệt trong các thử nghiệm lâm sàng điều trị UTBM tế bào gan.

1.4. Các phương pháp điều trị UTBM tế bào gan

Trong UTBM tế bào gan, ngoài yếu tố gánh nặng khối u, xơ gan cũng là một yếu tố nguy cơ tử vong và làm cản trở chỉ định điều trị. Vì vậy, điều trị UTBM tế bào gan khá phức tạp, phải tính toán cộng hợp yếu tố u gan, mức độ xơ gan, thể trạng người bệnh và cần sự hiệp đồng chặt chẽ của nhiều chuyên khoa. Mặt khác, sự lựa chọn phương pháp điều trị cũng phải phù hợp cho từng giai đoạn bệnh (theo hệ thống giai đoạn BCLC). Các phương pháp điều trị cụ thể là:

- Điều trị triệt căn (cắt gan, ghép gan, tiêu hủy khu trú qua da) áp dụng cho UTBM tế bào gan giai đoạn BCLC rất sớm và sớm (chiếm 30% số trường hợp).

- Điều trị giảm nhẹ (các biện pháp can thiệp qua đường động mạch, điều trị hệ thống) áp dụng cho giai đoạn BCLC trung gian và tiến triển (chiếm khoảng 50% số trường hợp).

- Điều trị triệu chứng, chăm sóc hỗ trợ áp dụng cho bệnh nhân (BN) giai đoạn cuối, chiếm khoảng 20% số trường hợp.

- Điều trị đa mô thức: Kết hợp hóa tắc mạch với các phương pháp tiêu hủy tại chỗ hoặc điều trị hệ thống như sử dụng thuốc ức chế tăng sinh mạch hoặc thuốc kích thích miễn dịch. Đây đang là xu hướng điều trị hiện nay và tương lai sau này.

1.5. TMXT với Yttrium-90 trong điều trị UTBM tế bào gan

1.5.1. Khái niệm về TMXT

TMXT (*Radioembolization - RE*) là một phương pháp can thiệp qua đường động mạch sử dụng đồng vị phóng xạ (*radioisotope*) đưa trực tiếp vào khối u qua một catheter được đặt vào đúng động mạch nuôi khối u nhằm tập trung tại chỗ liều chiếu xạ đồng thời hạn chế tổn thương nhu mô gan lành. TMXT qua đường động mạch (*Transarterial radioembolization - TARE*) còn được gọi là xạ trị chiếu trong chọn lọc (*Selective internal radiation therapy - SIRT*).

Có nhiều đồng vị phóng xạ được sử dụng trong phương pháp TMXT điều trị UTBM tế bào gan như Iod-131, Rhenium-188, Yttrium-90, Holmium-166 trong đó Yttrium-90 là đồng vị phóng xạ được sử dụng phổ biến nhất hiện nay.

1.5.2. Đặc tính sinh lý của Yttrium-90

Yttrium-90 là chất bức xạ beta được sản xuất bằng cách bắn phá neutron vào nguyên tố Yttrium-89 trong lò phản ứng hạt nhân. Yttrium-90 chỉ phát bức xạ beta và phân rã thành Zirconium-90 (^{90}Zr) ổn định, thời gian bán rã 64,2 giờ (2,67 ngày). Năng lượng phát xạ bức xạ beta trung bình là 0,9367MeV (tối đa là 2,27MeV); khả năng đâm xuyên trong mô trung bình là 2,5mm và tối đa là 11mm. Chính nhờ mức năng lượng và

khả năng đâm xuyên như vậy nên Yttrium-90 có thể áp dụng điều trị cho các trường hợp UTBM tế bào gan (nhất là khối u kích thước lớn) với 94% năng lượng bức xạ được giải phóng trong vòng 11 ngày.

Trong điều trị, Yttrium-90 được gắn với hạt vi cầu (nhựa hoặc thủy tinh) để đưa qua động mạch đến giường mao mạch khối u gan. Hạt vi cầu nhựa có kích thước trung bình $35\mu\text{m}$ ($20\text{-}60\mu\text{m}$), tỷ trọng thấp hơn so với hạt vi cầu thủy tinh ($1,6\text{g/mL}$ so với $3,29\text{g/mL}$), do vậy để đạt được hiệu quả liều điều trị cần sử dụng một lượng hạt nhựa lớn hơn nhiều, từ đó gây hiệu quả tắc mạch cao hơn (40-80 triệu hạt nhựa mang Yttrium-90 tạo ra năng lượng 3GBq so với chỉ 1,2 triệu hạt thủy tinh). Ngoài ra, tỷ trọng của hạt vi cầu nhựa cũng khá tương đồng với $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ cho nên test $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ trước điều trị rất hữu ích để đánh giá shunt gan-phổi. Chính vì vậy, hạt vi cầu nhựa gắn Yttrium-90 được sử dụng phổ biến hơn trong phương pháp TMXT điều trị UTBM tế bào gan.

1.5.3. Cơ chế tác động của TMXT trong điều trị UTBM tế bào gan

TMXT với hạt vi cầu gắn Yttrium-90 gây hoại tử khối ung thư gan do sự kết hợp tác dụng của chất phóng xạ cùng với tác nhân tắc mạch (hạt vi cầu) làm thiếu máu nuôi dưỡng khối u, cụ thể như sau:

* *Tác dụng của dòng vi phóng xạ Yttrium-90:* Bức xạ beta do dòng vi phóng xạ Yttrium-90 phát ra có năng lượng cao sẽ phá hủy và làm hoại tử trực tiếp khối u gan, đồng thời gây tổn thương mạch máu trong khối u, tạo vi huyết khối và xơ hóa mạch dẫn đến thiếu máu nuôi dưỡng cục bộ tế bào ung thư gan.

* *Tác dụng của hạt vi cầu:* Hạt vi cầu (đường kính $>20\mu\text{m}$, có thể lên đến $60\mu\text{m}$) không chỉ có chức năng mang dòng vi phóng xạ Yttrium-90 mà còn có tác dụng gây tắc nghẽn các mao động mạch, từ đó giảm dòng máu nuôi khối u và hậu quả góp phần làm hoại tử khối u gan.

1.5.4. Áp dụng lâm sàng

TMXT được lựa chọn trước hết cho BN UTBM tế bào gan không còn chỉ định phẫu thuật hay can thiệp tiêu hủy khối u khu trú qua da. TMXT có thể được xem xét thay thế cho TACE ở những BN đáp ứng đầy đủ các tiêu chí cho TACE theo hệ thống giai đoạn BCLC, đặc biệt TMXT nên

được xem xét lựa chọn ở các đối tượng có huyết khối phân nhánh TMC với tiên lượng thời gian sống thêm > 3 tháng và điểm tổng trạng (ECOG) ≤ 2 .

Hai chống chỉ định tuyệt đối của phương pháp TMXT là có shunt gan - phổi lớn (> 20%) và khả năng cao trào ngược hạt phóng xạ vào các động mạch cấp máu nuôi dưỡng dạ dày ruột, tụy tạng, những yếu tố có thể gây ra các biến chứng nguy hiểm cho người bệnh như viêm phổi xạ trị và viêm loét đường tiêu hóa.

1.5.5. Hiệu quả lâm sàng và biến chứng

Kết quả các nghiên cứu trên thế giới cho thấy TMXT là phương pháp an toàn và có hiệu quả trong điều trị UTBM tế bào gan. Ngoài ra, nhiều nghiên cứu có đối chứng còn ghi nhận phương pháp này cho hiệu quả đáp ứng khối u tốt hơn, trong khi độc tính gan và toàn thân thấp hơn so với hóa tắc mạch truyền thống. Tuy nhiên hiệu quả về sống thêm lâu dài cần được tiếp tục khẳng định. Ở nước ta mới chỉ có một số cơ sở y tế bắt đầu triển khai phương pháp này và chưa có một công trình nào đánh giá đáp ứng và kết quả sống lâu dài của BN UTBM tế bào gan được điều trị bằng phương pháp TMXT với hạt vi cầu gắn Yttrium-90.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Gồm 52 BN được chẩn đoán xác định UTBM tế bào gan, điều trị nội trú tại Bệnh viện TWQĐ 108. Thời gian nghiên cứu từ tháng 10/2013 đến tháng 09/2017.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn BN

BN mới được chẩn đoán UTBM tế bào gan bằng tế bào học và/hoặc mô bệnh học; hoặc dựa trên các hướng dẫn đồng thuận quốc tế (khối u gan kích thước trên 2cm trên nền xơ gan, có hình ảnh tăng sinh mạch điển hình trên chụp CLVT có tiêm thuốc cản quang hoặc chụp CHT tiêm thuốc đối quang từ) hoặc BN đã được chẩn đoán UTBM tế bào gan nhưng thất bại và/hoặc tái phát sau các phương pháp điều trị khác đã áp dụng (phẫu thuật, tiêu hủy khu trú qua da, hóa tắc mạch), cùng với các tiêu chí sau:

- Điểm tổng trạng (ECOG) 0-2; chức năng gan Child-Pugh A hoặc B.
- Không có huyết khối toàn bộ thân TMC, không có di căn ngoài gan.
- Shunt lưu thông hoạt tính phóng xạ lên phổi <20% trên xạ hình ^{99m}Tc MAA.
- Không có bệnh nặng kết hợp (suy tim, suy thận, suy hô hấp...).
- BN đồng ý tham gia nghiên cứu bằng văn bản.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- UTBM tế bào gan giai đoạn sớm theo hệ thống phân chia giai đoạn Barcelona (BCLC), ung thư thể lan tỏa hoặc thể nốt với ≥ 9 khối u.
- Có dấu hiệu suy gan, hủy hoại tế bào gan (enzym transaminase tăng trên 5 lần so với giới hạn cao nhất của bình thường).
- Chống chỉ định liên quan đến can thiệp mạch như suy thận (creatinin máu > 176,8 $\mu\text{mol/L}$), rối loạn đông máu (tỷ lệ prothrombin < 60%; tiểu cầu < 50 G/L); đang chảy máu tiêu hóa do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản; đang có bệnh não gan kèm theo.
- Có tắc nghẽn đường mật; đã xạ trị vào vùng gan trước đó; phụ nữ có thai hoặc cho con bú.
- BN bỏ dở quá trình điều trị, không hợp tác hoặc không tuân thủ qui trình theo dõi.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu, can thiệp không đối chứng, theo dõi dọc.

2.2.2. Phương tiện nghiên cứu

Hạt vi cầu nhựa gắn Yttrium-90 (SIR-Spheres) của hãng Sirtex Medical Limited, Sydney, Australia; đóng lọ 5ml với khoảng 40-80 triệu hạt, hoạt tính phóng xạ là 3 GBq/lọ (50Bq/hạt), đã được cấp phép nhập khẩu vào Việt Nam (giấy phép nhập khẩu số 7629/BYT - TB - CT ký ngày 28/11/2011).

2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.3.1. Chuẩn bị BN: Thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng (chụp CLVT 320 dãy 3 thì đánh giá chính xác thể tích khối u cần điều trị, thể tích gan

lành, các nguồn mạch nuôi khối u, tình trạng xâm lấn mạch máu, di căn ngoài gan).

2.2.3.2 Tiến hành kỹ thuật: Kỹ thuật TMXT được thực hiện theo một quy trình thống nhất cho tất cả các BN nghiên cứu, bao gồm 05 bước:

- Chụp mạch trước điều trị: đánh giá chính xác các nguồn mạch nuôi khối u (nhánh động mạch gan và các nhánh động mạch bàng hệ từ cơ quan lân cận) cũng như đánh giá khả năng di chuyển của hạt phóng xạ vào các cơ quan có nguồn cấp máu từ động mạch thân tạng. Tắc mạch dự phòng khi cần thiết.

- Chụp xạ hình đánh giá shunt gan-phổi: Sử dụng test Albumin gắn Technitium-99m để đánh giá lượng phóng xạ đi qua gan lên phổi (shunt gan-phổi) cũng như sự phân phối tương đối của ^{99m}Tc -MAA (cũng là SIR-Spheres) giữa khối u và nhu mô gan bình thường.

- Tính toán liều phóng xạ Yttrium-90: theo phương pháp partition model.

- Bơm đồng vị phóng xạ Yttrium-90 vào khối u gan.

- Chụp PET/CT sau can thiệp 4-6 giờ: đánh giá sự phân tán dược chất phóng xạ tại khối u gan cũng như sự bắt giữ phóng xạ ngoài gan.

2.2.3.3. Theo dõi sau can thiệp:

- Theo dõi hội chứng sau tắc mạch.

- Theo dõi các biến chứng của can thiệp.

- Theo dõi định kỳ 1-3 tháng sau can thiệp: đánh giá điểm tổng trạng; công thức máu; chức năng gan; AFP huyết thanh; chụp CLVT ổ bụng 3 thì đánh giá thay đổi kích thước và tính chất khối u gan mục tiêu, tình trạng huyết khối TMC, xác định khối u tái phát và di căn ngoài gan.

Khi phát hiện tổn thương còn sót hoặc tái phát, tùy theo đặc điểm tổn thương trên chẩn đoán hình ảnh, tình trạng toàn thân cũng như chức năng gan để lựa chọn phương pháp điều trị tiếp theo, cụ thể như sau:

- + Với khối u gan mục tiêu: Tại thời điểm 3 tháng nếu khối u hoại tử hoặc tỷ lệ thu nhỏ kích thước chỉ đạt < 50% và tại thời điểm từ 6 tháng trở đi khối u không đạt hoại tử hoàn toàn hoặc tiến triển thêm sẽ tiến hành điều trị bổ sung. Phương pháp điều trị bổ sung là TMXT lần 2 hoặc hóa

tắc mạch. Nếu khối u gan giảm kích thước, phù hợp điều trị cắt gan, BN sẽ được giải thích để chuyển phẫu thuật.

+ Với khối u gan tái phát: Tại bất kỳ thời điểm theo dõi nếu phát hiện tái phát tại chỗ hoặc xuất hiện khối u mới sẽ lập kế hoạch điều trị ngay. Phương pháp điều trị tùy thuộc vào kích thước, số lượng u tái phát.

+ Trường hợp bệnh tiến triển (tái phát nhiều khối lan tỏa, huyết khối tiến triển, di căn ngoài gan), chức năng gan kém (Child-Pugh C), BN sẽ được điều trị chăm sóc giảm nhẹ và theo dõi thời gian sống toàn bộ.

- Theo dõi thời gian sống toàn bộ và tỷ lệ sống còn tại các thời điểm.

2.3. Các chỉ tiêu nghiên cứu

2.3.1. Các thông số lâm sàng và cận lâm sàng của BN trước điều trị

- *Lâm sàng:*

- + Tuổi, giới, các yếu tố nguy cơ.
- + Các phương pháp đã điều trị.
- + Triệu chứng cơ năng, thực thể.
- + Tổng trạng BN theo chỉ số ECOG.

- *Các xét nghiệm cận lâm sàng:*

- + Xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu, đông máu.
- + AFP huyết thanh: chia 3 mức độ: bình thường ($\leq 20\text{ng/mL}$), tăng (20 - 200ng/mL) và tăng cao ($> 200\text{ng/mL}$).
- + Đánh giá chức năng gan theo Child-Pugh.

- *Các thông số khối u dựa trên chẩn đoán hình ảnh:* Vị trí, kích thước, hình thái, tình trạng huyết khối TMC, thông động-tĩnh mạch.

- *Giai đoạn bệnh:* theo Okuda và BCLC.

- *Kết quả mô bệnh:* độ biệt hóa tế bào (cao, vừa, thấp).

2.3.2. Các thông số về kỹ thuật can thiệp

- Số nguồn mạch nuôi u.

- Tỷ lệ shunt gan phổi (%).

- Tỷ lệ phân bố phóng xạ của khối u/gan lành (tỷ lệ T/N).

- Liều phóng xạ Yttrium-90 (GBq).

- Các mức độ can thiệp TMXT.

- Phương pháp can thiệp điều trị bổ sung khối u gan mục tiêu.

- Phương pháp điều trị khi bệnh tiến triển.

2.3.3. Chỉ tiêu lâm sàng, xét nghiệm máu và biến chứng sau can thiệp

- Diễn biến lâm sàng, xét nghiệm máu sau can thiệp

+ Hội chứng sau tắc mạch.

+ Các chỉ số xét nghiệm công thức máu, enzym gan, chức năng gan, thận tại thời điểm 1-2 ngày và 4-6 tuần sau can thiệp.

- *Biến chứng sau can thiệp*: Viêm phổi do tia xạ, viêm túi mật do tia xạ, viêm loét dạ dày – tá tràng do tia xạ, viêm tụy cấp do tia xạ, suy gan cấp, suy thận cấp, áp xe hoá khối u, xuất huyết tiêu hoá trên...

- *Tử vong liên quan đến kỹ thuật*.

2.3.4. Chỉ tiêu về kết quả điều trị

* *Đáp ứng lâm sàng*: đánh giá tại thời điểm 1 và 3 tháng sau điều trị, dựa vào triệu chứng chủ quan của người bệnh. Đáp ứng lâm sàng chia 3 mức độ: Đáp ứng tốt lên, không đáp ứng, đáp ứng xấu đi

* *Đáp ứng sinh học AFP*: đánh giá tại thời điểm 1 và 3 tháng sau can thiệp: giảm, không đổi, tăng so với trước điều trị. Đánh giá đáp ứng AFP với các BN có tăng AFP trước điều trị (> 20 ng/mL).

* *Đáp ứng khối u gan mục tiêu*: Đáp ứng khối u gan mục tiêu (khối u nhận điều trị TMXT) được đánh giá theo RECIST (2010) tại thời điểm 3, 6, 9, 12 tháng sau can thiệp, gồm: đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, khối u ổn định, khối u tiến triển

* *Đáp ứng huyết khối TMC*: Đánh giá theo tiêu chí mRECIST (2010), gồm: đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng không hoàn toàn/huyết khối ổn định, huyết khối tiến triển.

* *Đáp ứng tổng thể* (đáp ứng u mục tiêu, đáp ứng huyết khối TMC và xuất hiện tổn thương mới) theo tiêu chí mRECIST và RECIST (2010), gồm: đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh ổn định, bệnh tiến triển.

2.3.5. Các chỉ tiêu về tái phát, di căn, thời gian sống thêm và tử vong

* *Đánh giá tái phát khối u tại các thời điểm thống kê*: gồm tái phát tại chỗ hoặc tái phát khối mới, hoặc cả hai.

* *Đánh giá di căn ngoài gan tại các thời điểm thống kê*

* *Đánh giá tỷ lệ và thời gian sống tại các thời điểm thống kê*

- Thời gian sống không tiến triển bệnh (*progression-free survival*) (tính bằng tháng).

- Thời gian sống toàn bộ (*overall survival*) (tính bằng tháng).

- Tỷ lệ sống còn (*survival rate*).

* *Đánh giá tỷ lệ tử vong và nguyên nhân tử vong.*

2.4. Phân tích và xử lý số liệu: theo phép toán thống kê phù hợp.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm LS, CLS của BN nghiên cứu trước điều trị

3.1.1. Đặc điểm tuổi, giới: Tuổi trung bình $60,7 \pm 11,6$; 96,2% mắc bệnh ≥ 40 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 9:1.

3.1.2. Các yếu tố nguy cơ: viêm gan B (75,0%), viêm gan C (1,9%), đồng nhiễm cả viêm gan B, C (3,8%), nghiện rượu (3,8%), viêm gan kết hợp nghiện rượu (1,9%). Không rõ yếu tố nguy cơ (13,5%).

3.1.3. Điều trị trước khi nhận vào nghiên cứu: Chưa điều trị gì (82,7%), can thiệp qua da (9,6%), hóa tắc mạch truyền thống (7,7%).

3.1.4. Một số triệu chứng lâm sàng

- Triệu chứng cơ năng thường gặp nhất là đau vùng gan (80,8%), theo sau là mệt mỏi (82,7%) và sụt cân (55,8%). Gan to là triệu chứng thực thể chủ yếu, chiếm 88,5%.

- Điểm tổng trạng ECOG 1 điểm 71,2%; 2 điểm 23,1%.

3.1.5. Một số xét nghiệm cận lâm sàng

- Các chỉ số transaminase trước điều trị: AST : $67,2 \pm 36,2$ U/L; ALT : $51,4 \pm 37,0$ U/L; Bilirubin: $16,0 \pm 7,9$ $\mu\text{mol/L}$. Các chỉ số bạch cầu, hồng cầu, huyết sắc tố, tiểu cầu trong giới hạn bình thường

- Tỷ lệ BN có AFP bình thường là 44,3%; AFP tăng cao trên 200ng/mL là 36,5%. Giá trị trung bình: $3402,8 \pm 100052,5$ ng/mL.

3.1.6. Phân chia giai đoạn bệnh và chức năng gan

- Giai đoạn bệnh: Okuda I/II là 92,3%/7,7%; BCLC B/C là 28,8%/71,2%.

- Chức năng gan: Child-Pugh A/B 7 điểm là 92,3%/7,7%.

Bảng 3.8. Một số đặc điểm khối u gan trước điều trị

Đặc điểm khối u gan		Số BN (n = 52)	Tỷ lệ (%)
Vị trí	Thùy phải	43	82,7
	Thùy trái	5	9,6
	Thùy phải + trái	4	7,7
Số lượng u	1	32	61,5
	2	9	17,3
	≥ 3	11	21,2
Hình thái u	Thể khối đơn độc	32	61,5
	Thể khối có vệt tinh	14	27,0
	Thể nốt/đa ổ khu trú	6	11,5
Độ biệt hóa tế bào u (n = 38)	Biệt hóa cao	10	26,3
	Biệt hóa vừa	25	65,8
	Biệt hóa thấp	3	7,9
Nhóm kích thước u (cm)	< 5	2	3,8
	5 - 10	24	46,2
	>10	26	50,0
Huyết khối TMC	Vp0/Vp2/Vp3/Vp4	28,8%/32,7%/30,8%/7,7%	
Thông động-TM	Độ 0/Độ 1	82,7%/17,3%	
Kích thước u trung bình (cm)	9,8 ± 3,0		

Phần lớn BN UTBM tế bào gan có khối u ở thùy phải (82,7%), thể khối đơn độc (61,5%), kích thước u ≥ 5cm (92,5%) với kích thước trung bình 9,8 ± 3,0 cm và mức độ biệt hóa vừa (65,8%).

71,2% BN có huyết khối TMC (trong đó Vp2 là 32,7%; Vp3 là 30,8% và Vp4 là 7,7%) và 9 BN (17,3%) có thông động-tĩnh mạch độ 1.

3.2. Một số đặc điểm về kỹ thuật can thiệp

- 52 BN với tổng cộng 52 lần can thiệp TMXT.

- Mức độ can thiệp tắc mạch: hạ phân thùy (7,7%); phân thùy (25,0%); thùy phải/thùy trái (32,7%); hạ phân thùy và phân thùy (25%); hạ phân thùy và thùy (5,8%), phân thùy và thùy (3,8%).

- Số nguồn mạch can thiệp: 1 nguồn (67,3%), 2 nguồn (32,7%).

- Tỷ lệ shunt gan-phổi là $5,4 \pm 2,9\%$, tỷ số T/N là $8,2 \pm 7,8$ và liều Yttrium-90 là $1,4 \pm 0,4$ (GBq).

- Điều trị bổ sung vào khối u mục tiêu (khối u đã được TMXT): Hóa tắc mạch với hạt vi cầu (DEB-TACE) (9,6%), TMXT (1,9%), phẫu thuật cắt gan (1,9%).

- Điều trị khi bệnh tiến triển (tái phát u mới, xuất hiện tổn thương mạch máu mới, di căn xa): Hóa tắc mạch với hạt vi cầu (DEB-TACE) (21,2%), đốt nhiệt cao tần (RFA) (7,7%), chăm sóc giảm nhẹ (21,2%).

3.3. Diễn biến lâm sàng và biến chứng sau can thiệp

3.3.1. Hội chứng sau tắc mạch: Đau vùng gan 26,9% (chủ yếu mức độ nhẹ 92,6%). Sốt 5,8% (trong đó sốt cao 33,3%). Mệt mỏi 17,3%. Nôn, buồn nôn 7,7%. Các triệu chứng này chỉ diễn ra trong 1-2 ngày đầu sau can thiệp.

3.3.2. Biến đổi các chỉ số xét nghiệm

- Các chỉ số công thức máu có biến đổi 1-2 ngày và 4-6 tuần sau can thiệp nhưng giá trị trung bình đều nằm trong giới hạn bình thường.

- Các chỉ số AST, ALT và bilirubin tăng có ý nghĩa sau can thiệp 1-2 ngày nhưng hồi phục ở thời điểm xét nghiệm 4-6 tuần sau điều trị.

- Các chỉ số albumin và prothrombin giảm sau can thiệp nhưng vẫn nằm trong giới hạn bình thường và hồi phục ở thời điểm 4-6 tuần.

- Không có trường hợp nào suy thận cấp sau can thiệp.

3.3.3. Biến chứng sau can thiệp

Trong 52 lần can thiệp TMXT gặp 1 trường hợp viêm phổi do tia xạ (1,9%) và 1 trường hợp xuất huyết tiêu hóa do loét hành tá tràng (1,9%). Không có trường hợp nào tử vong liên quan đến can thiệp.

3.4. Các chỉ tiêu về kết quả điều trị

3.4.1. Đáp ứng lâm sàng: Đa số đáp ứng lâm sàng tốt lên (88,5% ở thời điểm 1 tháng và 78,8% ở thời điểm 3 tháng). Không có đáp ứng xấu đi sau 3 tháng theo dõi.

3.4.2. Đáp ứng sinh học AFP

32,7% và 34,6% số BN giảm nồng độ AFP huyết thanh sau điều trị 1 và 3 tháng. Trong số 29 BN tăng AFP trước điều trị, sau 1 tháng can thiệp đáp ứng AFP thấy được ở 58,6% và sau 3 tháng là 55,2% số BN.

3.4.3. Đáp ứng khối u gan mục tiêu

Bảng 3.22. Thay đổi kích thước khối u gan mục tiêu tại các thời điểm

Kích thước khối u gan	Trước ĐT (n = 52)	3 tháng (n = 52)	6 tháng (n = 43)	9 tháng (n = 34)	12 tháng (n = 24)
Kích thước u trung bình (cm)	9,8 ± 3,0	7,4 ± 3,0	6,1 ± 2,8	5,2 ± 2,2	4,7 ± 2,7
p		< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Kích thước u trung bình giảm dần theo thời gian, từ 9,8 ± 3,0 cm trước điều trị, xuống 6,1 ± 2,8 cm tại thời điểm 6 tháng và 4,7 ± 2,7 cm tại thời điểm 12 tháng, p < 0,001.

Bảng 3.23. Tỷ lệ đáp ứng khối u gan mục tiêu tại các thời điểm

Đáp ứng u gan mục tiêu	3 tháng (n = 52)		6 tháng (n = 43)		9 tháng (n = 34)		12 tháng (n = 24)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Đáp ứng hoàn toàn	8	15,4	11	25,6	10	29,4	10	41,7
Đáp ứng 1 phần	18	34,6	21	48,8	16	47,1	11	45,8
Khối u ổn định	26	50,0	11	15,6	8	23,5	1	4,2
Khối u tiến triển	0		0		0		2	8,3

Tỷ lệ đáp ứng khối u (đáp ứng hoàn toàn và một phần) tại thời điểm 3, 6, 9, 12 tháng lần lượt 50,0%; 74,4%; 76,5% và 87,5%. Có 2 BN (8,3%) u tiến triển phát hiện tại thời điểm 12 tháng.

3.4.4. Đáp ứng huyết khối TMC

Bảng 3.25. Tỷ lệ đáp ứng huyết khối TMC tại các thời điểm

Đáp ứng huyết khối TMC	3 tháng (n = 37)		6 tháng (n = 31)		9 tháng (n = 25)		12 tháng (n = 16)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Đáp ứng hoàn toàn	7	18,9	5	16,1	5	20,0	5	31,3
Đáp ứng không hoàn toàn/huyết khối ổn định	28	75,5	24	77,4	17	68,0	8	50,0
Huyết khối tiến triển	2	5,4	2	6,5	3	12,0	3	18,7

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn huyết khối TMC tại thời điểm 3, 6, 9, 12 tháng lần lượt là 18,9%; 16,1%; 20,0% và 31,3%.

3.4.5. Đáp ứng tổng thể

- Tỷ lệ đáp ứng tổng thể hoàn toàn cho UTBM tế bào gan được điều trị TMXT tại thời điểm 3, 6, 9, 12 tháng lần lượt là 13,5%; 20,9%; 17,6% và 25,0%. Có 17,3% BN tiến triển bệnh sau 3 tháng, tăng lên 41,7% tại thời điểm 12 tháng

- Hiệu quả đáp ứng tổng thể liên quan có ý nghĩa đến kích thước khối u ($>$ hoặc $\leq 10\text{cm}$) nhưng không liên quan đến số lượng, hình thái và độ biệt hóa tế bào u; nồng độ AFP huyết thanh và giai đoạn bệnh (Chid-Pugh, Okuda và BCLC), $p > 0,05$.

3.5. Kết quả lâu dài sau điều trị

3.5.1. Tình trạng tái phát, di căn và tử vong

- Tỷ lệ tái phát khối u mới tại thời điểm theo dõi 3, 6, 12, 24 tháng lần lượt là 13,5%; 23,2%; 29,2% và 20,0%. 1 BN (chiếm 4,2%) tái phát u tại chỗ tại thời điểm theo dõi 12 tháng.

- Di căn ngoài gan phát hiện ở 3 BN (chiếm 5,8%) tại thời điểm 3 tháng và 2 BN (chiếm 4,7%) tại thời điểm 6 tháng. Vị trí di căn ngoài gan hay gặp nhất là phổi (15,4%).

- Có 22 BN tử vong (chiếm 42,3%), không có tử vong trong vòng 6 tháng; 17,3% tử vong trong vòng 6-12 tháng; 15,4% tử vong trong vòng 12-24 tháng và 9,6% tử vong thời gian > 24 tháng. Nguyên nhân tử vong hay gặp nhất là bệnh gan tiến triển giai đoạn cuối (chiếm 90,9%).

3.5.2. Kết quả sống thêm lâu dài

- Thời gian sống không tiến triển bệnh (PFS) đạt trung bình $11,4 \pm 9,6$ tháng và thời gian sống toàn bộ (OS) đạt trung bình $27,5 \pm 2,9$ tháng. Tỷ lệ sống còn toàn bộ sau 6 tháng, 1 năm, 2 năm, 3 năm và 4 năm lần lượt là 88,0%; 69,8%; 52,2%; 46,4% và 17,4%.

- Thời gian sống không tiến triển bệnh có liên quan đến kích thước u gan, tình trạng tăng AFP huyết thanh và giai đoạn bệnh theo Okuda.

- Thời gian sống tổng thể trung bình và tỷ lệ sống còn tại các thời điểm theo dõi không khác nhau có ý nghĩa giữa nhóm BN đã được can thiệp điều trị trước so với nhóm BN mới chẩn đoán, $p > 0,05$.

- Tăng AFP trước điều trị, kích thước u gan > 10cm, thông động-tĩnh mạch và huyết khối TMC là yếu tố liên quan ý nghĩa đến thời gian sống tổng thể và tỷ lệ sống sót ở BN UTBM tế bào gan.

- Thời gian sống tổng thể trung bình giảm dần theo mức độ xuất hiện huyết khối TMC, từ $30,5 \pm 4,1$ tháng ở nhóm Vp2 xuống $13,8 \pm 2,0$ tháng ở nhóm Vp3 và $11,7 \pm 1,4$ tháng ở nhóm Vp4, trong đó khác biệt có ý nghĩa thấy rõ giữa nhóm huyết khối Vp3 so với nhóm Vp2, $p < 0,05$.

- Giai đoạn bệnh theo Okuda, BCLC, đáp ứng sớm AFP huyết thanh và u gan sau can thiệp là những yếu tố có ý nghĩa dự báo thời gian sống tổng thể sau điều trị.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm LS, CLS của đối tượng nghiên cứu trước can thiệp TMXT

4.1.1. Đặc điểm một số triệu chứng LS và xét nghiệm máu trước điều trị

52 BN UTBM tế bào gan chọn vào nghiên cứu đa phần đã có biểu hiện lâm sàng: 82,7% mệt mỏi, 80,8% đau vùng gan, 55,8% sụt cân, 55,8% chán ăn và có 88,5% khám phát hiện gan to trên lâm sàng. Kết quả này phù hợp với kết quả của các nghiên cứu khác trong nước.

Đánh giá mức độ hoạt động thể chất thông qua điểm ECOG thì chỉ 3 BN (chiếm 5,7%) là 0 điểm, còn lại 71,2% là 1 điểm và 23,1% là 2 điểm. Các xét nghiệm máu gồm công thức máu, sinh hóa máu đều nằm trong giới hạn bình thường, ngoại trừ giá trị trung bình enzym gan tăng nhẹ trước điều trị (AST là 67,2 U/L, ALT là 51,4 U/L). Đa số BN trong nghiên cứu có chức năng gan Child-Pugh A (92,3%), Child-Pugh B 7 điểm chiếm 7,7%, tương tự như cách chọn BN của các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trên thế giới sử dụng phương pháp TMXT.

4.1.2. Xét nghiệm AFP huyết thanh

Giá trị trung bình của AFP là $3402,8 \pm 100052,5$ ng/mL, giá trị trung vị 49,1 ng/mL (3,3-839,8). Có 44,3% số BN có nồng độ AFP huyết thanh không tăng, ngưỡng AFP tăng > 200ng/mL gặp ở 36,5% số BN. Một số

nghiên cứu cho thấy mức tăng AFP có liên quan đến kích thước u và giai đoạn bệnh.

4.1.3. Một số đặc điểm hình thái u gan trước điều trị

Đặc điểm hình thái u gan là một trong những yếu tố quan trọng để xét chỉ định điều trị. Phần lớn số BN UTBM tế bào gan có khối u ở thùy phải (chiếm 82,7%), thể khối đơn độc (chiếm 61,5%), kích thước $u \geq 5$ cm (chiếm 96,2%). Kích thước khối u trung bình là $9,8 \pm 3,0$ cm. Sử dụng phân loại mức độ huyết khối TMC của Hội nghiên cứu ung thư gan Nhật Bản năm 2003, 28,8% BN không có huyết khối TMC (Vp0), còn lại 71,2% có huyết khối ở các mức độ khác nhau (Vp2 là 32,7%; Vp3 là 30,8% và Vp4 là 7,7%).

38 BN được xác chẩn UTBM tế bào gan bằng kết quả mô bệnh học, trong đó chủ yếu gặp mức độ biệt hóa tế bào cao và vừa (26,3% và 65,8%, theo thứ tự), chỉ có 7,9% mức độ biệt hóa tế bào thấp.

4.1.4. Đánh giá giai đoạn trước điều trị

Đa số BN UTBM tế bào gan có chức năng gan ở phân mức Child-Pugh A (92,3%); giai đoạn Okuda I (92,3%) và giai đoạn C theo hệ thống BCLC (71,2%).

4.2. Một số chỉ số về kỹ thuật can thiệp TMXT và điều trị bổ sung

4.2.1. Số lần và mức độ can thiệp tưới mạch

Trong 52 lần can thiệp TMXT, can thiệp thông qua động mạch thùy (phải hoặc trái) được thực hiện ở 32,7% số BN, can thiệp chọn lọc mức động mạch phân thùy, hạ phân thùy, kết hợp hạ phân thùy và phân thùy chiếm tỷ lệ thấp hơn (25,0%; 7,7% và 25,0% theo thứ tự).

32,7% số BN được bơm được chất phóng xạ Yttrium-90 qua 02 nguồn động mạch nuôi các khối u gan.

4.2.2. Đánh giá shunt gan-phổi và liều Yttrium-90

100% BN có shunt gan-phổi trong phạm vi từ 1% đến 11%, mức shunt gan-phổi trung bình $5,4 \pm 2,9\%$. Chúng tôi chủ động loại ra khỏi nghiên cứu những đối tượng có shunt gan-phổi $> 20\%$ để giảm thiểu tối đa nguy cơ viêm phổi xạ trị nặng dẫn đến tử vong. Tỷ số T/N trung bình là $8,2 \pm 7,8$ (trung vị 5,3), trong đó thấp nhất là 1,9 và lớn nhất là 39,0.

Liều Yttrium-90 trung bình là $1,4 \pm 0,4$ GBq, trong đó liều cao nhất là 2,56 GBq, liều thấp nhất là 0,45 GBq.

4.2.3. Điều trị bổ sung vào khối u gan mục tiêu

Rất khó có thể đạt hoại tử hoàn toàn khối u gan sau một lần can thiệp qua đường động mạch nhất là khi khối u gan có kích thước lớn với nhiều nguồn nuôi. Không những thế, trong can thiệp TMXT, liều phóng xạ Yttrium-90 cần phải điều chỉnh (giảm liều) theo mức độ shunt gan phổi cũng như còn tùy thuộc vào chức năng gan và thể trạng chung của người bệnh. Do đó, đánh giá sau điều trị, phát hiện tổn thương còn sót và lập kế hoạch điều trị bổ sung vào phần u chưa hoại tử là rất quan trọng để đạt được hoại tử hoàn toàn khối u.

Trong nghiên cứu có 6/52 BN (11,5%) hoại tử khối u không hoàn toàn sau lần can thiệp TMXT đầu tiên được điều trị bổ sung (1 BN làm TMXT lần 2, 5 BN làm hóa tắc mạch với hạt vi cầu) và 1 BN (1,9%) khối u thu nhỏ kích thước, phù hợp với chỉ định cắt gan và được chuyển phẫu thuật. Thực tế hiện nay tại nhiều trung tâm phẫu thuật gan mật trên thế giới, TMXT được coi như phương pháp cầu nối trước ghép gan hoặc như là một phương pháp tân hỗ trợ trước phẫu thuật cắt gan.

4.2.4. Điều trị khi bệnh tiến triển (tái phát u mới, xuất hiện tổn thương mạch máu mới, di căn ngoài gan)

Có 4 BN (7,7%) tái phát khối u mới với kích thước nhỏ < 5cm được chỉ định điều trị đốt sóng cao tần (tổng 5 lần đốt); 11 BN (21,2%) tái phát u mới có kích thước lớn > 5 cm hoặc nhiều u với nguồn mạch nuôi rõ được can thiệp hóa tắc mạch với hạt vi cầu tái hóa chất (tổng 15 lần can thiệp) và 11 BN (21,2%) có huyết khối TMC tiến triển (từ phân nhánh nhỏ lan sang phân nhánh lớn hơn) và/hoặc xuất hiện tổn thương mạch máu mới được điều trị chăm sóc giảm nhẹ. Vẫn biết việc điều trị kết hợp như vậy sẽ ảnh hưởng một phần đến đánh giá hiệu quả điều trị của phương pháp TMXT nhưng không thể không tiến hành vì vấn đề đạo đức và thực tế nhiều nghiên cứu đã chứng minh điều trị kết hợp can thiệp qua da, liệu pháp đích với Sorafenid hay tăng cường miễn dịch sẽ làm tăng hiệu quả kiểm soát khối u của phương pháp can thiệp nội mạch trong đó có TMXT.

4.3. Diễn biến lâm sàng, một số chỉ số xét nghiệm máu và biến chứng sớm sau can thiệp

4.3.1. Hội chứng sau tắc mạch

Đau vùng gan gặp ở 26,9% BN, mệt mỏi gặp ở 17,3% BN, sốt gặp ở 5,8% và buồn nôn, nôn gặp ở 7,7% số BN. Các triệu chứng này chỉ xảy ra ở mức độ nhẹ và chỉ diễn ra tối đa 2 ngày sau can thiệp. Như vậy, các triệu chứng của hội chứng sau tắc mạch của phương pháp điều trị UTBM tế bào gan bằng TMXT có tỷ lệ và mức độ biểu hiện thấp hơn so với phương pháp tắc mạch hóa chất (so sánh với kết quả nghiên cứu của Lê Văn Trường (2006) và Thái Doãn Kỳ (2015)), đã mang lại cảm giác dễ chịu và nâng cao chất lượng cuộc sống hơn cho người bệnh ung thư gan. Đây cũng là một trong những tiêu chí quan trọng trong xu thế điều trị ung thư trên thế giới hiện nay và tương lai sau này.

4.3.2. Thay đổi một số chỉ số xét nghiệm máu và biến chứng sau can thiệp

- Biến đổi các chỉ số xét nghiệm máu sau can thiệp: các chỉ số công thức máu, sinh hóa chức năng gan, chức năng thận và tỷ lệ Prothrombin thay đổi sau can thiệp 1-2 ngày nhưng vẫn nằm trong khoảng giới hạn bình thường và dần hồi phục về giá trị ban đầu 4-6 tuần sau can thiệp. Tồn thương gan (thể hiện enzym gan tăng) là biểu hiện thường gặp trong tuần đầu sau can thiệp (giá trị trung bình AST tăng từ 67,2 lên 106,6U/L; ALT tăng từ 51,4 lên 73,1U/L, $p < 0,001$) nhưng sau đó về dần giá trị ngưỡng ban đầu.

- Trong 53 lần can thiệp, chúng tôi gặp 1 trường hợp biến chứng viêm phổi do tia xạ (1,9%) và 1 trường hợp xuất huyết tiêu hóa cấp tính do loét hành tá tràng (1,9%), không có trường hợp nào bị bệnh gan do phóng xạ (RILD), viêm túi mật cấp, suy thận cấp hay viêm tụy cấp sau can thiệp. Các trường hợp biến chứng đều được xử trí nội khoa ổn định và không có trường hợp nào tử vong liên quan đến kỹ thuật can thiệp. Như vậy, TMXT là phương pháp an toàn khi áp dụng điều trị cho BN UTBM tế bào gan giai đoạn trung gian và tiến triển.

4.4. Hiệu quả điều trị của phương pháp TMXT

4.4.1. Đáp ứng lâm sàng sau can thiệp

Các triệu chứng lâm sàng đều được cải thiện tốt ở đa số BN UTBM tế bào gan trong nghiên cứu (88,5% ở thời điểm 1 tháng và 78,8% ở thời điểm 3 tháng). Không có trường hợp nào đáp ứng xấu đi sau 3 tháng theo dõi. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như các nghiên cứu về tắc mạch hóa chất truyền thống.

4.4.2. Đáp ứng sinh học AFP sau can thiệp

Trên 52 BN UTBM tế bào gan có 32,7% số trường hợp giảm hàm lượng AFP huyết thanh tại 1 tháng và tỷ lệ tăng lên 34,6% sau 3 tháng; 44,2% không thay đổi hàm lượng AFP và tăng AFP thể hiện khối u chưa được kiểm soát tốt, xuất hiện u mới hoặc di căn gặp ở 21,2% BN.

Đánh giá riêng phần nhóm BN UTBM tế bào gan có tăng AFP trước điều trị (n = 29), chúng tôi nhận thấy 58,6% BN đạt được đáp ứng AFP tại thời điểm 1 tháng.

4.4.3. Đáp ứng khối u gan mục tiêu sau can thiệp

Kích thước u gan trung bình của nhóm BN nghiên cứu giảm dần theo thời gian từ $9,8 \pm 3,0$ cm trước điều trị xuống $6,1 \pm 2,8$ cm tại thời điểm 6 tháng và $4,7 \pm 2,7$ cm tại thời điểm 12 tháng. Mức giảm có ý nghĩa tại các thời điểm theo dõi so với trước điều trị ($p < 0,001$).

Sử dụng tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng khối u rắn RECICL (2010): tỷ lệ đáp ứng khối u mục tiêu tại thời điểm 3 tháng là 50,0% (đáp ứng hoàn toàn 15,4% và đáp ứng 1 phần 34,6%), tại thời điểm 6 tháng là 74,4% (đáp ứng hoàn toàn 25,6% và đáp ứng 1 phần 48,8%) và đặc biệt không trường hợp nào bệnh tiến triển trong vòng 12 tháng theo dõi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với kết quả đáp ứng khối u khi áp dụng hóa tắc mạch điều trị UTBM tế bào gan của Lê Văn Trường (2006), Thái Doãn Kỳ (2015) nhưng khá phù hợp với các kết quả điều trị TMXT trên thế giới của Kulik K. và CS (2008), Hilgard P. và CS (2010), Mazzaferro V. và CS (2013) và Garin E. và CS (2015).

4.4.4. Đáp ứng huyết khối TMC sau điều trị

Giảm tổn thương huyết khối TMC là một ưu điểm vượt trội của phương pháp TMXT trong điều trị UTBM tế bào gan giai đoạn tiến triển như kết quả nghiên cứu của Pracht M. và CS (2012), Mazzaferro V. và CS (2013) và Garin E. và CS (2015) đã chỉ ra. Kết quả nghiên cứu của chúng

tôi cũng cho thấy điều tương tự như các nghiên cứu nêu trên, đó là 18,9% BN đạt đáp ứng hoàn toàn huyết khối TMC tại thời điểm 3 tháng và 16,1% tại thời điểm 6 tháng. Đồng thời cũng ghi nhận tỷ lệ cao BN huyết khối TMC không tiến triển thêm (75,7% tại thời điểm 3 tháng và 77,4% tại thời điểm 6 tháng).

4.4.5. Đáp ứng tổng thể UTBM tế bào gan sau điều trị

Tỷ lệ đáp ứng tổng thể hoàn toàn (đánh giá theo tiêu chí mRESIST và REICL năm 2010) tại thời điểm 3, 6, 9, 12 tháng lần lượt là 13,5%; 20,9%; 17,6% và 25,0%; đáp ứng một phần tương ứng là 36,5%; 34,9%; 38,2% và 33,3%. Tỷ lệ BN có bệnh tiến triển tăng dần theo thời gian theo dõi từ 17,3% tại thời điểm 3 tháng; 25,6% tại thời điểm 6 tháng tăng lên 41,7% tại thời điểm 12 tháng chủ yếu là do xuất hiện của tổn thương mới (chỉ có 2 BN khối u gan mục tiêu tiến triển tại thời điểm theo dõi 12 tháng). Tỷ lệ đáp ứng tổng thể trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi tương đối phù hợp với kết quả của nhiều nghiên cứu trên thế giới đã công bố.

4.5. Kết quả lâu dài sau điều trị

4.5.1. Kết quả tái phát, di căn và tử vong

Trong thiết kế nghiên cứu, chúng tôi đánh giá tình trạng tái phát tại các thời điểm theo dõi dựa vào hình ảnh chụp cắt lớp vi tính gan mật 3 thì. Kết quả ghi nhận: 1 BN (4,2%) tái phát u tại chỗ ở thời điểm theo dõi 12 tháng, thấp hơn nhiều so với tỷ lệ tái phát u tại chỗ của các nghiên cứu điều trị UTBM tế bào gan bằng hóa tác mạch. Tỷ lệ tái phát khối u mới tại thời điểm theo dõi 3, 6, 12, 24 tháng lần lượt là 13,5%; 23,2%; 29,2% và 20,0%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu khác, cho thấy khả năng tái phát UTBM tế bào gan sau điều trị là rất cao, ngay cả khi đã phẫu thuật cắt gan.

Di căn UTBM tế bào gan là một trong những yếu tố tiên lượng xấu đến thời gian sống của BN, thường gặp nhất là di căn phổi, xương và hạch ổ bụng. Trong 52 BN có 9 trường hợp di căn (chiếm 17,3%), trong đó 8 trường hợp (chiếm 15,4%) di căn phổi, 1 trường hợp (chiếm 1,9%) di căn xương, không phát hiện BN nào di căn nhiều vị trí.

Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu có 22 BN tử vong (chiếm 42,3%), trong đó không có tử vong trong 6 tháng; 17,3% tử vong trong 6-12 tháng; 15,4% tử vong trong 12-24 tháng và 9,6% tử vong > 24 tháng. Nguyên nhân tử vong hay gặp nhất là bệnh gan tiến triển giai đoạn cuối (90,9%). Có 2 BN (9,1%) tử vong do suy chức năng gan - hôn mê gan. Ngoài ra không có BN nào tử vong do nguyên nhân xuất huyết tiêu hóa, vỡ khối u hoặc đột tử... Kết quả về nguyên nhân tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi không khác biệt so với các nghiên cứu khác.

4.5.2. Thời gian sống sau điều trị TMXT

Đánh giá thời gian sống sau can thiệp chúng tôi thu được kết quả: thời gian sống không tiến triển bệnh (PFS) là $11,4 \pm 9,6$ tháng, thời gian sống toàn bộ (OS) là $27,5 \pm 2,9$ tháng, thời gian sống dài nhất đạt 47,8 tháng. Tỷ lệ sống tại thời điểm 6 tháng, 1, 2, 3 và 4 năm lần lượt là 88,0%; 69,8%; 52,2%; 46,4% và 17,4%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đối phù hợp với kết quả của Garin E. và CS (2015), Floridi C. và CS (2017). Theo chúng tôi, kết quả này là khả quan khi so sánh với điều trị triệu chứng, chăm sóc giảm nhẹ cũng như với kết quả của các nghiên cứu trong nước về điều trị hóa tác mạch cho UTBM tế bào gan. Mặc dù kết quả sống lâu dài còn phụ thuộc vào khâu tuyển chọn đầu vào nhưng kết quả tích cực về sống thêm của các BN trong nghiên cứu cho thấy tính hiệu quả của phương pháp TMXT cùng với vai trò của các phương pháp điều trị bổ sung.

4.5.3. Một số yếu tố tiên lượng thời gian sống của BN UTBM tế bào gan điều trị TMXT

Với phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố có khả năng dự báo tiên lượng sống lâu dài cho BN UTBM tế bào gan, hầu hết các nghiên cứu đều ghi nhận giai đoạn bệnh, mức độ xơ gan theo Child-Pugh, hàm lượng AFP huyết thanh và một số đặc điểm u gan (kích thước u, thể khối hay thể nốt/đa ổ khu trú, xâm lấn mạch...) là những yếu tố quan trọng nhất giúp tiên lượng thời gian sống của BN. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự, tăng AFP huyết thanh trước điều trị, kích thước u gan > 10cm, thông động-tĩnh mạch và có huyết khối TMC là yếu tố liên quan

có ý nghĩa đến thời gian sống tổng thể trung bình và tỷ lệ sống còn ở BN UTBM tế bào gan, trong đó đáng chú ý là mức độ xuất hiện huyết khối TMC là yếu tố tiên lượng rất xấu, với thời gian sống trung bình của các nhóm Vp3, Vp4 chỉ đạt 11,7-13,8 tháng. Kết quả sống lâu dài khá tốt đối với các BN có u gan thể khối, kích thước không quá lớn, không có thông động-tĩnh mạch, giai đoạn Okuda I, BCLC B với thời gian sống trung bình có thể đạt xấp xỉ 30 tháng và tỷ lệ sống sau 2 năm đạt trên 50%.

Ngoài ra chúng tôi còn thấy đáp ứng sớm u gan và đáp ứng AFP huyết thanh sau can thiệp có liên quan đến kết quả sống lâu dài. Vì vậy có thể sử dụng các thông số này như là những yếu tố dự báo tích cực đến kết quả sống lâu dài của các BN UTBM tế bào gan được điều trị TMXT.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu ứng dụng phương pháp TMXT với hạt vi cầu gắn Yttrium-90 điều trị 52 BN UTBM tế bào gan tại bệnh viện TWQĐ 108 từ tháng 10/2013 đến tháng 09/2017, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Kết quả điều trị UTBM tế bào gan bằng phương pháp TMXT với hạt vi cầu gắn Yttrium-90

1.1. TMXT với hạt vi cầu gắn Yttrium-90 cho tỷ lệ đáp ứng lâm sàng, AFP huyết thanh và đáp ứng khối u cao sau can thiệp:

- + 88,5% số BN cải thiện tốt triệu chứng lâm sàng
- + AFP huyết thanh đạt đáp ứng ở 55,2% số BN tại thời điểm 3 tháng sau điều trị

+ Kích thước u gan trung bình giảm từ $9,8 \pm 3,0$ cm trước điều trị xuống còn $4,7 \pm 2,7$ cm sau 12 tháng điều trị, $p < 0,001$.

+ Tỷ lệ đáp ứng huyết khối TMC tại thời điểm 3, 6 tháng là 94,6% và 93,5%, trong đó đáp ứng hoàn toàn là 18,9% và 16,1%, theo thứ tự.

+ Tỷ lệ đáp ứng tổng thể khối u tại thời điểm 3 tháng là 50,0%, trong đó đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng 1 phần lần lượt là 13,5% và 36,5%.

+ Tỷ lệ đáp ứng tổng thể khối u tại thời điểm 6 tháng là 55,8%, trong đó đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng 1 phần lần lượt là 20,9% và 34,9%.

1.2. TMXT với hạt vi cầu gắn Yttrium-90 cho kết quả tốt về sống thêm lâu dài sau điều trị:

- + Thời gian sống tổng thể trung bình là $27,5 \pm 2,9$ tháng.
- + Thời gian sống không tiến triển bệnh là $11,4 \pm 9,6$ tháng.
- + Tỷ lệ sống còn sau 1 năm, 2, 3 và 4 năm lần lượt là 69,8%; 52,2%; 46,4% và 17,4%.

+ Thời gian và tỷ lệ sống còn có liên quan đến một số yếu tố tiên lượng trước điều trị là kích thước khối u gan $> 10\text{cm}$; tăng AFP huyết thanh; giai đoạn bệnh theo Okuda và BCLC; tình trạng và mức độ huyết khối TMC; mức độ thông động tĩnh mạch.

+ Đáp ứng u gan và AFP huyết thanh sau điều trị là các yếu tố dự báo tích cực kết quả sống lâu dài sau điều trị.

2. Tác dụng không mong muốn và biến chứng của phương pháp TMXT với hạt vi cầu gắn Yttrium-90 trong điều trị UTBM tế bào gan

+ Các triệu chứng của hội chứng sau tắc mạch là đau vùng gan, sốt, mệt mỏi và nôn, buồn nôn gặp với tỷ lệ thấp, lần lượt là 26,9%; 5,8%; 17,3%; 7,7%.

+ Các chỉ số AST, ALT và bilirubin tăng có ý nghĩa sau can thiệp 1-2 ngày nhưng hồi phục ở thời điểm xét nghiệm 4-6 tuần sau điều trị.

+ Các chỉ số albumin và prothrombin giảm có ý nghĩa sau can thiệp nhưng vẫn nằm trong giới hạn bình thường và hồi phục ở thời điểm 4-6 tuần.

+ Tỷ lệ biến chứng thấp trong đó có 01 trường hợp viêm phổi do tia xạ (1,9%) và 01 trường hợp xuất huyết tiêu hóa do loét hành tá tràng (1,9%).

+ Không có tử vong liên quan đến kỹ thuật can thiệp.

KIẾN NGHỊ

1. BN UTBM tế bào gan giai đoạn tiến triển và giai đoạn trung gian nhưng thất bại với phương pháp hóa tác mạch truyền thống cần được xem xét chỉ định điều trị TMXT với hạt vi cầu gắn Yttrium-90.

2. Kết quả sống lâu dài của BN UTBM tế bào gan phụ thuộc vào một số yếu tố tiên lượng trước điều trị, vì vậy cần cân nhắc chỉ định điều trị ở mỗi BN cụ thể để đảm bảo tối ưu giữa lợi ích và chi phí.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC
ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN**

1. Đào Đức Tiến, Mai Hồng Bằng, Nguyễn Tiến Thịnh (2018), “Kết quả điều trị 52 ca ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp tắc mạch xạ trị với hạt vi cầu gắn Yttrium-90”, *Tạp chí Y Dược lâm sàng* 108, 13 (1), tr. 39-46.

2. Đào Đức Tiến, Mai Hồng Bằng, Nguyễn Tiến Thịnh (2018), “Độ an toàn của kỹ thuật tắc mạch xạ trị với hạt vi cầu gắn Yttrium-90 trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan”, *Tạp chí Y Dược lâm sàng* 108, 13 (1), tr. 20-27.