

Các yếu tố tiên lượng thời gian sống còn sau phẫu thuật cắt gan điều trị ung thư biểu mô tế bào gan

Predictive factors of overall survival after liver resection for hepatocellular carcinoma

Nguyễn Đình Song Huy, Bành Trung Hiếu

Bệnh viện Chợ Rẫy

Tóm tắt

Mục tiêu: Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến sống còn toàn bộ (Overall Survival - OS) của các bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) có phương pháp điều trị đầu tiên là phẫu thuật cắt gan. **Đối tượng và phương pháp:** Hồi cứu 1704 bệnh nhân UTBMTBG có phương pháp điều trị đầu tiên là phẫu thuật cắt gan tại Khoa U gan, Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 01/2015 đến tháng 12/2019. Các bệnh nhân này được theo dõi đến tháng 06/2021, với thời gian theo dõi ít nhất là 18 tháng, nhiều nhất là 78 tháng. Tình trạng nhiễm virus viêm gan, mức độ AFP và nhiều yếu tố bệnh lý học được phân tích đơn biến dựa trên kiểm định log-rank và phân tích đa biến dựa trên mô hình hồi qui Cox để xác định các yếu tố ảnh hưởng đến OS, và phân tích dựa trên mô hình hồi qui logistic để xác định các yếu tố tiên lượng sống còn. **Kết quả:** Phân tích đơn biến cho thấy mức độ AFP, xâm nhập mạch máu, số lượng u, kích thước u, dạng mô học, phân độ Edmonson-Steiner, hoại tử u, di căn ngoài gan có thể lấy được và mức độ cắt gan có liên quan đến OS. Phân tích đa biến dựa trên mô hình hồi qui Cox cho thấy số lượng u là yếu tố tiên lượng độc lập đối với OS. **Kết luận:** Đối với các bệnh nhân UTBMTBG có phương pháp điều trị đầu tiên là phẫu thuật cắt gan, nồng độ AFP, số lượng u, kích thước u, dạng mô học, độ mô học theo Edmonson-Steiner, hoại tử trong u, xâm nhập mạch máu, các u di căn có thể lấy được trong lúc phẫu thuật, mức độ cắt gan, có liên quan đến OS, trong đó số lượng u là yếu tố tiên lượng độc lập.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan, phẫu thuật cắt gan, sống còn toàn bộ.

Summary

Objective: To analyze several factors affecting Overall Survival (OS) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) of whom liver resection was first treatment. **Subject and method:** 1704 HCC patients who underwent liver resection as first treatment at Liver Tumor Department, Cho Ray Hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam between January 2015 and December 2019 were enrolled in a retrospective study. Those patients were followed up until June 2021, with follow-up time is at least 18 months and at most 78 months. The prognostic significance of viral infection, AFP level, and various pathological factors were evaluated by univariate analysis using the log-rank test and by multivariate analysis using the Cox proportional-hazards

Ngày nhận bài: 10/6/2022, ngày chấp nhận đăng: 25/6/2022

Người phản hồi: Nguyễn Đình Song Huy, Email: songhuynd@yahoo.com - Bệnh viện Chợ Rẫy

regression to determine the related factors affecting OS, and by logistic regression model to determine the prognostic factors affecting OS. *Result:* Univariate analysis showed that AFP level, vascular invasion, tumor number, tumor size, histological pattern, Edmonson-Steiner staging, tumor necrosis, accompanying resectable metastatic tumors, resection level were related to OS. Multivariate analysis using the Cox proportional-hazards regression showed that tumor number was independent prognostic factor for OS. *Conclusion:* For HCC patients who received liver resection as first treatment, AFP level, tumor number, tumor size, histological pattern, Edmonson-Steiner staging, tumor necrosis, vascular invasion, accompanying resectable metastatic tumors, resection level are related to OS, with tumor number was independent prognostic factor.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, liver resection, overall survival.

1. Đặt vấn đề

Phẫu thuật cắt gan là phương pháp điều trị hiệu quả đối với UTBMTBG. Đánh giá tiên lượng sống còn của bệnh nhân sau phẫu thuật là rất quan trọng. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này trên các bệnh nhân UTBMTBG có phương pháp điều trị đầu tiên là phẫu thuật cắt gan (để tránh tác động gây nhiễu của các biện pháp điều trị khác đã được thực hiện cho bệnh nhân trước đó) nhằm xác định tỷ lệ sống còn (Overall survival - OS) và khảo sát mối liên quan giữa OS với các yếu tố nhiễm virus viêm gan, mức độ AFP, số lượng u, kích thước u, hoại tử trong u, dạng mô học, độ mô học (theo Edmondson-Steiner), bệnh gan nền, xâm nhập mạch máu, mức độ cắt gan và các u di căn có thể lấy được trong lúc phẫu thuật, để tìm ra các yếu tố tiên lượng sống còn sau phẫu thuật cắt gan điều trị UTBMTBG.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Trong thời gian từ tháng 01/2015 đến tháng 12/2019, trong số bệnh nhân được chẩn đoán là UTBMTBG và được chỉ định phẫu thuật theo Hướng dẫn Chẩn đoán và Điều trị của Bộ Y tế Việt Nam (2012) [1] tại Khoa U gan - Bệnh viện Chợ Rẫy, chúng tôi chọn ra các bệnh nhân có phương pháp điều trị đầu tiên là phẫu thuật cắt gan, đáp ứng các tiêu chuẩn sau: (1) Chưa từng

được điều trị bằng các phương pháp khác trước khi phẫu thuật cắt gan, (2) Phẫu thuật cắt được phần gan mang (các) u, (3) Có kết quả AFP, HBsAg và anti-HCV trước phẫu thuật, (4) Có kết quả giải phẫu bệnh lý chi tiết, (5) Được theo dõi đầy đủ tối thiểu là 18 tháng và tối đa là 78 tháng sau phẫu thuật, tính đến tháng 06/2021.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu hồi cứu. Sử dụng phân tích đơn biến dựa trên kiểm định log-rank và phân tích đa biến dựa trên mô hình hồi qui Cox để xác định các yếu tố ảnh hưởng đến OS và phân tích dựa trên mô hình hồi qui logistic để xác định các yếu tố tiên lượng sống còn.

3. Kết quả

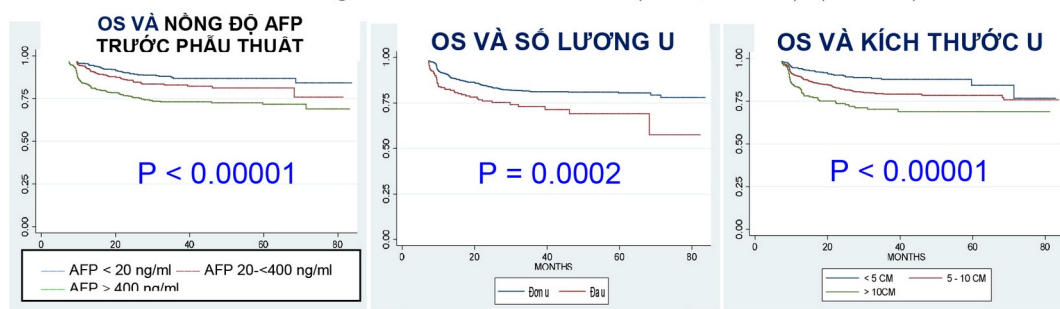
Có 1704 bệnh nhân UTBMTBG đáp ứng các tiêu chuẩn trên.

Sống còn sau phẫu thuật cắt gan: OS trung bình là 29,5 tháng (6,7 - 83,7 tháng), OS trung vị là 25 tháng.

OS và nồng độ AFP trước phẫu thuật: Có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các mức nồng độ AFP trong mối liên hệ với OS ($p < 0,00001$) (Hình 1).

OS và số lượng u: Có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm đơn u và đa u trong mối liên hệ với OS ($p = 0,0002$) (Hình 1).

OS và kích thước u lớn nhất: Có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm (p<0,00001) (Hình 1).



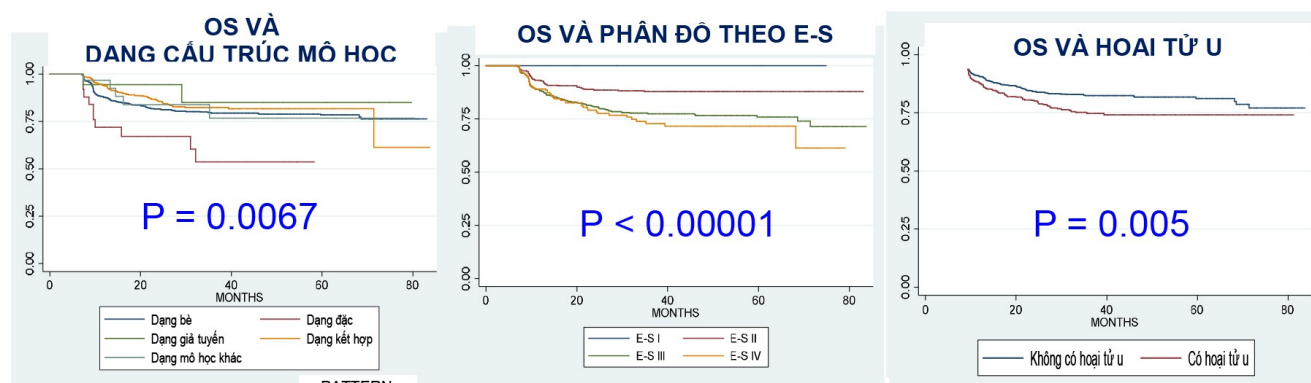
Hình 1. Mối liên quan giữa thời gian sống còn sau phẫu thuật với nồng độ AFP trước phẫu thuật, số lượng u, kích thước u lớn nhất

OS và dạng cấu trúc mô học của u: Có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các dạng mô học của u trong mối liên hệ với OS (p=0,0067) (Hình 2).

OS và độ mô học của u theo phân loại Edmondson-Steiner (ES): Có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các độ mô học của u

(theo Edmondson-Steiner) trong mối liên hệ với OS (p<0,00001) (Hình 2).

OS và hoại tử trong u: Có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm có và không có hoại tử trong u trong mối liên hệ với OS (p=0,005) (Hình 2).



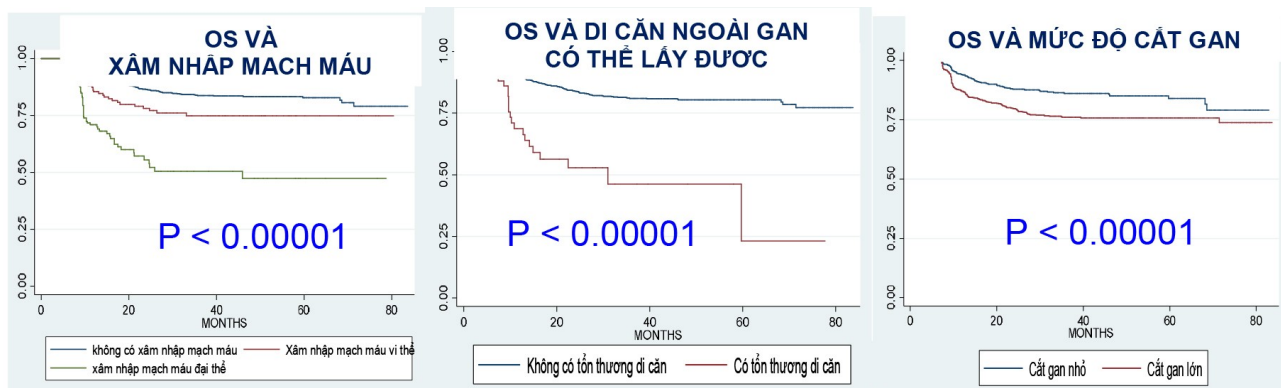
Hình 2. Mối liên quan giữa thời gian sống còn sau phẫu thuật với dạng cấu trúc mô học, độ mô học của u và hoại tử trong u

OS và xâm nhập mạch máu: Có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm có xâm nhập mạch máu đại thể, vi thể và không có xâm nhập mạch máu trong mối liên hệ với OS (p<0,00001) (Hình 3).

OS và di căn ngoài gan có thể lấy được trong khi phẫu thuật: Có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm có u di căn

lấy được khi phẫu thuật và nhóm không có u di căn trong mối liên hệ với OS (p<0,00001) (Hình 3).

OS và mức độ cắt gan: Có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các mức độ cắt gan trong mối liên hệ với OS (p<0,00001) (Hình 3).



Hình 3. Mối liên quan giữa thời gian sống còn sau phẫu thuật với xâm nhập mạch máu, di căn ngoài gan có thể lấy được và mức độ cắt gan

OS và bệnh gan nền: Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm bệnh gan nền trong mối liên hệ với OS ($p=0,5684$).

OS và nhiễm virus viêm gan: Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm nhiễm HBV, HCV, đồng nhiễm và không nhiễm trong mối liên hệ với OS ($p=0,3675$).

4. Bàn luận

Tiền lượng sống còn sau cắt gan là yếu tố quan trọng đối với bệnh nhân UTBMTBG. Khác biệt về chỉ định cắt gan, về đối tượng khảo sát và thời gian theo dõi sau phẫu thuật là những lý do khiến cho tỷ lệ sống còn toàn bộ (OS) sau phẫu thuật khác nhau giữa các tác giả. Với thời gian theo dõi sau phẫu thuật tối thiểu là 18 tháng, tối đa là 78 tháng, chúng tôi ghi nhận OS trung bình là 29,5 tháng (6,7 - 83,7 tháng), OS trung vị là 25 tháng.

Nồng độ AFP trước phẫu thuật là yếu tố quan trọng đối với sống còn sau phẫu thuật cắt gan, tuy nhiên sự khác biệt về ngưỡng AFP của từng nghiên cứu dẫn đến các kết luận khác nhau. Lin [3] không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các mức nồng độ AFP < 400ng/ml và ≥ 400 ng/ml đối với OS. Trong khi đó, với các nhóm nồng độ AFP ≤ 20 ng/ml, > 20 - ≤ 400 ng/ml, > 400 - ≤ 1000 ng/ml, > 1000 - ≤ 10000 ng/ml và > 10000ng/ml, Kudo [4] thấy có mối tương

quan giữa nồng độ AFP và OS trên các bệnh nhân được phẫu thuật cắt gan và xem nồng độ AFP là một yếu tố tiên lượng quan trọng đối với OS. Li [6] ghi nhận nồng độ AFP > 400g/ml là yếu tố tiên lượng đối với OS. Với các nhóm AFP < 20ng/ml, 20 - 400ng/ml và ≥ 400 ng/ml, chúng tôi ghi nhận có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm nồng độ AFP trong mối liên hệ với OS ($p < 0,00001$) (Hình 1).

Số lượng u là một yếu tố để cân nhắc chỉ định phẫu thuật cắt gan đối với UTBMTBG. Trong hầu hết các Hướng dẫn điều trị trên thế giới, phẫu thuật cắt gan chỉ thực hiện khi bệnh nhân có ≤ 3 u. Các phẫu thuật viên tại châu Á thì chỉ định phẫu thuật cắt gan khi có thể cắt được (thể tích gan dự kiến còn lại đủ, chức năng gan là Child A/B, không có di căn ngoài gan, tình trạng bệnh nhân cho phép phẫu thuật), bất kể số lượng u. Li [6] ghi nhận số lượng u > 3 là yếu tố tiên lượng đối với OS. You [2], Ma [5], Lin [3] lại thấy số lượng u không liên quan đến OS. Chúng tôi có 85,5% trường hợp là đơn u và 14,5% là đa u, và thấy có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm đơn u và đa u trong mối liên hệ với OS ($p < 0,0002$) (Hình 1).

Kích thước u là một yếu tố còn được tranh luận nhiều khi chỉ định phẫu thuật cắt gan cho UTBMTBG. Hầu hết các Hướng

dẫn điều trị trên thế giới chỉ đề xuất phẫu thuật cho u đơn độc $\leq 5\text{cm}$ hoặc u đơn độc bất kể kích thước nếu gan không xơ, thể tích gan dự kiến còn lại đủ, chức năng gan là Child A. Các phẫu thuật viên tại châu Á thì chỉ định phẫu thuật cho các trường hợp thể tích gan dự kiến còn lại đủ, chức năng gan là Child A/B, bất kể kích thước và số lượng u. Đối với OS, nếu như Kapisris [7], You [2] không thấy có mối liên quan giữa kích thước u với OS, thì Li [6], Lin [3] ghi nhận kích thước u $\geq 5\text{cm}$ và Ma [5] ghi nhận kích thước u $< 1\text{cm}$ là yếu tố tiên lượng đối với OS. Chúng tôi thấy có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm kích thước u $< 5\text{cm}$ (29,15%), 5 - 10cm (59,11%) và $> 10\text{cm}$ (11,74%) trong mối liên hệ với OS ($p < 0,00001$) (Hình 1).

Các dạng mô học của u trong nghiên cứu của chúng tôi được mô tả theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization-WHO), gồm các dạng bè, giả tuyến, đặc và không biệt hóa. Tuy nhiên, các phân loại ở nhiều trung tâm trên thế giới hiện nay còn phân chia dạng bè thành 2 dạng: Bè nhỏ (microtrabecular) và bè lớn (macrotrabecular) [4], do đó khó đối chiếu kết quả. Chúng tôi ghi nhận đa số trường hợp là dạng bè (64,02%) và dạng kết hợp (31,63%), và có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các dạng cấu trúc mô học của u trong mối liên hệ với OS ($p = 0,0067$) (Hình 2).

Phân độ mô học của u theo Edmondson-Steiner hiện vẫn được sử dụng rộng rãi để đánh giá mức độ ác tính của u. D'Silva [8], Lin [3], nhận thấy các độ mô học của u không liên quan đến OS. Ma [5] ghi nhận độ mô học có liên quan đến OS. Chúng tôi ghi nhận đa số các trường hợp là ES III (58,45%) và ES II (27,46%) (Bảng 7) và có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các độ mô học của u trong mối liên hệ với OS ($p < 0,00001$) (Hình 2).

Hoại tử trong u là do u phát triển nhanh, không hình thành kịp các mạch máu tân sinh, gây ra thiếu máu nuôi u (thường là ở trung tâm của u). Mức độ hoại tử trong u phản ánh mức độ thiếu oxy tại u, và thiếu oxy tại u có liên quan đến di căn và tiên lượng xấu. Hoại tử trong u còn gây phóng thích nhiều cytokine kích thích sự phát triển của u, góp phần làm tiên lượng xấu. Wei [9], Ling [10] ghi nhận hoại tử u có liên quan đến OS. Chúng tôi ghi nhận đa số bệnh nhân (68,72%) không có hoại tử trong u và có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm có và không có hoại tử trong u trong mối liên hệ với OS ($p = 0,005$) (Hình 2).

Xâm nhập mạch máu gồm xâm nhập mạch máu đại thể (tổn thương ung thư xuất hiện trong lòng các mạch máu lớn tại gan và cạnh gan như tĩnh mạch cửa, tĩnh mạch gan, tĩnh mạch chủ dưới) và xâm nhập mạch máu vi thể (tổn thương ung thư xuất hiện trong lòng các vi tĩnh mạch hoặc vi động mạch trong gan). D'Silva [8], Ma [5], Li [6] nhận thấy xâm nhập mạch máu là yếu tố tiên lượng độc lập đối với OS. Xâm nhập mạch máu vi thể chỉ được phát hiện khi khảo sát vi thể bệnh phẩm, và ít được chú ý ở Việt Nam. Chúng tôi ghi nhận đa số bệnh nhân không có xâm nhập mạch máu (79,46%), tỷ lệ xâm nhập mạch máu đại thể và vi thể gần tương đương với nhau và có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm có xâm nhập mạch máu đại thể, vi thể và không có xâm nhập mạch máu trong mối liên hệ với OS ($p < 0,00001$) (Hình 3).

Hầu hết các trường hợp UTBMTBG khi đã có tổn thương di căn ngoài gan thì không có chỉ định phẫu thuật. Chúng tôi có 3,52% có u di căn (mạch nối lớn, tuyến thượng thận, hạch cống gan hay bờ cong nhỏ dạ dày, cơ hoành,...) lấy được khi phẫu thuật cắt gan. Có khác biệt có ý nghĩa

thống kê giữa các nhóm có di căn ngoài gan lấy được khi phẫu thuật và không có di căn ngoài gan trong mối liên hệ với OS ($p < 0,00001$) (Hình 3).

Mức độ cắt gan, bao gồm cắt gan lớn (≥ 3 hạ phân thùy) và cắt gan nhỏ (≤ 2 hạ phân thùy). Ở châu Âu và Hoa Kỳ, hầu hết bệnh nhân đều có xơ gan khiến cho chỉ định phẫu thuật cắt gan rất hạn chế. Ở châu Á, chỉ định phẫu thuật rộng rãi hơn. D'Silva [8], Ma [5] nhận thấy mức độ cắt gan không liên quan đến OS, trong khi Kapisris [7] lại ghi nhận có liên quan đến OS ($p < 0,00001$) (Hình 3).

Về Bệnh lý nền của gan, D'Silva [8], Ling [10] thấy không có liên quan giữa xơ gan với OS. Chúng tôi ghi nhận đa số là viêm gan mạn (70,07%), xơ gan chiếm tỷ lệ thấp (2,05%), và tình trạng bệnh gan nền không liên quan đến OS ($p = 0,5684$).

Nhiễm virus viêm gan là yếu tố nguy cơ của UTBMTBG. Chúng tôi ghi nhận 73,12% có HBsAg (+), 12,68% có antiHCV (+), và 2,11% đồng nhiễm cả virus viêm gan B và C. Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm nhiễm và không nhiễm virus viêm gan trong mối liên hệ với OS ($p = 0,3675$), tương tự như ghi nhận của Ma [5], Li [6].

Tuy có số lượng bệnh nhân lớn và thời gian theo dõi khá dài, đây là một nghiên cứu hồi cứu, đơn trung tâm nên kết quả có thể khác với các trung tâm khác. Chúng tôi chưa đánh giá hiệu quả của việc điều trị viêm gan do virus và xơ gan sau phẫu thuật, chưa đánh giá hiệu quả điều trị các trường hợp tái phát sau phẫu thuật, vốn có thể ảnh hưởng đến OS.

5. Kết luận

Tóm lại, trên các bệnh nhân UTBMTBG có phương pháp điều trị đầu tiên là phẫu thuật cắt gan, chúng tôi ghi nhận nồng độ AFP, số lượng u, kích thước u, dạng mô

học, độ mô học, hoại tử trong u, xâm nhập mạch máu, các u di căn có thể lấy được trong lúc phẫu thuật, mức độ cắt gan, có liên quan đến OS, trong đó số lượng u là yếu tố tiên lượng độc lập.

Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế (2012) *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan tại Việt Nam* (Quyết định số 5250/QĐ-BYT 28/12/2012).
2. You DD et al (2017) *Prognostic factors after curative resection hepatocellular carcinoma and the surgeon's role*. Ann Surg Treat Res 93(5): 252-259.
3. Lin CW et al (2018) *Significant predictors of overall survival in patients with hepatocellular carcinoma after surgical resection*. PLoS ONE 13(9): 0202650.
4. Kudo M (2021) *Surveillance, diagnosis, and treatment outcomes of hepatocellular carcinoma in japan 2021 update*. Liver Cancer 10: 167-180.
5. Ma L et al (2022) *Nomograms for predicting hepatocellular carcinoma recurrence and overall postoperative patient survival*. Front. Oncol 12: 843589.
6. Li C et al (2020) *Analysis of clinicopathological characteristics and prognosis of young patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy*. J Clin Transl Hepatol 8(3): 285-291.
7. Kapisris I et al (2019) *Survivin expression in hepatocellular carcinoma. Correlation with clinicopathological characteristics and overall survival*. JBUON 24(5): 1934-1942.
8. D'Silva M et al (2021) *Pathological prognostic factors for post-resection survival in patients with hepatocellular carcinoma associated with non-alcoholic fatty liver disease*. Transl Cancer Res

-
- 2021 <https://dx.doi.org/10.21037/tcr-21-707>.
9. Wei T et al (2020) *Tumor necrosis impacts prognosis of patients undergoing curative-intent hepatocellular carcinoma*. Ann Surg Oncol 28(2): 797-805. doi: 10.1245/s10434-020-09390-w.
10. Ling YH et al (2020) *Tumor necrosis as a poor prognostic predictor on postoperative survival of patients with solitary small hepatocellular carcinoma*. BMC Cancer 20: 607.