

Đánh giá hiệu quả TACE ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan trước ghép gan: Báo cáo loạt trường hợp lâm sàng

Evaluate TACE efficacy in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation: Case series reports

Nguyễn Lâm Tùng, Nguyễn Tiến Thịnh,
Nguyễn Văn Thái, Thái Doãn Kỳ,
Mai Thanh Bình, Trần Văn Thanh,
Nguyễn Văn Mạnh, Đinh Trường Giang

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả tắc mạch hóa chất (TACE) trên hình ảnh cắt lớp vi tính, mô bệnh học và AFP (Alpha - fetoprotein) ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan trước ghép gan. **Đối tượng và phương pháp:** Phương pháp mô tả hồi cứu, so sánh trước và sau điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng TACE. Kết quả điều trị được đánh giá theo tiêu chuẩn mRECIST trên hình ảnh CLVT và mức độ hoại tử u trên hình ảnh mô bệnh học. **Kết quả:** Nghiên cứu gồm 8 bệnh nhân ung thư gan được điều trị TACE trước ghép. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 12,5%, đáp ứng một phần là 77,5% và không có bệnh nhân nào tiến triển trên hình ảnh CLVT. Hoại tử > 90% khối u được quan sát thấy ở 6 bệnh nhân (75%) và hoại tử 50-90% khối u được quan sát thấy ở 2 bệnh nhân (25%). **Kết luận:** TACE bước đầu đem lại hiệu quả tốt về đáp ứng khối u trên hình ảnh cắt lớp vi tính và hình ảnh mô bệnh học.

Từ khóa: Hóa chất truyền tắc động mạch qua ống thông (TACE), cấy ghép, ung thư biểu mô tế bào gan, chụp cắt lớp vi tính, mô bệnh học.

Summary

Objective: To evaluate the efficacy of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) on computed tomography, histopathological images and AFP in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation. **Subject and method:** Retrospective descriptive method, comparing before and after treatment HCC with TACE. Results were evaluated according to mRECIST criteria on CT images and tumor necrosis level on histopathological images. **Result:** The study included 8 hepatocellular carcinoma patients who were performed TACE before transplantation: Complete response rate was 12.5%, partial response rate was 77.5%, no patients had progressive disease on computed tomography images. Tumor necrosis was greater than 90% in 6 patients (75%) and between 50% and 90% in 2 patients (25%). **Conclusion:** TACE is initially effective in tumor response on computed tomography and histopathological images.

Keywords: Transcatheter arterial chemoembolization (TACE), transplantation, hepatocellular carcinoma, computed tomography scan, histopathology.

Ngày nhận bài: 14/12/2022, ngày chấp nhận đăng: 20/7/2023

Người phản hồi: Trần Văn Thanh, Email: vanthanh260290@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

1. Đặt vấn đề

Tỷ lệ mắc ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) đã tăng lên đáng kể trong những thập kỷ qua. Hiện nay HCC là ung thư phổ biến thứ năm trên toàn thế giới và là nguyên nhân thứ ba gây tử vong do ung thư nói chung. Viêm gan B và C và lạm dụng rượu là những yếu tố nguy cơ chính của HCC. Có nhiều phương pháp điều trị ung thư gan, trong đó ghép gan đã được xác nhận là một phương pháp điều trị có hiệu quả đối với HCC từ những năm 1990. Tiêu chí Milan (MC) được coi là tiêu chuẩn của các hệ thống y tế trên toàn thế giới và hiện đang được sử dụng bởi United Network for Organ Sharing để lựa chọn bệnh nhân ghép gan. Bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn Milan có thời gian sống toàn bộ sau ghép gan trên 5 năm chiếm tỷ lệ từ 65% đến 80%. Do tỷ lệ mắc ung thư biểu mô tế bào gan hiện đang tăng lên, một số nhóm đã cố gắng mở rộng các tiêu chí lựa chọn để điều trị cho nhiều bệnh nhân hơn như các tiêu chuẩn: UCSF, tiêu chuẩn "Up to 7" hoặc "5-5-500" [1].

Tuy nhiên, thời gian chờ đợi tạng ghép là một nguy cơ lớn đối với bệnh nhân ghép gan. Điều này có thể dẫn đến sự tiến triển của khối u và sau đó bệnh nhân không đủ điều kiện để cấy ghép. Ở châu Âu và Hoa Kỳ, có báo cáo rằng danh sách chờ ghép gan ngày càng dài hơn, do đó ngày càng có nhiều bệnh nhân bị loại khỏi danh sách do sự tiến triển của khối u vượt quá tiêu chuẩn cấy ghép. Báo cáo gần đây chỉ ra có trên 20% bệnh nhân bị loại khỏi danh sách [2]. Một số nghiên cứu đã chứng minh hiệu quả tắc mạch hóa chất (TACE) như cầu nối để ghép gan. TACE làm hoại tử đáng kể khối u, từ đó làm hạn chế sự phát triển, giảm sinh động học, giảm giai đoạn của khối u, đồng thời hạn chế tái phát của khối u sau phẫu thuật ghép gan [3]. Ở Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả của TACE trước khi ghép, vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả TACE trên hình ảnh CLVT và mô bệnh học trước khi ghép gan.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn:

Bệnh nhân được chẩn đoán HCC trên nền xơ gan được điều trị bằng TACE trước ghép tại Viện

Tiêu hóa - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ năm 2019 đến 2021 được đưa vào phân tích.

Chẩn đoán HCC được thực hiện theo hướng dẫn của Bộ Y tế: Hình ảnh điển hình của ung thư biểu mô tế bào gan trên CT scan bụng có cản quang hoặc MRI bụng có tương phản từ + AFP $\geq 400\text{ng/ml}$. Hình ảnh điển hình của ung thư biểu mô tế bào gan trên CT scan bụng có cản quang hoặc MRI có tương phản từ + AFP tăng cao hơn bình thường (nhưng nhỏ hơn 400ng/ml) + có nhiễm HBV và/hoặc HCV. Có bằng chứng giải phẫu bệnh lý là ung thư biểu mô tế bào gan [4].

Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh nhân bị nhiễm trùng đang trong giai đoạn tiến triển.

Mắc các bệnh lý tim (suy tim, nhồi máu cơ tim, rối loạn nhịp...) hoặc phổi nặng.

Rối loạn đông máu (INR $> 1,5$, tiểu cầu $< 50\text{G/L}$).

Xơ gan Child-Pugh C.

Bệnh nhân không đồng ý can thiệp TACE.

2.2. Phương pháp

Phương pháp mô tả hồi cứu so sánh, từ năm 2019 đến năm 2021 trong số các bệnh nhân HCC được ghép gan có 8 bệnh nhân được TACE trước khi ghép.

TACE được thực hiện bởi các bác sĩ gan mật và kỹ thuật viên X-quang can thiệp, sử dụng doxorubicin và DC Bead. Đáp ứng của khối u được đánh giá bằng chụp CT và/hoặc MRI sau 1 tháng can thiệp, hiệu quả điều trị được đánh giá theo tiêu chuẩn mRECIST.

Đánh giá đáp ứng khối u gan sau các phương pháp điều trị tại chỗ theo tiêu chuẩn mRECIST [5]	
Đáp ứng hoàn toàn (CR: Complete response)	Không còn hình ảnh ngấm thuốc thì động mạch trên tất cả các tổn thương
Đáp ứng một phần (PR: Partial response)	Giảm ít nhất 30% tổng kích thước tổn thương đích (vùng ngấm thuốc thì động mạch)
Bệnh ổn định (SD: Stable disease)	Giữa giai đoạn đáp ứng một phần và giai đoạn tiến triển
Bệnh tiến triển (PD: Progressive disease)	Tăng ít nhất 20% kích thước tổn thương đích (vùng ngấm thuốc)

Mức độ hoại tử khối u trên hình ảnh mô bệnh học được thực hiện sau khi ghép gan, chúng tôi chia ra các mức độ: Hoại tử > 90%, từ 50-90% và < 50% [6]. TACE được thực hiện 1 tháng một lần tùy theo đáp ứng hoặc cho đến khi đủ điều kiện ghép gan.

3. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm chung

Đặc điểm		n	Tỷ lệ %
Tuổi		52,1 ± 13,7	
Giới	Nam	8	100
	Nữ	0	0
Yếu tố nguy cơ	HBV	8	100
	HCV	1	12,5
	Rượu	0	0
Child-Pugh	A	7	77,5
	B	1	12,5
	C	0	0
Kích thước u (mm)		68,66 ± 31,28	
Tiêu chuẩn Milan	Trong	3	37,5
	Ngoài	5	62,5
Thời gian chờ ghép (ngày)		87,9 ± 70,2	

8 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi đều là nam giới, tuổi trung bình 52,1 ± 13,7, 100% nhiễm HBV trong đó có 1 trường hợp đồng nhiễm HCV. Chức năng gan còn trong giới hạn tốt: 77,5% bệnh nhân Child-Pugh A, 12,5% bệnh nhân Child-Pugh B. Kích thước u trung bình 68,66 ± 31,28 (mm). Có 5 (62,5%) trường hợp ngoài tiêu chuẩn Milan và 3 (37,5%) trường hợp trong tiêu chuẩn Milan.

Bảng 2. Đánh giá hiệu quả điều trị TACE trên phim CLVT theo tiêu chuẩn mRECIST

Hiệu quả điều trị trên CLVT	n	Tỷ lệ %
CR	1	12,5
PR	7	77,5
SD	0	0
PD	0	0

Đánh giá trên hình ảnh CLVT ổ bụng có 1 bệnh nhân (12,5%) đáp ứng hoàn toàn và 7 bệnh nhân (77,5%) đáp ứng một phần sau TACE.

Bảng 3. Đánh giá hiệu quả TACE trên hình ảnh mô bệnh học

Mức độ hoại tử	n	Tỷ lệ %
> 90%	6	75
50-90%	2	25
< 50%	0	0

Có 6 bệnh nhân (75%) có mức độ hoại tử khối u > 90% trên hình ảnh mô bệnh học và 2 bệnh nhân (25%) có mức độ hoại tử từ 50-90%.

Bảng 4. Đánh giá hiệu quả TACE về đáp ứng sinh động học khối u

AFP		p
Trước TACE	Sau TACE	
215,5 (4,25-2479)	9,95 (3,41-542,54)	<0,05

Trung vị nồng độ AFP huyết thanh sau can thiệp TACE là 9,95 (3,41-542,54) giảm đáng kể so với trước khi can thiệp 215,5 (4,25-2479) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

4. Bàn luận

Báo cáo của chúng tôi gồm 8 trường lâm sàng được chẩn đoán HCC trên nền xơ gan, đã được điều trị TACE trước ghép gan tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ năm 2019-2021. Các trường hợp đều là nam giới có độ tuổi trung bình 52,1 ± 13,7. Xơ gan chủ yếu do nhiễm HBV (100%), có 1 trường hợp đồng nhiễm HBV và HCV. Đa số bệnh nhân có chức năng gan tốt (7 trường hợp Child-Pugh A và 1 trường hợp Child-Pugh B). Kích thước khối u trung bình 68,66 ± 31,28mm, thời gian chờ đợi được ghép gan trung bình 87,9 ± 70,2 ngày. Thời gian chờ đợi vì các bệnh nhân chưa đủ điều kiện ghép gan, do kích thước khối u quá lớn hoặc nồng độ AFP quá cao nên cần tiến hành TACE và chờ đợi đánh giá đáp ứng sau khi can thiệp.

8 bệnh nhân được điều trị TACE trước khi ghép gan, đánh giá hiệu quả điều trị trên phim CLVT ổ

bụng theo tiêu chuẩn mRECIST chúng tôi nhận thấy TACE cơ bản giảm đáng kể đường kính của khối u trong đó 1 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn và 7 bệnh nhân đáp ứng một phần. Từ đó, TACE có thể làm giảm giai đoạn của khối u gan trước khi ghép, 8 bệnh nhân được TACE trước ghép có 5 trường hợp kích thước khối u quá lớn vượt quá tiêu chuẩn Millan, có 3 bệnh nhân nằm trong tiêu chuẩn Milan nhưng vẫn phải tiến hành can thiệp TACE do nồng độ AFP của bệnh nhân rất cao, nguy cơ tái phát sớm nếu tiến hành ghép gan. Sau khi thực hiện TACE đánh giá lại chúng tôi nhận thấy các trường hợp này khối u đều hoại tử đáng kể và kích thước u còn sót lại đủ điều kiện ghép gan theo tiêu chuẩn Milan. Một số nghiên cứu cũng cho thấy hiệu quả TACE trước ghép gan, theo nghiên cứu Antoine Bouchard-Fortier, Réal Lapointe (2011) để đánh giá hiệu quả TACE trước ghép gan, nghiên cứu thực hiện 48 lần TACE trên 30 bệnh nhân xơ gan có ung thư biểu mô tế bào gan, đáp ứng hoàn toàn khối u được quan sát thấy ở 11 bệnh nhân, đáp ứng một phần ở 15 bệnh nhân. Trong đó có 6 bệnh nhân vượt quá tiêu chuẩn Milan được TACE để hạ giai đoạn khối u và đã thành công ở 3 trường hợp (50%) [7].

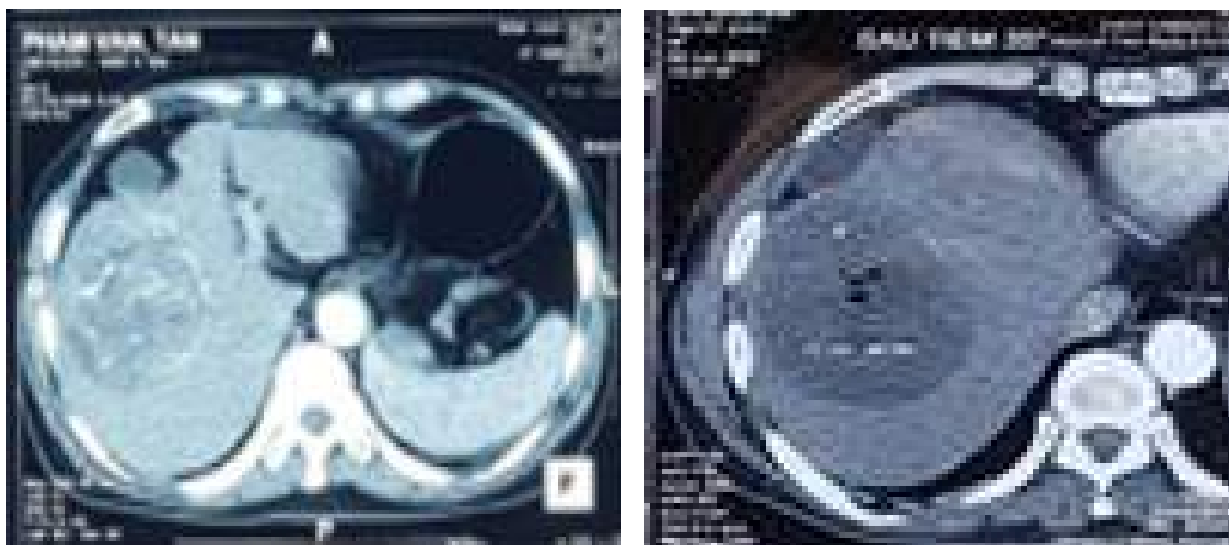
Các bệnh nhân sau ghép gan, khối u gửi xuống khoa giải phẫu bệnh, đánh giá mức độ hoại tử u trên hình ảnh mô bệnh học chúng tôi nhận thấy trong các trường hợp được báo cáo có 6 (75%) trường hợp hoại tử khối u gần như hoàn toàn trên mô bệnh học với tỉ lệ hoại tử > 90% và 2 trường hợp (25%) hoại tử 50-90%. Esther Alba, Callos Valls và cộng sự (2008) tiến hành hồi cứu những bệnh nhân HCC được TACE trước ghép từ tháng 1 năm 2000 đến tháng 8 năm 2005 có 56 bệnh nhân đã trải qua TACE trước ghép tỉ lệ hoại tử > 90% (38%), 15% số u hoại tử từ 50-90%, 48% số u có mức độ hoại tử 50% [6]. Một nghiên cứu khác của Wacław Hołowko, Tadeusz Wróblewski (2015) và cộng sự 229 bệnh nhân ghép gan, trong đó có 75 bệnh nhân được TACE trước ghép, tổng cộng có 143 tổn thương HCC được TACE hoại tử lan rộng (51-100%) được tìm thấy ở 44% khối u, hoại tử trung bình (25-50%) được quan sát ở 29,4% và

26,6% khối u hoại tử hạn chế (< 25%) [8]. Nghiên cứu của chúng tôi cho tỉ lệ hoại tử cao hơn trên hình ảnh mô bệnh học, sự khác biệt này có thể do số lượng bệnh nhân chúng tôi ít, nên số liệu chưa có ý nghĩa nhiều về mặt thống kê.

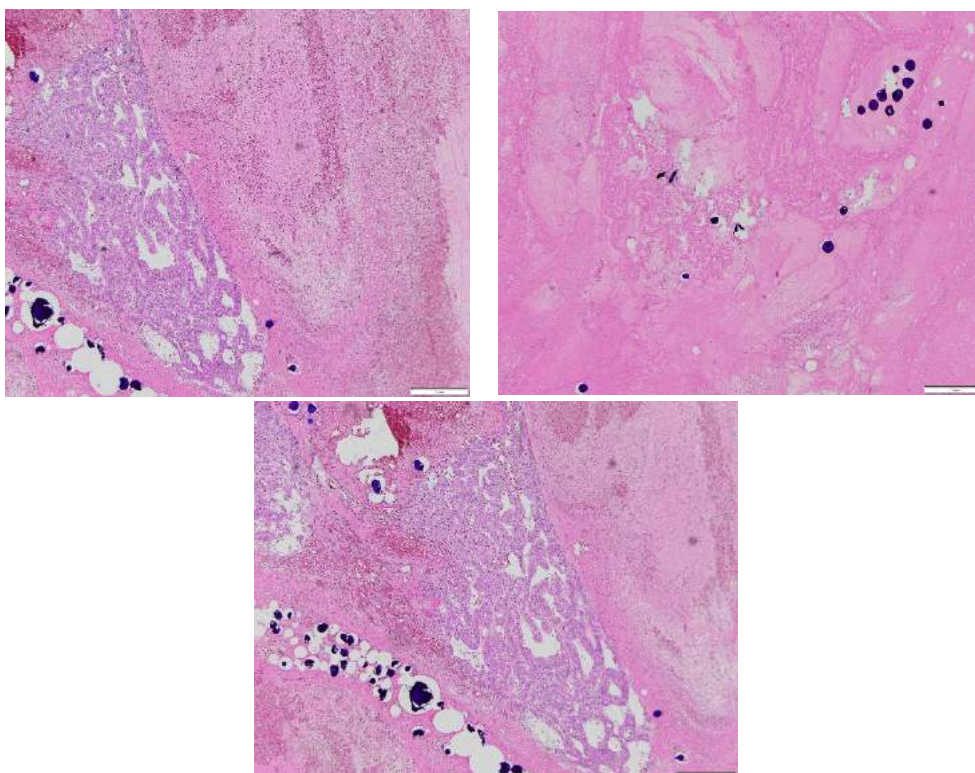
AFP là một glycoprotein 67kDa được sản xuất trong thời kỳ đầu của thai nhi bởi gan và nhiều loại khối u bao gồm HCC, u nguyên bào gan và khối u tế bào mầm không bán đơn tính của buồng trứng và tinh hoàn... Ngày nay, AFP ít có ý nghĩa trong quá trình chẩn đoán tuy nhiên AFP lại có vai trò quan trọng trong việc lựa chọn và theo dõi bệnh nhân HCC sau ghép gan. Đã có nhiều nghiên cứu đánh giá vai trò AFP trong ghép gan: Yao và cộng sự [4], khi xác định tiêu chí UCSF vào năm 2001, đã chỉ ra rằng AFP > 1000ng/mL có liên quan đến tiên lượng kết quả xấu sau ghép gan. Sau đó, nghiên cứu khác đã công bố kết quả nghiên cứu rằng nồng độ AFP > 1000ng/mL là một yếu tố dự báo độc lập về sự xâm lấn mạch máu nên là một tiêu chí loại trừ đối với ghép gan [9]. Theo nghiên cứu của họ, việc sử dụng giá trị giới hạn này có thể dẫn đến 4,7% bệnh nhân bị loại khỏi danh sách ghép gan, đồng thời giảm sự tái phát của khối u xuống 20%. Các công bố khác quan sát thấy AFP > 1000ng/mL là một yếu tố dự báo tái phát sau ghép gan [10]. Trong nghiên cứu chúng tôi nồng độ AFP đã giảm đáng kể sau TACE với trung vị 9,95 (3,41-542,54) và đều nằm trong ngưỡng cho phép để tiến hành ghép gan theo tiêu chuẩn 5-5-500, như vậy TACE đã làm giảm nồng độ AFP từ đó làm giảm nguy cơ tái phát và thất bại sau ghép gan.

5. Kết luận

Qua 8 trường hợp HCC được TACE trước ghép gan chúng tôi nhận thấy TACE bước đầu đem lại hiệu quả tốt về đáp ứng khối u trên hình ảnh CLVT và mô bệnh học từ đó làm giảm giai đoạn khối u, đồng thời TACE cũng làm giảm nồng độ AFP giảm nguy cơ tái phát sau ghép gan. Tuy nhiên, nghiên cứu chúng tôi vì số lượng bệnh nhân còn ít nên mới chỉ dừng lại ở mức báo cáo loạt trường hợp lâm sàng.



Hình 1. U gan đã hoại tử hoàn toàn sau can thiệp TACE



Hình 2. Đối chiếu trên hình ảnh mô bệnh học các mảnh cắt mô u hoại tử > 90%

Tài liệu tham khảo

1. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, Ascher NL, Roberts JP (2001) *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival.* Hepatology 33: 1394-1403.
2. Yao FY, Bass NM, Nikolai B et al (2002) *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Analysis of survival according to the intention-to-*

- treat principle and Dropout from the waiting list. Liver Transplantation* 8(10): 873-883.
3. Lesurtel M, Müllhaupt B, Pestalozzi BC, Pfammatter T, and Clavien PA (2006) *Transarterial chemoembolization as a bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis. American Journal of Transplantation* 6(11): 2644-2650.
 4. Bộ Y tế (2020) *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan*. Quyết định số 3129/QĐ-BYT-Ngày 17 tháng 7 năm 2020, tr. 12-13.
 5. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al (2009) *New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline. Eur J Cancer* 45(2): 228-247.
 6. Alba E, Valls C, Dominguez J, Martinez L, Escalante E, Lladó L, Serrano T (2008) *Transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma on the waiting list for orthotopic liver transplantation. American Journal of Roentgenology* 190: 1341-1348.
 7. Antoine Bouchard-Fortier, Real Lapointe et al (2011) *Transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation: A retrospective study. Int J Hepatol.* 2011: 974514.
 8. Hołowko W, Wróblewski T, Wojtaszek M, Grąt M, Kobryń K, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Krawczyk M (2015) *Transarterial chemoembolization prior to liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. Ann Transplant* 20: 764-768.
 9. Hameed B, Mehta N, Sapisochin G, Roberts JP, Yao FY (2014) *Alpha-fetoprotein level > 1000ng/mL as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria. Liver Transpl* 20: 945-951.
 10. Lao OB, Weissman J, Perkins JD (2009) *Pre-transplant therapy for hepatocellular carcinoma is associated with a lower recurrence after liver transplantation. Clin Transplant* 23: 874-881.