

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

Results of radioembolization with Yttrium-90 microspheres for the treatment of 52 hepatocellular carcinoma cases

Đào Đức Tiến*, Mai Hồng Bằng**,
Nguyễn Tiến Thịnh**

*Bệnh viện Quân y 175
**Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả của kỹ thuật tắc mạch xạ trị với hạt vi cầu gắn Yttrium-90 trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu can thiệp không đối chứng gồm 52 bệnh nhân chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn trung gian và tiến triển có huyết khối tĩnh mạch cửa với kích thước khối u trung bình $9,8 \pm 3,0\text{cm}$, được điều trị bằng phương pháp tắc mạch xạ trị với hạt vi cầu gắn Yttrium-90 tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, từ tháng 10/2013 đến tháng 09/2017. Đánh giá thời gian sống toàn bộ và tỷ lệ sống còn tại các thời điểm 1 năm, 2, 3, 4 năm theo phương pháp Kaplan - Meier. Ngoài ra đánh giá hiệu quả điều trị dựa trên đáp ứng lâm sàng, AFP huyết thanh và đáp ứng khối u tại các thời điểm theo dõi theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng khối u mRECIST và RECIST (2010). **Kết quả:** Tổng cộng có 52 bệnh nhân với 52 lần can thiệp tắc mạch xạ trị với hạt vi cầu gắn Yttrium-90. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình của cả nhóm là $27,5 \pm 2,9$ tháng; tỷ lệ sống còn sau 1, 2, 3 và 4 năm lần lượt là 69,8%, 52,2%, 46,4% và 17,4%; 88,5% số bệnh nhân cải thiện tốt triệu chứng lâm sàng; AFP huyết thanh đạt đáp ứng ở 55,2% số bệnh nhân tại thời điểm 3 tháng sau điều trị; kích thước u gan trung bình giảm từ $9,8 \pm 3,0\text{cm}$ trước điều trị xuống còn $4,7 \pm 2,7\text{cm}$ sau 12 tháng điều trị ($p < 0,001$); 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%. **Kết luận:** Tắc mạch xạ trị với hạt vi cầu gắn Yttrium-90 cho tỷ lệ đáp ứng lâm sàng, AFP huyết thanh, đáp ứng khối u cao sau can thiệp và cho kết quả tốt về sống thêm lâu dài sau điều trị.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan, tắc mạch xạ trị với hạt vi cầu gắn Yttrium-90.

Summary

Objective: To evaluate the effectiveness of radioembolization method with Yttrium-90 for the treatment of hepatocellular carcinoma. **Subject and method:** A

□Ngày nhận bài: 28/12/2017, ngày chấp nhận đăng: 02/01/2018

Người phản hồi: Đào Đức Tiến, Email: ddtien1101@gmail.com - Bệnh viện Quân y 175

prospective interventional uncontrolled study of 52 intermediate and advanced stage hepatocellular carcinoma patients having portal venous thrombosis with an average tumor size of $9.8 \pm 3.0\text{cm}$ and treated by radioembolization with Yttrium-90 microspheres was conducted at 108 Military Central Hospital from October 2013 to September 2017. The survival from the first time of intervention and the 1-, 2-, 3- and 4-year survival rates were analysed by Kaplan Meier curves. In addition, clinical therapeutic response was assessed by both AFP levels and tumor response at follow-up times according to the mRECIST and RECICL criteria (2010). *Result:* There were 52 patients with 52 radioembolizational interventions with Yttrium-90 microspheres. The mean overall survival (OS) was 27.5 ± 2.9 months. The 1-, 2-, 3- and 4-year survival rates were 69.8%, 52.2%, 46.4% and 17.4%, respectively. Well-tolerated clinical improvement was recorded in 88.5% of patients; 55.2% of patients had a significant AFP level at three months after the procedure; the mean size of liver tumors decreased from $9.8 \pm 3.0\text{cm}$ before treatment to $4.7 \pm 2.7\text{cm}$ after 12 months of treatment ($p < 0.001$); the overall response rate at 3 months was 50.0%, in which complete response and partial response were 13.5% and 36.5%, respectively. *Conclusion:* Radioembolization with Yttrium-90 microspheres for hepatocellular carcinoma treatment improves clinical response, AFP level, tumor response and good long-term survival after intervention.

Keywords: Radioembolization with Yttrium-90 microspheres, hepatocellular carcinoma.

1. Đặt vấn đề

Ung thư biểu mô (UTBM) tế bào gan là một trong những loại ung thư phổ biến nhất trên thế giới (đứng thứ 5 trong năm 2002 và đứng thứ 6 trong năm 2008), là nguyên nhân gây tử vong ung thư hàng thứ 3 sau ung thư phổi và ung thư dạ dày [5].

Hiện có nhiều phương pháp áp dụng điều trị cho UTBM tế bào gan không còn chỉ định phẫu thuật. Mới đây, phương pháp tắc mạch xạ trị (TMXT) 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 với Yttrium-90 được triển khai ở một số nước tiên tiến trong điều trị ung thư gan nguyên phát, ung thư gan thứ phát và năm 2002 được FDA chấp thuận trong điều trị ung thư

gan tại Mỹ [6], [9]. Tại châu Á, cho đến nay phương pháp đã được áp dụng hơn 10 năm và mang lại hiệu quả cao cho bệnh nhân UTBM tế bào gan giai đoạn trung gian trước đó thất bại với điều trị hóa tắc mạch truyền thống và thậm chí cả giai đoạn tiến triển có huyết khối tĩnh mạch cửa (TMC) [7], [8].

Ở Việt Nam, điều trị UTBM tế bào gan bằng phương pháp TMXT tiến hành lần đầu tiên tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 vào tháng 10 năm 2013, sau đó được triển khai tiếp ở một số bệnh viện lớn khác với kết quả bước đầu rất khả quan. Tuy nhiên chưa có một nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả của kỹ thuật điều trị này khi được áp dụng tại Việt Nam. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả của kỹ thuật TMXT với hạt vi cầu gắn Yttrium-90 trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 52 bệnh nhân (BN) được chẩn đoán xác định UTBM tế bào gan giai đoạn trung gian và tiến triển theo hệ thống phân chia giai đoạn ung thư gan Barcelona, tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, từ tháng 10/2013 đến tháng 09/2017.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Bệnh nhân 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 [13] 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) từ 0 - 2; chức năng gan xếp loại 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 Tc-99m MAA.

Không có bệnh nặng kết hợp. Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu bằng văn bản.

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 (albumin giảm < 15% so với bình thường, bilirubin huyết tương > $51\mu\text{mol/L}$), hủy hoại tế bào gan (enzym transaminase tăng trên 5 lần so với giới hạn cao nhất của bình thường).

Bệnh nhân có chống chỉ định liên quan đến can thiệp mạch như suy thận (creatinin huyết tương > $176,8\mu\text{mol/L}$), rối

loạn đông máu (tỷ lệ prothrombin < 60%; tiểu cầu < 50G/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 (giãn đường mật trong và ngoài gan trên chẩn đoán hình ảnh).

Đã xạ trị vào vùng gan trước đó; phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

Bệnh nhân bỏ dở quá trình điều trị, không hợp tác hoặc không tuân thủ qui trình theo dõi.

2.2. Phương pháp

Tiến cứu, can thiệp không đối chứng.

Các bước tiến hành nghiên cứu:

Chuẩn bị bệnh nhân

Tất cả các bệnh nhân lựa chọn vào nghiên cứu được khám, đánh giá tình trạng lâm sàng, xét nghiệm, siêu âm gan, cắt lớp vi tính (CLVT) 320 dãy ổ bụng để xác định đặc điểm khối u gan và mức độ xơ gan. Sau đó đánh giá 3 nội dung quan trọng trước điều trị là chụp mạch tạng, shunt gan - phổi và tính liều phóng xạ:

Chụp mạch trước điều trị:

Chụp động mạch mạc treo tràng trên, động mạch thân tạng từng cấp để nhận định chi tiết giải phẫu động mạch gan, các nguồn động mạch nuôi khối u, sự hiện diện shunt động tĩnh mạch, sự lưu thông của tĩnh mạch cửa và các nguồn mạch xuất phát từ rốn gan chi phối các cơ quan lân cận. Từ đó xác định được động mạch cần thực hiện kỹ thuật tắc mạch dự phòng biến chứng do hạt phóng xạ trào ngược.

Đánh giá shunt gan-phổi:

Khi xác định được động mạch nuôi khối u, tiến hành bơm $^{99}\text{Tc-MMA}$ (albumin gắn Technitium-99: Có kích thước tương tự như $^{90}\text{Y-microspheres}$) qua động mạch nuôi khối u gan, nhằm đánh giá tỷ lệ liều xạ trong

khối u và nhu mô gan xung quanh đồng thời với mức độ shunt phổi (bắt giữ phóng xạ ở phổi). Chụp xạ hình PET/CT sau 4 - 6 giờ bơm

^{99}Tc -MMA vào động mạch nuôi khối u gan để đánh giá tỷ lệ shunt gan - phổi.

Tính tỷ lệ phần trăm hoạt tính phóng xạ ở phổi (The lung shunt fraction - LSF) theo công thức:

$$\text{LSF} = \frac{\text{Hoạt tính phóng xạ phổi}}{\text{(Hoạt tính phóng xạ phổi + Hoạt tính phóng xạ gan)}} \times 100$$

Tính toán liều phóng xạ điều trị dựa vào công thức:

Tính liều theo bộ phận (Partition model):

$$A(\text{GBq})_{\text{resin}} = \frac{D_{\text{liver}} (\{ T:N \times M_{\text{tumour}} \} + M_{\text{liver}})}{49670 (1 - \text{LSF}/100)}$$

D_{liver} : Liều chiếu đối với gan lành (Gy).

T/N: Tỷ số hoạt độ phóng xạ của 1 đơn vị khối lượng u/gan lành trên xạ hình ^{99}Tc -MMA.

M_{tumour} : Tổng khối lượng (kg) của u gan tính trên chụp CLVT.

M_{liver} : Tổng khối lượng (kg) của gan tính trên chụp CLVT

LSF: % shunt gan - phổi trên xạ hình MAA.

Kỹ thuật can thiệp:

Về các bước cơ bản tương tự như đối với hóa tắc mạch truyền thống. Bơm hạt vi cầu tải đồng vị phóng xạ Yttrium-90 vào trong khối u qua bộ dụng cụ chuyên dụng với kỹ thuật đã được huấn luyện theo quy trình để hạt vi cầu tải Yttrium-90 tập trung chủ yếu tại mô u, hạn chế trào ngược hạt vi cầu vào nhánh động mạch nuôi gan cũng như các cơ quan lân cận. Xử lý rác thải và kiểm tra an toàn phóng xạ sau can thiệp.

Sau kỹ thuật, bệnh nhân được theo dõi tại phòng riêng, sử dụng thuốc kháng sinh, giảm đau, hạ sốt, ức chế bơm proton, corticoid khi có triệu chứng. Chụp xạ hình planar và PET/CT bức xạ Bremsstrahlung sau 4 - 6 giờ để đánh giá sự phân tán của được chất phóng xạ trong và ngoài gan.

Chỉ tiêu nghiên cứu: Các chỉ số lâm sàng, đặc điểm khối u trên chẩn đoán hình ảnh, mức độ xơ gan theo Child Pugh, giai đoạn bệnh theo Barcelona. Đánh giá đáp ứng lâm sàng, AFP huyết thanh, khối u theo mRECIST và RECICL tại thời điểm theo dõi sau can thiệp; đánh giá thời gian sống toàn bộ và tỷ lệ sống còn tại các thời điểm 1 năm, 2, 3, 4 năm theo phương pháp Kaplan - Meier.

Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS 23.0.

3. Kết quả

52 bệnh nhân được thực hiện 52 lần TMXT với đồng vị phóng xạ Yttrium-90, tất cả đều thành công về kỹ thuật với liều Yttrium-90 điều trị trung bình là $1,4 \pm 0,4$ (GBq). Không gặp trường hợp nào có biến chứng, tử vong do kỹ thuật.

Bảng 1. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của BN nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng/Tỷ lệ	
Tuổi trung bình		60,7 ± 11,6	
Yếu tố nguy cơ	HBsAg (+)	39	75,0
	Anti HCV (+)	1	1,9
	HBsAg (+) và anti HCV (+)	2	3,8
	Rượu	2	3,8
	Rượu + HBV/HCV	1	1,9
	Không xác định	7	13,5
Phân loại Child-Pugh	A/B	48/4	92,3/7,7
Kích thước u gan trung bình (cm)	9,8 ± 3,0		
Vị trí u gan	Thùy phải/ Thùy trái	43/5	82,7/9,6
	Thùy phải + trái	4	7,7
Giai đoạn bệnh theo BCLC	Trung gian/ Tiến triển	15/37	28,8/71,2

Bảng 2. Đáp ứng lâm sàng tại thời điểm 1 và 3 tháng sau can thiệp

Đáp ứng lâm sàng	1 tháng		3 tháng	
	n = 52	Tỷ lệ %	n = 52	Tỷ lệ %
Đáp ứng tốt lên	46	88,5	41	78,8
Không đáp ứng	6	11,5	11	21,2
Đáp ứng xấu đi	0	0	0	0

Bảng 3. Thay đổi kích thước khối u gan mục tiêu tại các thời điểm theo dõi

Kích thước khối u gan	Trước điều trị (n = 52)	3 tháng (n = 52)	6 tháng (n = 43)	9 tháng (n = 34)	12 tháng (n = 24)
Kích thước u gan 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

Bảng 4. Đáp ứng AFP huyết thanh tại thời điểm 1 tháng và 3 tháng

Đáp ứng AFP	1 tháng (n = 29)*		3 tháng (n = 29)*	
	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %
Có đáp ứng	17	58,6	16	55,2
Không đáp ứng	12	41,4	13	44,8
Đáp ứng AFP là AFP về bình thường hoặc giảm > 50% so với thời điểm ban đầu *: n = 29 là số BN tăng AFP > 20ng/mL trước điều trị				

Bảng 5. Tỷ lệ đáp ứng khối u gan mục tiêu sau điều trị tại các thời điểm theo dõi

Đáp ứng khối u mục tiêu	3 tháng (n = 52)		6 tháng (n = 43)		9 tháng (n = 34)		12 tháng (n = 24)	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
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	25,6	8	23,5	1	4,2
Khối u tiến triển	0		0		0		2	8,3

Bảng 8. Thời gian sống và tỷ lệ sống còn tại các thời điểm

Thời gian sống (tháng)	Thời gian sống không tiến triển bệnh	11,4 ± 9,6
	Thời gian sống toàn bộ	27,5 ± 2,9
Tỷ lệ sống còn tại các thời điểm	6 tháng	88,0%
	12 tháng	69,8%
	24 tháng	52,2%
	36 tháng	46,4%
	48 tháng	17,4%

4. Bàn luận

4.1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu trước can thiệp TMXT

Thực hiện nghiên cứu 52 bệnh nhân UTBM tế bào gan điều trị nội trú tại Khoa Nội tiêu hóa - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 với tuổi trung bình là $60,7 \pm 11,6$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đối phù hợp với kết quả nghiên cứu trong nước của Thái Doãn Kỳ (2015) [1].

Viêm gan virus B mạn tính đã được khẳng định là nguy cơ hàng đầu dẫn đến UTBM tế bào gan [2]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thêm một lần nữa cho thấy mối liên quan chặt chẽ giữa UTBM tế bào gan và HBV, đó là có tới 80,7% số bệnh nhân UTBM tế bào gan trong nghiên cứu có mang kháng nguyên bề mặt của HBV trong đó nhiễm đơn thuần là 75,0%, đồng nhiễm với HCV là 3,8% và phối hợp với rượu là 1,9%, phù hợp với kết quả nhiều nghiên cứu đã công bố trong nước với tỷ lệ nhiễm HBV là trên 80% số bệnh nhân UTBM tế bào gan [2].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa phần bệnh nhân UTBM tế bào gan có 1 khối u (61,5%) với kích thước trung bình là $9,8 \pm 3,0\text{cm}$, 82,7% ở thùy gan phải. Bên cạnh đó chức năng gan cũng là một trong những yếu tố góp phần tiên lượng bệnh, có 92,3% bệnh nhân trong giai đoạn child A và child B là 7,7% và đồng thời chúng tôi lựa chọn những bệnh nhân có huyết khối phân nhánh tĩnh mạch cửa trong và ngoài gan theo giai đoạn BCLC, có 28,8% bệnh nhân trong nghiên cứu 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%). So với nghiên cứu khác trong nước thì tỷ lệ bệnh nhân có huyết khối TMC trong nghiên cứu của chúng tôi là tương đối cao [1]); với các nghiên cứu nước ngoài cũng lựa chọn nhóm bệnh nhân có huyết khối TMC: 13,95% trong nghiên cứu của Floridi C và cộng sự (2017) [4] và gần tương đương với kết quả nghiên cứu của chúng tôi là 67,3% trong nghiên cứu của Mazzaferro V và cộng sự (2013) với tỷ lệ Vp2 là 82,8%, Vp3 là 14,3% và Vp4 là 2,9% [10].

4.2. Đáp ứng lâm sàng sau can thiệp

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân được kiểm tra lại sau 1 tháng và sau đó mỗi 3 tháng/lần về thể trạng, lâm sàng, các xét nghiệm. Tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng lâm sàng tốt lên sau 1 tháng, 3 tháng so với trước điều trị lần lượt là 88,5% và 78,8%, không có bệnh nhân nào biểu hiện lâm sàng xấu đi. Có 11,5% bệnh nhân đánh giá tại thời điểm 1 tháng sau điều trị không thấy cải thiện triệu chứng lâm sàng, tỷ lệ tăng lên 21,2% tại thời điểm 3 tháng. Như vậy, đáp ứng lâm sàng tốt lên của phương pháp can thiệp mạch điều trị UTBM tế bào gan trong đó có TMXT đạt được khá cao > 70% số bệnh nhân. Đây chính là yếu tố quan trọng đầu tiên giúp người bệnh tin tưởng vào phương pháp điều trị, từ đó tiếp tục thực hiện quy trình theo dõi và điều trị tiếp theo.

4.3. Đáp ứng sinh học AFP sau can thiệp

AFP là dấu ấn ung thư có giá trị không những trong chẩn đoán mà còn giúp đánh giá hiệu quả điều trị và theo dõi sự tiến triển của UTBM tế bào gan. Biến đổi hàm lượng AFP huyết thanh thường có liên quan với thay đổi kích thước và mức độ hoại tử khối u. Đánh giá riêng phần trên nhóm bệnh nhân UTBM tế bào gan có tăng AFP trước điều trị ($n = 29$), chúng tôi nhận thấy 58,6% bệnh nhân đạt được đáp ứng AFP (AFP về ngưỡng bình thường hoặc giảm > 50% so với thời điểm ban đầu) tại thời điểm 1 tháng. Nghiên cứu của Thái Doãn Kỳ (2015) trên 105 BN ghi nhận 62,7% số trường hợp có đáp ứng AFP huyết thanh, tương tự như kết quả nghiên cứu của chúng tôi [1]. Một số nghiên cứu trên thế giới về can thiệp TMXT cho UTBM tế bào gan cũng cho kết quả về đáp ứng dấu ấn sinh học AFP [10], [11].

4.4. Đáp ứng khối u gan sau can thiệp

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

Đây là một trong những vấn đề chính cần được quan tâm trong luận án vì nó là một tiêu chí để đánh giá phương pháp TMXT có thực sự hiệu quả đối với tổn thương UTBM tế bào gan hay không. Kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu quả rất rõ làm giảm kích thước khối u mục tiêu của phương pháp TMXT tại các thời điểm theo dõi 3, 6, 9, 12 tháng ($7,4 \pm 3,0\text{cm}$; $6,1 \pm 2,8\text{cm}$; $5,2 \pm 2,2\text{cm}$; $4,7 \pm 2,7\text{cm}$ theo thứ tự) so với trước điều trị ($9,8 \pm 3,0$), $p < 0,001$, tương tự như kết quả nghiên cứu của Thái Doãn Kỳ (2015) [1] hay nghiên cứu thuần tập của Carr BI và cộng sự (2004) trên 65 bệnh nhân UTBM tế bào gan điều trị TMXT với liều xạ trung bình là 134Gy thấy 64,6% trường hợp giảm kích thước u rõ rệt [3]. Đồng thời, sử dụng tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng khối u rắn cải tiến đề xuất năm 2010 của Hiệp hội Gan Mật Hoa Kỳ và RECICL (2010) chúng tôi thu được kết quả: Tỷ lệ đáp ứng khối u mục tiêu tại thời điểm 3 tháng sau điều trị 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%), tại thời điểm 12 tháng là 87,5% (đáp ứng hoàn toàn 41,7% và đáp ứng 1 phần 45,8%) và đặc biệt là không trường hợp nào bệnh tiến triển trong vòng 12 tháng theo dõi. Các kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với kết quả về đáp ứng khối u khi áp dụng tắc mạch hóa chất truyền thống điều trị UTBM tế bào gan ở trong các báo cáo trước đây như nghiên cứu của Thái Doãn Kỳ [1].

4.4.2. Đáp ứng huyết khối tĩnh mạch cửa sau điều trị

Huyết khối TMC là một trong các dấu hiệu chính đánh giá tình trạng tiến triển của UTBM tế bào gan (BCLC-C) và trước đây được coi là một chống chỉ định của biện pháp điều trị can thiệp qua đường động mạch. Vấn đề thoát triển huyết khối TMC do tác dụng của tia beta trong TMXT đã được nhiều nghiên cứu trên thế giới ghi nhận: Mazzaferro V và cộng sự (2012) nghiên cứu 52 bệnh nhân UTBM tế bào gan, 35 bệnh nhân ở giai đoạn tiến triển có huyết khối TMC, đánh giá đáp ứng sau 3 tháng điều trị TMXT phát hiện 3 bệnh nhân đáp ứng huyết khối TMC hoàn toàn (biến mất tổn thương huyết khối), chiếm 8,6% [10]. Nghiên cứu của Pracht M và cộng sự (2012) chọn lọc trên 18 bệnh nhân UTBM tế bào gan có huyết khối TMC (Vp3 10 bệnh nhân, Vp4 8 bệnh nhân), đánh giá tại thời điểm sau 3 tháng can thiệp TMXT thấy 15 bệnh nhân (chiếm 83,3%) giảm mức độ tăng sinh mạch trong các tổn thương huyết khối (thể hiện giảm thu nhận cản quang trên phim chụp CLVT đa dãy 3 thì), trong đó 8 bệnh nhân tái thông 1 phần TMC (44,4%) và 3 bệnh nhân biến mất hoàn toàn huyết khối (16,7%) [11].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận kết quả khá phù hợp với kết quả nghiên cứu của Pracht M và cộng sự (2012), đó là tỷ lệ đạt đáp ứng hoàn toàn huyết khối TMC tại thời điểm 3 tháng là 18,9%, tại thời điểm 6 tháng là 16,1%. Đồng thời chúng tôi ghi nhận tỷ lệ cao đáp ứng không hoàn toàn (còn tồn tại huyết khối nhưng không tiến triển thêm) là 75,7% tại thời điểm 3 tháng và 77,4% tại thời điểm 6 tháng.

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

Sử dụng tiêu chí đánh giá đáp ứng khối u rắn cho điều trị khu trú - tại chỗ UTBM tế bào gan của mRESIST và RECIST cùng xuất bản năm 2010 chúng tôi thu

được kết quả: Tỷ lệ đáp ứng tổng thể hoàn toàn 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%; 38,3% và 33,3%. Tỷ lệ bệnh nhân có bệnh tiến triển tăng dần theo thời gian theo dõi: Tại thời điểm 3 tháng là 17,3%; 6 tháng là 25,6%; 9 tháng là 32,4% và tại thời điểm 12 tháng là 41,7% chủ yếu là do sự xuất hiện của tổn thương mới (chỉ có 2 bệnh nhân có khối u gan mục tiêu tiến triển tại thời điểm 12 tháng theo dõi). Tỷ lệ đáp ứng tổng thể trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi như đã trình bày tương đối phù hợp với kết quả của một số nghiên cứu trên thế giới đã công bố như nghiên cứu của Floridi C và cộng sự (2017) thực hiện TMXT cho 43 bệnh nhân, sử dụng tiêu chí đánh giá đáp ứng của mRECIST cho kết quả tại thời điểm 3 tháng đáp ứng tổng thể hoàn toàn, một phần, bệnh ổn định và bệnh tiến triển lần lượt là 23,8%; 23,8%; 14,2% và 38,1% [4].

4.5. Thời gian sống sau điều trị TMXT

Thời gian sống thêm của bệnh nhân là tiêu chí quan trọng nhất đánh giá hiệu quả của một phương pháp điều trị bệnh ung thư. Nghiên cứu trên 52 bệnh nhân UTBM tế bào gan được điều trị TMXT với hạt vi cầu tải Yttrium-90, đánh giá thời gian sống sau can thiệp chúng tôi thu được kết quả: Thời gian sống không tiến triển bệnh là $11,4 \pm 9,6$ tháng, thời gian sống toàn bộ (OS) là $27,5 \pm 2,9$ tháng. Tỷ lệ sống còn 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 có sự phù hợp nhất định với nhiều kết quả của các nghiên cứu nước ngoài đã công bố: Nghiên cứu của Floridi C và cộng sự (2017) [4]. Như vậy, phương pháp TMXT là phương pháp thực sự có hiệu quả kéo dài thời gian sống (12 - 24 tháng) cho bệnh nhân UTBM tế bào gan giai

đoạn trung gian và tiến triển (meta phân tích của Rognoni C và cộng sự (2016) so với thời gian sống < 6 tháng nếu chỉ điều trị triệu chứng và chăm sóc giảm nhẹ [12].

5. Kết luận

Thực hiện điều trị TMXT với hạt vi cầu gắn Yttrium-90 cho 52 bệnh nhân UTBM tế bào gan tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, từ tháng 10/2013 đến tháng 09/2017, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

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

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

Tỷ lệ đáp ứng huyết khối TMC tại thời điểm 3 tháng, 6 tháng là 94,6% và 93,5%, trong đó đạt 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%.

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%.

Tài liệu tham khảo

1. Thái Doãn Kỳ (2015) *Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp tắc mạch hóa chất sử dụng hạt vi cầu DC Beads*. Luận án Tiến sỹ Y học, Viện nghiên cứu Khoa học Y Dược Lâm sàng 108, Hà Nội.
2. Phan Thị Phi Phi (1993) *Góp phần nghiên cứu ung thư gan nguyên phát ở Việt Nam, tần xuất HBsAg trong huyết thanh người lành và người bị ung thư biểu mô*

tế bào gan. Y học Việt Nam, 171, tr. 26-30.

3. Carr BI (2004) *Hepatic arterial 90Yttrium glass microspheres (Therasphere) for unresectable hepatocellular carcinoma: Interim safety and survival data on 65 patients*. Liver Transplantation 10(2 Suppl 1): 107-110.
4. Floridi C, Pesapane F, Angileri SA et al (2017) *Yttrium-90 radioembolization treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: A single-centre prognostic factors analysis*. Medical Oncology 34(10): 174.
5. Jemal A, Bray F, Center MM et al (2011) *Global cancer statistics*. A Cancer Journal for Clinicians 61(2): 69-90.
6. Kallini JR, Gabr A, Salem R et al (2016) *Transarterial radioembolization with Yttrium-90 for the treatment of hepatocellular carcinoma*. Advances in Therapy 33: 699-714.
7. Kokabi N, Camacho JC, Xing M et al (2015) *Open-label prospective study of the safety and efficacy of glass-based Yttrium 90 radioembolization for infiltrative hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis*. Cancer 121(13): 2164-2174.
8. Lau WY, Ho S, Leung TW et al (1998) *Selective internal radiation therapy for nonresectable hepatocellular carcinoma with intraarterial infusion of 90yttrium microspheres*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 40(3): 583-592.
9. Mahnken AH (2016) *Current status of transarterial radioembolization*. World Journal of Radiology 8(5): 449-459.
10. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S et al (2013) *Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: A phase 2 study*. Hepatology 57(5): 1826-1837.

11. Pracht M, Edeline J, Lenoir L et al (2013) *Lobar hepatocellular carcinoma with ipsilateral portal vein tumor thrombosis treated with yttrium-90 glass microsphere radioembolization: Preliminary results*. International Journal of Hepatology: 827649.
12. Rognoni C, Ciani O, Sommariva S et al (2016) *Trans-arterial radioembolization in intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: Systematic review and meta-analyses*. Oncotarget 7(44): 72343-72355.
13. Tan CH, Low SC, Thng CH (2011) *APASL and AASLD consensus guidelines on imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma: A review*. International Journal of Hepatology: 519783.