

# Kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan không còn chỉ định phẫu thuật bằng phương pháp tắc mạch xạ trị với hạt vi cầu gắn Yttrium-90

## Results of selective internal radiation therapy with SIR-Spheres for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma

Nguyễn Văn Thái\*, Thái Doãn Kỳ\*, Trịnh Xuân Hùng\*,  
Trần Thị Ánh Tuyết\*, Đinh Trường Giang\*,  
Nguyễn Thị Phương Liên\*, Nguyễn Xuân Quỳnh\*,  
Nguyễn Thị Huyền Trang\*, Hà Minh Trang\*,  
Trần Văn Thanh\*, Đinh Thị Ngà\*, Đào Đức Tiến\*\*,  
Nguyễn Tiến Thịnh\*

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

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả điều trị của tắc mạch xạ trị bằng hạt vi cầu nhựa gắn Yttrium-90 và xác định các yếu tố tiên lượng trên bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan không còn chỉ định phẫu thuật. **Đối tượng và phương pháp:** Gồm 97 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan không có chỉ định phẫu thuật, được điều trị tắc mạch xạ trị từ tháng 10/2013 đến tháng 3/2019. Thiết kế nghiên cứu hồi cứu theo dõi dọc, đánh giá thời gian sống còn dựa vào phương pháp Kaplan - Meier, đánh giá các yếu tố tiên lượng tác động đến thời gian sống còn của bệnh nhân bằng kiểm định Log rank và hồi quy Cox. Đánh giá đáp ứng khối u theo tiêu chí mRECIST. **Kết quả:** 97 bệnh nhân (90 nam, 7 nữ, tuổi trung bình  $60,4 \pm 12,3$ ) được điều trị tắc mạch xạ trị, thời gian theo dõi trung bình 16,4 tháng (1,8 - 62 tháng). Thời gian sống toàn bộ (OS) trung bình  $23,9 \pm 2,4$  tháng và tỷ lệ sống còn toàn bộ 3 năm là 39,2%. Đáp ứng tổng thể khối u theo mRECIST sau 6 tháng, đáp ứng hoàn toàn 12 (18,8%), đáp ứng 1 phần 23 (35,8%), bệnh ổn định 8 (12,5%) và bệnh tiến triển 21 (32,8%). Các yếu tố liên quan đến OS gồm tuổi  $\geq 65$ , giai đoạn B theo hệ thống phân loại bệnh ung thư gan Barcelona (BCLC), kích thước khối u  $> 10\text{cm}$ , tỷ lệ thể tích u/ thể tích gan  $> 25\%$ , đáp ứng điều trị của khối u (CR/PR). Trong phân tích đa biến, vị trí u trên 2 thùy gan và đáp ứng của khối u (CR/PR/SD với PD) là yếu tố liên quan thời gian sống còn của bệnh nhân. **Kết luận:** Tắc mạch xạ trị là phương pháp điều trị hiệu quả ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan không còn chỉ định phẫu thuật. Khối u khu trú ở 1 thùy gan và khối u đáp ứng với xạ trị là những yếu tố tiên lượng tốt đối với thời gian sống còn của bệnh nhân.

**Từ khóa:** Ung thư biểu mô tế bào gan, xạ trị chiếu trong chọn lọc, Yttrium 90, thời gian sống còn.

### Summary

Ngày nhận bài: 03/7/2019, ngày chấp nhận đăng: 05/7/2019

Người phản hồi: Nguyễn Văn Thái, Email: thaisalem0203@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

**Objective:** To evaluate the efficiency of selective internal radiation therapy (SIRT) with Y-90 microspheres and determine prognostic factors that impacts on unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) patients. **Subject and method:** The data of research included 97 patients who were diagnosed with unresectable HCC and had SIRT with Y-90 resin microspheres from October 2013 to March 2019. The study was designed as retrospective investigation. The survival of patients was assessed by utilizing the Kaplan-Meier method and estimate prognostic factors that affect the survival of these patients by using Log-rank test and Cox proportional hazards Regression. Radiologic response was evaluated with the modified response evaluation criteria in solid tumors (mRECIST) criteria. **Result:** Ninety-seven patients (90 male, mean age  $60.4 \pm 12.3$  years) underwent SIRT, median clinical follow-up was 16.4 (1.8 - 62) months. The median survival after SIRT was  $23.9 \pm 2.4$  months with a 36-month survival of 39.2%. Tumor response was accorded to mRECIST criteria followed-up beyond 6 months, a complete response (CR) to treatment was observed in 12 patients (18.8%), partial response (PR) in 23 (35.8%), stable disease (SD) in 8 (12.5%) and progressive disease (PD) in 21 (32.8%). Factors associated with longer overall survival (OS) included age over 65, Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC) B, tumor size larger 10cm, tumor burden more 25%, tumor response (CR/PR). On multivariate analysis, a lack of bilobar disease and tumor response (CR/PR/SD) were predictors of longer OS. **Conclusion:** SIRT is effective treatment for unresectable HCC. The lack of bilobar disease prior to SIRT and tumor response (CR/PR/SD) are positive prognostic factors.

**Keywords:** Hepatocellular carcinoma, selective internal radiation therapy, Yttrium 90, survival.

## 1. Đặt vấn đề

Ung thư biểu mô tế bào gan (UBTG) là bệnh phổ biến trên thế giới cũng như ở Việt Nam và là nguyên nhân tử vong thứ tư trong các bệnh ung thư. Theo WHO, đến năm 2030 ước tính có khoảng 1 triệu người chết vì ung thư gan. Hiện nay, phẫu thuật cắt gan, ghép gan và đốt nhiệt sóng cao tần (RFA) là phương pháp điều trị triệt căn tốt nhất cho bệnh nhân UBTG giai đoạn sớm. Tắc mạch hóa chất đường động mạch (TACE) là phương pháp điều trị tạm thời cho bệnh nhân UBTG giai đoạn trung gian không còn chỉ định phẫu thuật. Liệu pháp phân tử nhắm trúng đích với sorafenib đã được chứng minh cải thiện thời gian sống còn của bệnh nhân UBTG giai đoạn tiến triển [3]. Mới đây, phương pháp tắc mạch xạ trị (TMXT) bằng đồng vị phóng xạ Yttrium 90 ( $^{90}\text{Y}$ ) cũng được coi là một lựa chọn phù hợp cho bệnh nhân ở giai đoạn trung gian và tiến triển, tỉ lệ bệnh được kiểm soát bởi phương pháp này khoảng 80% [13]. Hơn thế, TMXT có ưu thế về đáp ứng khối u nhưng tỷ lệ sống sót chỉ tương đương với TACE [15]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá kết quả điều trị UBTG không còn chỉ định phẫu thuật bằng

TMXT và phân tích các yếu tố tác động lên thời gian sống còn của bệnh nhân.

## 2. Đối tượng và phương pháp

### 2.1. Đối tượng

Gồm 97 bệnh nhân (BN) chẩn đoán xác định UBTG dựa trên kết quả mô bệnh học, điều trị TMXT tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 10/2013 đến tháng 03/2019.

#### Tiêu chuẩn chọn BN

BN trên 18 tuổi, được chẩn đoán UBTG giai đoạn trung gian hoặc tiến triển gây huyết khối tĩnh mạch cửa. Chức năng gan Child-Pugh A hoặc B. Điểm tổng trạng (ECOG) 0 - 2; thời gian sống thêm dự kiến trên 3 tháng; shunt gan-phổi < 20% trên xạ hình  $^{99\text{mTc}}$  MAA; không có bệnh nặng kết hợp (suy tim, suy hô hấp, xuất huyết tiêu hóa, nhiễm khuẩn huyết). BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

#### Tiêu chuẩn loại trừ

Gồm UBTG thể lan tỏa hoặc giai đoạn tiến triển có di căn ngoài gan; xơ gan mất bù; phụ nữ có thai hoặc đang nuôi con bằng sữa mẹ.

## 2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu, theo dõi dọc.

Vật liệu nghiên cứu: Hạt vi cầu nhựa gắn Yttrium-90 (SIR-Spheres) của hãng Sirtex Medical Limited, Sydney, Australia; hoạt tính phóng xạ là 3 GBq/lọ.

Các bước tiến hành nghiên cứu:

Khám lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng như trước phẫu thuật. Chụp cắt lớp vi tính bụng 320 dãy đánh giá đặc điểm u gan, đo thể tích u, thể tích gan lành.

Chụp mạch trước điều trị: Đánh giá các nguồn mạch nuôi u và các bất thường mạch máu nuôi gan. Tắc mạch dự phòng khi cần thiết.

Chụp xạ hình đánh giá shunt gan-phổi: Sau test Albumin gắn Technitium-99m bơm động mạch gan.

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

Bơm đồng vị phóng xạ Yttrium-90 vào khối u gan qua động mạch nuôi u.

Chụp PET/CT sau can thiệp 4 - 6 giờ: Đánh giá phân bố đồng vị phóng xạ tại khối u gan cũng như sự bắt giữ phóng xạ ngoài gan.

Theo dõi sau can thiệp: Hội chứng sau tắc mạch, các biến chứng trong 48 giờ.

Kiểm tra lại sau điều trị 1 tháng và định kỳ 3 tháng.

Kết quả chính của nghiên cứu là thời gian sống toàn bộ (OS: Overall survival), đáp ứng của khối u gan sau điều trị bằng TMXT trên chẩn đoán hình ảnh theo tiêu chí của mRECIST năm 2010 [5], và phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống toàn bộ và đáp ứng điều trị.

## 2.3. Phân tích và xử lý số liệu

Thực hiện trên phần mềm SPSS 20.0. Khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

## 3. Kết quả

### 3.1. Đặc điểm bệnh nhân trước điều trị

Có tất cả 97 BN chẩn đoán UBTG được điều trị SIRT theo dõi từ tháng 10/2013 đến tháng 3/2019. Tuổi trung bình  $60,4 \pm 12,3$  năm (25 - 89 tuổi); nam giới chiếm chủ yếu (92,8%); hơn một nửa bệnh nhân có viêm gan B (54,6%); điểm toàn trạng hầu hết là ECOG 0 (73,2%); tỷ lệ bệnh nhân được điều trị trước can thiệp là 19,6% (TACE, phẫu thuật, RFA, tiêm ethanol qua da). Điểm Child-Pugh A chiếm đa số (93,8%); giai đoạn C theo BCLC (69,1%) cao hơn gấp đôi BCLC B (30,9%); huyết khối tĩnh mạch cửa xuất hiện ở 62,9% số bệnh nhân. Kích thước u trung bình là  $10,2 \pm 3,5$ cm trong đó  $u > 10$ cm chiếm hơn một nửa (53%); tổn thương đa ổ cả 2 thùy gan xuất hiện ở 16 bệnh nhân (16,5%). Tỷ lệ shunt gan-phổi là  $5,2 \pm 3,6\%$  và liều Yttrium-90 là  $1,6 \pm 0,6$  (GBq).

### 3.2. Hội chứng tắc mạch, biến chứng sau can thiệp

Hội chứng tắc mạch sau can thiệp gặp ở 38 bệnh nhân (39,2%), với triệu chứng đau bụng (25,8%), sốt (6,2%), mệt mỏi (19,6%), nôn và buồn nôn (6,2%), tuy nhiên các triệu chứng này chỉ gặp mức độ nhẹ trong 1 - 2 ngày sau điều trị.

Có 3 BN biến chứng tại thời điểm 3 tháng sau điều trị: 1 BN viêm phổi do tia xạ, 1 BN loét hành tá tràng, và 1 BN xuất huyết tiêu hóa do loét hành tá tràng. Tất cả các BN đều được điều trị kịp thời và kiểm soát tốt biến chứng.

### 3.3. Đáp ứng điều trị

Có 64 trong tổng số 97 bệnh nhân được theo dõi đáp ứng điều trị khối u bằng chụp CLVT bụng tại thời điểm 6 tháng sau can thiệp. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn khối u đạt 12 bệnh nhân (18,8%), đáp ứng 1 phần 23 (35,8%), bệnh ổn định 8 (12,5%) và bệnh tiến triển 21 (32,8%). Về đáp ứng kích thước u: Sau 6 tháng, kích thước u trung bình ( $6,94 \pm 3,32$ ) giảm so với kích thước u trước điều trị ( $10,23 \pm 3,52$ ), với  $p < 0,012$ .

**Bảng 1. Đáp ứng tổng thể khối u theo mRECIST**

Thời gian	Kích thước u	Số bệnh nhân (n = 97)	p	mRECIST, n (%)			
				CR	PR	SD	PD
Trước điều trị	10,23 ± 3,52	97		–	–	–	–
3 tháng	8,17 ± 3,51	87	<0,001	10 (11,5)	42 (48,3)	19 (21,8)	16 (18,4)
6 tháng	6,94 ± 3,32	62	0,012	12 (18,8)	23 (35,9)	8 (12,5)	21 (32,8)

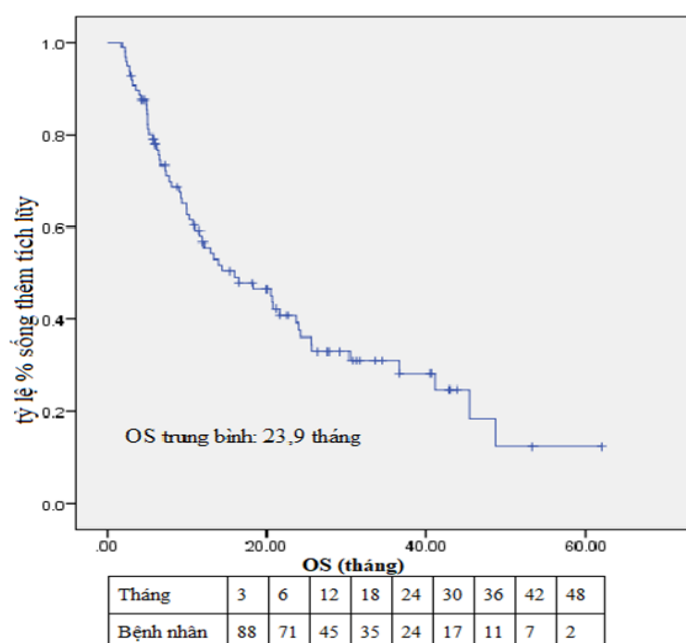
Thời gian theo dõi trung bình tất cả bệnh nhân sau can thiệp là 16,4 tháng (1,8 - 62 tháng), có 4 bệnh nhân mất theo dõi, có 61 bệnh nhân đã tử vong, trong đó có 21 bệnh nhân tử vong trước 6 tháng, nguyên nhân tử vong chủ yếu là ung thư tiến triển. Còn 2 bệnh nhân sống sau 48 tháng trong tình trạng bệnh ổn định. Thời gian sống toàn bộ (OS) trung bình  $23,9 \pm 2,4$  tháng (95% CI: 19,1 - 28,7). Tỷ lệ sống còn toàn bộ sau 6 tháng, 1 năm, 2 năm, 3 năm và 4 năm lần lượt là 77,9%, 56,7%, 39,2%, 31% và 18,5%.

Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống còn của các bệnh nhân thể hiện ở Bảng 2.

**Bảng 2. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm**

Các thông số		n	OS trung bình (tháng)	95% CI	p
Tổng		97	23,9	19,1 - 28,7	
Tuổi	< 65	61	19,1	14,3 - 23,9	0,017
	≥ 65	36	30,5	22,9 - 38	
Giới	Nam	90	23,9	18,8 - 29	0,66
	Nữ	7	26,7	9,6 - 43,8	
Điều trị trước	Không	78	24,3	18,9 - 29,7	0,89
	Có	19	18,1	13 - 23,1	
ECOG	0	14	29,2	14,5 - 44	0,58
	1	71	22,5	17,4 - 27,5	
	2	12	21,2	11,9 - 30,4	
Alpha-fetoprotein (AFP)	< 200	53	27,7	20,9 - 34,4	0,07
	≥ 200	44	18,8	13 - 23,8	
Child-Pugh	Child A	91	23,5	18,7 - 28,4	0,67
	Child B	6	19,9	8,2 - 31,6	
Giai đoạn BCLC	BCLC B	30	31,2	23,2 - 39,2	0,018
	BCLC C	67	21,2	15,7 - 26,7	
Giai đoạn Okuda	OKUDA 1	91	24,5	19,6 - 29,5	0,09
	OKUDA 2	6	12,7	3,2 - 22,1	
Vị trí u	1 thùy	81	24,3	19,1 - 29,6	0,68
	Hai thùy	16	16,9	11,1 - 22,6	
Số lượng u	1 khối	53	27,1	20,1 - 34,1	0,25
	≥ 2 khối	44	18,8	14,5 - 23,2	
Kích thước u	< 5	6	29,2	17,4 - 41,1	<0,001

	$5 \leq u < 10$	39	31,5	23,7 - 39,2	
	$\geq 10$	52	15,2	11,4 - 19,1	
Tỷ lệ thể tích u/thể tích gan	< 25%	44	33,1	26,1 - 40,2	<0,001
	25 - 50%	38	15,9	10,8 - 21	
	50 - 75%	9	9,7	2,9 - 16,6	
Huyết khối tĩnh mạch cửa	Không	36	28,3	21 - 35,7	0,07
	Có	61	21,6	15,9 - 27,3	
Tỷ lệ shunt gan phổi	< 10%	89	24,9	19,7 - 30	0,16
	$\geq 10\%$	8	12,6	8,3 - 16,8	
Đáp ứng điều trị	Có đáp ứng	35	40,1	34,8 - 45,4	<0,001
	Ổn định	8	15,8	11 - 20,7	
	Tiến triển	21	15,9	9,6 - 22,2	



**Biểu đồ 1.** Thời gian OS trung bình của bệnh nhân điều trị TMXT

Trong phân tích đơn biến, thời gian sống trung bình cao hơn ở nhóm tuổi  $\geq 65$  ( $30,5 \pm 3,8$ ) so với nhóm tuổi  $< 65$  ( $19,1 \pm 2,4$ ) ( $p=0,017$ ), ở BN giai đoạn B  $31,2 \pm 4,1$  so với giai đoạn C ( $p=0,018$ ), kích thước u  $< 5\text{cm}$  so với  $5 - 10\text{cm}$  so với  $> 10\text{cm}$  ( $p<0,001$ ), thể tích u/ thể tích gan  $< 25\%$  với  $25 - 50\%$  với  $50 - 75\%$  ( $p<0,0001$ ), đáp ứng khối u CR/PR/SD so với PD ( $p<0,001$ ).

Trong phân tích đa biến, các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm là: Khối u giới

hạn ở 1 thùy hay cả 2 thùy gan (HR 9,57, df = 1, 95% CI: 1,7 - 55,2,  $p=0,012$ ). Mức độ đáp ứng khối u CR/PR/SD với PD (HR = 0,135, df = 1, 95% CI: 0,04 - 0,45,  $p<0,001$ ).

#### 4. Bàn luận

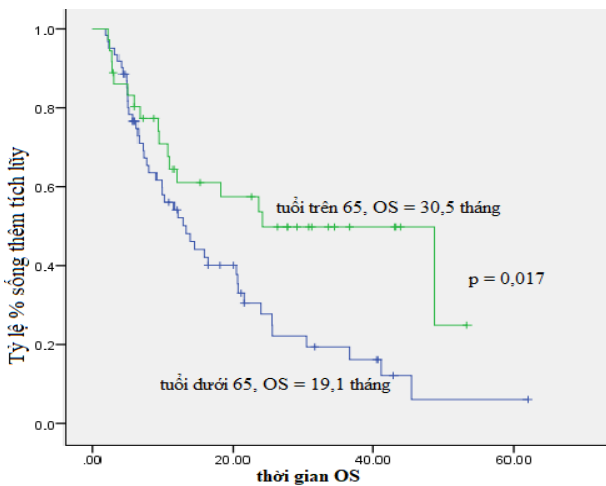
Phần lớn bệnh nhân UBTG tại Việt Nam được chẩn đoán bệnh ở giai đoạn không còn chỉ định điều trị triệt căn bằng phẫu thuật do u gan lớn hoặc đã di căn hoặc xơ gan tiến triển. Trong các phương pháp điều trị tại chỗ, TMXT bằng  $^{90}\text{Y}$

là biện pháp điều trị tạm thời làm giảm kích thước u, cải thiện chất lượng cuộc sống và thời gian sống thêm của BN. Nghiên cứu của chúng tôi có 97 BN UBTG giai đoạn BCLC-B và BCLC-C được điều trị TMXT, thời gian sống toàn bộ (OS) trung bình là 23,9 tháng, tỷ lệ sống sau 3 năm là 31%. Kết quả này cao hơn so với các nghiên cứu khác trên thế giới. Salem và cộng sự [16] nghiên cứu thuần tập 123 BN điều trị TMXT, OS trung bình là 20,5 tháng, tỷ lệ sống sau 3 năm 25%. Theo Parvez S. Mantry và cộng sự [8] nghiên cứu trên 111 BN điều trị TMXT, OS trung bình là 13,1 tháng. Trong nghiên cứu tiến cứu đa trung tâm ENRY [14], có 325 BN UBTG được điều trị TMXT, OS trung bình là 12,8 tháng. Tuy nhiên, một số nghiên cứu có OS dài hơn so với kết quả của chúng tôi. Saxena A và cộng sự [15] nghiên cứu 45 BN UBTG không còn chỉ định phẫu thuật được điều trị TMXT, OS trung bình đạt tới 27,7 tháng, tỷ lệ sống sau 3 năm là 26%, kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của Đào Đức Tiến [1] với OS trung bình 27,5 tháng, tỷ lệ sống sau 3 năm đạt 46,4%. Các dữ liệu trên cho thấy TMXT có hiệu quả điều trị đối với BN UBTG không còn khả năng phẫu thuật.

Trên BN UBTG giai đoạn tiến triển, sorafenib trở thành phương pháp điều trị chuẩn sau thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng SHARP [6], thời gian sống còn của BN dùng sorafenib là 10,7 tháng. Trong nghiên cứu pha 3 SARA [17], kết quả không có sự khác biệt về OS giữa nhóm điều trị TMXT và nhóm điều trị bằng sorafenib (TMXT: 8,5 tháng, sorafenib: 10,5 tháng), trong khi đó biến cố bất lợi nghiêm trọng xảy ra ở nhóm dùng sorafenib (> 50%) cao hơn nhóm TMXT (27%). Tỷ lệ đáp ứng khối u ở nhóm TMXT là 16,5% cao hơn nhóm sorafenib (1,7%). Nghiên cứu chúng tôi có 67 BN UBTG ở giai đoạn tiến triển điều trị TMXT với OS trung bình 21,2 tháng, cao hơn so với các nghiên cứu trước đó. Kết quả này cho thấy vai trò của TMXT đối

với UBTG không còn chỉ định phẫu thuật có ưu thế hơn so với điều trị toàn thân bằng sorafenib.

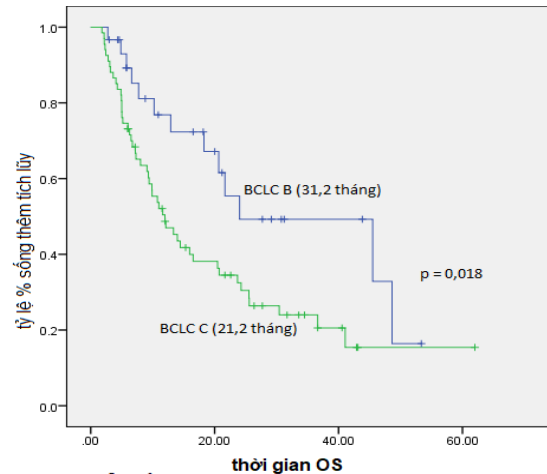
Có một số nghiên cứu đã thực hiện so sánh giữa TMXT và TACE ở BN UBTG giai đoạn trung gian không có chỉ định phẫu thuật. Mặc dù cho đến hiện nay, TACE vẫn là lựa chọn đầu tiên ở nhóm BN này [2]. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình 20 tháng ở hầu hết các nghiên cứu, dao động từ 14 - 45 tháng [7]. Khi so sánh giữa điều trị TMXT với TACE, kết quả cho thấy cả 2 phương pháp điều trị tương đương nhau về thời gian sống không tiến triển bệnh và OS, tuy nhiên tỷ lệ tiến triển khối u ở nhóm TMXT thấp hơn nhóm TACE [4], [12]. Mặt khác, nhược điểm chủ yếu sau can thiệp TACE là hội chứng tắc mạch sau can thiệp, hơn nữa TACE liên quan đến chống chỉ định BN UBTG có huyết khối tĩnh mạch cửa. Trong nghiên cứu của Salem và cộng sự [16], so sánh kết quả 122 BN UBTG điều trị TMXT với 123 BN UBTG điều trị TACE, tỷ lệ biến chứng (đau bụng và suy chức năng gan) ở nhóm TACE thường gặp hơn so với nhóm TMXT ( $p < 0,05$ ). Ngược lại, tỷ lệ đáp ứng khối u ở nhóm TMXT cao hơn TACE lần lượt là 49% và 36%,  $p = 0,01$ . Thời gian sống không tiến triển bệnh ở nhóm TMXT (13,3 tháng) cao hơn nhóm TACE (8,4 tháng) với  $p = 0,046$ . Tuy nhiên OS ở cả hai nhóm sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (20,5 và 17,4 tháng,  $p = 0,2$ ). Như vậy, có thể thấy chất lượng cuộc sống của BN UBTG điều trị TMXT được cải thiện hơn và các biến cố bất lợi thấp hơn so với điều trị TACE.



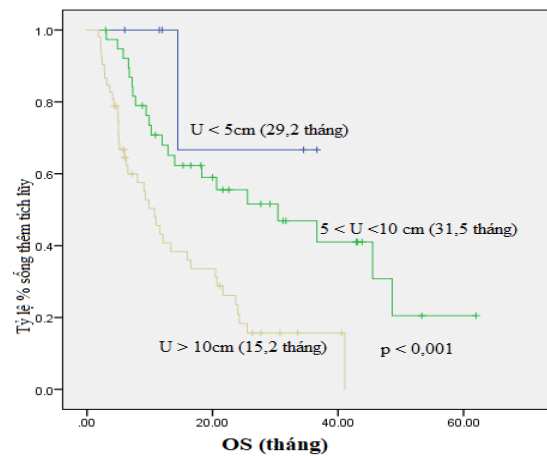
**Biểu đồ 2.** Thời gian OS theo nhóm tuổi

Các yếu tố liên quan đến OS của BN khi phân tích đơn biến. BN có tuổi trên 65 có OS cao hơn nhóm dưới 65 tuổi (30,5 tháng với 19,1 tháng,  $p=0,017$ ). Trong nghiên cứu Saxena A và cộng sự [15], OS trung bình ở nhóm trên 65 tuổi là 27,7 tháng cao hơn nhóm dưới 65 tuổi là 12,8 tháng, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p=0,17$ ). Ozkan ZR và cộng sự [11] báo cáo trên 29 BN UBTG giai đoạn tiến triển điều trị TMXT, OS trung bình ở nhóm trên 65 tuổi (17 tháng) cao hơn nhóm dưới 65 tuổi (15 tháng), với  $p=0,8$ . Có thể thấy BN lớn tuổi thì sự tiến triển bệnh chậm hơn, thời gian sống thêm dài hơn, tuy nhiên cần nghiên cứu tiếp để khẳng định. OS trung bình cao hơn ở BN giai đoạn BCLC-B so với BCLC-C (31,2 với 21,2 tháng,  $p=0,018$ ). Kết quả này cũng phù hợp với 1 số nghiên cứu trong nước và thế giới đã công bố [1], [11], [14], [16]. Có thể ở BN UBTG giai đoạn BCLC-C, chức năng gan suy giảm, khả năng dung nạp thuốc thấp, liều điều trị thường phải giảm, ảnh hưởng đến thời gian sống còn. Kích thước  $u > 10\text{cm}$  và phần trăm thể tích u so với thể tích gan  $> 25\%$  là những yếu tố dự báo tiên lượng xấu đến thời gian sống còn của bệnh nhân. Kết quả này tương tự với các tác giả khác, theo Salem và cộng sự [16], OS của BN ở 2 nhóm kích thước ( $< 5, \geq 5\text{cm}$ ) có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,003$ , Saxena A và cộng sự [15] khi phân tích OS với tỷ lệ thể tích u/thể tích gan ( $< 25\%, 25 - 50\%, 50 - 75\%$ ) thấy OS trung bình lần lượt là 27,7

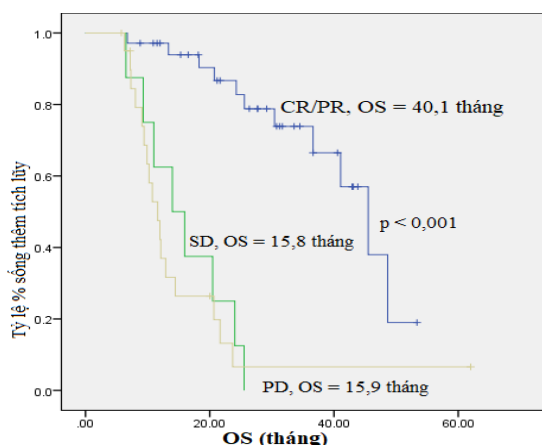
tháng, 4,8 tháng và 3 tháng,  $p=0,016$ . OS của BN đối với các yếu tố khác như giới, điều trị trước can thiệp, điểm toàn trạng ECOG, nồng độ AFP, chức năng gan Child-Pugh, giai đoạn Okuda, vị trí u, số lượng u, huyết khối tĩnh mạch cửa, tỷ lệ shunt gan phổi sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.



**Biểu đồ 3.** Thời gian OS theo giai đoạn BCLC



**Biểu đồ 4.** Thời gian OS theo kích thước u gan



**Biểu đồ 5.** Thời gian OS theo đáp ứng khối u

Trong phân tích đa biến, số lượng u có ở 2 thùy gan và mức độ đáp ứng u (CR/PR/SD với PD) là yếu tố tiên lượng liên quan đến thời gian sống còn BN. Kết quả này tương tự một số tác giả khác trên thế giới. Trong nghiên cứu đa trong tâm ENTRY [14], ở 325 bệnh nhân điều trị TMXT, u xuất hiện ở cả 2 thùy gan là yếu tố tiên lượng độc lập đối với OS (HR = 1,36, 95% CI: 1,02 - 1,82,  $p=0,036$ ). Theo Mazzaferro và cộng sự [9] đáp ứng kém của khối u (CR/PR/SD với PD) là yếu tố nguy cơ độc lập đối với giảm thời gian sống toàn bộ của BN ( $p=0,048$ ), tương tự trong nghiên cứu của Salem và cộng sự [16] với  $p=0,006$ .

Hội chứng sau can thiệp mạch gặp ở 38 BN (39,2%), chủ yếu là đau hạ sườn phải và mệt mỏi và ở mức độ nhẹ, hết sau 1 tuần điều trị. Kết quả này tương tự 1 số báo cáo trước đó [15], [16]. Sau 3 tháng, có 1 BN viêm phổi sau xạ trị, điều trị corticoid, bệnh đáp ứng tốt; 1 BN loét hành tá tràng và 1 BN xuất huyết tiêu hóa do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản. Sau 6 tháng, có 2 BN xuất huyết tiêu hóa do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản, điều trị ổn định. Không có BN tử vong liên quan đến kỹ thuật. Theo Mayer C và cộng sự [10], trong 115 BN UBTG điều trị TMXT, có 3 trường hợp loét hành tá tràng, 1 trường hợp viêm phổi do xạ trị, 1 trường hợp tử vong do nhiễm khuẩn huyết.

Điểm mạnh của nghiên cứu: Nghiên cứu trên số lượng lớn BN can thiệp TMXT, phân tích đánh giá được các yếu tố liên quan đến thời gian sống còn cũng như những yếu tố bất lợi. Tuy nhiên, đây là nghiên cứu hồi cứu, các số liệu thu thập dựa

trên hồ sơ có từ trước, không đánh giá được hết các yếu tố. Chẳng hạn như mức độ nghiêm trọng của các yếu tố bất lợi không được đưa vào trong hồ sơ, số liệu ở một số dưới nhóm nhỏ nên giảm sức mạnh thống kê.

## 5. Kết luận

Qua nghiên cứu 97 BN UBTG không còn chỉ định phẫu thuật, được điều trị TMXT thấy: Phương pháp TMXT có hiệu quả và an toàn ở bệnh nhân UBTG giai đoạn BCLC-B và BCLC-C, tỷ lệ đáp ứng khối u cao (CR/PR 54,7% sau 6 tháng) với thời gian OS lên tới 23,9 tháng, đặc biệt ở những bệnh nhân có khối u khu trú ở 1 thùy gan. Tuy nhiên cần thêm các dữ liệu lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng để khẳng định hiệu quả và lợi ích sống còn từ nhóm bệnh nhân này.

## Tài liệu tham khảo

- Đào Đức Tiến (2017) *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 Yttrium-90*. Luận văn Tiến sĩ y học, Viện Nghiên cứu Khoa học Y Dược Lâm sàng 108.
- Forner A et al (2014) *Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma*. Nat Rev Clin Oncol 11: 525-535.
- Güney İB (2017) *HCC locoregional therapies: Yttrium-90 (Y-90) selective internal radiation therapy (SIRT)*. Journal of Gastrointestinal Cancer 48(3): 276-280.
- Kolligs FT et al (2015) *Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma*. Liver Int 35(6): 1715-1721.
- Lencioni R, Llovet J (2010) *Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma*. Seminars in Liver Disease 30(01): 52-60.
- Llovet JM et al (2008) *Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma*. N Engl J Med 359: 378-390.
- Llovet JM, Bruix J (2003) *Systematic review of randomized trials for unresectable*



- hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. Hepatology 37(2): 429-442.*
8. Mantry PS et al (2017) *Selective internal radiation therapy using yttrium-90 resin microspheres in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A retrospective study. J Gastrointest Oncol.*
  9. Mazzaferro et al (2013) *Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: A phase 2 study. Hepatology 57(5): 1826-1837.*
  10. Meyer C et al (2017) *Yttrium-90 radioembolization of unresectable hepatocellular carcinoma - a single center experience. OncoTargets and Therapy, Volume 10: 4773-4785.*
  11. Ozkan ZG et al (2015) *Favorable survival time provided with radioembolization in hepatocellular carcinoma patients with and without portal vein thrombosis. Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals 30(3): 132-138.*
  12. Pitton et al (2014) *Randomized comparison of selective internal radiotherapy (SIRT) versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma. CardioVascular and Interventional Radiology 38(2): 352-360.*
  13. Sangro B, Inarrairaegui M, Bilbao JI (2012) *Radioembolization for hepatocellular carcinoma. J Hepatol 56: 464.*
  14. Sangro B et al (2011) *Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. Hepatology 54: 868-878.*
  15. Saxena A et al (2014) *Yttrium-90 radioembolization is a safe and effective treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: A single centre experience of 45 consecutive patients. International Journal of Surgery 12(12): 1403-1408.*
  16. Salem R et al (2011) *Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 140(2): 497-507.*
  17. Sirtex (2017) *SIR-spheres® Y-90 resin microspheres substantially improves quality of survival in primary liver cancer. New Study against Standard Treatment Shows.*