

# Đánh giá kết quả bước đầu điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp tắc mạch hoá chất sử dụng hạt vi cầu DC-Beads tại Bệnh viện Quân y 105

## Assessment of preliminary results of transarterial chemoembolization using drug-loaded microspheres DC-Beads for treatment of hepatocellular carcinoma at 105 Military Hospital

Lê Thị Thái Bình, Lê Văn Hoà, Trần Thu Hường,  
Phan Anh Tuấn, Nguyễn Xuân Duy

Bệnh viện Quân y 105

### Tóm tắt

*Mục tiêu:* Đánh giá 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 tại Bệnh viện Quân y 105. *Đối tượng và phương pháp:* Tiến cứu, can thiệp không đối chứng, theo dõi dọc 30 bệnh chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan có chỉ định tắc mạch hóa chất sử dụng hạt vi cầu DC Beads (Bicompatibles UK Ltd- Boston Scientific) hàm lượng doxorubicin 75mg/lần can thiệp tại Bệnh viện Quân y 105. Đánh giá đáp ứng khối u tại thời điểm 1 - 3 tháng và 4 - 6 tháng. *Kết quả:* 30 bệnh nhân nghiên cứu với độ tuổi > 60 tuổi (80%) tỉ lệ nam giới (93,33%); có yếu tố nguy cơ cao là nhiễm viêm gan virus B (83,33%). Thực hiện tổng cộng 62 lần can thiệp cho 30 BN, trung bình 2,07 lần cho một BN. Hội chứng sau tắc mạch (PES) thường gặp nhưng đa số đều nhẹ. Có 1 bệnh nhân biến chứng suy gan cấp (3,33%). Tỷ lệ giảm AFP sau 3 tháng chiếm 60%. Kích thước u trung bình tại các thời điểm 1 - 3 tháng và 4 - 6 tháng giảm có ý nghĩa so với trước điều trị. Các kết quả về tái phát, di căn và tử vong trong 6 tháng chiếm tỷ lệ 30%, 10%, 3,33%. Có 01 bệnh nhân tử vong trong 6 tháng vì nguyên nhân chảy máu tiêu hoá. *Kết luận:* Phương pháp tắc mạch hoá chất tải hạt vi cầu DC-Bead tại Bệnh viện Quân y 105 an toàn và hiệu quả cao cần tiếp tục thực hiện và nghiên cứu xa để đánh giá hiệu quả lâu dài.

*Từ khóa:* Tắc mạch hoá chất sử dụng hạt vi cầu, ung thư biểu mô tế bào gan

### Summary

*Objective:* To evaluate the initial results of trans-arterial chemoembolization using drug-loaded microspheres DC-Beads for treatment of HCC at 105 Military Hospital. *Subject and method:* A prospective, non-randomized study was conducted on HCC patients underwent TACE using drug-eluting beads. We used DC-Beads (Bicompatibles UK Ltd- Boston Scientific) loaded with 75mg doxorubicin per 1

Ngày nhận bài: 14/5/2021, ngày chấp nhận đăng: 7/6/2021

Người phản hồi: Lê Thị Thái Bình, Email: lethaitaibinhvqy@gmail.com - Bệnh viện Quân y 105

procedure. Tumor responses were assessed at 1-3 month and 4 - 6 month after the first procedure. *Result:* 30 patients were recruited, ages > 60 years old in most of the cases (80%), male was dominant (93.33%). The most common risk factor was hepatitis B virus infection (83.33%). There were totally 62 interventions (mean 2.07 times per patient). Post-embolization syndrome (PES) was common but mild. There was one case with acute liver failure complication (3.33%). The rate of AFP reduction after 3 months was 60%. The mean tumor size at the time of 1 - 3 months, 4 - 6 months post-intervention decreased significantly compared to before treatment. The rates of recurrence, metastasis and death in 6 months accounted for 30%, 10% and 3.33% respectively. One patient died after 6 months follow up due to gastrointestinal bleeding. *Conclusion:* DEB-TACE is safe and shows effective for treatment of HCC at 105 Military Hospital. More investigations are needed to confirm the long-term efficacy of this intervention.

*Keywords:* Trans-arterial chemoembolization using drug-loaded microspheres, hepatocellular carcinoma (HCC).

## 1. Đặt vấn đề

Ung thư gan, chủ yếu là ung thư biểu mô tế bào gan (gọi tắt là ung thư tế bào gan - UTTBG), là bệnh lí ung thư thường gặp nhất, nguyên nhân gây tử vong do ung thư đứng hàng thứ 3 trên thế giới. Tắc mạch hóa chất là một phương pháp điều trị tạm thời cơ bản cho các bệnh nhân UTTBG không còn chỉ định phẫu thuật, với hiệu quả lâm sàng về khả năng kiểm soát được sự phát triển của khối u cũng như kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân [1], [2]. Tắc mạch hóa chất sử dụng hạt vi cầu DC Beads hiệu quả cao hơn và ít tác dụng phụ hơn so với tắc mạch hóa chất truyền thống. Kỹ thuật bắt đầu áp dụng tại Bệnh viện Quân y 105 từ tháng 8/2019. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với mục tiêu: *Đánh giá kết quả bước đầu điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp tắc mạch hóa chất sử dụng hạt vi cầu DC Beads tại Bệnh viện Quân y 105.*

## 2. Đối tượng và phương pháp

### 2.1. Đối tượng

Gồm các bệnh nhân được chẩn đoán xác định UTTBG, điều trị nội trú tại Khoa Nội tiêu hoá, Bệnh viện Quân y 105. Thời

gian nghiên cứu tính từ tháng 8/2019 đến tháng 2/2021.

### *Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân*

Các BN được chẩn đoán xác định UTTBG theo “hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư tế bào gan nguyên phát” của Bộ Y tế.

Tuổi 18 - 80.

Chỉ số thể trạng (ECOG) từ 0-2.

Chức năng gan xếp loại Child-Pugh A hoặc B.

Không có huyết khối thân tĩnh mạch cửa, không có di căn ngoài gan.

Không có bệnh nặng kết hợp (suy tim, suy thận, suy hô hấp...).

Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

### *Tiêu chuẩn loại trừ*

Đang có chảy máu do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản.

Rối loạn đông máu: Tỷ lệ prothrombin < 60%; tiểu cầu < 50G/l.

### 2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Tiến cứu, can thiệp không đối chứng, theo dõi dọc.

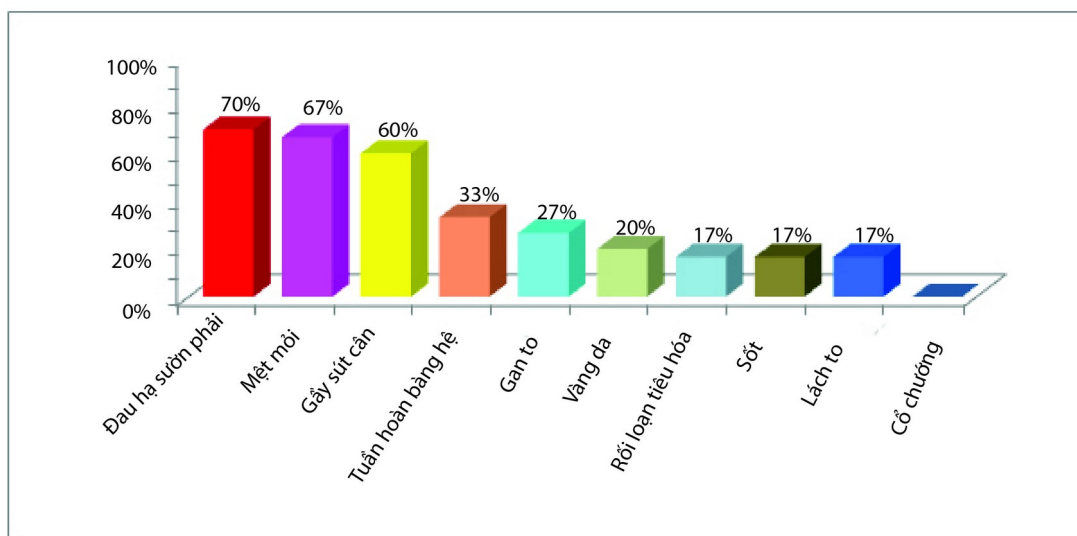
Phương pháp chọn mẫu nghiên cứu: Số liệu được xử lý bằng phần mềm  
Chọn mẫu thuận tiện. thống kê SPSS 20.0.

### 2.3. Xử lý số liệu

## 3. Kết quả

**Bảng 1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu**

Đặc điểm		n	Tỷ lệ %
Nam/nữ		28/2	93,33/6,67
Tuổi trung bình		58,8 ± 15,2	
Child-Pugh	A	22	73,33
	B	08	26,67
	C	0	0
Giai đoạn theo BCL	A	08	26,67
	B	20	66,67
	C	02	6,66
Nguyên nhân	Viêm gan B	25	83,33
	Viêm gan C	2	6,67
	Rượu	1	3,33
	Rượu + Virus	2	6,67
Vị trí	Thùy phải	19/30	63,33
	Thùy trái	6/30	20
	2 thùy	5/30	16,67
Số lượng	1 ổ	10/30	33,33
	> 2 ổ	20/30	66,67
Xâm lấn TMC	Có	2	6,67
	Không	28	93,33
Shunt Đ-TM trong u	Có	3	10
	Không	27	90
Mức độ AFP	Bình thường	11	36,67
	20 - 200	9	30
	> 200	10	33,33



**Bảng 2.** Biểu đồ triệu chứng lâm sàng trước điều trị

**Bảng 3.** Số lần can thiệp trên các bệnh nhân

Số lần can thiệp	Số lượng bệnh nhân	Tỷ lệ %
1	6	20
2	16	53,3
> 3	08	26,7
Số lần can thiệp trung bình	2,07	

Nhận xét: Chủ yếu bệnh nhân được can thiệp từ 1-2 lần.

**Bảng 4.** Mức độ tắc mạch hạ phân thùy và phân thùy

Mức độ can thiệp	n	Tỷ lệ %
Hạ phân thùy	6	20
Phân thùy	19	63,33
Tắc ĐM thùy phải hoặc thùy trái	5	16,67
Tắc tuần hoàn bàng hệ khối u	1	3,33

Nhận xét: Số trường hợp can thiệp siêu chọn lọc tắc mức độ hạ phân thùy chiếm 20%, mức độ phân thùy là 63,33%.

**Bảng 5.** Diễn biến lâm sàng sau can thiệp

Diễn biến lâm sàng sau can thiệp	n	Tỷ lệ %
Đau vùng gan	18	60
Sốt	8	26,67
Nôn, buồn nôn	5	16,67
Mệt mỏi	12	40
Rụng tóc	2	6,67

Nhận xét: Các triệu chứng sau can thiệp hay gặp nhất là đau vùng gan (60%) chủ yếu đau mức độ nhẹ chỉ dùng giảm đau non-steroid.

**Bảng 6. Thay đổi kích thước khối u gan sau tắc mạch**

KT khối u	Trước điều trị (1)	Sau 1 - 3 tháng(2)	Sau 4 - 6 tháng (3)
KT u trung bình	6,7 ± 2,1	6,2 ± 2,5	5,8 ± 2,6
p		p <sub>1-2</sub> <0,0001	p <sub>1-3</sub> <0,001

*Nhận xét:* Kích thước u gan trung bình sau 1-3 tháng giảm từ 6,7 ± 2,1 xuống 6,2 ± 2,5 với p<0,0001; sau 4-6 tháng giảm rõ 5,8 ± 2,6 với p<0,0001 có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 7. Tỷ lệ đáp ứng khối u theo mRECIST**

Đáp ứng khối u theo mRECIST	Sau 1 - 3 tháng		Sau 4 - 6 tháng	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
ĐU hoàn toàn	10	33,33	8	26,67
ĐU 1 phần	12	40	8	26,67
Bệnh ổn định	5	16,67	4	13,33
Bệnh tiến triển	3	10	8	26,67
Tái phát khi đạt đáp ứng hoàn toàn			2/10	20

**Bảng 8. Tỷ lệ thay đổi AFP sau 3 tháng điều trị**

Nồng độ AFP	Số lượng BN	Tỷ lệ %
Giảm	18	60
Không đổi	7	23,33
Tăng	5	16,67

*Nhận xét:* Tỷ lệ AFP giảm sau 3 tháng là 60%.

**Bảng 9. Kết quả theo dõi 6 tháng sau điều trị**

Biến cố lâu dài	n	Tỷ lệ %
Tỉ lệ tái phát tại chỗ	9/30	30
Di căn xa	3/30	10
Tử vong	1/30	3,33

*Nhận xét:* 14 bệnh nhân có biến cố lâu dài (43,33%) trong đó 01 BN tử vong trong 6 tháng do nguyên nhân chảy máu tiêu hoá do giãn vỡ tĩnh mạch thực quản.

#### 4. Bàn luận

Trong nghiên cứu tại bệnh viện chúng tôi gặp độ tuổi phát hiện UTTBG chủ yếu > 60 tuổi (80%); nam giới (93,33%); yếu tố nguy cơ cao nhất là viêm gan virus B (83,33%). Tỷ lệ này khá tương đồng với các

nghiên cứu gần đây như NC của Đào Việt Hằng (2016) tại Bệnh viện Bạch Mai [3].

UTTBG thường tiến triển thầm lặng, khi có biểu hiện triệu chứng thường khối u đã có kích thước lớn hoặc suy giảm chức năng gan kèm theo. Trong đó đau hạ sườn phải là triệu chứng cơ năng tương đối đặc hiệu và thường gặp nhất với tỷ lệ cao (70%). Sau đó đến triệu chứng mệt mỏi (66,67%) và sút cân (60%). Có 66,33% số BN tăng AFP huyết thanh trước điều trị 36,67% không tăng được chẩn đoán xác định bằng

mô bệnh học. Bệnh nhân nghiên cứu chủ yếu gặp nhiều nhất là giai đoạn trung gian, chức năng gan Child-Pugh A (73,33%); B (26,67%).

Hóa tắc mạch với vi cầu tải hóa chất (DEB-TACE) là phương pháp hóa tắc mạch cải tiến, hạt vi cầu DC Bead<sup>TM</sup> (Bicompatibles UK Ltd- Boston Scientific) vừa là tác nhân tắc mạch, vừa là chất mang thuốc và phóng thích hóa chất một cách có kiểm soát bên trong môi trường khối u. Phương pháp này đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu cho kết quả kiểm soát khối u tốt hơn, đồng thời ít tác dụng phụ hơn so với hóa tắc mạch truyền thống [2], [4].

Sự thay đổi kích thước u gan sau điều trị đánh giá trên hình ảnh cắt ngang trước đây được xem là một chỉ tiêu quan trọng để đánh giá hiệu quả điều trị. Tăng kích thước u phản ánh bệnh tiến triển trong khi giảm kích thước u được cho là đáp ứng với điều trị. Trong các nghiên cứu trong và ngoài nước về hóa tắc mạch truyền thống điều trị UTTBG thấy hiệu quả giảm kích thước u đạt được trên 50% số trường hợp [5]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 6 cũng cho thấy tại các thời điểm 1 - 3 tháng, 4 - 6 tháng sau can thiệp kích thước u trung bình ở nhóm nghiên cứu giảm dần và nhỏ hơn so với trước điều trị. Thực tế là, trong khoảng thời gian sớm sau điều trị, giảm số lượng tế bào u sống sót không hoàn toàn được phản ánh thông qua giảm kích thước khối u. Sau điều trị bằng hóa tắc mạch hoặc bằng các phương pháp can thiệp qua da, người ta quan tâm đến vùng hoại tử nhiều hơn là giảm kích thước khối u. Đối với điều trị hóa tắc mạch thông thường, đánh giá vùng hoại tử đôi khi gặp khó khăn do sự lắng đọng của lipiodol sau can thiệp. Tuy nhiên, đối với hóa tắc mạch sử dụng hạt DC-Beads, do không có lipiodol lắng đọng nên việc đánh giá này chính xác

hơn. Do vậy, chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng khối u cải tiến (modified RECIST) của Hiệp hội Gan Mật Mỹ đề xuất năm 2008 để đánh giá đáp ứng trong nghiên cứu này [6]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi từ Bảng 7 cho thấy: Tỷ lệ đáp ứng khối u tại các thời điểm 1 - 3 tháng sau điều trị là 73,3% (đáp ứng hoàn toàn 33,3% và đáp ứng 1 phần 40%), tại thời điểm 4 - 6 tháng là 53,54% (đáp ứng hoàn toàn 26,67% và 1 phần 26,67%), tỉ lệ tái phát tại thời điểm 4 - 6 tháng trên số bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn là 20%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các kết quả báo cáo của các tác giả nước ngoài, với tỷ lệ đáp ứng khối u tại thời điểm 1 tháng sau điều trị đạt được từ 60 - 85% [7] và nghiên cứu trong nước của Thái Doãn Kỳ [8].

Trên các khối u đáp ứng hoàn toàn sau 1 - 3 tháng có 20% (2 trường hợp) đều tái phát vùng rìa gặp ở BN có kích thước khối u lớn, u ở vị trí nhiều mạch máu. Điều này có thể giải thích do cơ sở sinh lý bệnh của UTTBG là ngoài được cấp máu chủ yếu từ ĐM gan, còn một phần được cấp máu từ hệ TMC, nhất là vùng rìa khối u. Do vậy các tế bào ung thư ở vùng rìa khối u rất khó để tiêu diệt hoàn toàn và đây chính là mầm mống của tái phát, đặc biệt trong các trường hợp UTTBG đã có sự phá vỡ vỏ bao. Những khối u kích thước nhỏ 3 - 4cm tắc mạch siêu chọn lọc mức hạ phân thủy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn rất tốt, sau 6 tháng không thấy tái phát. Số trường hợp can thiệp siêu chọn lọc mức hạ phân thủy chiếm 20% là một tỉ lệ khá cao là do nhóm bệnh nhân nghiên cứu độ tuổi cao, nhiều bệnh kết hợp nên đa số bệnh nhân từ chối phẫu thuật.

AFP là dấu ấn huyết thanh rất có giá trị trong đánh giá đáp ứng điều trị và theo dõi tái phát. Biến đổi hàm lượng AFP có liên quan với sự thay đổi kích thước và mức độ

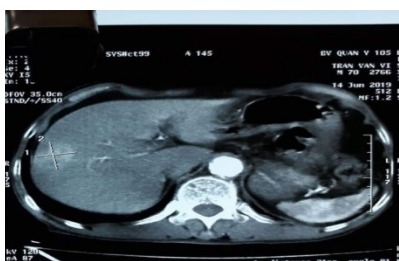
hoại tử khối u. Trong nghiên cứu tỉ lệ giảm AFP sau 3 tháng chiếm 60%. Kết quả này phù hợp với các báo cáo của các tác giả ở nước ngoài, cũng như phù hợp với tỷ lệ hoại tử khối u sau can thiệp [2].

Hội chứng sau tắc mạch (PES) là tác dụng phụ thường gặp nhất sau can thiệp tắc mạch hóa chất với các biểu hiện triệu chứng cơ năng như đau vùng gan, sốt, mệt mỏi, nôn-buồn nôn. Trong nghiên cứu gặp các triệu chứng khá nhẹ, thoáng qua, các triệu chứng này thường chỉ kéo dài 3 - 5 ngày sau can thiệp. Chúng tôi gặp 2 trường hợp (6,67%) bị rụng tóc và 1 trường hợp bị giảm bạch cầu nhẹ đây là tác dụng toàn thân của doxorubicin. Các nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh trong tắc mạch với hạt vi cầu, nồng độ hóa chất ở tuần hoàn

ngoại vi rất thấp, tuy nhiên ở mức độ thấp vẫn có tỉ lệ thấp có tác dụng toàn thân [9].

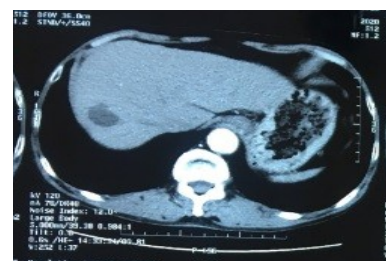
Có 14 bệnh nhân có biến cố lâu dài (43,33%) tỉ lệ tái phát, di căn và tử vong là 30%, 10%, 3,33%. trong đó 01 bệnh nhân tử vong trong 6 tháng nguyên nhân chảy máu tiêu hóa do giãn vỡ tĩnh mạch thực quản, 16 bệnh nhân ổn định (56,67%) 8 bệnh nhân đáp ứng khối u hoàn toàn sau 6 tháng (26,67%).

Tuy nhiên do kĩ thuật mới được triển khai từ tháng 8/2019 thời gian nghiên cứu chưa dài và số lượng bệnh nhân không nhiều, nên kết quả còn giới hạn, chúng tôi sẽ nghiên cứu dọc theo dõi bệnh nhân tiếp để có kết quả chính xác hơn trong nghiên cứu đánh giá kết quả lâu dài.



Khối u trước can thiệp 3cm  
BN Trần văn V-70T

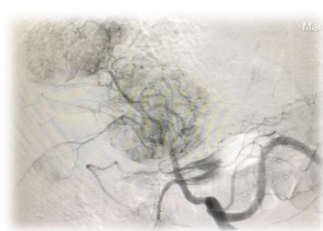
U hoại tử hoàn toàn sau 1 tháng



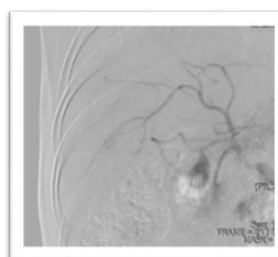
U đáp ứng hoàn toàn thu  
nhỏ kích thước sau 6  
tháng



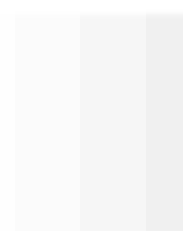
2 khối u gan KT 6-  
7cm  
BN Trần Văn Th-  
72T



Hình ảnh DSA 2 khối u



2 khối u đã tắc mạch  
hoàn toàn 2 lần cách  
nhau 1 tháng



Đáp ứng khối u 1  
khối hoàn 1 khối  
đáp ứng 1 phần

## 5. Kết luận



Phương pháp nút mạch hoá chất tải hạt vi cầu DC Beads tại Bệnh viện Quân y 105 an toàn và hiệu quả, diễn biến sau can thiệp ổn định, không có tử vong liên quan đến can thiệp và kết quả đáp ứng khối u và đáp ứng AFP huyết thanh cao; cần tiếp tục thực hiện và nghiên cứu xa để đánh giá hiệu quả lâu dài.

### Tài liệu tham khảo

1. Mai Hồng Bằng (2011) *Điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng các phương pháp can thiệp qua đường động mạch*. Sách chuyên khảo dùng cho bậc sau đại học, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
2. Lammer J, Malagari K, Vogl T et al (2010) *Precision V investigators. Prospective Randomized study of Doxorubicin-eluting bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: Results of the precision V study*. *Cardiovasc Intervent Radiol* 33: 41-52.
3. Đào Việt Hằng (2016) *Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng đốt nhiệt sóng cao tần với các loại kim tự chọn theo kích thước khối u*. Luận văn tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
4. Dhanasekaran R et al (2010) *Comparison of conventional transarterial chemoembolization (TACE) and chemoembolization with doxorubicin drug-eluting beads (DEB TACE) for unresectable hepatocellular carcinoma (HCC)*. *Journal of Surgical Oncology* 101: 476-480
5. Lê Văn Trường (2006) *Nghiên cứu điều trị ung thư biểu mô tế bào gan kích thước trên 5cm bằng phương pháp tắc mạch hóa dầu chọn lọc*. Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện Quân y.
6. Lencioni R, Llovet JM (2008) *Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular Carcinoma*. *Semin Liver Dis* 30: 52-60.
7. Varela M, Real MI, Burrel M et al (2007) *Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: Efficacy and doxorubicin pharmacokinetics*. *J Hepatol* 46(3): 474-481.
8. Thái Doãn Kỳ (2015) *Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp tắc mạch hoá chất sử dụng hạt vi cầu DC Bead*. Luận văn Tiến sĩ y học, Viện Nghiên cứu Khoa học Y Dược học lâm sàng 108.
9. Frenette CT, Osorio RC, Jessica S et al (2014) *Conventional TACE and Drug-Eluting Bead TACE as Locoregional Therapy Before Orthotopic Liver Transplantation*. *Transplantation* 98(7): 781-787.