

Kết quả sống thêm lâu dài của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan còn tồn dư sau tắc mạch hóa chất được điều trị bằng xạ trị lập thể định vị thân

Long-term survival of residual hepatocellular carcinoma patients after chemoembolization treated with stereotactic body radiation therapy

Đồng Đức Hoàng*, Mai Hồng Bằng**,
Thái Doãn Kỳ**, Nguyễn Tiến Thịnh**,
Bùi Quang Biểu**, Nguyễn Đình Châu**

*Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên,
**Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả sống thêm lâu dài của phương pháp xạ trị lập thể định vị thân (SBRT) so với tắc mạch hóa chất nhắc lại trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan còn tồn dư sau tắc mạch hóa chất (TACE). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu can thiệp tiến cứu, có đối chứng trên 42 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan điều trị bằng xạ trị lập thể định vị thân và 38 bệnh nhân điều trị bằng hóa tắc mạch hạt vi cầu DC Bead. Đánh giá sống thêm bằng đường cong Kaplan Meier và test Log Rank. **Kết quả:** Thời gian theo dõi trung bình là $16,1 \pm 7,5$ tháng (4,0 - 34,2 tháng). Thời gian sống toàn bộ của bệnh nhân sau SBRT ($27,67 \pm 1,77$ tháng) có sự khác biệt so với sau TACE ($18,86 \pm 1,52$ tháng). Tỷ lệ sống toàn bộ tại các thời điểm 12, 24, 30 tháng sau SBRT lần lượt là 84,1%, 74,1%, 68,8% có sự khác biệt so với sau TACE lần lượt là 69,4%, 37,9%, 37,9%. Giai đoạn Kinki B2, nhóm kích thước u gan ≥ 5 cm là các yếu tố dự báo sống thêm toàn bộ sau SBRT dài hơn có ý nghĩa so với sau TACE. **Kết luận:** SBRT là phương pháp có kết quả sống thêm lâu dài cao hơn so với điều trị bằng TACE nhắc lại cho bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan còn tồn dư sau hóa tắc mạch.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan, xạ trị lập thể định vị thân, tắc mạch hóa chất, thời gian sống toàn bộ.

Summary

Objective: To evaluate long-term survival of residual hepatocellular carcinoma patients after Transarterial Chemoembolization (TACE) treated with Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT). **Subject and method:** A prospective, controlled intervention study on 42 patients with hepatocellular carcinoma (HCC) treated with SBRT and 38 patients treated with TACE using DC Beads. Evaluation of survival by Kaplan Meier curve and Log Rank test. **Result:** The mean follow-up time was 16.1 ± 7.5 months (4.0-34.2 months). The overall survival time of patients after SBRT (27.67 ± 1.77 months) was different from that after TACE (18.86 ± 1.52 months). The overall survival rates at 12, 24, and 30 months after SBRT were 84.1%, 74.1%, and 68.8%, respectively, with a difference compared with after TACE of 69.4%, 37.9%, 37.9%, respectively. Kinki stage B2, liver tumor size group ≥ 5 cm were significantly longer predictors of overall survival after SBRT than after TACE. **Conclusion:** SBRT is a method with a higher long-term survival outcome than repeat TACE for residual HCC patients after TACE.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, stereotactic body radiation therapy, transarterial chemoembolization, overall survival.

Ngày nhận bài: 06/4/2022, ngày chấp nhận đăng: 14/4/2022

Người phản hồi: Đồng Đức Hoàng, email: drhoang85@gmail.com – Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

1. Đặt vấn đề

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là một trong những loại ung thư phổ biến trên thế giới vào năm 2020 [1]. Bệnh nhân ở giai đoạn trung gian chỉ định điều trị phổ biến nhất là tắc mạch hóa chất (TACE). Tuy nhiên UTBMTBG giai đoạn này có sự khác nhau về số lượng, kích thước, vị trí và độ biệt hóa, nên rất khó để đạt được đáp ứng khối u thỏa đáng chỉ từ một lần điều trị tắc mạch, số bệnh nhân còn tồn dư tổn thương tại u sau tắc mạch còn chiếm tỷ lệ lớn [2]. Nếu tắc mạch nhắc lại có thể làm chức năng gan giảm đi mà chưa chắc đã gây hoại tử khối u hoàn toàn [3]. Do đó cần có những phương pháp mới để điều trị cho những bệnh nhân UTBMTBG còn tồn dư sau điều trị bằng tắc mạch.

Áp dụng SBRT trong điều trị UTBMTBG là một hướng nghiên cứu đang được quan tâm trên thế giới. SBRT cho phép tập trung liều cao vào thể tích điều trị đồng thời giảm liều rất nhanh cho tổ chức lành xung quanh, do đó giảm tối đa tác dụng phụ của xạ trị, đặc biệt ít gây tổn thương vùng gan lành do tia xạ [4]. Đây là một trong những kỹ thuật xạ trị tiên tiến nhất hiện nay, mới được triển khai tại Việt Nam vài năm gần đây. Chưa có nghiên cứu nào trong nước báo cáo về kết quả lâu dài của phương pháp SBRT điều trị cho bệnh nhân UTBMTBG. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này, mục tiêu: *Đánh giá kết quả sống thêm lâu dài của phương pháp xạ trị lập thể định vị thân so với tắc mạch hóa chất nhắc lại trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan còn tồn dư sau tắc mạch hóa chất.*

2. Đối tượng và phương pháp

Đối tượng nghiên cứu là 80 bệnh nhân UTBMTBG được điều trị bằng SBRT hoặc TACE từ tháng 12 năm 2018 đến tháng 2 năm 2022, tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, Hà Nội.

2.1. Đối tượng

Tiêu chuẩn chọn đối tượng

Bệnh nhân UTBMTBG (chẩn đoán theo hướng dẫn của Hiệp hội Nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ năm 2018) [5] có khối u còn tồn dư sau TACE (khối u còn một phần tăng sinh mạch trên hình ảnh CT bụng sau điều trị bằng TACE).

Chỉ số tổng trạng ECOG từ 0 - 1. Child Pugh A hoặc B (7 điểm). Không có huyết khối thân tĩnh mạch cửa, không di căn ngoài gan. U cách dạ dày, ruột ≥ 2 cm. Thể tích gan lành > 700 ml.

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân suy gan, suy thận, rối loạn đông máu, dị ứng với thuốc cản quang.

2.2. Phương pháp

Phương pháp nghiên cứu can thiệp có đối chứng, không ngẫu nhiên; thiết kế tiến cứu theo dõi dọc, so sánh trước và sau điều trị. Nhóm I điều trị bằng SBRT, nhóm II điều trị bằng TACE nhắc lại.

Kỹ thuật điều trị TACE nhắc lại:

Bệnh nhân được giải thích và chuẩn bị trước thủ thuật. Vô cảm tại chỗ, mở động mạch đùi theo kỹ thuật Seldinger. Luồn ống thông Yashiro 5Fr, 2.7Fr được dẫn bằng Guidewire 0.035 qua ống mở động mạch đùi vào động mạch thân tạng, bơm thuốc cản quang Xenetix 300mg% với tốc độ 5ml/giây trong 5-6 giây để chụp động mạch thân tạng và hệ thống mạch khác nghi có nguồn nuôi u. Hỗn hợp tắc mạch gồm hạt DC-Beads và doxorubicin với liều tải tối đa 37,5mg/ml hạt vi cầu.

Kỹ thuật SBRT:

Chụp CT 4D mô phỏng trường chụp từ trên vòm gan 5cm đến khe gian đốt L2-3, độ dày lát cắt 2,5mm. Lập kế hoạch xạ trị bằng cách vẽ lần lượt thể tích khối u thô GTV (Gross Tumor Volume), thể tích khối u di động ITV (Internal Target Volume), thể tích dự kiến điều trị PTV (Planning Target Volume), cơ quan lành. Kê liều 27,5Gy-50Gy/3-5 phân liều bằng phần mềm Eclipse v13.6. Đánh giá kế hoạch và kiểm chuẩn kế hoạch bằng phần mềm. Thực hiện kỹ thuật xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh.

Chỉ tiêu nghiên cứu: Chỉ tiêu lâm sàng, AFP, đặc điểm u trên CT, giai đoạn bệnh theo BCLC, Kinki. Tỷ lệ sống thêm tại các thời điểm 1, 2 năm theo đường cong Kaplan Meier. Test Log Rank được sử dụng để đánh giá sự khác biệt về thời gian và tỷ lệ sống của các nhóm.

2.3. Xử lý số liệu

Phần mềm thống kê y học SPSS 22.0.

3. Kết quả

Bảng 1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trước điều trị

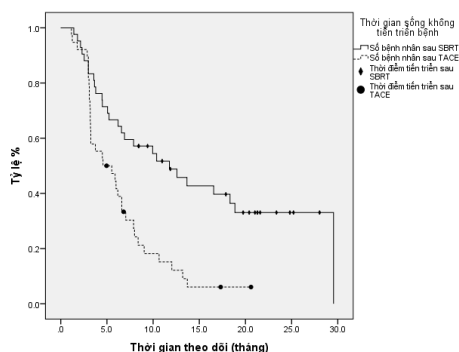
Đặc điểm		Nhóm I (SBRT)		Nhóm II (TACE)		p
		n = 42	Tỷ lệ %	n = 38	Tỷ lệ %	
Tuổi trung bình		60,8 ± 13,2		62,1 ± 11,4		0,64
Giới	Nam	35	83,3	35	92,1	0,23
	Nữ	7	16,7	3	7,9	
AFP	Bình thường	19	45,2	17	44,8	0,96
	Tăng	23	54,8	21	55,2	
Số u	1 u	35	83,3	24	63,2	0,10
	2 - 3 u	7	16,7	13	34,2	
	> 3 u	0	0	1	2,6	
Kích thước u	< 5cm	9	21,4	10	26,3	0,24
	5 - 10cm	32	76,2	24	63,2	
	> 10cm	1	2,4	4	10,5	
Kích thước u TB (cm)		6,57 ± 2,13		6,87 ± 2,70		0,57
Hình thái	Thể khối	35	83,3	28	73,7	0,29
	Thể nốt/đa ổ	7	16,7	10	26,3	
Giai đoạn BCLC	A	3	7,1	6	15,8	0,22
	B	39	92,9	32	84,2	
Kinki	B1	13	33,3	12	37,5	0,71
	B2	26	66,7	20	62,5	

Đặc điểm về tuổi, giới, xét nghiệm AFP, đặc điểm u trên CT và giai đoạn bệnh giữa hai nhóm nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa, $p > 0,05$.

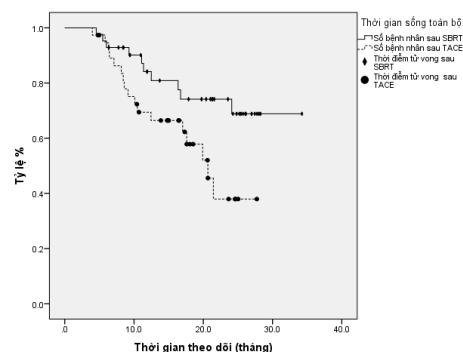
Bảng 2. Thời gian sống trung bình và tỷ lệ sống thêm theo một số phân nhóm

Giai đoạn		Thời gian (tháng)	Tỷ lệ sống các thời điểm (%)					p
			3	6	12	24	30	
Kinki B1	Nhóm I (n = 13)	22,6	100	93,8	69,2	69,2	69,2	0,97
	Nhóm II (n = 12)	21,1	100	90,0	90,0	59,1	59,1	
Kinki B2	Nhóm I (n = 26)	28,3	100	96,2	92,0	68,3	68,3	0,02
	Nhóm II (n = 20)	17,5	100	90,0	55,0	36,7	36,7	
U < 5cm	Nhóm I (n = 9)	20,9	100	88,9	64,8	64,8		0,89
	Nhóm II (n = 10)	20,1	100	100	88,9	37,0		
U ≥ 5cm	Nhóm I (n = 33)	28,5	100	97,0	89,6	77,0	70,0	0,01
	Nhóm II (n = 28)	18,1	100	92,7	62,8	39,1	39,1	
ĐƯ u gan	Nhóm I (n = 20)	31,6	100	100	94,1	94,1	82,4	0,06
	Nhóm II (n = 15)	19,3	100	93,3	71,8	64,6	64,6	
Không ĐƯ u gan	Nhóm I (n = 22)	20,4	100	90,9	74,7	54,8	54,8	0,41
	Nhóm II (n = 23)	18,1	100	95,5	68,2	28,7	28,7	

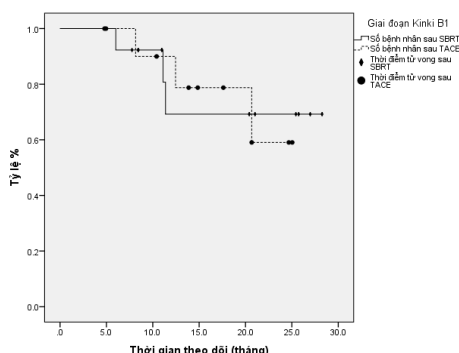
Kết thúc theo dõi có 10 bệnh nhân tử vong ở nhóm I và 17 bệnh nhân tử vong ở nhóm II. Thời gian theo dõi trung bình là $16,1 \pm 7,5$ tháng (4,0 - 34,2 tháng). Thời gian sống toàn bộ trung bình ở nhóm I là 27 tháng, nhóm II là 18 tháng. Tỷ lệ sống toàn bộ tại các thời điểm 12, 24, 30 tháng ở nhóm I lần lượt là 84,1%, 74,1%, 68,8%; ở nhóm II lần lượt là 69,4%, 37,9%, 37,9%. Thời gian sống trung bình và tỷ lệ sống thêm của các phân nhóm yếu tố theo kết quả trong Bảng 2. Các yếu tố khác phân tích không có sự khác biệt nên chúng tôi không trình bày.



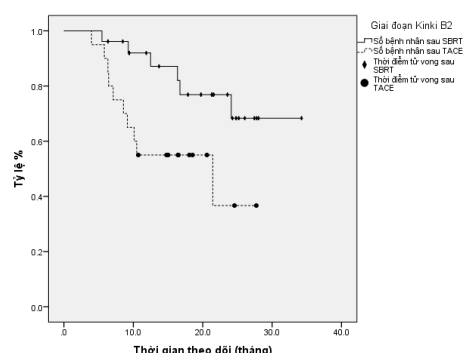
Biểu đồ 1. Đường cong sống thêm không tiến triển bệnh



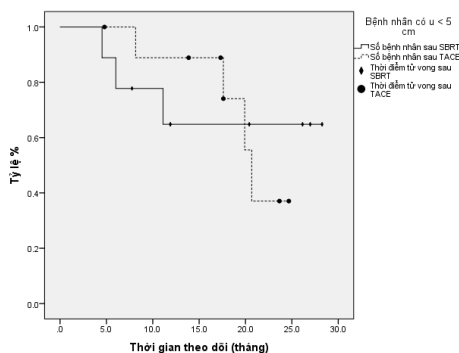
Biểu đồ 2. Đường cong sống thêm toàn bộ



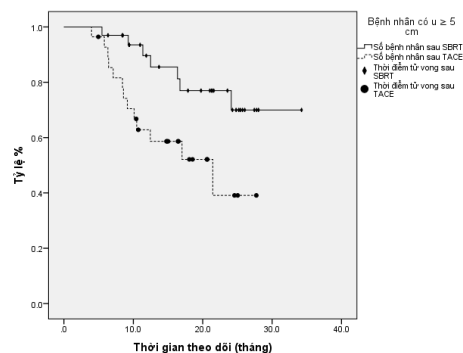
Biểu đồ 3. Đường cong sống toàn bộ 2 nhóm theo giai đoạn Kinki B1



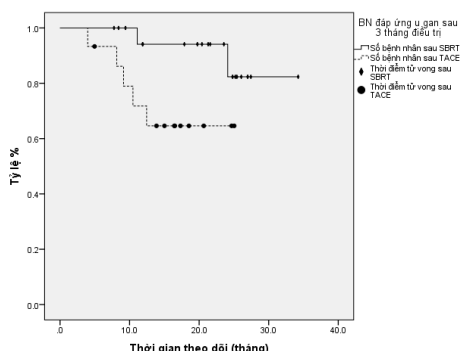
Biểu đồ 4. Đường cong sống toàn bộ 2 nhóm theo giai đoạn Kinki B2



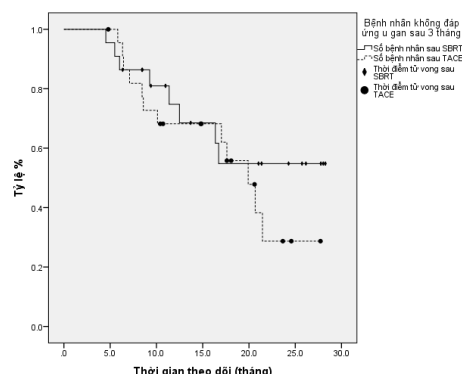
Biểu đồ 5. Đường cong sống toàn bộ 2 nhóm có kích thước u < 5cm



Biểu đồ 6. Đường cong sống toàn bộ 2 nhóm có kích thước u ≥ 5cm



Biểu đồ 7. Đường cong sống toàn bộ 2 nhóm có đáp ứng u gan



Biểu đồ 8. Đường cong sống toàn bộ 2 nhóm không đáp ứng u gan

4. Bàn luận

Kết quả sống thêm lâu dài là một tiêu chí đánh giá quan trọng với hiệu quả điều trị của các phương pháp đã áp dụng. Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian sống toàn bộ trung bình ở nhóm I (27,6 tháng) cao hơn nhóm II (18,8 tháng), $p < 0,05$, có thể thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của Jacob R bổ sung điều trị bằng SBRT cho 37 bệnh nhân đã điều trị bằng TACE trước đó, sau khi kiểm duyệt việc ghép gan, các đường cong Kaplan-Meier được xây dựng cho mỗi nhóm. Tỷ lệ sống cao hơn được quan sát thấy ở nhóm TACE + SBRT so với nhóm chỉ dùng TACE (thử nghiệm Wilcoxon, $p = 0,02$). Thời gian sống trung bình ước tính từ đường cong Kaplan-Meier là 20 tháng ở nhóm dùng TACE đơn độc và 33 tháng ở nhóm TACE + SBRT [6]. Với các bệnh nhân còn tồn dư hoặc tái phát trong nghiên cứu của Yao E trên 33 bệnh nhân thì trung vị thời gian sống thêm là 19 tháng, thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [7].

Với các bệnh nhân giai đoạn trung gian thì TACE vẫn là phương pháp điều trị được áp dụng phổ biến nhất, rất nhiều nghiên cứu đã cho thấy rằng tắc mạch có tác dụng kéo dài thời gian sống và tỷ lệ sống cao hơn so với điều trị toàn thân hoặc điều trị giảm nhẹ. Tại Việt Nam đã có một số nghiên cứu công phu và rất đáng tin cậy về kết quả lâu dài của phương pháp điều trị này. Nghiên cứu của Thái Doãn Kỳ cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là 72,4%, 55,2% và 41,3% [8]. Nghiên cứu của Nguyễn Tiến Thịnh kết quả ở

nhóm điều trị bằng tắc mạch hóa dầu đơn thuần cho thấy tỷ lệ sống thêm tại các thời điểm 12, 24, 30 tháng lần lượt là 97,4%, 82,6%, 66,7% [9]. Kết quả của chúng tôi với nhóm điều trị bằng TACE đơn thuần có kết quả gần tương đương với tác giả Thái Doãn Kỳ, tỷ lệ sống toàn bộ tại các thời điểm 12, 24, 30 tháng ở nhóm II (69,4%, 37,9%, 37,9%). Dù rằng đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là các bệnh nhân còn tồn dư sau TACE một lần, có thể nói về nguy cơ dẫn đến kháng trị TACE là cao hơn so với hai tác giả trên nhưng kết quả ở nhóm II như vậy cũng rất đáng khích lệ. So với nhóm II, là nhóm đối chứng của các bệnh nhân chúng tôi điều trị bằng SBRT thì kết quả nghiên cứu về tỷ lệ sống còn ở nhóm I có kết quả tốt hơn, tỷ lệ sống toàn bộ tại các thời điểm 12, 24, 30 tháng ở nhóm I (84,1%, 74,1%, 68,8%) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm II, $p < 0,05$.

Chúng tôi đã tiến hành phân tích một số yếu tố như số u, hình thái u, đáp ứng AFP... nhưng thấy những yếu tố này chưa có sự khác biệt về tiên lượng giữa 2 nhóm. Phân tích ở những bệnh nhân có giai đoạn bệnh theo Kinki thấy sự khác nhau có ý nghĩa với các bệnh nhân giai đoạn B2. Ở giai đoạn này thời gian sống toàn bộ của nhóm I là 28,3 tháng cao hơn so với ở nhóm II là 17,5 tháng, $p < 0,05$. Tỷ lệ sống ở nhóm I tại các thời điểm 12, 24, 30 tháng lần lượt là 92,0%, 68,3%, 68,3% cao hơn so với ở nhóm II tại các thời điểm tương tự lần lượt là 55,0%, 36,7%, 36,7%. Ngoài ra thời gian sống trung bình và tỷ lệ sống thêm tại một số thời điểm theo nhóm kích thước $u \geq 5\text{cm}$ ở nhóm I cao hơn có ý nghĩa so với ở nhóm II,

$p < 0,05$. Nghiên cứu của Kang JK phân tích về đáp ứng u gan ở bệnh nhân điều trị bằng SBRT thì tỷ lệ sống tại thời điểm 2 năm của bệnh nhân có đáp ứng là 73,3%, bệnh nhân không đáp ứng là 50,5% [10].

5. Kết luận

Sau nghiên cứu chúng tôi có một số kết luận như sau:

Thời gian sống toàn bộ trung bình của bệnh nhân sau SBRT ($27,67 \pm 1,77$ tháng) có sự khác biệt so với sau TACE nhắc lại ($18,86 \pm 1,52$ tháng). Tỷ lệ sống toàn bộ tại các thời điểm 12, 24, 30 tháng sau SBRT lần lượt là 84,1%, 74,1%, 68,8% có sự khác biệt so sau TACE lần lượt là 69,4%, 37,9%, 37,9%.

Giai đoạn Kinki B2, nhóm kích thước u gan ≥ 5 cm là các yếu tố dự báo sống thêm toàn bộ sau SBRT dài hơn có ý nghĩa so với sau TACE nhắc lại ở các bệnh nhân UTBG còn tồn dư sau TACE.

Tài liệu tham khảo

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al (2021) *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin 71(3): 209-249.
- Nouri YM, Kim JH, Yoon HK et al (2019) *Update on transarterial chemoembolization with drug-eluting microspheres for hepatocellular carcinoma*. Korean J Radiol 20(1): 34-49.
- Zhong BY, Wang WS, Zhang S et al (2021) *Re-evaluating transarterial chemoembolization failure/refractoriness: A survey by chinese college of interventionalists*. J Clin Transl Hepatol 9(4): 521-527.
- Schaub SK, Hartvigson PE, Lock MI et al (2018) *Stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma: Current trends and controversies*. Technol Cancer Res Treat 17: 1533033818790217.
- Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB et al (2018) *Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American association for the study of liver diseases*. Hepatology 68(2): 723-750.
- Jacob R, Turley F, Redden DT et al (2015) *Adjuvant stereotactic body radiotherapy following transarterial chemoembolization in patients with non-resectable hepatocellular carcinoma tumours of ≥ 3 cm*. HPB (Oxford) 17(2): 140-149.
- Yao E, Chen J, Zhao X et al (2018) *Efficacy of stereotactic body radiotherapy for recurrent or residual hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization*. Biomed Res Int 2018: 5481909.
- Thái Doãn Kỳ, Mai Hồng Bằng, Phạm Minh Thông và cộng sự (2016) *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 sĩ y học, Viện Nghiên cứu Khoa học Y Dược lâm sàng 108.
- Nguyễn Tiến Thịnh, Mai Hồng Bằng, Thái Doãn Kỳ và cộng sự (2016) *Kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan kích thước trên 3cm bằng phương pháp tắc mạch hóa dầu kết hợp đốt nhiệt sóng cao tần*. Tạp chí Y Dược lâm sàng 108, Tập 11, tr. 232-238.
- Kang JK, Kim MS, Cho CK et al (2012) *Stereotactic body radiation therapy for inoperable hepatocellular carcinoma as a local salvage treatment after incomplete transarterial chemoembolization*. Cancer 118(21): 5424-5431.