

Kết quả xạ trị lập thể định vị thân ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan tồn dư sau TACE tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Outcomes of stereotactic body radiotherapy for patients with residual hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization at 108 Military Central Hospital

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

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

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả sớm và độc tính của xạ trị lập thể định vị thân (SBRT) ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn trung gian tồn dư sau TACE. *Đối tượng và phương pháp:* Nghiên cứu can thiệp, không đối chứng trên 36 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn trung gian tồn dư sau TACE, được điều trị SBRT với liều 27,5 - 50Gy/3 - 5 phân liều. Đánh giá đáp ứng điều trị, tỷ lệ kiểm soát tại chỗ, tỷ lệ sống thêm toàn bộ và độc tính. *Kết quả:* Đường kính u trung bình là $7,1 \pm 2,3$ cm. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và một phần tại u là 58,3% và 31,0%. Trung vị thời gian theo dõi là 15,5 tháng. Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ 1 năm và 2 năm là 73,3% và 61,1%. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm và 2 năm là 83,7% và 52,7%. Các độc tính chủ yếu độ 1 - 2 gồm mệt mỏi (25,0%), buồn nôn (16,7%), đau hạ sườn phải (13,9%), 1 bệnh nhân (2,8%) bị suy gan độ 3. *Kết luận:* Điều trị SBRT có khả năng kiểm soát tốt các tổn thương ung thư biểu mô tế bào gan tồn dư sau TACE với độc tính thấp.

Từ khóa: Ung thư gan, xạ trị lập thể định vị thân, TACE.

Summary

Objective: To evaluate the early result and toxicity of stereotactic body radiotherapy (SBRT) in hepatocellular carcinoma patients with residual tumor after transcatheter arterial chemoembolization (TACE). *Subject and method:* A non-control interventional study with 36 residual hepatocellular carcinoma patients who were treated by SBRT. A total dose of 27.5 - 50Gy was delivered in 3 - 5 fractions. Treatment response, local control rate, overall survival (OS) rate and toxicity were evaluated. *Result:* The mean tumor diameter was 7.1 ± 2.3 cm. Tumor complete and partial response was 55.8% and 31.0% respectively. The median follow-up time was 15.5 months. The 1 and 2-year tumor control rate was 73.3% and 61.1% respectively.

Ngày nhận bài: 19/5/2021, ngày chấp nhận đăng: 29/5/2021

Người phản hồi: Bùi Quang Biểu, Email: buiquangbieu@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

The 1 and 2-year OS rate was 83.7% and 52.7% respectively. Most of the toxicities were grade 1 - 2 including fatigue 25.0%, nausea 16.7% and abdominal pain 13.9%, 1 patient (2.8%) had liver failure grade 3. *Conclusion*: SBRT has achieved a high tumor control rate in patients with residual hepatocellular carcinoma after TACE with minor toxicity.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, stereotactic body radiotherapy, TACE.

1. Đặt vấn đề

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTTBG) là loại ung thư phổ biến trên thế giới và tại Việt Nam với tiên lượng xấu, tỷ lệ tử vong cao. Hiện nay, việc quản lý và điều trị UTTBG vẫn là một thách thức do bệnh thường được chẩn đoán khi u đã tiến triển và trên nền bệnh lý gan kết hợp. Mặc dù các phương pháp điều trị đã có nhiều tiến bộ, song tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm UTTBG giai đoạn trung gian chỉ khoảng 20%. Nút mạch hóa chất qua đường động mạch (TACE) là chỉ định hàng đầu đối với UTTBG giai đoạn trung gian. Tuy nhiên, khả năng kiểm soát khối u của TACE đơn thuần không cao, với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ từ 3 - 86% và đáp ứng hoàn toàn từ 0 - 35% [1]. Chính vì vậy, cần kết hợp TACE với phương pháp khác để nâng cao hiệu quả điều trị.

SBRT là kỹ thuật xạ trị hiện đại mới đưa vào nghiên cứu trong những năm gần đây, cho phép tập trung liều rất cao tại khối u với độ chính xác cao trong khi vẫn bảo vệ được mô lành xung quanh. Các kết quả nghiên cứu cho thấy SBRT có khả năng điều trị triệt căn UTTBG giai đoạn sớm [2]. Đối với tổn thương không phẫu thuật được, SBRT có tỷ lệ kiểm soát khối u 1 năm và 2 năm là 72 - 89,8% và 64% [3]. Có nghiên cứu, tỷ lệ kiểm soát u 2 năm đạt hơn 90% [4]. Đáng lưu ý, SBRT là phương pháp can thiệp không xâm lấn và có ít độc tính.

Đã có những báo cáo về vai trò của SBRT trong điều trị UTTBG tồn dư hoặc tái phát sau TACE với kết quả khả quan [5], [6]. Khoa Xạ trị - xạ phẫu, Viện Ung thư, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 đã triển khai kỹ thuật SBRT cho bệnh nhân

(BN) UTTBG từ năm 2018 bằng hệ thống máy xạ trị gia tốc TrueBeam STx. Trong đó, nhóm BN UTTBG tồn dư sau TACE được chỉ định kỹ thuật SBRT theo hội chẩn của tiểu ban ung thư gan mật. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Đánh giá kết quả sớm của SBRT ở bệnh nhân UTTBG tồn dư sau TACE.*

2. Đối tượng và phương pháp

Nghiên cứu can thiệp không đối chứng trên 36 bệnh nhân UTTBG tồn dư sau TACE được xạ trị SBRT từ tháng 8/2018 đến tháng 12/2020 tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Bệnh nhân được chẩn đoán UTTBG dựa theo hướng dẫn chẩn đoán của Bộ Y tế năm 2012.

Giai đoạn B theo BCLC.

Đánh giá tồn dư sau TACE từ 1 - 3 tháng, không có chỉ định phẫu thuật.

Số lượng u 1 - 3, kích thước mỗi u \leq 5cm, tổng kích thước u \leq 10cm.

Thể tích gan lành > 700ml.

Xơ gan Child Pugh A-B.

ECOG 0 - 1.

Tiêu chuẩn loại trừ

Ước tính thời gian sống thêm dưới 3 tháng.

Đã xạ trị vùng bụng trước đó.

Có bệnh lý ác tính khác trong 3 năm gần nhất.

Có thai hoặc có bệnh lý nặng kết hợp.

Quy trình điều trị

Bệnh nhân được hội chẩn Tiểu ban Ung thư gan mật trước điều trị. Quy trình kỹ thuật xạ trị SBRT trên hệ thống máy xạ trị Truebeam STx thực hiện theo nghiên cứu RTOG 1112 của Hội Xạ trị Hoa Kỳ. Kiểm soát di động khối u bằng đai ép bụng hoặc bằng kỹ thuật nhện thở. Kê liều điều trị 27,5 - 50Gy/3 - 5 phân liều. Xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh bằng chụp CT liều thấp (CBCT) trước điều trị. Tổng thời gian xạ trị trong vòng 14 ngày, mỗi phân liều cách nhau ít nhất 48 giờ.

Đánh giá sau điều trị

Bệnh nhân nghiên cứu được theo dõi đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn mRECIST

và đánh giá tác dụng không mong muốn theo tiêu chuẩn CTCAE 4.0.

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0, sử dụng đường cong Kaplan-Meier để biểu diễn tỷ lệ sống thêm và tỷ lệ kiểm soát tại vùng.

3. Kết quả

Bệnh nhân nam là chủ yếu (91,7%). Các bệnh nhân không biểu hiện triệu chứng (ECOG 0) chiếm 94,4%. Tất cả bệnh nhân đều có điểm Child-Pugh A, với tỷ lệ A5 chiếm 97,2%. Có 83,3% bệnh nhân liên quan tới viêm gan virus, trong đó tỷ lệ bị HBV chiếm 75%.

Bảng 1. Đặc điểm chung

Đặc điểm	n	Tỷ lệ %
Giới:		
Nam	33	91,7
Nữ	3	8,3
ECOG:		
0	34	94,4
1	2	5,6
Yếu tố nguy cơ:		
HBV	26	72,2
HCV	3	8,3
HBV + HCV	1	2,8
Khác	6	16,7
Child-Pugh:		
5	31	97,2
6	1	2,8

Bảng 2. Đặc điểm tổn thương

	n	Tỷ lệ %
Đường kính u (Trung bình)	7,1 ± 2,3cm (1,5 - 10cm)	
> 5cm	31	86,1
< 5cm	5	13,9
Số lượng u:		
1 u	25	69,4
2 u	9	25,0
3 u	2	5,6
AFP:		
< 200IU/ml	26	72,2
200 - 1000IU/ml	4	11,1

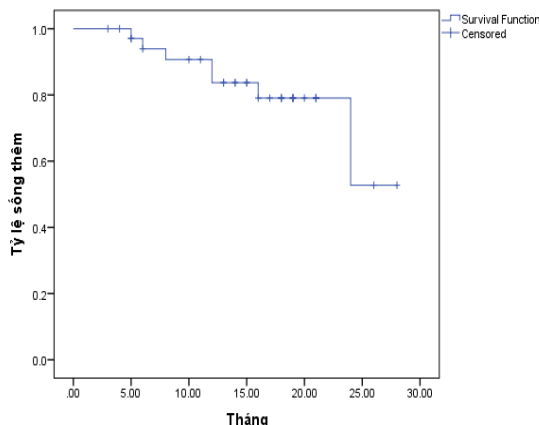
> 1000IU/ml	6	16,7
Liều tương đương (BED Gy10)		
< 70Gy	21	58,3
70 - 100Gy	7	19,4
> 100Gy	8	22,3

Các khối u của BN trong nghiên cứu có kích thước khá lớn: Đường kính trung bình của các khối u là 7,1cm, khối u nhỏ nhất là 1,5cm và lớn nhất là 10cm. Bệnh nhân có nhiều nhất là 3 khối u nằm ở các thùy và hạ phân thùy khác nhau. Tỷ lệ bệnh nhân có 1 u chiếm 69,4%, 2 u chiếm 25,0% và 3 u chiếm 5,6% (Bảng 2). Liều tương đương sinh học cho khối u như sau: Tỷ lệ BED < 70Gy chiếm 58,3%, BED từ 70 - 100Gy chiếm 19,4%, chỉ có 22,3% bệnh nhân BED > 100Gy.

Bảng 3. Phân loại đáp ứng điều trị

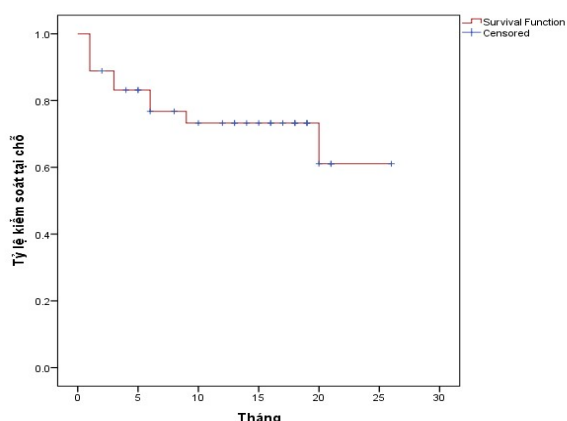
	Không đáp ứng (%)	Một phần (%)	Hoàn toàn (%)
Đáp ứng tại u	16,7	31,0	58,3
Đáp ứng bệnh	25,0	19,5	55,5
Đáp ứng AFP	38,9	19,4	41,7

Có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, một phần và không đáp ứng tại u, đáp ứng bệnh và đáp ứng AFP sau điều trị SBRT: Đáp ứng hoàn toàn dao động từ 41,7 - 58,3%, đáp ứng một phần từ 19,4 - 31% và không đáp ứng từ 16,7 - 38,9%.

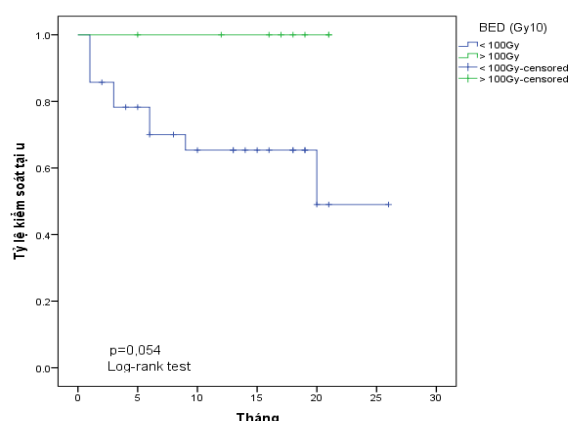


Biểu đồ 1. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ

Trung vị theo dõi của các bệnh nhân trong nghiên cứu là 15,5 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm và 2 năm là 83,7% và 52,7%. Có 7 bệnh nhân tử vong với nguyên nhân đều do bệnh tiến triển tại chỗ hoặc di căn.



Biểu đồ 2. Tỷ lệ kiểm soát tại u



Biểu đồ 3. Tỷ lệ kiểm soát tại u theo liều tương đương BED

Tỷ lệ kiểm soát tại u tại thời điểm 1 năm và 2 năm trong nghiên cứu của chúng tôi là 73,3% và 61,1%. Có 10 bệnh nhân tiến triển hoặc tái phát trong trường chiếu từ 1 đến 9 tháng. Tỷ lệ kiểm soát u đạt 100% khi liều BED \geq 100Gy cao hơn có ý nghĩa thống kê so với BN có liều BED < 100Gy.

Bảng 3. Tác dụng không mong muốn

	Phân độ	
	Độ 1 - 2 (%)	Độ 3 (%)
Mệt mỏi	25,0	
Buồn nôn	16,7	
Đau HSP	13,9	
Viêm da	8,4	
Sốt	5,6	
Viêm ruột	2,8	
Suy gan		2,8

Các tác dụng không mong muốn của xạ trị chủ yếu ở mức độ nhẹ. Độc tính độ 1 - 2 hay gặp gồm mệt mỏi 25,0%, buồn nôn 16,7%, đau hạ sườn phải 13,9%. Có 1 bệnh nhân bị suy chức năng gan độ 3. Không có bệnh nhân nào có tác dụng phụ độ 3 trở lên trên hệ tiêu hóa.

4. Bàn luận

Điều trị SBRT là phương pháp can thiệp không xâm lấn hiệu quả và an toàn, có khả năng điều trị được nhiều tổn thương cùng lúc. Các phương pháp can thiệp qua da hay qua đường động mạch đều gặp khó khăn trong tình huống có tổn thương đa ổ, đặc biệt ở cả hai thùy gan. Trong nghiên cứu

này, bệnh nhân có nhiều nhất là 3 khối u nằm ở các thùy và hạ phân thùy khác nhau. Do hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu đều có khối u kích thước lớn nên chúng tôi gặp khó khăn trong việc chỉ định điều trị liều cao tại u, chỉ có 22,3% bệnh nhân BED > 100Gy (Bảng 2). Theo tác giả Jang và cộng sự (2013), liều điều trị có quan hệ tuyến tính với khả năng kiểm soát khối u [7].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ khối u có đường kính lớn hơn 5cm chiếm 86,1%. Điều này phản ánh thực trạng ở nước ta hiện nay hầu hết các bệnh nhân UTTBG được chẩn đoán khi bệnh đã tiến triển. Nguyên nhân chủ yếu do chưa có các

chương trình sàng lọc ung thư gan hiệu quả. Kích thước u càng lớn thì hiệu quả điều trị càng kém. Do đó, cần sớm có các chương trình dự phòng và sàng lọc UTTBG, giúp nâng cao nhận thức của cộng đồng.

Khi đánh giá đáp ứng sau điều trị, tỷ lệ đáp ứng bệnh hoàn toàn và không đáp ứng là 55,5% và 25,0%. Có 3 bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn hoặc một phần tại u nhưng tiến triển vị trí khác tại gan hoặc di căn xa. Về đáp ứng AFP, 41,7% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, tỷ lệ đáp ứng một phần và không đáp ứng là 19,4% và 38,9% (Bảng 3). Kết quả của chúng tôi cũng tương đương với một số nghiên cứu khác trên thế giới.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm và 2 năm là 83,7% và 52,7% (Biểu đồ 1). Kết quả này cao hơn so với một số nghiên cứu của các tác giả khác, có lẽ do trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả BN đều được TACE với DC Bead và có kích thước u < 10cm nên cho hiệu quả điều trị tốt hơn. Trong nghiên cứu của Yao và cộng sự, trung vị sống thêm toàn bộ là 19 tháng; tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm và 2 năm là 75,8% và 45,5% [8]. Nghiên cứu của Kang và cộng sự, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 2 năm là 68,7% [4]. Với tổn thương gan kích thước lớn hơn, tỷ lệ sống thêm toàn bộ giảm rõ rệt. Zhong và cộng sự tiến hành SBRT kết hợp với TACE cho bệnh nhân HCC kích thước lớn (> 10cm). Kết quả cho thấy tỷ lệ sống thêm tại các thời điểm 1 năm, 3 năm và 5 năm lần lượt là 38%, 30% và 12,3% [9].

Về khả năng kiểm soát tại khối u gan sau điều trị, tỷ lệ kiểm soát u tại thời điểm 1 năm và 2 năm trong nghiên cứu của chúng tôi là 73,3% và 61,1%. Có 10 bệnh nhân tiến triển hoặc tái phát trong trường chiếu sau điều trị từ 1 đến 9 tháng. Các bệnh nhân này thường được điều trị liều thấp, với liều tương đương BED trung bình

64,8Gy. Chúng tôi cũng nhận thấy tỷ lệ kiểm soát tại u có xu hướng cao hơn khi liều tương đương BED tăng, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê (Biểu đồ 3). Mối liên hệ giữa liều điều trị với tỷ lệ kiểm soát u đã được đề cập trong nghiên cứu của Jang và cộng sự năm 2013. Theo đó, tỷ lệ kiểm soát u 2 năm với liều > 54Gy, 45 - 54Gy và < 45Gy tương ứng là 100%, 78% và 64% [7]. Do các khối u trong nghiên cứu này có kích thước nhỏ, trung vị đường kính các khối u là 3cm (1 - 7cm) nên tác giả có thể nâng liều cao dẫn tới tỷ lệ kiểm soát khối u cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi. Trong nghiên cứu của Kang, liều điều trị cũng khá cao nên tỷ lệ kiểm soát tại gan 2 năm tới 94,6% [4]. SBRT có khả năng kiểm soát khối u tốt với điều kiện BED đạt được trên 100Gy.

Về tác dụng phụ sau điều trị SBRT, chúng tôi nhận thấy đa số là tác dụng phụ độ 1 - 2 (Bảng 3) và SBRT là phương pháp điều trị khá an toàn. Theo Yao và cộng sự, tác dụng không mong muốn độ 1 - 2 gồm: Mệt mỏi 24,4%, viêm đường tiêu hóa 33,3%; độ 3 - 4 gồm 1 bệnh nhân chảy máu tiêu hóa và 2 bệnh nhân suy gan sau xạ trị [8]. Theo nghiên cứu của Zhong và cộng sự, không có trường hợp nào bị tác dụng không mong muốn độ 3 trở lên và không có trường hợp nào bị viêm gan do tia xạ nặng [9]. Như vậy, SBRT là phương pháp điều trị an toàn, nhất là cho các trường hợp UTTBG kích thước lớn không thể phẫu thuật.

5. Kết luận

SBRT là phương pháp điều trị hỗ trợ hiệu quả đối với tổn thương gan tồn dư sau TACE với tác dụng phụ chấp nhận được. Cần tiếp tục nghiên cứu với thời gian theo dõi dài hơn và tiến hành các nghiên cứu

can thiệp có đối chứng để thấy được hiệu quả đầy đủ của phương pháp này.

Tài liệu tham khảo

1. Marelli L, Stigliano R, Triantos C et al (2007) *Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: Which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies.* Cardiovasc Intervent Radiol 30(1): 6-25.
2. Su TS, Liang P, Liang J et al (2017) *Long-term survival analysis of stereotactic ablative radiotherapy versus liver resection for small hepatocellular carcinoma.* International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 98(3): 639-646.
3. Bujold A, Massey CA, Kim JJ et al (2013) *Sequential Phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma.* JCO 31(13): 1631-1639.
4. 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: A single-institution phase 2 trial.* Cancer 118(21): 5424-5431.
5. Paik EK, Kim MS, Jang WI et al (2016) *Benefits of stereotactic ablative radiotherapy combined with incomplete transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma.* Radiat Oncol 11(1): 22.
6. 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 17(2): 140-149.
7. Jang WI, Kim MS, Bae SH et al (2013) *High-dose stereotactic body radiotherapy correlates increased local control and overall survival in patients with inoperable hepatocellular carcinoma.* Radiat Oncol 8(1): 250.
8. 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 Research International: 1-6.
9. Zhong NB, Lv GM, and Chen ZH (2014) *Stereotactic body radiotherapy combined with transarterial chemoembolization for huge (≥ 10 cm) hepatocellular carcinomas: A clinical study.* Molecular and Clinical Oncology 2(5): 839-844.