

Khảo sát một số yếu tố liên quan đến tái phát và sống còn sau phẫu thuật cắt gan điều trị ung thư biểu mô tế bào gan

Evaluating some factors related to recurrence and survival after liver resection for hepatocellular carcinoma

Nguyễn Đình Song Huy, Bành Trung Hiếu

Bệnh viện Chợ Rẫy

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá tỉ lệ tái phát, thời gian sống không bệnh (Disease-Free Survival - DFS), tỉ lệ sống còn toàn bộ (Overall Survival-OS) và các yếu tố tiên lượng tái phát, DFS và OS của các bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) được điều trị bằng phẫu thuật cắt gan. *Đối tượng và phương pháp:* Hồi cứu 4273 bệnh nhân UTBMTBG được điều trị bằng phẫu thuật cắt gan tại khoa U gan, Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 01/2010 đến tháng 12/2019. Các bệnh nhân này được theo dõi đến tháng 06/2021, với thời gian theo dõi ít nhất là 18 tháng, nhiều nhất là 138 tháng. Tình trạng nhiễm virus viêm gan, nồng độ AFP, mức độ cắt gan và huyết khối tĩnh mạch cửa (HKTM cửa) được phân tích đơn biến dựa trên kiểm định log-rank và phân tích đa biến dựa trên mô hình hồi qui Cox để xác định các yếu tố ảnh hưởng đến tái phát, DFS, OS. *Kết quả:* Phân tích đơn biến cho thấy nhiễm virus viêm gan, nồng độ AFP trước phẫu thuật, mức độ cắt gan và HKTM cửa có liên quan đến tái phát. Mô hình hồi qui Cox cho thấy nồng độ AFP, mức độ cắt gan và HKTM cửa là các yếu tố tiên lượng đối với DFS và OS. *Kết luận:* Có nhiều yếu tố khác nhau phối hợp ảnh hưởng đến tái phát, DFS và OS. Cần theo dõi sát sau phẫu thuật để cải thiện hiệu quả điều trị đối với các bệnh nhân UTBMTBG được điều trị bằng phẫu thuật cắt gan.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan, phẫu thuật cắt gan, tái phát, thời gian sống không bệnh, tỉ lệ sống còn toàn bộ.

Summary

Objective: To analyze recurrent rate, disease-free survival (DFS), overall survival (OS) and factors affecting recurrence, DFS and OS in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) treated by liver resection. *Subject and method:* 4273 HCC patients treated by liver resection at Liver Tumor Department, Cho Ray Hospital, HoChiMinh City, Vietnam between January 2010 and December 2019 were enrolled in a retrospective study. Those patients were followed up until June 2021, with follow-up time is at least 18 months and at most 138 months. The prognostic significance of viral markers, AFP level, resection level and portal vein tumor thrombosis (PVTT) were

Ngày nhận bài: 30/5/2022, ngày chấp nhận đăng: 25/6/2022

Người phản hồi: Nguyễn Đình Song Huy, Email: songhuynd@yahoo.com - Bệnh viện Chợ Rẫy

evaluated by univariate analysis using the log-rank test and by multivariate analysis using the Cox proportional-hazards regression to determine the related factors affecting recurrence, DFS, OS. *Result:* Univariate analysis showed that viral markers, AFP level, resection level and PVTT were related to recurrence. Multivariate analysis using the Cox proportional-hazards regression showed that AFP level, resection level and PVTT were prognostic factors for DFS and OS. *Conclusion:* Factors predicting recurrence, DFS and OS are different and multifactorial. Close postoperative surveillance after liver resection on HCC patients is needed to improve outcome of HCC patients treated by liver resection.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, liver resection, recurrence, disease-free survival, overall survival.

1. Đặt vấn đề

Phẫu thuật cắt gan vẫn là phương pháp điều trị hiệu quả nhất đối với ung thư biểu mô tế bào gain UTBMTBG [3, 10], nhưng chỉ định có sự khác biệt trong các hướng dẫn điều trị trên thế giới. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này trên các bệnh nhân UTBMTBG đã được phẫu thuật cắt gan (có hoặc không phối hợp với các phương pháp điều trị khác trước hay sau phẫu thuật) nhằm xác định tỉ lệ tái phát, DFS, OS, và khảo sát mối liên quan giữa tái phát, DFS và OS với nồng độ AFP trước phẫu thuật, HKTM cửa, mức độ cắt gan, nhiễm virus viêm gan, để tìm ra các yếu tố tiên lượng tái phát và sống còn sau phẫu thuật cắt gan.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Từ tháng 01/2010 đến tháng 12/2019, trong số bệnh nhân được chẩn đoán là UTBMTBG và được chỉ định phẫu thuật theo Hướng dẫn Chẩn đoán và Điều trị của Bộ Y tế Việt Nam (2012) [1] tại Khoa U gan bệnh viện Chợ Rẫy (BVCR), chúng tôi chọn ra các bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt gan (có hoặc không phối hợp với các phương pháp điều trị khác trước hay sau phẫu thuật), đáp ứng các tiêu chuẩn sau:

(1) Được chẩn đoán xác định là UTBMTBG (có hoặc không kèm theo HKTM cửa) dựa trên kết quả giải phẫu bệnh lý sau phẫu thuật, (2) Phẫu thuật cắt được phần gan mang (các) u và phần tĩnh mạch cửa có huyết khối (nếu có), (3) Có kết quả AFP, HBsAg và AntiHCV trước phẫu thuật, (4) Được theo dõi đầy đủ tối thiểu là 18 tháng và tối đa là 138 tháng sau phẫu thuật, tính đến tháng 06/2021.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu: Hồi cứu. Sử dụng phân tích đơn biến dựa trên kiểm định log-rank và phân tích đa biến dựa trên mô hình hồi qui Cox để xác định các yếu tố ảnh hưởng đến tái phát, DFS và OS. Chúng tôi xem tái phát là có tổn thương UTBMTBG xuất hiện trên phần gan còn lại trong suốt thời gian theo dõi bệnh nhân.

3. Kết quả

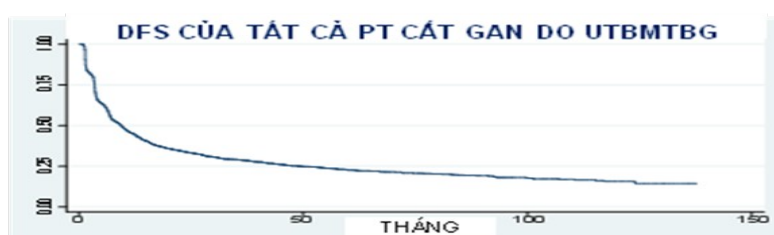
Có 4273 bệnh nhân UTBMTBG đáp ứng các tiêu chuẩn trên.

Tái phát sau phẫu thuật cắt gan: 2969/4273 bệnh nhân có tái phát, tỉ lệ tái phát tích lũy là 69,48%. Cả 04 yếu tố nồng độ AFP, HKTM cửa, mức độ cắt gan, nhiễm virus viêm gan đều có liên quan đến tái phát (Bảng 1).

Bảng 1. Mối liên quan giữa tái phát và một số đặc điểm lâm sàng

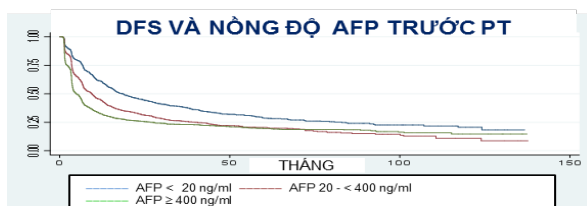
Yếu tố lâm sàng (n = 4273)	Có tái phát (n = 2969)	Không tái phát (n = 1304)	p	OR (CI95%)
Nhiễm virus viêm gan				
HbsAg (+)	2082 (70,12%)	901 (69,1%)	<0,0001	1,31 (1,18 - 1,44)
AntiHCV (+)	475 (16%)	173 (13,27%)		
HbsAg (+),AntiHCV (+)	65 (2,19%)	26 (1,99%)		
Không nhiễm	280 (9,43%)	191 (14,65%)		
Không ghi nhận	67 (2,26%)	13 (1%)		
AFP (ng/ml)				
< 20	863 (29,07%)	532 (40,8%)	< 0,0001	1,28 (1,18 - 1,38)
20 - <400	807 (27,18%)	319 (24,46%)		
≥ 400	1299 (43,75%)	453 (34,74%)		
Mức độ cắt gan				
Lớn (≥ 3 hạ thùy phải)	1581 (53,25%)	585 (44,86%)	0,003	1,23 (1,07 - 1,41)
Nhỏ (≤ 2 hạ thùy phải)	1388 (46,75%)	719 (55,14%)		
Huyết khô tĩnh mạch cửa				
Vp0	2582 (86,97%)	1239 (95,02%)	< 0,0001	1,35 (1,22 - 1,49)
Vp2	102 (3,44%)	16 (1,23%)		
Vp3	269 (9,06%)	45 (3,45%)		
Vp4	16 (0,54%)	4 (0,31%)		

DFS sau phẫu thuật cắt gan: Trung bình 18,9 tháng (0,6 - 137,7 tháng), trung vị 7,2 tháng (Biểu đồ 1).



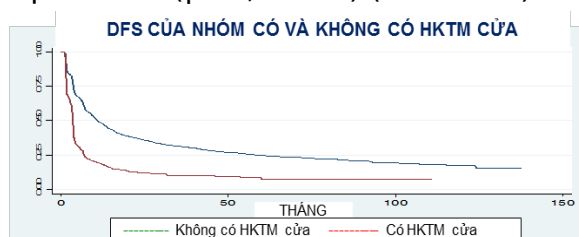
Biểu đồ 1. DFS sau phẫu thuật cắt gan

DFS và nồng độ AFP trước phẫu thuật: 1758 bệnh nhân (41,14%) có AFP ≥ 400ng/ml, 1129 bệnh nhân (26,42%) có AFP 20 - < 400ng/ml và 1386 bệnh nhân (32,44%) có AFP < 20ng/ml. Có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các mức nồng độ AFP trong mối liên hệ với DFS (-<0,00001) (Biểu đồ 2).



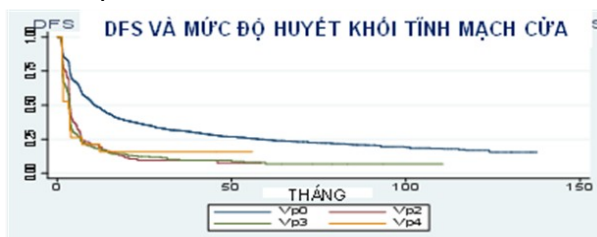
Biểu đồ 2. DFS và nồng độ AFP trước phẫu thuật

DFS và HKTM cửa: 452 bệnh nhân (10,58%) có HKTM cửa, 3821 bệnh nhân (89,42%) không có HKTM cửa. Có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm có và không có HKTM cửa trong mối liên hệ với DFS ($p < 0,00001$) (Biểu đồ 3).



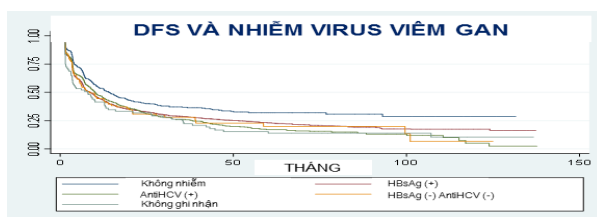
Biểu đồ 3. DFS và HKTM cửa

DFS và mức độ HKTM cửa: trong nhóm có HKTM cửa, chúng tôi chỉ ghi nhận được các mức độ Vp2 (118 bệnh nhân, 2,76%), Vp3 (314 bệnh nhân, 7,35%) và Vp4 (20 bệnh nhân, 0,47%), không có Vp1. Có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các mức độ HKTM cửa trong mối liên hệ với DFS ($p < 0,00001$) (Biểu đồ 4).



Biểu đồ 4. DFS và mức độ HKTM cửa

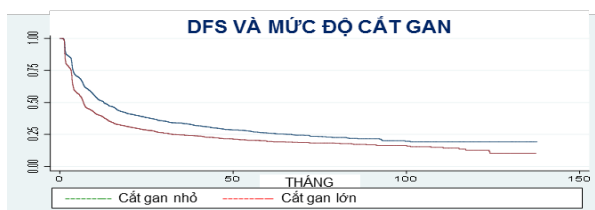
DFS và nhiễm virus viêm gan: 2983 bệnh nhân (69,81%) nhiễm HBV, 648 bệnh nhân (15,17%) nhiễm HCV, 91 bệnh nhân (2,13%) đồng nhiễm HBV và HCV, và 471 bệnh nhân (11,02%) không nhiễm virus viêm gan. Có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm nói trên trong mối liên hệ với DFS ($p = 0,0001$) (Biểu đồ 5).



Biểu đồ 5. DFS và nhiễm virus viêm gan

DFS và Mức độ cắt gan: 2166 bệnh nhân (50,69%) được cắt gan lớn (≥ 3 hạ phân thùy) và 2107 bệnh nhân (49,31%) được cắt gan nhỏ (≤ 2 hạ phân thùy). Có khác biệt có

ý nghĩa thống kê giữa các mức độ cắt gan trong mối liên hệ với DFS ($p < 0,00001$) (Biểu đồ 6).



Biểu đồ 6. DFS và Mức độ cắt gan

OS sau phẫu thuật cắt gan: Trung bình 34,4 tháng, trung vị 24,5 tháng. Nồng độ AFP, HKTM cửa, mức độ cắt gan có liên quan đến OS (Bảng 2).

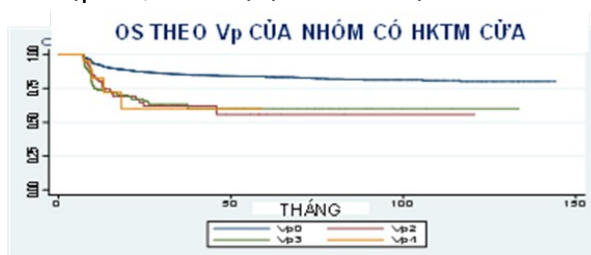
Bảng 2. Mối liên quan giữa tử vong và một số đặc điểm lâm sàng

Yếu tố lâm sàng (n = 4273)	Còn sống (n = 3657)	Tử vong (n = 616)	p	OR (CI95%)
Nhiễm virus viêm gan			0,124	0,86 (0,75 - 0,98)
HbsAg (+)	2539 (69,43%)	444 (72,08%)		
AntiHCV (+)	567 (15,50%)	81 (13,15%)		
HbsAg (+), AntiHCV (+)	78 (2,13%)	13 (2,11%)		
Không nhiễm	398 (10,88%)	73 (11,85%)		
Không ghi nhận	75 (2,05%)	5 (0,81%)		
AFP (ng/ml)			<0,00 01	1,17 (0,05 - 1,25)
< 20	1229 (33,61%)	166 (26,95%)		
20 - <400	976 (36,69%)	150 (24,35%)		
≥ 400	1452 (39,70%)	300 (48,70%)		
Mức độ cắt gan			<0,00 01	1,3 (1,08 - 1,56)
Lớn (≥ 3 hạ phân thùy)	1796 (49,11%)	370 (60,06%)		
Nhỏ (≤ 2 hạ phân thùy)	1861 (50,89%)	246 (39,94%)		
Huyết khối tĩnh mạch cửa			<0,00 01	1,28 (1,18 - 1,40)
Vp0	3326 (90,95%)	495 (80,36%)		
Vp2	87 (2,38%)	31 (5,03%)		
Vp3	229 (6,26%)	85 (13,80%)		
Vp4	15 (0,41%)	5 (0,81%)		

OS và nồng độ AFP trước phẫu thuật: Có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các mức nồng độ AFP < 20ng/ml, 20 - 400ng/ml và ≥ 400ng/ml trong mối liên hệ với OS ($p < 0,00001$) (Biểu đồ 7).

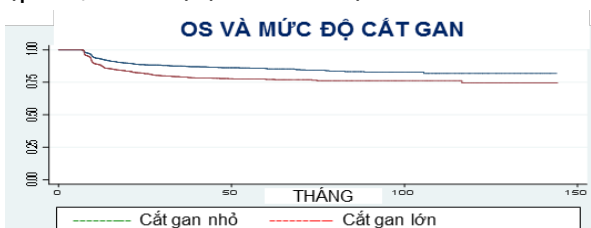
Biểu đồ 7. OS và nồng độ AFP trước phẫu thuật

OS và mức độ HKTM cửa: Có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các mức độ HKTM cửa trong mối liên hệ với OS ($p < 0,00001$) (Biểu đồ 8).



Biểu đồ 8. OS và mức độ HKTM cửa

OS và mức độ cắt gan: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các mức độ cắt gan trong mối liên hệ với OS ($p < 0,00001$) (Biểu đồ 9).



Biểu đồ 9. OS và mức độ cắt gan

OS và nhiễm virus viêm gan: Không có liên quan giữa các nhóm nhiễm HBV, HCV, đồng nhiễm và không nhiễm với OS ($p = 0,103$) (Bảng 2).

4. Bàn luận

Với thời gian theo dõi sau phẫu thuật tối thiểu là 18 tháng, tối đa là 138 tháng, chúng tôi ghi nhận tỉ lệ tái phát tích lũy là 69,48%, DFS trung bình là 18,9 tháng, DFS trung vị là 7,2 tháng, OS trung bình là 34,4 tháng, OS trung vị là 24,5 tháng.

Nồng độ AFP trước phẫu thuật là yếu tố nguy cơ quan trọng đối với tái phát sau phẫu thuật cắt gan. Với các nhóm $< 400\text{ng/ml}$ và $> 400\text{ng/ml}$, Tahaa [4] thấy nồng độ AFP liên quan đến tái phát. Đối với

OS, Lin [5] không ghi nhận khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm AFP $< 400\text{ng/ml}$ và $\geq 400\text{ng/ml}$. Với giá trị bình thường của AFP là 20ng/ml , Kudo [6] chia thành các nhóm AFP $\leq 20\text{ng/ml}$, $> 20 - \leq 400\text{ng/ml}$, $> 400 - \leq 1000\text{ng/ml}$, $> 1000 - \leq 10000\text{ng/ml}$ và $> 10000\text{ng/ml}$, và thấy có liên quan giữa nồng độ AFP và OS. Với các nhóm nồng độ AFP $< 20\text{ng/ml}$, $20 - 400\text{ng/ml}$ và $\geq 400\text{ng/ml}$, chúng tôi thấy có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm nồng độ AFP trong mối liên hệ với tái phát ($P < 0,0001$) (Bảng 1), DFS ($p < 0,00001$) (Biểu đồ 2) và OS ($p < 0,00001$) (Bảng 2) (Biểu đồ 7).

Hầu hết các Hướng dẫn điều trị trên thế giới đều không chỉ định phẫu thuật cho các

trường hợp có HKTM cửa, trong khi các phẫu thuật viên ở châu Á thì vẫn phẫu thuật khi có HKTM cửa ở cùng bên với phần gan định cắt, có thể kèm theo mở tĩnh mạch cửa lấy huyết khối. Kim [2] nhận thấy HKTM cửa là yếu tố tiên lượng đối với tái phát và DFS. Lee [3] không thấy có liên quan giữa có HKTM cửa với tái phát và DFS. Đối với OS, Ma [7] nhận thấy HKTM cửa là yếu tố tiên lượng độc lập đối với OS. Xu [9] nhận thấy các nhóm bệnh nhân từ Vp1 đến Vp3 có OS tốt hơn nhóm bệnh nhân Vp4. Kokudo [10] nhận thấy phẫu thuật cắt gan (có hoặc không kèm theo mở tĩnh mạch cửa lấy huyết khối) đem lại OS tốt hơn so với dùng điều trị toàn thân và có thể làm tăng trung vị OS lên khoảng 1 năm đối với các trường hợp Vp1 đến Vp3. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số bệnh nhân (89,42%) không có HKTM cửa (89,42%), và có OS tốt hơn so với nhóm có HKTM cửa (Biểu đồ 3). Có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm có HKTM cửa theo Vp trong mối liên hệ với tái phát ($p < 0,0001$) (Bảng 1), DFS ($p < 0,00001$) (Biểu đồ 4) và OS ($p < 0,00001$) (Biểu đồ 8).

Mức độ cắt gan, bao gồm cắt gan lớn (≥ 3 hạ phân thùy) và cắt gan nhỏ (≤ 2 hạ phân thùy). Ở châu Âu và Hoa Kỳ, hầu hết bệnh nhân đều có xơ gan khiến cho chỉ định phẫu thuật cắt gan rất hạn chế. Ở châu Á, chỉ định phẫu thuật thì rộng rãi hơn. Ma [7] thấy mức độ cắt gan không liên quan đến tái phát, DFS và OS. Kaporis [8] thấy có liên quan đến OS. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ cắt gan lớn và cắt gan nhỏ gần tương đương với nhau (50,69% và 49,31%) và có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các mức độ cắt gan trong mối liên hệ với tái phát ($p = 0,043$) (Bảng 1), DFS ($P < 0,00001$) (Biểu đồ 6) và OS ($p < 0,00001$) (Bảng 2) (Biểu đồ 9).

Nhiễm virus viêm gan là yếu tố nguy cơ của UTBMTBG. Trong nghiên cứu của

chúng tôi, có 69,81% có HBsAg(+), 15,17% có AntiHCV (+) và 2,13% đồng nhiễm cả HBV và HCV. Phân tích đơn biến cho thấy có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm nhiễm HBV, HCV, đồng nhiễm và không nhiễm trong mối liên hệ với tái phát ($p < 0,0001$) (Bảng 1), DFS ($p = 0,0001$) (Biểu đồ 5), và không có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm này với OS ($p = 0,103$) (Bảng 2), khác với Kim [2], Ma [7].

Tuy có số lượng bệnh nhân lớn và thời gian theo dõi khá dài, nghiên cứu của chúng tôi là một nghiên cứu hồi cứu, đơn trung tâm nên kết quả có thể khác với các trung tâm khác. Chúng tôi chưa đánh giá hiệu quả của việc điều trị viêm gan do virus và xơ gan cho các bệnh nhân UTBMTBG sau phẫu thuật, chưa đánh giá mối liên quan giữa các biện pháp điều trị trước phẫu thuật cắt gan với kết quả cắt gan, chưa đánh giá các kiểu tái phát và hiệu quả điều trị các trường hợp tái phát sau phẫu thuật.

5. Kết luận

Trên các bệnh nhân UTBMTBG đã được phẫu thuật cắt gan (có hoặc không phối hợp với các phương pháp điều trị khác trước hay sau phẫu thuật), chúng tôi ghi nhận nồng độ AFP trước phẫu thuật, huyết khối (ác tính) tĩnh mạch cửa và mức độ cắt gan là yếu tố tiên lượng đối với tái phát, DFS và OS, trong khi nhiễm virus viêm gan là yếu tố tiên lượng đối với tái phát và DFS và không liên quan đến OS.

Cần theo dõi sát sau phẫu thuật để cải thiện tiên lượng cho bệnh nhân. Chúng tôi đề nghị quy trình theo dõi như sau: Tái khám lần đầu vào thời điểm 01 tháng sau phẫu thuật, nếu ổn thì tái khám lần thứ hai vào thời điểm 03 tháng sau phẫu thuật, nếu bệnh nhân vẫn ổn thì sẽ tái khám mỗi 03 tháng sau đó. Quy trình này đang được

thực hiện tại Khoa U gan - Bệnh viện Chợ Rẫy.

Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế (2012) *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan tại Việt Nam* (Quyết định số 5250/QĐ-BYT 28/12/2012).
2. Kim WJ et al (2019) *Prognostic markers affecting the early recurrence of hepatocellular carcinoma with liver cirrhosis after curative resection*. Intern J Bio Markers 34(2): 123-131.
3. Lee Y et al (2018) *The clinicopathological and prognostic significance of the gross classification of hepatocellular carcinoma*. J Pathol Translational Med 52(2): 85-92.
4. Tahaa AM et al (2014) *Prognostic factors affecting disease-free survival after hepatic resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver*. Egyptian J Surgery 33: 237-244.
5. Lin C-W et al (2018) *Significant predictors of overall survival in patients with hepatocellular carcinoma after surgical resection*. PLoS ONE 2018;13(9): e0202650.
6. Kudo M (2021) *Surveillance, diagnosis, and treatment outcomes of hepatocellular carcinoma in Japan 2021 update*. Liver Cancer 10: 167-180.
7. Ma L et al (2022) *Nomograms for predicting hepatocellular carcinoma recurrence and overall postoperative patient survival*. Front. Oncol. 12: 843589.
8. Kapisir I et al (2019) *Survivin expression in hepatocellular carcinoma. Correlation with clinicopathological characteristics and overall survival*. JBUON 24(5): 1934-1942.
9. Xu Jf et al (2015) *Surgical treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: A novel classification*. World J Surg Oncol 13: 86.
10. Kokudo T et al (2017) *Liver resection for hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein invasion: A Japanese nationwide survey*. Hepatology 66(2): 510-517.