

# Các yếu tố tiên lượng sống thêm lâu dài của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan điều trị bằng xạ trị lập thể định vị thân phối hợp với hóa tắc mạch

## Long-term survival prognostic factors of transarterial chemoembolization and stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma

Đồng Đức Hoàng\*, Mai Hồng Bằng\*\*,  
Thái Doãn Kỳ\*\*, Nguyễn Tiên Thịnh\*\*,  
Mai Thanh Bình\*\*, 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 các yếu tố tiên lượng sống thêm lâu dài của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan (UTBG) điều trị bằng xạ trị lập thể định vị thân (SBRT) phối hợp với hóa tắc mạch (TACE). *Đối tượng và phương pháp:* Nghiên cứu tiến cứu trên 42 bệnh nhân UTBG giai đoạn trung gian. Các bệnh nhân được điều trị bằng TACE và SBRT. Liều SBRT là 27,5-48Gy chia thành 3-5 phân liều. Đánh giá đáp ứng khối u theo tiêu chuẩn mRECIST. Phương pháp Kaplan-Meier sử dụng để đánh giá tỷ lệ sống sót. Các yếu tố tiên lượng được phân tích bằng phân tích đơn biến và đa biến. *Kết quả:* Trong 42 bệnh nhân (tỷ lệ nam 83,3%), tuổi trung bình  $60,86 \pm 13,25$ . Tỷ lệ sống sót sau 6, 12, 24 và 30 tháng là 95,2%, 84,1%, 74,1% và 68,8% và tỷ lệ sống còn toàn bộ trung bình là 27,6 tháng. Phân tích đơn biến cho thấy mức độ Alpha-fetoprotein, đáp ứng AFP và đáp ứng khối u là các yếu tố tiên lượng cho thời gian sống toàn bộ của bệnh nhân. Phân tích đa biến cho thấy điều trị trước đó, AFP trước điều trị, đáp ứng AFP và đáp ứng khối u là các yếu tố tiên lượng cho thời gian sống toàn bộ. *Kết luận:* Các yếu tố tiên lượng thời gian sống toàn bộ sau TACE và SBRT là AFP trước điều trị, đáp ứng AFP và đáp ứng khối u.

*Từ khóa:* Ung thư biểu mô tế bào gan, xạ trị lập thể định vị thân, tắc mạch hóa chất, yếu tố tiên lượng.

### Summary

*Objective:* This study was undertaken to investigate the long term prognostic factors of stereotactic body radiation therapy (SBRT) combined with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for hepatocellular carcinoma (HCC). *Subject and method:* This prospective study was conducted on 42 intermediate-stage HCC patients. The patients received Drug-eluting bead TACE one time subsequent they underwent SBRT. The dose of SBRT was 27.5-48Gy prescribed in 3-5 fractions. Tumor response was evaluated using modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (mRECIST). Kaplan-Meier method was used to assess survival. Prognostic factors were analysed by univariate and multivariate analysis. *Result:* Among 42 patients (male 83.3%), mean age was  $60.86 \pm 13.25$ . The 6-, 12-, 24-, and 30-month

Ngày nhận bài: 10/3/2023, ngày chấp nhận đăng: 18/3/2023

Người phản hồi: Đồng Đức Hoàng, Email: drhoang85@gmail.com - Đại học Y Dược Thái Nguyên

survival rates were 95.2%, 84.1%, 74.1%, and 68.8%, and mean overall survival (OS) was 27.6 months. Univariate analysis in this study showed that Alpha-fetoprotein level, AFP response and objective response were prognostic factors for OS. Multivariate analysis showed that previous treatment, pretreatment AFP, AFP response, and objective response were prognostic factors for OS. *Conclusion:* A combination of SBRT and TACE is an effective therapy for intermediate HCC, and OS prognostic factors are pretreatment AFP, AFP response, and objective response.

*Keywords:* Hepatocellular carcinoma, Stereotactic Body Radiation Therapy, Transarterial chemoembolization, Prognostic factors.

## 1. Đặt vấn đề

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBG) hiện nay vẫn là một trong những loại ung thư phổ biến trên thế giới [1]. Tắc mạch hóa chất (TACE) vẫn là phương pháp điều trị được lựa chọn thường xuyên cho những bệnh nhân không phẫu thuật được. Tuy nhiên UTBG 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 [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 UTBG còn tồn dư sau điều trị bằng tắc mạch.

Xạ trị lập thể định vị thân (SBRT) là một trong các hình thức xạ trị tiên tiến nhất hiện nay, tuy nhiên phương pháp này chưa được thực hiện thường xuyên trong điều trị HCC vì kỹ thuật tiến hành phức tạp và nguy cơ dẫn đến bệnh gan do bức xạ (RILD). Gần đây, với sự tiến bộ của các công nghệ hiện đại bao gồm máy hướng dẫn nhịp thở, chụp CT mô phỏng khối u, SBRT ban đầu đã được chứng minh là có kết quả điều trị rất khả quan với ít biến chứng. 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].

Phối hợp SBRT với TACE là phương pháp điều trị mới tại Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu có thể theo dõi kết quả điều trị lâu dài và các yếu tố tiên lượng thời gian sống toàn bộ sau điều trị cũng chưa được làm rõ. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này, mục tiêu: *Đánh giá các yếu tố tiên lượng sống thêm lâu dài của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào*

*gan điều trị bằng xạ trị lập thể định vị thân phối hợp với hóa tắc mạch.*

## 2. Đối tượng và phương pháp

### 2.1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu là 42 bệnh nhân UTBG được điều trị bằng TACE phối hợp SBRT, từ tháng 6 năm 2019 đến tháng 2 năm 2023, tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, Hà Nội.

*Tiêu chuẩn chọn đối tượng:*

Bệnh nhân UTBG (chẩn đoán theo hướng dẫn của Hiệp hội Nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ năm 2018) [5] có kết quả giải phẫu bệnh hoặc hình ảnh tăng sinh mạch điển hình trên CT, MRI.

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  $\geq 2$ cm. Thể tích gan lành  $> 700\text{cm}^3$ .

Tiêu chuẩn loại trừ: Phụ nữ có thai, cho con bú. Có bệnh nặng kết hợp (suy tim, suy thận, suy hô hấp).

### 2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp không đối chứng; thiết kế tiến cứu, theo dõi dọc.

Cỡ mẫu và cách chọn mẫu:

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho một nghiên cứu về sống sót:

$$n = \frac{2(Z\alpha/2 + Z\beta)^2}{(\ln(Mt/Mc))^2}$$

Trong đó:

n: Cỡ mẫu tối thiểu.

Mt: Thời gian sống thêm trung bình của nhóm BN được điều trị bằng phương pháp can nghiên cứu.

Mc: thời gian sống thêm trung bình của nhóm chúng, được lấy từ các giá trị tham khảo của các nghiên cứu đã được công bố.

$Z_{\alpha/2}$  và  $Z_{\beta}$  là các hằng số được xác định theo luật phân phối chuẩn theo xác suất sai lầm loại 1 và sai lầm loại 2. Với mức ý nghĩa 95%,  $Z_{\alpha/2} = 1,96$ ,  $Z_{\beta} = 0,842$ ,  $(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 = 7,849$ .

Theo nghiên cứu của Ting Shi Su năm 2016, bệnh nhân UTBG điều trị bằng TACE phối hợp SBRT, có trung vị thời gian sống toàn bộ là  $Mc = 42$  tháng [6]. Với giả định trung vị thời gian sống toàn bộ của nghiên cứu này là 22 tháng. Tính được cỡ mẫu tối thiểu là 38.

*Chỉ tiêu nghiên cứu*

Lâm sàng: Tuổi, giới, các yếu tố nguy cơ, chỉ số tổng trạng ECOG.

Tiền sử điều trị: Có hoặc không.

Cận lâm sàng: Bạch cầu, hồng cầu, tiểu cầu, Bilirubin TP, Albumin, AST, ALT, PT, AFP.

Các thông số khối u trên chẩn đoán hình ảnh: Vị trí, số lượng, kích thước, hình thái u.

Phân loại xơ gan theo Child Pugh.

Phân loại giai đoạn UTBG theo BCLC và dưới nhóm trung gian theo Kinki.

Tổng liều xạ trị, số phân liều xạ trị, EQD<sub>2</sub>, BED<sub>10</sub>.

Các chỉ tiêu về kết quả sau điều trị:

Đáp ứng AFP sau điều trị.

Đáp ứng khối u sau điều trị.

Thời gian sống toàn bộ.

*Kỹ thuật thu thập số liệu*

Khám lâm sàng và chỉ định cận lâm sàng trước TACE:

Hỏi bệnh và khám triệu chứng của bệnh HCC.

Đánh giá toàn trạng bệnh theo ECOG.

Các bệnh nhân được làm các xét nghiệm công thức máu và đông máu, sinh hóa, miễn dịch. Chụp CT ổ bụng bằng máy Brivo CT385.

Thực hiện kỹ thuật điều trị TACE: Bệnh nhân và gia đình được giải thích về phương pháp, viết giấy cam đoan. Chuẩn bị trước khi làm kỹ thuật: Vệ sinh cao lông mu, nhịn ăn sáng, đặt đường truyền tĩnh

mạch ngoại vi (dung dịch Natriclorua 0,9%). Thực hiện kỹ thuật tắc mạch hóa chất bằng hạt vi cầu DC Beads trộn với Doxorubicin. Sau đó tất cả bệnh nhân được điều trị tiếp bằng SBRT.

Thực hiện kỹ thuật điều trị SBRT (thực hiện sau TACE từ 1 đến 2 tháng): Bệnh nhân và gia đình được giải thích về phương pháp, viết giấy cam đoan. Chụp CT mô phỏng trước xạ trị, lập kế hoạch xạ trị, kê liều, kiểm chuẩn kế hoạch xạ trị. Thực hiện xạ trị tại khoa Xạ trị xạ phẫu bằng máy TrueBeam STx.

Theo dõi sau điều trị TACE kết hợp SBRT:

Khi bệnh nhân đến tái khám mỗi 3 tháng sau điều trị, được làm xét nghiệm AFP và chụp CT ổ bụng để đánh giá kết quả điều trị.

Phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm lâu dài toàn bộ.

**2.3. Xử lý số liệu**

Phần mềm thống kê y học SPSS 22.0.

**3. Kết quả**

**Bảng 1. Một số đặc điểm trước điều trị**

Đặc điểm	Số lượng hoặc giá trị trung bình
Tuổi trung bình	60,86 ± 13,25
< 60 tuổi	25 (59,5%)
≥ 60 tuổi	17 (40,5%)
Giới, n (%)	
Nam	35 (83,3%)
Nữ	7 (16,7%)
Nguyên nhân, n (%)	
Viêm gan B	31 (73,8%)
Viêm gan C	2 (4,8%)
Viêm gan B,C	1 (2,4%)
Không rõ nguyên nhân	8 (19,0%)
Điểm ECOG, n (%)	
0	41 (97,6%)
1	1 (2,4%)
Điểm Child-Pugh, n (%)	
A	41 (97,6%)
B	1 (2,4%)

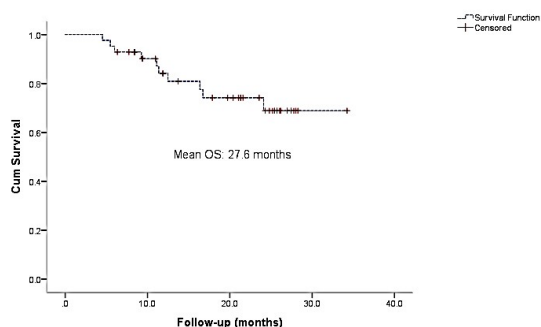
Đặc điểm	Số lượng hoặc giá trị trung bình
Mô bệnh học, n (%)	
Biệt hóa cao	0
Biệt hóa vừa	2 (4,8%)
Biệt hóa thấp	1 (2,4%)
Không rõ độ biệt hóa	39 (92,8%)
Phân loại dưới nhóm BCLC-B, n (%)	
B1	14 (33,3%)
B2	28 (66,7%)
Số u, n (%)	
Một u	29 (69,0%)
Nhiều u	13 (31,0%)
Kích thước u trung bình, cm	7,06 ± 2,20
Kích thước u, n (%)	
< 5cm	8 (19,0%)
≥ 5cm	34 (81,0%)

Đặc điểm	Số lượng hoặc giá trị trung bình
Nồng độ AFP, n (%)	
< 200	24 (57,1%)
≥ 200	18 (42,9%)
Tổng liều xạ/Số phân liều xạ, n (%)	
30-48Gy/3Fr	10 (23,8%)
27,5-42,5Gy/5Fr	32 (76,2%)
EQD <sub>2</sub>	
< 74Gy	35 (83,3%)
≥ 74Gy	7 (16,7%)
BED <sub>10</sub>	
< 100Gy	35 (83,3%)
≥ 100Gy	7 (16,7%)

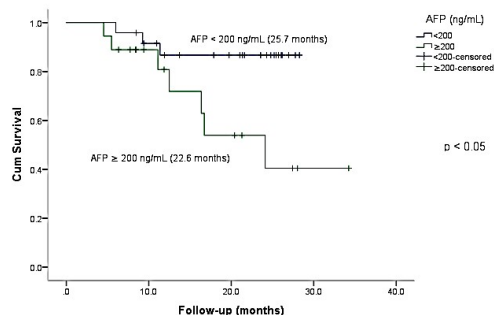
Bệnh nhân UTBG chủ yếu là nam, phân loại Child Pugh A chiếm đa số. Kích thước u trung bình là 7,06 ± 2,20cm. Tổng liều xạ từ 30-48Gy có tỷ lệ thấp hơn liều từ 27,5-42,5 Gy.

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

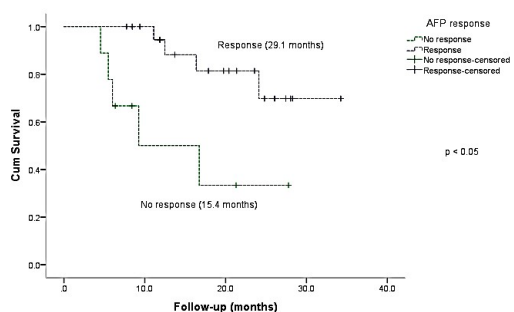
Giá trị		Phân tích đơn biến HR (95% CI)*	p Value	Phân tích đa biến HR (95% CI)*	p Value
Tuổi	< 60	1	0,632		
	≥ 60	1,35 (0,39-4,70)			
Điều trị trước	Không	1	0,366		
	Có	0,55 (0,15-1,98)			
Số u	Một u	1	0,921		
	Nhiều u	1,07 (0,27-4,20)			
Kích thước u (cm)	< 5	1	0,891		
	≥ 5	0,89 (0,19-4,23)			
Nồng độ AFP	< 200	1	0,037	0,003 (0,001-0,44)	0,02
	≥ 200	0,23 (0,06-0,91)			
Phân độ dưới nhóm BCLC-B	B1	1	0,678		
	B2	0,75 (0,19-2,91)			
EQD <sub>2</sub>	< 74Gy	1	0,815		
	≥ 74Gy	0,83 (0,17-3,92)			
Đáp ứng AFP	Có	5,22 (1,37-19,78)	0,015	4424,14 (5,01-3913938,59)	0,01
	Không	1			
Đáp ứng khối u	Có	4,76 (1,01-22,52)	0,049	788,72 (5,77-107795,64)	0,008
	Không	1			



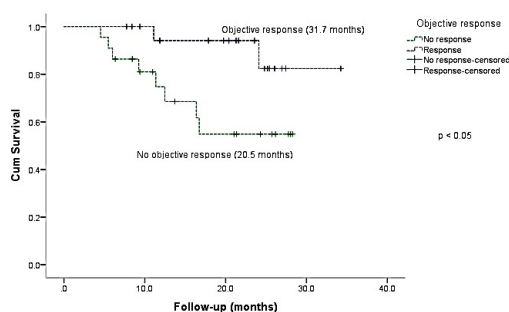
**Biểu đồ 1.** Đường cong sống thêm toàn bộ



**Biểu đồ 2.** Đường cong sống thêm toàn bộ theo nồng độ AFP



**Biểu đồ 3.** Đường cong sống thêm toàn bộ theo đáp ứng AFP



**Biểu đồ 4.** Đường cong sống thêm toàn bộ theo đáp ứng khối u

**4. Bàn luận**

Trong nghiên cứu, các bệnh nhân có kích thước trung bình khối u khá lớn trung bình là  $7,06 \pm 2,20$  cm. Sau điều trị bằng TACE phối hợp với SBRT, qua theo dõi phân tích kết quả cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 27,6 tháng. Tỷ lệ sống còn toàn bộ tại các thời điểm 6, 12, 24 và 30 tháng là 95,2%, 84,1%, 74,1% và 68,8%. Nghiên cứu của Jacob R bổ sung điều trị bằng SBRT cho 37 bệnh nhân đã điều trị bằng TACE trước đó. 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 [7]. 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 [8].

Trong phân tích đơn biến, các yếu tố tiên lượng thời gian sống thêm toàn bộ là AFP trước điều trị, đáp ứng AFP, đáp ứng khối u. Thời gian sống thêm toàn bộ trung

bình tốt hơn đáng kể ở những bệnh nhân có AFP < 200ng/mL so với những bệnh nhân có AFP ≥ 200ng/mL trước khi điều trị (25,7 so với 22,6 tháng)  $p=0,023$ . Khi phân tích đơn biến điều trị trước đó không có sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ nhưng khi phân tích đa biến đây lại là yếu tố tiên lượng về sự khác biệt thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân UTBG. Phân tích đa biến trong nghiên cứu này cho thấy AFP trước điều trị, đáp ứng AFP và đáp ứng khối u là các yếu tố tiên lượng cho thời gian sống thêm toàn bộ. Theo một nghiên cứu trước đây, AFP giảm nhiều hơn 75% là yếu tố tiên lượng quan trọng trong thời gian sống thêm toàn bộ so với nhóm giảm ít hơn 75% AFP [8].

Các yếu tố như tuổi (< 60, ≥ 60), số lượng khối u (một u, nhiều u), kích thước khối u (< 5, ≥ 5cm), phân độ dưới nhóm BCLC-B (B1, B2) qua phân tích đơn biến không thấy có sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ. Ngoài ra liều bức xạ của EQD2 ≥ 74Gy cũng không phải là yếu tố tiên lượng khác biệt đối với thời gian sống thêm toàn bộ trong nghiên cứu của chúng tôi.

## 5. Kết luận

Sau nghiên cứu chúng tôi kết luận như sau: Các yếu tố tiên lượng thời gian sống toàn bộ của bệnh nhân UTBG giai đoạn trung gian được điều trị bằng TACE và SBRT là AFP trước điều trị, đáp ứng AFP và đáp ứng khối u.

### Tài liệu tham khảo

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Su TS, Lu HZ, Cheng T et al (2016) *Long-term survival analysis in combined transarterial embolization and stereotactic body radiation therapy versus stereotactic body radiation monotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma > 5cm*. BMC Cancer 16(1): 834.
7. 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  $\geq 3$ cm*. HPB (Oxford) 17(2): 140-149.
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 Res Int 2018: 5481909.