

Tác dụng không mong muốn và biến chứng của kỹ thuật xạ trị lập thể định vị thân trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan còn tồn dư sau tắc mạch hóa chất

Side effects and complication of stereotactic body radiation therapy for the treatment of residual hepatocellular carcinoma after chemoembolization

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 độ an toàn của phương pháp xạ trị lập thể định vị thân (SBRT) trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan còn tồn dư sau tắc mạch hóa chất. *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 (Nhóm I) và 38 bệnh nhân điều trị bằng hóa tắc mạch hạt vi cầu DC Bead (Nhóm II). Đánh giá biến chứng sau SBRT theo CTCAE V5.0. *Kết quả:* Tác dụng phụ sớm ở bệnh nhân nhóm I chủ yếu là mệt mỏi (23,8%), nhóm II chủ yếu thấy đau vùng gan (47,4%), khác biệt có ý nghĩa, $p < 0,05$. Biến chứng sớm ở nhóm I là viêm gan đợt cấp (4,8%), viêm da (4,8%) khác biệt không có ý nghĩa so với nhóm II (0%), $p > 0,05$. Biến chứng lâu dài ở nhóm I: Viêm gan đợt cấp (2,4%), tràn dịch màng phổi (7,1%), viêm da (2,4%) không có sự khác biệt có ý nghĩa so với nhóm II: Viêm gan cấp (0%), tràn dịch màng phổi (2,6%), viêm da (0%), $p > 0,05$. Không có tử vong liên quan đến kỹ thuật can thiệp ở cả 2 nhóm. *Kết luận:* SBRT là phương pháp điều trị an toàn, không có biến chứng nặng cho bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan còn tồn dư sau tắc mạch hóa chất.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan, xạ trị lập thể định vị thân, tắc mạch hóa chất, biến chứng.

Summary

Objective: To evaluate the safety of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in the treatment of residual hepatocellular carcinoma after Transarterial Chemoembolization (TACE). *Subject and method:* This was 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 complications after SBRT according to CTCAE V5.0. *Result:* Early side effects in group I patients were mainly fatigue (23.8%), group II mainly abdominal pain (47.4%), significant difference, $p < 0.05$. Early complications in group I were acute hepatitis (4.8%), dermatitis (4.8%) which was not significantly different from group II (0%), $p > 0.05$. Long-term complications in group I: Acute hepatitis (2.4%), pleural effusion (7.1%), dermatitis (2.4%) had no significant difference compared with group II: Acute hepatitis (0%), pleural effusion (2.6%), dermatitis (0%), $p > 0.05$. There were no technique-related deaths in both groups. *Conclusion:* SBRT is a safe, uncomplicated treatment for patients with residual HCC after chemoembolization.

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

Ngày nhận bài: 06/4/2022, ngày chấp nhận đăng: 16/4/2022

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 (UTBG) là nguyên nhân phổ biến gây tử vong do ung thư trên toàn thế giới và tỷ lệ mắc bệnh liên tục tăng trong vài thập kỷ qua. Hóa trị qua đường động mạch là liệu pháp điều trị thường được sử dụng nhất cho những bệnh nhân mắc ung thư biểu mô tế bào gan không thể cắt bỏ. Tuy nhiên, phương pháp này gặp khó khăn khi tiếp cận các khối u trên 5cm do có nhiều nguồn động mạch nuôi u [1].

Xạ trị lập thể định vị thân (SBRT) được thực hiện lần đầu tiên vào năm 1991 tại Bệnh viện trường Đại học Karolinska, Thụy Điển, sau đó ngày càng được phát triển hoàn thiện. Đây là một kỹ thuật xạ trị tiên tiến cho phép điều trị bằng nhiều chùm tia xạ nhỏ, không đồng phẳng với liều cao trong một phân liều, số lượng chỉ từ 1 đến 5 phân liều cho các tổn thương ngoài sọ như khối u phổi, gan, tụy, tiền liệt tuyến... SBRT có thể được sử dụng để điều trị cho bệnh nhân UTBG có các tổn thương không thể phẫu thuật hoặc đốt nhiệt được như các khối u nằm ở rốn gan, sát mạch máu lớn, sát đường mật chính hoặc điều trị nối tiếp khi TACE không đáp ứng hoàn toàn [2].

SBRT là phương thức điều trị mới đầy hứa hẹn để điều trị cho các bệnh nhân UTBG. Trước kia SBRT chủ yếu áp dụng điều trị giảm nhẹ cho các tổn thương di căn xương hoặc phần mềm ở bệnh nhân UTBG do lo ngại bệnh gan do bức xạ sau xạ trị. Nhưng những năm gần đây SBRT đã có nhiều cải tiến để giảm các tác dụng không mong muốn cho bệnh nhân. Trong nghiên cứu này, chúng tôi báo cáo về các tác dụng phụ, biến chứng của phương pháp SBRT điều trị cho bệnh nhân UTBG với mục tiêu: *Đánh giá độ an toàn 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

2.1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu là 80 bệnh nhân UTBG 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.

Tiêu chuẩn chọn đối tượng

Bệnh nhân UTBG (chẩn đoán theo hướng dẫn của Hiệp hội Nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ năm 2018) [3]

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 \geq 2cm. Thể tích gan lành $>$ 700ml.

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. 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.

Tác dụng phụ sau điều trị: Đau bụng vùng gan có thể lan các vùng khác trong ổ bụng, sốt, buồn nôn, nôn, mệt mỏi.

Biến chứng sau điều trị (biến chứng sớm là biến chứng xảy ra trong vòng 1 tháng sau điều trị, biến chứng muộn là biến chứng xảy ra ngoài 1 tháng sau

điều trị): Viêm gan đợt cấp, suy gan, viêm da, bông cơ quan (Đánh giá mức độ theo CTCAE V5.0) [4].

Mức độ 1 (nhẹ): Không có triệu chứng hoặc triệu chứng nhẹ, không phải can thiệp điều trị.

Mức độ 2 (trung bình): Can thiệp tối thiểu, tại chỗ hoặc không xâm lấn.

Mức độ 3 (nặng hoặc có ý nghĩa y học nhưng không đe dọa tính mạng ngay): Phải nhập viện điều trị

ngay hoặc kéo dài thời gian nằm viện để điều trị, bất động, giới hạn hoạt động hàng ngày.

Mức độ 4 (hậu quả đe dọa tính mạng): Có chỉ định can thiệp cấp cứu.

Mức độ 5 (tử vong).

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	

Bảng 2. Tác dụng phụ sau hóa tắc mạch hoặc xạ trị

Triệu chứng	Nhóm I		Nhóm II		p
	n = 42	Tỷ lệ %	n = 38	Tỷ lệ %	
Đau vùng gan	9	21,4	18	47,4	0,01
Sốt	3	7,1	3	7,9	0,89
Mệt mỏi	10	23,8	4	10,5	0,11
Buồn nôn, nôn	6	14,3	4	10,5	0,61

Bảng 3. Mức độ, thời gian của tác dụng phụ sau tắc mạch hoặc xạ trị

Triệu chứng		Mức độ			Số ngày
		1	2	3	
Đau vùng gan	Nhóm I (n = 9)	8 (88,9%)	1 (11,1%)	0	4,89 ± 3,98
	Nhóm II (n = 18)	3 (16,7%)	15 (83,3%)	0	1,50 ± 1,09

Sốt	Nhóm I (n = 3)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0	1,67 ± 1,15
	Nhóm II (n = 3)	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0	1,33 ± 0,57
Mệt mỏi	Nhóm I (n = 10)	9 (90%)	1 (10%)	0	3,30 ± 2,40
	Nhóm II (n = 4)	3 (75%)	1 (25%)	0	2,50 ± 1,91
Nôn	Nhóm I (n = 6)	6 (100%)	0	0	1,33 ± 0,81
	Nhóm II (n = 4)	1 (25%)	3 (75%)	0	1,25 ± 0,50

Bảng 4. Biến chứng sớm sau hóa tắc mạch hoặc xạ trị

Biến chứng	Nhóm I		Nhóm II		p
	n = 42	Tỷ lệ %	n = 38	Tỷ lệ %	
Viêm gan đợt cấp	2	4,8	0	0	0,14
Viêm da	2	4,8	0	0	
Không biến chứng	38	90,4	38	100	

Bảng 5. Biến chứng lâu dài sau hóa tắc mạch hoặc xạ trị

Biến chứng	Nhóm I		Nhóm II		p
	n = 42	Tỷ lệ %	n = 38	Tỷ lệ %	
Viêm gan đợt cấp	1	2,4	0		0,42
Tràn dịch màng phổi	3	7,1	1	2,6	
Viêm da	1	2,4	0		
Không biến chứng	37	88,1	37	97,4	

4. Bàn luận

Xạ trị là một trong những phương thức điều trị hiệu quả nhất cho bệnh nhân ung thư. Trong khi bức xạ ion hóa là một công cụ mạnh mẽ để tiêu diệt các tế bào ung thư, nó cũng độc hại đối với các tế bào bình thường nên có thể gây ra tổn thương tế bào và các tác dụng không mong muốn. Các bệnh nhân sau xạ trị chúng tôi theo dõi thấy phổ biến nhất là triệu chứng đau vùng gan với tỷ lệ 21,4%, các bệnh nhân chủ yếu đau mức độ 1. Triệu chứng này xảy ra do tia xạ tác động vào cả vùng u gan và vùng gan lành. Mặc dù liều xạ trị vào vùng u và vùng gan lành là khác nhau nhưng cả 2 vùng đều có sự thay đổi về mặt sinh học. Triệu chứng này thường kéo dài trung bình khoảng 4 ngày. Nghiên cứu của Jacob R cho thấy tình trạng nhiễm độc gan xảy ra ở toàn bộ 37/37 bệnh nhân được xạ trị, mặc dù các triệu chứng đều ở mức độ 0 - 1. Tỷ lệ nhiễm độc trong nghiên cứu của tác giả cao như vậy có lẽ là do khi kê liều tác giả sử dụng tổng liều là rất cao tới đa lên đến 60Gy cho 1 bệnh nhân [5]. Triệu chứng này cũng được tác giả Su TS báo cáo với tần suất là 7/77 bệnh nhân được điều trị phối hợp tắc mạch và SBRT, trong số này có 5 bệnh nhân có triệu chứng mức độ 1, 1 bệnh nhân độ 2, 1 bệnh nhân độ ≥ 3 [6]. Tình trạng đau sau SBRT gặp ít hơn so với các bệnh nhân điều trị

bằng TACE nhắc lại, sự khác biệt này có ý nghĩa. Do nguyên nhân gây ra triệu chứng của hai kỹ thuật điều trị là hoàn toàn khác nhau. Sau TACE bệnh nhân đau do tình trạng nhu mô u và gan bị thiếu máu, phù nề, mức độ tắc mạch càng rộng thì bệnh nhân càng đau. Bệnh nhân ở nhóm II có kích thước u trung bình khá cao, mức độ can thiệp ở mức động mạch thùy gan cũng là khá nhiều nên chúng tôi ghi nhận được tỷ lệ triệu chứng đau là 47,4%, trong đó đau mức độ 2 là 15/18 trường hợp.

Các biến chứng sớm sau điều trị thì chúng tôi chỉ thấy có 2 bệnh nhân bị viêm gan đợt cấp sau xạ trị, 2 bệnh nhân bị viêm da sau xạ trị ngoài ra không thấy bệnh nhân nào có biến chứng khác. Các bệnh nhân này trước xạ trị có men gan ở trong giới hạn bình thường, bệnh nhân có nhiễm virus viêm gan B, chúng tôi có đo tải lượng virus kết quả là dưới ngưỡng định lượng. Sau xạ trị 1 tháng bệnh nhân có hiện tượng men gan tăng cao, phải nhập viện điều trị, sau đó tình trạng bệnh nhân ổn định ra viện hiện nay sức khỏe vẫn ổn định, bệnh nhân còn sống. Tình trạng viêm gan cấp có lẽ là do tác động của tia xạ vào gan làm tế bào gan phù nề và tăng giải phóng men gan. Biến chứng này cũng thấy trong nghiên cứu của tác giả Yao E, sau xạ trị 3 tháng tác giả thấy có 2 bệnh nhân suy gan mức độ 3,

4 và chỉ có 1 bệnh nhân hồi phục sau điều trị. Thời điểm 6 tháng có 1 bệnh nhân suy gan mức độ 1, 1 bệnh nhân suy gan mức độ 2 [7]. Nghiên cứu của Su TS tại thời điểm 6 tháng với các bệnh nhân sau điều trị bằng TACE phối hợp với SBRT cũng thấy 2 bệnh nhân suy gan mức độ ≥ 3 , trong đó có 1 bệnh nhân suy gan mức độ 5 [6].

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được một số biến chứng xảy ra muộn sau khi điều trị khối u bằng SBRT đó là viêm gan đợt cấp, tràn dịch màng phổi và viêm da. Viêm gan đợt cấp xảy ra ở 2,4% số bệnh nhân là 1 bệnh nhân sau xạ 12 tháng. Nghiên cứu của Yao E điều trị SBRT cho 63 khối u trên 33 bệnh nhân, tại thời điểm 1 tháng không có trường hợp nào suy gan. Đến 3 tháng thì xuất hiện 2 bệnh nhân suy gan mức độ 3, 4. Đến 6 tháng có 1 bệnh nhân suy gan độ 1, 2 và 1 bệnh nhân suy gan độ 3, 4 [7].

Một biến chứng nữa mà chúng tôi gặp ở bệnh nhân sau xạ trị là tràn dịch màng phổi, biến chứng này xuất hiện ở 2 bệnh nhân sau xạ 3 tháng, 1 bệnh nhân sau xạ 6 tháng, ở nhóm II cũng có 1 bệnh nhân tràn dịch màng phổi sau TACE 3 tháng. Tràn dịch màng phổi là một biến chứng tương đối phổ biến sau SBRT đối với các khối u phổi nằm ở ngoại vi. Tuy nhiên, trong hầu hết các trường hợp, lượng dịch tràn ra rất ít và thoáng qua. Một số nghiên cứu trên thế giới của các tác giả Jacob R và Yao E không thấy có bệnh nhân nào bị tràn dịch màng phổi sau điều trị UTBG bằng SBRT [5], [7].

Biến chứng viêm da muộn gặp ở 1 bệnh nhân sau xạ 6 tháng. Nhiễm độc da và thành ngực thường gặp trong điều trị các khối u nằm ở ngoại vi. Các yếu tố nguy cơ dự báo nhiễm độc da cấp độ 2 trở lên được thể hiện ở số lượng chùm tia, khoảng cách từ khối u đến thành ngực và liều dùng qua da tối đa vượt quá 50% liều quy định. Trong thử nghiệm của Nhóm Ung thư xạ trị (RTOG) 0618 sử dụng 3 phân liều cho giai đoạn I, giới hạn liều (24Gy) được xác định cho da là một trong những cơ quan có nguy cơ. Mặt khác, trong thử nghiệm 0403 của Nhóm Ung thư Lâm sàng Nhật Bản (JCOG) sử dụng 4 phân liều, da không được coi là cơ quan có nguy cơ vì nguy cơ nhiễm độc da nghiêm trọng là rất thấp trong tổng liều 48Gy [8].

5. Kết luận

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

Tác dụng phụ sớm ở bệnh nhân nhóm I chủ yếu là mệt mỏi (23,8%), nhóm II chủ yếu thấy đau vùng gan

(47,4%), khác biệt có ý nghĩa, $p < 0,05$. Biến chứng sớm ở nhóm I là viêm gan đợt cấp (4,8%), viêm da (4,8%) khác biệt không có ý nghĩa so với nhóm II (0%), $p > 0,05$. Biến chứng lâu dài ở nhóm I: Viêm gan đợt cấp (2,4%), tràn dịch màng phổi (7,1%), viêm da (2,4%) không có sự khác biệt có ý nghĩa so với nhóm II: Viêm gan cấp (0%), tràn dịch màng phổi (2,6%), viêm da (0%), $p > 0,05$. Không có tử vong liên quan đến kỹ thuật can thiệp ở cả 2 nhóm.

Tài liệu tham khảo

1. Sapir E, Tao Y, Schipper MJ et al (2018) *Stereotactic body radiation therapy as an alternative to transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 100(1): 122-130.
2. Zeng ZC, Seong J, Yoon SM et al (2017) *Consensus on stereotactic body radiation therapy for small-sized hepatocellular carcinoma at the 7th asia-pacific primary liver cancer expert meeting*. Liver Cancer 6(4): 264-274.
3. 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.
4. U.S. Department of Health and Human Services (2017) *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 MedDRA MISO*.
5. 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.
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 > 5 cm*. BMC Cancer 16(1): 834.
7. 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.
8. Nagata Y (2015) *Stereotactic body radiation therapy: Principles and practices springer Japan, Tokyo*. 5: 177-188. <https://doi.org/10.1007/978-4-431-54883-6>.