

ĐẶC ĐIỂM HÌNH ẢNH CỦA UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN LIÊN QUAN ĐẾN TÌNH TRẠNG KHÁNG TACE

Imaging characteristics of hepatocellular carcinoma associated with transarterial chemoembolization refractoriness

*Nguyễn Văn Công**, *Đỗ Đăng Tân***, *Phạm Minh Thông**,
*Trịnh Hà Châu***, *Vũ Đăng Lưu**

SUMMARY

Objectives: Comparison and evaluation of imaging characteristics of hepatocellular carcinoma related to refractoriness of transarterial chemoembolization (TACE).

Methods: A descriptive cross-sectional, retrospective study was conducted on 71 patients diagnosed with hepatocellular carcinoma and treated with at least two initial chemoembolization procedures from January 2022 to January 2024 at the Radiology Center of Bach Mai Hospital. The patients were divided into two groups: TACE refractoriness and non-TACE refractoriness. A comparison and evaluation of demographic, laboratory, and imaging characteristics between the two groups were conducted to identify risk factors for TACE refractoriness.

Results: Out of 71 patients, 31 exhibited TACE refractoriness. Characteristics such as age, gender, risk factors for cirrhosis, and cirrhosis status according to the Child-Pugh classification were not associated with TACE refractoriness. Logistic regression showed that bilobar tumor distribution (OR=4.049, 95% CI [1.323; 9.267], $p = 0.0018$), >1 tumor (OR=4.052, 95% CI [1.052; 5.266], $p = 0.043$), and beyond the up-to-7 criteria (OR=3.555, 95% CI [1.201; 7.284], $p = 0.026$) were associated with TACE refractoriness, with a model predictive accuracy of 74.6%.

Conclusion: Imaging characteristics such as bilobar tumor distribution, more than 1 tumors, and beyond up-to-7 criteria are independent risk factors that increase the likelihood of TACE refractoriness

Keywords: *hepatocellular carcinoma, transarterial chemoembolization, TACE refractoriness*

* Bộ môn Chẩn đoán hình ảnh,
Trường Đại học Y Hà Nội

** Trung tâm Điện quang,
Bệnh viện Bạch Mai

I. GIỚI THIỆU

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là loại ung thư thường gặp nhất trong các loại ung thư tại gan. Theo báo cáo của GLOBOCAN năm 2022 (Cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế), số ca mắc mới ung thư gan tại Việt Nam là 24.502, chiếm 13,6% tổng số ung thư và 77% số ca ung thư gan là nam giới. Ung thư gan cũng là ung thư có số ca tử vong dẫn đầu với 23.333 ca, chiếm 19,4% tổng số ca tử vong do ung thư [1]. UTBMTBG ít khi được chẩn đoán sớm, phần lớn chẩn đoán ở giai đoạn trung gian hoặc giai đoạn tiến triển, không phù hợp với các phương pháp điều trị triệt căn như phẫu thuật cắt gan, ghép gan, phá huỷ khối u tại chỗ [2]. TACE (Nút mạch hóa chất - Transarterial chemoembolization) là biện pháp kết hợp ngăn chặn nguồn cung cấp máu cho khối UTBMTBG và là phương pháp tiêu chuẩn cho UTBMTBG giai đoạn trung gian. Tuy nhiên, TACE lặp đi lặp lại nhiều lần có thể dẫn đến tình trạng kém đáp ứng TACE và một số bệnh nhân thậm chí biểu hiện kháng TACE ngay khi bắt đầu điều trị [3]. Hiệp hội Gan mật Nhật Bản (JSH) và nhóm nghiên cứu ung thư gan của Nhật Bản (LC-SGJ) đưa ra định nghĩa về tiêu chuẩn kháng TACE [4]. Với những bệnh nhân kháng TACE, việc chuyển đổi sớm sang điều trị toàn thân sẽ kéo dài thời gian sống thêm cho người bệnh. Ngược lại, nếu tiếp tục TACE thì người bệnh sẽ mất cơ hội tiếp cận với điều trị toàn thân vì suy giảm chức năng gan [5]. Do đó, cần xác định các yếu tố nguy cơ dự đoán tình trạng kháng TACE để những bệnh nhân này có thể chuyển sang liệu pháp toàn thân sớm hơn nhằm cải thiện thời gian sống thêm của họ [6]. Trên thế giới, một nghiên cứu đa trung tâm của Wang và cộng sự năm 2021 trên 204 bệnh nhân và nghiên cứu của Zhi-Min Zou và cộng sự năm 2021 trên 227 bệnh nhân, tất cả bệnh nhân được TACE 2 lần đầu liên tiếp. Hai nghiên cứu đã đưa ra kết quả, với UTBMTBG có số lượng khối u > 3, khối u phân bố 2 thùy gan và ngoài tiêu chí up-to-7 có liên quan đáng kể đến tình trạng kháng TACE. Mô hình này dự đoán với độ chính xác trung bình để xác định bệnh nhân có nguy cơ cao kháng TACE và bệnh nhân kháng TACE có tiên lượng xấu [3,7]. Tại Việt Nam, nút mạch hoá chất điều trị ung thư biểu mô tế bào gan là phương pháp phổ biến đã được áp dụng rộng rãi nhiều năm nay. Tuy nhiên

chưa có đề tài nghiên cứu nào mô tả đặc điểm hình ảnh của UTBMTBG trước điều trị lần đầu liên quan đến khả năng kháng TACE. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu đánh giá đặc điểm hình ảnh của UTBMTBG liên quan đến tình trạng kháng TACE.

II. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Chọn bệnh nhân

Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu các bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chí (1) Bệnh nhân mắc UTBMTBG được chẩn đoán xác định theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị UTBMTBG của Bộ Y Tế Việt Nam; (2) Bệnh nhân được thực hiện TACE lần đầu tại Trung tâm Điện quang Bạch Mai từ 1/2022 đến 1/2024 và TACE ít nhất 2 lần liên tục trong vòng 6 tháng. Bệnh nhân được chụp CLVT hoặc CHT có tiêm chất tương phản trước khi được điều trị lần đầu và kiểm tra lại sau TACE từ 1-3 tháng. Các BN nếu có 1 trong các tiêu chí sau sẽ loại khỏi nghiên cứu: (1) Bệnh nhân được điều trị bằng phương pháp khác trước khi được chẩn đoán kháng TACE; (2) Bệnh nhân không thể TACE do không tiếp cận được mạch máu nuôi u; (3) bệnh nhân mất theo dõi.

Thực hiện nghiên cứu

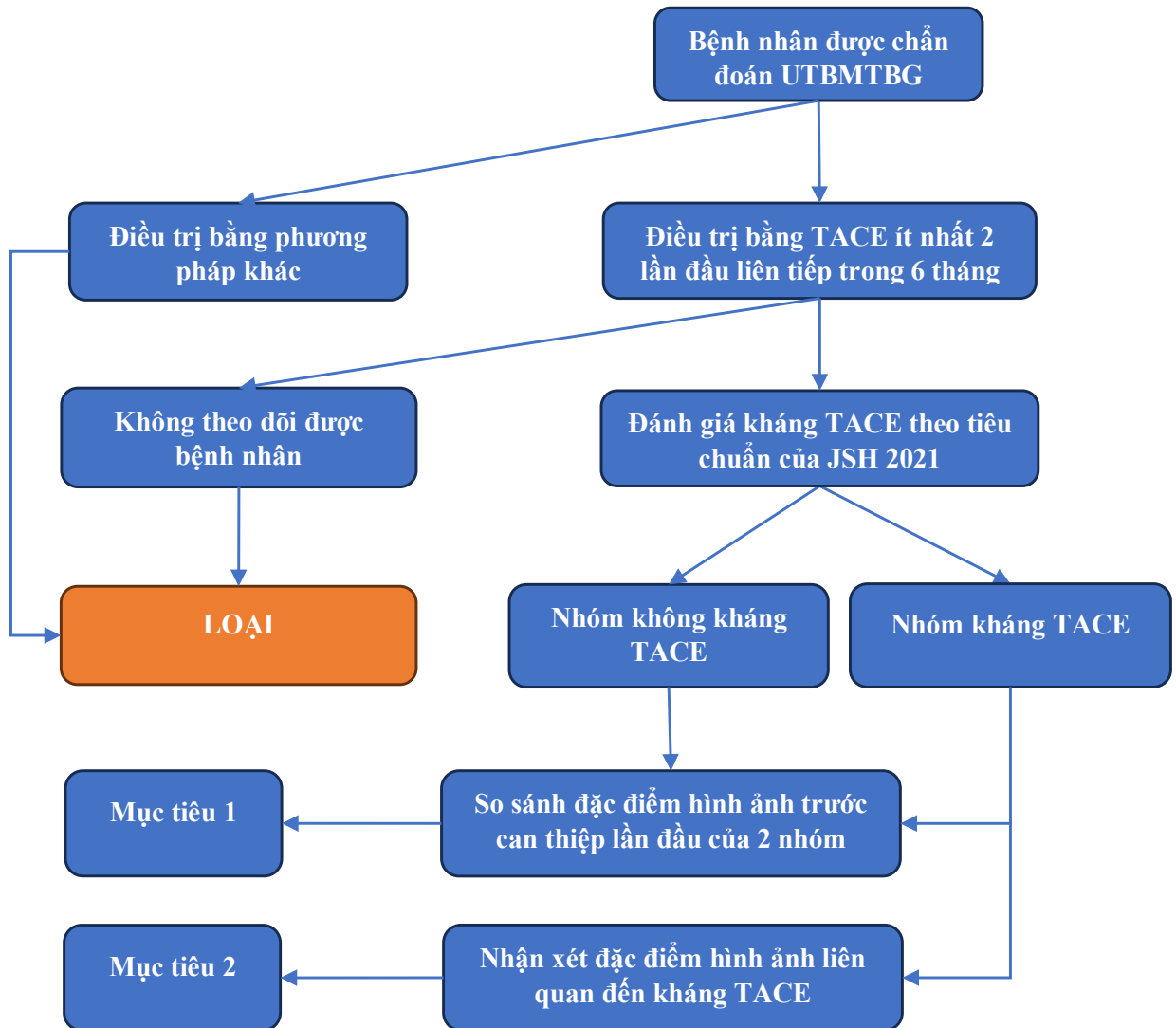
Các bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lấy vào nghiên cứu được thu thập các đặc điểm tuổi, giới, yếu tố nguy cơ xơ gan, giai đoạn xơ gan Child-Pugh, nồng độ AFP máu trước điều trị và sau điều trị cũng như các đặc điểm trên hình ảnh: phân bố u, số lượng u, kích thước khối u, tiêu chí up-to-7 [8]. Chúng tôi theo dõi quá trình điều trị TACE của bệnh nhân, đánh giá kháng TACE theo tiêu chí của JSH. Và chia bệnh nhân thành 2 nhóm (1) nhóm kháng TACE và (2) nhóm không kháng TACE. Sau đó tiến hành phân tích sự khác biệt về các đặc điểm giữa 2 nhóm để rút ra các yếu tố ảnh hưởng đến kháng TACE trước điều trị.

Tiêu chí kháng TACE theo JSH [4]:

- Tổn thương trong gan:
 - o Sau ≥ 2 lần đầu TACE liên tiếp không hiệu quả (phần u hoạt động > 50%, đánh giá lại bằng CLVT/CHT sau 1-3 tháng sau TACE

o Tăng số lượng u so với lần nút mạch trước sau ≥ 2 lần đầu TACE liên tiếp, đánh giá lại bằng CLVT/CHT sau 1-3 tháng sau TACE

- XN dấu ấn khối u: Không giảm ngay sau TACE, có thể giảm tạm thời sau đó tăng lại.
- U xâm lấn mạch máu
- U di căn ngoài gan



Hình 1. Sơ đồ nghiên cứu

Phân tích và xử lý số liệu

Các dữ liệu được tổng hợp và phân tích bằng phần mềm SPSS 20. Biến định tính được trình bày dưới dạng tần suất và tỉ lệ phần trăm. Biến định lượng được mô tả dưới dạng trung bình \pm độ lệch chuẩn nếu có phân phối bình thường và trung vị (khoảng tứ vị) nếu có phân phối

lệch. Hoặc được chia nhóm và trình bày dưới dạng tần suất và tỉ lệ phần trăm. So sánh hai trung bình bằng kiểm định Chi-square hoặc Fisher hoặc phép kiểm phi tham số. Phân tích hồi quy logistic: đánh giá mối liên quan giữa biến phụ thuộc (kết quả) với một hay nhiều biến độc lập (biến tác động). Xác định tỉ suất chênh (OR) trong khoảng tin cậy 95% (95% CI) và mức ý nghĩa.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm chung

Đặc điểm			Kháng TACE		Tổng	p
			Có	Không		
Tuổi trung bình			54,35 ± 11,95	61,68 ± 10,85		0,1
Giới	Nam	n	30	38	68	1
		%	44,1%	55,9%	100%	
	Nữ	n	1	2	3	
		%	33,3%	66,7%	100%	
AFP	≤ 400	n	12	24	36	0,075
		%	33,3%	66,7%	100%	
	> 400	n	19	16	35	
		%	54,3%	45,7%	100%	
Child-Pugh	A	n	23	39	62	0,723
		%	37,1%	62,9%	100%	
	B	n	4	5	9	
		%	44,4%	55,6%	100%	

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi trung bình trong nhóm kháng TACE và không kháng TACE lần lượt là 54,35 ± 11,95 và 61,68 ± 10,85. Tỷ lệ bệnh nhân kháng TACE trong nhóm bệnh nhân nam và bệnh nhân nữ lần lượt là 44,1% và 33,3%, trong nhóm có chỉ số AFP

≤ 400ng/ml và > 400ng/ml lần lượt là 33,3% và 54,3%, trong nhóm xơ gan phân loại Child-Pugh A và B lần lượt là 37,1% và 44,4%. Với $p > 0,05$, không thấy sự liên quan giữa các đặc điểm trên với tình trạng kháng TACE.

Bảng 2. Đặc điểm hình ảnh u

Đặc điểm			Kháng TACE		Tổng	p
			Có	Không		
Phân bố vị trí u trong gan	1 thùy	n	6	30	36	<0,001
		%	16,7%	83,3%	100%	
	2 thùy	n	25	10	35	
		%	71,4%	28,6%	100%	
Số lượng u	> 1 u	n	28	16	44	<0,001
		%	63,6%	36,4%	100%	
	1 u	n	3	24	27	
		%	11,1%	88,9%	100%	

Đường kính lớn nhất của u (mm)	≤ 50	n	4	20	25	0,005
		%	16,7%	83,3%	100%	
	51-100	n	21	16	37	
		%	56,8%	43,2%	100%	
	> 100	n	6	4	10	
		%	60%	40%	100%	
Tiêu chí up-to-7	Trong tiêu chí	n	5	23	28	<0,001
		%	17,9%	82,1%	100%	
	Ngoài tiêu chí	n	26	17	43	
		%	60,5%	39,5%	100%	

Hồi cứu trên 71 bệnh nhân, tỉ lệ kháng TACE trong nhóm có u ở 1 thùy gan và nhóm có u ở 2 thùy gan lần lượt là 16,7% và 71,4%. Với $p < 0,001$, có sự liên quan giữa sự phân bố của khối u ở 1 hay 2 thùy gan với tình trạng kháng TACE, độ tin cậy 99%. Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu có số lượng khối u gan > 1 khối. Tỉ lệ bệnh nhân kháng trị với TACE trong nhóm có số lượng u gan > 1 u và 1 u lần lượt là 63,6% và 11,1%. Với $p <$

0,001, sự khác biệt giữa hai tỉ lệ này có ý nghĩa thống kê, độ tin cậy 99%. Tỉ lệ bệnh nhân kháng TACE cao nhất ở nhóm đường kính u > 100mm với 60%, $p = 0,005$ thể hiện sự khác biệt giữa các tỉ lệ có ý nghĩa thống kê. Tỉ lệ bệnh nhân kháng TACE ở nhóm ngoài tiêu chí up-to-7 cao hơn hẳn nhóm trong tiêu chí, tỉ lệ kháng TACE hai nhóm lần lượt là 60,5% và 17,9%. Sự khác biệt về tỉ lệ giữa hai nhóm này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến các đặc điểm liên quan đến kháng TACE

Bảng 3. Phân tích các yếu tố nguy cơ liên quan đến kháng TACE

Yếu tố nguy cơ		Phân tích đơn biến			Phân tích đa biến		
		OR	CI 95%	p	OR	CI 95%	p
Số lượng u gan	1 u	4,000	[3,636; 13,911]	0,000	5,052	[1,052; 24,266]	0,043
	> 1 u						
Phân bố u	1 thùy	4,500	[3,986; 21,196]	0,000	4,049	[1,323; 19,267]	0,018
	2 thùy						
Đường kính lớn nhất khối u (mm)	≤ 50	1,143	[0,276; 4,740]	0,854			
	51-100						
	> 100						
Tiêu chí up-to-7	Trong tiêu chí	4,035	[2,241; 8,089]	0,001	4,555	[1,201; 17,284]	0,026
	Ngoài tiêu chí						
					Độ dự báo mô hình		74,6%

Phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến các yếu tố liên quan đến khả năng kháng TACE cho thấy:

số lượng khối u, phân bố u, tiêu chí up-to-7 là các yếu tố độc lập làm tăng khả năng kháng TACE với tỉ suất

chênh lệch là 5,052 và 4,049 và 4,555 và khoảng tin cậy 95% lần lượt là [1,052;24,266] và [1,323;19,267] và [1,201;17,284]. Mối quan hệ này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Phân tích hồi quy đơn biến đặc điểm đường kính khối u cho thấy tỉ suất chênh lệch là 1,143 nhưng với $p = 0,854$ và khoảng tin cậy CI 95% [0,276;4,740] có chứa 1, do đó yếu tố nguy cơ này không có ý nghĩa thống kê.

IV. BÀN LUẬN

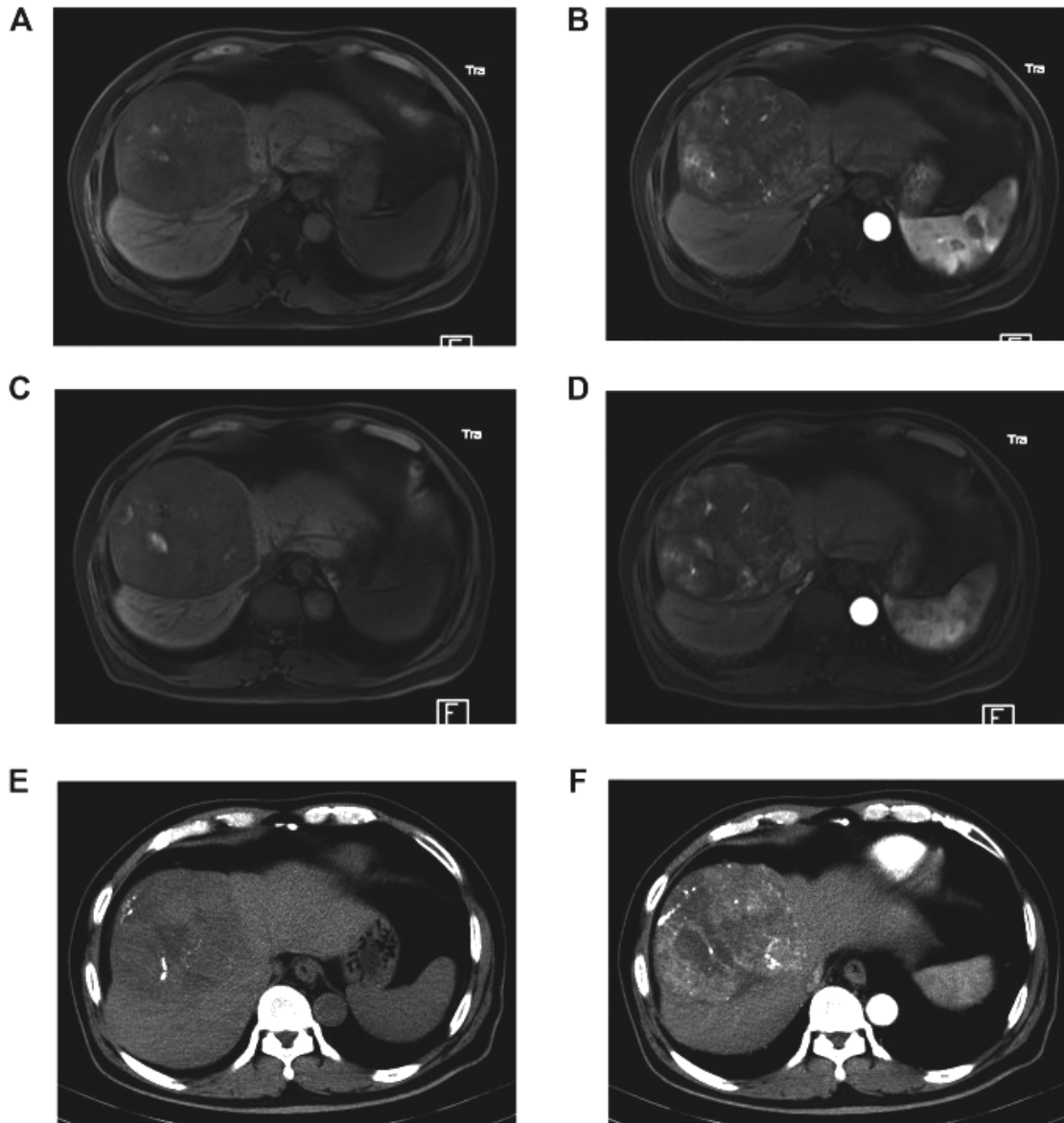
Nghiên cứu được chúng tôi thực hiện trên 71 bệnh nhân, chia thành hai nhóm kháng TACE và không kháng TACE. Tiền hành phân tích và so sánh một số đặc điểm chủ yếu là đặc điểm hình ảnh trên hai nhóm. Kết quả nghiên cứu cho thấy chỉ số xét nghiệm AFP trước TACE lần đầu và tình trạng xơ gan theo phân loại Child-Pugh không liên quan đến tình trạng kháng TACE với $p > 0,05$. Đường kính khối u trên phân tích hồi quy logistic cho thấy không làm tăng nguy cơ kháng TACE với OR=1,143 CI 95% [0,276;4,740] và $p = 0,851$.

Tỉ lệ kháng TACE trong nhóm u gan ở 2 thùy cao hơn hẳn nhóm u ở 1 thùy, với tỉ lệ lần lượt lần lượt là 82,1% và 47,4%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$. Phân tích hồi quy logistic đa biến đối với yếu tố nguy cơ này cho kết quả: bệnh nhân có u nằm ở hai thùy gan làm tăng khả năng kháng TACE gấp 4,049 lần so với u ở một thùy, với khoảng tin cậy CI 95%: [1,323-19,267] và $p = 0,018$. Kết quả trên tương đương với nghiên cứu của Wang và cộng sự (năm 2021), số bệnh nhân có u phân bố ở 1 thùy và 2 thùy gan xuất hiện tình trạng kháng TACE lần lượt là 18/97 bệnh nhân (18,6%) và 30/50 bệnh nhân (60%), tỉ suất chênh lệch OR=3,251 95%CI [1,536-6,883] $p = 0,002$.³ Theo nghiên cứu của Zhi-Min Zou (năm 2021), tỉ lệ bệnh nhân kháng TACE trong nhóm có u gan 1 thùy và 2 thùy tương ứng là 21,4% và 56,4% với $p = 0,001$.⁷ Nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu của Wang và Zhou đều chỉ ra đặc điểm phân bố u gan có liên quan đến kháng TACE và sự phân bố u gan ở

hai thùy gan là yếu tố dự báo độc lập liên quan đến tăng tình trạng kháng TACE. Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có số lượng u gan trong nhóm > 1 khối u, với 44 bệnh nhân chiếm 62%. Tỉ lệ kháng TACE trong nhóm này là 63,6%. Sự khác biệt về tỉ lệ kháng TACE giữa hai nhóm bệnh nhân này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,004$. Phân tích hồi quy logistic cho thấy: Bệnh nhân có số lượng u lớn hơn 1 khối tăng khả năng kháng TACE với tỉ suất chênh lệch là 5,052, khoảng tin cậy CI 95% [1,052;24,266]. Yếu tố nguy cơ này làm tăng tỉ lệ kháng trị với TACE có ý nghĩa thống kê với $p = 0,043$. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân trong nhóm ngoài tiêu chí và trong tiêu chí có tỉ lệ kháng TACE lần lượt là 60,5% và 17,9%. Sự khác biệt về tỉ lệ giữa hai nhóm này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy: Tỉ lệ bệnh nhân có UTBMTBG nằm ngoài tiêu chí up-to-7 có nguy cơ kháng TACE cao gấp 4,555 lần so với bệnh nhân có u gan nằm trong tiêu chí up-to-7, khoảng tin cậy CI 95% [1,201-17,284] và $p = 0,026$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với nghiên cứu của Wang (2021), tỉ lệ kháng TACE trong nhóm ngoài tiêu chí up-to-7 là 46,3% OR=3,640 95%CI: [1,686-7,859], $p = 0,001$.³ Theo nghiên cứu của Zou (2021), tỉ lệ kháng TACE trong nhóm ngoài tiêu chí up-to-7 là 54,9% với $p < 0,001$.⁷ Tỉ lệ kháng TACE trong nhóm ngoài tiêu chí up-to-7 của chúng tôi cao hơn có thể do tỉ lệ kháng TACE trong toàn bộ bệnh nhân nhóm nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu trên. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi và 2 nghiên cứu trên đều thể hiện UTBMTBG ngoài tiêu chí up-to-7 là yếu tố nguy cơ độc lập có liên quan và làm tăng khả năng kháng TACE.

V. KẾT LUẬN

Đặc điểm hình ảnh phân bố u ở hai thùy gan, số lượng u > 1 và ngoài tiêu chí up-to-7 là yếu tố nguy cơ độc lập làm tăng khả năng kháng TACE.



Hình 2. UTBMTBG kháng TACE sau nút mạch 2 lần đầu. (A, B) Khối u gan phải đường kính 11cm trước khi TACE lần đầu. (C, D) MRI sau nút mạch 2 lần thấy phần u còn ngấm thuốc > 50%. (E,F) Phần ngấm thuốc > 50% trên CT.³

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834
2. Galle PR, Forner A, Llovet JM, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2018;69(1):182-236. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019

3. Wang TC, An TZ, Li JX, Zhang ZS, Xiao YD. Development and Validation of a Predictive Model for Early Refractoriness of Transarterial Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Front Mol Biosci.* 2021;8:633590. doi:10.3389/fmolb.2021.633590
 4. Kudo M, Kawamura Y, Hasegawa K, et al. Management of Hepatocellular Carcinoma in Japan: JSH Consensus Statements and Recommendations 2021 Update. *Liver Cancer.* 2021;10(3):181-223. doi:10.1159/000514174
 5. Asafo-Agyei KO, Samant H. Hepatocellular Carcinoma. In: *StatPearls.* StatPearls Publishing; 2024. Accessed August 7, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559177/>
 6. Yang C, Luo Y gen, Yang H cai, Yao Z hang, Li X. Effects of Early TACE Refractoriness on Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Real-World Study. *Journal of Hepatocellular Carcinoma.* 2022;9:621-631. doi:10.2147/JHC.S373112
 7. Zou ZM, An TZ, Li JX, Zhang ZS, Xiao YD, Liu J. Predicting early refractoriness of transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma using a random forest algorithm: A pilot study. *J Cancer.* 2021;12(23):7079-7087. doi:10.7150/jca.63370
 8. Koroki K, Ogasawara S, Ooka Y, et al. Analyses of Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma Patients Receiving Transarterial Chemoembolization prior to Designing Clinical Trials. *Liver Cancer.* 2020;9(5):596-612. doi:10.1159/000508809
-

TÓM TẮT

Mục tiêu: So sánh và nhận xét đặc điểm hình ảnh ung thư biểu mô tế bào gan liên quan đến kháng nút mạch hoá chất.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu trên 71 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan và được điều trị nút mạch hoá chất ít nhất 2 lần đầu tiên trong thời gian từ 1/2022 đến 1/2024 tại Trung tâm Điện Quang Bệnh viện Bạch Mai. Bệnh nhân được chia thành hai nhóm kháng TACE và không kháng TACE. Tiến hành so sánh và nhận xét đặc điểm nhân khẩu học, xét nghiệm và đặc điểm hình ảnh giữa hai nhóm để tìm ra yếu tố nguy cơ kháng TACE.

Kết quả: Trong 71 bệnh nhân, có 31 bệnh nhân có tình trạng kháng TACE. Đặc điểm về tuổi, giới, yếu tố nguy cơ xơ gan, tình trạng xơ gan theo phân loại Child-Pugh không liên quan đến tình trạng kháng TACE. Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy sự phân bố khối u hai thùy (OR=4,049 CI 95% [1,323;9,267], p = 0,0018), > 1 khối u (OR=5,052 CI 95% [1,052;24,266], p = 0,043) và ngoài tiêu chí up-to-7 (OR=3,555 CI 95% [1,201;7,284], p = 0,026) liên quan đến khả năng kháng TACE, độ dự báo mô hình 74,6%.

Kết luận: Đặc điểm hình ảnh phân bố u ở hai thùy gan, số lượng u > 1 và ngoài tiêu chí up-to-7 là yếu tố nguy cơ độc lập làm tăng khả năng kháng TACE.

Từ khoá: ung thư biểu mô tế bào gan, nút động mạch gan bằng hoá chất, Kháng TACE

Người liên hệ: Nguyễn Văn Công ; email: nguyencongdha@gmail.com

Ngày nhận bài: 16/10/2024. Ngày nhận phản biện: 17/10/2024. Ngày chấp nhận đăng: 05/11/2024