

## ỨNG DỤNG PHƯƠNG PHÁP NÚT MẠCH CAN THIỆP TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN NGUYÊN PHÁT

### Application TACE in primary hepato-cellular carcinoma

Nguyễn Quốc Hùng\*, Bùi Hoàng Tú\*\*, Phạm Quốc Thành\*\*,  
Phạm Đức Sơn\*, Bùi Hữu Nghĩa\*, Nguyễn Văn Huệ\* và Cs

#### SUMMARY

**Objectiv and methode:** Transcatheter Arterial Chemo-Embolization(TACE) for 23 patients suffered from HCC (Hepato-Cellular Carcinoma) with 34 times of embolization.

**Results:** The tumoral diameter is decreased after 1, 3 months but no statically significant. The intra-tumoral hypervascularity is changing corresponding to the AFP level and the Lipiodol deposition. Some serum biochemical index such as GOT, GPT and Bilirubin are decreased but not statistically significant. Postembolization syndrome appeared in short time. Mean survival time is  $15,25 \pm 9,04$  months. Life standard quality is improved.

**Conclusion:** TACE is a palliativ treatment method however it can offer good result such as prolonging survival time and improving life standard quality.

\* Bệnh viện Việt Tiệp,  
Hải Phòng

\*\* Trường Đại học Y  
Hải Phòng

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) nguyên phát *Hepatocellular carcinoma* (HCC) là một trong những ung thư phổ biến trên thế giới. Theo Berman, ung thư gan ở Pháp chiếm 1,2% trong tổng số ung thư [1]. Ở các nước đã phát triển UTBMTBG nguyên phát được xếp vào hàng thứ 14, số mới mắc hàng năm là 59.600. Ở các nước đang phát triển, hàng năm phát hiện thêm 191.600 người, xếp hàng thứ 7. Tổng quát ung thư gan xếp hàng thứ 8 [2]. Người ta cũng nhận thấy UTBMTBG gặp ở nam nhiều hơn ở nữ.

Ở nước ta, UTBMTBG nguyên phát được xếp hàng thứ 4, chiếm khoảng 5-6% trong tổng số ung thư, miền Bắc gặp nhiều hơn miền Nam [1]. Theo Phạm Hoàng Anh và cs [4] thì UTBMTBG đứng hàng thứ 3 ở nam giới và đứng hàng thứ 6 ở nữ giới. Tại Hà Nội, từ năm 1991 đến 1995 bệnh lý ung thư gan chiếm khoảng 13,19% ở BN nam và 10,08% tính chung cho cả hai giới.

UTBMTBG nguyên phát thường gặp trên nền xơ gan, ít trên gan lành. Nguyên nhân gây ung thư gan cho đến nay vẫn chưa rõ. Người ta chỉ thấy các yếu tố nguy cơ dẫn đến UTBMTBG nguyên phát do nhiễm virus viêm gan B, C (HBV, HBC), nghiện rượu, một số độc tố gây ung thư như Aflatoxin. Những yếu tố này dẫn đến xơ gan và cuối cùng là ung thư gan [1].

Có nhiều phương pháp để điều trị loại bệnh này như phẫu thuật, điều trị hóa chất, tia xạ, tiêm cồn vào khối u, nút mạch và nút hóa chất (TACE: Transcatheter Arterial Chemo-embolization), đốt sóng cao tần... Phương pháp điều trị được lựa chọn hàng đầu vẫn là điều trị bằng phẫu thuật. Tuy vậy, phần lớn BN đến viện thường không có chỉ định phẫu thuật do xơ gan hoặc từ chối phẫu thuật do đó việc lựa chọn phương pháp điều trị bằng nút mạch được đặt lên hàng đầu. Có thể kết hợp nhiều phương pháp như nút mạch với đốt sóng cao tần, tiêm cồn khối u...

Tại Hải Phòng, đây là phương pháp lần đầu tiên được áp dụng. Đề tài này nhằm những mục tiêu:

*Nghiên cứu kết quả điều trị UTBMTBG nguyên phát (HCC) bằng phương pháp nút mạch hóa chất tại Hải Phòng.*

*Đánh giá những ưu, nhược điểm của phương pháp này.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 23 BN chẩn đoán là UTBMTBG được giới thiệu đến khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp để điều trị nút mạch từ tháng 8/2008 đến tháng 12/2011. BN được tiến hành các xét nghiệm thường quy trước khi tiến hành nút mạch chụp như siêu âm, siêu âm màu, chụp CLVT, các xét nghiệm về sinh hóa, huyết học hay có kết quả GPB chọc hút tế bào gan.

#### **Tiêu chuẩn lựa chọn BN**

- Chẩn đoán là UTBMTBG bằng tế bào học hoặc trên chẩn đoán hình ảnh, có chỉ số AFP huyết thanh cao > 400ng/ml.

- Thể trạng chung còn tốt.

- Không có huyết khối thân tĩnh mạch cửa hoặc đảo chiều dòng chảy.

- Không có cổ trướng nhiều.

- Tỷ lệ Prothrombin > 50%.

#### **Tiêu chuẩn loại trừ**

Những BN không đủ tiêu chuẩn lựa chọn.

### 2. Phương pháp nghiên cứu

#### **2.1. Phương pháp nghiên cứu**

Nghiên cứu mô tả, tiến cứu.

#### **2.2. Phương tiện nghiên cứu**

Máy siêu âm màu ALOKA SSD 1400, GE Logiq P5Q.

Máy chụp CLVT HITACHI Eclos 8 dây, HITACHI Scenaria 64 dây.

Chụp mạch và nút mạch trên máy tăng sáng Philips và chụp mạch xóa nền (DSA) một bình diện của hãng GE. Thuốc cản quang Xenetix 300mg.

Chỉ số AFP, chẩn đoán tế bào và mô học tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp.

Các xét nghiệm sinh hóa và huyết học.

**2.3. Các bước tiến hành**

- Khai thác bệnh cảnh lâm sàng, tiền sử. Xem xét các xét nghiệm về chỉ số đánh giá chức năng gan, AFP, tế bào học (nếu có).

- Tiến hành thủ thuật.

- Theo dõi sau nút mạch 1 tháng, 3 tháng với các thông số men gan, nồng độ AFP, kích thước khối u, số khối phát triển thêm, huyết khối TMC...

**2.4. Thủ thuật nút động hóa chất động mạch gan bằng Lipiodol siêu lỏng và hóa chất.**

*Chuẩn bị BN:*

- Tìm hiểu về tiền sử dị ứng.

- Nhịn ăn 6 giờ trước.

- Giải thích cặn kẽ về kĩ thuật tiến hành và những khó chịu có thể gặp.

*Dụng cụ và hóa chất:*

Ống thông chẩn đoán 5F, Microcatheter (Terumo-SP) 3F, 2.7F.

Dây dẫn (Guidewire) ái nước các loại.

Hóa chất:

- Doxorubicin 10mg/lọ với liều trung bình 40-70 mg/m<sup>2</sup> diện tích bề mặt cơ thể cho 1 lần điều trị.

- Lipiodol siêu lỏng.

- Thuốc cản quang Xenetix 300mg.

- Thuốc an thần Seduxen, giảm đau Voltaren 50mg, chống co thắt mạch Nitromint.

*Các bước tiến hành:*

Chọc động mạch: gây tê tại chỗ bằng Xylocain 2%, chọc kim luồn 18G.

Can thiệp: luồn ống thông vào các nhánh động mạch nuôi u. Dùng microcatheter để vào các nhánh động mạch nhỏ hơn. Bơm hỗn hợp Lipiodol trộn với hóa chất qua ống thông. Có thể làm tắc mạch bằng Spongel. Chọc kiểm tra kết quả gây tắc và hình ngấm Lipiodol của khối. Hẹn BN đến kiểm tra lại sau 1 tháng, 3 tháng.

**3. Xử lý:** Chương trình phần mềm EPI-INFO 6.04.

**4. Các số liệu thu thập và đánh giá gồm**

- Tỷ lệ mắc bệnh theo tuổi, giới. Các triệu chứng khi vào viện, tiền sử nghiện rượu...

- Các chỉ số men gan, Bilirubin, AFP, HBsAg.

- Số lượng, kích thước, hình thái, vị trí của khối.

- Tình trạng tưới máu của khối.

- Biến chứng của nút mạch.

- So sánh các chỉ số sinh hóa, hình ảnh trước và sau nút mạch.

- Đánh giá tương quan giữa sự động thuốc Lipiodol trong khối và tình trạng tăng sinh mạch của khối sau nút mạch với AFP.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**1. Tuổi và giới**

Ít nhất 31, nhiều nhất 89, trung bình 58,91±13, 82 nam, 22 nữ.

**2. Triệu chứng lâm sàng**

**Bảng 1. Triệu chứng lâm sàng BN u gan nguyên phát thường gặp**

Triệu chứng	Số BN	Tỉ lệ %
Đau HSF	16/23	69,57%
Gầy sút	16/23	69,57%
Mệt mỏi	17/23	73,91%
Kém ăn	9/23	39,13%
Sờ thấy khối	4/23	13,33%
Đau thượng vị	6/23	26,09%
Sốt	3/23	13,04%
Phát hiện tình cờ trên siêu âm	2	8,70%

**3. Xét nghiệm CLS**

3.1. HbsAg (+): 22 BN chiếm 95,65%, HbsAg (-): 1 BN.

3.2. AFP:

**Bảng 2. Tỷ lệ AFP của BN u gan**

AFP (ng/ml)	<20	20 <AFP <400	>400	Tổng số
Số lượng	5	7	11	23
Tỷ lệ %	21,74%	30,35%	47,91%	100%

4. Tính chất u gan

**4.1. Số lượng u gan:** 1 khối: 15 (65,22%). Nhiều hơn 1 khối: 8 (34,78%).

**4.2. Kích thước u gan**

**Bảng 3. Kích thước u gan**

Kích thước	<5cm	5-10cm	>10cm	Tổng số
Số lượng	8	19	4	31
Tỷ lệ %	25,81%	61,29%	12,90%	100%

**4.3. Vị trí u gan**

**Bảng 4. Vị trí u gan thường gặp**

Vị trí	Gan phải	Gan trái	Cả phải và trái	Tổng số
Số lượng	17	4	2	23
Tỷ lệ %	73,90%	17,40%	8,70%	100%

**4.4. Tuổi máu của u gan**

**Bảng 5. Tuổi máu u gan**

Tuổi máu	Không tăng	Tăng ít	Tăng nhiều	Tổng số
Số lượng	0	1	22	23
Tỷ lệ %	0%	4,35%	95,65%	100%

**4.5. Huyết khối TMC**

Có 12 BN có huyết khối ở nhánh TMC. 11 BN không có huyết khối TMC.

5. So sánh kích thước u gan trước và sau nút

**Bảng 6. Kích thước u gan trước và sau nút mạch**

Thời điểm	Kích thước	Giảm	Không giảm	Tăng	Tổng số
Sau 1 tháng	Số BN	19	3	1	23
	Tỷ lệ %	82,61%	13,04%	4,35%	100%
Sau 3 tháng	Số BN	15	2	1	18
	Tỷ lệ %	83,33%	10,11%	5,56%	100%

6. Số lượng u gan sau nút mạch

Không BN nào có thêm khối sau 1 tháng và 3 tháng.

Có thêm khối sau 6 tháng là 1.

Sau 9 tháng là 2.

Sau 12 tháng là 2.

7. Tuổi máu của u gan sau nút

**Bảng 7. Tuổi máu u gan sau nút mạch**

Thời điểm	Tăng sinh mạch	Không	Ít	Nhiều	Tổng số
Sau 1 tháng	Số lượng	2	15	6	23
	Tỷ lệ %				100%
Sau 3 tháng	Số lượng	4	11	3	18
	Tỷ lệ %				100%

8. Lắng đọng Lipiodol và tăng sinh mạch

**Bảng 8. Tương quan giữa lắng đọng Lipiodol và tăng sinh mạch**

Tăng sinh mạch \ Động Lipiodol	Động Lipiodol			Tổng số
	Ít	Vừa	Nhiều	
Ít	0	0	2	2
Nhiều	0	5	0	5
Tổng số	0	5	2	7

**9. Các chỉ số sinh hóa trước và sau nút mạch**

**Bảng 9. Định lượng GOT trước và sau nút mạch**

Thời điểm	GOT(mU/l)			Tổng số
	<40	40≤GOT <110	≥110	
Trước nút	6	13	4	23
Sau 1 tháng	9	10	4	23
Sau 3 tháng	7	9	2	18

**Bảng 10. Định lượng GPT trước và sau nút**

Thời điểm	GPT(mU/l)			Tổng số
	<40	40≤GPT <110	≥110	
Trước nút	11	12	0	23
Sau 1 tháng	11	11	1	23
Sau 3 tháng	8	9	1	18

**Bảng 11. Bilirubin trước và sau nút mạch**

Thời điểm	Bilirubin (mmol/dl)			Tổng số
	<17	17≤Bili <50	≥50	
Trước nút	12	11	0	23
Sau 1 tháng	11	11	1	23
Sau 3 tháng	8	10	0	18

**10. Thời gian sống thêm (tính trên những BN đã tử vong)**

**Bảng 12. Thời gian sống thêm**

Thời gian sống	Số BN	Tỉ lệ %
<12 tháng	3/9	33,33%
Từ 12 đến 18 tháng	4/9	44,44%

Từ 18 đến 24 tháng	1/9	11,11%
Từ 24 đến 36 tháng	1/9	11,11%

Nhận xét: thời gian sống thêm trung bình là 15,25 ± 9,04 tháng.

**11. Đánh giá về toàn trạng sức khỏe và chất lượng cuộc sống**

**Bảng 13. Đánh giá về toàn trạng sức khỏe và chất lượng cuộc sống**

Mức độ	Tình trạng sức khỏe		Chất lượng cuộc sống	
	SBN	Tỉ lệ %	SBN	Tỉ lệ %
Rất kém – kém	4	17,39%	3	14,15%
Bình thường - khá	16	69,56%	19	81,50%
Tốt - rất tốt	3	14,15%	1	4,35%
Tổng	23	100%	23	100%

Nhận xét: toàn trạng sức khỏe và chất lượng cuộc sống chủ yếu ở mức bình thường và khá, chiếm tỉ lệ 69,56% và 81,50%.

**IV. BÀN LUẬN**

**1. Tuổi và giới**

Hay gặp nhất trong tuổi lao động từ 40 đến 60, thường gặp ở nam giới.

**2. Triệu chứng lâm sàng**

Triệu chứng đầu tiên khi BN đến khám chủ yếu là mệt mỏi, đau hạ sườn phải, gầy sút. Đa số phát hiện u gan là tình cờ khám sức khỏe.

**3. Xét nghiệm AFP và HbsAg** đa số có HBSAg (+), kèm theo nồng độ AFP tăng cao trên 400 ng/ml.

**4. Tính chất khối u gan**

Số lượng và phân bố của u gan cũng như kích thước đều ảnh hưởng đến chỉ định và kết quả điều trị.

Các tác giả thống nhất nếu đường kính dưới 5cm thì tiên lượng tốt, chỉ là một khối tiên lượng sẽ tốt hơn, trên 1 khối chứng tỏ có lan tràn của bệnh, đặc biệt ở cả gan phải và trái thì điều trị khó khăn hơn vì phải gây tắc cả động mạch gan phải và trái. Siêu âm là phương pháp tốt để phát hiện, cho phép đánh giá kích thước, số lượng u và tình trạng của tĩnh mạch cửa. Đa số là u gan một khối (89,29%), u gan phải chiếm số lượng lớn (19/9) so với trái.

Tất cả BN được chụp CLVT 3 pha trước khi nút, đánh giá ngấm thuốc cản quang ở 3 thì, tăng sinh mạch của khối, dựng hình mạch máu để đánh giá sự nuôi dưỡng của khối u và xác định những bất thường về mạch máu.

**5. Huyết khối tĩnh mạch cửa (TMC)** là một trong những chống chỉ định của điều trị nút mạch vì sự cấp máu chính cho gan đã bị giảm, cắt nguồn nuôi dưỡng dẫn tới nguy cơ suy gan. Có 3 BN có huyết khối TMC.

**6. Kích thước u gan sau nút mạch**

Kích thước khối giảm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê sau nút 1 tháng và sau 3 tháng. Bảng 7, đánh giá sự tăng sinh mạch trên siêu âm Doppler màu và Power Doppler, một số được đánh giá trên chụp CLVT có đối chiếu với BN có chụp mạch và nút lần 2, nhận thấy tăng sinh mạch của khối u giảm xuống có ý nghĩa thống kê so với trước nút mạch.

*Đánh giá tăng sinh mạch*

Tác giả	Thời điểm	Không	ít	Nhiều	Tổng số
Lê Anh Tuấn	Trước điều trị	1	8	125	134
	Sau 1 tháng	4	63	25	92
Chúng tôi	Trước điều trị	0	1	22	23
	Sau 1 tháng	2	15	6	23

Tăng sinh mạch giảm xuống sau nút mạch. Ở những lượt điều trị sau, chúng tôi nhận thấy tăng sinh mạch càng giảm xuống. Mặc dù mạch nuôi khối đã giảm nhưng vẫn xuất hiện thêm khối và huyết khối tĩnh mạch cửa. Theo chúng tôi do có tổn thương ung thư trên nền gan xơ.

**7. Tình trạng động Lipiodol tương quan với mức tăng sinh mạch**

Có 7 BN làm nút mạch lần 2, khi chụp mạch thấy Lipiodol đọng vào khối ở mức độ vừa và nhiều. Lắng đọng Lipiodol ảnh hưởng đến kết quả của điều trị nút mạch. Ở BN có Lipiodol đọng nhiều, tăng sinh mạch cũng giảm đáng kể. Các mạch máu tăng sinh chủ yếu ở giuờng mạch quanh khối u. Lipiodol đọng nhiều ở những khối u có kích thước nhỏ < 5cm. Với những khối <5cm, khả năng đọng Lipiodol cũng cao hơn so với những khối lớn hơn và hiệu quả điều trị cũng cao hơn, phù hợp với kết quả của Masuo N và cs [5].

**8. Chỉ số sinh hóa**

**Nồng độ AFP**

Sau nút một tháng có 20 BN giảm AFP. So sánh ghép cặp mức giảm nồng độ AFP sau nút mạch 1 tháng, chúng tôi thu được sự giảm xuống đáng kể của AFP trước và sau nút.

**Chỉ số men gan GOT và GPT, Bilirubin sau nút mạch**

GOT và GPT đều có xu hướng giảm xuống sau nút mạch 1 tháng và có xu hướng tăng trở lại sau 3 tháng, tương tự nghiên cứu của Lê Anh Tuấn [3] và nhóm nghiên cứu và điều trị UTBMTBG [6].

**9. Thời gian sống thêm**

Thời gian sống thêm là  $15,25 \pm 9,04$ , lâu nhất là 33 tháng, ngắn nhất là 2,5 tháng. So với Đào Văn Ninh [1] là  $11,16 \pm 7,35$ , có thời gian sống lâu nhất 43 tháng, không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Thời gian sống thêm phụ thuộc vào kích thước của khối, đạt kết quả 67% sau 1 năm, so với phẫu thuật của Lê Văn Thành [4] là 75,4% không có sự khác biệt. Chỉ định phẫu thuật thường là u kích thước nhỏ, trên nền gan tương đối lành, do vậy thời gian sống thêm sau 1 năm có tỉ lệ cao hơn nút mạch hóa chất vì có xơ gan không còn chỉ định phẫu thuật.

**10. Đánh giá toàn trạng và chất lượng cuộc sống** là một trong các chỉ tiêu đánh giá kết quả của phương pháp điều trị. Sau nút mạch gan BN có thể làm việc nhà và công việc hành chính ở cơ quan bình thường. Số BN tự nhận có sức khỏe tốt 14,15%. Số tình trạng sức khỏe và CLCS bình thường và khá chiếm tỉ lệ cao, đó là thành công của phương pháp điều trị. 17,39% BN trong tình trạng sức khỏe rất kém và kém.

## V. KẾT LUẬN

**1. Kết quả điều trị UTBMTBG nguyên phát** tại Hải Phòng bằng phương pháp nút mạch hóa chất cho kết quả:

- Kích thước khối u có giảm xuống sau nút mạch 1 tháng, 3 tháng nhưng không có ý nghĩa về mặt thống kê. Tăng sinh mạch của khối u giảm xuống sau nút

mạch và có mối liên hệ chặt chẽ với mức độ đọng Lipiodol trong khối u.

- Nồng độ AFP sau nút mạch giảm xuống đáng kể và có mối liên quan với mức độ tăng sinh mạch của khối u. Các chỉ số về chức năng gan như GOT, GPT, Bilirubin có xu hướng giảm xuống so với trước nút mạch nhưng không có ý nghĩa thống kê.

- Tình trạng lâm sàng và chất lượng cuộc sống của người bệnh được cải thiện sau điều trị.

- Thời gian sống thêm trung bình là  $15,25 \pm 9,04$  tháng.

## 2. Ưu và nhược điểm

Là một lựa chọn cho những trường hợp không còn khả năng phẫu thuật. Nhược điểm chỉ điều trị tạm thời, nhiều lần.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Khánh Trạch, Phạm Thị Thu Hồ (1997) *Ung thư gan nguyên phát. Bài giảng Bệnh học Nội khoa tập II*, tr167-174.

2. Trịnh Văn Quang (2002). *Những khối u gan. Bách khoa thư ung thư học. NXB Y học*, tr166-183.

3. Lê Anh Tuấn (2003). *Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng nút hóa chất động mạch gan. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú.*

4. Phạm Hoàng Anh, Trần Hồng Trường, Nguyễn Hoài Nga (1995). *Ung thư ở người Hà Nội. Tạp chí Y học thực hành số 11*, tr 96-98.

5. Matsuo N, Uchida H, Sakaguchi H, Nishimine K, Nishimura Y, Hirohashi S, Ohishi H (1997). *Optimal Lipiodol volume in transcatheter arterial chemoembolotherapy for Hepatocellular Carcinoma: Study based on Lipiodol accumulation patterns and histopathologic findings.*

6. Group d' etude et traitement du carcinome hepatocellulaire (1995). *A comparison of Lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable Hepatocellular Carcinoma. New England Journal Medicine May 11*, 322(19): 1256-61.

## TÓM TẮT

**Mục tiêu và phương pháp:** điều trị bằng phương pháp nút mạch hóa chất động mạch gan cho 23 BN ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát (HCC) với 34 lần nút mạch.

**Kết quả:** kích thước khối u giảm xuống sau 1 tháng, 3 tháng nhưng không có ý nghĩa thống kê. Tăng sinh mạch sau nút có liên quan với mức tăng AFP và sự đọng Lipiodol trong khối. Các chỉ số sinh hóa như GOT, GPT, Bilirubin có giảm xuống nhưng không có ý nghĩa thống kê. Có hội chứng sau nút thời gian ngắn. Thời gian sống thêm trung bình là  $15,25 \pm 9,04$  tháng, chất lượng cuộc sống được cải thiện. Tuy nhiên chỉ là phương pháp điều trị tạm thời và phải tiến hành nhiều lần.

**Kết luận:** nút hóa chất động mạch gan là phương pháp điều trị tạm thời, đem lại kết quả khả quan, kéo dài thời gian sống thêm và cải thiện chất lượng cuộc sống.

NGƯỜI THẨM ĐỊNH: **GS.TS. Phạm Minh Thông**