

## ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ BƯỚC ĐẦU TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN BẰNG PHƯƠNG PHÁP NÚT MẠCH SỬ DỤNG HẠT VI CẦU PHÓNG XẠ YTTRIUM-90

### The results of Y90 radioembolization in treatment of hepatocellular carcinoma

*Trương Thị Thanh\*, Phạm Minh Thông\*, Ngô Lê Lâm\*, Trịnh Hà Châu\*, Vũ Đăng Lưu\*, Mai Trọng Khoa\*, Trần Đình Hà\*, Trần Hải Bình\**

#### SUMMARY

**Background:** Hepatocellular carcinoma (HCC) is aggressive primary malignancy of the liver that most commonly presents late in the disease course. As a result, the majority of patients are not candidates for curative therapies. Locoregional therapies including Yttrium-90 (Y-90) radioembolization play an important role in management of the vast majority of patients with HCC.

**Methods:** Patients with unresectable HCC (n=41) treated with Y-90 radioembolization from 2013 to 2016 were evaluated retrospectively. Data was abstracted from medical records including patient charts, laboratory data, and imaging.

**Results:** The most common clinical toxicity among all patients was fatigue (58.5%). A clinical benefit, defined as patients achieving PR was seen in 95.13% of cases; was seen complete reponse (CR) in 4.87%. The mean overall survival from the time of diagnosis was 18.4 months.

**Conclusions:** For patients with HCC, Y-90 radioembolization is a safe and well-tolerated procedure. Our experience suggests that a significant percentage of patients achieve clinical benefit including many with PR. Prospective, randomized data is required to compare radioembolization with other therapies including chemoembolization and systemic therapy with sorafenib.

**Keywords:** Radioembolization, Yttrium-90 microspheres, SIR-spheres, Hepatocellular carcinoma, Transarterial radioembolization, SIRT.

\* Khoa CDHA Bệnh viện  
Bạch Mai

## I. GIỚI THIỆU

Tiền lượng chung của nhóm bệnh nhân mắc UTBMTBG không phẫu thuật được thường không tốt mặc dù có nhiều phương pháp điều trị bao gồm TACE, hoá trị liệu ngoài hoặc Sorafenib. Các bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch cửa (TMC) (15-40%) thường có tiền lượng xấu và trước kia thuộc nhóm chống chỉ định với TACE [1], [2]. Hạt vi cầu Y-90 đang ngày càng được sử dụng rộng rãi với các UTBMTBG không còn chỉ định phẫu thuật ghép gan, cắt bỏ khối u và các phương pháp điều trị triệt căn tại chỗ như RFA, tiêm cồn tuyệt đối [3]. Các hạt vi cầu được gắn phóng xạ Yttrium-90 được đưa vào các động mạch cấp máu cho khối u một cách cẩn thận và chọn lọc. Các hạt này phát ra các tia  $\beta$  năng lượng cao (tối đa 2.3 MeV) tác dụng trong khoảng cách ngắn trung bình 2,4mm, vì vậy nó giảm thiểu được liều độc hại với nhu mô gan lành xung quanh. Kết quả các nghiên cứu trước đây cho thấy có tăng thời gian sống trung bình của các bệnh nhân mắc UTBMTBG từ trung bình đến tiến triển sau điều trị Y-90 từ 7-41,6 tháng và có tỷ lệ đáp ứng điều trị từ 20-77% [4]. Nút mạch bằng Yttrium-90 là phương pháp an toàn và cho kết quả khả quan đối với những bệnh nhân có huyết khối TMC[5], [6]. Bên cạnh đó phương pháp này cũng có hiệu quả đối với những bệnh nhân mắc virus viêm gan B và các bệnh nhân ở Châu Á có tỷ lệ cao mắc UTBMTBG liên quan đến virus viêm gan B và đánh giá tính hiệu quả và mức độ an toàn của phương pháp này đối với những bệnh nhân UTBMTBG không phẫu thuật được.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng:** Các bệnh nhân mắc UTBMTBG nguyên phát được điều trị bằng Yttrium-90 tại bệnh viện Bạch Mai từ 2013-2016.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang hồi và tiến cứu. Dữ liệu đánh giá dựa trên hồ sơ bệnh án, phim cắt lớp vi tính (CLVT), cộng hưởng từ (MRI) trên hệ thống PACS.

Đánh giá và phân loại giai đoạn trước điều trị: bao gồm các thông tin bệnh nhân: tiền sử, bệnh sử, xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh, phân độ giai đoạn khối u theo phân loại Barcelona (BCLC).

## 2.3. Đánh giá sau điều trị

Đánh giá tính hiệu quả sau điều trị bằng CLVT hoặc MRI dựa trên guideline mRECIST, giá trị AFP trước và sau điều trị.

Đánh giá tính an toàn của phương pháp dựa vào lâm sàng và xét nghiệm đánh giá mức độ nhiễm độc của bệnh nhân sau điều trị.

Đánh giá thống kê: Thời gian sống được tính từ lúc điều trị đến lúc tử vong.

## 2.4. Kết quả

### 2.4.1. Đặc điểm chung (N=41)

	N	%
<b>Tuổi TB</b>	56,0±10,57 (30-78)	
<b>Tuổi</b>		
< 65	32	78
65-75	7	17
> 75	2	5
<b>Giới</b>		
Nữ	5	12,2
Nam	36	87,8
<b>Dịch tể học</b>		
HBV	33	80,5
<b>ECOG</b>		
0	33	80,5
1	8	19,5
<b>Phương pháp điều trị trước</b>		
Chưa điều trị gì	29	70,7
Cắt gan	2	4,9
RFA	5	12,2
TACE	10	24,4
<b>Huyết khối TMC</b>		
Không	27	65,9
Có	14	34,1
<b>Child-Pugh staging</b>		
A	41	100
B	0	0
C	0	0
<b>Giai đoạn BCLC</b>		
A	5	12,2
B	20	48,8
C	16	39,0
D	0	0

**2.4.2. Tính an toàn sau điều trị**

**Triệu chứng lâm sàng sau điều trị (N=41)**

Triệu chứng lâm sàng của nhiễm độc	N	(%)
Mệt mỏi	24	58,5
Đau bụng	4	9,8
Buồn nôn/ nôn	6	14,6
Giảm cân	3	7,3
Tiêu chảy	5	12,2
Loét dạ dày - tá tràng	1	2,4

**Xét nghiệm đánh giá sự nhiễm độc phóng xạ sau điều trị**

Xét nghiệm đánh giá sự nhiễm độc phóng xạ sau điều trị	X ± Sx Ban đầu	X ± Sx Sau 1 tháng	X ± Sx Sau 3 tháng
Bilirubin	13,78±5,20	20,50±7,50*	13,71±5,66
Albumin	41,70±9,86	39,07±3,37	39,32±3,93
GOT	53,69±36,05	84,79±194,6*	51,16±28,52
GPT	56,97±35,0	44,95±31,63*	46,65±35,55*

\*: sự khác biệt có ý nghĩa thống kê

**2.4.3. Tính hiệu quả sau điều trị**

**Bảng đánh giá đáp ứng điều trị theo AFP**

	Trước điều trị	Sau 1 tháng	Sau 3 tháng
<b>AFP</b>	3610,85±11933,06	1119,04±3678,04*	189,45±36688*

\*: sự khác biệt có ý nghĩa thống kê

**Bảng đánh giá kích thước khối u trước và sau điều trị**

Kích thước u	Trước điều trị		Sau điều trị 3 tháng	
	Số BN (n=41)	Tỷ lệ (%)	Số BN (n=36)	Tỷ lệ (%)
≤ 3 cm	0	0	4	11,1
3 – 5 cm	11	26,8	17	47,2
≥ 5 cm	28	68,3	15	41,7
Kích thước u trung bình	6,3 ± 2,0 cm		5,1 ± 1,8 cm	

**Bảng đánh giá đáp ứng điều trị của khối u theo mRECIST**

Đáp ứng điều trị của khối u	N=41 Sau 1 tháng	%
Đáp ứng hoàn toàn (CR)	3	7,7
Đáp ứng một phần (PD)	38	92,3

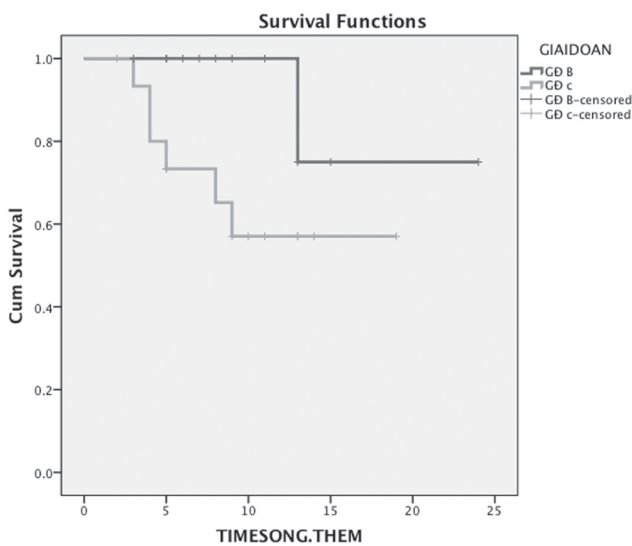
**2.4.4. Liều phóng xạ trong điều trị**

Liều phóng xạ trung bình là  $1,24 \pm 0,38$ , thấp nhất là 0,57 Gbq, lớn nhất là 2,37 Gbq.

Shunt gan - phổi trung bình là

**2.4.5. Thời gian sống còn sau điều trị**

- Tỷ lệ sống sau 03, 06, 09, 12 tháng lần lượt là 97,1%, 85,9%, 74,4% và 65,4%
- Tỷ lệ sống thêm trung bình:
  - Chung:  $18,4 \pm 1,8$  tháng
  - Nhóm BCLC B:  $21,3 \pm 2,3$  tháng
  - Nhóm BCLC C:  $13,3 \pm 1,8$  tháng



**IV. BÀN LUẬN**

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy độ tuổi trung bình  $56,0 \pm 10,57$  tuổi, tuổi ít nhất là 30, cao nhất là 78 tuổi. Có 33 bệnh nhân chiếm 80,5 % bệnh nhân ung thư gan nguyên phát bị viêm gan B. Điều này chứng tỏ mối liên quan mật thiết của virus viêm gan B với bệnh sinh ung thư gan.

Trong số 41 bệnh nhân có 5 bệnh nhân UTBMTBG với giai đoạn sớm (A), giai đoạn trung gian (B) là 20 bệnh nhân, giai đoạn tiến triển (C) là 16 bệnh nhân. Phần lớn các bệnh nhân giai đoạn tiến triển (C) là các bệnh nhân đã có huyết khối tĩnh mạch cửa, hầu hết không còn chỉ định điều trị can thiệp bằng nút mạch hóa chất hay đốt sóng cao tần. Đây chính là ưu điểm của

phương pháp nút mạch bằng hạt vi cầu, có thể chỉ định cho các bệnh nhân đã có huyết khối tĩnh mạch cửa.

Chúng tôi tiến hành điều trị cho các bệnh nhân với liều Y-90 trung bình vào khối u gan là 1,24 GBq (0,57 -2,37 GBq), liều vào gan thực trung bình là 53,10Gy, liều vào phổi thực trung bình là 2,39Gy.

Khi so sánh kết quả lâm sàng và xét nghiệm sau điều trị cho thấy: tính an toàn của phương pháp cao, sau điều trị các triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm của nhiễm độc nhẹ chủ yếu là mệt mỏi (58,5%), không có bệnh nhân nào tăng Billirubin, giảm Albumin, có 2 bệnh nhân tăng GPT (5,9%), các bệnh nhân thường ra viện sau điều trị 1-2 ngày. Về tính hiệu quả của phương pháp: sau điều trị giá trị AFP trung bình giảm, ban đầu trung bình là 3310,85ng/ml sau 1 tháng trung bình là 1119,04ng/ml, sau 3 tháng trung bình là 189,45ng/ml; kích thước trung bình khối u giảm từ  $6,3 \pm 2$ cm xuống còn  $5,1 \pm 1,8$ cm; có 4,87% các khối u đáp ứng hoàn toàn, 95,13% các khối u đáp ứng một phần theo mRECIST sau 1 tháng điều trị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi điều trị bằng Yttrium-90 đối với ung thư gan giai đoạn trung gian và giai đoạn tiến triển cho kết quả khả quan: thời gian sống thêm trung bình của nhóm bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn trung gian(B) là 19,7 tháng, giai đoạn tiến triển (C) là 13,3 tháng.

Như vậy bước đầu cho thấy tính an toàn và hiệu quả tốt của phương pháp này. Nhiều nghiên cứu của các nước phát triển áp dụng phương pháp nút mạch bằng hạt vi cầu Yttrium-90 tiến hành trong nhiều năm đã chứng minh được hiệu quả thiết thực. Theo D’Avola và cộng sự khi theo dõi nhóm bệnh nhân UTBMYBG giai đoạn tiến triển được điều trị bằng hạ Yttrium-90 và nhóm bệnh nhân chỉ điều trị triệu chứng cho thấy thời gian sống thêm của nhóm được điều trị Yttrium-90 là 16 tháng so với 8 tháng của nhóm chứng [7]. Một nghiên cứu lớn khác của Sangro và cộng sự trên 325 bệnh nhân ở các nước Tây Âu với chẩn đoán K gan giai đoạn trung gian và giai đoạn tiến triển được điều trị bằng Y-90 cho kết quả khả quan: thời gian sống thêm trung bình của nhóm bệnh nhân K gan giai đoạn A (không phẫu thuật được), B, C, D lần lượt là 24,4 tháng, 16,9 tháng, 10,0 tháng và 5,2 tháng [8].

Chúng tôi sẽ tiếp tục theo dõi các bệnh nhân này và sẽ báo cáo kết quả theo dõi trong khoảng thời gian dài hơn.

**V. KẾT LUẬN**

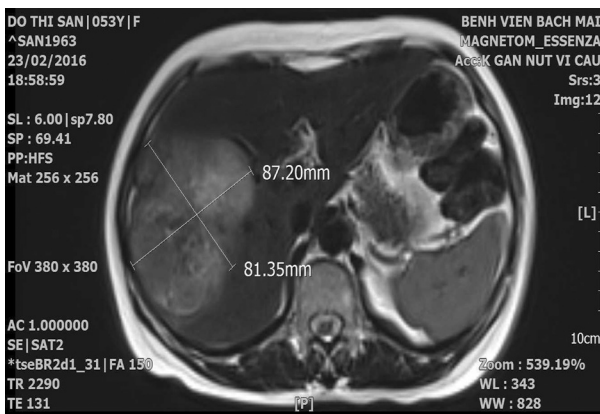
Kết quả nghiên cứu 41 bệnh nhân UTBMTBG điều trị nút mạch bằng hạt vi cầu phóng xạ Yttrium-90 trong đó có 5 bệnh nhân giai đoạn A, 20 bệnh nhân giai đoạn B và 16 bệnh nhân giai đoạn C (phân loại theo Barcelona) với liều Y-90 điều trị trung bình là 1,23±0,34GBq. Kết quả theo dõi sau điều trị cho thấy mức độ nhiễm độc sau điều trị nhẹ, hầu hết bệnh nhân ra viện sau điều trị 1-2 ngày. Có hiệu quả điều trị tốt, giá trị AFP trung bình

giảm từ 3310,85ng/ml xuống còn 1119,04ng/ml sau 1 tháng và xuống 189,45ng/ml sau 3 tháng. Có 4,87% các khối u đáp ứng hoàn toàn, 95,13% các khối u đáp ứng một phần theo mRECIST sau 1 tháng điều trị.

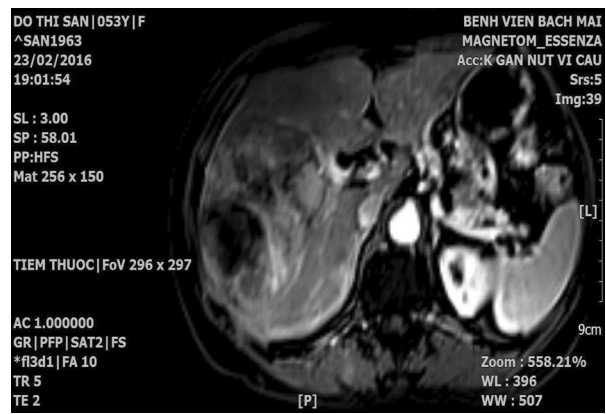
Điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng nút mạch vi cầu phóng xạ là một trong những phương pháp mới được áp dụng tại Việt Nam. Chúng tôi nhận thấy đây là phương pháp điều trị hiệu quả và an toàn nên được áp dụng rộng rãi hơn trong tương lai. Và để thực hiện được kỹ thuật này cần có sự phối hợp chặt chẽ của nhiều chuyên khoa: chẩn đoán hình ảnh, ung bướu, y học hạt nhân.

**Case lâm sàng 1:**

Bệnh nhân Đỗ Thị S, nữ, 68 tuổi. Chẩn đoán xác định: ung thư biểu mô tế bào gan, giai đoạn B/ viêm gan B Trước điều trị:



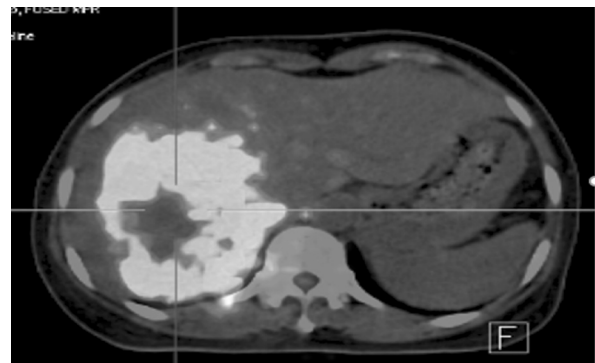
**Chụp mạch dưới DSA**



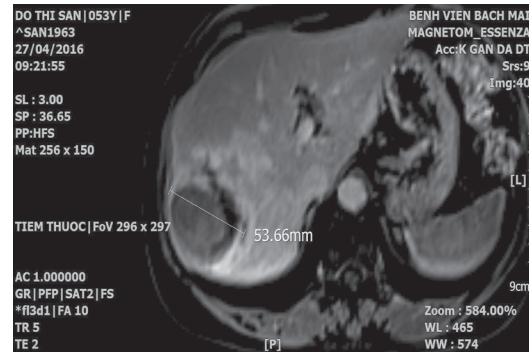
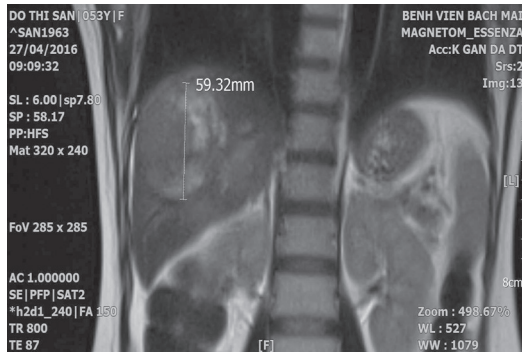
**Chụp PET/CT sau bơm vi cầu phóng xạ Yttrium-90**



**Sau điều trị 3 tháng**

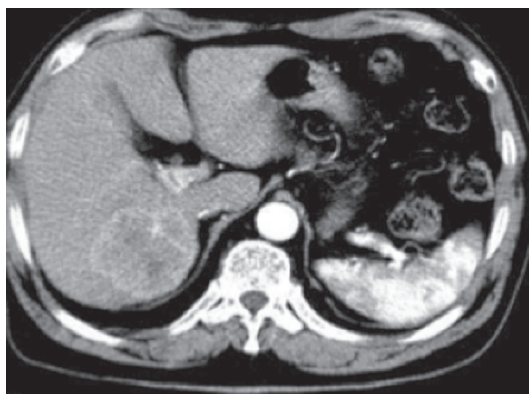


**Sau điều trị 6 tháng**

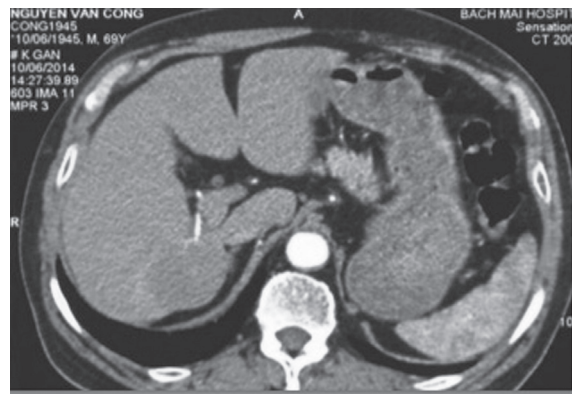


**Case lâm sàng 2:**

Bệnh nhân Nguyễn Văn C, nam, 68 tuổi. Chẩn đoán xác định: Ung thư biểu mô tế bào gan, giai đoạn B/ viêm gan B. Bệnh nhân được điều trị bằng hạt vi cầu phóng xạ Yttrium-90



**Trước điều trị: KT 62x58mm, tăng sinh mạch. AFP: 29,36 ng/ml**



**Sau điều trị 3 tháng: KT 30x20mm, không tăng sinh mạch. Giá trị AFP: 3,1 ng/ml**

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
2. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998;28:751-5.
3. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005;234:961-7.
4. Lewandowski RJ, Salem R. Yttrium-90 radioembolization of hepatocellular carcinoma and metastatic disease to the liver. *Semin Intervent Radiol* 2006;23:64-72.
5. Goin JE, Salem R, Carr BI, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic yttrium 90 microspheres: factors associated with liver toxicities. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:205-13.
6. Dancey JE, Shepherd FA, Paul K, et al. Treatment of nonresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic 90Y-microspheres. *J Nucl Med* 2000;41:1673-81.
7. D'Avola et al (2009) "A retrospective comparative analysis of the effect of Y90-radioembolization on the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma", *Hepato-gastroenterology*; 56: 1683-1688.
8. Sangro B et al (2013) "Prognostic Factors and Prevention of Radioembolization-Induced Liver Disease", *Hepatology* 2013; 57:1078-1087.

---

**TÓM TẮT**

**Đặt vấn đề:** ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là ung thư ác tính nguyên phát tiến triển nhanh và thường được phát hiện trong giai đoạn muộn của bệnh. Do đó hầu hết các bệnh nhân thường không phù hợp với các phương pháp điều trị triệt căn. Các phương pháp điều trị tại chỗ trong đó nút mạch bằng hạt vi cầu phóng xạ Y-90 có vai trò quan trọng.

**Phương pháp nghiên cứu:** mô tả cắt ngang hồi và tiến cứu trên các bệnh nhân có UTBMTBG chưa được điều trị hoặc đã được điều trị trước đó bằng các phương pháp điều trị triệt căn hay tạm thời (n=41) sẽ được điều trị bằng Y-90 trong khoảng thời gian từ năm 2013 đến 2016.

**Kết quả:** Triệu chứng lâm sàng của sự nhiễm độc sau điều trị thường gặp như mệt mỏi (58,5%). Đáp ứng điều trị của khối u sau 1 tháng theo mRECIST có các khối u đáp ứng hoàn toàn chiếm khoảng 4,87%, các khối u đáp ứng một phần chiếm khoảng 95,13%. Thời gian sống thêm trung bình của bệnh nhân sau điều trị bằng vi cầu phóng xạ Yttrium-90 là 18,4 tháng.

**Kết luận:** Điều trị UTBMTBG bằng nút mạch bằng Y-90 là phương pháp an toàn. Phần lớn bệnh nhân có tiến triển lâm sàng tốt kể cả những bệnh nhân chỉ đáp ứng điều trị một phần. Trong tương lai, các nghiên cứu đánh giá ngẫu nhiên để đánh giá so sánh điều trị nút mạch giữa Yttrium-90 và phương pháp khác bao gồm nút mạch bằng hoá chất, điều trị bằng Sorafenib.

**Từ khoá:** Xạ trị trong chọn lọc, nút mạch bằng vi cầu phóng xạ Y-90, ung thư gan, vi cầu Y-90.

---

Người liên hệ: Trương Thị Thanh. Email: thanhrad@gmail.com

Ngày nhận bài: 12.9.2016. Ngày chấp nhận đăng: 15.10.2016