

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ NÚT MẠCH HÓA DẦU KẾT HỢP TRUYỀN CISPLATIN TRONG UNG THƯ GAN CÓ HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH CỬA

**Evaluate treatment results of ctace combine with
intratumoral injection of cisplatin in hepatocellular
carcinoma with major portal vein thrombosis**

Đỗ Đăng Tân, Trịnh Hà Châu*, Ngô Lê Lâm**, Vũ Đăng Lưu*,
Phạm Minh Thông**

SUMMARY

Advanced stage hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis has worse prognosis and limited treatment. Transarterial chemoembolization use Lipiodol combined Cisplatin intratumoral is a safe method and have efficacy in treatment.

Objective: To evaluate safety and efficacy of cTACE combine with intratumoral injection of Cisplatin for hepatocellular carcinoma with major portal vein shunt treatment.

Methods: From May 2018 to May 2019, 24 patients who had diagnosis of HCC with major portal vein thrombosis were performed cTACE (Famorbicin + Lipiodol) combined with intratumoral injection of Cisplatin. The patients were followed after treatment 1 week for the clinical symptom and after 1 month, used mRECIST and tumor markers (AFP or PIVKA-II) to evaluate treatment efficacy. The patients were performed consecutive courses of treatment and followed until died or until the end of study.

Results: 24 patients (21 males, 3 females), age mean is 54,4 (from 32ys to 72ys, AFP mean 15600 ng/ml (from 3 to 121000), 19 patients (79%) has size of tumor ≥ 5 cm. The classification of portal vein thrombosis: 6 patients Vp1 and Vp2; Vp3 18 patients. Total courses of treatment was 38 times. 15 patients (62,5%) had post embolization syndrome, 8 patients (33,3%) had decreasing of tumor marker. mRECIST: CR 3 patients (12,5%); PR 6 patients (25%); SD 4 patients (16,7%); PD 11 patients (45,8%). The mean survival time was $9,9 \pm 1,1$ months. The survival times is depend on the classification of PVT (p=0.037 the mRECIST responsibility (p=0.0001), the decreasing of tumor markers (p=0.01) and isn't depend on the AFP before procedures.

Conclusions: cTACE combine with intratumoral injection of Cisplatin is safety and have efficacy on treatment of HCC with major portal vein thrombosis.

Keyword: *Hepatocellular with portal vein thrombosis, cTACE, Cisplatin injection.*

* Trung tâm điện quang BV
Bạch Mai

** Trung tâm điện quang
BV K Tân Triều

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan là nguyên nhân gây tử vong do ung thư đứng thứ 3 trên thế giới [1]. Xâm lấn tĩnh mạch cửa trong ung thư biểu mô tế bào gan thường gặp ở giai đoạn tiến triển và có tiên lượng rất xấu, thời gian sống thêm chỉ từ 2,7-4 tháng [2], [3]. Huyết khối tĩnh mạch cửa liên quan đến chức năng gan kém, sự xâm lấn của khối u, kém đáp ứng với hóa chất và các nguy cơ do tăng áp lực tĩnh mạch cửa ở các bệnh nhân ung thư gan, do đó chỉ định của các phương pháp điều trị khá hạn chế. Theo hướng dẫn điều trị ung thư gan của Bộ Y Tế, BN ung thư gan có huyết khối tĩnh mạch cửa ít nhất thuộc phân loại Barcelona C, điều trị sorafenid. Theo BCLC, EASL, APASL huyết khối tĩnh mạch cửa là chống chỉ định của phẫu thuật cắt gan và nút mạch hóa chất qua đường động mạch gan (TACE), chỉ còn sorafenid là phương pháp điều trị được khuyến cáo [4], [5], [6]. Tuy nhiên theo nhiều nghiên cứu và báo cáo trên thế giới, các phương pháp điều trị như nút mạch gan bằng hóa chất (TACE), truyền hóa chất qua đường động mạch gan cũng có độ an toàn và hiệu quả, giúp cải thiện thời gian sống thêm [7], [8]. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu trên 24 bệnh nhân ung thư gan giai đoạn tiến triển có huyết khối tĩnh mạch cửa, điều trị bằng nút mạch hóa dầu kết hợp truyền Cisplatin với mục đích đánh giá mức độ an toàn và thời gian sống thêm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Chọn bệnh nhân

Các bệnh nhân được lựa chọn thỏa mãn các tiêu chuẩn (1) có chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tế bào gan theo tiêu chuẩn của bộ y tế; (2) có hình ảnh huyết khối tĩnh mạch cửa trên siêu âm, CLVT, MRI; (3) Chức năng gan còn tốt, Child – Pugh A hoặc B, thang điểm toàn trạng PTS 1-2; (4) tiểu cầu, đông máu ổn định trước can thiệp. Tiêu chuẩn loại trừ: (1) huyết khối toàn bộ thân chung tĩnh mạch cửa mà không có các nhánh bàng hệ vùng rốn gan; (2) có di căn ngoài gan. Huyết khối tĩnh mạch cửa được chia thành: trong nhánh hạ phân thùy Vp1; trong nhánh phân thùy Vp2; trong nhánh phải/trái cùng bên với u Vp3; trong thân chung hoặc nhánh phải/trái đối diện u hoặc vào tĩnh mạch lách, tĩnh mạch mạc treo tràng trên Vp4.

2. Kỹ thuật TACE

Đặt sheath 6F động mạch đùi theo kỹ thuật Seldinger, chụp động mạch gan bằng sonde Yashiro 5Fr qua động mạch thân tạng, đánh giá vị trí, các nhánh mạch nuôi khối u, sau đó chọn lọc nhánh mạch nuôi u bằng microcatheter, thường dùng sonde 2.7Fr (tùy vào từng trường hợp). Bơm 50ml Cisplatin 50mg qua microcatheter; sau đó bơm hỗn dịch Farmorubicin 50mg pha trong 2ml cồn quang trộn với 10ml lipiodol. Dùng spongel cắt miếng nhỏ 1-2mm nút tắc chọn lọc cuống mạch nuôi u.

3. Theo dõi bệnh nhân

Ngay sau nút và các ngày sau, theo dõi tình trạng lâm sàng, các triệu chứng đau bụng, buồn nôn, ăn kém, chướng bụng, liệt ruột..., làm lại xét nghiệm men gan AST; ALT, ghi nhận các triệu chứng, thời gian nằm viện sau nút mạch, biến chứng suy gan cấp. Sau 1 tháng, BN được siêu âm Doppler mạch gan, chụp CLVT hoặc MRI gan mật có tiêm thuốc cản quang, đánh giá mức độ đáp ứng trên hình ảnh theo mRECIST, đồng thời làm lại các xét nghiệm: AFP, PIVKA—II đánh giá đáp ứng; chức năng gan: AST, ALT, Bilirubin, tiểu cầu, đánh giá lại Childpugh, hỏi bệnh nhân đánh giá lại PTS trong thời gian 1 tháng. Sau đó tiến hành thực hiện TACE tương tự nếu cần, thực hiện liên tục nhiều đợt đến khi không còn dấu hiệu tiến triển hoặc bệnh nhân tử vong hoặc bệnh nhân không chấp nhận thực hiện thủ thuật (từ chối điều trị, chọn phương pháp khác...). Thời điểm dừng theo dõi đến tháng 8-2019.

4. Xử lý số liệu

Thu thập các biến số lưu trữ và xử lý bằng phần mềm SPSS 22. So sánh các đặc điểm về tỷ lệ của nhóm nghiên cứu bằng, kiểm định sự khác biệt bằng test chi-square, test Fisher's. Thời gian sống thêm phân tích theo phương pháp ước lượng thời gian theo sự kiện của Kaplan – Meier. Sử dụng kiểm định Log – rank khảo sát mối quan hệ giữa thời gian sống thêm với các yếu tố tiên lượng. Kết quả được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0.05$ với độ tin cậy 95%

III. KẾT QUẢ

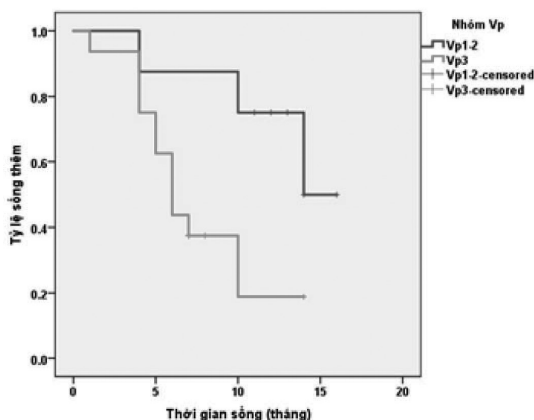
25 bệnh nhân trong thời gian nghiên cứu. Các đặc điểm cơ bản của nhóm bệnh nhân trình bày trong bảng 3.1

Bảng 1. Đặc điểm cơ bản của nhóm bệnh nhân

Tuổi trung bình	54,4	Số lần can thiệp	Can thiệp 1 lần	16
Giới nam/nữ	21/3		Can thiệp > 1 lần	8
Viêm gan B / Viêm gan C	21 / 1	Triệu chứng sau nút mạch (15 bệnh nhân)	đau bụng	15
Chưa từng điều trị / Có điều trị	14 / 10		nôn, buồn nôn	12
AFP <20	6		sốt	10
AFP 20 - 400	6		suy gan	0
AFP ≥400	12	Có giảm chỉ điểm u		8
1 khối / nhiều khối	14 / 10	Đáp ứng theo mRECIST	hoàn toàn	3
Thể thâm nhiễm	12		một phần	6
Đường kính u <5cm	5		ổn định	4
Đường kính u ≥ 5cm	19		tiến triển	11
Vp1 / Vp2 / Vp3	3 / 5 / 16	Thời gian sống trung bình (tháng)		9,9 ± 1,1

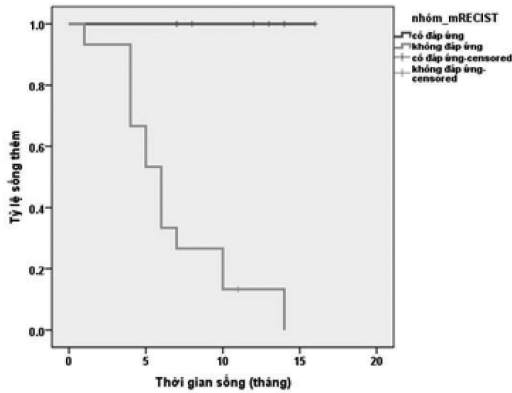
Nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu hầu hết là nam (21 bệnh nhân chiếm 88%); viêm gan B chiếm tỷ lệ lớn 87,5%. Khối u chủ yếu nằm ở gan phải (83,3%), thể thâm nhiễm, huyết khối tĩnh mạch cửa chủ yếu thuộc nhóm Vp3 (16 bệnh nhân, 66,7%). 24 với tổng số lần TACE là 38 lần, bệnh nhân nhiều nhất được thực hiện 4 đợt. Có 15 bệnh nhân (62,5%) có các triệu chứng sau nút mạch như đau bụng, sốt, nôn, các triệu chứng

kéo dài thường trong 3-4 ngày, một số ít kéo dài 1 tuần, không có biến chứng suy gan sau nút mạch được ghi nhận. Có 9 bệnh nhân có giảm chỉ điểm u, theo mRECIST có 3 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, hầu hết tiến triển (11 bệnh nhân chiếm 45,8%). Thời gian sống thêm trung bình 9,9 ± 1,1 tháng. Dùng kiểm định Log Rank khảo sát mối liên quan giữa một số yếu tố tiên lượng và thời gian sống thêm thể hiện ở các sơ đồ



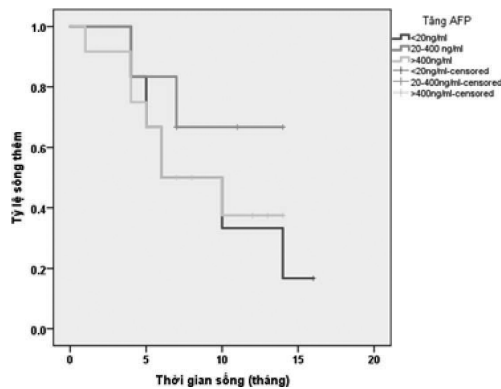
Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm toàn bộ theo nhóm huyết khối tĩnh mạch cửa Vp

Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm Vp1-2 là 13,2 ± 1,4 tháng; nhóm Vp3 là 7,5 ± 1,1 tháng, với p = 0,037



Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm toàn bộ theo mức độ đáp ứng mRECIST

Nhóm có đáp ứng (bao gồm đáp ứng hoàn toàn và một phần) có thời gian sống thêm dài hơn nhóm không đáp ứng (gồm ổn định và tiến triển) với $p = 0,0001$

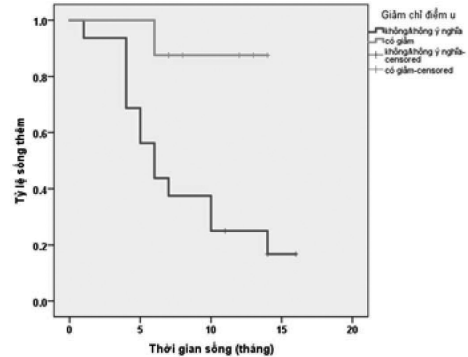


Biểu đồ 4. Thời gian sống thêm toàn bộ theo mức độ tăng AFP trước điều trị

Thời gian sống thêm giữa 3 nhóm về mức độ tăng AFP <20 ng/ml; 20-400 ng/ml và >400 ng/ml không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê

IV. BÀN LUẬN

Huyết khối tĩnh mạch cửa là yếu tố tiên lượng xấu so với nhóm không có huyết khối, chiến lược điều trị đối với nhóm bệnh nhân này vẫn chưa đạt đến sự đồng thuận [9]. TACE là phương pháp điều trị tại chỗ được chấp nhận cho hầu hết các bệnh nhân ung thư gan có huyết khối tĩnh mạch cửa. Đã có nhiều nghiên cứu về vai trò, độ an toàn, cũng như hiệu quả của TACE trong



Biểu đồ 3. Thời gian sống thêm liên quan đến giảm chỉ điểm u sau nút

Giảm chỉ số AFP sau các đợt nút mạch nhóm 1: có giảm tính khi trước can thiệp, BN có tăng chỉ số AFP và giảm chỉ số này sau can thiệp, nhóm 2: không giảm hoặc trước can thiệp AFP không tăng, thời gian sống thêm của 2 nhóm lần lượt là $13 \pm 0,9$ tháng và $7,9 \pm 1,2$ tháng với độ tin cậy 99% ($p = 0,01$)

điều trị nhóm bệnh nhân này cũng như so sánh với điều trị giảm nhẹ, hoặc với các phương pháp khác như phẫu thuật, xạ trị trong, điều trị đích với Sorafenid.

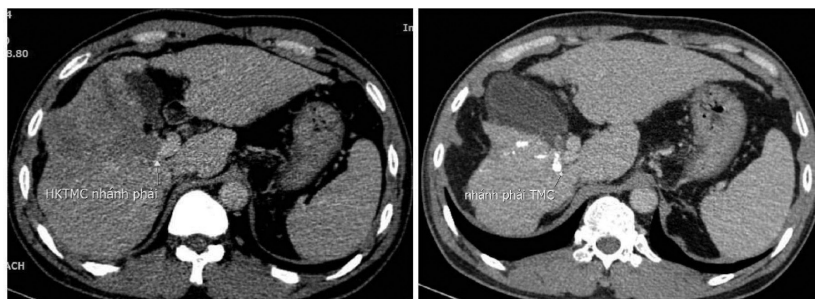
Nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu tập trung vào đánh giá độ an toàn, cũng như hiệu quả điều trị ở một nhóm bệnh nhân mà không sử dụng nhóm đối chứng. Về tính an toàn, tất cả 24 bệnh nhân không có biến chứng suy gan sau can thiệp, thời gian theo dõi, không có suy giảm chức năng gan, có 15 bệnh nhân (62,5%) có các triệu chứng như sốt, đau bụng, nôn, buồn nôn sau nút mạch, đây cũng là các triệu chứng thường gặp sau nút mạch, đặc biệt là khi sử dụng vật liệu tắc mạch là lipiodol [10].

Về hiệu quả điều trị, cTACE kết hợp Cispatin giúp kéo dài thời gian sống trung bình của nhóm bệnh nhân. Zhi-Jie Niu và cộng sự thực hiện nghiên cứu trên 150 bệnh nhân chia 2 nhóm: nhóm có điều trị cTACE có truyền Cisplatin (115 bệnh nhân) và nhóm chỉ điều trị triệu chứng (35 bệnh nhân) cho thấy thời gian sống thêm trung bình lần lượt là 8,5 tháng và 1,4 tháng [9]. Nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm trung bình là 9,9 tháng, cũng gần như tương đương với nghiên cứu trên. Trong nước, tác giả Vũ Thanh Tú nghiên cứu nhóm 32 bệnh nhân ung thư gan giai đoạn

tiến triển điều trị bằng Sorafenid tại bệnh viện K và bệnh viện Đại học Y Hà Nội cho thấy thời gian sống trung bình là $7,5 \pm 0,7$ tháng [11]. Theo Cheng và cộng sự thời gian sống thêm của nhóm bệnh nhân châu Á điều trị bằng Sorafenid là 6,5 tháng [12]

Như vậy cho thấy trong nghiên cứu của chúng tôi, kết hợp cTACE với Cisplatin trong điều trị ung thư gan có huyết khối tĩnh mạch cửa giúp kéo dài thời gian sống, không kém hơn so với sử dụng Sorafenid. Một số yếu tố tiên lượng liên quan đến thời gian sống thêm trong nghiên cứu của chúng tôi gồm phân loại huyết khối tĩnh mạch cửa theo Vp, thời gian sống của từng nhóm Vp1+Vp2 và Vp3 lần lượt là 13,2 tháng và 7,5 tháng, có ý nghĩa thống kê với $p=0,037$. Kết quả này phù hợp với tác giả Zhi-Jie Niu: thời gian sống thêm có liên quan với phân loại Vp [9]. Phân loại Vp thể hiện mức độ xâm lấn, lan xa của khối u trong tĩnh mạch cửa

và có ý nghĩa tiên lượng so với việc chỉ xác định là có hoặc không có huyết khối tĩnh mạch cửa. Mức độ đáp ứng theo mRECIST cũng là yếu tố tiên lượng liên quan đến thời gian sống, trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có 3 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, có tới 11 bệnh nhân u tiến triển, điều này phù hợp với mức độ tiên lượng nặng khi đã có huyết khối tĩnh mạch cửa, nhóm bệnh nhân có đáp ứng (hoàn toàn hoặc một phần) có thời gian sống trung bình cao hơn nhóm không đáp ứng (ổn định hoặc tiến triển) với $p = 0,0001$. Chỉ số AFP trước điều trị không có ý nghĩa tiên lượng thời gian sống thêm, tuy nhiên nếu sau điều trị có giảm chỉ điểm u (với trường hợp có tăng trước điều trị) thì lại là yếu tố tiên lượng tốt, có 9 bệnh nhân có giảm chỉ điểm u sau điều trị, thời gian sống thêm của nhóm này là 13,9 tháng, hơn nhóm còn lại 7,9 tháng với độ tin cậy 99% ($p = 0,01$).



Hình 1. Phim CLVT của bệnh nhân sau 4 lần điều trị, khối u gan phải giảm kích thước nhiều

V. KẾT LUẬN

Kết hợp nút mạch hóa dầu và bơm Cisplatin trong điều trị ung thư gan có huyết khối tĩnh mạch cửa tương

đối an toàn, không có các biến chứng nặng như suy gan và có hiệu quả điều trị, giúp kéo dài thời gian sống thêm. Việc lựa chọn bệnh nhân, phân loại huyết khối tĩnh mạch cửa, theo dõi điều trị là rất quan trọng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. GLOBOCAN (2012). IARC Liver Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012..
2. Llovet J.M., Bustamante J., Castells A., et al. (1999). Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology*, **29**(1), 62–67.
3. Villa E., Moles A., Ferretti I., et al. (2000). Natural history of inoperable hepatocellular carcinoma: estrogen receptors' status in the tumor is the strongest prognostic factor for survival. *Hepatology*, **32**(2), 233–238.
4. Forner A., Llovet J.M., and Bruix J. (2012). Hepatocellular carcinoma. *The Lancet*, **379**(9822), 1245–1255.
5. Bruix J., Sherman M., and American Association for the Study of Liver Diseases (2011). Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*, **53**(3), 1020–1022.
6. Omata M., Lesmana L.A., Tateishi R., et al. (2010). Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatology Int*, **4**(2), 439–474.

7. Chung G.E., Lee J.-H., Kim H.Y., et al. (2011). Transarterial Chemoembolization Can Be Safely Performed in Patients with Hepatocellular Carcinoma Invading the Main Portal Vein and May Improve the Overall Survival. *Radiology*, **258**(2), 627–634.
8. Ando E., Tanaka M., Yamashita F., et al. (2002). Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: Analysis of 48 cases. *Cancer*, **95**(3), 588–595.
9. Niu Z.-J., Ma Y.-L., Kang P., et al. (2012). Transarterial chemoembolization compared with conservative treatment for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: using a new classification. *Medical Oncology*, **29**(4), 2992–2997.
10. Society of Interventional Radiology Position Statement on Chemoembolization of Hepatic Malignancies - Journal of Vascular and Interventional Radiology. <[https://www.jvir.org/article/S1051-0443\(09\)00312-1/fulltext](https://www.jvir.org/article/S1051-0443(09)00312-1/fulltext)>, accessed: 08/01/2019.
11. Vũ Thanh Tú (2013), *Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn muộn bằng sorafenid*, Luận văn thạc sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
12. Cheng A.-L., Kang Y.-K., Chen Z., et al. (2009). Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*, **10**(1), 25–34.

TÓM TẮT

Ung thư gan giai đoạn tiến triển xâm lấn gây huyết khối tĩnh mạch cửa có tiên lượng xấu, điều trị khó khăn. Nút mạch hóa dầu kết hợp với truyền Cisplatin qua đường động mạch gan là phương pháp điều trị có thể xem xét lựa chọn trong giai đoạn này.

Mục tiêu: đánh giá mức độ an toàn và hiệu quả điều trị ung thư gan có huyết khối tĩnh mạch cửa bằng nút mạch hóa dầu kết hợp truyền cisplatin,

Đối tượng và phương pháp: 24 bệnh nhân có chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan có huyết khối tĩnh mạch cửa trong thời gian từ tháng 5/2018 đến tháng 5/2019 được nút mạch hóa dầu kết hợp truyền cisplatin, theo dõi lâm sàng ngay sau điều trị và đánh giá hiệu quả điều trị sau 1 tháng bằng mRECIST và chỉ điểm u. Bệnh nhân được điều trị liên tục nhiều đợt và theo dõi thời gian sống.

Kết quả: 24 bệnh nhân (21 nam, 3 nữ) với tuổi trung bình 54,4 tuổi (từ 32 tuổi đến 72 tuổi) AFP trung bình 15600 ng/ml (3-121000), 19 bệnh nhân (79%) kích thước u \geq 5cm. Có 6 bệnh nhân (%) huyết khối tĩnh mạch cửa thuộc Vp1 và Vp2, 18 bệnh nhân (75%) có huyết khối tĩnh mạch cửa thuộc Vp3. Tổng số lần điều trị 38, 15 bệnh nhân (62,5%) có hội chứng sau nút mạch, 8 bệnh nhân (33,3%) có giảm chỉ điểm u, theo mRECIST: đáp ứng hoàn toàn 3 BN(12,5%), đáp ứng một phần 6 BN (25%), u không thay đổi 4 BN (16,7%), u tiến triển 11 BN (45,8%). Thời gian sống thêm trung bình $9,9 \pm 1,1$ tháng. Thời gian sống thêm liên quan nhóm huyết khối tĩnh mạch cửa ($p=0,037$), đáp ứng theo mRECIST ($p=0,0001$) có giảm chỉ điểm u sau can thiệp ($p=0,01$), không liên quan đến chỉ số AFP trước can thiệp.

Kết luận: Kết hợp nút mạch hóa dầu và bom Cisplatin trong điều trị ung thư gan có huyết khối tĩnh mạch có tính an toàn và giúp kéo dài thời gian sống thêm.

Từ khóa: ung thư gan, huyết khối tĩnh mạch cửa, nút mạch hóa dầu

Người liên hệ: Đỗ Đăng Tân, Email: tandhy@gmail.com

Ngày nhận bài 30.7.2019. Ngày chấp nhận đăng: 29.8.2019