

## KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ U NGUYÊN BÀO GAN TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Phùng Tuyết Lan<sup>1</sup>, Lê Thị Thùy Dung<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả điều trị u nguyên bào gan tại Bệnh viện Nhi Trung ương và những tiến bộ trong việc áp dụng phác đồ SIOPEL 3.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** mô tả loạt ca bệnh, theo dõi dọc trên bệnh nhân từ 0-16 tuổi bị u nguyên bào gan được điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

**Kết quả:** Trong thời gian từ 01/01/2010 – 31/12/2013 tại Bệnh viện Nhi Trung ương điều trị cho 46 bệnh nhân theo SIOPEL 3, tỷ lệ sống chung đạt 82,6% sau thời gian theo dõi trung bình  $29,6 \pm 15,3$  tháng. Nhóm nguy cơ thường đạt tỷ lệ sống không bệnh sau 3 năm là 89,1%, nguy cơ cao là 21,4%. Tỷ lệ bệnh nhân tái phát là 6,5% và tỷ lệ tử vong là 17,4% do bệnh tiến triển.

**Kết luận:** U nguyên bào gan nhạy cảm với hóa chất, kết quả điều trị u nguyên bào gan có nhiều tiến bộ, đặc biệt là nhóm nguy cơ thường.

### ABSTRACT

#### THE RESULTS OF HEPATOBLASTOMA TREATMENT AT THE NATIONAL HOSPITAL OF PEDIATRICS

Phung Tuyet Lan<sup>1</sup>, Le Thi Thuy Dung<sup>2</sup>

**Objectives:** To evaluate the results of hepatoblastoma treatment and the advances in the application of protocol SIOPEL 3 at the National Hospital of Pediatrics.

**Methods:** descriptive cross – sectional series, longitudinal study with hepatoblastoma patients from 0 to 16 years old treated at the National Hospital of Pediatrics.

**Results:** During the period from 01/01/2010 - 12/31/2013 at the National Hospital of Pediatrics, 46 hepatoblastoma patients were treated with protocol SIOPEL 3. Overall survival rate was 82.6% after the average follow-up period of  $29.6 \pm 15.3$  months. Standard risk group had 3 year event-free survival of 89.1%, high risk group of 21.4%. Relapsed rate was 6.5% and the mortality rate was 17.4% due to progressive disease.

**Conclusion:** hepatoblastoma is sensitive to chemicals, treatment outcomes for hepatoblastoma patients has made progress, particularly in standard risk group.

**Key word:** hepatoblastoma

1. Khoa Ung bướu, Bệnh viện  
Nhi Trung ương  
2. Bộ môn Nhi, Trường Đại  
học Y Hà Nội

- Ngày nhận bài (received): 15/7/2015; Ngày phản biện (revised): 24/7/2015;  
- Ngày đăng bài (Accepted): 15/8/2015  
- Người phản biện: Trần Kiên Hào  
- Người phản hồi (Corresponding author): Phùng Tuyết Lan  
- Email: phunglan69@yahoo.com

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U nguyên bào gan là loại u gan ác tính thường gặp nhất ở trẻ em. Kết quả điều trị u nguyên bào gan trong các nghiên cứu gần đây cho thấy sự cải thiện đáng kể, tỷ lệ sống trước năm 1980 chỉ vào khoảng 30% và cho đến nay đạt tới 75-80% [1]. Đó là kết quả của những tiến bộ trong hóa trị liệu từ khi bắt đầu điều trị bằng Cisplatin và sự cải tiến kỹ thuật phẫu thuật cũng như điều trị hỗ trợ. Phẫu thuật cắt hết hoàn toàn u là điều kiện chính quyết định khỏi bệnh [2,3], hóa trị liệu có vai trò làm giảm kích thước khối u, làm cho khối u có thể cắt bỏ được, kiểm soát bệnh tồn dư vì thể sau phẫu thuật cũng như tiêu diệt các ổ di căn. Khoa Ung bướu Bệnh viện Nhi Trung ương đã bắt đầu áp dụng phác đồ SIOPEL 3 từ năm 1999 trong điều trị u nguyên bào gan. Một nghiên cứu về kết quả điều trị u nguyên bào gan tại khoa Ung bướu Bệnh viện Nhi Trung ương 2002 - 2006 cho thấy tỷ lệ sống không bệnh đạt 75% trong thời gian theo dõi  $15,65 \pm 1,7$  tháng [4]. Sự phát triển của các chuyên ngành sâu trong ung thư Nhi tại Bệnh viện Nhi Trung ương cùng với sự ra đời của Nhóm u đặc và tiếp theo sự hợp tác với Bệnh viện Đại học Lund Thụy Điển cho phép việc áp dụng phác đồ SIOPEL 3 chặt chẽ, chính xác và đầy đủ hơn. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả và sự thực hiện phác đồ SIOPEL 3 từ năm 2010 đến 2013.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** Các bệnh nhân từ 0 tháng đến 16 tuổi được chẩn đoán xác định và điều trị u nguyên bào gan tại Khoa Ung bướu Bệnh viện Nhi Trung ương từ 01/01/2010 đến 31/12/2013.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh, theo dõi dọc.

### Chọn bệnh nhân

Chẩn đoán xác định dựa trên mô bệnh học, bệnh nhân được sinh thiết (bằng kim dưới siêu âm, sinh thiết mô) hoặc cắt u. Một số trường hợp không thể sinh thiết (tình trạng nặng, vỡ u...) chẩn đoán dựa trên chẩn đoán hình ảnh có khối u ở gan và tăng nồng

độ AFP, bệnh nhân sẽ được điều trị hóa chất trước, sau đó sẽ được sinh thiết hoặc phẫu thuật cắt u và làm xét nghiệm mô bệnh học. Chẩn đoán giai đoạn dựa trên chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ ổ bụng; chụp Xquang phổi và chụp cắt lớp lồng ngực khi có tổn thương trên X quang. Từ năm 2012 các bệnh nhân được phân loại theo hệ thống PRETEXT dựa trên các kết quả của chẩn đoán hình ảnh. Trong nghiên cứu này chúng tôi đã xem xét hồi cứu kết quả phim chụp cắt lớp của tất cả các bệnh nhân trên hệ thống PAX và phân loại theo PRETEXT cho những bệnh nhân từ 2010-2012.

### Điều trị

Điều trị dựa trên phác đồ SIOPEL 3 theo nhóm nguy cơ thường và nguy cơ cao. Nhóm nguy cơ thường bao gồm các bệnh nhân có PRETEXT I, II, III, không có xâm lấn ngoài gan, anphafetoprotein  $>100$  UI/ml. Các bệnh nhân nguy cơ cao được chẩn đoán khi khối u xâm lấn cả 4 phần gan (PRETEXT IV), hoặc có di căn xa (M), hoặc u xâm lấn TMC dưới hay cả 3 TM gan (V), hoặc u xâm lấn vào nhánh chính hay cả hai nhánh của TM cửa (P), hoặc các tổn thương ngoài gan trong ổ bụng được xác định bằng mô bệnh học (E). Các bệnh nhân có AFP  $<100$  UI/ml cũng được xếp vào nhóm nguy cơ cao.

Các bệnh nhân điều trị theo nhánh PLADO được bắt đầu điều trị bằng Cisplatin ( $80\text{mg}/\text{m}^2/24\text{h}$ ) N1 và tiếp theo là 3 đợt Cisplatin ( $80\text{mg}/\text{m}^2/24\text{h}$  ngày 1) + Doxorubicin ( $30\text{mg}/\text{m}^2/24\text{h}$  ngày 2 và 3) N15, N36, N57. Nếu đánh giá đáp ứng sau 4 đợt có thể mổ cắt được bệnh nhân sẽ được mổ cắt u và sẽ được điều trị thêm 2 đợt Cisplatin + Doxorubicin (liều tương tự) nữa.

Phác đồ điều trị nhóm nguy cơ thường tương tự như nhánh PLADO, điểm khác biệt là chỉ sử dụng Cisplatin đơn thuần (liều tương tự và khoảng cách giữa mỗi đợt là 14 ngày (do kết quả nghiên cứu ngẫu nhiên của nhóm SIOP cho thấy tỷ lệ sống không bệnh 3 năm của nhóm Cisplatin đơn độc và nhóm Cisplatin + Doxorubicin tương tự là 83% và 85% [5]).

Phác đồ điều trị nhóm nguy cơ cao bao gồm các đợt Cisplatin xen kẽ với các đợt Carboplatin

(600mg/m<sup>2</sup> ngày 1) + Doxorubicin (30mg/m<sup>2</sup>/24h ngày 2 và 3). Nếu đánh giá đáp ứng sau 7 đợt có thể mổ cắt được bệnh nhân sẽ được mổ cắt u và sẽ được điều trị thêm 3 đợt nữa. Nếu khối u sau 7 đợt chưa thể cắt được bệnh nhân sẽ được điều trị thêm 3 đợt nữa và đánh giá lại. Các bệnh nhân có u di căn tồn dư sẽ được phẫu thuật cắt bỏ u tồn dư khi có thể. Tổng cộng tối đa là 10 đợt hóa chất, các bệnh nhân có u tồn dư vì thể sau phẫu thuật không khuyến cáo điều trị thêm.

Một số bệnh nhân được mổ cắt u ngay lập tức do khối u nằm ở vị trí đặc biệt dễ cắt gọn (PRETEXT I, II), tiếp theo được điều trị hóa chất theo phác đồ SIOPEL 3. Các bệnh nhân này cũng được lấy vào nghiên cứu đánh giá sống không bệnh và sống toàn bộ.

### ***Đánh giá đáp ứng điều trị***

Đánh giá đáp ứng điều trị dựa trên xét nghiệm AFP và chẩn đoán hình ảnh (siêu âm, chụp cắt lớp vi tính) sau 2, 4 đợt (đối với regimen PLADO và Cisplastin đơn thuần) và sau 2, 4, 7 đợt (phác đồ nguy cơ cao). Đáp ứng hoàn toàn (CR) khi không có bằng chứng về khối u và AFP bình thường. Đáp ứng một phần (PR) khi thể tích khối u nhỏ lại kèm theo AFP giảm ( $>10^{-1}$  so với giá trị ban đầu). Không đáp ứng (SD) khi thể tích u không thay đổi và AFP không thay đổi hoặc giảm ít hơn  $<10^{-1}$ . Bệnh tiến triển là khi tăng ít nhất một kích thước của khối u và/hoặc tăng AFP. Đánh giá khả năng cắt bỏ u được thực hiện sau 4 hoặc 6 đợt trong phác đồ PLADO hoặc Cisplastin đơn thuần; sau 7 hoặc 10 đợt trong phác đồ nguy cơ cao dựa trên các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh.

### ***Đánh giá kết quả điều trị***

Nghiên cứu được tiến hành trước tiên nhằm đánh giá tỷ lệ đáp ứng với hóa trị liệu và tỷ lệ phẫu thuật cắt hết u; sau đó đánh giá tỷ lệ sống không bệnh (EFS) và tỷ lệ sống chung (OS). Phẫu thuật cắt hết u hoàn toàn được định nghĩa là cắt hết u ở tất cả các vị trí dựa trên biên bản phẫu thuật và xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh sau mổ. Bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn khi không có bằng chứng còn u trên xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh và AFP bình thường. Sống không bệnh là khoảng thời gian từ thời điểm

chẩn đoán đến khi bệnh tiến triển, tái phát hoặc tử vong. Sống chung là khoảng thời gian từ thời điểm chẩn đoán đến khi tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào hoặc lần liên hệ cuối cùng.

### ***Phương pháp thống kê***

Sử dụng phương pháp Kaplan-Meier để mô tả đường cong sống sót trên phần mềm SPSS.

## **III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

Có 46 bệnh nhân (30 nam + 16 nữ) được chẩn đoán u nguyên bào gan và được điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương trong thời gian nghiên cứu. Độ tuổi trung bình lúc chẩn đoán là  $23,4 \pm 32,2$  tháng (0 – 167 tháng).

Đánh giá nhóm nguy cơ theo phác đồ SIOPEL 3 cho thấy 39 bệnh nhân nguy cơ thường và 7 bệnh nhân nguy cơ cao. Thời gian theo dõi trung bình là  $29,6 \pm 15,3$  tháng (4 - 58 tháng).

Đánh giá với đáp ứng hóa chất tấn công cho thấy, nhóm nguy cơ thường có tỷ lệ đáp ứng một phần và bệnh tiến triển là 30/32 và 2/32. Nhóm nguy cơ cao có 6/7 bệnh nhân đáp ứng một phần, 1 bệnh nhân tử vong ngay trước khi bắt đầu điều trị.

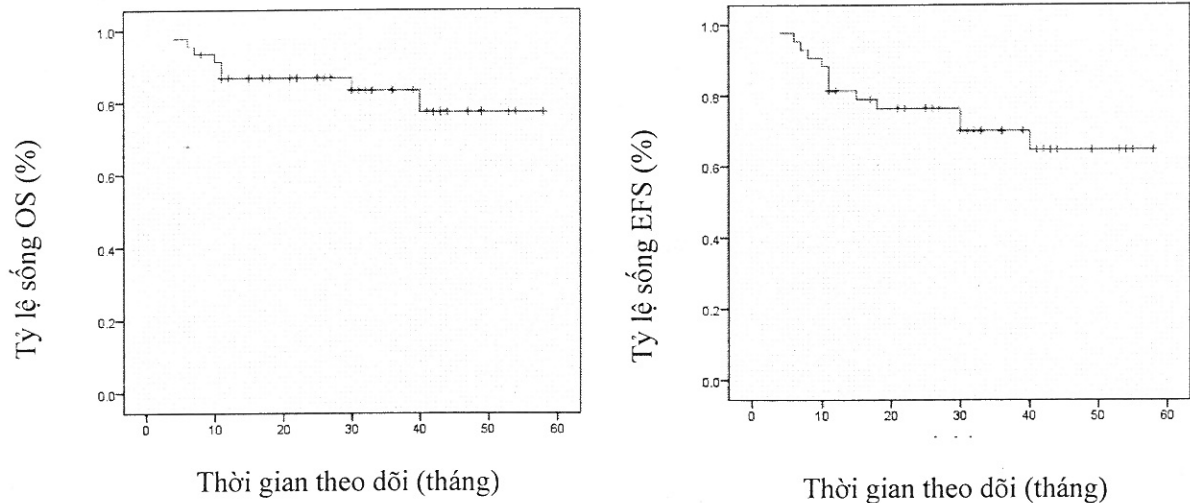
Sau hóa chất tấn công, có 24/32 bệnh nhân nguy cơ thường và 1/6 bệnh nhân đã được phẫu thuật và được cắt triệt để u. Còn 13 bệnh nhân chưa phẫu thuật được tiếp tục được điều trị hóa chất bổ sung theo phác đồ nguy cơ cao. Sau hóa chất bổ sung có 9 trường hợp phẫu thuật được (4/9 sạch hoàn toàn, 4/9 còn vi thể, 1/9 còn đại thể). 4 ca không thể phẫu thuật được bệnh nhân không có chỉ định điều trị thêm.

Kết quả điều trị cho thấy 38/46 bệnh nhân còn sống (gồm cả sống không bệnh và có mang bệnh) chiếm tỷ lệ 82,6%, 36/46 bệnh nhân (76,1%) còn sống không bệnh.

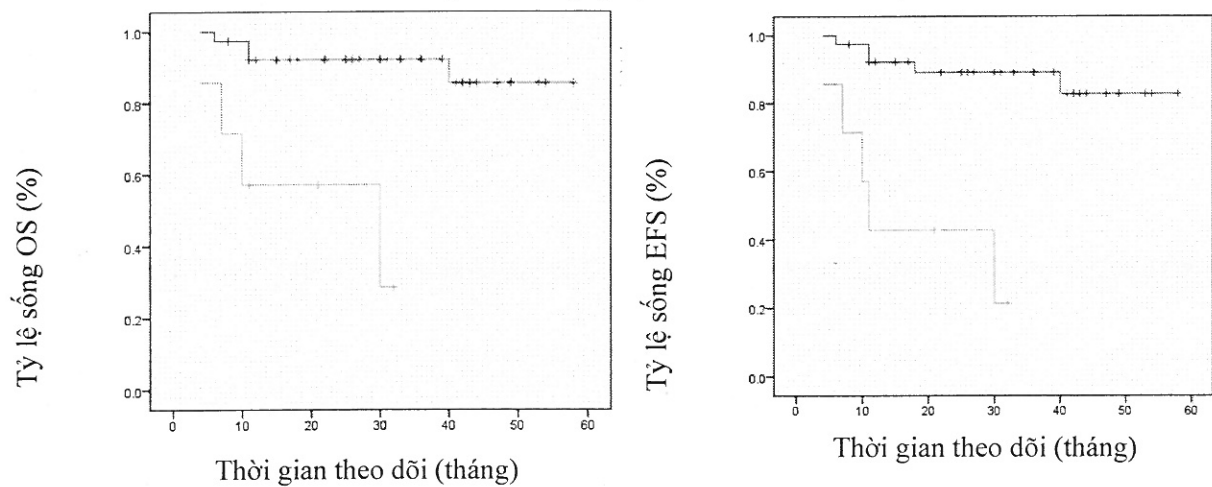
Tái phát: 3 bệnh nhân ghi nhận tái phát (1 ca còn sống, 2 ca đã tử vong). Thời điểm tái phát trung bình là 8,7 tháng kể từ khi bắt đầu điều trị.

Tử vong: 8 ca tử vong (chiếm 17,4%). Có 1 ca tử vong do bệnh tiến triển trong điều trị hóa chất tấn công, và 7 ca tử vong sau khi đã kết thúc điều trị, không cắt được u, hoặc cắt còn đại thể, vi thể, dẫn đến bệnh tái phát và tiến triển.

## Kết quả điều trị u nguyên bào gan tại Bệnh viện Nhi Trung ương



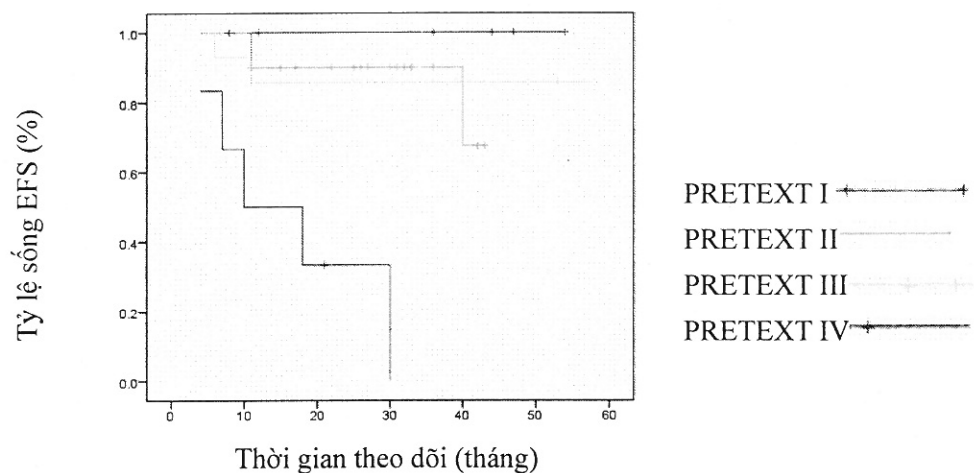
Biểu đồ 1: Kết quả điều trị: tỷ lệ OS và EFS trên 46 bệnh nhân



Nguy cơ thường

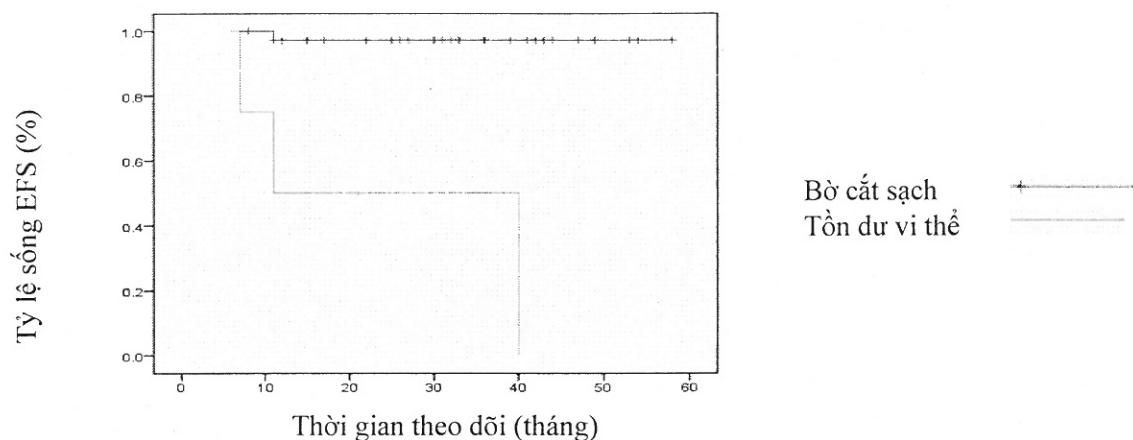
Nguy cơ cao

Biểu đồ 2: Đường cong OS và EFS 3 năm theo nhóm nguy cơ



Biểu đồ 3: Đường cong EFS 3 năm theo nhóm PRETEXT

Tỷ lệ sống EFS (%)



Biểu đồ 4: Tỷ lệ EFS (3 năm) theo kết quả phẫu thuật

#### IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận được 46 trường hợp bệnh nhân đồng ý điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương (chỉ có một số bệnh nhân sau khi được chẩn đoán đã chuyển đi viện khác do quá tải hoặc không đồng ý điều trị). Số lượng bệnh nhân ghi nhận và điều trị trong giai đoạn 2010 – 2013 nhiều hơn hẳn so với giai đoạn trước đó (2002 – 2006) [4].

Đánh giá đáp ứng với hóa chất tấn công dựa trên sự thay đổi kích thước khối u và sự thay đổi nồng độ AFP trong máu cho thấy tỷ lệ đáp ứng một phần với hóa chất tấn công rất cao, đối với nguy cơ thường là 93,7% và nguy cơ cao là 85,7%. Kết quả của chúng tôi tương tự như SIOPEL III trên số bệnh nhân lớn với tỷ lệ đáp ứng một phần là 92,9%; 3,1% không đáp ứng; 2,8% bệnh tiến triển ở nguy cơ thường và tỷ lệ tương ứng là 78,8%; 6,6% và 8,6% trên nguy cơ cao [5], [6].

Kết quả phẫu thuật của chúng tôi với 7 bệnh nhân nguy cơ thường được phẫu thuật ngay và sau hóa chất là 37/39 (94,9%) và nhóm bệnh nhân nguy cơ cao là 4/6 (66,7%). Tỷ lệ này cải thiện hơn nhiều so với nghiên cứu của Trần Đức Hậu (2006) với chỉ 85% bệnh nhân nguy cơ thường được phẫu thuật. Kết quả của chúng tôi tương đồng với kết quả của tác giả Perilongo và cộng sự với tỷ lệ phẫu thuật cắt u sau hóa chất ở nhóm nguy cơ thường là 97% và nhóm nguy cơ cao là 67% [7]. Không có bệnh nhân nào trong nghiên cứu của chúng tôi có tình trạng biến chứng trong và sau phẫu thuật cắt u cũng như

tử vong trong khi phẫu thuật.

Đánh giá kết quả điều trị cho thấy 36/46 bệnh nhân (76,1%) còn sống không bệnh, tỷ lệ tái phát là 6,5%, Từ đường cong OS và EFS cho thấy với thời gian theo dõi trung bình là 29,6 tháng tỷ lệ OS và EFS 3 năm lần lượt là 88,3% và 73,1% có cải thiện hơn so với kết quả nghiên cứu của Trần Đức Hậu (2006) với OS 80% và EFS 75% với thời gian theo dõi trung bình là 15,65 tháng (ngắn hơn nghiên cứu chúng tôi) [4].

Chúng tôi ghi nhận tỷ lệ EFS cũng có những sự khác biệt đối với các nhóm PRETEXT. EFS 3 năm là: PRETEXT I = 100%, PRETEXT II = 90%, PRETEXT III = 85,6%. Nhóm PRETEXT IV có EFS thấp. Sự khác biệt theo nhóm PRETEXT I, II, III tương đồng với các nghiên cứu của SIOPEL II, tuy nhiên EFS 3 năm nhóm PRETEXT IV của SIOPEL III là 68% do có biện pháp ghép gan, hiện tại Bệnh viện Nhi Trung ương chưa áp dụng ghép gan cho bệnh nhân u nguyên bào gan.

Đánh giá tỷ lệ EFS 3 năm ở nghiên cứu của chúng tôi khi mép cắt sạch là 97,1%, mép cắt còn tồn dư vi thể là 50% tương đồng với báo cáo của Katzestein trên 33 trường hợp u nguyên bào gan, 19 trường hợp được cắt u ngay từ đầu và 3 ca ghép gan, tỷ lệ EFS đạt được là 79%, và 11 trường hợp không cắt hết được u có EFS thấp (<10%) [54]. Như vậy, phẫu thuật cắt hết hoàn toàn u là điều kiện quan trọng để có thể chữa khỏi bệnh được cho bệnh nhân.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có ghi nhận được các độc tính sớm do hóa chất. Đó là ức chế tủy

xương gây sốt giảm bạch cầu hạt (15,2%), tăng men gan (men gan tăng gấp 5 lần bình thường) (10,9%) và rối loạn đông máu (2,2%). Các tác dụng phụ này không gây nguy hại cho tính mạng của trẻ, không kéo dài sau khi đã hoàn thành quá trình điều trị. Chưa ghi nhận được các độc tính kéo dài có liên quan đến hóa chất.

## **V. KẾT LUẬN**

1. U nguyên bào gan ở trẻ em đã được chẩn đoán và điều trị tốt hơn tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

2. Trường hợp u được cắt bỏ triệt để thường có tiên lượng tốt.

3. Điều trị hóa chất theo phác đồ SIOPEL 3 là an toàn, giúp giảm kích thước khối u, tăng tỷ lệ phẫu thuật được, từ đó nâng cao được tỷ lệ OS và EFS.

4. Hiện tại vẫn chưa phẫu thuật được một số bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao có thể được mở ra hướng điều trị ghép gan trong tương lai để góp phần chữa khỏi bệnh, tăng tỷ lệ EFS cho u nguyên bào gan ở trẻ em.

## **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Malogolowkin MH, K.H., Meyers RL, Krailo MD, Rowland JM, Haas J, Finegold MJ. (2011), Complete surgical resection is curative for children with hepatoblastoma with pure fetal histology: a report from the Children's Oncology Group, *Journal of Clinical Oncology*, 29, pp. 3301- 3306.
2. Joerg Fuchs, G.S., Rupert Handgretinger Steven W Warmann (2012), Extended hepatic resection in advanced hepatoblastoma, *Frontiers in Bioscience*, E4, pp. 462- 467.
3. Otte, J.-B. (2010), Progress in the surgical treatment of malignant liver tumors in children, *Cancer Treatment Reviews*, 36, pp. 360- 371.
4. Trần Đức Hậu, PTL, TTH và cs (2007), Kết quả điều trị U nguyên bào gan tại khoa Ung bướu, Bệnh viện Nhi Trung ương từ 2002 – 2006, *Tạp chí Nhi khoa*, 15(1), pp. 46- 54.
5. Zrioz J., Maibach R., Shafford E. et al. (2010), Successful Treatment of Childhood High-risk Hepatoblastoma with Dose – Intensive Multiagent Chemotherapy and Surgery: Final Results of the SIOPEL – 3HR Study, *Journal of Clinical Oncology*, 29(15), pp. 2584- 2590.
6. Perilongo G, Maibach R, Shafford E. et al (2008), Cisplatin versus Cisplatin plus Doxorubicin for Standard risk Hepatoblastoma, *The New England Journal of Medicine*, 361(7), pp. 1662- 1670.
7. Otte Jean Bernard (2010), Progress in the surgical treatment of malignant liver tumors in children, *Cancer Treatment Reviews*, 36, pp. 360- 371.