

ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN SAU NÚT MẠCH HÓA CHẤT (TACE) THEO mRECIST

Nguyễn Thị Thùy Linh¹, Hoàng Anh Dũng¹,
Huyền Tôn Nữ Hồng Hạnh², Ngô Đắc Hồng Ân¹,
Lê Minh Tuấn¹, Đặng Quang Hùng², Lê Hoàng Huy², Lê Trọng Bình^{1*}

DOI: 10.38103/jcmhch.2021.74.6

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng điều trị ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) sau nút mạch hoá chất (TACE) theo tiêu chuẩn mRECIST.

Phương pháp: Nghiên cứu tiến cứu. Chẩn đoán UTBMTBG theo EASL 2018. Đánh giá đáp ứng sau TACE theo thang điểm mRECIST tại các thời điểm < 3 tháng, 3 - 6 tháng, 6 - 12 tháng, > 12 tháng.

Kết quả: 46 bệnh nhân (nam/nữ: 39/7), tuổi trung bình $61,5 \pm 11,2$ tuổi thỏa mãn tiêu chuẩn chọn bệnh. Thời gian theo dõi trung bình: 223 ngày (42 - 723 ngày). Đường kính lớn nhất trung bình của u: 62 mm (10 - 153 mm). 23,9% bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch cửa (HKTMC). Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn đối với tổn thương đích tại các thời điểm < 3 tháng, 3 - 6 tháng, 6 - 12 tháng, > 12 tháng lần lượt là 33,3%; 33,3%; 35,3% và 33,3%. Có 16,7% u tiến triển sau lần TACE thứ nhất. U thâm nhiễm, kích thước > 10cm, ở cả 2 thùy và có HKTMC là những yếu tố dự báo tái phát sau TACE.

Kết luận: TACE có hiệu quả kiểm soát u ngắn hạn khi đánh giá bằng mRECIST.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan, nút mạch hóa chất, mRECIST.

ABSTRACT

EVALUATION OF TREATMENT RESPONSE OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA AFTER TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION USING mRECIST CRITERIA

Nguyen Thi Thuy Linh¹, Hoang Anh Dung¹,
Huyen Ton Nu Hong Hanh², Ngo Dac Hong An¹,
Le Minh Tuan¹, Dang Quang Hung², Le Hoang Huy², Le Trong Binh^{1*}

Purpose: To evaluate the treatment response of hepatocellular carcinoma (HCC) after transarterial chemoembolization (TACE) using mRECIST.

Methods: Diagnosis of HCC was based on EASL 2018, and an indication of TACE was based on SIR practice guideline. Treatment responses were evaluated at < 3 - month, 3 - 6 - month, 6 - 12 - month and > 12 - month intervals.

Results: Forty - six patients (male/female 39/7) with the mean age 61.5 ± 11.2 years were enrolled in the present study. The mean follow - up duration was 223 days (range, 42 - 723 days). The mean of maximal HCC diameter was 62mm (range, 10 - 153mm). 23.9% of patients had portal vein thrombosis (PVT). The

¹Bộ môn Chẩn đoán hình ảnh,
Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế
²Khoa Chẩn đoán hình ảnh,
Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế

- Ngày nhận bài (Received): 02/11/2021; Ngày phản biện (Revised): 20/11/2021;
- Ngày đăng bài (Accepted): 03/12/2021
- Người phản hồi (Corresponding author): Lê Trọng Bình
- Email: letrongbinh@hueuni.edu.vn; SĐT: 0905215096

rates of complete response of the target lesions at the < 3 - month, 3 - 6 - month, 6 - 12 - month and > 12 - month were 33.3%; 33.3%; 35.3% and 33.3%, respectively. Progression disease was seen in 16.7%. Infiltrative type, diameter > 10cm, bilobar HCC, and portal vein thrombosis were predictors for recurrence.

Conclusion: TACE offered short - term therapeutic control of HCC when using mRECIST.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, transarterial chemoembolization, mRECIST.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nút mạch hóa chất (TACE: transarterial chemoembolization) được xem là phương pháp điều trị chuẩn cho UTBMTBG ở giai đoạn trung gian theo phân độ Barcelona (BCLC B) [1 - 3]. TACE đã được chứng minh là có hiệu quả kéo dài thời gian sống và nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân so với điều trị chăm sóc giảm nhẹ (28,6 tháng so với 17,9 tháng) [4]. Thời gian sống trung bình của nhóm TACE là 19,4 tháng và tỷ lệ sống 1, 2, 3, 5 năm lần lượt là 70,3%, 51,8%, 40,4% và 32,4% [5].

Việc đánh giá đáp ứng sau TACE có ý nghĩa quyết định đến chiến lược điều trị, theo dõi và tiên lượng của bệnh nhân. Hiện nay, thang điểm mRECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) được xem là tiêu chuẩn để lượng giá mức độ đáp ứng của khối u sau TACE [6]. Đề tài được tiến hành nhằm mục tiêu đánh giá đáp ứng điều trị UTBMTBG sau TACE theo tiêu chuẩn mRECIST.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu tiền cứu được tiến hành trên 46 bệnh nhân UTBMTBG được điều trị TACE từ 6/2019 đến 8/2021 tại Bệnh viện trường Đại học Y Dược Huế. Bệnh nhân được chẩn đoán UTBMTBG theo hướng dẫn của Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan châu Âu (EASL) 2018 [3], và được điều trị TACE theo hướng dẫn của Hội Chẩn đoán hình ảnh can thiệp Mỹ (SIR) 2017 [7]. Tất cả bệnh nhân có hình ảnh CLVT gan trước và sau điều trị tại ít nhất 1 thời điểm < 3 tháng, 3 - 6 tháng, 6 - 12 tháng, > 12 tháng. Đánh giá đáp ứng sau TACE theo thang điểm mRECIST. Loại trừ những bệnh nhân mất theo dõi hoặc được điều trị kết hợp thêm phương pháp khác.

Các biến số nghiên cứu: gồm tuổi, giới, đặc điểm hình ảnh CLVT của khối u trước điều trị (kích thước u, kiểu u, vị trí, HKTCM, đặc điểm động học). Chụp

CLVT trên máy 16 dãy đầu thu (Somatom, Siemens Healthineer, Đức). Hình ảnh được xử lý, phân tích trên hệ thống workstation Syngovia Siemens bởi 2 bác sỹ Chẩn đoán hình ảnh có kinh nghiệm 4 năm và 12 năm.

Thủ thuật TACE: gây tê tại chỗ, đặt sheath 5F vào động mạch đùi chung. Chụp động mạch mạc treo tràng trên bằng catheter 5F (RH, Cook medical, Bloomington, IN, USA) để đánh giá tuần hoàn cửa gián tiếp, biến thể giải phẫu mạch máu thân tạng - mạc treo và mạch nuôi u ngoài gan (nếu có). Chụp động mạch gan chung để đánh giá giải phẫu mạch máu gan, xác định vị trí u, số lượng u, các nhánh nuôi u. Chuyển hóa chất trực tiếp đường động mạch Adrim (Doxorubin 25mg). Siêu chọn lọc các nhánh mạch máu nuôi u bằng microcatheter 1.98F - 2.7F, bơm hỗn hợp Lipiodol: Adrim 1:1 và nút mạch bằng gelfoam. Tiến hành tương tự với các mạch nuôi u ngoài gan (nếu có).

Đánh giá đáp ứng theo mRECIST: Trong phạm vi nghiên cứu này, chúng tôi chỉ đánh giá đáp ứng của tổn thương đích và đáp ứng chung, gồm các mức đáp ứng hoàn toàn (CR), đáp ứng một phần (PR), tiến triển (PD) và ổn định (SD) [8].

Xử lý số liệu: Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0 (IBM corp, IL, Hoa Kỳ).

III. KẾT QUẢ

Có 46 bệnh nhân UTBMTBG (nam/nữ 39/7), tuổi trung bình $61,5 \pm 11,2$ tuổi, thỏa mãn tiêu chuẩn chọn bệnh. Số lần TACE trung bình là 1,6 (1-3 lần), thời gian theo dõi trung bình 223 ngày (42 - 723 ngày). Đường kính lớn nhất trung bình của khối u là 62mm (10 - 153 mm). Đa số tổn thương UTBMTBG là đa ổ (52,1%), chủ yếu ở gan phải (76,1%), 23,9% bệnh nhân có HKTCM. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (CR) và đáp ứng một phần (PR) cao trong 3 tháng sau TACE, giảm dần ở các thời điểm sau đó (**Hình 1, 2**).

Đánh giá đáp ứng điều trị ung thư biểu mô tế bào gan...

Bảng 1: Đánh giá đáp ứng sau TACE tại các thời điểm

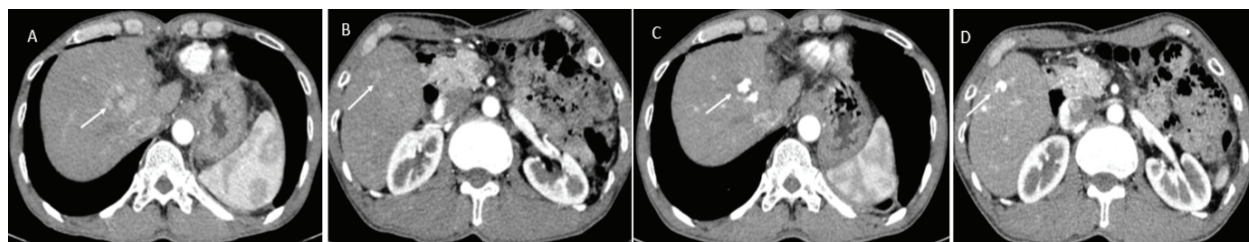
Đáp ứng	< 3 tháng (n, %)	3 - 6 tháng (n, %)	6 - 12 tháng (n, %)	> 12 tháng (n, %)
Tổn thương đích				
CR	14 (33,3)	7 (33,3)	6 (35,3)	4 (33,3)
PR	11 (26,2)	2 (9,6)	1 (5,9)	1 (8,4)
SD	10 (23,8)	5 (23,8)	5 (29,4)	3 (25)
PD	7 (16,7)	7 (33,3)	5 (29,4)	4 (33,3)
Đáp ứng chung				
CR	13 (31)	3 (14,3)	5 (29,4)	2 (16,7)
PR	10 (23,8)	2 (9,5)	1 (5,9)	1 (8,3)
SD	6 (14,2)	5 (23,8)	3 (17,6)	1 (8,3)
PD	13 (31)	11 (52,4)	8 (47,1)	8 (66,7)
Tổng	42 (100)	21 (100)	17 (100)	12 (100)

Tỉ lệ có đáp ứng với TACE (hoàn toàn hoặc một phần) đối với tổn thương đích và đáp ứng chung khá cao ở 3 tháng đầu (59,5% và 54,8%), có xu hướng giảm dần theo thời gian (41,7% và 25% sau 12 tháng). Ngược lại, tỉ lệ không đáp ứng (ổn định và tiến triển) tăng dần.

Bảng 2: Phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến sự tái phát u

Biến số	n	Đơn biến 95% CI	p*	Đa biến 95% CI	p*
AFP $\geq$ 400 ng/ml	41	1,24 (0,60 - 2,56)	0,56	-	-
Kiểu u	46	-	-	-	-
- U đơn ổ	17	-	-	-	-
- U đa ổ	24	1,56 (0,72 - 3,41)	0,26	-	-
- U dạng thâm nhiễm	5	3,05 (1,04 - 8,98)	0,04	1,77 (0,44 - 7,18)	0,42
Kích thước u	46	-	-	-	-
- $\leq$ 2cm	3	-	-	-	-
- 2 - 5cm	19	4,38 (0,56 - 34,46)	0,16	-	-
- 5 - 10cm	17	4,87 (0,62 - 38,20)	0,13	-	-
- > 10cm	7	12,05 (1,42 - 102,63)	0,02	5,97 (0,41 - 86,52)	0,19
Vị trí u ở cả 2 thùy	46	9,81 (2,60 - 37,10)	0,001	10,08 (2,21 - 46,00)	0,003
Số lần TACE > 2	46	1,24 (0,55 - 2,78)	0,51	-	-
HKTMC	46	-	-	-	-
- Không	35	-	-	-	-
- Hạ phân thùy	2	4,17 (0,92 - 18,90)	0,06	-	-
- Phân thùy	9	3,36 (1,45 - 7,76)	0,005	2,11 (0,47 - 9,47)	0,33
Thông động - tĩnh mạch	7	1,33 (0,46 - 3,83)	0,60	-	-

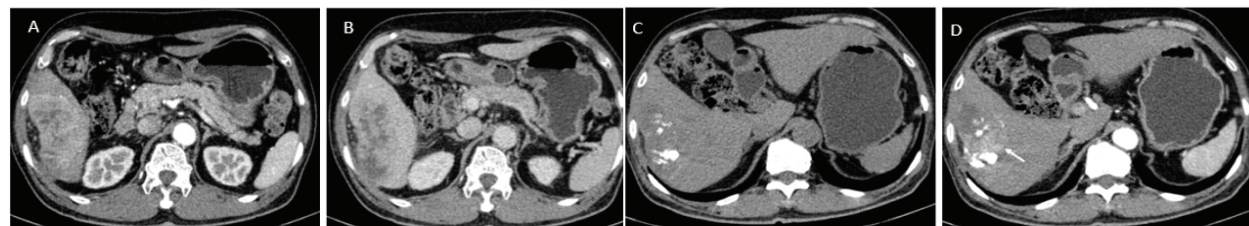
Trong phân tích đơn biến, u dạng thâm nhiễm, kích thước lớn > 10cm, phân bố ở cả hai thùy gan và HKTMC nhánh phân thùy là các yếu tố dự báo tái phát sau TACE. Tuy nhiên trong phân tích đa biến các đặc điểm trên, chỉ có u ở hai thùy có liên quan đến sự tái phát UTBMTBG (**Hình 3**).



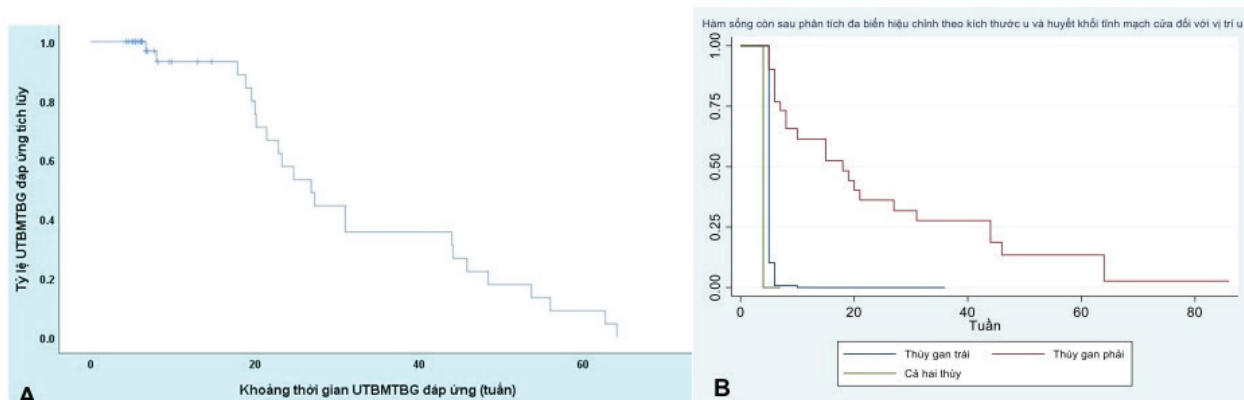
Hình 1: HCC đa ổ đáp ứng hoàn toàn (CR) 1 tháng sau TACE.

Hình A, B: Hai tổn thương đích ngấm thuốc thì động mạch trước điều trị.

Hình C, D: Tổn thương đích ngấm Lipiodol hoàn toàn, không thấy thành phần ngấm thuốc.



Hình 2: Đáp ứng một phần (PR) 1 tháng sau TACE. (A, B) Trước TACE: Khối u dạng thâm nhiễm ngấm thuốc mạnh thì động mạch và thải thuốc thì tĩnh mạch. (C) Thì không thuốc: Khối u bắt Lipiodol rải rác. (D) Thì động mạch: có phần u còn ngấm thuốc (mũi tên trắng).



Hình 3: Phương trình Kaplan - Meier thể hiện (A) tỉ lệ UTBMTBG đáp ứng theo thời gian và (B) vị trí của u là yếu tố tiên lượng tái phát sau TACE.

IV. BÀN LUẬN

Phần lớn HCC là đa ổ (52,1%), vị trí ở gan phải (76,1%) tương tự các nghiên cứu trước đây [9], [10]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã thực hiện nút mạch hóa chất cho những bệnh nhân ở giai đoạn sớm vì các lý do: (1) khối u ở vị trí khó tiếp cận trong phẫu thuật, (2) bệnh nhân có chống chỉ định phẫu thuật và (3) bệnh nhân từ chối phẫu thuật. Theo hướng dẫn thực hành của EASL 2018, nút mạch hoá chất có thể chỉ định cho UTBMTBG ở giai đoạn sớm. Trên thực tế, có khoảng 40% UTBMTBG ở giai đoạn sớm được chỉ định nút mạch hoá chất [3].

Chúng tôi nhận thấy tỷ lệ đáp ứng khác nhau giữa các nghiên cứu do sự không đồng nhất về cỡ mẫu, kích thước u, HKTMC, hoặc loại u, nồng độ AFP. So sánh với nghiên cứu của Vesselle G., tỷ lệ đáp ứng sớm 30 - 60 ngày sau DEB - TACE ở 172 bệnh nhân cao hơn của chúng tôi (36% đáp ứng hoàn toàn, 40% đáp ứng một phần, 17% ổn định và 7% tiến triển) vì kích thước u trung bình của tác giả nhỏ hơn 33,8mm (10 - 130). Đồng thời nghiên cứu này cũng chỉ ra có sự liên quan giữa kích thước u, vị trí u với đáp ứng sau điều

trị. $U < 5\text{cm}$, vị trí gan trái đáp ứng tốt hơn, u đáp ứng kém hơn khi ở vị trí HPT IV hoặc I, tương tự chúng tôi [11]. Diogiardi và cs tiến hành TACE cho 82 tổn thương UTBMTBG, trong đó 62 (56%) u đáp ứng hoàn toàn, 7 (8%) đáp ứng một phần, 27 (33%) ổn định và 2 (2%) tiến triển, tỷ lệ đáp ứng cao hơn chúng tôi vì kích thước u trung bình của đối tượng nghiên cứu nhỏ hơn ($2,7 \pm 1,5\text{cm}$) và huyết khối tĩnh mạch cửa chỉ có ở 2/50 bệnh nhân, loại trừ các u dạng thâm nhiễm [12]. Hơn nữa nhiều nghiên cứu kết luận rằng HKTMC, kích thước u, vị trí u, u dạng thâm nhiễm, AFP, số lần TACE... là những yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng ở bệnh nhân và là yếu tố tiên lượng thời gian sống. Thời gian sống của bệnh

nhân UTBMTBG có HKTMC thấp hơn nhóm không có huyết khối [13]. HKTMC thường được cân nhắc trong chỉ định TACE [14], tuy nhiên, theo những nghiên cứu gần đây cho kết quả rất khả quan đối với HKTMC nhánh hạ phân thùy và phân thùy [15]. Đối với những trường hợp này, chúng tôi nút mạch siêu chọn lọc nhằm hạn chế tối đa tổn thương nhu mô gan lành xung quanh.

V. KẾT LUẬN

TACE có hiệu quả kiểm soát u ngắn hạn khi đánh giá theo mRECIST. Kích thước u, u thâm nhiễm, vị trí u, huyết khối tĩnh mạch cửa là những yếu tố tiên lượng tái phát sau TACE. Theo dõi đáp ứng định kỳ sau TACE là rất quan trọng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018. 68: 723-750.
2. Sieghart W, Huckle F, Peck - Radosavljevic M. Transarterial chemoembolization: modalities, indication, and patient selection. *J Hepatol*. 2015. 62: 1187-95.
3. EASL. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018. 69: 182-236.
4. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002. 359: 1734-9.
5. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JF. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology*. 2016. 64: 106-16.
6. Ichikawa T, Machida N, Sasaki H, Tenmoku A, Kaneko H, Negishi R, et al. Early Prediction of the Outcome Using Tumor Markers and mRECIST in Unresectable Hepatocellular Carcinoma Patients Who Underwent Transarterial Chemoembolization. *Oncology*. 2016. 91: 317-330.
7. Gaba RC, Lokken RP, Hickey RM, Lipnik AJ, Lewandowski RJ, Salem R, et al. Quality Improvement Guidelines for Transarterial Chemoembolization and Embolization of Hepatic Malignancy. *J Vasc Interv Radiol*. 2017. 28: 1210-1223 e3.
8. Llovet JM, Lencioni R. mRECIST for HCC: Performance and novel refinements. *J Hepatol*. 2020. 72: 288-306.
9. Younes EH, Zahra HF, Soumaya BM, Maria L, Nada L, Hakima A, et al. Study of predictive factors of complete response after chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 162 patients. *Clin Exp Hepatol*. 2020. 6: 313-320.
10. Domaratius C, Settmacher U, Malessa C, Teichgraber U. Transarterial chemoembolization with drug - eluting beads in patients with hepatocellular carcinoma: response analysis with mRECIST. *Diagn Interv Radiol*. 2021. 27: 85-93.

11. Vesselle G., Quirier-Leleu C., Velasco S., Charier F., Silvain C., Boucebc S., et al. Predictive factors for complete response of chemoembolization with drug - eluting beads (DEB-TACE) for hepatocellular carcinoma. *Eur Radiol.* 2016. 26: 1640-1648.
12. Dioguardi Burgio M., Sartoris R., Libotean C., Zappa M., Sibert A., Vilgrain V., et al. Lipiodol retention pattern after TACE for HCC is a predictor for local progression in lesions with complete response. *Cancer Imaging.* 2019. 19: 75.
13. Wang CY, Li S. Clinical characteristics and prognosis of 2887 patients with hepatocellular carcinoma: A single center 14 years experience from China. *Medicine (Baltimore).* 2019. 98: e14070.
14. Jiang JF, Lao YC, Yuan BH, Yin J, Liu X, Chen L, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: advances and challenges. *Oncotarget.* 2017. 8: 33911-33921.
15. Cerrito L, Annicchiarico BE, Iezzi R, Gasbarrini A, Pompili M, Ponziani FR. Treatment of hepatocellular carcinoma in patients with portal vein tumor thrombosis: Beyond the known frontiers. *World J Gastroenterol.* 2019. 25: 4360-4382.