

KHẢO SÁT CHỈ SỐ HAP (HEPATOMA ARTERIAL EMBOLISATION PROGNOSTIC) Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN TRƯỚC NÚT MẠCH

NGUYỄN TRUNG HIẾU,
ĐẬU QUANG LIÊU, TRẦN NGỌC ÁNH
Trường Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Phương pháp nút động mạch gan bằng hóa chất (TACE) là biện pháp điều trị được lựa chọn ở 50 -60% bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) [7]. Chỉ số HAP được nhiều tác giả sử dụng tiên lượng các bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan trước nút mạch. Chúng tôi tiến hành khảo sát giá trị của chỉ số HAP trong tiên lượng bệnh nhân UTBMTBG trước nút mạch tại Việt Nam.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Hồi cứu ở 106 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào điều trị TACE tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 1 năm 2017 đến tháng 5 năm 2021.

Chỉ số HAP (Albumin, Bilirubin, AFP, kích thước khối u), ALBI được áp dụng cho từng bệnh nhân, tỉ lệ tử vong và thời gian sống thêm được theo dõi trong 52 tháng. Chỉ số HAP được phân thành 4 nhóm tiên lượng: HAP A (0 điểm), HAP B (1 điểm), HAP C (2 điểm), HAP D (>2 điểm).

Kết quả: Nghiên cứu gồm 106 bệnh nhân có tỉ lệ nam: nữ (10,8: 1) với độ tuổi trung bình là 62.8 ± 10.1 tuổi. Viêm gan virus B (75,5%) và Viêm gan virus C (7,5%). Tỷ lệ bệnh nhân chết là 0% trong 12 tháng đầu tiên ở nhóm HAP A. Tỷ lệ bệnh nhân chết sau 24 tháng của HAP C và HAP D lần lượt là: 41,7% và 45,8%. Thời gian sống thêm trung bình khác biệt có ý nghĩa thống kê ở từng nhóm HAP A (37.5 ± 1.2 tháng), HAP B (40.8 ± 2.9 tháng), HAP C (24.0 ± 2.5 tháng), HAP D (20.4 ± 4.1 tháng). Chỉ số HAP có giá trị tiên lượng cao hơn ALBI sau 6 và 52 tháng với AUROC tương ứng là 0.801 và 0.709.

Kết luận:

Chỉ số HAP là một chỉ số đơn giản, khách quan và có giá trị tiên lượng ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan trước TACE lần đầu tiên và chưa được điều trị trước đó.

Từ khóa: chỉ số HAP, ung thư biểu mô tế bào gan

SUMMARY

Predictive performance of the HAP score at patients with hepatocellular carcinoma following trans-arterial chemoembolisation (TACE)

Introduction: The Transarterial chemoembolization (TACE) is a popular choice (50 -60%). The HAP score has prognostic value in the group of HCC patients treated with TACE and never treated before.

Objective: Survey of HAP score in patients with hepatocellular carcinoma before TACE.

Materials and methods:

A retrospective review of 106 TACE-treated hepatocellular carcinoma patients at Hanoi Medical University Hospital from January 2017 to May 2021.

HAP index (Albumin, Bilirubin, AFP, tumor size), ALBI was applied to each patient, mortality rate and survival time were followed for 52 months. HAP index was classified into 4 prognostic groups: HAP A (0 points), HAP B (1 point), HAP C (2 points), HAP D (>2 points).

Results: We included 106 patients with a male:female ratio (10,8:1) with an average age of 62.8 ± 10.1 years. Hepatitis B (77,5%) and Hepatitis C (7,5%). The death rate was 0% in the first 12 months in the HAP A group. After 24 months mortality rate of HAP C and HAP D were: 41.7% and 45.8%, respectively. Mean survival time of each group HAP A (37.5 ± 1.2 months), HAP B (40.8 ± 2.9 months), HAP C (24.0 ± 2.5 months), HAP D (20.4 ± 4.1 month). After 6 months and 52 months the HAP index has a higher prognostic value with AUROC: 0,801 and 0,709.

Conclusions: The HAP score is a useful tool to predicts outcomes in patients with HCC undergoing TACE.

Keywords: HAP score, hepatocellular carcinoma

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Trung Hiếu
Email: nguyentrunghieus31101995@gmail.com
Ngày nhận: 26/5/2021
Ngày phản biện: 10/6/2021
Ngày duyệt bài: 12/6/2021

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là bệnh lý ung thư phổ biến trên thế giới. Bệnh gặp ở mọi quốc gia, mọi chủng tộc, nam mắc nhiều hơn nữ (gấp 2 -6 lần) [1,7]. 80% bệnh nhân UTBMTBG phát hiện ở giai đoạn trung gian theo phân loại Barcelona và các hướng dẫn điều trị hiện tại khuyến cáo rằng TACE là phương pháp điều trị ưu tiên ở nhóm bệnh nhân này [3].

Sự khác biệt lớn về tỷ lệ sống sót của bệnh nhân sau điều trị không chỉ phụ thuộc và tính chất của khối u bao gồm số lượng u, kích thước u và còn phụ thuộc vào chức năng gan. Việc đánh giá ban đầu và tiên lượng dựa vào tính chất khối u và chức năng gan rất cần thiết trong điều trị và quản lý bệnh nhân mắc ung thư biểu mô tế bào gan [1].

Hiện nay đã có rất nhiều hệ thống phân loại và tiên lượng ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát. Phổ biến nhất là 4 hệ thống: TNM (Tumor, node, metastasis), Okuda, BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) và CLIP (Cancer of Liver Italian program). Mỗi hệ thống phân loại và tiên lượng đều có ưu điểm và nhược điểm riêng [3]. Một hệ thống tính điểm gần đây là chỉ số HAP (Hepatoma Arterial Embolisation Prognostic) được đề xuất bởi tác giả Kadalayil và cộng sự năm 2013, dựa vào 4 giá trị là nồng độ Albumin huyết thanh (g/l), nồng độ Bilirubin huyết thanh (mmol/l), Alpha – fetoprotein (AFP ng/ml) và kích thước khối u (cm). Sau đó, các bệnh nhân được chia thành bốn phân nhóm (HAP A = 0 điểm đến HAP D ≥ 3 điểm). Đây là những chỉ số cơ bản và hoàn toàn khách quan ở mỗi bệnh nhân UTBMTBG nên dễ áp dụng và thực hiện ở các bệnh viện và các cơ sở y tế. Hiện nay, trên thế giới đã có một số nghiên cứu cho thấy ý nghĩa của chỉ số đơn giản này trong tiên lượng UTBMTBG, nhưng chủ yếu ở quần thể châu Âu với yếu tố nguy cơ chủ yếu là viêm gan virus C. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu giá trị của chỉ số HAP trong tiên lượng bệnh nhân UTBMTBG trước nút mạch tại Việt Nam, là nước có tỷ lệ viêm gan virus B cao.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu được thực hiện tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Chúng tôi thu thập 106 hồ sơ bệnh án của bệnh nhân nội trú tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 1 năm 2017 đến tháng 5 năm 2021 với chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Bộ Y tế năm 2020, được điều trị bằng

phương pháp TACE lần đầu tiên và chưa được điều trị trước đó.

Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát theo tiêu chuẩn Bộ Y Tế 2020[5].

Bệnh nhân có 1 trong 3 tiêu chuẩn sau:

1. Có bằng chứng giải phẫu bệnh ung thư tế bào gan nguyên phát.

2. Hình ảnh điển hình trên CT scan ổ bụng có cản quang hoặc cộng hưởng từ

(MRI) ổ bụng có cản từ và có AFP > 400ng/ml.

3. Hình ảnh điển hình trên CT scan ổ bụng có cản quang hoặc cộng hưởng từ (MRI) ổ bụng có cản từ và AFP tăng cao nhưng chưa đến 400 ng/ml ở người bệnh viêm gan B hoặc viêm gan C.

Bệnh nhân có chỉ định nút mạch hóa chất động mạch gan qua da (TACE) và chưa từng điều trị trước đó.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân được phát hiện mắc ung thư khác ngoài ung thư biểu mô tế bào gan.

- Bệnh nhân được sử dụng thuốc hoặc bệnh lý ảnh hưởng đến chỉ số Albumin và Bilirubin toàn phần (Truyền Albumin trong 20 ngày – theo thời gian bán thải của Albumin, sử dụng một số thuốc lợi mật như Questran hay acid mật trong thời gian 5 ngày trước đó...)

- Bệnh nhân không có đầy đủ xét nghiệm theo mẫu bệnh án nghiên cứu

2. Phương pháp nghiên cứu

Mô tả hồi cứu. Mẫu hồi cứu từ tháng 1 năm 2017 đến hết tháng 5 năm 2021

Chỉ số HAP (Hepatoma Arterial Embolisation Prognostic) được đề xuất bởi tác giả Kadalayil và cộng sự năm 2013 [4].

Thông số	0 điểm	1 điểm
Albumin huyết thanh (g/l)	≥ 35	< 35
Bilirubin huyết thanh (mmol/l)	≥ 17	< 17
AFP huyết thanh (ng/ml)	≤ 400	> 400
Kích thước khối u (cm)	≤ 7	> 7

HAP A: 0 điểm

HAP B: 1 điểm

HAP C: 2 điểm

HAP D: >2 điểm

Kích thước khối u: nếu có nhiều khối u thì kích thước khối u tính bằng kích thước khối u lớn nhất trên phim CT có cản quang hoặc MRI có thuốc cản từ.

Chỉ số ALBI:

Chỉ số PALBI được tính toán dựa trên 2 chỉ số: Albumin huyết thanh và Bilirubin toàn phần theo công thức[3].

Điểm ALBI = $(\log_{10} \text{bilirubin } [\mu\text{mol} / \text{L}] \times 0,66) + (\text{albumin } [\text{g} / \text{L}] \times -0,0852)$

Dựa vào PALBI, UTBMTBG được chia làm 3 nhóm:

ALBI - 1: $\leq -2,6$

ALBI - 2: $> -2,6$ đến $\leq -1,39$

ALBI - 3: $> -1,39$

3. Phương pháp phân tích số liệu

Phân tích thời gian sống thêm của từng nhóm trong phân loại chỉ số HAP bằng phương pháp log – rank của kiểm định Kaplan Meier.

Sử dụng đường cong ROC và diện tích dưới đường cong AUC để so sánh tiên lượng sống sót giữa các chỉ số và thang điểm.

Số liệu đều được làm sạch và xử lý bằng phần mềm SPSS.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tỉ lệ nam: nữ (10,8: 1) với độ tuổi trung bình là $62,8 \pm 10,1$ tuổi. Sớm nhất là 38 tuổi. Muộn nhất là 84 tuổi.

Yếu tố nguy cơ mắc Viêm gan B (75,5 %) là cao nhất, Viêm gan C (7,5%).

Bảng 1: Tỉ lệ từng nhóm phân loại chỉ số HAP của nhóm nghiên cứu:

	Số lượng bệnh nhân	Tỉ lệ (%)
HAP A	19	17,9%
HAP B	41	38,7%
HAP C	31	29,2%
HAP D	15	14,2%

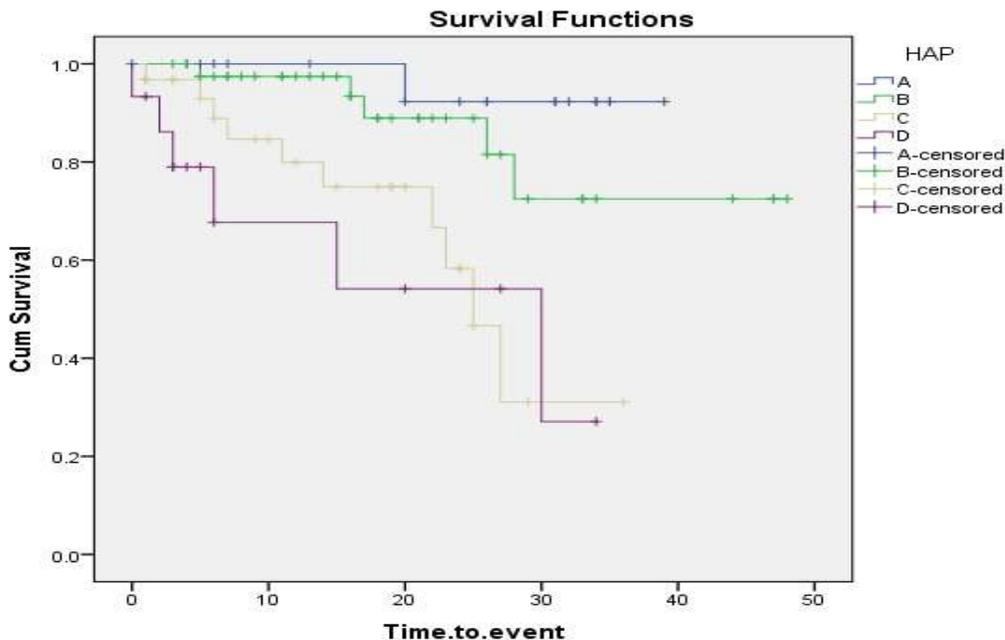
Tỉ lệ bệnh nhân thuộc nhóm HAP B, HAP C chiếm tỉ lệ cao nhất là 38,7% và 29,2%. Tỉ lệ bệnh nhân thuộc nhóm HAP A và HAP D ít hơn lần lượt là 17,9% và 14,2%.

Bảng 2 Tỷ lệ tử vong sau 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng, 36 tháng và thời gian sống thêm trung bình theo phân nhóm HAP

HAP	6 tháng		12 tháng		24 tháng		36 tháng		Thời gian sống thêm trung bình
	N	OS (%)	N	OS (%)	N	OS (%)	N	OS (%)	
A	0	0%	0	0%	1	7,7%	1	7,7%	$37,5 \pm 1,2$ tháng
B	1	2,6%	1	2,6%	3	11,1%	5	17,5%	$40,8 \pm 2,9$ tháng
C	3	11,1%	5	20,1%	8	41,7%	10	68,9%	$24,0 \pm 2,5$ tháng
D	4	33,3%	4	33,3%	5	45,8%	6	72,9%	$20,4 \pm 4,1$ tháng

Overall Comparisons			
	Chi-Square	Df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	17.863	3	.000

Test of equality of survival distributions for the different levels of HAP.



Tỉ lệ tử vong của nhóm HAP A sau 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng, 32 tháng lần lượt là: 0%; 0%; 7,7%; 7,7%.

Tỉ lệ tử vong của nhóm HAP B sau 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng, 32 tháng lần lượt là: 2,6%; 2,6%; 11,1%; 17,5%.

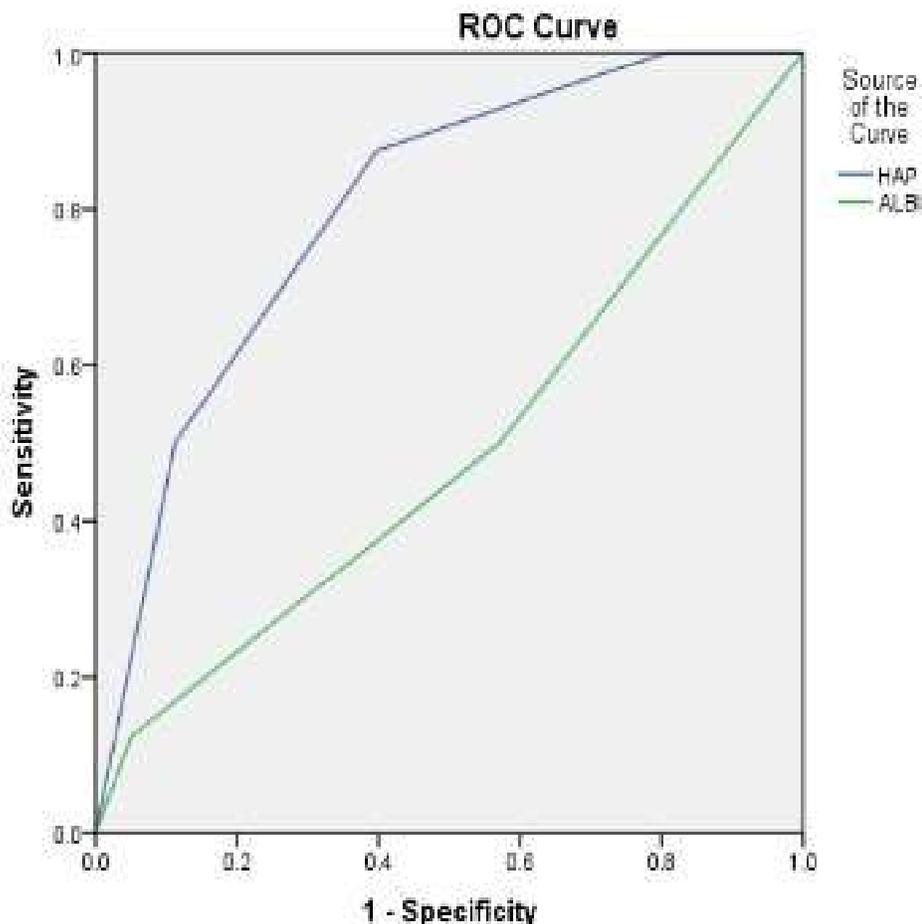
Tỉ lệ tử vong của nhóm HAP C sau 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng, 32 tháng lần lượt là: 11,1%; 20,1%; 41,7%; 68,9%.

Tỉ lệ tử vong của nhóm HAP D sau 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng, 32 tháng lần lượt là: 33,33%; 33,33%; 45,8%; 72,9%.

Thời gian sống thêm trung bình khác biệt có ý nghĩa thống kê ở từng nhóm HAP A (37.5 ± 1.2 tháng), HAP B (40.8 ± 2.9 tháng), HAP C (24.0 ± 2.5 tháng), HAP D (20.4 ± 4.1 tháng). Có sự khác biệt giữa thời gian sống thêm trung bình giữa các nhóm với $p < 0,001$

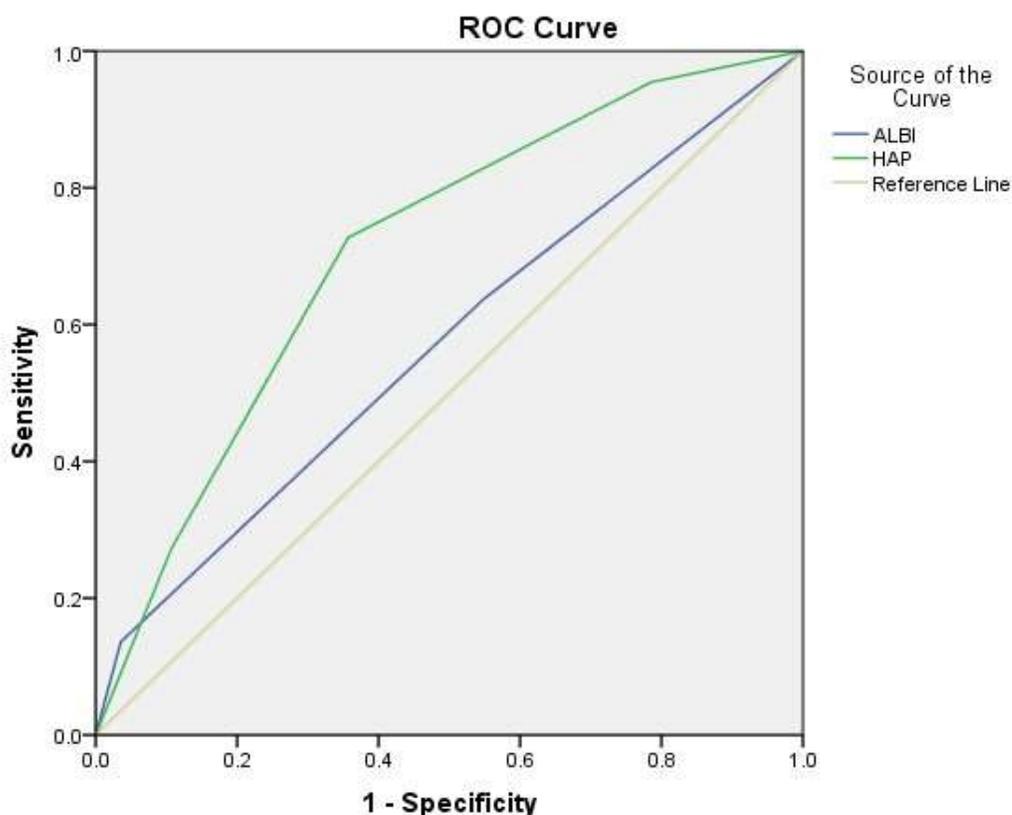
Bảng 3: So sánh tiên lượng tử vong sau 6 tháng và 52 tháng của chỉ số HAP và ALBI

Chỉ số	Diện tích dưới đường cong	
	6 tháng	52 tháng
HAP	0,801	0,709
ALBI	0,487	0,57



Đường cong ROC của chỉ số HAP và ALBI trong tiên lượng tử vong sau 6 tháng của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan

Diện tích dưới đường cong ROC của chỉ số HAP và ALBI trong tiên lượng tử vong sau 6 tháng của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan lần lượt là: HAP (AUC: 0,801), ALBI (AUC: 0,487)



Diagonal segments are produced by ties.

Đường cong ROC của chỉ số HAP và ALBI trong tiên lượng tử vong sau 52 tháng của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan

Diện tích dưới đường cong ROC của chỉ số HAP và ALBI trong tiên lượng tử vong sau 52 tháng của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan lần lượt là: HAP (AUC: 0,709), ALBI (AUC: 0,57).

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi: Tỷ lệ mắc ung thư biểu mô tế bào gan của bệnh nhân nam nhiều hơn bệnh nhân nữ với tỉ lệ nam/nữ là 10,8: 1. Kết quả này tương tự với hầu hết các nghiên cứu ở Việt Nam và trên thế giới [7]. Yếu tố nguy cơ mắc Viêm gan B (75,5 %) là cao nhất, Viêm gan C (7,5%), điều này phù hợp với tình hình dịch tễ viêm gan virus B ở Việt Nam.

Độ tuổi trung bình là 62.8 ± 10.1 tuổi. Sớm nhất là 38 tuổi. Muộn nhất là 84 tuổi.

Có sự tương đồng với nghiên cứu của tác giả Kadalayil – 2013 trên 129 bệnh nhân tại Bệnh viện Đại học Birmingham (Anh). Tuổi trung bình phát hiện bệnh trong nghiên cứu này là 64

tuổi. Nghiên cứu của tác giả Estefanía Liza Baca – 2018 trên 54 bệnh nhân tại Bệnh viện Quốc gia Edgardo Rebagliati Martins cũng cho thấy sự khác biệt, với độ tuổi trung bình phát hiện bệnh là $67,7 \pm 9,9$ tuổi [4,6].

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận sau 12 tháng tỷ lệ tử vong của các bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan được điều trị bằng phương pháp TACE phân nhóm HAP A là 0%. Thời gian sống thêm trung bình của các phân nhóm HAP A, HAP B, HAP C, HAP D lần lượt là 37.5 ± 1.2 tháng; 40.8 ± 2.9 tháng; 24.0 ± 2.5 tháng; 20.4 ± 4.1 tháng. Có sự khác biệt về thời gian sống thêm trung bình giữa các phân nhóm với $p < 0,001$. Nghiên cứu của tác giả Kadalayil – 2013 tại Bệnh viện Đại học Birmingham trên 129 bệnh nhân cũng cho kết quả tương tự. Thời gian sống thêm trung bình của các nhóm HAP A, HAP B, HAP C, HAP D lần lượt là 27,6 tháng; 18,5

tháng; 9,0 tháng; 3,6 tháng^[4]. Ngoài ra, nghiên cứu của tác giả Estefanía Liza Baca – 2018 tại Bệnh viện Quốc gia Edgardo Rebagliati Martins trên 54 bệnh nhân cũng ghi nhận có sự khác biệt về thời gian sống thêm trung bình giữa các nhóm HAP A, HAP B, HAP C, HAP D tương ứng là: 32,8 ± 6,5 tháng; 24,9 ± 14,8 tháng; 13,9 ± 5,2 tháng; 14 ± 6,6 tháng.

Khảo sát chỉ số HAP với chỉ số ALBI trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có chỉ định nút mạch, chúng tôi nhận thấy chỉ số HAP có giá trị cao hơn trong dự báo khả năng tử vong. Diện tích dưới đường cong AUROC của chỉ số HAP và ALBI trong tiên lượng tử vong sau 6 tháng của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan lần lượt là 0,801 và 0,487. Diện tích dưới đường cong AUROC của chỉ số HAP và ALBI trong tiên lượng tử vong sau 52 tháng của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan lần lượt là: 0,709 và 0,57. Nghiên cứu của tác giả Apichat Kaewdech - 2021 trên 716 bệnh nhân tại Bệnh viện Songklanag me cũng cho kết quả tương tự: Diện tích dưới đường cong AUROC của chỉ số HAP và ALBI trong tiên lượng tử vong sau 1 năm của nhóm bệnh nhân UTBMTBG nút mạch lần lượt là: 0,696, và 0,622^[8].

Chỉ số ALBI thể hiện khả năng phân loại bệnh nhân dựa vào chức năng gan, bao gồm 2 thông số cơ bản là Albumin huyết thanh (g/l) và Bilirubin huyết thanh (mmol/l). Trong khi chỉ số HAP có thêm các chỉ số khác về đặc điểm liên quan đến khối u: AFP (ng/ml) và kích thước khối u (cm). AUROC của chỉ số HAP cao hơn ALBI khi dự báo khả năng tử vong càng khẳng định tính phức tạp và đa dạng của việc tiên lượng bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan. Ung thư

biểu mô tế bào gan là một bệnh lý ung thư được tiên lượng không chỉ dựa và đặc điểm khối u như các loại ung thư thường gặp mà còn cần nhắc về yếu tố chức năng gan. Chỉ số HAP là một chỉ số đơn giản, khách quan bao gồm cả 2 yếu tố đó, có thể bước đầu giúp các bác sĩ lâm sàng áp dụng để phân tầng bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có chỉ định TACE và chưa được điều trị trước đó.

KẾT LUẬN

Chỉ số HAP là một chỉ số đơn giản, khách quan, dễ áp dụng và có giá trị tiên lượng đối với bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan trước TACE.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **J M Llovet**, et al. Seminar in Liver Disease. 1999; 19 (3): 329-338
2. **Galle PR**, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. Vol 69, issue 1, P182 – 236
3. **Omar Elshaarawy**, et al. Intermediate stage hepatocellular carcinoma: a summary review. J Hepatocell Carcinoma. 2019
4. **Kadalayil L**, et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer. Ann Oncol. 2013; 24(10): 2565-2570.
5. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan. Bộ y tế. 2020
6. **Estefanía Liza Baca**, et al. HAP score as prognostic factor of hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization in a Latin American center. July 19, 2020.
7. **Josep M. Llovet**, et al. Hepatocellular carcinoma. Nature. January 2021
8. **Apichat Kaewdech**, et al. Clinical and Translational Gastroenterology. Feb 2021

NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG QUY TRÌNH BÀO CHẾ VIÊN NANG CỨNG “GIÁNG CHỈ TIÊU KHÁT LINH”

VŨ VIỆT HẰNG, ĐẶNG TRÚC QUỲNH
Trường Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Viên nang “Giáng chỉ tiêu khát linh” được nghiên cứu bào chế dựa trên cơ sở bài thuốc nghiên cứu phương “Giáng chỉ thang” gia giảm^[1]. Bài thuốc nghiên cứu phương “Giáng chỉ thang” được trích từ cuốn “Thiên gia diệu phương”^[1], thành phần gồm: Đan sâm, hoàng tinh, hà thủ ô

Chịu trách nhiệm: Vũ Việt Hằng
Email: vhangyhct@gmail.com
Ngày nhận: 28/5/2021
Ngày phản biện: 10/6/2021
Ngày duyệt bài: 12/6/2021