

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

===*===**

MAI HỒNG SƠN

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM HÌNH ẢNH VÀ GIÁ TRỊ
CỦA SPECT/CT ^{99m}Tc -MAA TRONG TẮC MẠCH XẠ TRỊ
BẰNG HẠT VI CẦU RESIN GẮN YTTRIUM-90
Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Hà Nội - 2021

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

===*===**

MAI HỒNG SƠN

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM HÌNH ẢNH VÀ GIÁ TRỊ
CỦA SPECT/CT ^{99m}Tc -MAA TRONG TẮC MẠCH XẠ TRỊ
BẰNG HẠT VI CẦU RESIN GẮN YTTRIUM-90
Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN**

Chuyên ngành: Chẩn đoán hình ảnh

Mã số: 62.72.01.66

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Hướng dẫn khoa học:

1. GS. TS. MAI HỒNG BÀNG

2. PGS. TS. LÊ NGỌC HÀ

Hà Nội - 2021

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban Giám đốc, Phòng Sau đại học, Bộ môn Chẩn đoán hình ảnh, Khoa Y học hạt nhân, Khoa Nội tiêu hóa, Khoa Can thiệp mạch, Khoa Chẩn đoán hình ảnh – Viện nghiên cứu Khoa học Y Dược lâm sàng 108 đã dành cho tôi sự giúp đỡ tận tình trong thời gian học tập và nghiên cứu.

Tôi xin chân thành cảm ơn các thầy cô trong hội đồng chấm luận án các cấp đã đóng góp những ý kiến sâu sắc, tỷ mỉ, cụ thể cho bản luận án của tôi được ngày càng hoàn thiện.

Đặc biệt, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc và sự kính trọng tới *GS. TS Mai Hồng Bằng, PGS. TS Lê Ngọc Hà* – hai người thầy đã tận tâm giúp đỡ, chỉ bảo đóng góp cho tôi những ý kiến quý báu từ khi xây dựng đề cương đến khi hoàn thành luận án.

Tôi xin cảm ơn tất cả những người bệnh đã gửi gắm lòng tin đối với đội ngũ thầy thuốc chúng tôi. Những người bệnh vừa là đối tượng, mục tiêu và là động lực cho mọi nghiên cứu của y học.

Cuối cùng, tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc tới gia đình, người thân và bạn bè đã luôn dành cho tôi sự động viên giúp đỡ trong quá trình thực hiện đề tài nghiên cứu.

Hà Nội, tháng năm 2021

Mai Hồng Sơn

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, kết quả nghiên cứu trong đề tài này là trung thực, không sao chép và chưa từng được công bố trong bất cứ công trình nào khác.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2021

Tác giả luận án

Mai Hồng Sơn

MỤC LỤC

Lời cam đoan

Mục lục

Các chữ viết tắt

Danh mục bảng

Danh mục biểu đồ

Danh mục hình

ĐẶT VẤN ĐỀ 1

Chương 1. TỔNG QUAN 3

1.1. KHÁI QUÁT VỀ CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ UBTG NGUYÊN

 PHÁT 3

 1.1.1. Chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan 3

 1.1.2. Đánh giá giai đoạn UBTG 6

 1.1.3. Các phương pháp điều trị ung thư gan 7

1.2. TẮC MẠCH XẠ TRỊ VỚI YTTRIUM-90 (^{90}Y) TRONG ĐIỀU TRỊ

 UBTG 10

 1.2.1. Nguyên lý điều trị của ^{90}Y trong ung thư gan 10

 1.2.2. Chỉ định điều trị tắc mạch xạ trị 13

 1.2.3. Các bước điều trị tắc mạch xạ trị (TARE) 15

 1.2.4. Đánh giá đáp ứng điều trị ung thư gan 17

 1.2.5. Tai biến và biến chứng của kỹ thuật tắc mạch xạ trị 18

 1.2.6. Hiệu quả tắc mạch xạ trị trong điều trị ung thư gan 19

1.3. VAI TRÒ CỦA XẠ HÌNH $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA TRONG LẬP KẾ HOẠCH

 ĐIỀU TRỊ 21

 1.3.1. Nguyên lý 21

 1.3.2. Mục đích và các bước lập kế hoạch điều trị trên xạ hình $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -

 MAA 23

1.3.3. Các phương pháp tính liều điều trị hạt vi cầu resin gắn ^{90}Y	29
1.3.4. Vai trò của $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - MAA SPECT/CT và các thông số lập kế hoạch điều trị TARE trong tiên lượng đáp ứng và thời gian sống thêm .32	
1.4. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU VỀ XẠ HÌNH $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA TRONG LẬP KẾ HOẠCH TẮC MẠCH XẠ TRỊ VỚI HẠT VI CẦU GẮN ^{90}Y ...	35
1.4.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới	35
1.4.2. Tình hình nghiên cứu tại Việt Nam	37
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	39
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	39
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân vào nghiên cứu (theo hướng dẫn của hội Gan mật Châu Âu 2017):	39
Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân vào nghiên cứu (cho mục tiêu nghiên cứu 1).....	39
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân khỏi nghiên cứu (tham khảo hướng dẫn của hội Gan mật Châu Âu 2017)	40
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	41
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:	41
2.2.2. Tính cỡ mẫu:	41
2.2.3. Các bước tiến hành :	41
2.3. XỬ LÝ SỐ LIỆU	52
2.4. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU	53
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	55
3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU	55
3.2. ĐẶC ĐIỂM HÌNH ẢNH CỦA $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA PLANAR VÀ SPECT/CT	58
3.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA CÁC THÔNG SỐ TRÊN XẠ HÌNH $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - MAA PLANAR VÀ SPECT/CT TRONG ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG KHỐI U.....	72

Chương 4. BÀN LUẬN	86
4.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN TRONG NGHIÊN CỨU	86
4.4.1. Đặc điểm tuổi, giới tính	86
4.1.2. Các yếu tố nguy cơ, tình trạng xơ gan, giai đoạn bệnh theo BCLC	86
4.2. ĐẶC ĐIỂM HÌNH ẢNH KHỐI U GAN TRƯỚC ĐIỀU TRỊ	88
4.3. ĐẶC ĐIỂM HÌNH ẢNH ^{99m} Tc-MAA PLANAR VÀ SPECT/CT	90
4.3.1. Đặc điểm hình ảnh khối u trên SPECT/CT đối chiếu với planar ..	90
4.3.2. Phát hiện shunt ngoài gan	93
4.4. ĐẶC ĐIỂM CÁC THÔNG SỐ LẬP KẾ HOẠCH ĐIỀU TRỊ TRÊN XẠ HÌNH ^{99m} Tc-MAA	94
4.4.1. Shunt gan – phổi	94
4.4.2. Chỉ số TNr	96
4.4.3. Ước tính liều chiếu vào khối u (Dtumor), gan lành (Dliver) và phổi (Dlung).....	100
4.4.4. Vai trò của ^{99m} Tc MAA SPECT/CT trong chỉ định điều trị hạt vi cầu.....	104
4.5. ĐÁP ỨNG KHỐI U	105
4.6. MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐÁP ỨNG KHỐI U VÀ CÁC ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG	106
4.6.1. Mối liên quan giữa đáp ứng khối u và giai đoạn BCLC	106
4.6.2. Mối liên quan giữa đáp ứng khối u, số nhánh động mạch nuôi khối u được điều trị.....	108
4.6.3. Mối liên quan giữa đáp ứng khối u và huyết khối tĩnh mạch cửa tăng hoạt tính phóng xạ trên ^{99m} Tc-MAA	109
4.7. ĐÁP ỨNG KHỐI U VÀ ĐẶC ĐIỂM HÌNH ẢNH KHỐI U TRÊN PLANAR VÀ SPECT/CT	111

4.8. ĐÁP ỨNG KHỐI U VÀ CÁC THÔNG SỐ LẬP KẾ HOẠCH ĐIỀU	
TRỊ TRÊN PLANAR VÀ SPECT/CT	113
4.8.1. Mối liên hệ giữa đáp ứng khối u và thể tích.....	113
4.8.2. Mối liên hệ giữa đáp ứng khối u và chỉ số TNr planar và	
SPECT/CT	114
4.8.3. Mối liên hệ giữa đáp ứng khối u và chỉ số Dtumor planar &	
SPECT/CT	115
4.9. GIÁ TRỊ DỰ BÁO ĐÁP ỨNG KHỐI U CỦA CHỈ SỐ LẬP KẾ	
HOẠCH ĐIỀU TRỊ TRÊN PLANAR VÀ SPECT/CT	118
4.10. BIẾN CHỨNG SAU ĐIỀU TRỊ.....	120
4.11. HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU	121
KẾT LUẬN	122
KIẾN NGHỊ	124
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC	125
ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN	125
TÀI LIỆU THAM KHẢO.....	126
HỒ SƠ BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU	147
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

2D	2 Dimesional (hình hai chiều)
3D	3 Dimensional (hình ba chiều)
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate aminotransferase
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases (hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ)
AFP	Alpha fetoprotein
ALTMC	Áp lực tĩnh mạch cửa
APASL	Asian Pacific Association for the Study of the Liver (Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Châu Á - Thái Bình Dương)
ATBX	An toàn bức xạ
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer (phân loại Barcelona)
BN	Bệnh nhân
BSA	Body surface area (diện tích bề mặt cơ thể)
CEA	Carcinoembryonic antigen
CI	Confidence interval (khoảng tin cậy)
CLIP	Cancer of the Liver Italian Program (chương trình ung thư gan Italy)
CR	Complete response (đáp ứng hoàn toàn)
CT	Computed tomography (cắt lớp vi tính)
CUPI	Chinese University Prognostic Index
DC beads	Hạt vi cầu tải hóa chất
DCP	Des Gamma Carboxy Prothrombin
Dliver	Dosimetry to liver (liều chiếu vào gan)
Dlung	Dosimetry to lung (liều chiếu vào phổi)
DSA	Digital Subtraction Angiography (chụp mạch số hóa)
Dtumor	Dosimetry to tumor (liều chiếu vào u)

EASL	European Association for the study of the Liver (hiệp hội gan mật Châu Âu)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (điểm toàn trạng)
HTPX	Hoạt tính phóng xạ
JIS	Japanese Integrated Staging
LSF	Lung shunt fraction (luồng thông gan – phổi)
MAA	Macro aggregated albumin
MIRD	Medical internal radiation dosimetry (liều chiếu trong)
mRECIST	Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (cải biên tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng u đặc)
MRI	Magnetic resonance imaging (hình ảnh cộng hưởng từ)
PD	Progressive disease (bệnh tiến triển)
PEIT	Percutaneous ethanol injection therapy (tiêm cồn etanol qua da)
PET	Positron emission tomography (Chụp cắt lớp positron)
PP	Partition model (phương pháp tính liều từng phần)
PR	Partial response (đáp ứng một phần)
RFA	Radiofrequency ablation (Đốt nhiệt bằng sóng cao tần)
RILD	Radiation induced liver disease (viêm gan do tia xạ)
ROI	Region of interest (vùng quan tâm)
RR	Relative risk (tỷ suất chênh)
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy (xạ trị lập thể định vị thân)
SD	Standard deviation (độ lệch chuẩn)
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography (Chụp cắt lớp đơn photon)
TAC	Transarterial chemotherapy (hóa trị qua đường động mạch)
TACE	Transarterial chemoembolization (hóa tắc mạch)
TAE	Transarterial embolization (tắc mạch)
TARE	Transarterial Radioembolization (tắc mạch xạ trị)

TMC	Tĩnh mạch cửa
TNF	Tumor necrosis factor (yếu tố hoại tử trong u)
TNr	Tumor normal liver ratio (chỉ số TN)
TOCE	Transarterial oily chemoembolization (tắc mạch hóa dầu)
UBTG	Ung thư biểu mô tế bào gan
VEGF	Vascular endothelial growth factor (yếu tố tăng trưởng nội mạch)
WHO	World Health Organization (tổ chức y tế thế giới)

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Đánh giá đáp ứng điều trị theo mRECIST [61, 62]	18
Bảng 1.2. Ưu và nhược điểm của phương pháp tính liều BSA[79]	30
Bảng 1.3. Ưu và nhược điểm của phương pháp tính liều từng phần (partition model) [79]	32
Bảng 2.1. Đánh giá đáp ứng điều trị khối u theo mRECIST [62]	49
Bảng 2.2. Phân chia giai đoạn theo Barcelona [22]	50
Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi và giới tính của bệnh nhân nghiên cứu.....	55
Bảng 3.2. Một số đặc điểm lâm sàng, giai đoạn bệnh Barcelona và các phương pháp điều trị.....	56
Bảng 3.3. Một số xét nghiệm cận lâm sàng.....	57
Bảng 3.4. Đặc điểm hình ảnh khối u gan trước điều trị.....	57
Bảng 3.5. So sánh đặc điểm hình ảnh khối u và huyết khối trên ^{99m}Tc - MAA SPECT/CT và planar	58
Bảng 3.6. So sánh các ngưỡng shunt gan-phổi trên ^{99m}Tc MAA SPECT/CT và planar	59
Bảng 3.7. So sánh các ngưỡng tỉ số TNr ước tính trên hình ảnh ^{99m}Tc MAA SPECT/CT và planar	61
Bảng 3.8. So sánh TNr của khối u có thể tích khác nhau trên hình ảnh ^{99m}Tc - MAA planar và SPECT/CT	63
Bảng 3.9. Liều chiếu vào khối u ước tính được trên hình ảnh ^{99m}Tc -MAA planar và SPECT/CT	67
Bảng 3.10. So sánh liều chiếu tại khối u với thể tích u khác nhau trên hình ảnh ^{99m}Tc -MAA planar và SPECT/CT.....	70
Bảng 3.11. So sánh liều chiếu vào phổi và gan lành trên hình ảnh ^{99m}Tc -MAA planar và SPECT/CT	71
Bảng 3.12. Một số đặc lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân điều trị TARE	72
Bảng 3.13. Đặc điểm đáp ứng khối u	73
Bảng 3.14. Hoạt độ phóng xạ ^{90}Y ở bệnh nhân được điều trị	73

Bảng 3.15. Mối liên quan giữa giai đoạn bệnh theo BCLC và tỷ lệ đáp ứng khối u	74
Bảng 3.16. Mối liên quan giữa số nhánh động mạch nuôi khối u được điều trị trên ^{99m}Tc MAA- SPECT/CT và đáp ứng khối u	75
Bảng 3.17. Mối liên quan giữa đặc điểm phân bố phóng xạ tại khối u trên hình ảnh ^{99m}Tc -MAA planar, SPECT/CT với đáp ứng điều trị.....	75
Bảng 3.18. Mối liên quan giữa hoại tử của khối u trên hình ảnh ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT, planar với đáp ứng điều trị	76
Bảng 3.19. Mối liên quan giữa huyết khối tăng hoạt tính phóng xạ trên SPECT/CT và đáp ứng điều trị.....	77
Bảng 3.20. Mối liên quan giữa thể tích khối u và đáp ứng khối u	77
Bảng 3.21. Liều chiếu vào khối u trên planar và giá trị dự báo đáp ứng điều trị.....	82
Bảng 3.22. Liều chiếu vào khối u trên SPECT/CT và giá trị dự báo đáp ứng khối u	82
Bảng 3.23. Phân tích đa biến một số đặc điểm hình ảnh và thông số lập kế hoạch điều trị trên ^{99m}Tc -MAA planar dự báo đáp ứng khối u	85
Bảng 3.24. Phân tích đa biến một số đặc điểm hình ảnh và thông số lập kế hoạch điều trị trên ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT dự báo đáp ứng khối u	85
Bảng 4.1. Tỷ lệ (%) phát hiện tăng hoạt tính phóng xạ tại huyết khối.....	93
Bảng 4.2. Vị trí, tần suất shunt ngoài gan trong ổ bụng hay gập	94
Bảng 4.3. Các phương pháp và hình ảnh ứng dụng để ước tính TNR.....	98
Bảng 4.4. Ngưỡng Dtumor tối thiểu tăng hoạt tính phóng xạ vào khối u	103
Bảng 4.5. Kết quả đánh giá đáp ứng khối u ở một số nghiên cứu gần đây ..	107
Bảng 4.6. Mối liên quan giữa đặc điểm tăng hoạt tính phóng xạ ^{99m}Tc -MAA và đáp ứng khối u	113
Bảng 4.7. Mối liên quan giữa Dtumor và đáp ứng điều trị ở các nghiên cứu	116
Bảng 4.8. Dtumor và độ nhạy, độ đặc hiệu trong dự báo đáp ứng điều trị ..	118

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Một số triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu	56
Biểu đồ 3.2.	So sánh shunt gan-phổi (LSF) trên hình ảnh ^{99m}Tc MAA planar và SPECT/CT	59
Biểu đồ 3.3.	So sánh TNr trên hình ảnh ^{99m}Tc MAA planar và SPECT/CT	61
Biểu đồ 3.4.	Mối tương quan r giữa chỉ số TNr trên ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT (A) và planar (B) và thể tích khối u.	63
Biểu đồ 3.5.	So sánh chỉ số TNr của khối UBTG phân bố phóng xạ đều và không đều trên ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT và planar	64
Biểu đồ 3.6.	So sánh chỉ số TNr của khối u hoại tử và u không hoại tử trên ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT và planar	65
Biểu đồ 3.7.	So sánh liều chiếu vào khối u ước tính được trên hình ảnh ^{99m}Tc -MAA planar và SPECT/CT	67
Biểu đồ 3.8.	So sánh chỉ số Dtumor của khối u phân bố phóng xạ đều và không đều trên ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT và planar	68
Biểu đồ 3.9.	So sánh Dtumor của khối u hoại tử và không hoại tử trên hình ảnh ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT và planar.....	69
Biểu đồ 3.10.	Mối tương quan tuyến tính giữa Dtumor và thể tích khối u trên hình ảnh ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT (A) và planar (B).....	70
Biểu đồ 3.11.	Tác dụng phụ và tử vong trong thời gian theo dõi.....	74
Biểu đồ 3.12.	So sánh thể tích khối u được điều trị ở bệnh nhân đáp ứng và không đáp ứng.	78
Biểu đồ 3.13.	So sánh TNr trên hình ảnh ^{99m}Tc -MAA planar và SPECT/CT của nhóm đáp ứng và không đáp ứng điều trị.	79
Biểu đồ 3.14.	So sánh Dtumor trên hình ảnh planar và SPECT/CT của nhóm đáp ứng và không đáp ứng.	80
Biểu đồ 3.15.	Đường cong ROC biểu hiện giá trị của Dtumor ước tính trên ^{99m}Tc -MAA planar, SPECT/CT trong dự báo đáp ứng khối u.	81

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Sơ đồ hướng dẫn chẩn đoán UBTG.....	5
Hình 1.2. Sơ đồ phân chia giai đoạn UBTG theo hệ thống Barcelona và chiến thuật điều trị	6
Hình 1.3. Nguyên lý điều trị của hạt vi cầu resin gắn ^{90}Y	10
Hình 1.4. Hạt và bình chứa TheraSpheres.....	13
Hình 1.5. Hạt SIR-Spheres và bình chứa.....	13
Hình 1.6. Quy trình điều trị hạt vi cầu gắn ^{90}Y	15
Hình 1.7. Sự khác biệt giữa mRECIST và RECIST trong cách đo tổn thương đích ở gan.....	18
Hình 1.8. Hình ảnh $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA planar 2D và cắt lớp SPECT/CT.....	22
Hình 1.9. Đặc điểm phân bố phóng xạ của khối u	25
Hình 1.10. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ – MAA SPECT/CT phát hiện shunt ngoài gan.....	28
Hình 1.11. Ước tính chỉ số TNr ở bệnh nhân có nhiều khối u cần điều trị	29
Hình 1.12. Mô hình tính dự tính liều chiếu (Gy) vào từng cơ quan.....	32
Hình 2.1. Sơ đồ các bước tiến hành trong nghiên cứu	41
Hình 2.2. Lập kế hoạch điều trị trên hình ảnh $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT	46
Hình 2.3. Bơm hạt vi cầu gắn ^{90}Y	48
Hình 3.1. Shunt gan – phổi trên hình ảnh $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA planar và SPECT/CT	60
Hình 3.2. Lập kế hoạch điều trị hạt vi cầu resin gắn ^{90}Y cho một khối UBTG có hai nhánh nuôi trên $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT	62
Hình 3.3. Lập kế hoạch điều trị ở khối UBTG có hoại tử trên hình ảnh $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - MAA SPECT/CT.....	66
Hình 3.4. Vai trò của $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT trong chỉ định điều trị ^{90}Y	71
Hình 3.5. Hình ảnh đáp ứng hoàn toàn sau điều trị.....	83
Hình 3.6. Đáp ứng một phần sau điều trị.....	84

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo thống kê của Tổ chức ung thư toàn cầu (Globocan) năm 2020, tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong do ung thư biểu mô tế bào gan (UBTG) nguyên phát ở Việt Nam đứng hàng thứ 2 trên thế giới [1]. Tuy nhiên, ở thời điểm phát hiện bệnh, có tới 70% bệnh nhân ung thư gan đã ở giai đoạn muộn và không còn chỉ định phẫu thuật triệt căn[2]. Các phương pháp điều trị như tiêm cồn qua da, đốt nhiệt bằng sóng cao tần, hóa tắc mạch và điều trị bằng hạt vi cầu tải hóa chất (TACE) được áp dụng rộng rãi để điều trị bệnh nhân UBTG giai đoạn sớm và trung gian [3]. Tuy nhiên, lựa chọn phương pháp điều trị đối với những bệnh nhân UBTG ở giai đoạn tiến triển, có huyết khối tĩnh mạch cửa vẫn đang là thách thức đối với các nhà lâm sàng.

Trong khoảng 10 năm gần đây, tắc mạch xạ trị (transarterial radioembolization: TARE) sử dụng hạt vi cầu gắn ^{90}Y đã được chỉ định để điều trị UBTG nguyên phát giai đoạn trung gian hoặc tiến triển có huyết khối tĩnh mạch cửa nhằm nâng cao chất lượng sống và cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ cho bệnh nhân [4-6]. Ưu điểm của phương pháp điều trị TARE bằng hạt vi cầu gắn ^{90}Y là có thể nâng liều điều trị vào khối u tối đa để tiêu diệt tế bào ung thư một cách hiệu quả mà vẫn đảm bảo an toàn cho phần gan lành và các cơ quan khác. Trong điều trị UBTG nguyên phát bằng hạt vi cầu gắn ^{90}Y , mô phỏng, lập kế hoạch điều trị là một trong những bước quan trọng để đảm bảo thành công của kỹ thuật. Trong đó, kỹ thuật ghi hình planar (2D) và ghi hình SPECT/CT (3D) được ứng dụng để mô phỏng, lập kế hoạch điều trị. Ghi hình mô phỏng $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ planar (2D) là phương pháp kinh điển và đã được ứng dụng rộng rãi trong thực hành [7]. Tuy nhiên, hình ảnh 2D planar bị chồng lấp nên hạn chế trong đánh giá shunt gan – phổi, khó xác định thể tích u cần điều trị và ranh giới khối u, đặc biệt là khi điều trị nhiều khối u bị chồng lấp cũng như một khối u được chi phối bởi nhiều nhánh mạch nuôi. Chụp xạ hình $^{99\text{m}}\text{Tc-}$

MAA bằng SPECT/CT được ứng dụng trong vòng 10 năm gần đây đã khắc phục được những nhược điểm của xạ hình ^{99m}Tc -MAA planar truyền thống trong mô phỏng điều trị. SPECT/CT là sự kết hợp giữa hình ảnh chức năng cắt lớp đơn photon (SPECT) với giải phẫu (CT) và dựng hình 3D cho phép xác định chính xác hơn shunt gan – phổi, thể tích khối u cần điều trị, bờ viền của khối u, ranh giới của khối u hoặc một khối u có nhiều mạch nuôi. Vì vậy, mô phỏng, lập kế hoạch điều trị trên ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT được cho là chính xác hơn so với hình ảnh planar truyền thống. Tuy nhiên, còn ít nghiên cứu đề cập đến so sánh giá trị của ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT và planar trong mô phỏng, lập kế hoạch điều trị ung thư gan bằng hạt vi cầu được công bố trước đây. Nghiên cứu của Kao và cs (2012) bước đầu cho thấy SPECT/CT mô phỏng xạ trị bằng hạt vi cầu resin gắn ^{90}Y chọn lọc vào từng phần của khối u có tỷ lệ đáp ứng tốt ở 8/10 bệnh nhân [8]. Kết quả nghiên cứu của Garin và cs (2017) cho rằng liều điều trị vào khối u (Dtumor) ước tính trên hình ảnh ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT có thể dự báo đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư gan điều trị hạt thủy tinh gắn ^{90}Y [5]. Tại Việt Nam, công bố của nhóm nghiên cứu tại bệnh viện TUQĐ 108 (2021) và Bệnh viện Bạch Mai (năm 2020) đã bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị của ung thư gan bằng hạt vi cầu resin ^{90}Y và chỉ sử dụng hình ảnh ^{99m}Tc -MAA planar để mô phỏng, lập kế hoạch [9, 10]. Chính vì những lý do đã nêu ở trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với hai mục tiêu:

1. Đánh giá một số đặc điểm lâm sàng và so sánh các thông số trên ^{99m}Tc -MAA planar và SPECT/CT trong lập kế hoạch điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng hạt vi cầu resin ^{90}Y .

2. Nghiên cứu mối liên quan giữa một số thông số trên xạ hình ^{99m}Tc -MAA planar và SPECT/CT trong dự báo đáp ứng khối u điều trị bằng hạt vi cầu resin ^{90}Y .

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. KHÁI QUÁT VỀ CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ UBTG NGUYÊN PHÁT

Ung thư biểu mô tế bào gan (UBTG) là một trong những loại ung thư phổ biến tại Việt Nam. UBTG có tỉ lệ mắc mới là 14,5% đứng đầu, trên cả ung thư phổi theo thống kê của tổ chức ung thư toàn cầu (Globocan) năm 2020 [11]. Ước tính hàng năm có 500.000 - 1.000.000 người mắc bệnh mới, trong đó hơn 600.000 ca tử vong [12]. Khu vực có tần suất mắc UBTG cao như Trung Quốc, Hàn Quốc, khu vực Đông Nam Á và một số khu vực khác như cận Sahara và phía Tây Châu Phi [13].

Hiện nay, ở Việt Nam chưa có thống kê đầy đủ trên toàn quốc, chủ yếu dựa trên số liệu thu thập được từ những cơ sở y tế cho thấy UBTG là một ung thư phổ biến, tần suất gặp khá cao, đứng hàng thứ 3 ở nam giới và hàng thứ 6 ở nữ giới [1]. Kết quả giải phẫu bệnh tại bệnh viện TƯQĐ 108 (khảo sát các mặt bệnh tử vong liên quan đến ung thư từ năm 2005-2009) cho thấy UBTG là bệnh phổ biến đứng hàng thứ nhất [14]. UBTG là một trong các loại ung thư có tiên lượng xấu, tỷ lệ tử vong cao và đang có xu hướng ngày càng gia tăng. Điều đó đòi hỏi thực hiện tốt và có hiệu quả công tác dự phòng, khám sàng lọc phát hiện sớm bệnh cũng như tăng cường công tác chẩn đoán và điều trị.

1.1.1. Chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan

1.1.1.1. Lâm sàng

Bệnh nhân UBTG thường không có triệu chứng và thường đến khám khi đã ở giai đoạn tiến triển trên nền viêm gan mạn tính hoặc xơ gan với các biểu hiện gan to, đau tức vùng gan, gầy sút, thậm chí có dấu hiệu chèn ép hay biến chứng. Vì vậy, cần có biện pháp tầm soát những đối tượng nguy cơ cao mắc UBTG tế

bào gan như bệnh nhân xơ gan do mọi nguyên nhân, người nhiễm virus viêm gan B (> 40 tuổi ở nam, > 50 tuổi ở nữ hoặc tiền sử gia đình có người thân mắc ung thư gan)... Biện pháp tầm soát hiện tại được khuyến cáo là siêu âm gan và xét nghiệm marker ung thư AFP [15], [16].

1.1.1.2. Dấu ấn miễn dịch

Theo hướng dẫn thực hành của Hiệp hội Nghiên cứu ung thư gan Nhật Bản (LCSGJ) năm 2007, ba dấu ấn AFP, AFP-L3 và DCP giúp xác chẩn UBTG, đồng thời đã được đưa vào quy trình sàng lọc nhóm nguy cơ cao nhằm phát hiện sớm UBTG [16].

Với ngưỡng AFP trên 100 ng/mL, độ nhạy và độ đặc hiệu trong phát hiện UBTG tương ứng là 33 - 41% và 97 - 99% [17]. Với ngưỡng AFP \geq 200 ng/mL, độ nhạy và độ đặc hiệu trong phát hiện UBTG tương ứng là 22 - 70% và 100% [18]. Tuy nhiên, AFP tăng nhẹ (20 - 200ng/mL) thoáng qua (2 - 4 tuần) cũng gặp trong đợt cấp của viêm gan mạn (15 - 58% số trường hợp) và xơ gan hoạt động (11 - 47% số trường hợp), nhất là do viêm gan virus B và/hoặc C [19], [20].

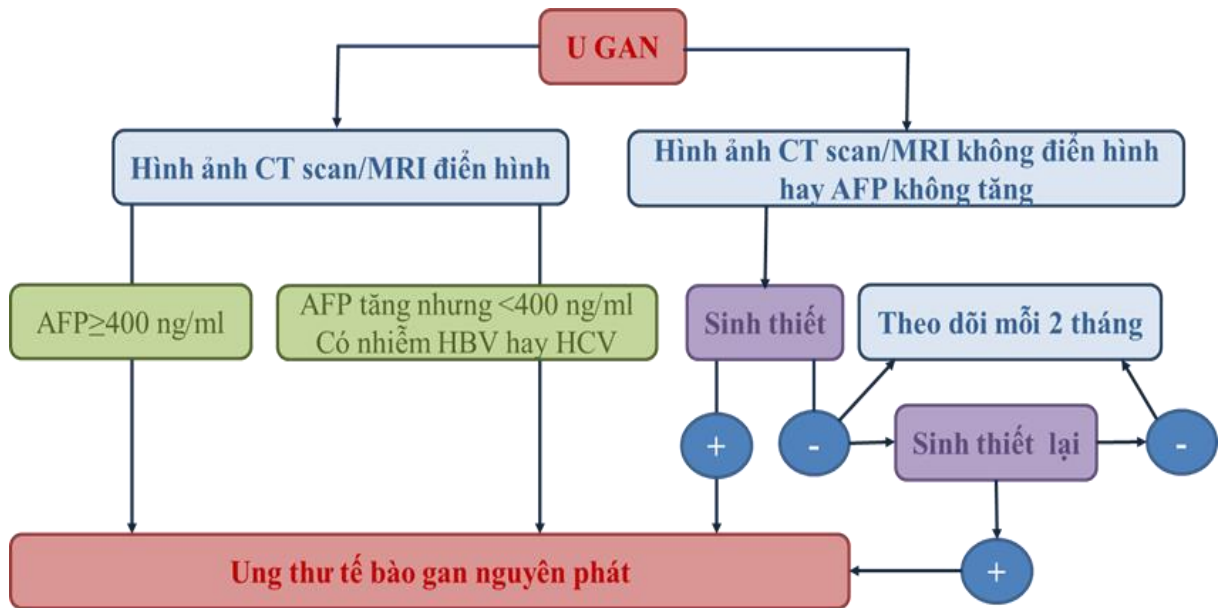
AFP-L3 là một trong 3 đồng phân của AFP và là tỷ lệ phần trăm của glycoprotein có ái lực với lectin trong tổng số glycoprotein của AFP. AFP-L3, tương đối đặc hiệu cho UBTG [21], [19]. AFP-L3 không được sử dụng trong tầm soát UBTG mà chủ yếu sử dụng để chẩn đoán nhất là những trường hợp AFP < 20 ng/ml.

1.1.1.3. Chẩn đoán hình ảnh

Hiện nay, có nhiều hướng dẫn chẩn đoán UBTG như hướng dẫn của Hội nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ (AASLD) năm 2005, Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Châu Á - Thái Bình Dương (APASL) năm 2010, Hiệp hội nghiên cứu bệnh gan Châu Âu (EASL) năm 2017 [15, 22, 23].

Năm 2020, Bộ y tế Việt Nam cũng đưa ra hướng dẫn chẩn đoán UBTG dựa vào tình trạng nhiễm virus viêm gan B/C, AFP, chẩn đoán hình ảnh và mô

bệnh học (hình 1.1) [24]. UBTG nguyên phát được chẩn đoán xác định mà không cần phải sinh thiết khi có hình ảnh CT hoặc MRI điển hình và nồng độ AFP > 400 ng/ml trên nền BN có nhiễm viêm gan B hoặc viêm gan C. Tuy nhiên, nếu hình ảnh CT scan hoặc MRI không điển hình hay AFP không tăng thì cần phải sinh thiết để chẩn đoán xác định.



Hình 1.1. Sơ đồ hướng dẫn chẩn đoán UBTG (Nguồn: Bộ Y tế)[24].

1.1.1.4. Mô bệnh học

Chọc hút u gan chẩn đoán tế bào học hay sinh thiết làm mô bệnh học chỉ đặt ra trong một số tình huống cụ thể. Theo hướng dẫn thực hành của Hội nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ (AASLD) năm 2005 [15], chọc hút hay sinh thiết u gan chẩn đoán UBTG được thực hiện khi:

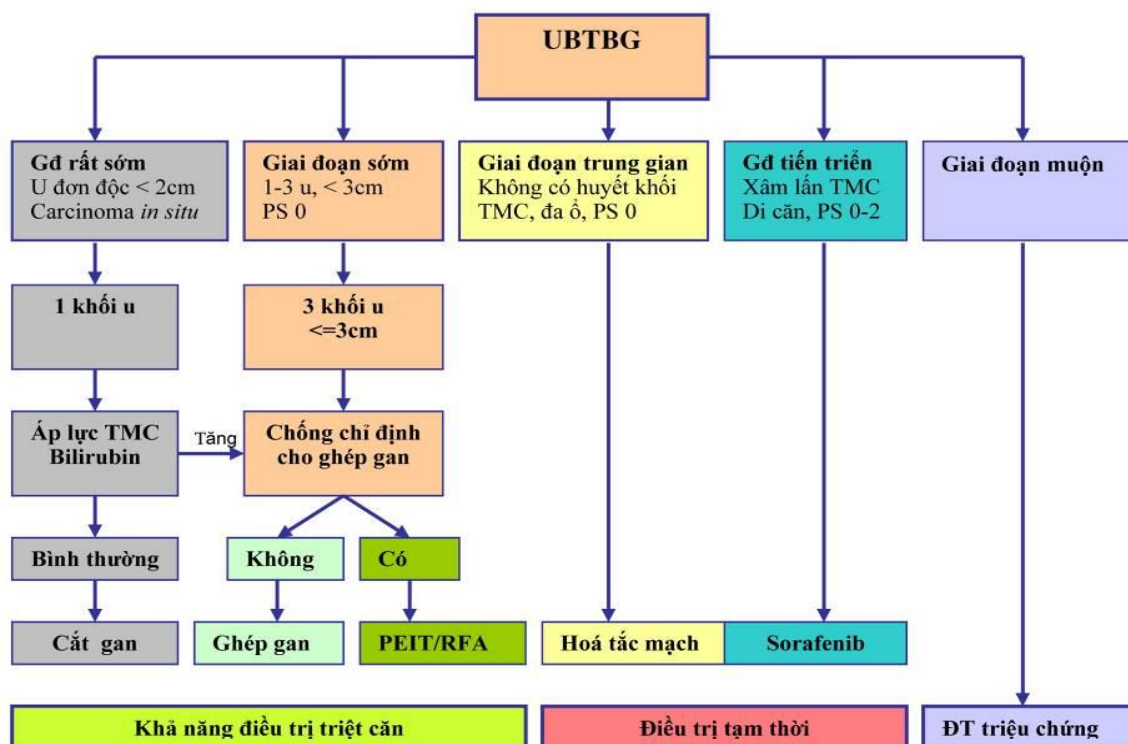
- Khối u gan có kích thước > 2 cm ở bệnh nhân xơ gan nhưng không có hình ảnh tăng sinh mạch điển hình trên một kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh chức năng và AFP < 200 ng/mL.

- Khối u gan kích thước < 2 cm trên bệnh nhân xơ gan, không có hình ảnh tăng sinh mạch điển hình trên 2 kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh chức năng.

- Khối u gan (có kích thước bất kỳ) trên nền không xơ gan.

Độ chính xác của chọc hút tế bào hoặc sinh thiết gan phụ thuộc vào kích cỡ kim sử dụng và nhất là kích thước khối u (độ chính xác khi sử dụng loại kim 21-22G, dưới hướng dẫn của siêu âm đạt trung bình 85 - 99,6% và với khối u kích thước < 1cm độ chính xác chỉ đạt 41%, kích thước 1 - 2cm đạt 65%) [25].

1.1.2. Đánh giá giai đoạn UBTG



Hình 1.2. Sơ đồ phân chia giai đoạn UBTG theo hệ thống Barcelona và chiến thuật điều trị *Nguồn theo Llovet J.M. và CS (2003) [26].

Đến nay, phân chia giai đoạn Okuda, điểm CLIP (Cancer of the Liver Italian Program); giai đoạn BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) từ phiên bản 1 đến 4; điểm CUPI (Chinese University Prognostic Index); điểm JIS (Japanese Integrated Staging); điểm bm-JIS (biomarker- JIS); điểm Tokyo ... đã được ứng dụng trong lâm sàng. Tuy nhiên, vẫn chưa có hệ thống nào đạt được sự đồng thuận để áp dụng trên toàn cầu [26]. Việc áp dụng hệ thống giai đoạn nào cho phù hợp là tùy thuộc vào từng tình huống cụ thể, căn cứ vào yếu tố nguy cơ UBTG và giai đoạn bệnh nhân được chẩn đoán (giai đoạn sớm hay giai đoạn muộn) [26].

Hiện nay, hệ thống phân loại giai đoạn BCLC (hình 1.2) được các chuyên gia đánh giá là toàn diện nhất và là hệ thống duy nhất cung cấp phương pháp điều trị cụ thể cho từng giai đoạn dựa trên các khuyến nghị điều trị tối ưu hiện có [15], [27]. Giai đoạn BCLC cũng được chứng minh có năng lực mạnh nhất trong phân tầng và tiên lượng thời gian sống [28], [27]. Trên thực tế, hầu hết các thiết kế thử nghiệm lâm sàng đều lựa chọn hệ thống giai đoạn BCLC, nhờ đó phân loại này được coi như là hệ thống đạt tiêu chuẩn cho thiết kế và thử nghiệm lâm sàng [15], [29].

1.1.3. Các phương pháp điều trị ung thư gan

Điều trị UBTG rất phức tạp, các nhà lâm sàng phải cân nhắc các yếu tố như kích thước và đặc điểm u gan, mức độ xơ gan, thể trạng người bệnh và sự phối hợp chặt chẽ của nhiều chuyên khoa. Đồng thời, sự lựa chọn phương pháp điều trị cũng phải phù hợp cho từng giai đoạn bệnh (theo hệ thống giai đoạn BCLC). Nhìn chung, điều trị UBTG được phân chia theo mục đích như sau:

- Điều trị triệt căn bao gồm các phương pháp cắt gan, ghép gan hay tiêu hủy khối u qua da áp dụng cho UBTG giai đoạn BCLC rất sớm và sớm.
- Điều trị giảm nhẹ bao gồm các biện pháp can thiệp qua đường động mạch, điều trị hệ thống, áp dụng cho giai đoạn BCLC trung gian và tiến triển.
- Điều trị triệu chứng, chăm sóc hỗ trợ cho bệnh nhân giai đoạn cuối.

1.1.3.1. Điều trị triệt căn:

Phẫu thuật cắt gan là biện pháp điều trị hiệu quả cho UBTG, tỷ lệ sống còn 5 năm có thể đạt trên 50% số bệnh nhân, áp dụng cho bệnh nhân ở giai đoạn rất sớm theo phân loại BCLC [30]. Theo khuyến cáo của Hội nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ cũng như của Hội nghiên cứu bệnh gan châu Âu (2017), cắt gan là sự lựa chọn tốt nhất cho những bệnh nhân UBTG có 1 khối u duy nhất, trên nền không xơ gan hoặc trên nền xơ gan với chức năng gan bảo tồn (bilirubin máu bình thường, chênh áp tĩnh mạch gan < 10 mmHg) [30], [31]. Tuy nhiên, tỷ lệ tái phát ung thư tại gan sau phẫu thuật cắt gan vẫn khá cao (70

- 78% trong 5 năm), đây là một vấn đề lớn khiến chỉ định điều trị bằng biện pháp này luôn phải được xem xét lựa chọn phù hợp và chính xác [32], [31].

Đốt nhiệt sóng cao tần (*Radiofrequency Ablation: RFA*) là phương pháp thay thế cho phương pháp tiêm ethanol qua da (PEIT) bởi nhiều nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đã cho thấy RFA tốt hơn PEIT trong việc kiểm soát khối u và kéo dài thời gian sống cũng như tỷ lệ tái biến và số lần can thiệp thấp hơn [33].

1.1.3.2. Điều trị giảm nhẹ:

Với bệnh nhân UBTG không còn chỉ định áp dụng các phương pháp điều trị triệt căn (giai đoạn trung gian và tiến triển) thì biện pháp can thiệp qua đường động mạch được chấp nhận rộng rãi. Phương pháp này làm giảm kích thước u cũng như kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân khi so sánh với điều trị hoá chất toàn thân hoặc điều trị triệu chứng [34],[35]. Các phương pháp can thiệp qua đường động mạch bao gồm các kỹ thuật:

- Tắc động mạch nuôi khối u gan đơn thuần (TAE: Transarterial embolization).
- Hóa trị qua đường động mạch (TAC: Transarterial chemotherapy).
- Hóa tắc mạch (Transarterial chemoembolization-TACE) hoặc tắc mạch hóa dầu (Transarterial oily chemoembolization- TOCE).
- Hóa tắc mạch vi cầu (DC Beads TACE).
- Tắc mạch xạ trị (Transarterial Radioembolization - TARE).

Hóa tắc mạch (TACE) là phương pháp phổ biến nhất được ứng dụng để điều trị ung thư gan ở giai đoạn trung gian theo phân loại BCLC. Tuy nhiên, khối u lớn hơn 5 cm không đáp ứng với điều trị TACE do phân bố của hạt lipiodol tải hóa chất trong u kích thước lớn thường không đều. Bên cạnh đó, TACE có thể gây độc trong vi môi trường của tế bào làm kích thích yếu tố tăng trưởng nội mạch. TACE cũng không có chỉ định điều trị đối với bệnh nhân UBTG giai đoạn tiến triển có huyết khối tĩnh mạch cửa. Trong bối cảnh đó, TARE sử dụng các hạt vi cầu có gắn đồng vị phóng xạ Yttrium-90 phát tia beta

để gây hoại tử khối u là một phương pháp điều trị can thiệp mạch đã và đang được áp dụng ngày càng phổ biến hơn. Tia beta có hiệu quả gây hoại tử tổ chức u với độ thâm xuyên trong u là 11mm. Do đó phương pháp TARE có hiệu quả cao, an toàn và có thể áp dụng đối với ung thư gan giai đoạn trung gian, nâng cao chất lượng sống cũng như thời gian sống thêm cho bệnh nhân [22]. Một vài nghiên cứu đã cho thấy hiệu quả và tính an toàn của TARE, nhất là cho các trường hợp UBTG có xâm lấn TMC (các trường hợp này là chống chỉ định tương đối cho hoá tác mạch truyền thống) [36, 37]. Hội gan mật Châu Âu khuyến cáo có thể sử dụng TARE để thay thế TACE trong điều trị bệnh nhân ung thư gan giai đoạn trung gian và tiến triển [22].

1.1.3.3. Điều trị miễn dịch và điều trị đích

Liệu pháp miễn dịch cũng đã có nhiều tiến bộ trong những năm gần đây trong điều trị UBTG, đó là sử dụng các tác nhân miễn dịch như TNF- α (liều thấp gây tích tụ hóa trị liệu trong khối u, liều cao sẽ cô lập tưới máu, làm chết tế bào nội mô và phá hủy giường mao mạch khối u); Interleukin-2; Interferon- α ; các chất chiết xuất từ tuyến ức (Thymalfasin) [38], [39].

Điều trị đích đang là một tiến bộ mới trong chuyên ngành ung thư nói chung và ung thư gan nói riêng. Các chất ức chế tăng sinh mạch được sử dụng để điều trị trên cơ sở sinh lý bệnh là UBTG là dạng ung thư tăng sinh mạch mạnh. Hai thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược đã chứng minh hiệu quả của sorafenib (một chất có trọng lượng phân tử nhỏ, ức chế yếu tố phát triển nội mạc mạch máu- VEGF) kéo dài được thời gian sống gần 3 tháng cho các bệnh nhân UBTG giai đoạn tiến triển so với giả dược [40]. Tuy nhiên, hiệu quả vẫn còn hạn chế và giá thành đắt cho nên chưa thực sự được sử dụng một cách rộng rãi ở nhiều nước trên thế giới.

Gần đây, thử nghiệm lâm sàng pha III còn đưa ra hiệu quả điều trị miễn dịch kết hợp giữa bevacixumab và atezolizumab so sánh với sorafenib trong điều trị ung thư gan. Kết quả thử nghiệm cho thấy thời gian sống thêm của nhóm được

điều trị miễn dịch là 29,8 tháng trong khi đó của nhóm điều trị sorafenib chỉ là 11,3 tháng, tỷ lệ đáp ứng điều trị là 29,8% ở nhóm điều trị miễn dịch và 11,3% ở nhóm điều trị sorafenib [41].

1.2. TẮC MẠCH XẠ TRỊ VỚI YTTRIUM-90 (^{90}Y) TRONG ĐIỀU TRỊ UBTG

1.2.1. Nguyên lý điều trị của ^{90}Y trong ung thư gan

Xạ trị là một trong những phương pháp cơ bản trong điều trị ung thư. Mỗi loại ung thư có mức độ nhạy cảm khác nhau với tia xạ. Công nghệ hiện đại ngày nay đã có những bước tiến giúp cho phân bố liều chiếu tối đa vào tổn thương ung thư gan nhưng vẫn bảo vệ được các mô gan lành xung quanh. Các phương pháp xạ trị trong ung thư gan hiện nay bao gồm: xạ trị ngoài (xạ trị lập thể định vị thân – SBRT), xạ trị áp sát đường tiêu hóa và xạ trị chiếu trong hay còn gọi là tắc mạch xạ trị, trong đó hạt vi cầu ^{90}Y mới được sử dụng trong những năm gần đây. Trước đó, kỹ thuật TARE sử dụng lipiodol gắn với I-131, tiếp theo là đồng vị $^{188}\text{Re}/^{186}\text{W}$ và gần đây là ^{90}Y .



Hình 1.3. Nguyên lý điều trị của hạt vi cầu resin gắn ^{90}Y

(Nguồn: Tài liệu tập huấn dành cho bác sĩ của hãng SIRTTEX)

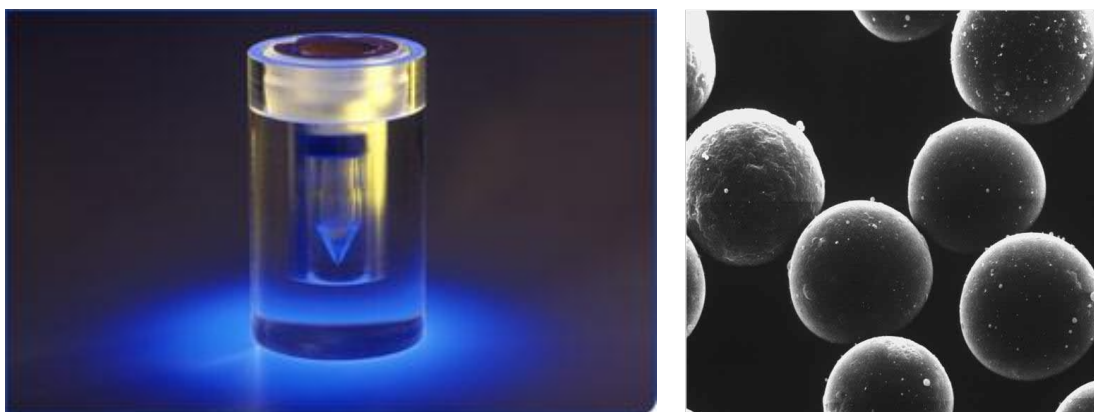
Hạt vi cầu (màu trắng) được đưa vào giương mao mạch khối u, phát ra tia beta gây hoại tử khối u và thiếu máu do tắc mạch

Với sự phát triển nhanh chóng, kỹ thuật can thiệp mạch kết hợp với y học hạt nhân đã giúp cho việc đưa các hạt phóng xạ một cách chọn lọc tới khối UBTG ở từng hạ phân thùy gan đã trở thành hiện thực. Do đó, xạ trị chiếu trong chọn lọc (selective internal radiation therapy-SIRT) bắt đầu được sử dụng ở một số trung tâm ứng dụng hạt vi cầu resin gắn ^{90}Y để điều trị ung thư gan. Tuy nhiên, tên gọi của phương pháp điều trị sử dụng các đồng vị phóng xạ gắn hạt vi cầu vẫn được gọi phổ biến là tắc mạch xạ trị - TARE. Các đồng vị phóng xạ khác được bắt đầu nghiên cứu trong điều trị ung thư từ những năm 1960. Các báo cáo ban đầu về sử dụng hạt vi cầu resin gắn Yttrium-90 trong điều trị ung thư gan ở người được công bố năm 1970. An toàn kỹ thuật tắc mạch xạ trị với Yttrium-90 đã được khẳng định qua các nghiên cứu vào những năm 1990 [42, 43]. Hiện nay, trên thế giới đang có nhiều thử nghiệm lâm sàng lớn so sánh hiệu quả của kỹ thuật này với các phương pháp khác trong điều trị ung thư gan [44, 45].

Tính chất vật lý của các đồng vị phóng xạ có ảnh hưởng quan trọng đến hiệu quả của phương pháp điều trị. 03 loại đồng vị phóng xạ được sử dụng phổ biến nhất trong tắc mạch xạ trị là I-131 (^{131}I), Yttrium-90 (^{90}Y) và Rhenium -188 (^{188}Rh). Trong đó, Yttrium-90 là đồng vị phóng xạ được sử dụng phổ biến nhất trong tắc mạch xạ trị vì đồng vị này có ưu điểm là gắn được với hạt vi cầu, đảm bảo điều trị hiệu quả và an toàn. Yttrium-90 phát bức xạ beta và phân rã thành zirconium-90 (^{90}Zr) ổn định, thời gian bán rã là 64,2 giờ nên bệnh nhân hoàn toàn có thể ra viện sau điều trị 3 ngày. Năng lượng phát xạ bức xạ beta trung bình là 0,935 MeV (tối đa là 2,27MeV); khả năng đâm xuyên trung bình là 2,4 mm và tối đa là 11 mm. Nhờ mức năng lượng và khả năng đâm xuyên tối ưu như vậy nên Yttrium-90 có thể áp dụng điều trị cho các trường hợp UBTG gan kích thước lớn mà vẫn đảm bảo an toàn cho các cơ quan lành. Yttrium-90 được gắn vào các hạt vi cầu có kích

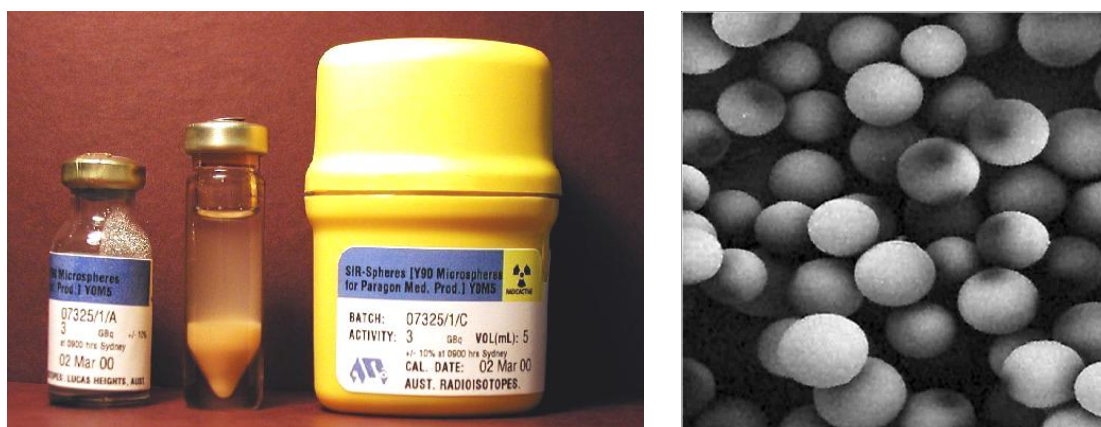
thước vài μm để đưa qua đường động mạch đến giường mao mạch của khối u gan (hình 1.3). Do đó, phương pháp điều trị ung thư gan sử dụng hạt vi cầu gắn đồng vị phóng xạ bơm vào động mạch nuôi khối u được gọi là tắc mạch xạ trị (Transarterial Radioembolization -TARE) hay còn được gọi là xạ trị chiếu trong chọn lọc (Selective internal radiation therapy: SIRT). Thuật ngữ TARE được sử dụng nhiều ở Mỹ và Châu Âu, trong khi đó SIRT được sử dụng phổ biến ở Châu Á. Nhờ tiến bộ về kỹ thuật can thiệp mạch, hạt vi cầu gắn ^{90}Y được đưa chọn lọc vào động mạch nuôi u thậm chí có thể là siêu chọn lọc vào từng nhánh động mạch nuôi khối u. Do vậy, hiệu quả điều trị ung thư gan đã được tăng lên đáng kể. Sử dụng kỹ thuật điều trị TARE hay SIRT có thể làm khối u gan bị tiêu hủy do tác dụng kép nhờ hiệu ứng phát tia beta (“cross fire”) của tia xạ và thiếu máu nuôi u. Bên cạnh đó hạt vi cầu sau khi được đưa vào cơ thể, tương tác với các mô có thể tạo ra bức xạ hãm (Bremstrahlung) hoặc phát positron. Đặc điểm này giúp cho việc ghi hình SPECT hoặc PET/CT sau điều trị để đánh giá tính chính xác và hiệu quả của kỹ thuật TARE hoặc SIRT. Hiện nay, 2 dạng hạt vi cầu (*microsphere*) khác nhau được sản xuất để làm chất mang Yttrium-90 đó là hạt thủy tinh (*glass*) và hạt resin. Hạt vi cầu thủy tinh có ưu điểm là bền vững, không hòa tan, không độc tính, hình cầu đồng nhất về kích thước. Tuy nhiên, loại hạt này có tỷ trọng cao (3,29 g/ml), dễ đi vào hệ thống động mạch vị tá tràng và $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA sử dụng chụp xạ hình để lập kế hoạch điều trị ít có ý nghĩa. Loại hạt thứ 2 là hạt resin có tỷ trọng là 1,6g/ml có nhiều điểm tương đồng về tính chất vật lý của hạt MAA nên xạ hình $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA trước điều trị được ứng dụng để mô phỏng trước điều trị.

* *Hạt vi cầu glass gắn Yttrium-90*: trên thị trường dưới tên thương phẩm TherapSpheres (hình 1.4, MDS Nordion, Canada), đường kính hạt từ 20 – 30 μm , đóng lọ 0,5 ml. Hoạt độ phóng xạ tại thời điểm đóng lọ là 2500Bq.



Hình 1.4. Hạt và bình chứa TheraSpheres [46]

* *Hạt vi cầu resin gắn Yttrium-90*: tên thương phẩm là SIR-Spheres (hình 1.5, SIRTEX Medical Limited, Sydney, Australia), kích thước trung bình là 35 μ m (20 -60 μ m), đóng lọ 5 ml với khoảng 40 - 80 triệu hạt. Hoạt tính phóng xạ là 3 GBq/lọ (50Bq/hạt).



Hình 1.5. Hạt SIR-Spheres và bình chứa [46]

1.2.2. Chỉ định điều trị tắc mạch xạ trị

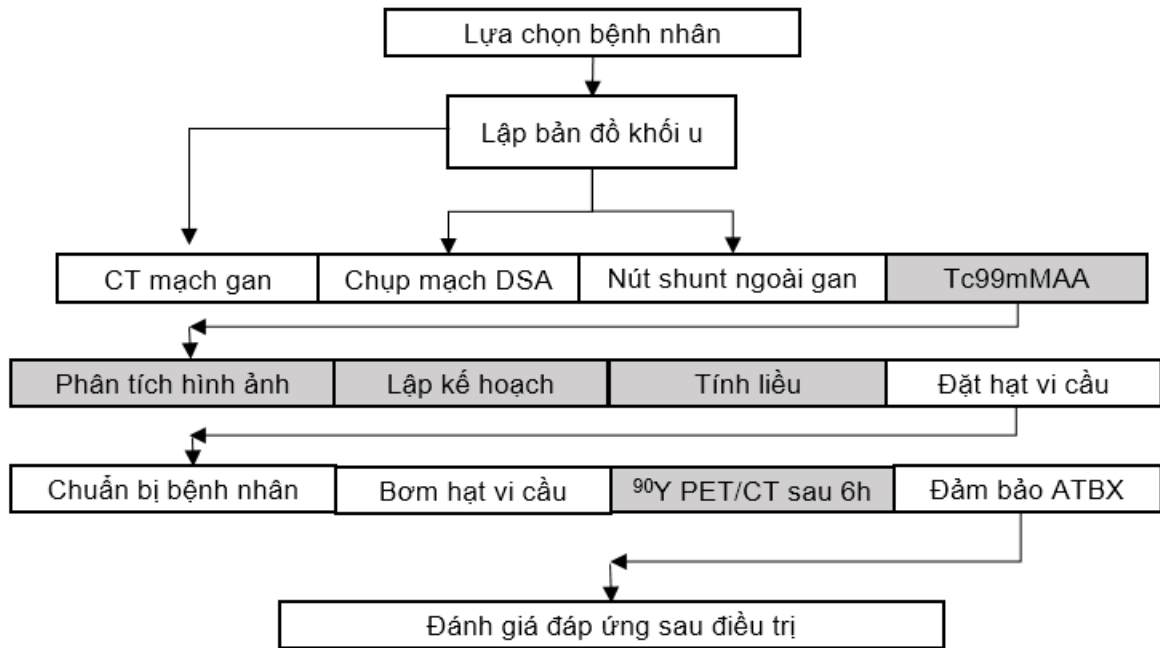
TARE được lựa chọn trước hết cho bệnh nhân UBTG không còn chỉ định phẫu thuật hay can thiệp tiêu hủy khối u khu trú qua da như đốt nhiệt sóng cao tần, tiêm ethanol qua da. Khái niệm UBTG không thể phẫu thuật được Hội nghị gan mật Châu Âu đề xuất tại Barcelona năm 2000 [47]. Tỷ lệ sống thêm từ 1 - 2 năm của các bệnh nhân không thể phẫu thuật trong nhóm chứng của 25 thử nghiệm ngẫu nhiên dao động lớn từ 10 - 72% và 8 - 50%

[30], [28]. Hiện nay, hệ thống giai đoạn BCLC phiên bản 3 (năm 2003) đã phân tầng bệnh nhân UBTG không thể phẫu thuật thành các giai đoạn trung gian, tiến triển và giai đoạn cuối [30]. Các nghiên cứu về TARE đã lựa chọn bệnh nhân UBTG ở giai đoạn trung gian và giai đoạn tiến triển theo phân loại BCLC.

Cho đến nay, TARE vẫn chưa được chính thức khuyến cáo trong các phương pháp điều trị gắn với từng giai đoạn bệnh của hệ thống BCLC, có lẽ do còn thiếu các nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên tiến cứu so sánh TARE với các lựa chọn điều trị đã được chấp nhận cho bệnh nhân UBTG giai đoạn trung gian và tiến triển như hóa tác mạch (TACE) hay điều trị đích. Tuy nhiên, TARE có thể được xem xét thay thế cho TACE ở những bệnh nhân đáp ứng đầy đủ các tiêu chí cho TACE theo hệ thống giai đoạn BCLC [48], đặc biệt TARE nên được xem xét lựa chọn ở cho các đối tượng có huyết khối phân nhánh TMC [49] với tiên lượng thời gian sống > 3 tháng và điểm tổng trạng (ECOG) ≤ 2 [50], [51].

Hai chống chỉ định tuyệt đối của phương pháp TARE là có shunt gan - phổi (hepatopulmonary shunting) lớn (> 20%) và khả năng cao trào ngược hạt phóng xạ vào các động mạch mạch cấp máu nuôi dưỡng dạ dày ruột, tụy tạng, những yếu tố có thể gây ra các biến chứng nguy hiểm cho người bệnh như viêm phổi xạ trị và viêm loét đường tiêu hóa [52]. Ngoài 2 chống chỉ định tuyệt đối, phương pháp TARE còn có một số chống chỉ định tương đối như có dấu hiệu suy gan nặng (Child-Pugh C), hủy hoại tế bào gan (enzym transaminase tăng trên 5 lần so với giới hạn cao nhất của bình thường); có tắc nghẽn đường mật; huyết khối toàn phần thân TMC hay các chống chỉ định liên quan đến can thiệp mạch như suy thận, rối loạn đông máu; dị ứng thuốc cản quang [50], [53], [54].

1.2.3. Các bước điều trị tắc mạch xạ trị (TARE)



Hình 1.6. Quy trình điều trị hạt vi cầu gắn ^{90}Y (nguồn: Jose Bilbao và cs[55])

TARE là phương pháp điều trị phức tạp hơn các phương pháp hóa tắc mạch thông thường vì các chất phóng xạ được mang bởi hạt vi cầu đưa vào khối u có nguy cơ cao gây các tai biến, biến chứng nặng (thậm chí tử vong), mất an toàn bức xạ cho bệnh nhân và cho cả nhân viên y tế nếu không tuân thủ đúng quy trình kỹ thuật. Vì vậy, cần phải lựa chọn bệnh nhân cẩn thận, sự phối hợp chặt chẽ giữa các chuyên khoa và tuân thủ nghiêm ngặt quy trình an toàn phóng xạ trong quá trình can thiệp. Các bước tiến hành điều trị được minh họa ở hình 1.6. Bệnh nhân sau khi được lựa chọn theo đúng chỉ định sẽ tiến hành làm xét nghiệm để mô phỏng điều trị. Đầu tiên là lập bản đồ khối u trên hình ảnh CT gan pha ba để đánh giá kích thước, ranh giới khối u, nguồn động mạch nuôi u và di căn ngoài gan (nếu có). Sau đó, bệnh nhân được chụp mạch số hóa xóa nền (DSA) để đánh giá lại nhánh nuôi khối u, tăng sinh mạch trong u, luồng thông (shunt) gan – phổi, nút mạch các shunt ngoài gan khác (nếu có). Đặc biệt, chụp mạch còn là bước quan trọng để lựa chọn vị trí đặt catheter bơm hạt vi

cầu gắn ^{90}Y vào động mạch chọn lọc nuôi khối u. Trong khi chụp mạch máu, bệnh nhân sẽ được bơm $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ để mô phỏng điều trị. Hạt MAA có kích thước, số lượng hạt tương đương với hạt vi cầu tải ^{90}Y nên được sử dụng để mô phỏng đường đi của hạt vi cầu trước khi điều trị. Hạt MAA được gắn với $^{99\text{m}}\text{Tc}$ để ghi hình bằng máy gamma camera giúp ích cho việc tính toán các thông số về shunt gan – phổi và liều chiếu chiếu vào khối u cũng như hoạt độ phóng xạ của ^{90}Y dự kiến. Sau đó, hình ảnh $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ được phân tích để đánh giá shunt gan – phổi, và các shunt khác ở ngoài gan. Bệnh nhân có shunt gan phổi < 20%, được ước tính liều chiếu vào khối u, gan lành, phổi (Gy) và hoạt độ phóng xạ của hạt vi cầu ^{90}Y (GBq) cần điều trị. Bệnh nhân cần được giải thích qui trình điều trị, thủ tục cần thiết và được điều trị sau khi lập kế hoạch trong 1 tuần.

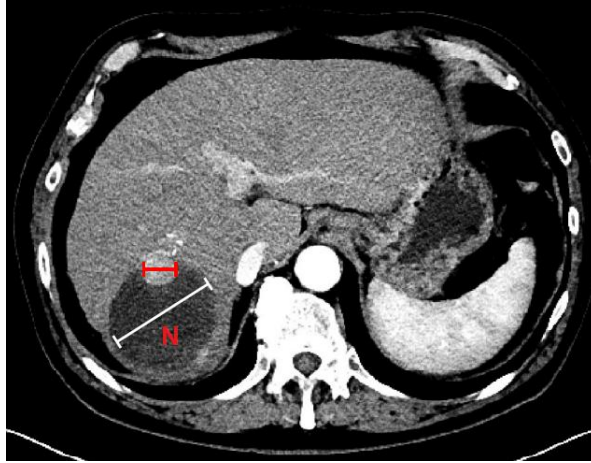
Hạt vi cầu resin gắn ^{90}Y với hoạt độ phù hợp sẽ được bơm vào đường động mạch nuôi khối UBTG dưới dẫn đường của hình ảnh để đặt catheter và bơm hạt vi gắn ^{90}Y một cách chọn lọc vào động mạch nuôi khối u gan. Bệnh nhân nằm trên bàn chụp mạch, dưới màn hình tăng sáng, catheter được đặt qua da vào động mạch gan, chụp mạch, chọn nhánh động mạch nuôi khối u gan. Lọ hỗn dịch ^{90}Y microsphere đặt trong thiết bị đảm bảo an toàn phóng xạ được nối với catheter vào động mạch gan. ^{90}Y hạt vi cầu pha trong nước cất theo quy trình được bơm chậm qua ống thông vào nhánh động mạch chọn lọc nuôi khối u gan. Sau khi điều trị bơm hạt vi cầu gắn ^{90}Y , ghi hình được thực hiện trong khoảng thời gian từ 1 - 24 giờ sau can thiệp bằng PET/CT hoặc SPECT.

Hình ảnh PET/CT sử dụng liều ^{90}Y sau điều trị (^{90}Y - PET/CT) có độ phân giải gần giống với ^{18}F PET/CT với mức năng lượng là 633 keV [56]. Hình ảnh ^{90}Y PET/CT cho phép đánh giá được định tính và định lượng trực tiếp hoạt tính phóng xạ của hạt vi cầu resin gắn ^{90}Y . Để đánh giá định lượng trực tiếp số đếm phóng xạ, nghiên cứu của Richetta và cs cho thấy có thể sử dụng kết quả ^{90}Y PET/CT hoặc SPECT này để tiên lượng đáp ứng sau điều trị [57].

1.2.4. Đánh giá đáp ứng điều trị ung thư gan

Tiêu chuẩn cải biên RECIST (mRECIST) được phát triển từ tiêu chuẩn RECIST để đánh giá đáp ứng ung thư biểu mô tế bào gan (UBTG) sau điều trị. Ngày nay, mRECIST đã trở thành công cụ phổ biến để đánh giá hiệu quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan [58]. Hướng dẫn của hội gan mật Châu Âu đã đưa mRECIST vào khuyến cáo mức độ bằng chứng cao trong đánh giá đáp ứng sau điều trị ung thư gan bằng hạt vi cầu gắn ^{90}Y [59].

Trong đánh giá đáp ứng điều trị tại khối u bằng mRECIST, CT và MRI được khuyến cáo sử dụng để trong thực hành lâm sàng. Trong đó, CT được khuyến cáo rộng rãi vì tính phổ biến cao, thời gian thực hiện nhanh, kỹ thuật không phức tạp [22]. CT ba pha sử dụng trong mRECIST bao gồm: pha không tiêm thuốc, pha động mạch, pha tĩnh mạch cửa. Đối với bệnh nhân UBTG đã được điều trị, đặc điểm ngấm thuốc cản quang dùng để đánh giá phần tồn dư của khối u hoặc tái phát để phân biệt tổn thương ác tính với vật liệu nút mạch hoặc chảy máu trong u [60]. Để đánh giá đáp ứng, tổn thương đích và không đích cần được xác định trên hình ảnh CT trước điều trị (hình 1.7). Các tổn thương đích bao gồm điển hình và không điển hình. Tổn thương điển hình phải có kích thước dài nhất ≥ 1 cm, cho phép đo được kích thước dài nhất của phần tổ chức ngấm thuốc trong u, có khả năng lặp lại phép đo chính xác. Tổn thương không điển hình có phần hoại tử và không xác định được kích thước của tổ chức ngấm thuốc trong u. Đối với tổn thương đích là hạch thì cần đo kích thước ngắn nhất, tối thiểu kích thước ngắn nhất của hạch là 1,5 cm. Số lượng tổn thương đích trong gan không quá 2 và tổng số không quá 5 tổn thương đích nếu tính cả tổn thương ngoài gan. Các tổn thương khác không được lựa chọn là đích thì có thể coi là tổn thương không đích (bao gồm huyết khối tĩnh mạch cửa) và không đo kích thước. Đánh giá đáp ứng điều trị của tổn thương đích dựa vào sự thay đổi tổng kích thước dài nhất của tổn thương (ngoại trừ hạch) trước và sau điều trị. Đánh giá đáp ứng các tổn thương không đích dựa vào sự tồn tại hay biến mất của các tổn thương này sau điều trị.



Hình 1.7. Sự khác biệt giữa mRECIST và RECIST trong cách đo tổn thương đích ở gan [58]

RECIST: đo kích thước dài nhất của tổn thương đích (N), thước màu trắng, mRECIST: đo kích thước dài nhất của tổn thương đích, thước màu đỏ

Bảng 1.1. Đánh giá đáp ứng điều trị theo mRECIST [61, 62]

Tổn thương đích	Tổn thương không đích	Tổn thương mới	Đáp ứng điều trị
Đáp ứng hoàn toàn	Đáp ứng hoàn toàn	Không có	Đáp ứng hoàn toàn
Đáp ứng hoàn toàn/một phần	Đáp ứng một phần/ổn định	Không có	Đáp ứng một phần
Ổn định	Không tiến triển	Không có	Ổn định
Tiến triển	Bất kỳ	Có hoặc không	Tiến triển
Bất kỳ	Tiến triển	Có hoặc không	Tiến triển
Bất kỳ	Bất kỳ	có	Tiến triển

1.2.5. Tai biến và biến chứng của kỹ thuật tắc mạch xạ trị

Sau kỹ thuật tắc mạch xạ trị, bệnh nhân được theo dõi tại phòng riêng biệt. Thuốc giảm đau, hạ sốt, ức chế bơm proton, corticoid, kháng sinh được chỉ định để dự phòng mệt mỏi và biến chứng sau can thiệp. Các tác dụng phụ và biến chứng hay gặp ở bệnh nhân sau điều trị là:

- Hội chứng sau tắc mạch: hội chứng tắc mạch ở bệnh nhân điều trị TARE thường nhẹ và gặp ở tỷ lệ 22% với các triệu chứng mệt, đau vùng gan, sốt, buồn nôn và nôn; tăng bạch cầu và tăng men gan trong tuần đầu sau điều trị [87]. Triệu chứng mệt, đau vùng gan hay gặp nhưng thường nhẹ và diễn ra trong vòng 2 tuần đầu [85]. Nôn và buồn nôn ít gặp hơn nhưng nếu nôn nhiều có thể là dấu hiệu của viêm dạ dày ruột [77].

- Một số tác dụng phụ khác có thể do trào ngược chất phóng xạ vào mô gan không u hoặc vào các cơ quan lân cận (túi mật, ruột, phổi) hoặc có vấn đề trong quá trình điều khiển và đặt catheter vào vị trí bơm được chất phóng xạ. Một số biến chứng đã được dự báo: bệnh gan do bức xạ (*radiation induced liver disease: RILD*) hay viêm gan xạ trị (*radiation hepatitis*) có tần xuất 4 - 20%, tổn thương đường mật < 10% [34], [94], [96], [11], tổn thương dạ dày ruột (< 5%) [58], [78], viêm túi mật xạ trị (< 2%) [11] và viêm phổi xạ trị (< 1%)...Tuy nhiên, hiện nay việc lựa chọn bệnh nhân phù hợp cùng với sự phát triển về kỹ thuật mô phỏng và can thiệp, các tác dụng phụ do tia xạ đã giảm đáng kể. Đánh giá shunt gan-phổi chính xác hơn nhờ vào xạ hình ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT đã làm giảm tối đa những bệnh nhân bị viêm phổi sau xạ trị. Đồng thời, các bác sĩ lâm sàng đã điều trị dự phòng các biến chứng thích hợp (sử dụng thuốc giảm tiết, corticoid, giảm đau...) đã ngày càng giảm thiểu (cả số lượng và mức độ) các biến chứng liên quan đến tắc mạch xạ trị [58], [90]. TNr (tỷ số số đếm phóng xạ giữa u và gan lành) được ước tính trên SPECT/CT được cho là tin cậy hơn và giảm thiểu tác dụng phụ đối với gan lành và các cơ quan khác. Chỉ số TNr phản ánh mức độ tăng sinh mạch vào khối u do vậy mà những bệnh nhân có TNr thấp (< 2) không nên điều trị TARE để tránh viêm gan do tia xạ. Những tiến bộ trong điều trị ngày nay cho thấy tắc mạch xạ trị là phương pháp điều trị an toàn cho bệnh nhân UBTG.

1.2.6. Hiệu quả tắc mạch xạ trị trong điều trị ung thư gan

Kỹ thuật điều trị ung thư gan qua đường nội mạch được bắt đầu nghiên cứu trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bắt đầu từ những năm 80 của thế kỷ

trước. Đến năm 1990, điều trị ung thư gan qua đường nội mạch bằng phương pháp tắc mạch xạ trị hoặc xạ trị chiếu trong lần đầu tiên được thực hiện ở Australia. Đến năm 2003, khái niệm tắc mạch xạ trị mới được công nhận ở Hoa Kỳ và các nước Châu Âu. Sau đó, các nghiên cứu đơn trung tâm và đa trung tâm được công bố về hiệu quả điều trị của tắc mạch xạ trị với hạt vi cầu resin gắn ^{90}Y .

Hiệu quả điều trị của tắc mạch xạ trị với ^{90}Y -microspheres trong điều trị ung thư gan đã được báo cáo trong nhiều nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu của Salem và cs về điều trị tắc mạch xạ trị với hạt vi cầu thủy tinh cho bệnh nhân ung thư gan giai đoạn Okuda I, II đã thấy thời gian sống thêm trung bình là 628 ngày và 384 ngày, tỷ lệ sống thêm sau 1 năm là 63% và 51% [63]. Nghiên cứu Biederman và cs trên 90 bệnh nhân điều trị bằng Yttrium-90 và so sánh hiệu quả của điều trị hạt vi cầu nhựa và hạt thủy tinh gắn ^{90}Y ở bệnh nhân ung thư gan có huyết khối nhánh tĩnh mạch cửa đã cho thấy thời gian sống thêm trung bình của bệnh nhân từ 1,9 - 4,3 tháng đối với nhóm điều trị hạt vi cầu resin và từ 4,2 – 9,1 tháng đối với nhóm điều trị hạt thủy tinh [4].

Các thử nghiệm lâm sàng với SIR-Spheres cũng cho kết quả an toàn và hiệu quả. Lau và cs [64] nghiên cứu hiệu quả của tắc mạch xạ trị với SIR-Spheres trên 71 bệnh nhân ung thư gan không còn chỉ định phẫu thuật. Một nghiên cứu lớn khác của Salem và cs tiến hành trên 291 bệnh nhân ung thư gan không còn chỉ định phẫu thuật cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần lần lượt là 42% và 57%, tỷ lệ tử vong trong vòng 30 ngày đầu sau can thiệp là 3%; thời gian sống thêm trung bình là 17,2 tháng và 7,7 tháng [63]. Tắc mạch xạ trị với Yttrium-90 cho kết quả tốt với bệnh nhân ung thư gan trên nền xơ gan Child A cho dù có hay không huyết khối tĩnh mạch cửa. Một phân tích tổng hợp điều trị ung thư gan bằng tắc mạch xạ trị với SIR-spheres trên 325 bệnh nhân ở 8 trung tâm khác nhau tại châu Âu (56,3% BN giai đoạn C) công bố 2011 [65] cho thấy thời gian sống thêm trung bình là 12,8 tháng. Kết quả này thay đổi với các giai đoạn bệnh khác nhau (24,4

tháng với giai đoạn A; 16,9 tháng với giai đoạn B; 10 tháng với giai đoạn C). Tỷ lệ tử vong chung trong vòng 30 ngày đầu và 90 ngày đầu sau can thiệp lần lượt là 0,6% và 6,8%.

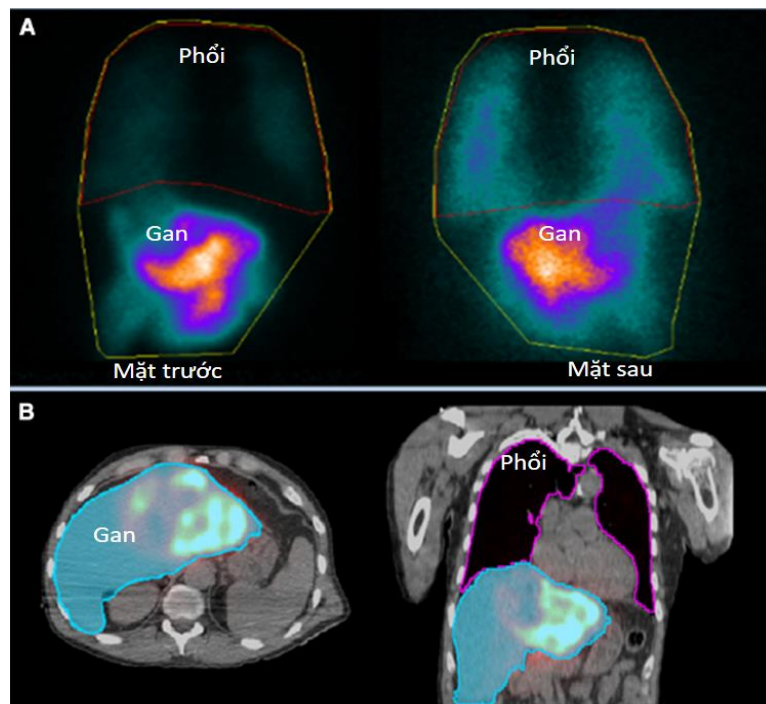
Đối với ung đại trực tràng di căn gan, nghiên cứu đa trung tâm của Ashley A và cs cho thấy tắc mạch xạ trị với SIR-spheres làm tăng hiệu quả đáp ứng và thời gian sống thêm cho bệnh nhân khi kết hợp với hóa chất toàn thân [66]. Thời gian sống thêm trung bình sau khi điều trị tắc mạch xạ trị lần 1 là 10,7 tháng. Ngoài ra nhiều yếu tố khác có thể gây ảnh hưởng đến thời gian sống thêm như men gan ALT, AST, CEA và di căn ngoài gan... Một nghiên cứu về hóa trị kết hợp với tắc mạch xạ trị cho thấy tỷ lệ sống thêm sau 5 và 10 năm lần lượt là 56% và 40%, thời gian sống thêm trung bình là 71 tháng [67]. Đồng thời, những bệnh nhân có thể phẫu thuật tổn thương di căn gan thì có thời gian sống thêm trung bình cải thiện đáng kể so với nhóm không phẫu thuật được sau điều trị TARE. Tuy nhiên, xu hướng nghiên cứu giá trị của TARE đối với ung thư đại trực tràng di căn gan vẫn còn đang được tiếp tục được thử nghiệm.

1.3. VAI TRÒ CỦA XẠ HÌNH ^{99m}Tc -MAA TRONG LẬP KẾ HOẠCH ĐIỀU TRỊ

1.3.1. Nguyên lý

Hạt albumin kết tụ (macroaggregated – albumin) gắn với ^{99m}Tc được bơm vào đường động mạch gan chọn lọc nuôi khối u để mô phỏng trước điều trị TARE. Kích thước, tỷ trọng của hạt albumin gắn ^{99m}Tc có nhiều điểm tương đồng với hạt vi cầu resin gắn ^{90}Y . Điều này cho phép sử dụng xạ hình ^{99m}Tc -MAA planar hoặc ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT để mô phỏng sự phân bố của hạt vi cầu resin ^{90}Y (hình 1.8). Đánh giá sự phân bố của hạt MAA trong khối u và gan lành giúp cho các bác sĩ có thể xác định được thể tích điều trị cho khối u và gan lành tốt hơn và chính xác hơn so với CT cản quang. Bên cạnh đó, xạ hình ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT mô phỏng có thể phát hiện những mạch bàng hệ bắt nguồn từ động mạch gan đến những cơ quan ngoài gan và ống tiêu hóa. Những mạch bàng hệ này nếu không được phát hiện và loại bỏ

bằng cách bít tắc trước điều trị (nếu có) có thể mang hạt vi cầu ^{90}Y tới các tổ chức lành khác và gây ra những biến chứng nặng nề do tia xạ sau điều trị. Do vậy, xạ hình $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ lập kế hoạch điều trị là bước rất quan trọng để tiên lượng đáp ứng và ngăn ngừa các biến chứng có thể xảy ra sau điều trị TARE. Dựa trên hình ảnh lập kế hoạch điều trị bác sĩ có thể ước tính được liều phóng xạ và đích cần điều trị là khối u và tổ chức gan lành. Tuy nhiên, mô phỏng điều trị bằng hạt MAA gắn $^{99\text{m}}\text{Tc}$ cũng có những điểm khác biệt so với sự phân bố thực tế của hạt vi cầu resin sau điều trị.



Hình 1.8. Hình ảnh $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ planar 2D và cắt lớp SPECT/CT [68].

- A: Hình ảnh mô phỏng 2D planar, hoạt tính phóng xạ phân bố ở hai phổi, gan.
B: Hình ảnh mô phỏng cắt lớp SPECT/CT, ranh giới giữa gan và phổi, gan lành và khối u được phân biệt rõ hơn dựa vào hình ảnh lai ghép SPECT và CT*

Hình ảnh PET/CT được chụp sau khi điều trị là cần thiết để kiểm tra lại phân bố thực tế của hạt vi cầu gắn ^{90}Y . Qua đó, hình ảnh ^{90}Y PET/CT có thể kịp thời phát hiện những vị trí rò rỉ hạt vi cầu bất thường giúp tiên lượng bệnh nhân tốt hơn.

Không giống như các kỹ thuật điều trị áp sát, việc tính toán liều điều trị chính xác tuyệt đối rất khó trong điều trị tắc mạch xạ trị ^{90}Y . Kỹ thuật lập kế hoạch điều trị điều trị hạt vi cầu gắn ^{90}Y với hạt $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ có kích thước tương đương được thực hiện trước điều trị từ 1 – 2 tuần để tính liều điều trị. Tuy nhiên, sự phân bố của hạt $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ không thể hoàn toàn giống như hạt vi cầu gắn ^{90}Y khi được tiêm vào động mạch gan. Một số tác giả cho rằng tiên lượng hiệu quả điều trị hạt vi cầu gắn ^{90}Y là không hoàn toàn chính xác nếu chỉ dựa vào sự phân bố của các hạt $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ trên xạ hình lập kế hoạch điều trị [69]. Hạt MAA có sự dao động lớn về đường kính từ 10 - 100 micro mét trong khi đó đường kính trung bình của hạt vi cầu gắn ^{90}Y là 32,5 μm (dao động từ 20 - 60 μm). Hơn nữa, số lượng hạt MAA được tiêm vào động mạch trước điều trị trung bình là $0,5 \times 10^6$ hạt ít hơn so với hạt vi cầu là 22×10^6 hạt [70]. Chất lượng hình ảnh của xạ hình $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ có thể bị ảnh hưởng bởi sự phân rã gắn kết của $^{99\text{m}}\text{Tc}$ và MAA, dẫn đến $^{99\text{m}}\text{Tc}$ tự do có thể bắt giữ và tuyến giáp và dạ dày. Hiện tượng này có thể dẫn đến sự đánh giá quá mức shunt gan - phổi, tuyến giáp và shunt đường tiêu hóa, ảnh hưởng đến tính hoạt độ phóng xạ trước điều trị. Để tránh những hiện tượng này, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ và MAA sau khi gắn kết cần phải được tiêm ngay vào động mạch gan và xạ hình lập kế hoạch điều trị sau đó được thực hiện càng sớm càng tốt. Đồng thời, hiệu suất gắn kết giữa $^{99\text{m}}\text{Tc}$ và MAA cần được kiểm chuẩn.

1.3.2. Mục đích và các bước lập kế hoạch điều trị trên xạ hình $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$

Chất lượng hình ảnh của xạ hình $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ có vai trò quan trọng để nhận định, vẽ thể tích điều trị của u gan, gan lành, xác định các vị trí tăng hoạt tính phóng xạ bất thường do shunt bất thường ngoài gan. Chất lượng hình ảnh của xạ hình $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ được chia làm 3 mức tốt, trung bình và kém [71]. Hình ảnh có chất lượng kém nếu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ tự do được nhìn thấy ở dạ dày, tuyến giáp. Hình ảnh có chất lượng trung bình nếu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ tự do được nhìn thấy ở tuyến giáp. Hình ảnh có chất lượng tốt nếu $^{99\text{m}}\text{Tc}$ tự do không quan sát thấy trên hình ảnh lập kế hoạch điều trị.

1.3.2.1. Đánh giá shunt ngoài gan:

Sau khi đánh giá chất lượng hình ảnh, các bác sĩ y học hạt nhân sẽ đánh giá xem có xuất hiện hình ảnh tăng hoạt tính phóng xạ bất thường ngoài gan hay không. Để thực hiện bất kỳ quy trình điều trị can thiệp mạch nào trong gan một cách an toàn và hiệu quả, cần thiết hiểu rõ được giải phẫu động mạch gan. Điều này đặc biệt quan trọng khi các vi cầu resin ^{90}Y có thể xuất hiện tại các cơ quan khác ngoài gan như dạ dày, tá tràng, túi mật, tuyến tụy, mạc treo [72]. Các biến chứng nghiêm trọng xảy ra nếu chất phóng xạ xuất hiện ở các cơ quan khác bao gồm loét đường tiêu hóa, chảy máu, viêm dạ dày, tá tràng, viêm túi mật, viêm tụy, viêm da bức xạ và viêm phổi [73]. Việc phát hiện mức độ bắt xạ của $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ ở các cơ quan ngoài gan trên hình ảnh planar có thể bị bỏ qua những shunt ngoài gan từ đó dẫn đến những tác dụng phụ nặng nề do tia xạ cho bệnh nhân. Do vậy, sử dụng hình ảnh $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ cắt lớp bằng SPECT/CT để phát hiện chính xác hơn (so với planar) các vị trí tăng hoạt tính phóng xạ ngoài gan (hình 1.10). SPECT tích hợp CT liều thấp làm tăng độ nhạy và độ đặc hiệu của hình ảnh $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ SPECT/CT khi phát hiện shunt động mạch ngoài gan. Trong thực tế, xạ hình $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ planar có thể bỏ qua tới 10% bệnh nhân có shunt bất thường ngoài gan [73]. Độ nhạy của hình ảnh planar trong chẩn đoán shunt ngoài gan là 32% thấp hơn so với SPECT (41%) và SPECT/CT (100%) [73]. Tỷ lệ bệnh nhân được thay đổi kế hoạch điều trị sau khi chụp mô phỏng bằng hình ảnh planar, SPECT và SPECT/CT lần lượt là 7,8%, 8,9% và 29% [69, 73].

1.3.2.2. Phân tích đặc điểm phân bố phóng xạ tại khối u và gan lành:

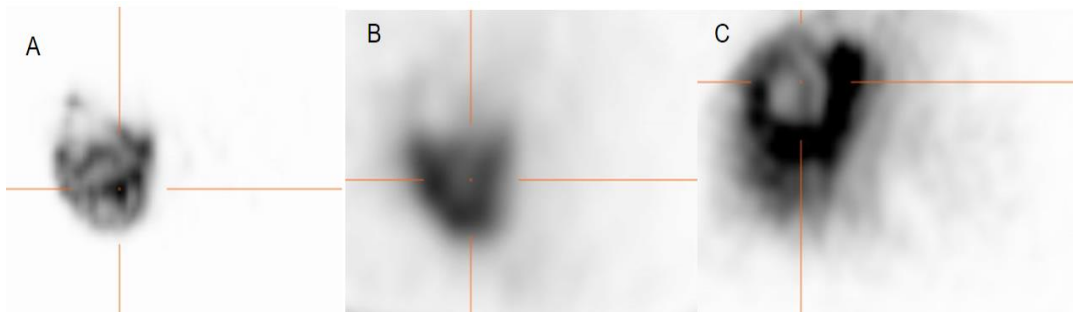
Hình ảnh mô phỏng lập kế hoạch điều trị bằng $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ SPECT/CT cho phép đánh giá mức độ tăng sinh mạch tại khối u. Tỷ số giữa số đếm phóng xạ tại khối u và gan lành thể hiện mức độ tăng sinh mạch của khối u và giúp ích cho việc vẽ vùng quan tâm (Region of Interest: ROI) để lập kế hoạch điều trị. Vùng quan tâm được khuyến cáo vẽ vào phần u gan tăng hoạt tính phóng

xạ ^{99m}Tc -MAA (“viable” tumor) và loại bỏ các tổ chức không tăng hoạt tính phóng xạ như hoại tử, nang [8]. Các đặc điểm như hoạt tử khối u, phân bố phóng xạ tại khối u (đều, không đều), hình ảnh tăng hoạt tính phóng xạ tại huyết khối đã được ứng dụng để vẽ thể tích điều trị ở một số nghiên cứu trước đây [74-76]. Trong nghiên cứu của Harun ILhan và cs (2015), đặc điểm hình ảnh của khối u được phân loại là tăng hoạt tính phóng xạ đều, không đều, hoại tử, không hoại tử [77]. Trong nghiên cứu này đặc điểm phân bố phóng xạ của khối u được đánh giá theo các tiêu chí như sau (hình 1.9):

- Khối u có mật độ phân bố phóng xạ đều: tăng hoạt tính phóng xạ đồng nhất so với gan.

- Khối u có mật độ phân bố phóng xạ không đều: tăng hoạt tính phóng xạ không đồng nhất so với gan.

- Khối u hoại tử: phân bố phóng xạ không đồng nhất so với gan, trong đó có vùng giảm hoạt tính phóng xạ so với gan.



Hình 1.9. Đặc điểm phân bố phóng xạ của khối u [77]

Hình A: khối u có đặc phân bố phóng xạ không đều. Hình B: khối u có đặc điểm phân bố phóng xạ đều. Hình C: khối u hoại tử

1.3.2.3. Tính toán các thông số lập kế hoạch điều trị

- **Shunt gan – phổi (%)** được xác định bởi các bác sĩ y học hạt nhân để tính tránh viêm phổi do tia xạ cho bệnh nhân. Đặc điểm đặc trưng của khối u tăng sinh mạch là tạo ra những đường thông động – tĩnh mạch hoặc shunt. Hầu hết ung thư biểu mô tế bào gan và tổn thương di căn vào gan có

kích thước lớn đều có shunt gan – phổi (liver lung shunt fraction: LSF). Với sự có mặt của shunt gan – phổi, hạt vi cầu gắn ^{90}Y có thể đi qua mao mạch gan và dừng lại ở mao mạch phổi. Do phổi là cơ quan rất nhạy cảm với tia xạ nên nếu shunt gan – phổi vượt quá ngưỡng cho phép có thể gây ra viêm phổi do tia xạ và có thể gây tử vong cho bệnh nhân nếu diễn biến nặng. Tỷ lệ hoạt tính phóng xạ ở phổi (lung shunt fraction: LSF) được tính theo công thức sau:

$$LSF = \frac{\text{Số đếm phóng xạ ở 2 phổi}}{(\text{số đếm phóng xạ 2 phổi} + \text{số đếm phóng xạ ở gan}) (\%)}$$

Khi tỷ lệ bắt giữ phóng xạ ở phổi cao $> 10\%$, cần giảm 20% hoạt độ phóng xạ của hạt vi cầu resin gắn ^{90}Y khi điều trị. Nếu shunt gan – phổi trên 20% thì không chỉ định điều trị tắc mạch xạ trị vì có thể gây viêm phổi do tia xạ (radiation pneumonitis).

- **Chỉ số số đếm phóng xạ tại khối u/gan lành** (tumor/normal liver ratio: TNR): là chỉ số rất quan trọng để cá thể hóa điều trị của từng bệnh nhân, từng khối u khác nhau. Chỉ số TNR có vai trò quyết định để ước tính liều phóng xạ điều trị cụ thể vào từng khối u một cách tối đa, đồng thời vẫn đảm bảo an toàn cho gan lành. Chỉ số này được ứng dụng cho phương pháp ước tính liều điều trị theo mô hình từng phần (partition model). Đây là phương pháp này giả lập, phân bố phóng xạ tại khối u gần như tương đồng với xạ hình $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ và phân bố phóng xạ thực tế tại khối u sau khi điều trị hạt vi cầu resin gắn ^{90}Y . Tỷ số TNR càng cao thì phân bố phóng xạ tại khối u càng lớn so với gan lành, liều chiếu vào vào khối u được tăng lên và liều chiếu vào gan lành duy trì ở mức an toàn. Đó chính là mục đích của điều trị xạ trị chiếu trong sử dụng hạt vi cầu resin gắn ^{90}Y . Điều trị bằng hạt vi cầu gắn ^{90}Y dựa trên nguyên tắc phân bố liều phóng xạ với liều chiếu trong rất cao vào tổn thương đích là khối u đồng thời duy trì liều chiếu tối thiểu, an toàn vào các cơ quan nhạy cảm với tia xạ

khác như phổi và gan lành. Để tính được hoạt độ phóng xạ cho phép liều chiếu cao nhất vào khối u đích mà vẫn bảo vệ được tổ chức gan lành, một vài phương pháp tính liều đã được đề xuất. Một trong những phương pháp đó là dựa trên nguyên lý tính liều chiếu của xạ trị chiếu trong (medical internal radiation dosimetry: MIRD). Trong phương pháp này, liều chiếu vào từng phần như phổi, khối u đích, gan lành được tính riêng biệt. Giả định rằng shunt gan – phổi và sự phân bố phóng xạ của khối u/gan lành (T/Nr) trên xạ hình lập kế hoạch điều trị bằng $^{99m}\text{Tc-MAA}$ tương tự như sự phân bố của hạt vi cầu gắn ^{90}Y . Hoạt tính phóng xạ của hạt vi cầu gắn ^{90}Y có thể được tính dựa vào % shunt gan – phổi và chỉ số T/Nr trên hình ảnh $^{99m}\text{Tc-MAA}$ SPECT/CT. T/Nr được tính toán như sau:

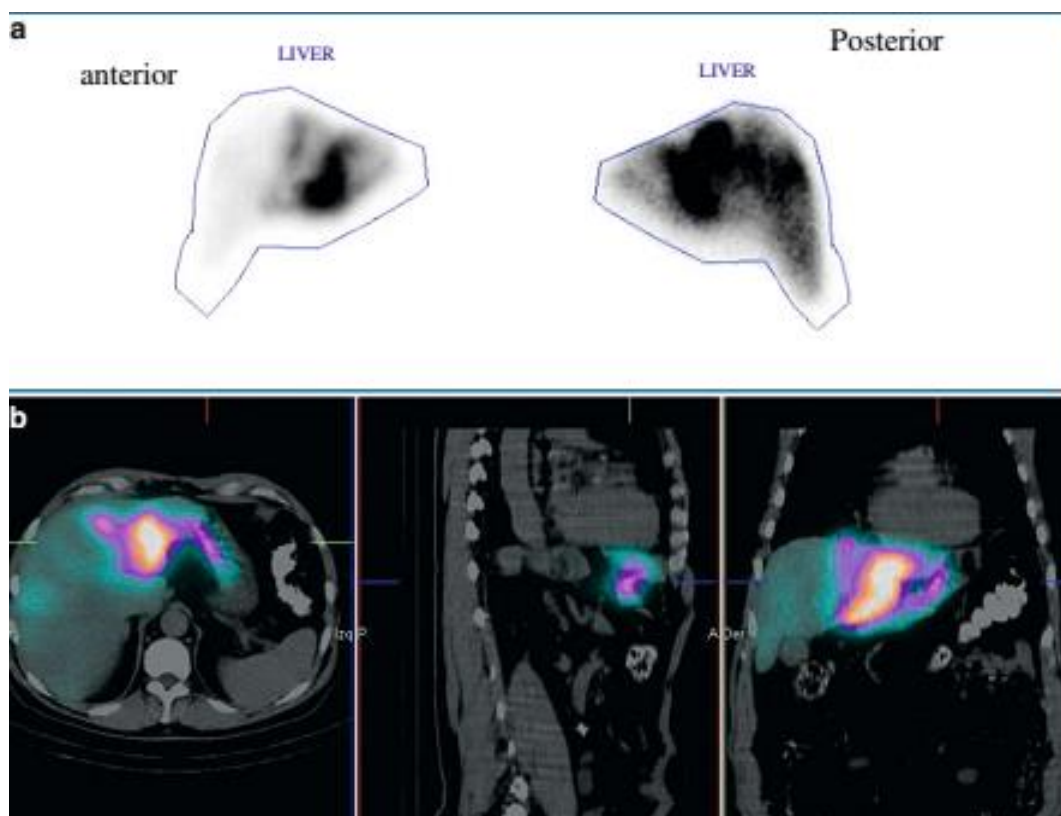
$$T/N = \frac{(A_{\text{tumour}}/M_{\text{tumour}})}{(A_{\text{liver}}/M_{\text{liver}})}$$

A_{tumour} : hoạt tính phóng xạ tại khối u; M_{tumour} : thể tích của khối u gan

A_{liver} : hoạt tính phóng xạ tại gan lành; M_{liver} : thể tích gan lành không u

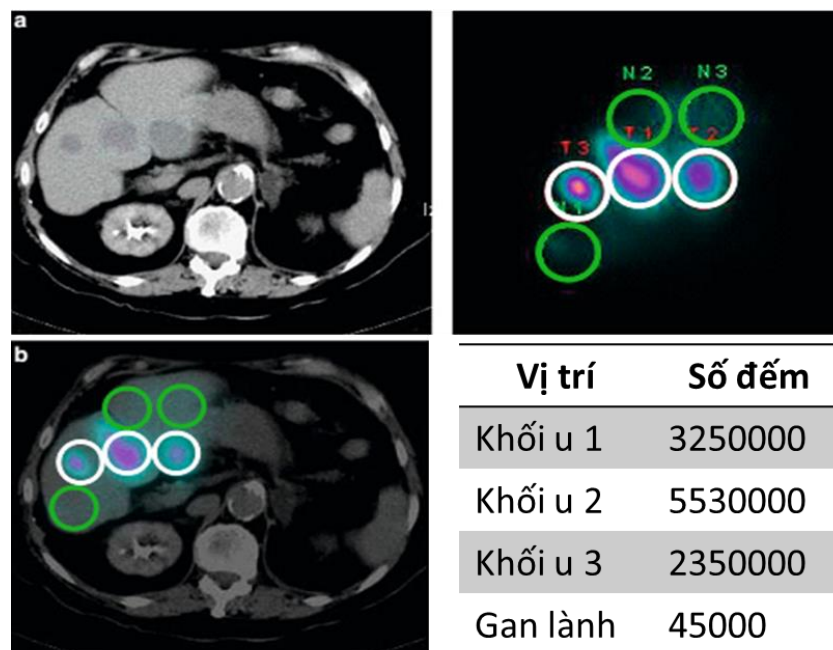
Một số phương pháp tính T/Nr đã được khuyến cáo như trong các nghiên cứu của Kao và cs [8], Campell và cs [78] dựa trên hình ảnh SPECT/CT. Tuy nhiên, theo hội Y học hạt nhân Châu Âu khuyến cáo chỉ số T/Nr chỉ được tính khi có SPECT và hiệu chỉnh độ suy giảm trên CT [7]. Trên hình ảnh SPECT/CT, vùng quan tâm được vẽ vào vị trí khối u cần điều trị và gan lành xung quanh. Trong trường hợp có từ 2 khối u trở lên, ROI được vẽ vào từng khối u và phần thể tích gan lành xung quanh khối u. Nếu 1 khối u có từ 2 nhánh mạch nuôi trở lên, ROI được vẽ vào từng phần của khối u tương ứng với mỗi nhánh nuôi và gan lành xung quanh (hình 1.11). Số đếm phóng xạ ở khối u và gan lành cùng với thể tích tương ứng sẽ được dùng để tính T/Nr theo công thức. Nếu ranh giới khối u khó xác định trên CT thì hình ảnh kết hợp giữa SPECT và CT hoặc MRI sẽ rất có ích để vẽ các vùng quan

tâm vào khối u cũng như gan lành. Tính TNr cho từng khối u là phương pháp mới được áp dụng nhờ vào SPECT/CT, giúp cho tỷ lệ bệnh nhân điều trị bằng phương pháp tính liều từng phần (partition model) nhiều hơn, an toàn hơn so với phương pháp diện tích bề mặt cơ thể (body surface area: BSA). Trước đây hình ảnh planar không cho phép đánh giá TNr chính xác và đồng thời không cho phép đánh giá TNr cho từng khối u. Với những trường hợp bệnh nhân có nhiều khối u, diện tích bề mặt cơ thể là phương pháp được chỉ định để tính liều điều trị, tuy nhiên phương pháp này có độ chính xác thấp hơn so với tính liều từng phần (partition model).



Hình 1.10. ^{99m}Tc – MAA SPECT/CT phát hiện shunt ngoài gan [55]

- A. Hình ảnh lập kế hoạch điều trị bằng ^{99m}Tc – MAA planar rất khó xác định được đâu là tổn thương u gan và shunt ngoài gan.
- B. Hình ảnh ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT cho phép xác định rõ hình ảnh tăng hoạt độ phóng xạ tại khối u và dạ dày.



Hình 1.11. Ước tính chỉ số TNR ở bệnh nhân có nhiều khối u cần điều trị [55]
 Vẽ vùng quan tâm vào 3 khối u và gan lành để tính tỷ số số đếm phóng xạ giữa khối u và gan lành (TNR) cho từng khối u và ước tính liều điều trị vào từng khối u để cá thể hóa điều trị, nâng cao hiệu quả điều trị (nguồn Bilbao và cs).

1.3.3. Các phương pháp tính liều điều trị hạt vi cầu resin gắn ^{90}Y

Hai phương pháp tính liều phổ biến nhất trong điều trị UBTG bằng hạt vi cầu resin gắn ^{90}Y là ước tính liều điều trị dựa vào diện tích bề mặt cơ thể (body surface area: BSA) and tính liều từng phần (partition model: PP). Cả hai phương pháp này đều được khuyến cáo trong lập kế hoạch điều trị ở các trung tâm lớn trên thế giới. BSA là phương pháp phổ biến hơn partition model vì dễ thực hiện và ít phức tạp hơn. Phương pháp tính liều từng phần (partition model) chính xác hơn, khoa học và cá thể hóa cho từng bệnh nhân nhưng cách làm phức tạp, đòi hỏi phải được huấn luyện, mất nhiều thời gian và cơ sở y tế phải được trang bị SPECT/CT.

Phương pháp tính liều theo BSA được tích hợp sẵn trong các phần mềm của nhà sản xuất hạt vi cầu resin gắn ^{90}Y để phục vụ các bác sĩ trong ước tính liều điều trị và hoạt độ phóng xạ. BSA là phương pháp dựa vào tỷ lệ thể tích

khối u, gan và diện tích bề mặt cơ thể. Nói cách khác, BSA là phương pháp ước lượng dựa vào gánh nặng khối u theo thể tích. Nhược điểm của BSA là ước tính liều thấp hơn so với nhu cầu thực tế [75]. Công thức tính hoạt độ phóng xạ của hạt vi cầu resin gắn ^{90}Y như sau: $A = (\text{BSA} - 0,2) + (\text{TI}/100)$

Trong đó: A là hoạt độ phóng xạ (GBq) của hạt vi cầu resin gắn ^{90}Y ; BSA là diện tích da toàn bộ cơ thể; TI là tỷ lệ phần trăm của khối u trong gan, được tính bằng công thức: $\text{TI} = (\text{TV} \times 100) / (\text{TV} + \text{LV})$, trong đó TV là thể tích của khối u và LV là thể tích của gan).

Phương pháp này hiện nay chỉ được khuyến cáo sử dụng nếu bệnh nhân có nhiều khối u cần điều trị và hoặc không có SPECT hoặc SPECT/CT để ước tính chỉ số khối u và gan lành (TN ratio).

Bảng 1.2. Ưu và nhược điểm của phương pháp tính liều BSA[79]

Ưu điểm	Nhược điểm
Dễ áp dụng, giao diện thân thiện	Không cá thể hóa điều trị
Đã có nhiều nghiên cứu ứng dụng	Liều điều trị thấp hơn thực tế
Áp dụng với u < 10 mm hoặc ranh giới không rõ	Có nhiều hạn chế khi shunt gan phổi cao
	Không tính được liều chiếu vào khối u, gan lành và phổi

Tính liều theo phương pháp từng phần (partition model) có thể giúp cá thể hóa điều trị cho từng khối u và bệnh nhân khi lập kế hoạch điều trị. Điểm quan trọng của phương pháp này chính là ước tính sự khác biệt trong phân bố phóng xạ của hạt vi cầu tại khối u và gan lành chi phối bởi nguồn động mạch nuôi. Sự khác biệt này được biểu diễn bằng chỉ số TNr (tumor – normal liver ratio). Để ước tính chỉ số TNr phục vụ cho lập kế hoạch điều trị, xạ

hình ^{99m}Tc -MAA được coi là phương pháp phổ biến nhất. Chỉ số T/Nr có thể dự báo được khả năng thành công của điều trị. Phương pháp BSA không cho phép cá thể hóa điều trị do ngưỡng liều chiếu vào gan lành và khối u không thể thay đổi. Các trung tâm điều trị ung thư gan bằng hạt vi cầu trên thế giới đều khuyến cáo sử dụng chỉ số T/Nr và phương pháp tính liều từng phần để ước tính liều điều trị và hoạt độ phóng xạ của hạt vi cầu gắn ^{90}Y [5, 70, 75].

Mục đích của phương pháp từng phần là làm tăng liều chiếu tối đa vào khối u gan trong khi vẫn duy trì liều chiếu trong ngưỡng cho phép ở phổi và gan. Liều chiếu vào u gan được khuyến cáo tối thiểu là 120 Gy, liều chiếu tối đa vào gan lành là 30 Gy và vào phổi là 20 Gy (hình 1.12) [80]. Cách tính này cần dựa vào những thông số chính xác của shunt gan - phổi, thể tích khối u gan, thể tích gan và tỷ số giữa u gan và mô gan lành (T/Nr). Tỷ số T/Nr được tính theo công thức sau:

$$T/N = \frac{(A_{\text{tumour}}/M_{\text{tumour}})}{A_{\text{liver}}/M_{\text{liver}}}$$

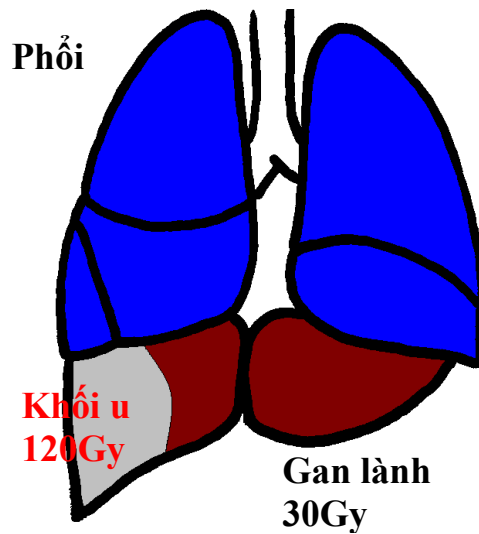
A tumor là hoạt tính phóng xạ ở khối u; M tumor là thể tích khối u gan; A liver là hoạt tính phóng xạ ở gan lành và M liver là thể tích gan lành.

Sau đó, liều điều trị chiếu trong được tính bởi công thức:

$$A(\text{GBq})_{\text{re sin}} = \frac{D_{\text{liver}}(\{T:N \times M_{\text{tumour}}\} + M_{\text{liver}})}{49670(1 - \text{LSF}/100)}$$

D_{liver}: liều chiếu đối với gan lành; LSF: % shunt gan – phổi trên xạ hình MAA; M_{liver}: tổng khối lượng (kg) của gan tính trên CT.

Tuy nhiên, liều điều trị có thể được giảm nếu chức năng gan không còn tốt. Thông thường, các chuyên gia có kinh nghiệm khuyến cáo nên giảm 30% liều trong trường hợp chức năng gan kém [81].



Hình 1.12. Mô hình tính dự tính liều chiếu (Gy) vào từng cơ quan
(Nguồn: hãng SIRTEX). Liều chiếu tối đa vào phổi là 20Gy và gan lành là 30Gy.
Để đạt được hiệu quả điều trị, liều chiếu tối thiểu vào khối u đích phải là 120Gy

**Bảng 1.3. Ưu và nhược điểm của phương pháp tính liều từng phần
(partition model) [79]**

Ưu điểm	Nhược điểm
Cá thể hóa điều trị	Tính toán phức tạp
Có tính khoa học hơn so với BSA	Không phổ biến bằng BSA
Ước tính điều liều chiếu (Gy) cụ thể vào khối u, gan lành và phổi	Có hạn chế với u nhỏ < 10 mm hoặc u không xác định ranh giới
Không giới hạn hoạt tính phóng xạ của hạt vi cầu gắn ^{90}Y khi tiêm cho bệnh nhân	

1.3.4. Vai trò của $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - MAA SPECT/CT và các thông số lập kế hoạch điều trị TARE trong tiên lượng đáp ứng và thời gian sống thêm

SPECT/CT có vai trò ngày càng lớn trong lập kế hoạch điều trị TARE trước điều trị ung thư gan bằng hạt vi cầu gắn ^{90}Y . Mặc dù, hầu hết các nghiên

cứu trước đây đều ước tính shunt gan – phổi dựa trên hình ảnh ^{99m}Tc - MAA planar, hình ảnh cắt lớp SPECT và cắt lớp SPECT/CT 3D đang được khuyến cáo để phát hiện thêm các shunt ngoài gan. Hình ảnh SPECT cho phép định vị được shunt ngoài gan và đánh giá được tưới máu từng khối u gan mà không bị trùng lặp như hình ảnh 2D thông thường. SPECT/CT còn tối ưu hơn SPECT nhờ có hiệu chỉnh hiệu ứng suy giảm bằng CT cho chất lượng hình ảnh tốt, thời gian chụp nhanh, số đếm phóng xạ chính xác và định vị các tổn thương tốt hơn (hình 1.10 và 1.11). Giá trị của SPECT/CT trong định vị các vị trí tăng hoạt tính phóng xạ ngoài gan đã được công bố trong một vài nghiên cứu gần đây (hình 1.10) [69], [82]. SPECT/CT định vị được chính xác khối u cần điều trị và hoạt tính phóng xạ tập trung tại khối u nên điều trị chọn lọc khối u sẽ đem lại hiệu quả cao hơn [8]. Tính toán các chỉ số như TNR và shunt gan – phổi trên hình ảnh SPECT/CT sẽ chính xác hơn so với SPECT và hình ảnh hai chiều planar thông thường. Thể tích và số đếm của phổi, khối u và gan được vẽ trên cùng một hình ảnh lai ghép SPECT và CT theo từng lát cắt. Do đó, hình ảnh SPECT/CT có ưu điểm hơn so với SPECT và hình ảnh hai chiều planar là xác định số đếm phóng xạ tính được ở các vị trí cần khảo sát sẽ không bị chồng lấp như hình ảnh planar, xác định được phân bố phóng xạ đồng đều hay không, loại bỏ các tổ chức không bắt xạ như vùng hoại tử và nang ra khỏi thể tích điều trị. Đồng thời, SPECT/CT giúp phát hiện các khối u nhỏ để vẽ vùng quan tâm và tính liều điều trị (hình 1.11). Nghiên cứu trên phantom cho thấy SPECT/CT đo được số đếm phóng xạ theo thể tích từng khối u có độ chính xác cao hơn so với chụp cắt lớp đơn thuần, thể tích u càng lớn thì sai số càng nhỏ [83]. Đối với khối u có kích thước lớn, hoại tử, hình ảnh SPECT/CT có thể giúp xác định thể tích điều trị tốt hơn so với SPECT và planar thông thường. Hơn nữa, hình ảnh SPECT/CT là phương pháp cung cấp thông tin đồng thời về số đếm phóng xạ của khối u và thể tích tương ứng của vùng bắt xạ đó nên xác định thể tích điều trị (“viable” tumor) sẽ chính xác hơn planar và SPECT. Khi lập kế hoạch điều

trị trên planar và CT có tiêm thuốc cản quang riêng biệt, thể tích khối u cần điều trị và số đếm phóng xạ tại khối u có sự sai lệch và sẽ dẫn tới ước tính liều điều trị kém chính xác hơn so với SPECT/CT. Những ưu điểm trên xạ hình SPECT/CT chính là điều kiện quan trọng để áp dụng phương pháp tính liều từng phần (partition model) nhằm cá thể hóa điều trị và mang lại hiệu quả cho bệnh nhân [70].

Bên cạnh đó, các thông số lập kế hoạch điều trị như shunt gan – phổi, chỉ số khối u/gan lành (TN), liều chiếu vào khối u có thể ảnh hưởng tới kết quả đáp ứng điều trị cũng như thời gian sống thêm của bệnh nhân. Tuy nhiên, nghiên cứu giá trị của các thông số lập kế hoạch điều trị trên SPECT/CT vẫn còn chưa hạn chế. Shunt – gan phổi có ý nghĩa quyết định để chỉ định tiếp tục điều trị TARE hay không sau khi chụp xạ hình mô phỏng ^{99m}Tc -MAA. Bệnh nhân có shunt gan – phổi $> 20\%$ thì không có chỉ định điều trị hạt vi cầu gắn ^{90}Y do nguy cơ viêm phổi do xạ trị [7]. Tuy nhiên, vai trò tiên lượng đáp ứng điều trị của shunt gan phổi vẫn còn đang là vấn đề tranh luận. Gần đây nhất, các nghiên cứu của Garin và cộng sự năm 2017 và 2020 cho thấy shunt gan – phổi chưa có giá trị tiên lượng đáp ứng điều trị cũng như thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ [5, 84]. Thể tích khối u là một trong những giá trị đại diện cho gánh nặng khối u, do đó chỉ số này được cho là có giá trị tiên lượng đối với bệnh nhân HCC. Nghiên cứu của Garin và cộng sự (2017) cho thấy thể tích của khối u có giá trị dự báo đáp ứng điều trị, thể tích càng lớn thì tỷ lệ đáp ứng càng giảm [5]. Bên cạnh đó khối u lớn có thể làm giảm phân bố liều chiếu tối đa để gây hoại tử khối u do phân bố phóng xạ tại khối u lớn thường không đều. Thể tích khối u lớn thường đi kèm với thể tích phần gan lành còn lại nhỏ do đó khi khối u bị hoại tử phần gan dự trữ nhỏ có thể làm giảm chức năng gan và dẫn tới tiên lượng không tốt cho bệnh nhân. Nếu không sử dụng SPECT/CT và phương pháp tính liều từng phần thì không nên điều trị những bệnh nhân có thể tích khối u/ gan lành $> 50\%$ [7]. Tuy nhiên, chưa có nghiên

cứu nào đề cập đến mối liên quan giữa % thể tích khối u/gan lành và đáp ứng điều trị cũng như thời gian sống thêm. Chỉ số TNr thể hiện mức độ tăng sinh mạch cũng như mức độ tập trung phóng xạ tại khối u so với gan lành. TNr có giá trị lớn đồng nghĩa với liều chiếu phóng xạ vào u càng cao và liều chiếu vào gan lành thấp. Chỉ số TNr ước tính trên ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT có thể có ý nghĩa trong việc tiên lượng đáp ứng điều trị. Do đó TNr được lựa chọn để phân tích hồi qui tìm ra giá trị dự báo đáp ứng điều trị. Cho đến nay, chưa có nghiên cứu nào đề cập trực tiếp vai trò của TNr và đáp ứng điều trị vì TNr là giá trị gián tiếp trong ước tính liều điều trị vào khối u. Chỉ số TNr quyết định liều chiếu vào khối u (D_{tumor}). D_{tumor} là liều phóng xạ hấp thu vào khối u và có thể được ước tính bởi nhiều phương pháp khác nhau. D_{tumor} càng cao thì hiệu quả điều trị càng lớn [7]. Allimant và cộng sự (2018) cho thấy D_{tumor} ở nhóm kiểm soát khối u và nhóm tiến triển có sự khác biệt rõ rệt (92 ± 44 Gy so với 43 ± 18 Gy) [85]. Garin và cộng sự (2017) chỉ ra rằng có mối liên hệ giữa tỷ lệ đáp ứng điều trị và D_{tumor} [5]. Bên cạnh đó D_{tumor} còn là yếu tố tiên lượng độc lập thời gian sống thêm. Hiện nay, vai trò của các thông số D_{tumor} , TNr trong tiên lượng điều trị vẫn còn chưa được chứng minh và rất cần những nghiên cứu sâu hơn để chỉ ra vai trò của các thông số này.

1.4. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU VỀ XẠ HÌNH ^{99m}Tc -MAA TRONG LẬP KẾ HOẠCH TẮC MẠCH XẠ TRỊ VỚI HẠT VI CẦU GẮN ^{90}Y

1.4.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới

Kỹ thuật điều trị ung thư gan qua đường động mạch được bắt đầu nghiên cứu trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bắt đầu từ những năm 80 của thế kỷ 20. Đến năm 1990, điều trị ung thư gan qua đường nội mạch bằng phương pháp tắc mạch xạ trị hoặc xạ trị chiếu trong mới lần đầu tiên được thực hiện ở Australia. Năm 2003, khái niệm tắc mạch xạ trị mới được công nhận ở Hoa Kỳ và các nước Châu Âu. Từ 2003, các nghiên cứu đã công bố về hiệu quả điều trị

của tắc mạch xạ trị với hạt vi cầu gắn ^{90}Y [6, 45, 84].

Vai trò của $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA SPECT/CT}$ trong lập kế hoạch điều trị UBTG nguyên phát bằng hạt vi cầu resin gắn ^{90}Y còn chưa được nghiên cứu nhiều. Một vài năm gần đây, nhờ các tiến bộ trong chẩn đoán hình ảnh và y học hạt nhân đã tạo điều kiện giúp ích cho lập kế hoạch xạ trị chiếu trong điều trị bằng hạt vi cầu gắn ^{90}Y . Dựa trên hình ảnh $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA SPECT/CT}$, các bác sĩ có thể tính toán được liều chiếu trong xạ trị chiếu trong vào khối u cần điều trị một cách chọn lọc theo từng nguồn động mạch nuôi, điều mà trên xạ hình theo phương pháp planar kinh điển không thể làm được. Đặc biệt, sự phát triển SPECT/CT thay thế cho gamma camera SPECT thông thường là bước phát triển về công nghệ lai ghép (hybrid) trong y học hạt nhân đã tạo thuận lợi cho chẩn đoán và lập kế hoạch xạ trị. Vì vậy, trong những năm gần đây, hướng nghiên cứu về vai trò của xạ hình $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA SPECT/CT}$ đã bắt đầu được lưu ý đến. Etienne Garin và cs (2017) [5] nghiên cứu giá trị của lập kế hoạch điều trị bằng $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA SPECT/CT}$ trong tắc mạch xạ trị với hạt vi cầu thủy tinh gắn ^{90}Y ở 85 bệnh nhân UBTG. Kết quả nghiên cứu cho thấy có 69% bệnh nhân có đáp ứng với điều trị, trong đó 36,4% bệnh nhân có huyết khối nhánh TMC. Trong phân tích đa biến, liều chiếu xạ vào khối u ở ngưỡng 205 Gy có độ nhạy là 100%, độ đặc hiệu là 91% trong dự báo đảo ứng sau điều trị. Thời gian sống thêm không bệnh trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là 5,2 tháng, thời gian sống thêm toàn bộ là 9 tháng. Liều chiếu ước tính vào khối u > 205 Gy đảm bảo hiệu quả an toàn cho điều trị và tiên lượng đáp ứng và thời gian sống thêm cho bệnh nhân UBTG. Tuy nhiên, nghiên cứu này chưa đề cập đến giá trị của các thông số khác ngoài liều chiếu vào khối u khi lập kế hoạch điều trị và không có đối chứng với hình ảnh planar hoặc ^{90}Y PET/CT. Nghiên cứu của Kao và cs (2012) [8] đề cập đến vai trò của cá thể hóa điều trị trên xạ hình $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA SPECT/CT}$ ở 22 bệnh nhân ung thư gan nguyên

phát. Các tác giả lập kế hoạch điều trị với từng nguồn động mạch nuôi của khối u bằng phương pháp từng phần (partition model), có đối chiếu với phương pháp diện tích bề mặt cơ thể (BSA). Tỷ lệ đáp ứng sau điều trị là 8/22 (36,3%) bệnh nhân. Liều chiếu ở khối u ở ngưỡng 91 Gy có giá trị dự báo đáp ứng với độ nhạy 100%. Nghiên cứu của Kao và cs được thực hiện trên số ít bệnh nhân và chưa chứng minh được ưu điểm của SPECT/CT so với planar thông thường trong lập kế hoạch điều trị. Ngoài ra, giá trị của các thông số lập kế hoạch điều trị như thể tích khối u, huyết khối, tỷ số số đếm phóng xạ của khối u/gan lành trên đơn vị thể tích (TNr) cũng như liều chiếu vào khối u trong dự báo đáp ứng khối u vẫn chưa được đề cập đến do số lượng bệnh nhân thấp. Nghiên cứu của Rhee và cs (2016) đã đối chiếu đặc điểm hình ảnh của xạ hình ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT trước điều trị đối chiếu với ^{90}Y PET/CT sau điều trị và cho thấy có mối tương quan tuyến tính ở mức độ mạnh giữa hình ảnh ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT và ^{90}Y PET/CT sau điều trị [74]. Tuy nhiên, nghiên cứu này vẫn chưa đề cập đến giá trị của ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT trong dự báo đáp ứng khối u cũng như thời gian sống thêm của bệnh nhân.

1.4.2. Tình hình nghiên cứu tại Việt Nam

Điều trị UBTG bằng xạ trị chiếu trong chọn lọc bắt đầu được thực hiện bằng hạt vi cầu resin gắn ^{90}Y tại bệnh viện TƯQĐ 108 và bệnh viện Bạch Mai từ 2013. Nghiên cứu của Đào Đức Tiến, Mai Hồng Bằng và cs thực hiện trên 30 bệnh nhân UBTG cho thấy tỷ lệ đáp ứng với điều trị sau 3 tháng là 60%, thời gian sống thêm toàn bộ là $22,3 \pm 7$ tháng [85]. Nghiên cứu của Mai Trọng Khoa và cs trong khuôn khổ đề tài cấp nhà nước KC 10 đã nghiệm thu 6/2021 cho thấy tỷ lệ đáp ứng điều trị hoàn toàn là 33,3%, đáp ứng một phần là 58,3% sau 3 tháng [10]. Một nghiên cứu tại khoa Y học hạt nhân, bệnh viện TWQĐ 108 về đặc điểm hình ảnh của ^{99m}Tc -MAA SPECT có đối chiếu với ^{90}Y PET/CT

ở bệnh nhân UBTG điều trị tắc mạch xạ trị trên 30 bệnh nhân cho thấy hình ảnh ^{99m}Tc -MAA SPECT thông thường có ý nghĩa trong tính toán các chỉ số shunt gan phổi và TNr [86]. Nghiên cứu bước đầu của chúng tôi cũng thấy hình ảnh PET/CT sau điều trị hạt vi cầu gắn ^{90}Y có sự phù hợp và mối tương quan ở mức trung bình với hình ảnh lập kế hoạch điều trị ^{99m}Tc -MAA SPECT [87],[86]. Mặc dù, đã có một số nghiên cứu ở Việt Nam được đã được công bố về hiệu quả điều trị của phương pháp tắc mạch xạ trị trong lâm sàng, tuy nhiên, các nghiên cứu trên ở Việt Nam chưa đề cập đầy đủ và chi tiết về giá trị của đặc điểm hình ảnh và thông số lập kế hoạch điều trị bằng ^{99m}Tc -MAA trên SPECT/CT.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

- 52 bệnh nhân được chẩn đoán xác định UBTG giai đoạn trung gian và tiến triển theo hệ thống phân loại Barcelona dự kiến điều trị hạt vi cầu gắn ⁹⁰Y theo chỉ định của Hội gan mật Châu Âu năm 2017 [22], điều trị nội trú tại khoa Nội tiêu hóa A3, Bệnh viện TƯQĐ 108.

- Địa điểm nghiên cứu: khoa Y học hạt nhân và khoa Nội tiêu hóa, Bệnh viện TƯQĐ 108.

- Thời gian nghiên cứu: từ 5/2017 đến 11/2020.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân vào nghiên cứu (theo hướng dẫn của hội Gan mật Châu Âu 2017):

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân vào nghiên cứu (cho mục tiêu nghiên cứu 1)

- Bệnh nhân được chẩn đoán UBTG bằng tế bào học và/hoặc mô bệnh học; hoặc dựa trên các hướng dẫn đồng thuận quốc tế (khối u gan kích thước trên 2 cm trên nền xơ gan, có hình ảnh tăng sinh mạch điển hình trên chụp CT có tiêm thuốc cản quang) chưa điều trị hoặc bệnh nhân UBTG đã điều trị trước đó nhưng có tái phát/tiến triển và thỏa mãn các tiêu chí sau [22]:

- UBTG ở giai đoạn trung gian hoặc tiến triển theo phân loại BCLC

- Chức năng gan còn bảo tồn (Child- Pugh A hoặc B).

- Không có huyết khối hoặc chỉ có huyết khối nhánh hoặc huyết khối một phần thân tĩnh mạch cửa.

- Chỉ số thể trạng: ECOG 0 - 2.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn lựa chọn điều trị TARE (cho mục tiêu nghiên cứu 2)

- Shunt gan phổi < 20%
- Chỉ số TNR ≥ 2
- Bệnh nhân có thể theo dõi được tại thời điểm 03 tháng sau điều trị và không điều trị kết hợp với phương pháp khác
- BN đồng ý tiếp tục điều trị TARE sau khi lập kế hoạch điều trị

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân khỏi nghiên cứu (tham khảo hướng dẫn của hội Gan mật Châu Âu 2017) [22]:

- UBTG giai đoạn muộn, có di căn ngoài gan theo phân loại BCLC.
- Xơ gan Child-Pugh C.
- Bệnh nhân có chống chỉ định liên quan đến can thiệp mạch như suy thận (creatinin huyết tương > 176,8 μ mol/L), rối loạn đông máu (tỷ lệ prothrombin < 60%; tiểu cầu < 50 G/L).
- Đang chảy máu tiêu hóa do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản; đang có bệnh não gan kèm theo.
- Có tắc nghẽn đường mật (giãn đường mật trong và ngoài gan trên chẩn đoán hình ảnh).
- Huyết khối toàn bộ thân tĩnh mạch cửa.
- Có tiền sử xạ trị ngoài vào vùng gan trước đó trong vòng 6 tháng
- Điểm ECOG > 2, bệnh nặng kết hợp
- Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

Tiêu chuẩn loại trừ điều trị TARE

- Shunt gan phổi $\geq 20\%$
- Chỉ số TNR < 2

- Bệnh nhân có luồng thông với các tạng trong ổ bụng (dạ dày, tụy...)
- Bệnh nhân không đồng ý điều trị TARE sau khi lập kế hoạch điều trị

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

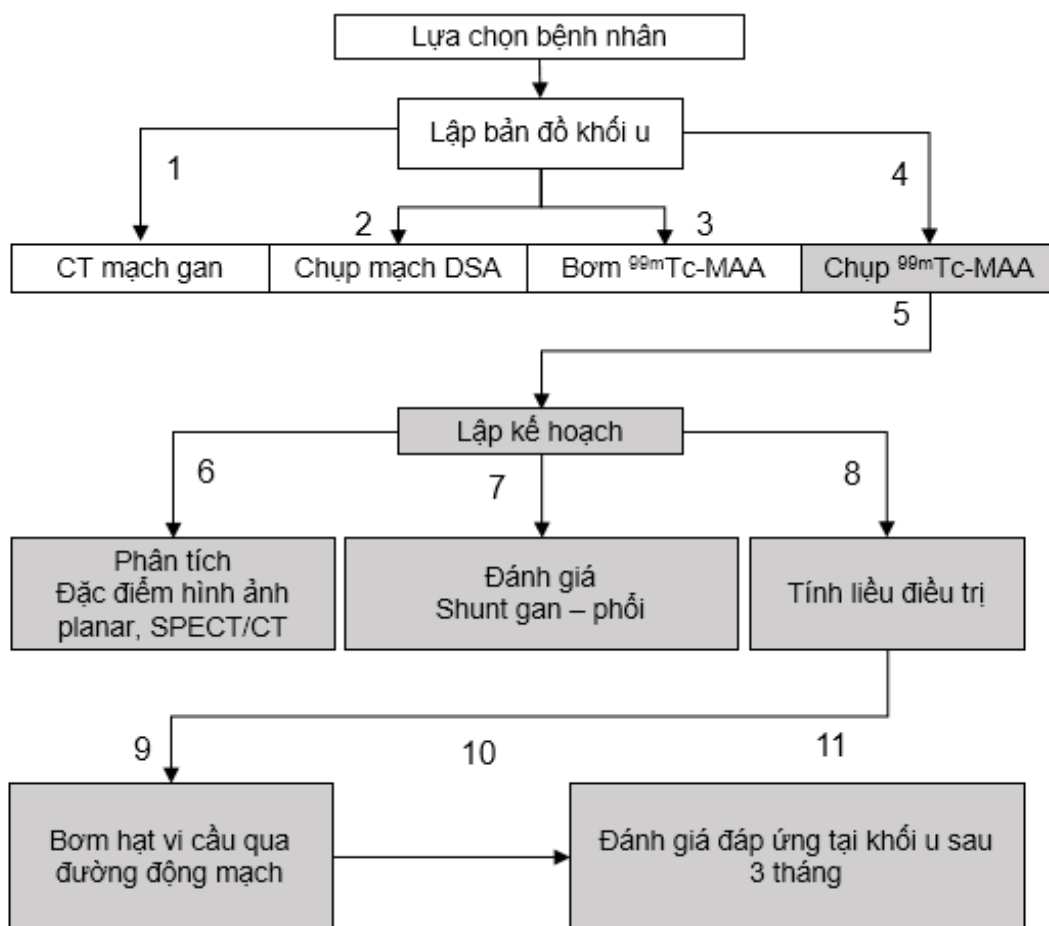
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Mô tả cắt ngang, tiến cứu và theo dõi dọc.

2.2.2. Tính cỡ mẫu:

Cỡ mẫu thuận tiện.

2.2.3. Các bước tiến hành :



Hình 2.1. Sơ đồ các bước tiến hành trong nghiên cứu

Bệnh nhân dự kiến điều trị hạt vi cầu được lập bản đồ khối u bằng chụp CT mạch gan và chụp mạch DSA (tiêu chí lựa chọn theo mục 2.1.1, tiêu chuẩn

lựa chọn bệnh nhân cho mục tiêu nghiên cứu 1). Trong quá trình chụp mạch DSA, 5 mCi ^{99m}Tc -MAA được bơm vào vị trí động mạch được lựa chọn để điều trị hạt vi cầu gắn ^{90}Y . Sau đó, bệnh nhân được chụp xạ hình planar và SPECT/CT tại khoa Y học hạt nhân sau khi chụp mạch ít nhất là 60 phút. Hình ảnh planar và SPECT/CT được phục vụ cho lập kế hoạch điều trị: phân tích đặc điểm hình ảnh, đánh giá shunt gan – phổi, shunt ngoài gan, các thông số TNr, liều chiếu vào khối u, gan lành, 2 phổi và hoạt độ phóng xạ của hạt vi cầu gắn ^{90}Y . Bệnh nhân được điều trị hạt vi cầu gắn ^{90}Y 1 tuần sau khi lập kế hoạch (tiêu chí lựa chọn theo mục 2.1.1, tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân cho mục tiêu nghiên cứu 2). Hạt vi cầu gắn ^{90}Y với hoạt độ được tính toán từ trước được bơm qua catheter vào vị trí động mạch nuôi u giống như vị trí bơm ^{99}Tc -MAA mô phỏng trước điều trị. Sau khi điều trị TARE, bệnh nhân được theo dõi và đánh giá đáp ứng tại khối u theo tiêu chuẩn mRECIST tại thời điểm 3 tháng trên hình ảnh CT 3 pha ổ bụng.

2.2.3.1. Lựa chọn bệnh nhân:

Bệnh nhân có các tiêu chí ở mục tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ (mục 2.1.1 và 2.1.2) được làm các xét nghiệm:

+ Công thức máu được thực hiện trên máy xét nghiệm huyết học tự động Advia 2120i của hãng Siemens Healthcare (Đức) tại khoa Huyết học, Bệnh viện TWQĐ 108.

+ Sinh hóa máu: glucose, ure, creatinin, AST (aspartate transaminase), ALT (alanine transaminase), Albumin, Bilirubin (toàn phần và trực tiếp), điện giải máu (K^+ , Ca^{++} , Na^+ , Cl^-) được phân tích bằng máy hóa sinh tự động AU 5800-10 hãng Beckman Coulter (Hoa Kỳ) tại khoa Sinh hóa, Bệnh viện TWQĐ 108.

2.2.3.2. Lập bản đồ khối u:

+ **Chụp CLVT đa dãy ổ bụng ba pha:** đánh giá thể tích khối u, bản đồ mạch nuôi khối u bằng máy CT 320 lát cắt của hãng Toshiba (Nhật Bản) tại

khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện TWQĐ 108 có tham khảo hướng dẫn của Jonathon và cs theo qui trình [88]:

- Tư thế bệnh nhân nằm ngửa: trường chụp từ trên vòm hoành đến hết tiểu khung.

- Các thông số kỹ thuật: 140 Kv, 250 mAs, độ dày lát cắt: 3 mm, không chồng lấp (no overlap).

- Chụp pha không tiêm thuốc. Pha tiêm thuốc: thuốc cản quang Xenetic, thể tích 100 ml, tốc độ tiêm 4 ml/s. Tiêm tĩnh mạch pha động mạch ở giây thứ 30, pha tĩnh mạch ở giây thứ 65, pha muộn ở giây thứ 240.

- Hình ảnh được trình bày trên các mặt phẳng cắt ngang, đứng ngang và đứng dọc, bản đồ mạch nuôi khối u được dựng trên phần mềm Vitrea, Toshiba.

+ **Chụp mạch số hóa xóa nền (DSA):** kỹ thuật được thực hiện ở khoa can thiệp tim mạch, Bệnh viện TWQĐ 108 trên máy kỹ thuật số hai bình diện Intergris Allura của hãng Philips.

+ **Bơm ^{99m}Tc -MAA qua đường động mạch**

* Luồn microcatheter vào vị trí dự kiến bơm hạt vi cầu gắn ^{90}Y , tiến hành bơm 5 mCi ^{99m}Tc -MAA. Đối với khối u cần điều trị từ 2 nhánh mạch nuôi trở lên, 5 mCi ^{99m}Tc -MAA sẽ được bơm vào từng nhánh mạch chọn lọc nuôi khối u. ^{99m}Tc gắn với MAA (macroaggregated albumin) cung cấp bởi hãng Cisbio, Pháp.

* Rút microcatheter, ống thông mở qua da, băng ép động mạch đùi và chuyển bệnh nhân đi chụp xạ hình ^{99m}Tc -MAA.

+ **Chụp xạ hình ^{99m}Tc -MAA :** Sau khi tiêm được chất phóng xạ 60 phút, bệnh nhân được chuyển đến khoa Y học hạt nhân để chụp xạ hình ^{99m}Tc -MAA theo 2 phương pháp planar và SPECT/CT (CT 04 dãy) trên máy Optima 640 của hãng GE theo qui trình và các thông số như sau [8]:

- Chụp planar:

Collimartor phẳng, mức năng lượng thấp, độ phân giải cao

Đỉnh năng lượng: 140 Kev

Cửa số năng lượng: 20%

Trường chụp: bệnh nhân nằm ngửa, chụp từ đỉnh phổi đến hết gan, chụp hai mặt trước và sau

Ma trận 256 x 256, thời gian chụp trong vòng 5 phút.

Hình ảnh planar được trình bày trên phần mềm của hệ thống xeleris 4.0, GE.

- Chụp SPECT/CT:

Trường chụp: bệnh nhân nằm ngửa, chụp từ đỉnh phổi đến hết gan

CT liều thấp (120 Kv, 30 mAs), tái tạo với độ dày lát cắt 5mm.

Hình ảnh SPECT được chụp với các thông số: 60 hình chiếu (projection images), góc quay 6 độ (6° rotation angel). Chế độ chụp ‘step and shoot’ cho 12 giây/ảnh. Hình ảnh SPECT được tái tạo lạp (OSEM), ma trận 128 x 128, Butterworth filter. CT được sử dụng để hiệu chỉnh độ suy giảm.

Hình ảnh SPECT/CT được trình bày theo các lát cắt ngang (axial), cắt dọc (saggital) và đứng dọc (coronal) bằng phần mềm volumetrix, xeleris 4.0, GE.

2.2.3.3 Lập kế hoạch điều trị theo phương pháp từng phần (partition model):

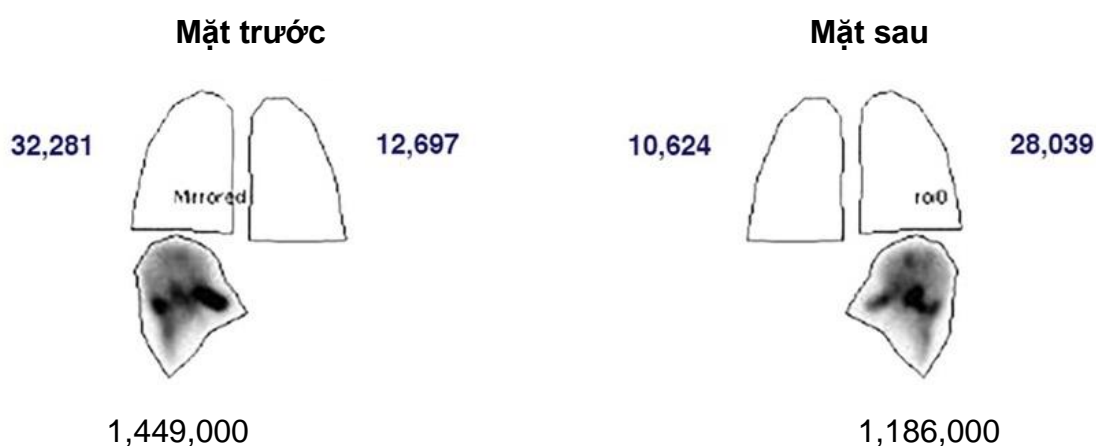
- Phân tích hình ảnh ^{99m}Tc -MAA planar và SPECT/CT được thực hiện bởi hai bác sĩ y học hạt nhân đã được đào tạo theo qui trình của hãng SIRTEX (Australia):

+ Đặc điểm hình ảnh khối u: mật độ phân bố phóng xạ tại khối u (đều /không đều), hoại tử (có/không), huyết khối tăng hoạt tính phóng xạ (có/không) [74]. Khối u có mật độ phân bố phóng xạ đều: tăng hoạt tính phóng xạ đồng

nhất so với gan. Khối u có mật độ phân bố phóng xạ không đều: tăng hoạt tính phóng xạ không đồng nhất so với gan. Khối u hoại tử: phân bố phóng xạ không đồng nhất so với gan, trong đó có vùng giảm hoạt tính phóng xạ so với gan. Huyết khối nhánh hoặc thân tĩnh mạch cửa trên $^{99m}\text{Tc-MAA}$ SPECT/CT được xác định là vị trí huyết khối đã được chẩn đoán trên CT ba pha có tăng hoạt tính phóng xạ.

+ Đặc điểm hình ảnh ngoài gan: tăng hoạt tính phóng xạ bất thường, khu trú ngoài gan trong ổ bụng (có/ không), hoạt tính phóng xạ ở hai phổi [74].

- Đánh giá shunt gan - phổi và tính liều điều trị bằng phương pháp từng phần (partition model) trên hình ảnh planar (hình 2.1) và SPECT/CT (hình 2.2):

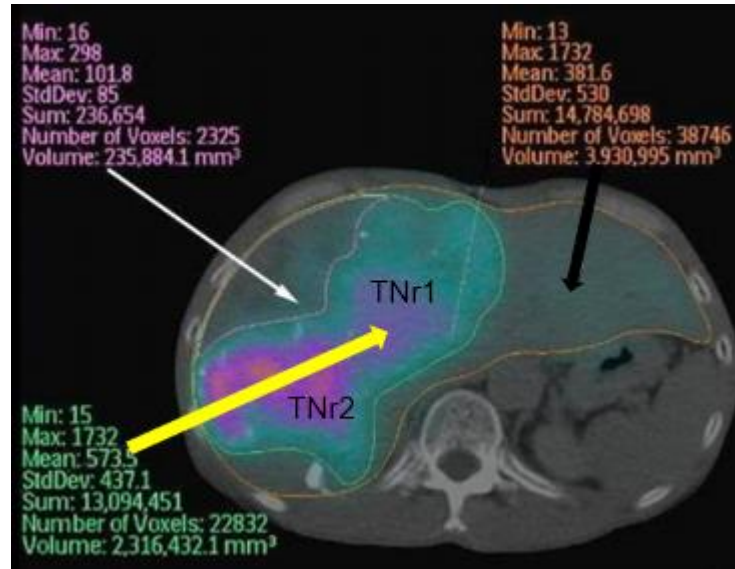


Hình 2.1 Lập kế hoạch điều trị trên hình ảnh planar [89].

Vùng quan tâm được vẽ vào hai phổi và gan trên hình ảnh planar như mô tả trên (nguồn Varitas và cs).

+ Trên hình ảnh planar: các vùng quan tâm được vẽ vào hai phổi, gan lành (bao gồm cả u gan cần điều trị) và u gan cần điều trị (các vùng gan hoại tử và không tăng hoạt tính phóng xạ được loại bỏ) trên phần mềm của hệ thống Xeleris 4.0, GE, Hoa Kỳ. Số đếm phóng xạ trung bình của từng vùng quan tâm sẽ được

lưu lại để tính % shunt gan – phổi và các thông số: tỉ số hoạt tính phóng xạ tại khối u/gan lành (TNR), liều chiếu vào khối u (Dtumor), liều chiếu vào gan lành (Dliver) và hoạt độ phóng xạ của hạt vi cầu resin ^{90}Y trên phần mềm partition model 1.1 (SIRTEX).



Hình 2.2. Lập kế hoạch điều trị trên hình ảnh $^{99m}\text{Tc-MAA}$ SPECT/CT [8]

Vùng quan tâm được vẽ vào toàn bộ khối u tăng hoạt tính phóng xạ (mũi tên màu vàng) và từng phần tương ứng với 02 nhánh mạch nuôi u (TNr1 và TNr2), gan lành (mũi tên đen), loại bỏ vùng hoại tử (mũi tên trắng). Số đếm và thể tích cũng các vùng quan tâm được vẽ dung để ước tính liều chiếu vào cả khối u, từng phần của khối u (TNr1, TNr2), gan lành (nguồn: Kao và cs năm 2012) [8].

+ Trên hình ảnh SPECT/CT: các vùng quan tâm vào hai phổi, u gan cần điều trị, gan lành còn lại, các vùng gan hoại tử và không tăng hoạt tính phóng xạ được loại bỏ. ROI được vẽ trên từng lát cắt của hình ảnh SPECT/CT, dựng hình 3D trên phần mềm Dosimetry Tool Kit, xeleris 4.0, Hoa Kỳ. Số đếm phóng xạ và thể tích của khối u cũng như gan lành được ước tính tự động bởi phần mềm Dosimetry Tool Kit, xeleris 4.0, Hoa Kỳ. Shunt gan – phổi, chỉ số tỉ số hoạt tính phóng xạ tại khối u/gan lành (TNR), liều chiếu vào khối u, gan lành (đơn vị Gy) và hoạt độ phóng xạ ^{90}Y gắn hạt vi cầu resin (đơn vị GBq) trên phần mềm Partition Model 1.1 (SIRTEX) [8, 80]. Đối với những

bệnh nhân có ≥ 2 nhánh động mạch nuôi khối u, vùng quan tâm sẽ được vẽ chọn lọc theo từng vùng của gan chi phối bởi từng nguồn mạch nuôi tương ứng (hình 2.2), chỉ số TNr được tính cho toàn bộ khối u (TNr mean) và TNr riêng (TNr1 và TNr2) theo từng phần của khối u chi phối bởi nhánh động mạch nuôi tương ứng. Từ đó, liều điều trị được ước tính trung bình cho toàn bộ khối u cũng như cho từng phần của khối u theo nhánh động mạch gan chi phối theo chỉ số TNr [8].

2.2.3.4. Bơm hạt vi cầu hạt vi cầu resin gắn ^{90}Y :

- Bệnh nhân được điều trị sau mô phỏng lập kế hoạch 1 tuần. Hạt vi cầu resin gắn Yttrium-90 (SIR-Spheres) của hãng SIRTEX (Medical Limited, Australia); đóng lọ 5 ml với khoảng 40 - 80 triệu hạt, hoạt tính phóng xạ là 3 GBq/lọ (50Bq/hạt) đã được cấp phép nhập khẩu vào Việt Nam (giấy phép nhập khẩu số 7629/BYT-TB-CT 28/11/2011). Hạt vi cầu tải phóng xạ Yttrium-90 trong dung dịch nước cất vô khuẩn được bơm vào động mạch nuôi u theo liều đã tính toán: sử dụng khóa 3 chạc để bơm lần lượt hạt phóng xạ và chất cản quang qua catheter với 1 bộ dụng cụ bơm truyền hạt phóng xạ chuyên biệt gắn trực tiếp với catheter (hình 2.3). Hạt vi cầu gắn ^{90}Y với hoạt độ đã ước tính sẵn được tiến hành bơm vào đúng vị trí catheter đã được chọn ban đầu khi bơm $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ mô phỏng. Hạt vi cầu được bơm chậm (khoảng 5ml/ phút) để giảm nguy cơ các hạt phóng xạ trào ngược lại động mạch gan và đi vào các cơ quan khác như dạ dày, tụy, túi mật. Để đạt được tốc độ bơm chậm và duy trì các hạt phóng xạ ở dạng huyền phù, luồng nước được đẩy từ xylanh vào với tốc độ mỗi lần 0,25 - 5ml và giữa mỗi lần có khoảng nghỉ. Sử dụng tất cả 20 ml nước cất để duy trì áp lực bơm. Quá trình bơm được theo dõi giám sát chặt chẽ dưới của màn huỳnh quang.

- Trong trường hợp có nhiều khối u gan được nuôi bởi nhiều nhánh động mạch khác nhau, chúng tôi sẽ phân chia liều phóng xạ theo thể tích của

từng phần khối u do từng nhánh động mạch cấp máu và chuẩn bị 2 bình chứa hạt phóng xạ SIR-spheres, 2 bộ dụng cụ bơm khác nhau. Tiến hành bơm hạt vi cầu tải phóng xạ qua động mạch cấp máu cho khối u có thể tích nhỏ trước, sau đó rút ống thông, đặt lại ống thông mới vào động mạch cấp máu cho khối u có thể tích lớn hơn và tiến hành bơm hạt phóng xạ theo cùng một quy trình bơm giống nhau.



Hình 2.3. Bơm hạt vi cầu gắn ^{90}Y [90]

Chuẩn bị hộp kỹ thuật đảm bảo tiêu chuẩn an toàn bức xạ (hình bên phải) và bơm hạt vi cầu phóng xạ thực hiện thông qua hộp bảo vệ an toàn phóng xạ (hình bên trái).

- Sau khi bơm toàn bộ hạt vi cầu tải phóng xạ Yttrium-90 vào khối u gan, rút ống thông, ống mở qua da, băng ép động mạch đùi, bất động 8-12 giờ.
- Xử lý rác thải và kiểm tra an toàn phóng xạ sau can thiệp.

2.2.3.5. Đánh giá đáp ứng khối u sau điều trị:

+ Đánh giá đáp ứng tại khối u trên hình ảnh CT theo RECIST cải tiến (Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors-mRECIST) tại thời điểm 3 tháng sau điều trị [62, 91]. Quy trình chụp CT gan ba pha để đánh giá đáp ứng điều trị theo mRECIST được tham khảo từ nghiên cứu của Jonathon và cs [88]. Trước điều trị, các tổn thương đích được lựa chọn và đo kích thước dài nhất của tổn thương điển hình ngấm thuốc thì động mạch trong gan, bỏ qua phần hoại tử. Đo toàn bộ kích thước dài nhất của các tổn thương không

điển hình (nếu có), đo kích thước ngắn nhất của hạch (nếu có). Các tổn thương khác ngoài tổn thương đích được coi là tổn thương không đích và không cần đo kích thước. Tổn thương đích và không đích được ghi nhận trước cũng như sau điều trị. Đánh giá đáp ứng theo các mức độ của tiêu chuẩn mRECIST [62]:

- Đáp ứng điều trị bao gồm: đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần
- Không đáp ứng bao gồm: bệnh ổn định, bệnh tiến triển

Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi còn sử dụng tiêu chuẩn kiểm soát khối u (tumor control). Khối u được kiểm soát là khối u có đáp ứng (hoàn toàn, một phần) hoặc ổn định [92].

Bảng 2.1. Đánh giá đáp ứng điều trị khối u theo mRECIST [62]

Đáp ứng	Cách đánh giá đáp ứng khối u
Đáp ứng hoàn toàn	Không còn hình ảnh khối u ngấm thuốc ở thì động mạch.
Đáp ứng một phần	Giảm ít nhất 30% tổng kích thước phần khối u ngấm thuốc ở thì động mạch so với pha cơ sở
Khối u ổn định	Không đáp ứng và không tiến triển
Khối u tiến triển	Tăng ít nhất 20 % tổng kích thước phần khối u ngấm thuốc ở thì động mạch so với pha cơ sở hoặc xuất hiện tổn thương mới

2.2.3.7. Các biến số trong nghiên cứu

* *Lâm sàng:*

- Tuổi: chia thành 3 nhóm tuổi: < 40, 40 - 60 và > 60 tuổi theo nghiên cứu về tuổi của bệnh nhân ung thư gan [90].

- Giới tính: nam, nữ.

- Chức năng gan được chia theo thang điểm Child Pugh (A, B, C)[93]

- Các yếu tố nguy cơ: nhiễm virus viêm gan B, C.

- Các phương pháp can thiệp điều trị đã thực hiện: RFA, TACE, TARE

- Đánh giá giai đoạn theo Barcelona (sớm: A, trung gian: B, tiến triển: C, muộn: D) [22].

Bảng 2.2. Phân chia giai đoạn theo Barcelona [22]

Giai đoạn BCLC		ECOG	Hình thái, kích thước u	Okuda	Chức năng gan
Sớm	1	0	1u < 5cm	I	ALTMC và bilirubin máu bình thường
	2	0	1u < 5cm	I	ALTMC tăng; Bilirubin bình thường
	3	0	1u < 5cm	I	ALTMC và Bilirubin máu tăng
	4	0	3 u ≤ 3cm	I-II	Child-Pugh A-B
Trung gian		0	U lớn Nhiều u	I-II	Child-Pugh A-B
Tiến triển		1-2	Xâm lấn mạch, di căn	I-II	Child-Pugh A-B
Cuối		3-4	Xâm lấn mạch, di căn	III	Child-Pugh C

* *Cận lâm sàng:*

- Công thức máu: Hồng cầu, hemoglobin, bạch cầu, tiểu cầu.
- Sinh hóa máu: AST (U/L), ALT (U/L), Bilirubin toàn phần (μmol/L)
- AFP huyết thanh (ng/mL).

* *Đặc điểm hình ảnh u gan cần điều trị:*

- Vị trí khối u gan: thùy phải, thùy trái hoặc cả 2 thùy.
- Số lượng khối u cần điều trị và nhánh động mạch nuôi khối u cần điều trị chọn lọc (01 nhánh, ≥ 2 nhánh), được xác định dựa trên hình ảnh CT cản quang và quyết định bởi bác sĩ khoa nội tiêu hóa A3, bệnh viện TUQĐ 108.

- Huyết khối nhánh tĩnh mạch cửa (được xác định trên hình ảnh CT ba pha) với tiêu chuẩn: đường kính cục huyết khối ≥ 23 mm và/ hoặc có tăng sinh mạch trong huyết khối [94].

- Thể tích u gan (ml): được chia thành ≥ 500 ml và < 500 ml theo tiêu chuẩn Milan [5]. Thể tích u gan cần điều trị được ước tính tự động trên phần mềm Dosimetry Tool Kit, xeleris 4.0, Hoa Kỳ.

- Hoạt độ phóng xạ hạt vi cầu gắn ^{90}Y (đơn vị GBq) đo bằng máy Atomlab và tính theo công thức của hội Y học hạt nhân Châu Âu 2011 [7]:

$$A(\text{GBq})_{\text{re sin}} = \frac{D_{\text{liver}}(\{T:N \times M_{\text{tumour}}\} + M_{\text{liver}})}{49670(1 - \text{LSF}/100)}$$

D_{liver}: liều chiếu đối với gan lành; LSF: % shunt gan – phổi trên xạ hình MAA; M_{liver} thể tích khối u cần điều trị trên SPECT/CT.

- Đặc điểm hình ảnh khối u: mật độ phân bố phóng xạ (đều, không đều), hoại tử (có, không), huyết khối tăng hoạt tính phóng xạ (có, không) được trình bày và đánh giá định tính trên phần mềm volumetrix (Xeleris 4.0, GE, Hoa Kỳ).

- Các thông số lập kế hoạch điều trị:

+ Tỷ lệ % shunt gan – phổi (LSF) được phân loại theo chia theo ngưỡng: $< 10\%$, $10 \leq \text{LSF} < 20$ và ≥ 20 , tham khảo nghiên cứu của Ahmadzadehfar và cộng sự năm 2011 [95]. Shunt gan – phổi (%) được tính theo công thức của hội Y học hạt nhân Châu Âu năm 2011 [7] theo công thức:

LSF = Số đếm phóng xạ ở 2 phổi/ (số đếm phóng xạ 2 phổi + số đếm phóng xạ ở gan) (%).

+ Tỷ số giữa số đếm phóng xạ tại khối u và gan lành (TNR) tính được phân loại theo các ngưỡng < 2 , $2 \leq \text{TNR} < 5$, $5 \leq \text{TNR} < 10$, $10 \leq \text{TNR} < 20$, ≥ 20 theo nghiên cứu của Belen GilAlzugaray và cs năm 2013 [80]. Chỉ số TNR được tính theo công thức của hội Y học hạt nhân Châu Âu năm 2011 [7]:

TNR = (hoạt tính phóng xạ tại khối u/thể tích khối u cần điều trị) / (hoạt tính phóng xạ tại gan lành/thể tích gan lành).

+ Liều chiếu vào khối u (Dtumor) được phân loại theo các ngưỡng < 120 Gy, $120 \leq Dtumor < 150$, $150 \leq Dtumor < 200$ Gy, ≥ 200 Gy tham khảo theo hướng dẫn của hội Y học hạt nhân Châu Âu năm 2011 [7]. Chỉ số Dtumor được tính tự động theo công thức của hội Y học hạt nhân Châu Âu năm 2011 tích hợp vào phần mềm Partition Model 1.1 của hãng SIRTEX [7].

+ Liều chiếu vào gan lành (Dliver) được phân loại theo các ngưỡng < 30 Gy, $30 \leq Dliver < 40$ Gy, $40 \leq Dliver < 50$ Gy tham khảo nghiên cứu của Belen GilAlzugaray và cs năm 2013 [80]. Chỉ số Dliver được tính tự động theo công thức của hội Y học hạt nhân Châu Âu năm 2011 tích hợp vào phần mềm Partition Model 1.1 của hãng SIRTEX [7].

+ Liều chiếu vào 2 phổi (Dlung): < 5 Gy, $5 \leq Dlung < 10$ Gy, $10 \leq Dlung < 20$ Gy tham khảo hướng dẫn của hội Y học hạt nhân Châu Âu năm 2011 [7]. Chỉ số Dliver được tính tự động theo công thức của hội Y học hạt nhân Châu Âu năm 2011 và tích hợp vào phần mềm Partition Model 1.1 của hãng SIRTEX [7].

- Khối u đáp ứng: đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần.

- Khối u không đáp ứng: bệnh ổn định, tiến triển.

- Kiểm soát khối u: đáp ứng hoàn toàn, một phần, bệnh ổn định [92]

- Tác dụng phụ và biến chứng: viêm phổi sau xạ trị (đánh giá trên lâm sàng và CT ngực), tử vong (được đánh giá và theo dõi bởi bác sĩ điều trị nội tiêu hóa, bệnh viện TƯQĐ 108).

2.3. XỬ LÝ SỐ LIỆU

Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê y sinh học SPSS 22.0 (Chicago IL), Graphpad Prism (Graph Pad Prism Copr, USA).

+ Các biến định lượng được biểu diễn dưới dạng số trung bình \pm độ lệch chuẩn. Sử dụng Mann Whitney-test so sánh các giá trị trung bình đối với trường

hợp biến liên tục có phân bố không chuẩn và t-test với các biến liên tục phân bố chuẩn. Sử dụng Chi-square (X^2) test được dùng để tìm mối liên quan giữa các đặc điểm hình ảnh trên ^{99m}Tc -MAA planar, SPECT/CT.

+ Các thông số lập kế hoạch điều trị trên hình ảnh ^{99m}Tc -MAA và ^{90}Y -PET/CT được thể hiện bằng mối tương quan r (thuật toán Spearman's rank correlation and Wilcoxon's matched pairs test) và biểu đồ Bland Atlman.

+ Sử dụng Fisher - test được dùng để tìm mối liên quan giữa các đặc điểm hình ảnh trên ^{99m}Tc -MAA planar, SPECT/CT với đáp ứng điều trị. So sánh giữa các thông số lập kế hoạch điều trị trên hình ảnh ^{99m}Tc -MAA planar, SPECT/CT bằng Mann Whitney-test hoặc t-test ở nhóm đáp ứng và không đáp ứng điều trị.

+ So sánh độ nhạy, độ đặc hiệu của liều chiếu vào khối u (D_{tumor}) ước tính trên ^{99m}Tc -MAA planar, SPECT/CT trên đường cong ROC để tìm ngưỡng tối ưu nhất của D_{tumor} trong dự đoán đáp ứng điều trị tại khối u (đáp ứng và không đáp ứng).

+ Phân tích mối liên hệ đa biến giữa các chỉ số lập kế hoạch điều trị trên hình ảnh ^{99m}Tc -MAA planar, SPECT/CT với đáp ứng điều trị bằng mô hình hồi qui tuyến tính (logistic regression analysis). Khác biệt chỉ có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

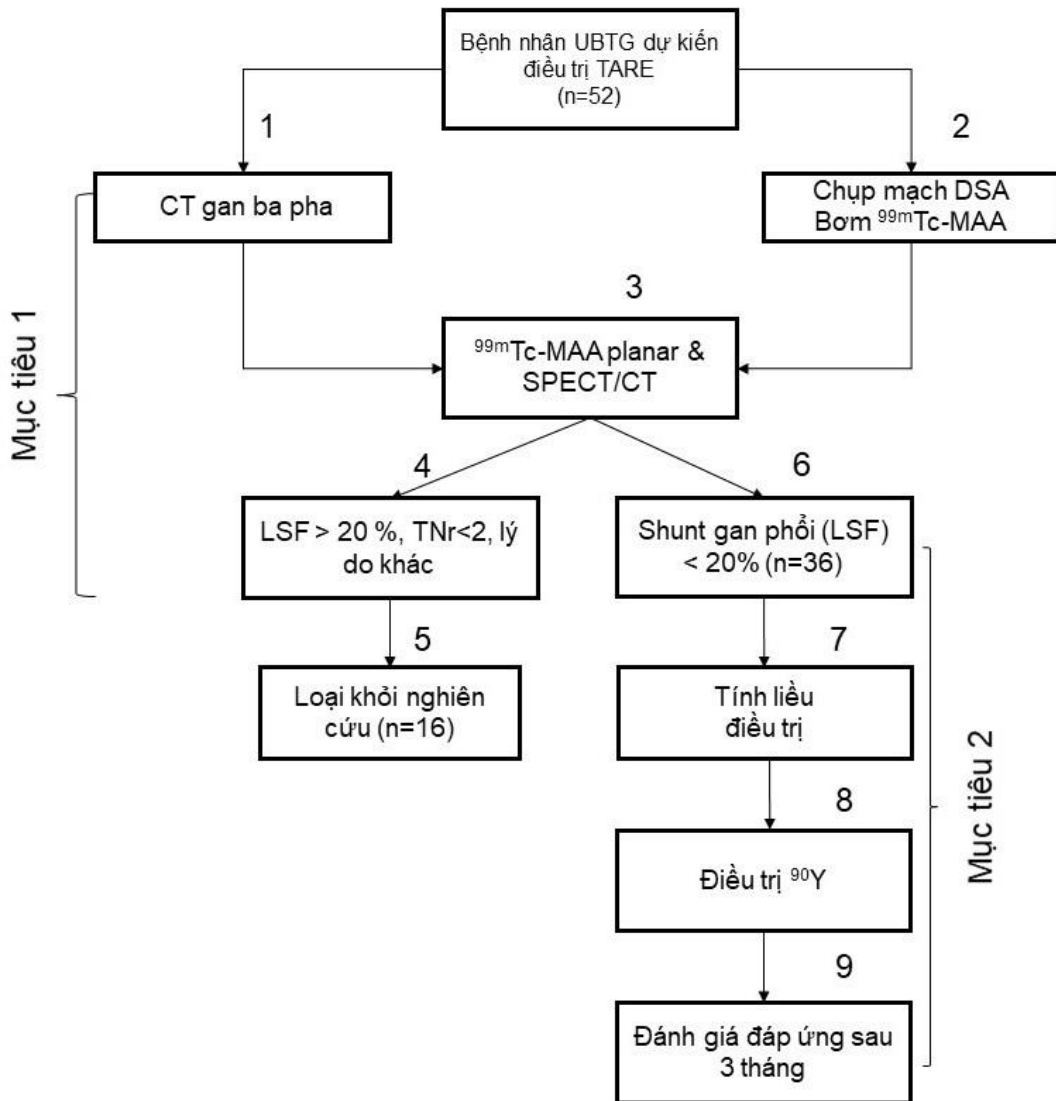
2.4. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

- Kỹ thuật TARE với đồng vị phóng xạ Yttrium-90 đã được thông qua Hội đồng xét duyệt Khoa học và y đức của Bệnh viện TWQĐ 108, được ký duyệt công nhận và cho phép triển khai tại Bệnh viện (năm 2013). Đồng thời nội dung nghiên cứu của luận án cũng đã được thông qua Hội đồng xét duyệt đề cương nghiên cứu sinh của Bệnh viện TWQĐ 108 năm 2017.

- Tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều được tư vấn về tình trạng bệnh, các phương pháp điều trị có thể áp dụng, các tai biến, biến chứng, qui trình tái khám cũng như hiệu quả của từng phương pháp và chi phí điều trị, BN

tự nguyện (có văn bản đồng ý) tham gia vào nghiên cứu. Nghiên cứu không bị ảnh hưởng bởi vấn đề y đức do không thiết kế nhóm đối chứng.

Sơ đồ nghiên cứu



UBTG: ung thư biểu mô tế bào gan, **TARE:** điều trị xạ trị chiếu trong chọn lọc, **DSA:** chụp mạch số hóa xóa nền, **LSF:** shunt gan- phổi, **TNr:** tỉ số số đếm gan lành/khối u trong một đơn vị thể tích.

Chương 3

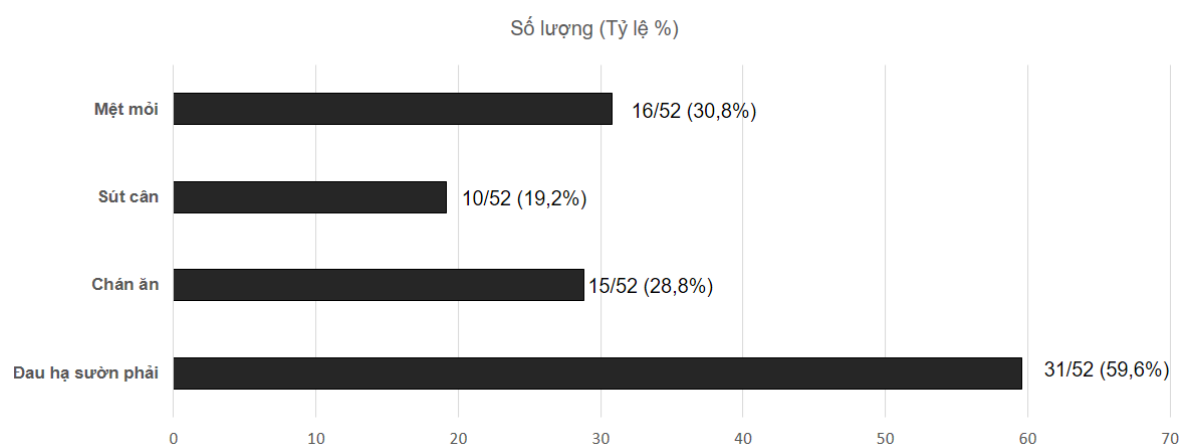
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi và giới tính của bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm tuổi, giới		Số BN (n=52)	Tỷ lệ %
Nhóm tuổi	< 40	10	19,2
	$40 \leq \text{tuổi} < 60$	20	38,5
	≥ 60	22	42,3
	Tổng	52	100
Tuổi trung bình ($\bar{X} \pm SD$, thấp nhất, cao nhất)		$56,25 \pm 14,15$ (24-80)	
Giới	Nam	49	94,2
	Nữ	3	5,8
	Tổng	52	100

Nhận xét: Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là $56,25 \pm 14,15$. Bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 24, lớn nhất là 80. Hầu hết bệnh nhân là nam giới (94,2%), tỷ lệ BN nữ chỉ chiếm 5,8%. Đa số bệnh nhân ở nhóm tuổi trung niên (40 - 60) và tuổi ≥ 60 với tỷ lệ 80,8%, cao hơn so với tỷ lệ 19,2% của nhóm tuổi < 40.



Biểu đồ 3.1. Một số triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu

Nhận xét: Triệu chứng đau hạ sườn phải chiếm tỷ lệ cao nhất 31/52 bệnh nhân (59,6%) trong số các triệu chứng hay gặp. Các triệu chứng khác như mệt mỏi, chán ăn, sút cân gặp ít hơn với các tỷ lệ lần lượt là 16/52 (30,8%), 15/52 (28,8%) và 10/52 (19,2%).

Bảng 3.2. Một số đặc điểm lâm sàng, giai đoạn bệnh Barcelona và các phương pháp điều trị

		Số BN (n=52)	Tỷ lệ (%)
Viêm gan	B	47	90,4
Phân loại Child Pugh	A	47	90,4
	B	3	5,8
	C	-	-
BCLC	A	-	-
	B	17	32,7
	C	35	67,3
Các phương pháp điều trị đã thực hiện	RFA	3	5,8
	TACE	8	15,3
	TARE	2	3,8

Nhận xét: Bệnh nhân viêm gan B chiếm phần lớn với tỷ lệ là 90,4%. Phân loại xơ gan Child Pugh A chiếm đa số với tỷ lệ là 90,4%. Phân loại ung thư gan theo BCLC ở giai đoạn C là 67,2%. Trong số những phương pháp điều trị đã được thực hiện, TACE chiếm tỷ lệ cao nhất (15,3%).

Bảng 3.3. Một số xét nghiệm cận lâm sàng

Các xét nghiệm	Nhỏ nhất – lớn nhất	$\bar{X} \pm SD$
ALT (U/L)	14 - 240	83,59 ± 47,07
AST (U/L)	6 - 216	62,26 ± 44,70
Bilirubin toàn phần (µmol/L)	4,6 - 84	20,66 ± 14,97
AFP (ng/mL)	1,61 - 119762	6533,75 ± 23362,31

Nhận xét: Giá trị trung bình ALT 83,59 ± 47,07 U/L (thấp nhất 14 U/L, cao nhất là 240 U/L). Giá trị trung bình của AST 62,26 ± 44,70 (nhỏ nhất là 6 cao nhất là 216). Bilirubin toàn phần từ 4,6 µmol/L đến 84 µmol/L. AFP trung bình 6533,75 ± 23362,31 ng/ml (nhỏ nhất là 1,161, cao nhất là 119762).

Bảng 3.4. Đặc điểm hình ảnh khối u gan trước điều trị

Đặc điểm khối u gan		Số BN (n = 52)	Tỷ lệ (%)
Vị trí u	Thùy phải	51	98,1
	Thùy trái	1	1,9
Huyết khối nhánh tĩnh mạch cửa		35	67,3
Thể tích khối u cần điều trị (ml)	< 500	33	63,5
	≥ 500	19	36,5
	$\bar{X} \pm SD$ (nhỏ nhất – lớn nhất)	478,84 ± 379,71 (33-1680)	
Số lượng u được lập kế hoạch điều trị		52	100
Lập kế hoạch cho 01 nhánh mạch nuôi		38	73,1
Lập kế hoạch cho 02 nhánh mạch nuôi		14	26,9

Nhận xét: U gan ở thùy phải chiếm 98,1%. Huyết khối nhánh tĩnh mạch cửa chiếm tỷ lệ là 67,3 %. Số lượng khối u cần điều trị là 52, trong đó 73,1 % khối u được lập kế hoạch cho 01 nhánh động mạch nuôi khối u, 26,9 % được lập kế hoạch cho 2 nhánh động mạch nuôi khối u.

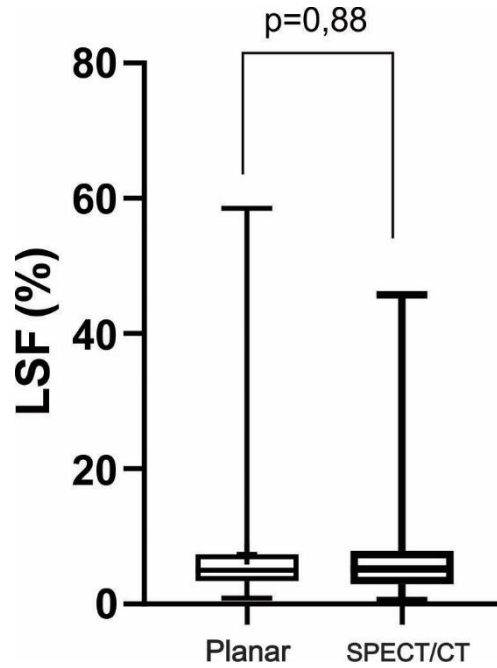
3.2. ĐẶC ĐIỂM HÌNH ẢNH CỦA ^{99m}Tc -MAA PLANAR VÀ SPECT/CT

Bảng 3.5. So sánh đặc điểm hình ảnh khối u và huyết khối trên ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT và planar

Đặc điểm hình ảnh		Hình ảnh ^{99m}Tc -MAA (n=52)		
		SPECT/CT n (%)	Planar n (%)	P
HPTX	Đều	14 (26,9)	26 (50)	<0,001
	Không đều	38 (73,1)	26 (50)	
Hoại tử	Có	30 (57,7)	7 (13,5)	0,015
	Không	22 (42,3)	45 (86,5)	
Huyết khối TMC (*)	Có	5 (9,6)	-	-
	Không	47 (90,4)	52 (100)	

HPTX: hoạt tính phóng xạ, TMC: tĩnh mạch cửa, (): huyết khối tĩnh mạch cửa trên CT, DSA và tăng hoạt tính phóng xạ trên ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT.*

Nhận xét: Hình ảnh SPECT/CT phát hiện được nhiều trường hợp phân bố phóng xạ không đều tại khối u hơn so với planar (73,1% so với 50%; $p < 0,001$). Khối u có hoại tử được phát hiện với tỷ lệ 57,7% trên SPECT/CT cao hơn rõ rệt so với tỷ lệ 13,5% trên hình ảnh planar ($p=0,015$). Đặc biệt, hình ảnh cắt lớp SPECT/CT phát hiện được 9,6% bệnh nhân có tăng hoạt tính phóng xạ ^{99m}Tc -MAA trên tổng số 67,3% bệnh nhân có huyết khối nhánh TMC được chẩn đoán trên CT. Trong khi đó hình ảnh planar không phát hiện được.



Biểu đồ 3.2. So sánh shunt gan-phổi (LSF) trên hình ảnh ^{99m}Tc MAA planar và SPECT/CT

Nhận xét: Shunt gan – phổi (%) từ 0,8 đến 55,8 trên hình ảnh planar và từ 0,5 đến 45,6 trên hình ảnh cắt lớp SPECT/CT. Trung vị của shunt gan phổi trên hình ảnh planar nhỏ hơn trên SPECT/CT (5 so với 5,2) với sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p = 0,88$).

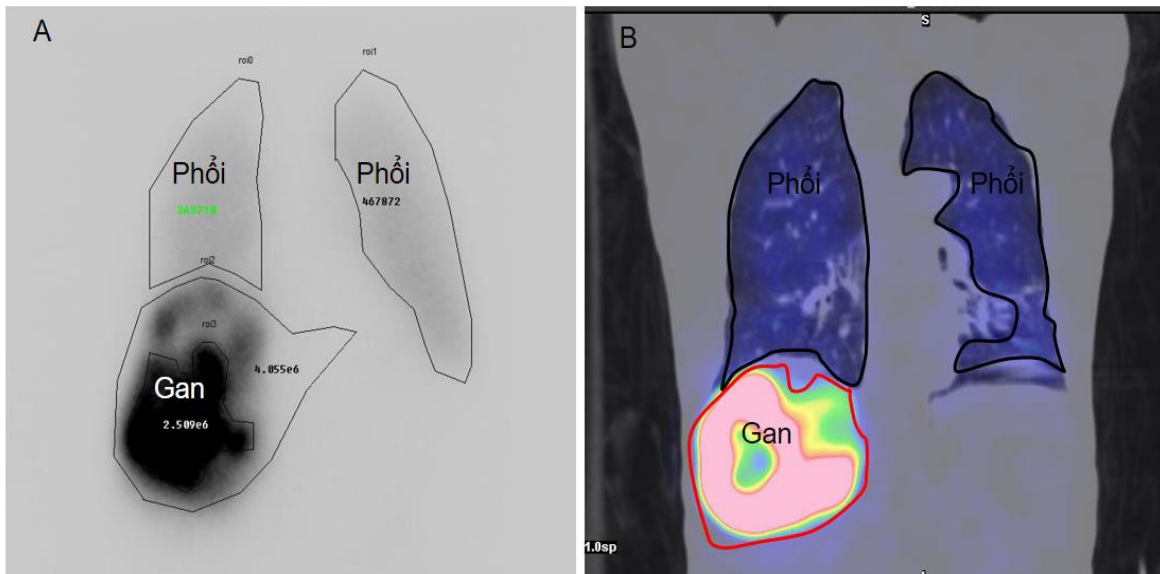
Bảng 3.6. So sánh các ngưỡng shunt gan-phổi trên ^{99m}Tc MAA SPECT/CT và planar

LSF (%)	Hình ảnh ^{99m}Tc -MAA (n = 52)	
	Planar n (%)	SPECT/CT n (%)
< 10	45 (86,5%)	44 (84,6%)
$10 \leq \text{LSF} < 20$	4 (7,7%)	4 (7,7%)
≥ 20	3 (5,8%)	4 (7,7%)

LSF: shunt gan – phổi

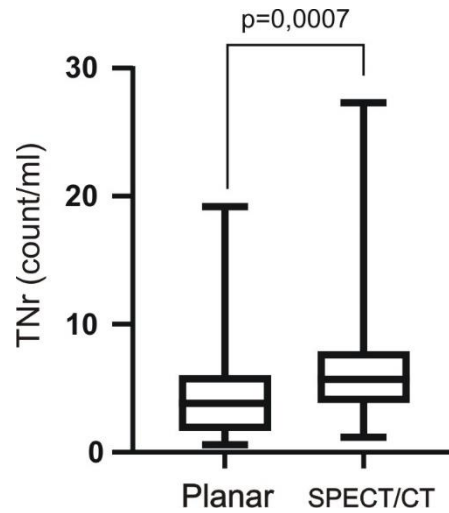
Nhận xét: Shunt gan – phổi <10% trên SPECT/CT có tỷ lệ 84,6%, thấp hơn so với tỷ lệ 86,5% ước tính trên planar. Hình ảnh cắt lớp SPECT/CT phát hiện được 7,7 % bệnh nhân có LSF từ 10 - 20% tương đương so với trên planar.

Đặc biệt hình ảnh cắt lớp SPECT/CT phát hiện được nhiều bệnh nhân có shunt gan – phổi cao $\geq 20\%$ so với planar (7,7% so với 5,8%).



Hình 3.1. Shunt gan – phổi trên hình ảnh ^{99m}Tc -MAA planar và SPECT/CT.

Bệnh nhân P.T.A nam, 34 tuổi (số hồ sơ: 21104919), được chẩn đoán UBTG giai đoạn trung gian, khối u có kích thước 105 x 94 x 137 mm ở hạ phân thùy V, VII và VIII, không có huyết khối tĩnh mạch cửa, tiền sử viêm gan siêu virus B, xơ gan (child - pugh A). Trên xạ hình ^{99m}Tc -MAA planar (A) và SPECT/CT (B) vùng quan tâm được vẽ vào hai phổi và gan. Shunt gan phổi trên hình ảnh planar là 14,9% trong khi đó shunt gan phổi trên hình ảnh cắt lớp SPECT/CT là 23% ($> 20\%$) và chống chỉ định điều trị hạt vi cầu. Hình ảnh cắt lớp SPECT/CT mô phỏng đã làm thay đổi kế hoạch điều trị so với planar.



Biểu đồ 3.3. So sánh TNR trên hình ảnh ^{99m}Tc MAA planar và SPECT/CT

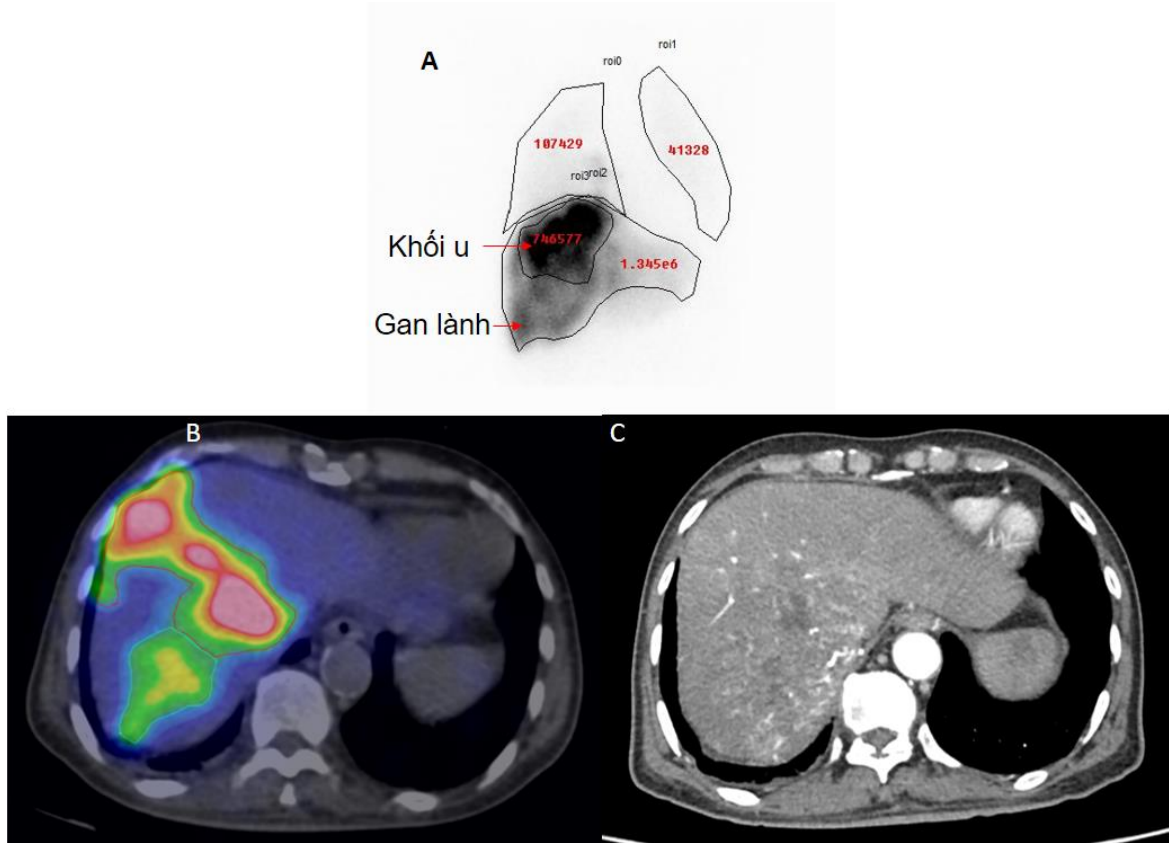
Nhận xét: Chỉ số TNR dao động từ 0,6 - 19,2 trên SPECT/CT và từ 0,5 - 35,8 trên hình ảnh planar. Trung vị của TNR SPECT/CT cao hơn rõ rệt so với TNR planar (5,7 so với 3,8) với $p = 0,0007$.

Bảng 3.7. So sánh các ngưỡng tỉ số TNR ước tính trên hình ảnh ^{99m}Tc MAA SPECT/CT và planar

TNR	Hình ảnh ^{99m}Tc -MAA (n=52)	
	Planar n (%)	SPECT/CT n (%)
<2	15 (28,8%)	1 (1,9%)
$2 \leq \text{TNR} < 5$	22 (42,3%)	20 (38,5%)
$5 \leq \text{TNR} < 10$	8 (15,4%)	25 (48,1%)
$10 \leq \text{TNR} < 20$	7 (13,5%)	5 (9,6%)
≥ 20	-	1 (1,9%)

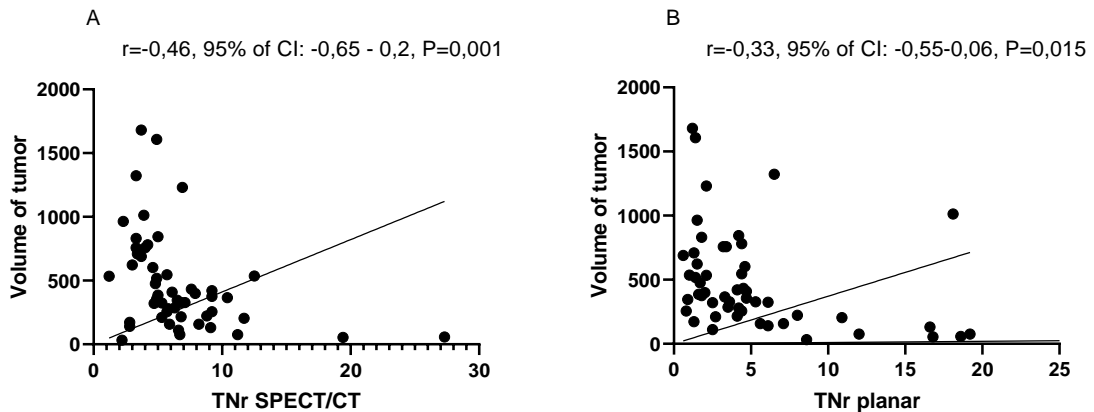
TNR: tỉ số giữa số đếm phóng xạ của khối u và gan lành

Nhận xét: Tỷ lệ TNR thấp < 2 trên hình ảnh SPECT/CT là 1,9% thấp hơn rõ rệt so với 28,8% trên hình ảnh planar. Hình ảnh SPECT/CT cho phép ước tính chỉ số TNR ở mức tiên lượng đáp ứng điều trị tốt (>2) là 90,1 % cao hơn so với trên hình ảnh planar.



Hình 3.2. Lập kế hoạch điều trị hạt vi cầu resin gắn ^{90}Y cho một khối UBTG có hai nhánh nuôi trên $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA SPECT/CT}$

Bệnh nhân nam M.L.D 79 tuổi (số bệnh án 17919294), chẩn đoán UBTG giai đoạn tiến triển, Child pugh A, khối u có kích thước lớn ở hạ phân thùy VII, VIII, có chỉ định điều trị ung thư gan bằng hạt vi cầu gắn ^{90}Y . Hình ảnh $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ planar (A) và SPECT/CT (B) được chụp để lập kế hoạch điều trị cho thấy khối u có 02 nhánh nuôi: động mạch gan nhánh phân thùy trước và phân thùy sau. Hình ảnh planar chỉ phát hiện tăng hoạt tính phóng xạ ở u gan và gan lành nhưng không cho phép xác định rõ từng phần của khối u được chi phối bởi các nhánh động mạch nuôi. Vùng quan tâm (ROI) được vẽ vào từng phần của khối u được chi phối bởi nhánh phân thùy trước và sau của động mạch gan trên hình ảnh SPECT/CT (B) và có đối chiếu với CT cản quang (C): đường màu đỏ là phần u gan ở hạ phân thùy VIII tương ứng với nhánh nuôi từ động mạch gan phải nhánh phân thùy trước, đường màu xanh là phần khối u gan ở hạ phân thùy VII tương ứng với nhánh nuôi từ động mạch gan phải nhánh phân thùy sau. Số đếm phóng xạ và thể tích điều trị từng phần của khối u và gan lành xung quanh được ước tính bởi phần mềm Dosimetry (xeleris 4) để ước tính liều điều trị cho khối u theo phương pháp partition model (PP).



Biểu đồ 3.4. Mối tương quan r giữa chỉ số TNR trên ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT (A) và planar (B) và thể tích khối u.

Volume of tumor: thể tích khối u, *TNR*: số đếm phóng xạ của khối u/gan lành trên 1 đơn vị thể tích, *CI*: khoảng tin cậy

Nhận xét: Mối tương quan r giữa TNR trên hình ảnh SPECT/CT và thể tích khối u tốt hơn giữa TNR planar và thể tích khối u. Hình A: chỉ số TNR SPECT/CT có mối tương quan trung bình với thể tích khối u ở mức trung bình ($r=-0,46$, $p=0,006$). Hình B: chỉ số TNR planar chỉ có mối tương quan mức độ yếu so với thể tích khối u ($r=-0,33$, $P=0,015$).

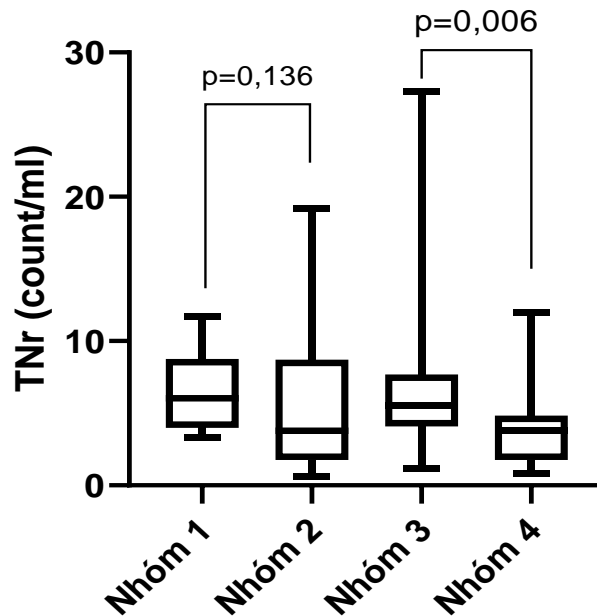
Bảng 3.8. So sánh TNR của khối u có thể tích khác nhau trên hình ảnh ^{99m}Tc -MAA planar và SPECT/CT

Thể tích (ml)		Hình ảnh ^{99m}Tc -MAA (n=52)		
		Planar	SPECT/CT	P
< 500	<300	6,1	6,7	0,53
	$300 \leq$ Thể tích < 500	3,45	6,65	<0,0001
≥ 500		2,1	3,9	0,02

TNR: tỷ số giữa số đếm phóng xạ của khối u và gan lành

Nhận xét: TNR ước tính trên planar và SPECT/CT có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở khối u có thể tích ≥ 300 ml ($p<0,05$). Ở khối u có thể tích ≥ 300 và < 500 ml, TNR planar là 3,45 thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với TNR SPECT/CT là 6,65 ($p<0,0001$). Đối với khối u > 500 ml, chỉ số TNR planar là

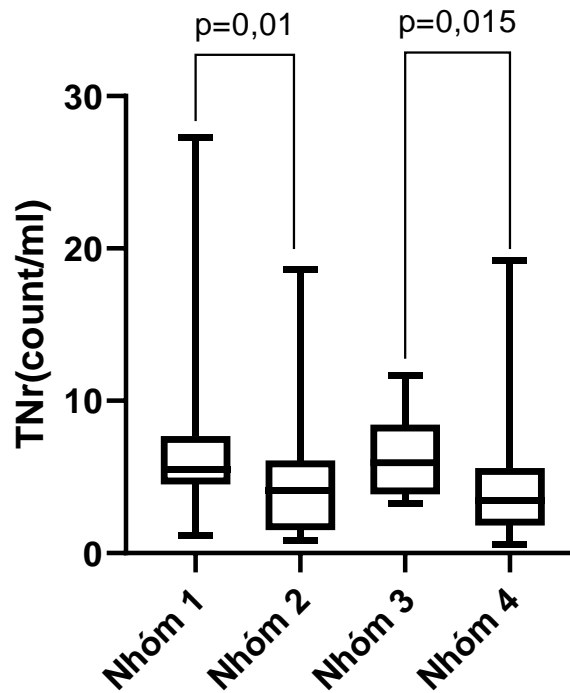
2,1 thấp hơn rõ rệt so với 3,9 là TNR SPECT/CT ($p = 0,02$).



TNR: số đếm phóng xạ của khối u/gan lành; Nhóm 1: u phân bố phóng xạ đều trên SPECT/CT; Nhóm 2: u phân bố phóng xạ đều trên planar; Nhóm 3: u phân bố phóng xạ không đều trên SPECT/CT; Nhóm 4: u phân bố phóng xạ không đều trên planar

Biểu đồ 3.5. So sánh chỉ số TNR của khối UBTG phân bố phóng xạ đều và không đều trên $^{99m}\text{Tc-MAA}$ SPECT/CT và planar

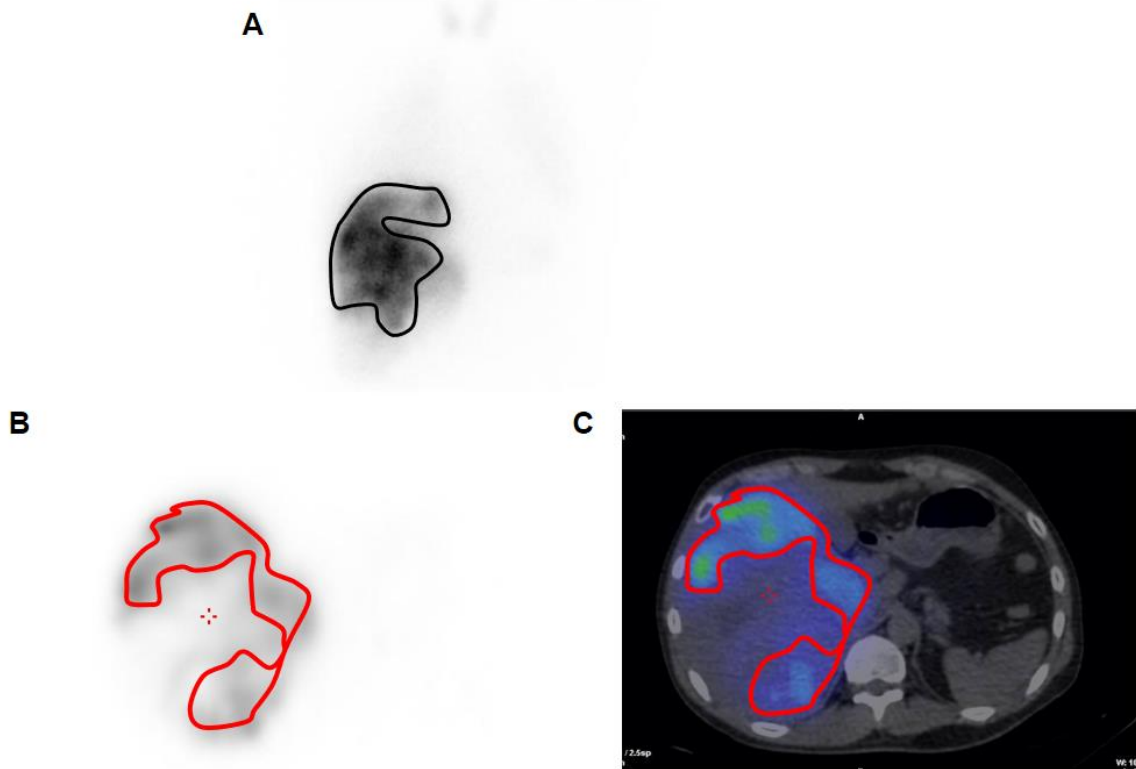
Nhận xét: Ở khối u phân bố phóng xạ không đều, trung vị TNR trên SPECT/CT là 5,5 cao hơn so với TNR trên hình ảnh planar là 3,85 (nhóm 3 so với 4) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,006$). Đối với khối u phân bố phóng xạ đều, trung vị TNR trên SPECT/CT lớn hơn so với planar (6,05 so với 3,8), tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,136$ (nhóm 1 so với 2).



TNR: số đếm phóng xạ của khối u/gan lành; Nhóm 1: u hoạt tử trên SPECT/CT; Nhóm 2: u hoạt tử trên planar; Nhóm 3: u không hoạt tử trên SPECT/CT; Nhóm 4: u không hoạt tử trên planar

Biểu đồ 3.6. So sánh chỉ số TNR của khối u hoạt tử và u không hoạt tử trên ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT và planar

Nhận xét: 5,5 là trung vị của TNR trên hình ảnh SPECT/CT nhóm 1 (u hoạt tử trên SPECT/CT) cao hơn rõ rệt so với 4,4 là trung vị của của nhóm 2 (u hoạt tử trên planar) ($p=0,01$). Tương tự, trung vị của TNR SPECT/CT của u không hoạt tử cao hơn so với TNR tương ứng trên planar có ý nghĩa thống kê (5,95 so với 3,45).



Hình 3.3. Lập kế hoạch điều trị ở khối UBTG có hoại tử trên hình ảnh ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT

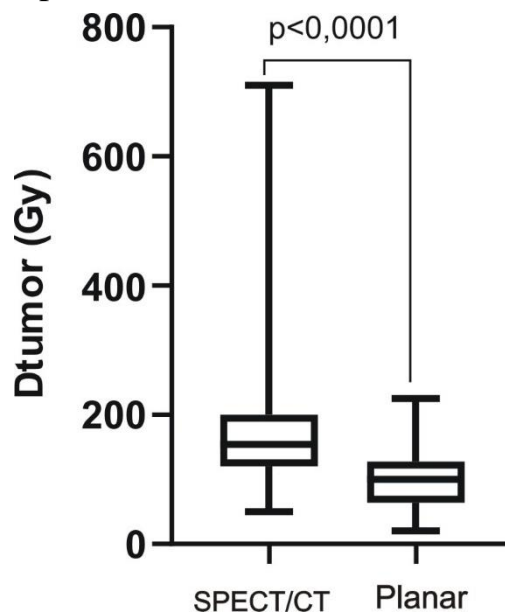
Bệnh nhân Đ.Đ.Th nam, 33 tuổi (số hồ sơ: 18804024), được chẩn đoán UBTG giai tiến triển trên nền viêm gan siêu virus B, xơ gan (Child - Pugh A). U gan ở hạ phân thùy V, VII và VIII có hoại tử. Hình ảnh 2D planar (A): vùng quan tâm được vẽ vào khối u (đường màu đen) không phát hiện và loại bỏ được phần hoại tử của khối u. Hình ảnh cắt lớp thông thường (SPECT) (B) và cắt lớp SPECT/CT (C) xác định và loại bỏ được vùng hoại tử trung tâm khối u để vẽ chính xác bờ viền khối u cần điều trị (đường màu đỏ). Hình ảnh cắt lớp SPECT/CT cho phép ước tính liều chiếu vào khối u (D_{tumor}) vào khối u là 120Gy cao hơn so với 100Gy trên planar.

Bảng 3.9. Liều chiếu vào khối u ước tính được trên hình ảnh $^{99m}\text{Tc-MAA}$ planar và SPECT/CT

Liều ước tính	Hình ảnh $^{99m}\text{Tc-MAA}$	
	Planar (n=52) n (%)	SPECT/CT (n=52) n (%)
<120	39 (75,5)	6 (11,5)
$120 \leq \text{Dtumor} < 150$	5 (9,6)	14 (26,9)
$150 \leq \text{Dtumor} < 200$	7 (13,5)	17 (32,7)
≥ 200	1 (1,9)	15 (28,8)

Dtumor: liều chiếu vào khối u (Gy)

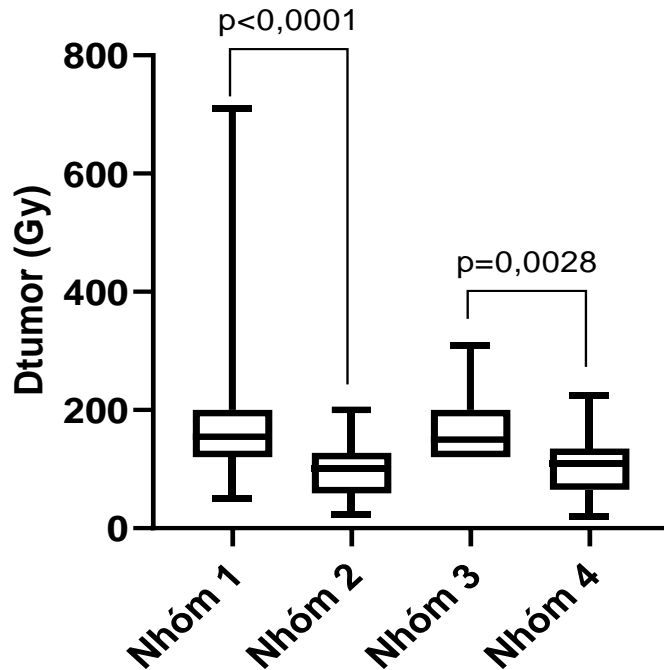
Nhận xét: Tỷ lệ Dtumor < 120 Gy trên SPECT/CT là 11,5% thấp hơn rõ rệt so với 75,5% trên planar. Trong khi đó, tỷ lệ Dtumor ≥ 120 Gy khi ước tính trên SPECT/CT cao hơn so với planar.



Dtumor: liều chiếu vào khối u (Gy), (*): có ý nghĩa thống kê

Biểu đồ 3.7. So sánh liều chiếu vào khối u ước tính được trên hình ảnh $^{99m}\text{Tc-MAA}$ planar và SPECT/CT

Nhận xét: Dtumor trên SPECT/CT nhỏ nhất là 50, lớn nhất là 710 Gy, Dtumor ước tính trên planar nhỏ nhất là 20, lớn nhất là 225. Trung vị của Dtumor trên SPECT/CT là 154,5 cao hơn rõ rệt so với 120Gy trên hình ảnh planar với $p < 0,0001$.

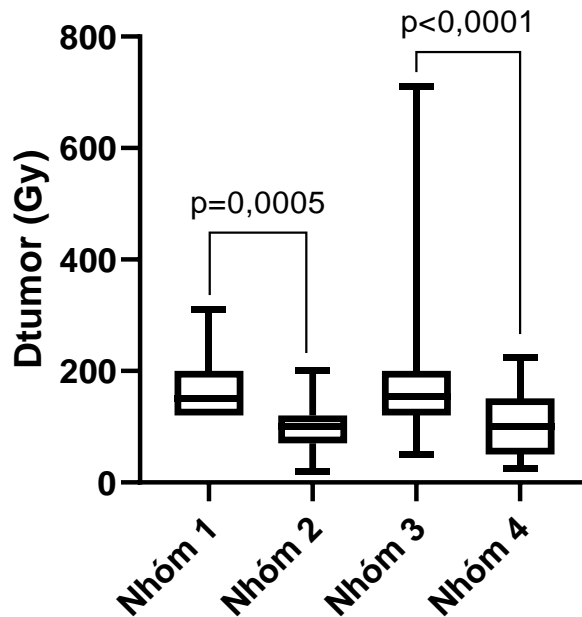


(*): có ý nghĩa thống kê, **Dtumor**: liều chiếu ước tính vào khối u (Gy)

Nhóm 1: u phân bố phóng xạ không đều trên SPECT/CT; **Nhóm 2**: u phân bố phóng xạ không đều trên planar; **Nhóm 3**: u phân bố phóng xạ đều trên SPECT/CT; **Nhóm 4**: u phân bố phóng xạ đều trên planar

Biểu đồ 3.8. So sánh chỉ số Dtumor của khối u phân bố phóng xạ đều và không đều trên ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT và planar

Nhận xét: Trung vị Dtumor trên SPECT/CT của khối u có phân bố phóng xạ đều là 150 Gy cao hơn rõ rệt so với Dtumor planar là 110 Gy (nhóm 3 so với nhóm 4) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,0028$). Trung vị Dtumor của khối u phân bố phóng xạ không đều trên SPECT/CT cũng lớn hơn Dtumor tương ứng trên planar (155 so với 100, nhóm 1 so với nhóm 2) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$).



(*): có ý nghĩa thống kê **Dtumor**: liều chiếu ước tính vào khối u (Gy)

Nhóm 1: u không hoại tử trên SPECT/CT; **Nhóm 2**: u không hoại tử trên planar. **Nhóm 3**: u hoại tử trên SPECT/CT; **Nhóm 4**: u hoại tử trên planar.

Biểu đồ 3.9. So sánh Dtumor của khối u hoại tử và không hoại tử trên hình ảnh ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT và planar

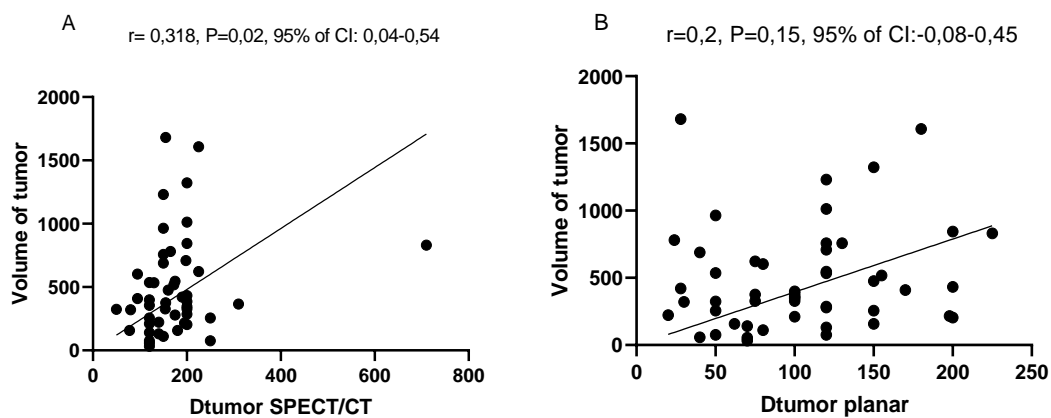
Nhận xét: Đối với khối u hoại tử, trung vị Dtumor trên SPECT/CT là 155 Gy lớn hơn rõ rệt so với Dtumor planar là 100 Gy với $p = 0,0005$ (nhóm 3 so với nhóm 4). Đối với khối u không hoại tử (nhóm 1 so với nhóm 2) trung vị Dtumor trên SPECT/CT cũng cao hơn rõ rệt so với Dtumor planar (150 so với 100) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$).

Bảng 3.10. So sánh liều chiếu tại khối u với thể tích u khác nhau trên hình ảnh $^{99m}\text{Tc-MAA}$ planar và SPECT/CT

Thể tích khối u (ml)		Dtumor trên hình ảnh $^{99m}\text{Tc-MAA}$		
		Planar (n=52)	SPECT/CT (n=52)	P
< 500	< 300	120	198	0,006
	$300 \leq$ thể tích < 500	100	170	<0,0001
≥ 500		70	120	<0,0001

Dtumor: liều chiếu vào khối u

Nhận xét: Trung vị Dtumor ở khối u có thể tích < 300 ml, ≥ 300 ml, < 500 và ≥ 500 ml trên SPECT/T lớn hơn rõ rệt Dtumor tương ứng trên planar ($p < 0,05$).



Dtumor: liều chiếu vào khối u (Gy), *volume of tumor*: thể tích khối u (ml)

Biểu đồ 3.10. Mối tương quan tuyến tính giữa Dtumor và thể tích khối u trên hình ảnh $^{99m}\text{Tc-MAA}$ SPECT/CT (A) và planar (B)

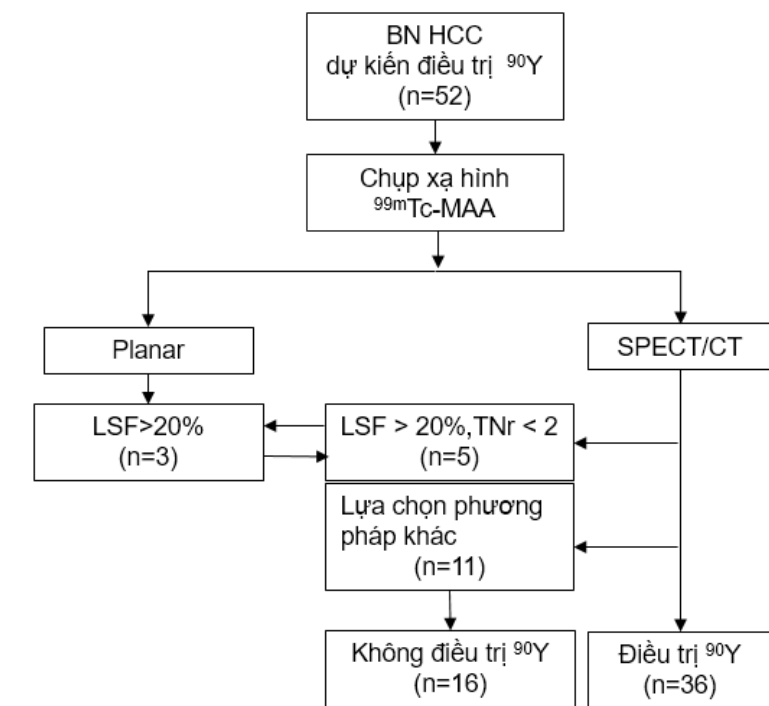
Nhận xét: Dtumor trên hình ảnh SPECT/CT có mối tương quan ở mức độ yếu với thể tích khối u (biểu đồ A, $r=0,318, P=0,02$). Liều chiếu vào khối u ước tính trên hình ảnh planar không có mối tương quan với thể tích khối u ($r=0,2, p=0,15$).

Bảng 3.11. So sánh liều chiếu vào phổi và gan lành trên hình ảnh $^{99m}\text{Tc-MAA}$ planar và SPECT/CT

	Planar n=52	SPECT/CT n=52	p
Dphổi (Gy) (trung vị, nhỏ nhất-lớn nhất)	3,9 (0,2-19,6)	6,18 (0,19-29,5)	0,004
Dgan (Gy) (trung vị, nhỏ nhất-lớn nhất)	28,99 (3,98-55,56)	29,13 (6-52,17)	0,6

Dgan: liều chiếu vào gan (Gy), *Dphổi*: liều chiếu vào phổi (Gy)

Nhận xét: Liều chiếu vào phổi (< 20Gy) và gan (<30Gy) đều ở ngưỡng an toàn trên cả hình ảnh SPECT/CT và planar. Liều chiếu vào hai phổi trên hình ảnh SPECT/CT lớn hơn so với planar với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,004$.



BN: bệnh nhân, *LFS* (%): shunt gan – phổi, *TNr*: chỉ số phóng xạ khối u/gan lành trên một đơn vị thể tích, (*): thay đổi điều trị sau xạ hình SPECT/CT.

Hình 3.4. Vai trò của $^{99m}\text{Tc-MAA}$ SPECT/CT trong chỉ định điều trị ^{90}Y .

Nhận xét: 52 bệnh nhân ung thư gan có chỉ định điều trị hạt vi cầu gắn ^{90}Y được chụp xạ hình $^{99m}\text{Tc-MAA}$ để lập kế hoạch điều trị. Sau khi chụp cắt

lớp SPECT/CT, 04 bệnh nhân có LSF > 20% (planar chỉ phát hiện được 03 BN) và 01 bệnh nhân có TNr < 2 không khuyến cáo tiếp tục điều trị TARE. Bên cạnh đó, 01 bệnh nhân có nguy cơ suy gan và 10 bệnh nhân được lựa chọn phương pháp điều trị khác và không tiếp tục tham gia điều trị ^{90}Y . 36 bệnh nhân điều trị ^{90}Y và theo dõi đáp ứng điều trị.

3.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA CÁC THÔNG SỐ TRÊN XẠ HÌNH $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ PLANAR VÀ SPECT/CT TRONG ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG KHỐI U

Bảng 3.12. Một số đặc lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân điều trị TARE

		Số BN (n=36)	Tỷ lệ (%)
Phân loại Child Pugh	A	36	100
	B	8	22,2
Giai đoạn bệnh theo BCLC	C	28	77,8
Huyết khối nhánh tĩnh mạch cửa		28	77,8
Phương pháp điều trị đã được thực hiện	TACE	1	2,8
	TARE	2	5,6
Số lượng khối u được điều trị		36	100
Số nhánh động mạch nuôi được điều trị		49	
Điều trị 01 nhánh mạch nuôi		23	63,99
Điều trị 02 nhánh mạch nuôi		13	36,11
Thời gian theo dõi (tháng)		2,8 ± 0,57	

Nhận xét: Chức năng gan ở thang điểm Child Pugh A chiếm 100%, phần lớn ở giai đoạn tiến triển theo BCLC (77,8%) tương ứng với số bệnh nhân được điều trị TARE có huyết khối nhánh tĩnh mạch cửa. Tỷ lệ bệnh nhân đã được điều trị TARE và TACE trước đây chỉ chiếm 8,4%. Số lượng khối u được điều trị là 36 trong đó có 13/36 (36,11%) khối u được điều trị vào hai nhánh mạch nuôi. Tổng số nhánh động mạch nuôi khối u được lựa chọn để điều trị là 49.

Bảng 3.13. Đặc điểm đáp ứng khối u

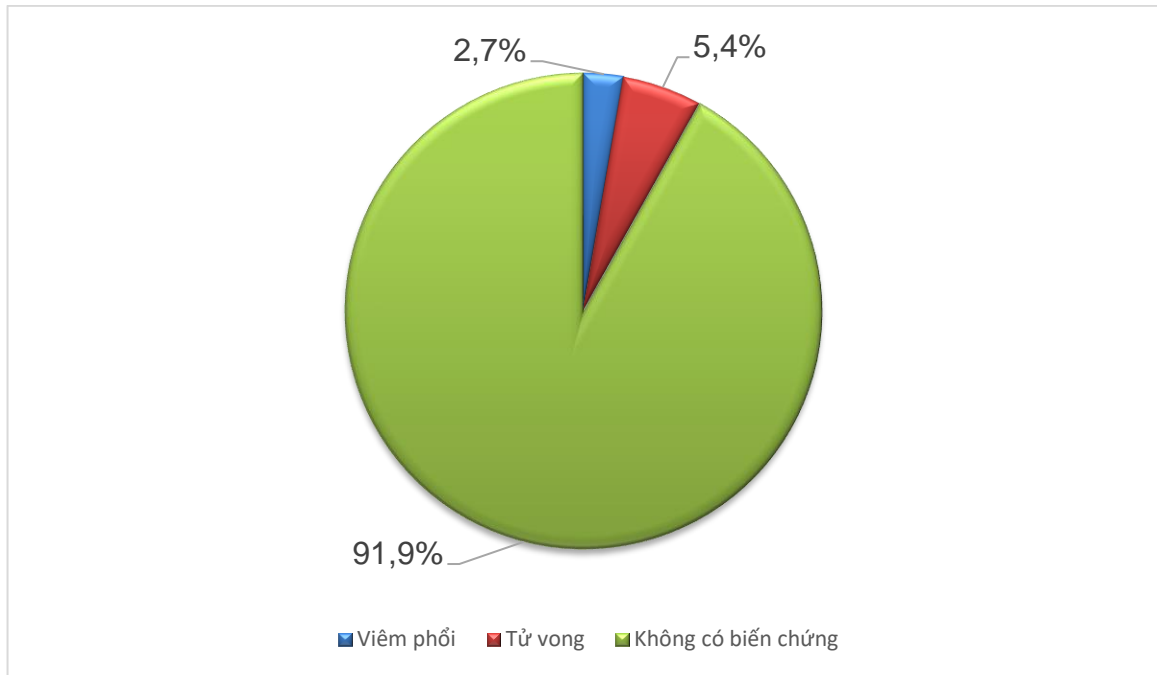
Đáp ứng khối u (n=36)		Số lượng (%)
Đáp ứng	Hoàn toàn	5 (13,9)
	Một phần	18 (50)
Tổng		23 (63,9)
Tỷ lệ kiểm soát khối u		28 (77,8)
Không đáp ứng	Ổn định	5 (13,9)
	Tiến triển	8 (22,2)
Tổng		13 (26,1)

Nhận xét : Tỷ lệ đáp ứng khối u là 63,9% trong đó 13,9% đáp ứng hoàn toàn, 50% đáp ứng một phần. Tỷ lệ kiểm soát khối u là 77,8%. Tỷ lệ không đáp ứng khối u là 26,1% bao gồm 13,9% bệnh ổn định và 22,2% bệnh tiến triển.

Bảng 3.14. Hoạt độ phóng xạ ⁹⁰Y ở bệnh nhân được điều trị

Hoạt độ phóng xạ (GBq) n=36	Trung bình ± SD	2,1 ± 0,99
	Trung vị	2,04
	Nhỏ nhất	0,39
	Lớn nhất	4,87

Nhận xét: Hoạt độ phóng xạ thấp nhất là 0,39 Giga Becquerel (GBq), hoạt độ lớn nhất là 4,87 GBq. Hoạt độ phóng xạ trung bình là 2,1 ± 0,99, trung vị là 2,04 GBq.



Biểu đồ 3.11. Tác dụng phụ và tử vong trong thời gian theo dõi

Nhận xét: 1/36 (2,7%) bệnh nhân viêm phổi sau xạ trị, 2/26 (5,4%) bệnh nhân tử vong trong thời gian theo dõi sau điều trị.

Bảng 3.15. Mối liên quan giữa giai đoạn bệnh theo BCLC và tỷ lệ đáp ứng khối u

	Đáp ứng (n,%)	Không đáp ứng (n,%)	P
Giai đoạn tiến triển	16 (69,5)	12 (92,3)	0,115
Giai đoạn trung gian	7 (20,5)	1 (7,7)	
Tổng	23 (100)	13 (100)	

Nhận xét: Trong số bệnh nhân đáp ứng điều trị, 69,5% bệnh nhân ở giai đoạn tiến triển, 20,5% giai đoạn trung gian. BN không đáp ứng điều trị gồm 92,2% ở giai đoạn tiến triển và chỉ có 7,7% ở giai đoạn trung gian. Chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa giai đoạn bệnh với đáp ứng khối u ($p = 0,115$).

Bảng 3.16. Mối liên quan giữa số nhánh động mạch nuôi khối u được điều trị trên ^{99m}Tc MAA- SPECT/CT và đáp ứng khối u

	01 nhánh (n,%)	02 nhánh (n,%)	P
Đáp ứng	17 (73,9)	6 (46,2)	0,096
Không đáp ứng	6 (26,1)	7 (53,8)	
Tổng	23 (100)	13 (100)	

Nhận xét: Trong số bệnh nhân được điều trị 01 nhánh nuôi khối u, 73,9 % đáp ứng với điều trị, 26,1 % không đáp ứng. Đối với bệnh nhân có 02 nhánh nuôi, 46,2 % đáp ứng với điều trị. Sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê giữa số nhánh nuôi được điều trị và đáp ứng khối u ($p = 0,096$).

Bảng 3.17. Mối liên quan giữa đặc điểm phân bố phóng xạ tại khối u trên hình ảnh ^{99m}Tc -MAA planar, SPECT/CT với đáp ứng điều trị

Hình ảnh ^{99m}Tc-MAA		Đáp ứng (n,%)	Không đáp ứng (n,%)	P
Planar	Phân bố đều	15 (65,2)	6 (46,2)	0,265
	Phân bố không đều	8 (34,8)	7 (53,8)	
Tổng		23 (100)	13 (100)	
SPECT/CT	Phân bố đều	9 (39,1)	5 (38,5)	0,986
	Phân bố không đều	14 (60,9)	8 (61,5)	
Tổng		23 (100)	13 (100)	

Nhận xét: Trên hình ảnh planar, số bệnh nhân đáp ứng có tỷ lệ khối u phân bố phóng xạ không đều là 34,8% thấp hơn so với phân bố phóng xạ đều. Chưa có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa đặc điểm phân bố phóng xạ trên planar và đáp ứng khối u ($p = 0,265$).

Trên hình ảnh SPECT/CT, 60,9% bệnh nhân đáp ứng điều trị có khối u phân bố phóng xạ không đều cao hơn so với tỷ lệ 38,5% của khối u phân bố phóng xạ đều. Chưa có mối liên quan giữa đặc điểm phân bố phóng xạ trên SPECT/CT và đáp ứng khối u với $p = 0,986$.

Bảng 3.18. Mối liên quan giữa hoại tử của khối u trên hình ảnh $^{99m}\text{Tc-MAA}$ SPECT/CT, planar với đáp ứng điều trị

Hình ảnh $^{99m}\text{Tc-MAA}$		Đáp ứng (n,%)	Không đáp ứng (n,%)	P
Planar	Hoại tử	2 (8,7)	1 (7,7)	0,917
	Không hoại tử	21 (91,3)	12 (92,3)	
Tổng		23 (100)	13 (100)	
SPECT/CT	Hoại tử	7 (30,4)	6 (46,2)	0,286
	Không hoại tử	16 (69,6)	7 (53,8)	
Tổng		23 (100)	13 (100)	

Nhận xét: Trên hình ảnh planar, trong số bệnh nhân có đáp ứng, tỷ lệ u không hoại tử là 91,3% cao hơn so với u có hoại tử. Mối liên quan giữa đáp ứng điều trị và hình ảnh hoại tử khối u trên planar chưa có ý nghĩa thống kê ($p = 0,917$).

Trên hình ảnh SPECT/CT, trong số bệnh nhân có đáp ứng, tỷ lệ khối u không hoại tử cao hơn so với u có hoại tử (69,6% so với 30,4%). Tuy nhiên, sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,286$.

Bảng 3.19. Mối liên quan giữa huyết khối tăng hoạt tính phóng xạ trên SPECT/CT và đáp ứng điều trị

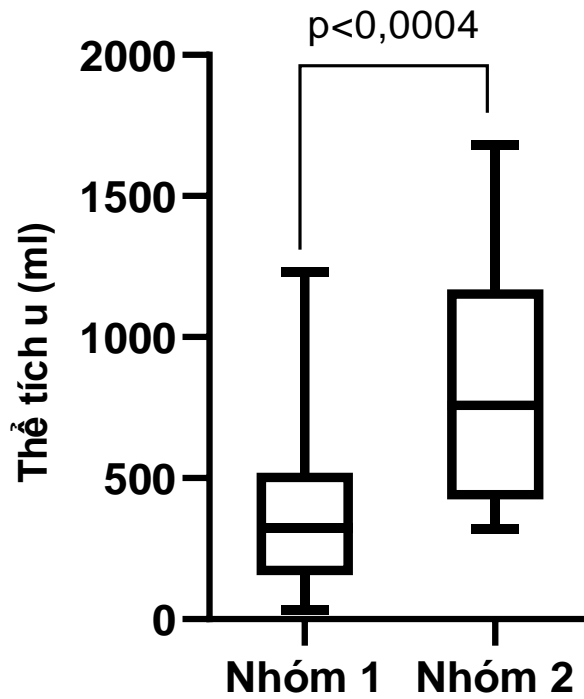
	Đáp ứng	Không đáp ứng	p
Huyết khối không tăng HTPX	14 (87,5)	10 (83,3)	0,755
Huyết khối tăng HTPX	2 (12,5)	2 (16,7)	
Tổng	16 (100)	12 (100)	

Nhận xét: Trong số 28 bệnh nhân có huyết khối được điều trị được điều trị có 4/28 (14,28%) huyết khối tăng hoạt tính phóng xạ trên xạ hình ^{99m}Tc -SPECT/CT MAA. Tuy nhiên, chưa có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa huyết khối tăng hoạt tính phóng xạ và đáp ứng điều trị.

Bảng 3.20. Mối liên quan giữa thể tích khối u và đáp ứng khối u

	Đáp ứng	Không đáp ứng	P
Thể tích u < 500 ml	17 (69,6)	4 (31)	0,017
Thể tích u \geq 500 ml	6 (30,4)	9 (69)	
Tổng	23 (100)	13 (100)	

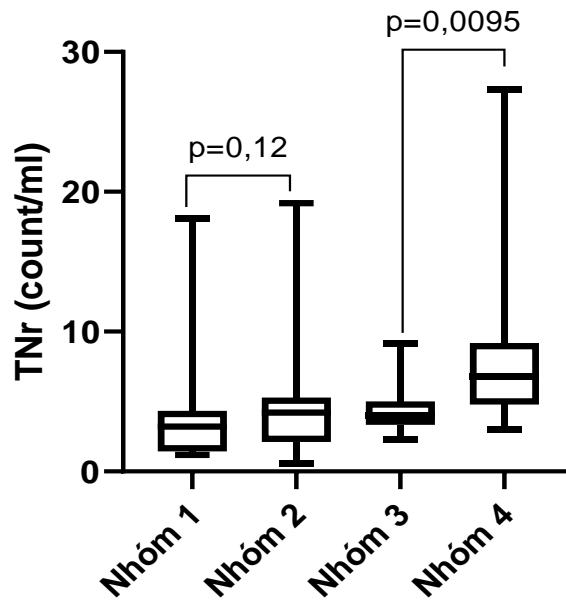
Nhận xét: Trong số bệnh nhân đáp ứng điều trị, tỷ lệ BN có khối u thể tích < 500 ml là 69,6%. Đối với bệnh nhân không đáp ứng, tỷ lệ bệnh nhân có khối u \geq 500 ml chiếm tỷ lệ là 69%. Thể tích u < 500 ml và \geq 500 ml có mối liên hệ có ý nghĩa thống kê với đáp ứng điều trị ($p = 0,017$).



Nhóm 1: đáp ứng điều trị; **Nhóm 2:** không đáp ứng điều trị

Biểu đồ 3.12. So sánh thể tích khối u được điều trị ở bệnh nhân đáp ứng và không đáp ứng.

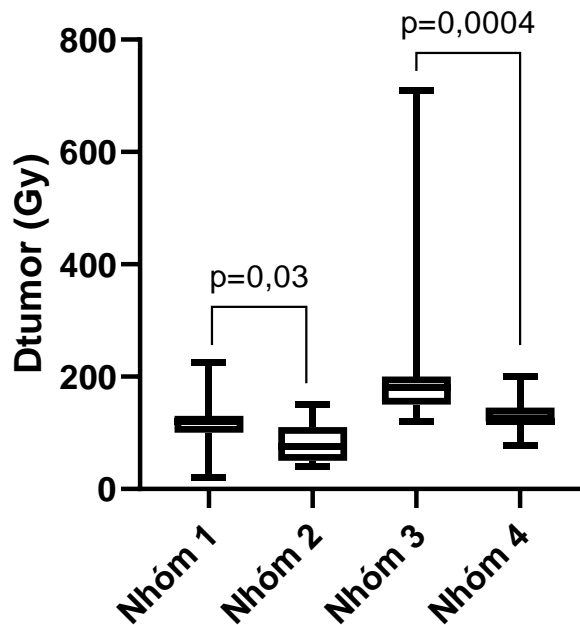
Nhận xét: Trung vị thể tích của khối u đáp ứng điều trị là 327 ml nhỏ hơn rõ rệt so với 758 ml là trung vị thể tích của khối u ở nhóm bệnh nhân không đáp ứng ($p < 0,0004$).



TNR: tỉ số số đếm phóng xạ giữa khối u và gan lành/đơn vị thể tích. **ns:** không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, **(*)**: có khác biệt có ý nghĩa thống kê.
Nhóm 1: TNR trên planar của nhóm không đáp ứng; **Nhóm 2:** TNR trên planar của nhóm đáp ứng; **Nhóm 3:** TNR trên SPECT/CT của nhóm không đáp ứng; **Nhóm 4:** TNR trên SPECT/CT của nhóm đáp ứng

Biểu đồ 3.13. So sánh TNR trên hình ảnh ^{99m}Tc -MAA planar và SPECT/CT của nhóm đáp ứng và không đáp ứng điều trị.

Nhận xét: Trên hình ảnh planar, trung vị TNR (count/ml) ở nhóm BN đáp ứng là 4,2 cao hơn so với 3,2 ở nhóm BN không có đáp ứng (nhóm 1 so với nhóm 2). Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,12$). Trên hình ảnh SPECT/CT, TNR ở nhóm bệnh nhân đáp ứng có trung vị là 6,8 cao hơn rõ rệt so với trung vị TNR ở nhóm bệnh nhân không đáp ứng với $p = 0,0095$ (nhóm 3 so với nhóm 4).

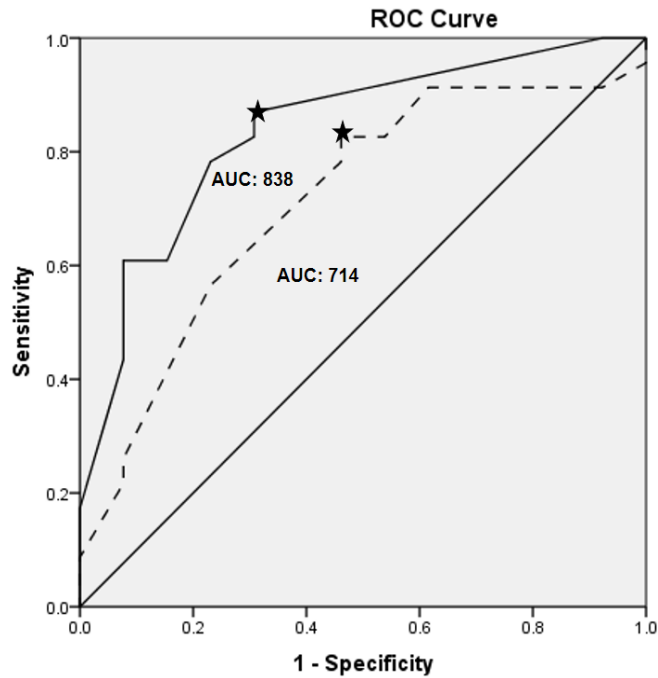


Dtumor: liều chiếu ước tính vào khối u

Nhóm 1: Dtumor ước tính trên planar ở nhóm đáp ứng; **Nhóm 2:** Dtumor ước tính trên planar ở nhóm không đáp ứng; **Nhóm 3:** Dtumor ước tính trên SPECT/CT ở nhóm đáp ứng; **Nhóm 4:** Dtumor ước tính trên SPECT/CT ở nhóm không đáp ứng.

Biểu đồ 3.14. So sánh Dtumor trên hình ảnh planar và SPECT/CT của nhóm đáp ứng và không đáp ứng.

Nhận xét: Trên hình ảnh planar (nhóm 1 so với nhóm 2), Dtumor của nhóm đáp ứng điều trị có trung vị là 120 Gy cao hơn rõ rệt nhóm không đáp ứng là 75 Gy ($p = 0,03$). Trên hình ảnh SPECT/CT (nhóm 3 so với nhóm 4), Dtumor của nhóm đáp ứng là 180 Gy cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không đáp ứng là 120 Gy với $p = 0,0004$.



Sensitivity: độ nhạy, **specificity:** độ đặc hiệu,

AUC: diện tích dưới đường cong ROC

—: đường cong ROC của SPECT/CT

-----: đường cong ROC của planar

Biểu đồ 3.15. Đường cong ROC biểu hiện giá trị của Dtumor ước tính trên ^{99m}Tc -MAA planar, SPECT/CT trong dự báo đáp ứng khối u

Nhận xét: Biểu đồ đường cong ROC cho thấy giá trị dự báo đáp ứng tại khối u của Dtumor trên SPECT/CT (đường liền) là cao nhất với diện tích dưới đường cong ROC là 0,838; khoảng tin cậy 95%: 0,701 - 0,975 với $p = 0,01$. Diện tích dưới đường cong ROC của planar (đường đứt đoạn) là 0,714, khoảng tin cậy 95%: 0,538 - 0,890, với $p = 0,035$. Ngưỡng dự báo đáp ứng tại khối u tối ưu nhất của Dtumor SPECT/CT là 125 Gy (vị trí đánh dấu trên biểu đồ) với độ nhạy: 87%, đặc hiệu: 69,2%. Trong khi đó ngưỡng dự báo đáp ứng tại khối u tốt nhất của Dtumor planar chỉ là 77,5 Gy (vị trí đánh dấu trên biểu đồ) với độ nhạy: 82,6%, độ đặc hiệu: 53,8%, thấp hơn độ nhạy và độ đặc hiệu trên SPECT/CT.

Bảng 3.21. Liều chiếu vào khối u trên planar và giá trị dự báo đáp ứng điều trị

Liều chiếu (Gy)	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
30	95,7	-
45	91,3	-
72,5	82,6	46,2
77,5	82,6	63,7
90	78,3	63,7
110	56,5	86,9
125	26,1	92,3
140	21,7	92,3
175	8,7	100

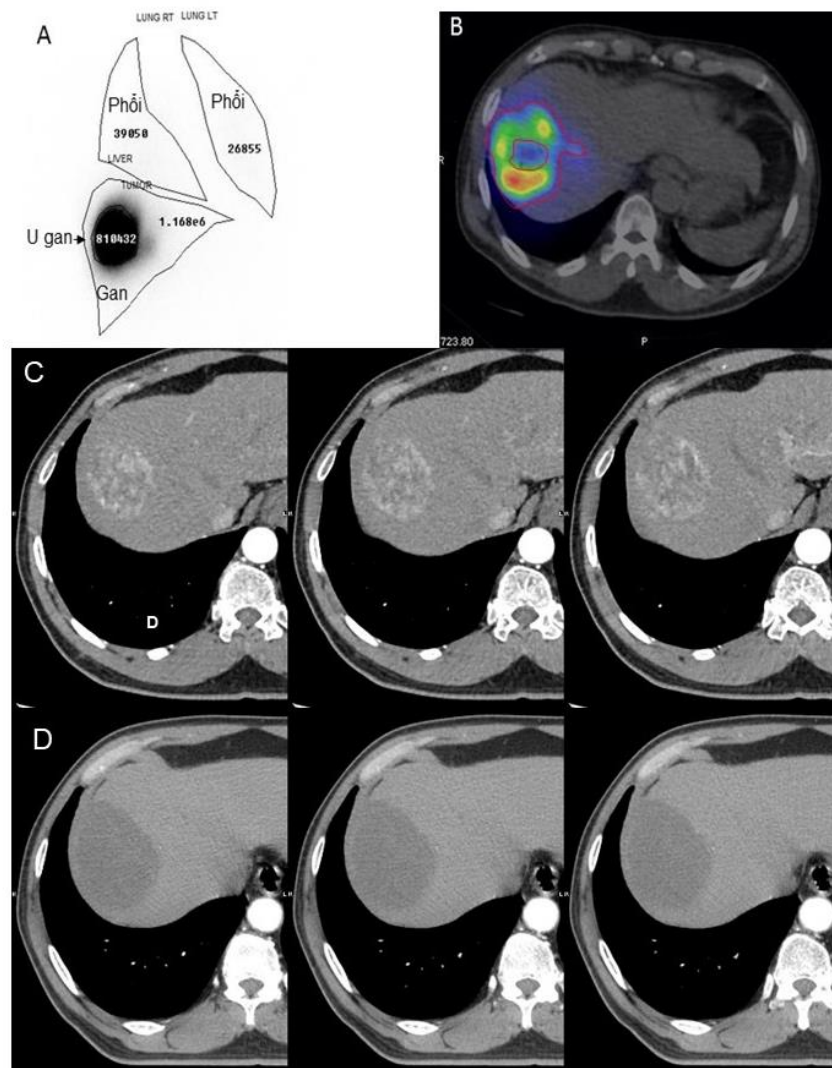
Nhận xét: Trong số ngưỡng liều chiếu ước tính vào khối u trên hình ảnh planar, 30 Gy cho độ nhạy cao nhất là 95,7% nhưng độ đặc hiệu 0%. Ngưỡng 175 Gy cho độ đặc hiệu cao nhất với giá trị là 100% nhưng độ nhạy chỉ có 8,7%. Ngưỡng 77,5 Gy cho độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu với giá trị lần lượt là 82,6% và 63,7%.

Bảng 3.22. Liều chiếu vào khối u trên SPECT/CT và giá trị dự báo đáp ứng khối u

Dtumor (Gy)	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
99	100	7,7
125	87	69,2
135	82,6	69,2
145	78,3	76,9
152	60,9	84,6
157	60,9	84,6
167	56,5	92,3
177	52,2	92,3
225	17,4	100

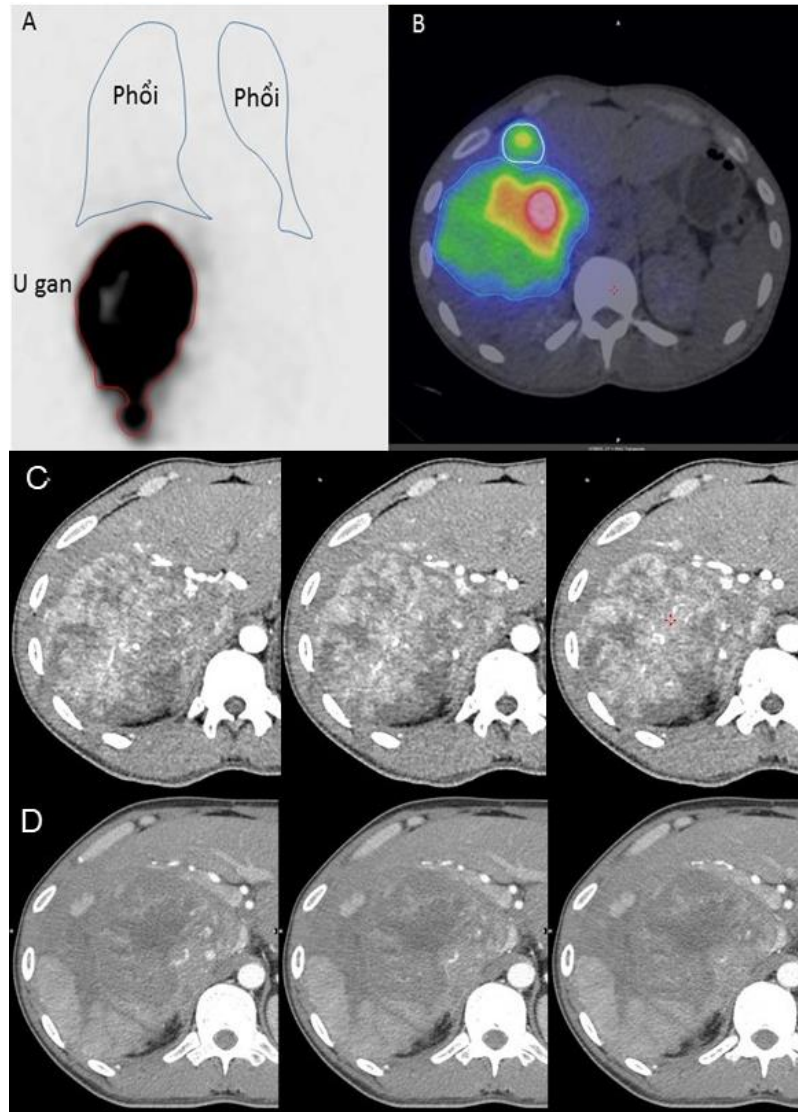
Nhận xét: Trên hình ảnh SPECT/CT, ngưỡng 99 Gy cho độ nhạy cao nhất với giá trị là 100 % nhưng độ đặc hiệu chỉ 7,7%. Ngưỡng 225 Gy cho độ đặc hiệu cao nhất là 100% nhưng độ nhạy chỉ là 17,4%. Ngưỡng 125 Gy cho độ nhạy và

độ đặc hiệu tối ưu với giá trị lần lượt là 87% và 69,2%.



Hình 3.5. Hình ảnh đáp ứng hoàn toàn sau điều trị

Bệnh nhân P.C.T, nam, 80 tuổi (số hồ sơ: 18367619), chẩn đoán HCC giai đoạn tiến triển có chỉ định điều trị hạt vi cầu gắn ^{90}Y . Lập kế hoạch điều trị trên planar (A) cho thấy tăng hoạt tính phóng đồng đều ở u gan (mũi tên), liều chiếu vào khối u dự kiến 120Gy. Trong khi đó lập kế hoạch trên hình ảnh SPECT/CT (B) cho thấy bờ viền khối u được xác định rõ hơn so với planar, vùng quan tâm (ROI) được vẽ vào khối u tăng hoạt tính phóng xạ (“viable” tumor, ROI màu đỏ), loại bỏ tổ chức hoại tử, liều chiếu vào khối u là 150Gy. Hình ảnh CT trước điều trị có tiêm thuốc cản quang ở thì động mạch (C), thấy khối u 67 x 80,5 x 85 mm ở hạ phân thùy V-VIII, ngấm thuốc cản quang. Sau điều trị 03 tháng CT cản quang thì động mạch (D) cho thấy khối u hoại tử hoàn toàn tương ứng với đáp ứng hoàn toàn tại khối u theo mRECIST.



Hình 3.6. Đáp ứng một phần sau điều trị

Bệnh nhân Đ.Đ.Th. nam, 33 tuổi (số hồ sơ: 18804024), chẩn đoán HCC giai đoạn tiến triển có chỉ định điều trị hạt vi cầu gắn ^{90}Y , khối u kích thước lớn ở gan phải và có 02 nhánh mạch nuôi. Hình ảnh planar lập kế hoạch điều trị (A) chỉ cho phép tính liều trung bình vào 01 khối u gan (ROI màu đỏ, liều 100Gy). Trong khi đó SPECT/CT (B) cho phép tính liều điều trị từng nhánh mạch nuôi khối u: nhánh phân thùy trước (ROI màu trắng, liều 150Gy) và nhánh phân thùy sau (ROI màu xanh liều 120Gy). Hình ảnh CT trước điều trị: khối kích thước Sau điều trị 03 tháng, hình ảnh CT pha động mạch cho thấy khối có kích thước 190 x 131 x 119 mm, ngấm thuốc cản quang. Sau điều trị 03 tháng (D), khối hoại tử một phần, tương ứng với đáp ứng một phần sau điều trị theo mRECIST.

Bảng 3.23. Phân tích đa biến một số đặc điểm hình ảnh và thông số lập kế hoạch điều trị trên $^{99m}\text{Tc-MAA}$ planar dự báo đáp ứng khối u

Yếu tố	RR (khoảng tin cậy 95%)	P
Tăng HTPX không đều	2,187 (0,546 - 8,761)	0,269
Hoại tử khối u	1,143 (0,094 - 13,965)	0,917
LSF	0,938 (0,710 - 1,240)	0,654
TNr	0,938 (0,791 - 1,112)	0,461
Dtumor	0,980 (0,960 - 1,000)	0,052

HTPX: hoạt tính phóng xạ, **LSF:** % shunt gan – phổi, **TNr:** tỉ số số đếm phóng xạ của khối u/gan lành trên đơn vị thể tích, **Dtumor:** liều chiếu dự kiến vào khối u (Gy).

Nhận xét: Trong số các đặc điểm hình ảnh và thông số lập kế hoạch điều trị trên planar, không có yếu tố nào có thể dự đoán đáp ứng tại khối u có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Dtumor trên planar có xu hướng có ý nghĩa thống kê với $p = 0,052$.

Bảng 3.24. Phân tích đa biến một số đặc điểm hình ảnh và thông số lập kế hoạch điều trị trên $^{99m}\text{Tc-MAA}$ SPECT/CT dự báo đáp ứng khối u

Yếu tố	RR (khoảng tin cậy 95%)	P
Tăng HTPX không đều	0,972 (0,241 - 3,928)	0,968
Hoại tử khối u	0,375 (0,092 - 1,53)	0,172
Huyết khối TMC	0,524 (0,065 - 4,241)	0,545
Thể tích khối u	1,004 (1,001 - 1,006)	0,007
LSF	0,959 (0,720 - 1,277)	0,775
TNr	0,620 (0,411 - 0,963)	0,023
Dtumor	0,959 (0,929 - 0,990)	0,009

HTPX: hoạt tính phóng xạ, **TMC:** tĩnh mạch cửa, **LSF:** % shunt gan – phổi, **TNr:** tỉ số số đếm phóng xạ của khối u/gan lành trên đơn vị thể tích, **Dtumor:** liều chiếu dự kiến vào khối u (Gy).

Nhận xét: Trong số các đặc điểm hình ảnh và thông số lập kế hoạch điều trị trên SPECT/CT, thể tích khối u (ml), TNr, Dtumor là các yếu tố có thể dự đoán đáp ứng tại khối u có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) với chỉ số RR lần lượt là 1,004; 0,620; 0,959.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN TRONG NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm tuổi, giới tính

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 52 bệnh nhân có độ tuổi trung bình là $56,25 \pm 14,15$ (thấp nhất 24 tuổi, cao nhất 80 tuổi). Trong đó, 80,8% độ tuổi > 40 bao gồm 40,4% độ tuổi trung niên (40 - 60) và 40,4% độ tuổi > 60 (**bảng 3.1**). Kết quả này cũng phù hợp với độ tuổi hay gặp của ung thư gan nguyên phát [96]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đối phù hợp với kết quả của tác giả trong nước Đào Đức Tiến (2018) trên 52 bệnh nhân UBTG điều trị hạt vi cầu gắn ^{90}Y [90]. UBTG thường xuất hiện ở độ tuổi trung niên vì nằm trong vùng lưu hành dịch tễ viêm gan B.

Tỷ lệ nam giới trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tới 94,2%, cao hơn so với kết quả của một số nghiên cứu ở Châu Âu [6, 45] và tương đương với một số nghiên cứu khác ở trong nước [34]. Tỷ lệ ung thư gan ở nam giới cao hơn nữ giới có thể do hormone testosterone và sử dụng rượu làm tăng nguy cơ UBTG [97].

4.1.2. Các yếu tố nguy cơ, tình trạng xơ gan, giai đoạn bệnh theo BCLC

Đánh giá các yếu tố nguy cơ, tình trạng xơ gan, giai đoạn bệnh và các phương pháp điều trị đã được sử dụng giúp ích cho việc lựa chọn phương pháp điều trị tiếp theo. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có tới 90,4% bệnh nhân có viêm gan B phù hợp với một số nghiên cứu đã thực hiện trước đó (**bảng 3.2**). Tỷ lệ viêm gan B trong nghiên cứu của Đào Đức Tiến và cộng sự 2018 là 90,2%. Một nghiên cứu khác về điều trị ung thư gan cũng cho tỷ lệ viêm gan B cao > 80% [90]. Viêm gan virus B mạn tính là nguy cơ hàng đầu dẫn đến UBTG nguyên phát.

Đánh giá chức năng gan và giai đoạn bệnh là yếu tố quyết định để lựa chọn phương pháp điều trị ung thư gan bằng hạt vi cầu gắn ^{90}Y . Các nghiên cứu đều lựa chọn bệnh nhân chức năng gan còn tốt theo phân loại Child Pugh A và B để điều trị. Nhóm bệnh nhân Child-Pugh C thường tiên lượng nặng, nguy cơ cao suy gan, hôn mê gan nếu điều trị ung thư gan bằng hạt vi cầu sau điều trị. Nguyên lý điều trị của TARE là tập trung hoạt độ phóng xạ tại chỗ để nâng liều chiếu vào khối u hiệu quả. Tuy nhiên, phần gan lành cũng phải chịu liều chiếu nhất định nên bệnh nhân có chức năng gan không còn tốt thì sẽ có thể suy gan nếu điều trị TARE. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân được chọn để mô phỏng điều trị đa phần đều có chức năng gan tốt và toàn bộ 36 bệnh nhân (100%) được điều trị TARE đều ở thang điểm Child Pugh A. Tuy nhiên, một số nghiên cứu đã lựa chọn bệnh nhân chức năng gan ở thang điểm Child Pugh C như Floridi C và CS năm 2017 và Akinwande O. và CS (2016) [98], [99]. Nghiên cứu của chúng tôi dự kiến điều trị các bệnh nhân giai đoạn BCLC trung gian (32,7%) và tiến triển (67,3%) có huyết khối nhánh tĩnh mạch cửa, không có bệnh nhân nào có huyết khối bán phần thân tĩnh mạch cửa. Trong số các hệ thống đánh giá giai đoạn ung thư gan hiện nay thì phân loại giai đoạn BCLC hiện được coi là hệ thống mạnh và phù hợp với việc lựa chọn bệnh nhân điều trị TARE. Phân loại BCLC khuyến cáo phương pháp điều trị cụ thể cho từng giai đoạn bệnh trong đó điều trị triệt căn (ghép gan, cắt gan, tiêu hủy khu trú qua da áp dụng cho giai đoạn sớm và rất sớm), tắc mạch hóa chất cho giai đoạn trung gian và một phần giai đoạn tiến triển, chăm sóc giảm nhẹ cho giai đoạn cuối. Trong hướng dẫn điều trị của hội gan mật châu Âu (EASL) năm 2017, TARE được khuyến cáo điều trị cho bệnh nhân ở giai đoạn BCLC A, B và C vì sự an toàn và hiệu quả trong kiểm soát khối u (mức độ khuyến cáo trung bình) [22].

4.2. ĐẶC ĐIỂM HÌNH ẢNH KHỐI U GAN TRƯỚC ĐIỀU TRỊ

** Số lượng, vị trí, thể tích, nguồn mạch nuôi khối u và huyết khối tĩnh mạch cửa.*

Trong điều trị ung thư, cá thể hóa giúp nâng cao chất lượng điều trị cho bệnh nhân. Đối với điều trị ung thư gan bằng TARE nói riêng, cá thể hóa điều trị chính là điều trị chọn lọc để đưa liều điều trị phù hợp nhất trong từng bệnh nhân và với từng khối u khác nhau. Trong nghiên cứu này chúng tôi đã lập kế hoạch điều trị cho 52 khối u gan trên tổng số 52 bệnh nhân (**bảng 3.4**). Trong số đó 73,1% bệnh nhân có 1 nhánh động mạch nuôi và 26,9% bệnh nhân có 02 nhánh nuôi cần lập kế hoạch điều trị. Nghiên cứu của Kao và cộng sự (2012) điều trị 10 bệnh nhân, kế hoạch điều trị được lập cá thể hóa cho 20 khối u cho thấy tỷ lệ đáp ứng sau điều trị là 100% [8].

Khối u gan trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu nằm ở thùy gan phải. Vị trí u gan vẫn chưa được chứng minh giá trị tiên lượng trong điều trị TARE và u ở gan phải rất phổ biến và gặp ở rất nhiều nghiên cứu khác nhau [100, 101]. Tuy nhiên, vị trí u gan có vai trò quan trọng trong kỹ thuật can thiệp mạch, lựa chọn nhánh nuôi và ước tính liều chiếu vào khối u cũng như gan lành. Khối u ở gan trái có thể gây khó khăn hơn trong khi vẽ vùng quan tâm vào khối u, gan lành để lập kế hoạch điều trị do thể tích còn lại của gan lành thường nhỏ.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có thể tích u gan ≥ 500 ml là 36,5%, < 500 ml là 63,5%, khối u nhỏ nhất là 33ml, lớn nhất là 1680 ml, trung bình là $479,57 \pm 379,14$ ml. Thể tích khối u có giá trị tiên lượng tái phát và thời gian sống thêm sau điều trị [102]. Cùng với số lượng và kích thước, thể tích cũng là một yếu tố đại diện cho gánh nặng của khối u. Tuy nhiên, phân tích thể tích khối u đơn giản và hiệu quả hơn phân tích kích thước và số lượng

khối u [102]. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng thể tích khối u có mối liên quan với kích thước u, chỉ số AFP, tình trạng xâm lấn mạch máu và giai đoạn tiến triển của bệnh, thể tích u càng lớn thì gánh nặng khối u càng lớn và thời gian sống thêm ngắn [102, 103]. Khối u thể tích lớn hoặc nhỏ cũng gây ra những khó khăn trong lập kế hoạch điều trị ung thư gan bằng hạt vi cầu. Khối u thể tích lớn gây khó khăn khi xác định chính xác bờ viền khối u so với gan lành, đặc biệt với những khối u chiếm > 50% thể tích gan [70]. Nghiên cứu của Kao và cộng sự (2012) đã sử dụng CT cone beam kết hợp với SPECT/CT để vẽ vùng quan tâm vào khối u có tới 3 nguồn động mạch nuôi [8]. Một trong những điều cần lưu ý khi lập kế hoạch điều trị trên xạ hình ^{99m}Tc -MAA là hiệu ứng thể tích đối với khối u nhỏ. Những khối u nhỏ có thể không được quan sát thấy trên hình ảnh planar và hoặc số đếm thu nhận tại khối u thấp hơn so với thực tế. Do đó nếu lập kế hoạch điều trị cho khối u thể tích nhỏ có thể không chính xác nếu sử dụng hình ảnh planar. Nghiên cứu thực hiện trên phantom của Woo Lee và cộng sự (2019) cho thấy hiệu ứng thể tích trên SPECT/CT có thể ảnh hưởng đến tổn thương có thể tích < 30 ml [104]. Hiệu ứng thể tích làm giảm số đếm của khối u so với thực tế.

Một trong những chỉ định của TARE là điều trị những bệnh nhân UBTG giai đoạn tiến triển có huyết khối TMC. Do vậy, bên cạnh đặc điểm về khối u, huyết khối tĩnh mạch cửa là yếu tố quan trọng để lựa chọn chiến thuật điều trị và tiên lượng bệnh nhân. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có tới 67,3 % bệnh nhân có huyết khối nhánh tĩnh mạch cửa, thấp hơn so với tỷ lệ 71,2% của Đào Đức Tiến (2018) nhưng cao hơn tỷ lệ huyết khối TMC là 13,9% trong nghiên cứu của Floridi C. (2017) và 30% trong nghiên cứu của Julie Pellegrinelli và cs (2021) [90], [98], [105]. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nào có huyết khối bán phần thân tĩnh mạch cửa mặc dù TARE có chỉ định điều trị trong trường hợp này.

4.3. ĐẶC ĐIỂM HÌNH ẢNH ^{99m}Tc -MAA PLANAR VÀ SPECT/CT

4.3.1. Đặc điểm hình ảnh khối u trên SPECT/CT đối chiếu với planar

Hình ảnh phân bố phóng xạ tại khối u, gan lành, hai phổi và tăng hoạt tính phóng xạ bất thường, khu trú tại các vị trí khác trên xạ hình ^{99m}Tc -MAA mô phỏng trước điều trị TARE được coi là dấu ấn ("marker") quan trọng để lập kế hoạch điều trị. Đặc điểm phân bố phóng xạ tại khối u có ý nghĩa quan trọng để xác định bờ viền của khối u. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy hình ảnh lai ghép giữa ^{99m}Tc -MAA SPECT và CT giúp phát hiện nhiều bệnh nhân có khối u phân bố phóng xạ không đều và hoại tử hơn so với planar (**bảng 3.5**).

Mật độ phân bố phóng xạ tại khối u có thể giúp ích trong việc xác định bờ viền chính xác của khối u. Để ước tính liều điều trị chính xác trong điều trị tắc mạch xạ trị ^{90}Y hạt ^{99m}Tc -MAA được sử dụng để giả lập phân bố phóng xạ thực tế của hạt vi cầu gắn ^{90}Y . Trong thực tế, phân bố phóng xạ trên hình ảnh ^{99m}Tc -MAA cũng không đồng đều ở tất cả các khối u. Do vậy, mật độ phân bố phóng xạ trong khối u chính là đặc điểm quan trọng để xác định bờ viền khối u. Phương pháp xác định bờ viền khối u bán định lượng, dựa vào mật độ phóng xạ đều hay không đều và ranh giới tăng hoạt tính phóng xạ của khối u so với gan lành để giúp xác định vùng quan tâm vẽ vào khối u và gan lành. Khối u có kích thước lớn hoặc nhiều nguồn mạch nuôi cần được tham khảo CT cản quang hoặc CT cone beam kết hợp với hình ảnh chụp mạch DSA để xác định bờ viền khối u [8]. Hiện tại theo hiểu biết của chúng tôi, chưa có nghiên cứu nào so sánh và đối chiếu đặc điểm hình ảnh mô phỏng ^{99m}Tc -MAA planar và SPECT/CT. Nghiên cứu phân tích gộp của Harun Ilhan và cộng sự (2015) thực hiện trên 502 bệnh nhân ung thư gan nguyên phát và di căn gan cho thấy mức độ tăng hoạt tính phóng xạ có liên quan đến mô bệnh học, kích thước và nguồn mạch nuôi được lựa chọn khi bơm ^{99m}Tc -MAA [77]. Trong nghiên cứu trên, mức độ tăng hoạt tính phóng xạ của khối u được chia theo 3 mức: mức 1 tăng hoạt tính phóng xạ đồng đều và cao hơn so với gan lành, mức 2 tăng hoạt tính

phóng xạ không đều và cao hơn gan lành, mức 3 tăng hoạt tính phóng xạ tương đương so với gan lành, mức 4 tăng hoạt tính phóng xạ thấp hơn gan lành [77]. Tổn thương của UBTG nguyên phát có đặc điểm tăng hoạt tính phóng xạ đều là 16,9% và không đều là 75,3% trên hình ảnh ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT [77] tương đương với tỷ lệ tổn thương có mật độ phân bố phóng xạ không đều của chúng tôi (73,1%). Đặc điểm của ung thư gan là tăng sinh mạch do đó tổn thương của UBTG thường tăng hoạt tính phóng xạ cao hơn so với gan lành. Mật độ phân bố phóng xạ không đồng đều tại khối u có thể do hoại tử trong u hoặc kích thước u lớn, tính chất của khối u không đồng nhất. Chưa có nghiên cứu nào so sánh đặc điểm hình ảnh của ^{99m}Tc -MAA planar và SPECT/CT được công bố. Nghiên cứu của Richetta và cộng sự (2019) đối chiếu đặc điểm hình ảnh của khối u trên ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT và ^{90}Y PET/CT sau điều trị có sự phù hợp cao [57]. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào cho thấy giá trị tiên lượng đáp ứng điều trị và thời gian sống của các đặc điểm hình ảnh khối u trên xạ hình ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT.

Các khối u hoại tử nên được lập kế hoạch điều trị trên ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT [8, 75]. Vùng quan tâm cần được vẽ vào phần tăng hoạt tính phóng xạ của khối u ('viable' tumor) và loại bỏ phần hoại tử hoặc nang (không tăng hoạt tính phóng xạ) để đảm bảo điều trị chọn lọc, cá thể hóa điều trị khối u (**hình 3.3**). Lập kế hoạch điều trị trên hình ảnh planar hai chiều, có sự chồng lấp nên khó xác định ranh giới phần hoại tử và không hoại tử của khối u. Do vậy, xác định ranh giới bờ viền khối u khi lập kế hoạch điều trị với các khối u có kích thước lớn và hoặc hoại tử là thách thức không nhỏ. Để xác định thể tích điều trị của khối u chính xác hơn thì ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT nên được sử dụng để lập kế hoạch điều trị ở bệnh nhân có u hoại tử [8]. U hoại tử hay gặp ở bệnh nhân có khối u kích thước lớn, tái phát sau điều trị tắc mạch thông thường ...

Liều chiếu vào khối u có di căn tĩnh mạch cửa nên cao hơn so với không có huyết khối tĩnh mạch cửa. Huyết khối tăng hoạt tính phóng xạ trên hình ảnh

^{99m}Tc -MAA SPECT/CT cũng là đích cần điều trị và vùng quan tâm được vẽ vào vị trí huyết khối để tăng liều chiếu cao hơn. Nghiên cứu của chúng tôi phát hiện được 9,6 % bệnh nhân có huyết khối tăng hoạt tính phóng xạ trên ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT trên tổng số 35 bệnh nhân có huyết khối nhánh tĩnh mạch cửa nghi ngờ ác tính được chẩn đoán trên CT. Trong khi đó hình ảnh planar không phát hiện được vị trí huyết khối tăng hoạt tính phóng xạ. Nghiên cứu của Garin và cộng sự (2017) đã đề cập đến việc tăng liều chiếu vào khối u mang lại hiệu quả điều trị nhất định khi điều trị ung thư gan bằng hạt vi cầu thủy tinh gắn ^{90}Y [5]. Trong khi lập kế hoạch điều trị, vùng quan tâm được vẽ vào vị trí huyết khối tăng hoạt tính phóng xạ và liều chiếu ước tính vào khối u ở những bệnh nhân này luôn > 205 Gy. Kết quả nghiên cứu của Garin và cộng sự cho thấy trong nhóm các bệnh nhân có huyết khối, thời gian sống thêm không bệnh của nhóm huyết khối tăng hoạt tính phóng xạ là 15,7 tháng cao hơn so với 4,35 tháng ở nhóm bệnh nhân còn lại [5]. Lập kế hoạch điều trị đối với huyết khối cũng là một trong những ưu điểm của SPECT/CT so với planar. ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT cần được áp dụng đối với bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch cửa trong khi lập kế hoạch điều trị để cá thể hóa điều trị, từ đó nâng cao chất lượng điều trị. Hiện tại, các nghiên cứu mới đề cập đến đặc điểm tăng hoạt tính phóng xạ của huyết khối trên hình ảnh ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT (bảng 4.1) nhưng vẫn chưa chứng minh được vai trò của lập kế hoạch điều trị ở những bệnh nhân này. Francesco Somma và cộng sự (2019) nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư gan giai đoạn tiến triển có huyết khối tĩnh mạch cửa cho thấy TARE là phương pháp hiệu quả, an toàn nhưng huyết khối không có vai trò tiên lượng thời gian sống thêm khi điều trị TARE [106]. Hạn chế của nghiên cứu trên chính là sử dụng hình ảnh ^{99m}Tc -MAA planar để lập kế hoạch điều trị và tính liều điều trị bằng phương pháp BSA. Hình ảnh planar và BSA không đáp ứng được yêu cầu về cá thể hóa điều trị, đặc biệt là ở bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch cửa. Hiệu quả điều trị và ngưỡng liều chiếu vào khối u ở bệnh nhân có huyết khối vẫn

chưa có sự thống nhất do sự khác biệt về tính chất vật lý của hạt vi cầu thủy tinh và hạt vi cầu resin gắn ^{90}Y .

Bảng 4.1. Tỷ lệ (%) phát hiện tăng hoạt tính phóng xạ tại huyết khối

Tác giả	Năm công bố	Tỷ lệ (%)
Somma và cs [106]	2019	37
Lenoir và cs [69]	2012	6,5
Hamami và cs [107]	2010	4,4
Chúng tôi	2021	9,6

4.3.2. Phát hiện shunt ngoài gan

Ngoài shunt gan – phổi, nghiên cứu của chúng tôi không phát hiện hiện hình ảnh tăng hoạt tính phóng xạ bất thường, khu trú ngoài gan nào khác trên hình ảnh ảnh $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA planar và SPECT/CT. Điều đó có thể lý giải có thể do số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu còn chưa nhiều và các bệnh nhân đã được can thiệp để đóng các shunt ngoài gan bất thường trước khi chụp $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA mô phỏng. Phát hiện shunt – ngoài gan trong ổ bụng có vai trò quan trọng để đảm bảo an toàn cho bệnh nhân sau điều trị, tránh các tác dụng phụ gây viêm dạ dày, tá tràng, túi mật, tụy... do tia xạ. Mặc dù biến chứng loét đường tiêu hóa do tia xạ không phổ biến nhưng những thống kê về vị trí cũng như tần suất xảy ra cũng rất quan trọng để giúp các bác sĩ tiên lượng tác dụng phụ của điều trị (bảng 4.2). Ahmadzadehfar và cộng sự (2010) đã chỉ ra rằng $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT hiệu quả hơn so với planar trong phát hiện tăng hoạt tính phóng xạ ngoài gan với độ nhạy là 100%, đặc hiệu 93% trong khi đó các giá trị tương ứng của planar là 32% và 98% [73]. Để nâng cao giá trị chẩn đoán shunt ngoài gan, đối chiếu kết quả xạ hình $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT và kết quả chụp mạch là rất quan trọng để tránh các ảnh giả do tăng hoạt tính phóng xạ ở mạch máu [69].

Bảng 4.2. Vị trí, tần suất shunt ngoài gan trong ổ bụng hay gặp

	Lenoir và cs [69]	Hamami và cs [107]	Ahmadzadehfar và cs [73]	Dudeck và cs [108]
Số lượng bệnh nhân	139	68	90	341
Dạ dày - tá tràng (%)	3.6	23.5	24.4	9.7
Động mạch gan (%)	6.5	-	-	-
Túi mật (%)	2.1	-	6.6	-
Dây chằng liềm (%)	12.2	8.8	10	-

4.4. ĐẶC ĐIỂM CÁC THÔNG SỐ LẬP KẾ HOẠCH ĐIỀU TRỊ TRÊN XẠ HÌNH $^{99m}\text{Tc-MAA}$

4.4.1. Shunt gan – phổi

Khi điều trị TARE, hạt vi cầu gắn ^{90}Y được bơm trực tiếp qua đường động mạch nuôi khối u có thể đi vào shunt động – tĩnh mạch trong khối u, từ đó đi vào hệ tuần hoàn tĩnh mạch thông qua tĩnh mạch gan lên phổi và có thể gây viêm phổi. Shunt – gan phổi có ý nghĩa quyết định đến chỉ định điều trị TARE sau khi chụp xạ hình mô phỏng $^{99m}\text{Tc-MAA}$. Theo khuyến cáo của hội y học hạt nhân châu Âu (2011), bệnh nhân có shunt gan – phổi > 20% thì không nên điều trị hạt vi cầu gắn ^{90}Y do nguy cơ viêm phổi do xạ trị [7]. Nghiên cứu của chúng tôi đã chỉ ra được 3/52 (5,8%) bệnh nhân có shunt gan phổi > 20% trên SPECT/CT cao hơn so với tỷ lệ shunt gan – phổi > 20% phát hiện được trên planar (**bảng 3.6**), tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (**biểu đồ 3.3**). Trong nghiên cứu của chúng tôi có một trường hợp shunt gan - phổi trên planar là 14,9 % trong khi đó trên SPECT/CT shunt gan phổi là 23 %

(**hình 3.1**) nên không có chỉ định tiếp tục điều trị ^{90}Y . Bệnh nhân đã được thay đổi quyết định điều trị nhờ được đánh giá shunt gan – phổi sau khi chụp $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT. Shunt gan – phổi trên hình ảnh planar thấp hơn SPECT/CT trong trường hợp này có thể là do số đếm phóng xạ ở hai phổi được thu nhận trên planar thấp hơn so với SPECT/CT. Bên cạnh ưu điểm về hiệu chỉnh hiệu ứng suy giảm, hiệu ứng tán xạ, xác định ranh giới rõ giữa phổi và gan, hình ảnh SPECT/CT còn cho số đếm phóng xạ chính xác hơn so với planar.

Hiện tại, trong thực hành lâm sàng, ước tính shunt gan – phổi trên hình ảnh planar vẫn là phương pháp phổ biến nhất. Sự khác biệt giữa tỷ trọng giữa phổi và gan sẽ dẫn tới với việc chỉ số shunt gan – phổi bị đánh giá quá mức trên hình ảnh planar không được hiệu chỉnh hiệu ứng suy giảm và hiệu ứng tán xạ. Hơn nữa, hình ảnh planar là hình ảnh 2D nên không cho phép xác định chính xác ranh giới giữa phổi và gan. Đồng thời, thể tích của phổi cũng không được sử dụng để ước tính liều chiếu khi lập kế hoạch điều trị. Để khắc phục những nhược điểm của planar, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT đã bắt đầu được sử dụng nhiều hơn trong lập kế hoạch điều trị. Hình ảnh 3D lai ghép giữa SPECT và CT giúp xác định rõ ranh giới cũng như thể tích giữa gan và phổi. Chỉ số shunt gan phổi bị đánh giá quá mức trên planar ở 40% số bệnh nhân so với SPECT/CT đã được chỉ ra trong nghiên cứu của Dittmann và cộng sự (2018) [109]. Trong nghiên cứu trên, shunt gan - phổi trên SPECT/CT và planar được đối chiếu với shunt gan phổi trên phantom. Tuy nhiên, nghiên cứu của Dittman và cộng sự là nghiên cứu hồi cứu và chưa đối chiếu shunt gan – phổi trên hình ảnh mô phỏng trước điều trị với ^{90}Y -PET/CT sau điều trị. Nghiên cứu của Allred và cộng sự (2018) cho thấy shunt gan phổi trên $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT, ^{90}Y PET/CT và phantom không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [110]. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT được khuyến cáo là công cụ tin cậy để ước tính shunt gan – phổi mô phỏng trước điều trị TARE. Trong nghiên cứu của chúng tôi, shunt gan – phổi được đối chiếu giữa hình ảnh planar và $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA SPECT/CT. Vùng quan tâm ở hai

nền phổi được loại bỏ để giảm sự chồng lấn giữa số đếm phóng xạ giữa phổi và gan trên hình ảnh planar. Tuy nhiên, phương pháp này lại phụ thuộc vào sự phân bố phóng xạ đồng đều ở hai nền phổi trong mỗi trường hợp lập kế hoạch xạ trị. Để khắc phục nhược điểm của planar, CT liều thấp cùng với hiệu chỉnh hiệu ứng suy giảm đã giúp cho việc phân định ranh giới giữa nền phổi và gan tốt hơn. Sự sai lệch trong đánh giá shunt gan – phổi giữa hình ảnh planar và SPECT/CT thường gặp ở những bệnh nhân có shunt gan phổi cao [109].

4.4.2. Chỉ số TNR (tỷ số giữa số đếm phóng xạ ở khối u/gan lành)

Bên cạnh shunt – gan phổi, chỉ số TNR là thông số quan trọng để đảm bảo an toàn và hiệu quả trong điều trị ung thư gan bằng hạt vi cầu gắn ^{90}Y . Chỉ số TNR là tỷ số đếm phóng xạ tại khối u và gan lành thể hiện mức độ tăng sinh mạch tại khối u và tỷ lệ tăng hoạt tính phóng xạ $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ tại khối u so với gan lành. Chỉ số TNR càng cao thì sự tập trung phóng xạ vào khối u càng lớn và có thể tăng liều chiếu vào khối u và giảm liều chiếu vào gan lành. Đây chính là điểm khác biệt giữa tính liều điều trị cá thể hóa và phương pháp tính liều điều trị truyền thống dựa vào diện tích bề mặt cơ thể (BSA). Phương pháp tính liều truyền thống chỉ dựa vào tỷ lệ thể tích khối u so với gan lành và diện tích bề mặt cơ thể để phân bố liều theo ngưỡng đã cố định sẵn nên không tăng được liều chiếu vào khối u và giảm liều chiếu vào gan lành. Nghiên cứu của chúng tôi đã thực hiện tính chỉ số TNR đối với từng khối u hoặc từng phần của khối u trên SPECT/CT. Khối u của bệnh nhân M.L.D (số hồ sơ 17919294, hình minh họa 3.2, chương III) được chi phối bởi hai nguồn động mạch nuôi là động mạch gan nhánh phải hạ phân thùy trước và hạ phân thùy sau. Dựa vào hình ảnh planar chỉ có thể ước tính TNR của cả khối u là 1,5. Hình ảnh SPECT kết hợp với CT có thể phân chia được ranh giới từng phần của khối u chi phối bởi động mạch gan tương ứng với chỉ số TNR cho từng phần riêng biệt của khối u. Khi hình ảnh chẩn đoán có tiêm thuốc cản quang hoặc đối quang chụp trên máy CT hoặc MRI riêng biệt được sử dụng để xác định bờ

viền khối u, các hình ảnh này cần được tái tạo và trộn với hình ảnh SPECT. Tuy nhiên, do chụp trên hai máy riêng biệt nên hình ảnh CT hoặc MRI khi trộn với SPECT sẽ có sự sai lệch đáng kể. Sử dụng CT liều thấp (tích hợp trên hệ thống SPECT/CT) để định vị tổn thương cùng với hình ảnh SPECT hiệu quả hơn để lập kế hoạch điều trị. Do vậy, hình ảnh ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT tích hợp trên một máy không chỉ giúp cá thể hóa điều trị vào từng khối u mà còn cho phép điều trị chọn lọc hơn vào từng phần của khối u với các nhánh nuôi khác nhau để nâng cao hiệu quả điều trị.

Chỉ số $\text{TNR} > 2$ được coi là ngưỡng an toàn để lập kế hoạch điều trị cho liều chiếu vào u gan và gan lành [111, 112]. Nếu TNR nhỏ (< 2) thì liều chiếu vào u gan không thể đạt ngưỡng tối thiểu trong khi đó liều chiếu vào gan lành lại ở mức tối đa có thể gây viêm gan do tia xạ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ khối UTBG có $\text{TNR} > 2$ (đạt ngưỡng an toàn) được ước tính dựa trên hình ảnh ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT là 98,1%, trong khi tỷ lệ này trên planar chỉ là 71,2%. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Maneru và cộng sự (2017) ước tính TNR theo phương pháp 3D trên SPECT/CT ở 20 bệnh nhân phát hiện được 18/20 (80%) bệnh nhân có $\text{TNR} > 2$. Bên cạnh đó, TNR còn được ước tính theo phương pháp Monte-Carlo trên hình ảnh SPECT/CT để tăng độ tin cậy hơn nữa trong các nghiên cứu [112, 113]. Trong thực tế, lập kế hoạch điều trị cho nhiều khối u có thể xảy ra sai số do sự khác biệt về đặc điểm tăng hoạt tính phóng xạ của từng khối u hoặc từng phần của khối u. Do đó, cần ước tính TNR cho từng khối u hoặc từng phần của khối u để đảm bảo sự chính xác trong lập kế hoạch điều trị. Mikell và cộng sự đã so sánh cách tính liều Monte – Carlo và từng phần (partition model) trên bệnh nhân [113]. Phương pháp Monte – Carlo cho liều tăng hoạt tính phóng xạ tại khối u cao hơn so với phương pháp từng phần. Đến nay, các nghiên cứu vẫn chưa có sự thống nhất các cách tính chỉ số TNR chuẩn cho hạt vi cầu resin và hạt vi cầu thủy tinh. Một số tác giả khuyến cáo nên sử dụng thể tích toàn bộ gan lành để ước tính TNR ,

trong khi đó, một vài tác giả khác khuyến cáo sử dụng thể tích gan lành ở thùy phải hoặc thùy trái [8, 75, 114]. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng gan lành là thùy gan phải hoặc gan trái để ước tính TNr cho từng khối u và chọn lọc cho từng phần của khối u theo nguồn mạch nuôi để cá thể hóa điều trị [8].

Bảng 4.3. Các phương pháp và hình ảnh ứng dụng để ước tính TNr

		Chúng tôi	Rangraz và cs [115]	Debebe và cs [116]	Maneru và cs [112]
Năm công bố		2021	2020	2019	2017
Phương pháp	2D	x	-	-	x
	3D	x	-	-	x
	Voxel	-	x	x	x
Hình ảnh	planar	x	-	-	-
	SPECT/CT	x	x	x	x
	PET/CT	x	x	-	-

Để nghiên cứu vai trò của chỉ số TNr trong lập kế hoạch điều trị trên ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT, một số tác giả đã đối chiếu với TNr trên hình ảnh ^{90}Y -PET/CT sau điều trị làm chuẩn. Do hạt vi cầu resin gắn ^{90}Y có thể phát ra bức xạ hãm hoặc positron nên SPECT/CT hoặc PET/CT có thể ghi lại thực tế phân bố phóng xạ hạt vi cầu sau điều trị. Rhee và cộng sự (2016) đã so sánh và chỉ ra rằng TNr trên SPECT/CT thấp hơn so với PET/CT [74] và hai giá trị TNr trên SPECT/CT và PET/CT có mối tương quan chặt chẽ. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy chỉ số TNr trên SPECT/CT cao hơn so với TNr trên planar có ý nghĩa thống kê (**biểu đồ 3.3**). Một nghiên cứu khác của chúng tôi (2021) cho thấy TNr trên planar thấp hơn rõ rệt so với SPECT/CT và TNr trên

SPECT/CT và PET/CT không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Đồng thời, chỉ số TNr trên SPECT/CT có mối tương quan mạnh hơn so với planar khi đối chiếu với PET/CT. Sự khác biệt giữa TNr ở các nghiên cứu khác nhau phụ thuộc vào kỹ thuật hình ảnh được ứng dụng (planar, SPECT/CT hay PET/CT) và phương pháp tính toán TNr (2D, 3D, voxel) (bảng 4.3).

Chỉ số TNr không chỉ bị ảnh hưởng bởi phương pháp tính toán, hình ảnh mô phỏng mà còn bị ảnh hưởng bởi thể tích của khối u. TNr trên SPECT/CT trong nghiên cứu của chúng tôi có mối tương quan với thể tích khối u cần điều trị tốt hơn so với TNr planar (**biểu đồ 3.4**). Sự khác biệt giữa TNr trên planar và SPECT/CT khác biệt rõ rệt hơn ở khối u ≥ 300 ml (**bảng 3.8**). Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nếu khối u có thể tích ≥ 300 ml thì nên được ước tính chỉ số TNr trên ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT khi lập kế hoạch điều trị. Khối u càng lớn thì mức độ tăng sinh mạch càng nhiều, mức độ tập trung phóng xạ của ^{99m}Tc -MAA càng lớn so với gan lành. Do đó, chỉ số TNr ở khối u có kích thước lớn sẽ lớn hơn so với khối u nhỏ hơn. Điều này có thể thấy rõ khi lập kế hoạch điều trị trên hình ảnh ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT. Thể tích của khối u tăng hoạt tính phóng xạ và số đếm phóng xạ được tính toán trên cùng một hình ảnh. Ngược lại, thể tích khối u được tính toán trên hai hình ảnh khác nhau là CT và planar sẽ có sự không trùng khớp giữa thể tích khối u và phần tăng hoạt tính phóng xạ trong u. Hơn nữa, hình ảnh planar là 2 chiều do vậy khó có thể loại bỏ vùng bị hoại tử khi vẽ ROI để ước tính TNr [117].

Các đặc điểm hình ảnh của khối u như mật độ phân bố phóng xạ khối u, hoại tử trong u có ảnh hưởng tới xác định bờ viền khối u, số đếm phóng xạ của khối u và chỉ số TNr. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ số TNr có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa planar và ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT ở nhóm khối u có mật độ phân bố phóng xạ không đều (**biểu đồ 3.5**). Đối với khối u có mật độ phân bố phóng xạ không đều, xác định bờ viền khối u và ước tính chỉ số TNr trên ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT sẽ chính xác hơn so với planar (**hình**

3.3). Hình ảnh ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT có độ phân giải tốt hơn và ROI được vẽ trên từng lát cắt của CT sẽ xác định bờ viền khối u với gan lành chính xác hơn so với planar. Sau khi ROI được vẽ vào vùng quan tâm ở khối u và gan lành trên từng lát cắt, thể tích vùng quan tâm (volume region of interest-ROI) được tái tạo để cho số đếm phóng xạ và thể tích tương ứng trên hình ảnh SPECT/CT. TNR ước tính trên ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT và ^{99m}Tc -MAA planar ở khối u hoại tử cũng có sự khác biệt rõ rệt (**hình 3.3, biểu đồ 3.6**). Đối với khối u đã có hoại tử trên hình ảnh CT chẩn đoán từ trước, việc áp dụng ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT để ước tính chỉ số TNR là cần thiết [8]. Các nghiên cứu trước đây chỉ đề cập đến lập kế hoạch điều trị trên SPECT/CT hoặc planar nhưng chưa chỉ ra được trong trường hợp nào thì sử dụng SPECT/CT có lợi hơn so với planar [7, 8, 74]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ^{99m}Tc MAA-SPECT/CT có giá trị hơn so với planar trong các trường hợp u có kích thước lớn, hoại tử và phân bố phóng xạ không đều. Tuy nhiên, ở các nước đang phát triển, các hệ thống SPECT/CT có phần mềm lập kế hoạch điều trị là không phổ biến nên khi lập kế hoạch điều trị đối với những khối u nhỏ, mật độ phân bố phóng xạ đều và không hoại tử có thể vẫn nên sử dụng hình ảnh planar.

4.4.3. Ước tính liều chiếu vào khối u (Dtumor), gan lành (Dliver) và phổi (Dlung)

Điểm quan trọng nhất của lập kế hoạch điều trị là đưa liều chiếu vào u gan cao nhất có thể và hạn chế liều chiếu vào gan lành và hai phổi để tăng hiệu quả điều trị và đảm bảo an toàn cho phổi và gan lành. Trong đó phương pháp tính liều điều trị từng phần giúp cá thể hóa điều trị để nâng liều chiếu vào khối u gan. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng phương pháp tính liều từng phần (partition model: PP) đã chỉ ra rằng Dtumor được ước tính trên hình ảnh ^{99m}Tc MAA - SPECT/CT cao hơn so với planar (**biểu đồ 3.7**). Đối với hạt vi cầu resin, theo khuyến cáo từ các nghiên cứu trước đây sử dụng hình ảnh planar để

lập kế hoạch điều trị thì liều tối thiểu vào khối u phải là 120Gy để đạt hiệu quả điều trị tối ưu [7, 81]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, liều chiếu ở ngưỡng trên 120 Gy trên SPECT/CT đạt tỷ lệ 69,2% và chỉ có 30,8% trường hợp đạt liều chiếu < 120 Gy (**bảng 3.9**). Tỷ lệ Dtumor đạt ngưỡng tối ưu ≥ 120 Gy trên SPECT/CT cũng cao hơn so với planar.

Dtumor của khối u phụ thuộc vào đặc điểm hình ảnh của khối u như hoại tử trong u, mật độ phân bố phóng xạ của khối u và thể tích khối u. Dtumor cho khối u có mật độ phân bố phóng xạ không đều được ước tính trên ^{99m}Tc MAA - SPECT/CT cao hơn rõ rệt so với Dtumor tương ứng trên planar (**biểu đồ 3.8 và 3.9**). Đối với khối u hoại tử, hình ảnh planar khó xác định được vùng hoại tử trong (vùng khuyết xạ trên xạ hình). Vùng khuyết xạ do hoại tử thường bị che lấp bởi vùng không hoại tử trên hình ảnh planar (2D). Trong số các bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, sự khác biệt trong ước tính liều điều trị cho khối u hoại tử trên planar và SPECT/CT được thể hiện rõ rệt ở trường hợp của bệnh nhân Đ.Đ.Th (mã hồ sơ 18804024, hình 3.3, chương III). Trên hình ảnh planar khối u hoại tử được thể hiện là vùng tăng hoạt tính phóng xạ không đều và có khuyết xạ ở cực trên bên trái và cực dưới của khối u, Dtumor được ước tính là 100 Gy (**hình 3.3.A**). Trên hình ảnh SPECT/CT phần khuyết xạ do hoại tử trung tâm được thể hiện rõ hơn so với planar (**hình 3.3.B, C**). Nhờ đó, vùng quan tâm là khối u được điều trị được vẽ chính xác và chi tiết hơn trên từng lát cắt. Sau đó, hình ảnh 3D của khối u sẽ được dựng hình dựa vào cho số đếm phóng xạ cũng như thể tích tương ứng, Dtumor được ước tính vào khối u trên SPECT/CT là 120 Gy cao hơn so với 100 Gy trên planar (**hình 3.3**). Hình ảnh SPECT/CT cho phép vùng quan tâm được vẽ chọn lọc vào phần khối u tăng hoạt tính phóng xạ dẫn đến chỉ số TNr và Dtumor cao hơn so với planar. Qua đó, tăng sự tự tin trong ước tính liều điều trị cho các bác sĩ khi thực hiện trên SPECT/CT. Bên cạnh các đặc điểm về hình ảnh của khối u, thể tích u có mối tương quan với Dtumor trên hình ảnh planar và SPECT/CT (**biểu đồ 3.4**).

Tương quan r giữa thể tích khối u với D_{tumor} trên planar yếu hơn so với tương quan r giữa thể tích khối u với D_{tumor} trên SPECT/CT. Thể tích khối u trên SPECT/CT và số đếm phóng xạ tại khối u được ước tính trên cùng một phương pháp và phần mềm, do vậy, mối tương quan r giữa D_{tumor} với các thông số lập kế hoạch điều trị trên SPECT/CT mạnh hơn so với planar. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy khối u càng lớn thì sự khác biệt giữa D_{tumor} trên planar và SPECT/CT càng rõ rệt (**bảng 3.10**). Nghiên cứu của Skanjeti và cộng sự (2020) cho thấy thể tích điều trị trên hình ảnh $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MAA-SPECT/CT có giá trị tiên lượng thời gian sống thêm của bệnh nhân điều trị ^{90}Y [101]. Nghiên cứu này khuyến cáo sử dụng SPECT/CT và phương pháp tính toán số đếm và thể tích của khối u dựa trên voxel có đối chiếu với ^{90}Y -PET/CT để cải thiện độ chính xác của D_{tumor} ở khối u có kích thước nhỏ.

Ngưỡng tối thiểu của D_{tumor} cần đạt được khi lập kế hoạch điều trị có thể khác nhau giữa các nghiên cứu do đặc điểm khối u, tình trạng bệnh nhân và loại hạt vi cầu được sử dụng. Tuy nhiên, chưa có hướng dẫn chính thức của các hiệp hội trên thế giới qui định ngưỡng D_{tumor} tối thiểu cần đạt được khi lập kế hoạch điều trị ung thư gan trên hình ảnh $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MAA SPECT/CT. Nghiên cứu của Kao và cộng sự (2012) lấy ngưỡng tối thiểu cho D_{tumor} là 110Gy khi lập kế hoạch điều trị ung thư gan cho hạt vi cầu resin [8]. Ngưỡng tối thiểu cho D_{tumor} khi lập kế hoạch điều trị ung thư gan cho hạt vi cầu thủy tinh là 205 Gy trong nghiên cứu của Garin và cộng sự (2017) [5]. Hạt vi cầu resin có số lượng hạt nhiều hơn và kích thước nhỏ hơn so với hạt thủy tinh, đồng thời hoạt độ phóng xạ/hạt resin thấp hơn so với hạt thủy tinh, do vậy, D_{tumor} tối thiểu khi mô phỏng điều trị cho hạt vi cầu resin thấp hơn so với D_{tumor} cho hạt thủy tinh. Giá trị D_{tumor} tối thiểu khi mô phỏng điều trị cho hạt vi cầu được ước đoán dựa vào liều tăng hoạt tính phóng xạ thực tế vào khối u trên hình ảnh ^{90}Y -PET/CT sau điều trị. Hướng dẫn của hội Y học hạt nhân Canada năm 2019 đã chỉ ra ngưỡng tối thiểu của D_{tumor} ở các nghiên cứu khác nhau (**bảng 4.4**) [118].

Bảng 4.4. Ngưỡng Dtumor tối thiểu tăng hoạt tính phóng xạ vào khối u

Tác giả	Năm công bố	Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng khối u	Hạt vi cầu	Dtumor tối thiểu
Paeng và cs [119]	2015	EASL	Resin	111Gy
Gnesin và cs[120]	2016	mRECIST	Resin	100Gy
Chan và cs [121]	2018	mRECIST	Resin	150Gy
Kappadath và cs [122]	2018	mRECIST	Thủy tinh	263Gy
Chúng tôi	2021	mRECIST	Resin	125Gy

Ngưỡng Dtumor ước tính trên hình ảnh mô phỏng không chỉ phụ thuộc vào loại hạt vi cầu được sử dụng để điều trị mà còn phụ thuộc vào phương pháp tính toán và tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng phương pháp từng phần và hình ảnh ^{99m}Tc MAA SPECT/CT 3D để ước tính Dtumor với ngưỡng tối thiểu là 125 Gy. Một số nghiên cứu gần đây trên thế giới sử dụng phương pháp tính liều theo điểm voxel-kernel. Đây là phương pháp tính liều phức tạp, này đòi hỏi nhiều thời gian, phần mềm chuyên dụng và khó thực hiện hơn so với phương pháp tính liều từng phần trên hình ảnh 3D SPECT/CT. Cho đến nay, vai trò của các phương pháp tính liều điều trị cho hạt vi cầu vẫn còn đang được tiếp tục nghiên cứu [123].

Ngoài Dtumor, liều chiếu vào phổi (Dlung) và liều chiếu vào gan lành (Dliver) là những chỉ số để tiên lượng an toàn sau điều trị. Dlung không nên vượt quá 20 Gy và Dliver không nên vượt quá 30 Gy [7]. Nhờ có phương pháp tính điều trị từng phần, nghiên cứu của chúng tôi có thể ước lượng được liều chiếu vào phổi và gan lành trước điều trị. Tất cả các bệnh nhân đều được giới hạn liều chiếu vào gan lành và phổi ở mức an toàn theo hướng dẫn của hội Y học hạt nhân châu Âu năm 2011 [7]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu cũng khuyến cáo liều chiếu

vào gan lành tối đa có thể lên tới 40 – 50 Gy đối với bệnh nhân có chức năng gan còn tốt hoặc tỷ lệ thể tích u gan/gan lành < 50% [80, 124] .

4.4.4. Vai trò của ^{99m}Tc MAA SPECT/CT trong chỉ định điều trị hạt vi cầu

Xạ hình ^{99m}Tc MAA được coi là “người gác cổng” trong lập kế hoạch trước điều trị hạt vi cầu gắn ^{90}Y . Xạ hình ^{99m}Tc -MAA có thể ảnh hưởng đến chỉ định, sự an toàn và hiệu quả của phương pháp TARE thông qua dự báo khả năng viêm phổi, viêm gan do tia xạ. Ban đầu, nghiên cứu của chúng tôi có 52 bệnh nhân có chỉ định điều trị và sau khi lập kế hoạch bằng xạ hình ^{99m}Tc MAA chỉ còn 36/52 (69%) bệnh nhân tiếp tục điều trị hạt vi cầu (**hình 3.4**). Trong số 16/52 (31%) bệnh nhân không tiếp tục điều trị hạt vi cầu, có 05 bệnh nhân được thay đổi chỉ định điều trị sau khi chụp xạ hình ^{99m}Tc MAA và 11 bệnh nhân không thể tiếp tục điều trị vì lý do tài chính và tìm kiếm phương pháp điều trị khác. 4/52 bệnh nhân (7,69 %) có LSF > 20% trên xạ hình ^{99m}Tc MAA SPECT/CT không còn chỉ định điều trị TARE. Như đã bàn luận ở mục 4.4.1, một trong những mục đích đầu tiên của xạ hình ^{99m}Tc MAA trong lập kế hoạch trước điều trị là đánh giá shunt gan – phổi (LSF) để tiên lượng khả năng viêm phổi do tia xạ [125, 126]. Nghiên cứu phân tích gộp của Lidia và cộng sự (2017) cho thấy 61/532 (11,4%) bệnh nhân đã được thay đổi chỉ định điều trị TARE do LSF > 20% sau khi chụp ^{99m}Tc MAA. Nhóm bệnh nhân ung thư gan nguyên phát, có phá hủy shunt động – tĩnh mạch trong gan có tỷ lệ chống chỉ định điều trị do LSF > 20% cao hơn so với nhóm u gan thứ phát. Mặc dù một trong những chống chỉ định của TARE là shunt gan phổi > 20% nhưng ở nhiều trung tâm trên thế giới chống chỉ định điều trị còn phụ thuộc vào liều chiếu ước tính vào phổi. Nếu shunt gan phổi < 20% nhưng liều chiếu vào phổi > 20 Gy thì cũng không nên điều trị TARE [124]. Ngoài các trường hợp LSF \geq 20%, ^{99m}Tc MAA SPECT/CT còn cho thấy 2/5 bệnh nhân có chỉ số T/Nr < 2 không đủ an toàn để điều trị vì có nguy cơ viêm gan do tia xạ. Như đã bàn luận ở mục 4.4.2, chỉ số TNr quyết định liều chiếu vào u gan và gan lành.

Nếu điều trị TARE cho bệnh nhân có chỉ số TNr thấp thì liều chiếu vào u gan không đủ lớn để mang lại hiệu quả điều trị và liều chiếu vào gan lành cao sẽ có nguy cơ viêm gan sau xạ trị [127].

4.5. ĐÁP ỨNG KHỐI U

Nghiên cứu này đánh giá đáp ứng khối u 36 bệnh nhân được điều trị TARE. Trong đó, 3/36 (8,3%) đã điều trị TACE và TARE trước đó 2 năm tại cơ sở điều trị khác nhưng có tái phát tại gan và có chỉ định điều trị TARE tại trung tâm của chúng tôi (**bảng 3.12**). Đánh giá đáp ứng điều trị có thể dựa vào lâm sàng, AFP và chẩn đoán hình ảnh. Trong khuôn khổ của nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá đáp ứng khối u dựa theo tiêu chuẩn mRECIST sau 03 tháng (**bảng 3.13**). Đánh giá đáp ứng khối u theo mRECIST đã được chứng minh giá trị và được khuyến cáo rộng rãi trong thực hành lâm sàng [58]. Như chúng ta đã biết, hạt vi cầu có kích thước nhỏ (20-40 μm), phát ra tia β với độ đâm xuyên trong mô là 11 mm để gây phá hủy tổ chức ung thư [55, 128, 129]. Do vậy, hạt vi cầu resin gắn ^{90}Y có thể chỉ định điều trị cho bệnh nhân có huyết khối nhánh tĩnh mạch cửa mà không gây hiệu ứng tắc mạch [22]. Trong những năm gần đây TARE đã được chứng minh là phương pháp điều trị hiệu quả hơn so với TACE với tỷ lệ đáp ứng điều trị tốt hơn và thời gian sống thêm dài hơn [130]. Hơn nữa, tỷ lệ tác dụng phụ hoặc tử vong do liên quan đến kỹ thuật điều trị TARE cũng không đáng kể [131]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ đáp ứng khối u sau điều trị 3 tháng là 23/36 (63,9%), không đáp ứng là 13/36 (26,1%). Trong số bệnh nhân đáp ứng có 5/23 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn và 18/23 có đáp ứng một phần. Tỷ lệ đáp ứng trong nghiên cứu của Riad Salem và cs (2016) là 52% theo tiêu chuẩn WHO và 87% theo tiêu chuẩn EASL [132]. Tỷ lệ đáp ứng trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Riad Salem có thể do đối tượng bệnh nhân, phương pháp đánh giá đáp ứng điều trị và loại hạt vi cầu được sử dụng.

Bên cạnh khái niệm đáp ứng khối u (tumor response) thì khái niệm kiểm

soát khối u (tumor control) cũng được sử dụng để đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị. Bệnh nhân được coi là đáp ứng điều trị khi có đáp ứng hoàn toàn hoặc đáp ứng một phần tại khối u, bệnh nhân được coi là kiểm soát khối u khi có đáp ứng hoàn toàn, một phần và ổn định. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ kiểm soát khối u của chúng tôi là 67,8% cao hơn so với nghiên cứu của Allimant và cs (2018) là 40,5% [92]. Do liều chiếu vào khối u thấp và chủ yếu là bệnh nhân ở giai đoạn tiến triển nên nghiên cứu của Allimant và cs có tỷ lệ kiểm soát khối u thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của các tác giả trên sử dụng phương pháp tính liều 3D voxel nhưng liều chiếu vào khối u trung bình chỉ là 61 Gy, hơn nữa, bệnh nhân UBTG chủ yếu ở giai đoạn tiến triển (60%).

4.6. MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐÁP ỨNG KHỐI U VÀ CÁC ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

4.6.1. Mối liên quan giữa đáp ứng khối u và giai đoạn BCLC

Giai đoạn bệnh được cho là có mối liên quan với đáp ứng điều trị. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ đáp ứng điều trị không có mối liên hệ có ý nghĩa thống kê so với giai đoạn bệnh (**bảng 3.15**). Trong một số nghiên cứu khác, tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân giai đoạn trung gian cao hơn so với tiến triển [5, 92]. Ở giai đoạn trung gian, gánh nặng khối u thấp hơn và không có huyết khối nên có thể tỷ lệ đáp ứng sẽ cao hơn so với giai đoạn tiến triển. Hiện nay, việc lựa chọn sử dụng loại hạt vi cầu thủy tinh hoặc resin để điều trị ung thư gan vẫn đang được tiến hành song song, chưa có nghiên cứu nào chứng minh hiệu quả vượt trội của từng loại hạt điều trị. Do vậy, đáp ứng điều trị có thể phụ thuộc vào các đặc điểm lâm sàng như giai đoạn bệnh và tiêu chí đánh giá đáp ứng điều trị. Bệnh nhân trong nghiên cứu của Riad Salem và cs ở giai đoạn sớm và trung gian (BCLC A và B) còn trong nghiên cứu của chúng tôi là giai đoạn trung gian và tiến triển (BCLC B và C). Do đó, tỷ lệ đáp ứng của Riad Salem có thể cao hơn so với nghiên

cứu của chúng tôi. Theo nghiên cứu so sánh hiệu quả của các phương pháp đánh giá đáp ứng điều trị ở bệnh nhân ung thư gan thì đánh giá đáp ứng điều trị theo EASL có thể cho tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với mRECIST [133]. Do đó, nghiên cứu của Riad Salem có tỷ lệ đáp ứng cao hơn các nghiên cứu khác do sử dụng tiêu chuẩn EASL (bảng 4.5). Sử dụng hạt vi cầu resin điều trị cho bệnh nhân UBTG, nghiên cứu của Kao và cs năm 2012 cho tỷ lệ đáp ứng điều trị là 58%, tương đương so với nghiên cứu của chúng tôi [8]. Nghiên cứu này cũng lựa chọn đối tượng bệnh nhân UBTG giai đoạn trung gian, tiến triển và đánh giá đáp ứng điều trị theo mRECIST tương tự như nghiên cứu của chúng tôi. Khi so sánh với nghiên cứu của Đào Đức Tiến và cs (2018) thực hiện trên cùng một trung tâm, nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ đáp ứng điều trị cao hơn (63,9% so với 50%). Do nghiên cứu của chúng tôi thực hiện lập kế hoạch điều trị trên hình ảnh ^{99m}Tc MAA- SPECT/CT và điều trị chọn lọc, tính toán liều theo từng phần nên liều chiếu vào khối u cao hơn và có tỷ lệ đáp ứng khối u cao hơn.

Bảng 4.5. Kết quả đánh giá đáp ứng khối u ở một số nghiên cứu gần đây

Tác giả	Tiêu chuẩn đánh giá	Hạt vi cầu	Đáp ứng khối u	
			Đáp ứng	Không đáp ứng
Chúng tôi (2021)	mRECIST	Resin	63,9%	27,1%
Faciorusso và cs (2020)[134]	mRECIST	Thủy tinh	42,8%	57,2%
Garin và cs (2017)[5]	EASL	Thủy tinh	77,5%	22,5%
Đào Đức Tiến và cs (2017)[90]	mRECIST	Resin	50%	50%
Riad Salem và cs (2016)[132]	EASL	Thủy tinh	87%	13%
Kao và cs (2012)[8]	mRECIST	Resin	58%	42%

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ theo dõi được đáp ứng điều trị tại khối u sau điều trị 3 tháng. Các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng lớn trên thế giới đánh giá hiệu quả của TARE thông qua thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh. Nghiên cứu của Riad Salem và cộng sự (2018), đa trung tâm, thực hiện trên 1000 bệnh nhân UBTG cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ là 47 tháng với bệnh nhân BCLC A, 25 tháng với bệnh nhân BCLC B và 15 tháng với bệnh nhân BCLC C [37]. Hiệu quả điều trị của TARE còn được so sánh với sorafenib ở bệnh nhân tiến triển có huyết khối tĩnh mạch cửa. Theo khuyến cáo điều trị gắn với từng giai đoạn của hệ thống BCLC thì hóa tắc mạch (TACE) là phương pháp được lựa chọn cho bệnh nhân UBTG giai đoạn trung gian và một phần ở giai đoạn tiến triển. Nhiều nghiên cứu so sánh tính an toàn và hiệu quả điều trị (thời gian sống, đáp ứng khối u, chi phí điều trị ...) của TARE so với hóa tắc mạch (TACE/ DEB-TACE) [99] hoặc với phương pháp điều trị toàn thân với sorafenib [76], [135], [136]. Thống kê từ năm 2005 đến năm 2016 cho thấy hầu hết các nghiên cứu đều là các nghiên cứu hồi cứu, chỉ có duy nhất 2 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng tiến cứu [84], [137]. Để khẳng định chắc chắn tính hiệu quả ưu việt hơn hẳn của TARE hay không so với TACE thì đòi hỏi phải thực hiện nghiên cứu trên số lượng bệnh nhân rất lớn (> 1000 bệnh nhân) theo phân tích post-hoc [138].

4.6.2. Mối liên quan giữa đáp ứng khối u, số nhánh động mạch nuôi khối u được điều trị

Điều trị chọn lọc theo từng nhánh của động mạch nuôi khối u cũng là một nhân tố liên quan đến đáp ứng điều trị. Trước năm 2012, các nghiên cứu vẫn chưa đề cập đến điều trị chọn lọc theo từng nguồn động mạch nuôi mà chỉ điều trị theo động mạch nhánh phải hoặc nhánh trái và theo phương pháp diện tích bề mặt cơ thể (BSA) [8]. Điều trị chọn lọc vào động mạch nuôi u có thể làm tăng liều chiếu vào khối u và tăng hiệu quả điều trị. Nghiên cứu của Allimant và cs (2018) cho thấy tỷ lệ đáp ứng khối u ở nhóm điều trị chọn lọc

là 59,5%, trong đó 2,4% đáp ứng hoàn toàn, 28,6% đáp ứng một phần và 9,5% bệnh ổn định trong khi đó ở nhóm bệnh nhân điều trị không chọn lọc tỷ lệ đáp ứng là 0% [92]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ đáp ứng điều trị ở bệnh nhân có 01 nhánh nuôi là 71% cao hơn tỷ lệ đáp ứng 50% ở nhóm bệnh nhân có hai nhánh nuôi, cao hơn tỷ lệ đáp ứng ở nhóm điều trị chọn lọc của một số nghiên cứu khác [8, 90]. Tuy nhiên, chưa có mối liên hệ có ý nghĩa thống kê giữa điều trị 1 nhánh và 2 nhánh mạch nuôi và đáp ứng khối u trong nghiên cứu của chúng tôi (**bảng 3.16**). Khối u có 2 nhánh mạch nuôi thường có kích thước lớn hơn và có tỷ lệ xâm lấn vào tĩnh mạch cửa cao hơn so với khối u 1 nhánh nuôi. Do đó, tỷ lệ đáp ứng điều trị có thể thấp hơn ở bệnh nhân có 2 nhánh nuôi. Trong một nghiên cứu khác của Garin và cộng sự (2017), tỷ lệ đáp ứng sau 03 tháng trên tính trên từng tổn thương là 80,3% (17,4% đáp ứng hoàn toàn, 62,8% đáp ứng một phần), tỷ lệ đáp ứng trên từng bệnh nhân là 77,5% (12,5% đáp ứng hoàn toàn và 63,7% đáp ứng một phần) [5]. Tỷ lệ đáp ứng điều trị tính trên từng bệnh nhân của nghiên cứu trên cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi có thể do tỷ lệ điều trị chọn lọc của Garin và cộng sự ở mức cao, đồng thời liều chiếu vào khối u có thể lên tới > 205 Gy.

4.6.3. Mối liên quan giữa đáp ứng khối u và huyết khối tĩnh mạch cửa tăng hoạt tính phóng xạ trên $^{99m}\text{Tc-MAA}$

Tỷ lệ đáp ứng điều trị ở nhóm bệnh nhân có và không có huyết khối tĩnh mạch cửa tăng hoạt tính phóng xạ trong nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt rõ rệt. Chưa có mối liên quan giữa đáp ứng điều trị với huyết khối tĩnh mạch cửa tăng hoạt tính phóng xạ (**bảng 3.19**) có thể do số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi còn ít. Đồng thời, tỷ lệ bệnh nhân có huyết khối, tăng hoạt tính phóng xạ $^{99m}\text{Tc-MAA}$ trên SPECT/CT chỉ là 4/28 (14,28%). Trong nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào đáp ứng hoàn toàn ở huyết khối. Do đó, có thể tỷ lệ đáp ứng điều trị ở nhóm có huyết khối và không huyết khối trong nghiên cứu của chúng tôi chưa có

sự khác biệt rõ rệt. Thời gian theo dõi trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ là 03 tháng. Một số bệnh nhân không chụp trước và sau điều trị trên cùng một máy CT. Do đó, đánh giá đáp ứng tại huyết khối còn bị hạn chế. Trong thực hành lâm sàng, phân biệt huyết khối ác tính và huyết khối do xơ gan cần phải xác định bằng kết quả mô bệnh học. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, chúng tôi không thể tiến hành sinh thiết huyết khối để chẩn đoán huyết khối ác tính. Hơn nữa, hiệu quả riêng biệt của điều trị TARE ở những bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch cửa tăng hoạt tính phóng xạ vẫn còn đang được nghiên cứu [106]. Theo nghiên cứu của Garin và cộng sự, bệnh nhân có huyết khối tăng hoạt tính phóng xạ có thể nhận được liều chiếu vào khối u và huyết khối lớn hơn những trường hợp không tăng hoạt tính phóng xạ trên hình ảnh mô phỏng SPECT/CT [5]. Trường hợp huyết khối tăng hoạt tính phóng xạ ^{99m}Tc -MAA có thể có tiên lượng đáp ứng tốt hơn so với những trường hợp huyết khối không tăng hoạt tính phóng xạ. Nghiên cứu của Somma và cộng sự năm 2019 cũng chỉ ra rằng, tỷ lệ đáp ứng huyết khối đáp ứng không cao và tiến triển sau 12 tháng theo dõi [106].

Bệnh nhân không có huyết khối tĩnh mạch cửa thường có tiên lượng tốt hơn và thời gian sống thêm toàn bộ dài hơn so với có huyết khối. Garin và cs (2017) chỉ ra thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân có huyết khối là 12 tháng và không có huyết khối là 24 tháng [5]. Ở bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch cửa, một số nghiên cứu hồi cứu cho thấy điều trị TARE giúp kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ so với sorafenib [76, 139, 140]. So sánh kết quả điều trị của sorafenib và TARE ở bệnh nhân UBTG có huyết khối tĩnh mạch, nghiên cứu của Delatorre và cộng sự (2016) cho thấy tỷ lệ tử vong ở nhóm điều trị sorafenib cao hơn so với nhóm TARE. Thời gian sống thêm của nhóm điều trị TARE là 8,8 tháng cao hơn so với 6,7 tháng ở nhóm điều trị sorafenib ($p = 0,047$) [76, 139, 140]. Nghiên cứu phân tích gộp của Jia và cộng sự (2016) cho thấy tỷ lệ kiểm soát khối u là 74,3% và thời gian sống thêm toàn bộ là 9,7 tháng đối với bệnh nhân UBTG có huyết khối tĩnh mạch cửa [139]. Thời gian sống

thêm toàn bộ có sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân Child – Pugh A cao hơn so với Child – Pugh B (12,1 so với 6 tháng) [139]. Như chúng đã biết, phương pháp TARE cũng được coi là điều trị xạ trị áp sát nhưng thực hiện trong nội mạch. Khối u gan và huyết khối tĩnh mạch cửa được nuôi bởi hệ thống động mạch gan thay với tĩnh mạch cửa nên hạt vi cầu thủy tinh hoặc resin gắn ^{90}Y phát tia beta được đưa vào động mạch có thể tác động lên đồng thời cả khối u và huyết khối và mang lại hiệu quả điều trị gây hoại tử tổn thương ác tính. Bên cạnh đó, ưu điểm của TARE trong điều trị bệnh nhân UBTG có huyết khối tĩnh mạch cửa là tăng liều chiếu vào huyết khối cũng như khối u cao gấp nhiều lần so với xạ trị ngoài nhưng vẫn đảm bảo an toàn cho gan lành và phổi khi lập kế hoạch điều trị trên hình ảnh $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA SPECT/CT}$ [139, 141]. Hơn nữa, hạt vi cầu thủy tinh hoặc resin có kích thước rất nhỏ (20-30 μm , và 20-60 μm) nên gần như không gây hiệu ứng tắc mạch khi điều trị TARE và đảm bảo an toàn cho bệnh nhân UBTG có huyết khối tĩnh mạch cửa. Nghiên cứu của Rogoni và cs (2018) thực hiện phân tích gộp trên cộng đồng bệnh nhân điều trị TARE và bệnh nhân điều trị sorafenib ở Italia cho thấy hiệu quả điều trị TARE cao hơn và tổng kinh phí điều trị thấp hơn so với sorafenib [142]. Đồng thời, TARE được khuyến cáo điều trị cho bệnh nhân UBTG giai đoạn trung gian và tiến triển có huyết khối tĩnh mạch cửa ở trên cộng đồng.

4.7. ĐÁP ỨNG KHỐI U VÀ ĐẶC ĐIỂM HÌNH ẢNH KHỐI U TRÊN PLANAR VÀ SPECT/CT

Đặc điểm hình ảnh khối u trên hình ảnh mô phỏng bằng $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ có vai trò quan trọng trong xác định bờ viền khối u để lập kế hoạch điều trị. Tuy nhiên, mối liên quan giữa các đặc điểm hình ảnh với đáp ứng khối u cũng như tiên lượng thời gian sống thêm còn chưa thống nhất giữa các nghiên cứu [143]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trên hình ảnh $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ planar tỷ lệ đáp ứng điều trị ở bệnh nhân có khối u phân bố phóng xạ đều cao hơn so với phân bố phóng xạ không đều (**bảng 3.17**). Tuy nhiên, tỷ lệ đáp ứng điều trị của khối u phân bố phóng xạ không đều trên SPECT/CT lại cao hơn hơn so với mật độ

phân bố phóng xạ đều. Sự không tương đồng giữa tỷ lệ đáp ứng điều trị và đặc điểm phân bố phóng xạ của khối u trên $^{99m}\text{Tc-MAA}$ planar và SPECT/CT có thể do tiêu chí đánh giá mật độ phân bố phóng xạ trên planar và SPECT/CT khác nhau. Trên hình ảnh $^{99m}\text{Tc-MAA}$ planar tỷ lệ khối u có phân bố phóng xạ đều cao hơn so với phân bố phóng xạ đều do độ phân giải hình ảnh thấp. Ngược lại, hình ảnh $^{99m}\text{Tc-MAA}$ có độ chi tiết và phân giải cao hơn nên tỷ lệ khối u phân bố phóng xạ không đều thường cao hơn so với planar. Chưa có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa đặc điểm hình ảnh phân bố phóng xạ của khối u với đáp ứng điều trị trên cả hình ảnh $^{99m}\text{Tc-MAA}$ planar và SPECT/CT trong nghiên cứu của chúng tôi.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng đề cập đến đặc điểm hoại tử, không hoại tử trong u và mối liên quan với đáp ứng điều trị. Nhóm khối u không hoại tử có tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với không hoại tử trên cả $^{99m}\text{Tc-MAA}$ planar và SPECT/CT (91,3% trên planar và 69,6% trên SPECT/CT) nhưng chưa thấy có mối liên quan rõ rệt giữa tình trạng hoại tử của khối u và đáp ứng điều trị (**bảng 3.18**). Đánh giá định tính và định lượng tăng hoạt tính phóng xạ $^{99m}\text{Tc-MAA}$ tại khối u và mối liên quan tới đáp ứng điều trị chỉ được đề cập tới một số ít nghiên cứu và không bao gồm mức độ tăng sinh mạch cũng như tính chất hoại tử của khối u (bảng 4.6) [143].

Kucuk và cộng sự (2013) sử dụng hạt vi cầu resin gắn ^{90}Y trên 19 bệnh nhân đã thấy tỷ lệ đáp ứng và không đáp ứng điều trị sau 3 tháng không có sự khác biệt giữa nhóm tổn thương tăng mạnh và tăng nhẹ hoạt tính phóng xạ $^{99m}\text{Tc-MAA}$ (58% so với 40%, $p = 0,51$) [144]. Nghiên cứu trên sử dụng tiêu chí đánh giá đáp ứng điều trị RECIST 1.1 sau 3 tháng nhưng không chỉ rõ phương pháp tính liều điều trị. Một nghiên cứu khác của Ulrich và cộng sự (2013) sử dụng hạt vi cầu resin trên 66 bệnh nhân cũng cho thấy không có mối liên quan giữa đặc điểm tăng hoạt tính phóng xạ $^{99m}\text{Tc-MAA}$ và đáp ứng điều trị [145]. Sử dụng tiêu chí mRECIST 1.1 đánh giá đáp ứng sau điều trị, nghiên cứu của Ulrich và cộng sự đã thấy 22% tổn thương đáp ứng điều trị tăng hoạt tính phóng xạ $^{99m}\text{Tc-MAA}$ không đều và 21,7% tổn thương không đáp ứng có

tăng hoạt tính phóng xạ $^{99m}\text{Tc-MAA}$ đều. Mối liên quan giữa các đặc điểm phân bố phóng xạ $^{99m}\text{Tc-MAA}$ cũng như hoại tử trong khối u ít được đề cập đến trong các nghiên cứu vì đây là những yếu tố gián tiếp ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm. Đặc điểm phân bố phóng xạ và hoại tử trong u có ý nghĩa giúp ích cho việc tính toán các thông số lập kế hoạch điều trị.

Bảng 4.6. Mối liên quan giữa đặc điểm tăng hoạt tính phóng xạ $^{99m}\text{Tc-MAA}$ và đáp ứng khối u

Tác giả	Ulrich và cs[145]	Kucuk và cs[144]	Lam và cs[146]	Chúng tôi
Năm công bố	2013	2013	2013	2021
Hạt vi cầu	Resin	Resin	Resin	Resin
Tỷ lệ (%) đáp ứng	40	58	-	63,9
Tiêu chí đánh giá đáp ứng	RECIST	RECIST	RECIST	mRECIST

4.8. ĐÁP ỨNG KHỐI U VÀ CÁC THÔNG SỐ LẬP KẾ HOẠCH ĐIỀU TRỊ TRÊN PLANAR VÀ SPECT/CT

4.8.1. Mối liên hệ giữa đáp ứng khối u và thể tích

Thể tích khối u có mối liên quan với liều chiếu vào khối u và đáp ứng điều trị [5]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thể tích khối u < 500 ml và ≥ 500 ml có mối liên quan với đáp ứng điều trị. Thể tích khối u nhỏ có tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với thể tích u lớn (69,6% so với 30,4%). Thể tích khối u là một trong những giá trị đại diện cho gánh nặng khối u, do đó, khối u lớn sẽ có tiên lượng kém hơn so với khối u nhỏ. Thể tích của khối u ở nhóm đáp ứng điều trị là 327 ml nhỏ hơn 758 ml là thể tích của khối u ở nhóm không đáp ứng điều trị (**biểu đồ 3.12**). Nghiên cứu của Garin và cộng sự (2017) chỉ ra rằng thể tích của khối u ảnh hưởng tới đáp ứng điều trị [5]. Thể tích khối u còn liên quan đến ước tính liều điều trị vào khối u. Liều chiếu vào khối u có < 2 cm có thể bị ảnh hưởng

do hiệu ứng thể tích, đặc biệt là khối u xâm lấn vào tĩnh mạch cửa.

Bên cạnh đó, tỷ lệ % khối u so với gan lành cũng có thể ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị. Trước đây, khi sử dụng phương pháp tính liều theo diện tích bề mặt cơ thể BSA theo hướng dẫn của hội Y học hạt nhân Châu Âu năm 2012 cho rằng nếu thể tích khối u > 50% diện tích phần gan lành còn lại thì không nên điều trị TARE [7]. Tuy nhiên, hiện nay, sử dụng phương pháp tính liều từng phần đã chủ động được liều chiếu vào khối u và gan lành ở mức an toàn nên thể tích u > 50% so với gan lành vẫn có thể được điều trị TARE. Nghiên cứu của Garin và cộng sự (2017) có 10,6% bệnh nhân có thể tích khối u > 50% so với thể tích gan lành [5]. Tuy nhiên, chưa có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa % thể tích khối u/gan lành và đáp ứng điều trị cũng như thời gian sống thêm.

4.8.2. Mối liên hệ giữa đáp ứng khối u và chỉ số TNr planar và SPECT/CT

Chỉ số TNr (tỷ lệ số đếm phóng xạ khối u/gan lành-tumor normal liver ratio) rất quan trọng trong tính toán liều điều trị bằng phương pháp từng phần và cá thể hóa điều trị. TNr khác nhau giữa từng khối u và từng bệnh nhân thể hiện mức độ tăng hoạt tính phóng xạ $^{99m}\text{Tc-MAA}$ ở khối u khác nhau. TNr càng lớn thì liều chiếu ước tính vào khối u càng cao. Trong nghiên cứu của chúng tôi TNr có mối liên quan tới đáp ứng điều trị (**biểu đồ 3.13**). Chỉ số TNr ước tính được khi lập kế hoạch trên hình ảnh $^{99m}\text{Tc-MAA}$ SPECT/CT có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở hai nhóm đáp ứng và không đáp ứng điều trị. Trung vị của TNr ở nhóm đáp ứng là 4,2 cao hơn TNr là 3,2 ở nhóm không đáp ứng ($p = 0,0095$). Tuy nhiên, chỉ số TNr ước tính khi lập kế hoạch trên hình ảnh $^{99m}\text{Tc-MAA}$ planar không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm đáp ứng và không đáp ứng điều trị. Điều đó cho thấy, chỉ số TNr ước tính trên $^{99m}\text{Tc-MAA}$ SPECT/CT có thể có ý nghĩa trong việc tiên lượng đáp ứng điều trị. TNr được lựa chọn để phân tích hồi qui tìm ra giá trị dự báo đáp ứng điều trị. Cho đến nay, chưa có nghiên cứu nào đề cập trực tiếp vai trò của TNr và đáp ứng điều trị vì TNr là giá trị gián tiếp trong ước tính liều điều trị vào khối u.

4.8.3. Mối liên hệ giữa đáp ứng khối u và chỉ số Dtumor planar & SPECT/CT

Cùng với shunt gan – phổi (LSF), liều chiếu vào khối u (Dtumor) là chỉ số quan trọng nhất trong lập kế hoạch điều trị. Dtumor chính là liều hấp thu vào khối u tính bằng đơn vị Grey (Gy) và có thể được ước tính bởi nhiều phương pháp. Phổ biến nhất là phương pháp tính liều chiếu trong (từng phần – partition model) sau đó là Monte Carlo và Kernel [141]. Phương pháp MIRD cho phép ước tính liều hấp thu tại khối u, gan và phổi. Liều chiếu vào khối u có thể phụ thuộc vào bản chất của khối u, thể tích (kích thước u), tình trạng tăng sinh mạch trong u, mức độ gan xơ, chức năng và thể tích gan lành [143]. Đối với xạ trị ngoài, Dtumor chỉ cần ở ngưỡng 30Gy là có thể gây độc tính đối với gan lành nhưng đối với xạ trị trong chọn lọc (TARE) là Dtumor càng cao thì hiệu quả điều trị càng lớn [7]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ số Dtumor ở nhóm đáp ứng cao hơn rõ rệt so với nhóm không đáp ứng điều trị (**biểu đồ 3.14**). Sự khác biệt giữa Dtumor ở hai nhóm đáp ứng và không đáp ứng không phụ thuộc vào hình ảnh được sử dụng mô phỏng ^{99m}Tc -MAA planar hay SPECT/CT. Nghiên cứu của Allimant và cộng sự (2018) sử dụng hạt vi cầu resin cũng chỉ ra rằng Dtumor ở nhóm kiểm soát khối u và nhóm tiến triển có sự khác biệt rõ rệt (92 ± 44 Gy so với 43 ± 18 Gy) [92]. Ở một nghiên cứu trên số lượng 109 bệnh nhân, sử dụng hạt vi cầu resin của Garin và cộng sự (2019), đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1, Dtumor trung bình của nhóm kiểm soát khối u là 121,4 Gy cao hơn so với Dtumor là 85,1Gy ở nhóm tiến triển ($p=0,0204$) [117]. Nghiên cứu với số lượng bệnh nhân lớn hơn (130 bệnh nhân), sử dụng hạt vi cầu thủy tinh, tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng là EASL, Garin và cộng sự năm 2017 cũng chỉ ra mối liên hệ giữa tỷ lệ đáp ứng điều trị và Dtumor [5]. Kết quả nghiên cứu của một số nghiên cứu đã thực hiện được liệt kê ở bảng 4.7. Trong nghiên cứu của chúng tôi, Dtumor cao hơn so với nghiên cứu của Striagari và cộng sự nhưng tỷ lệ đáp ứng thấp hơn có thể do sự khác biệt về phương pháp tính liều điều trị. Phương pháp từng phần giả định phân bố phóng xạ ở khối u là đồng đều và tính liều vào toàn bộ khối u trong khi đó Monte Carlo là phương pháp phức tạp có thể ước tính liều vào từng phần khác nhau của khối u.

Bảng 4.7. Mối liên quan giữa Dtumor và đáp ứng điều trị ở các nghiên cứu

Tác giả	Kppadath và cs [122]	Chan và cs [121]	Striagari và cs [147]	Chúng tôi
Năm công bố	2018	2018	2015	2021
Loại hạt vi cầu	Thủy tinh	Thủy tinh	Resin	Resin
Tiêu chí đánh giá đáp ứng điều trị	EASL	mRECIST	mRECIST	mRECIST
Phương pháp tính liều	Monte Carlo	Monte Carlo	Monte Carlo	Từng phần
Dtumor trung bình	160Gy	225Gy	110Gy	150Gy
Tỷ lệ đáp ứng điều trị	50%	-	73%	62,3%

Giá trị của Dtumor tối ưu cần đạt được dao động từ 100 – 210 Gy cho hạt vi cầu resin và 205 – 257 Gy cho hạt vi cầu thủy tinh khi lập kế hoạch điều trị [117]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, Dtumor ước tính trên ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT dao động từ 99-225 Gy. Với giá trị Dtumor là 99 Gy thì độ nhạy trong dự báo đáp ứng điều trị là 100% nhưng độ đặc hiệu chỉ là 7,7%. Trong khi đó, Dtumor là 225 Gy thì độ nhạy chỉ là 17,5% và độ đặc hiệu là 100%. Trong số các giá trị Dtumor ước tính trên hình ảnh SPECT/CT thì giá trị 125 Gy cho độ nhạy và độ đặc hiệu trong dự báo đáp ứng tối ưu nhất với các giá trị lần lượt là 87% và 69,2%. Tuy nhiên, Dtumor tối ưu ước tính trên planar chỉ là 77,5Gy thấp hơn so với giá trị tương ứng ước tính trên ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT. Đồng thời độ nhạy và độ đặc hiệu của Dtumor trên planar trong dự báo đáp ứng điều trị lần lượt là 82,6% và 63,7% thấp hơn so với độ nhạy và độ đặc hiệu của Dtumor trên SPECT/CT. Rõ ràng, SPECT/CT có giá trị hơn so với planar trong dự báo đáp ứng điều trị, diện tích dưới đường cong ROC của SPECT/CT lớn hơn so với planar (**biểu đồ 3.15**). Nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng ^{99m}Tc -

MAA SPECT/CT có giá trị hơn so với planar trong dự báo đáp ứng điều trị. Trong một nghiên cứu tương tự trên 42 bệnh nhân sử dụng hạt vi cầu resin, giá trị Dtumor ở ngưỡng 61 Gy cho độ nhạy và độ đặc hiệu là 75%, thấp hơn so với độ nhạy và độ đặc hiệu trong nghiên cứu của chúng tôi [92]. Ngưỡng Dtumor khác nhau giữa các nghiên cứu do phương pháp tính liều (giữa phương pháp từng phần và Monte Carlo) giữa loại hạt vi cầu sử dụng để điều trị (resin và thủy tinh) (bảng 4.8). Nghiên cứu của Chiesa và cộng sự (2011) thực hiện nghiên cứu trên 52 bệnh nhân điều trị hạt vi cầu thủy tinh chỉ ra rằng Dtumor ở ngưỡng 257 Gy có độ nhạy là 85% và độ đặc hiệu là 70% trong dự báo đáp ứng điều trị [117, 148]. Chỉ số Dtumor không chỉ dự báo đáp ứng điều trị mà còn tiên lượng thời gian sống thêm của bệnh nhân. Trong một nghiên cứu khác trên 36 bệnh nhân UBTG điều trị hạt vi cầu thủy tinh, ngưỡng Dtumor 205 Gy có giá trị dự báo đáp ứng với độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 100% và 91% [149]. Thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm Dtumor ≥ 205 là 18 tháng so với 9 tháng ở nhóm Dtumor < 205 [149]. Hơn nữa, chỉ số Dtumor còn có thể dự báo đáp ứng điều trị đối với từng tít mô bệnh học cụ thể của ung thư gan. Chen và cộng sự (2018) cho thấy ngưỡng Dtumor 262 Gy có thể dự báo đáp ứng điều trị UBTG thể kém biệt hóa bằng hạt vi cầu thủy tinh với độ nhạy là 89,2% và độ đặc hiệu là 88%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, một số trường hợp Dtumor ≥ 120 nhưng vẫn không đáp ứng với điều trị có thể do liều hấp thu thực sự vào khối u không cao. Dtumor trên hình ảnh ước tính trên hình ảnh ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT chỉ là hình ảnh mô phỏng so với liều thực tế hấp thu vào khối u có thể vẫn có sự sai lệch. Do vậy, chỉ số Dtumor không thể là giá trị tuyệt đối dự báo đáp ứng điều trị. Kết quả đáp ứng điều trị có thể phụ thuộc vào mức độ, tính chất tăng hoạt tính phóng xạ của khối u, thể tích u, huyết khối tĩnh mạch cửa, chức năng gan và giai đoạn bệnh [5].

Bảng 4.8. Dtumor và độ nhạy, độ đặc hiệu trong dự báo đáp ứng điều trị

Tác giả	Garin và cs	Chiesa và cs	Allimant và cs	Chúng tôi
Năm công bố	2012	2011	2018	2021
Số lượng bệnh nhân	3	52	45	36
Hạt vi cầu	Thủy tinh	Thủy tinh	Resin	Resin
Ngưỡng Dtumor (Gy)	205	257	61	125
Độ nhạy (%)	100	85	75	87
Độ đặc hiệu (%)	91	70	75	69,2
Thời gian sống thêm toàn bộ	Có đề cập	Không	Có đề cập	Không

Như chúng ta đã biết, hình ảnh SPECT/CT có độ phân giải tốt hơn so với planar, sự kết hợp giữa SPECT và CT cho phép đánh giá đặc điểm phân bố phóng xạ tại khối u cũng như bờ viền khối u tốt hơn planar. Do đó, lập kế hoạch điều trị cũng như ước tính liều điều trị trên SPECT/CT đáng tin cậy hơn so với planar. Tuy nhiên, hình ảnh mô phỏng trước điều trị sử dụng ^{99m}Tc -MAA và ghi hình SPECT/CT chưa phản ánh hết hình ảnh phân bố thực tế cũng như liều chiếu thực tế vào khối u. Do vậy, tính liều điều trị bằng phương pháp từng phần trên hình ảnh ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT cần được kiểm chứng. Chính vì vậy, một số nghiên cứu đã tiến hành đối chiếu Dtumor ước tính trên hình ảnh ^{99m}Tc -MAA trước điều trị với ^{90}Y -PET/CT sau điều trị [56],[57].

4.9. GIÁ TRỊ DỰ BÁO ĐÁP ỨNG KHỐI U CỦA CHỈ SỐ LẬP KẾ HOẠCH ĐIỀU TRỊ TRÊN PLANAR VÀ SPECT/CT

Kết quả phân tích hồi qui tuyến tính đơn biến cho thấy các thông số lập kế hoạch điều trị trên planar không có ý nghĩa trong tiên lượng đáp ứng điều trị ($P > 0,005$) (bảng 3.21). Trong khi đó thể tích khối u, TNr và Dtumor ước tính trên SPECT/CT có giá trị trong tiên lượng đáp ứng điều trị ($p = 0,007; 0,023$

và 0,009) (**bảng 3.22**). Thể tích khối u có giá trị tiên lượng đáp ứng với tỉ số nguy cơ (RR) là 1,004 cho thấy khối u có thể tích càng lớn thì tỷ lệ đáp ứng điều trị càng nhỏ và ngược lại. Bên cạnh đó, chỉ số RR trong tiên lượng đáp ứng của TNr là 0,62 chỉ ra rằng TNr càng nhỏ thì tỷ lệ đáp ứng điều trị nhỏ và TNr càng lớn thì tỷ lệ đáp ứng điều trị càng lớn. Tương tự như chỉ số TNr, chỉ số Dtumor cũng có $RR < 1$ (0,959) chứng tỏ Dtumor càng cao thì tỷ lệ đáp ứng điều trị càng lớn và Dtumor càng nhỏ thì tỷ lệ đáp ứng điều trị càng nhỏ. Các chỉ số thể tích khối u, TNr và Dtumor ước tính trên SPECT/CT có ý nghĩa hơn so với thể tích khối u, TNr và Dtumor ước tính trên planar trong tiên lượng đáp ứng điều trị.

Giá trị tiên lượng của các thông số lập kế hoạch điều trị cũng khác nhau giữa các nghiên cứu do phương pháp mô phỏng, cách tính liều điều trị và loại hạt vi cầu được sử dụng. Nghiên cứu Garin và cộng sự (2017) cho thấy chỉ có Dtumor là 205 Gy là có giá trị tiên lượng đáp ứng điều trị cũng như thời gian sống thêm của bệnh nhân UBTG điều trị hạt vi cầu thủy tinh với $RR = 2,53$ qua phân tích đa biến [5]. Allimant và cộng sự (2018) sử dụng hạt vi cầu resin trong điều trị cho thấy ngoài Dtumor thì điều trị siêu chọn lọc vào khối u là hai nhân tố tiên lượng kiểm soát khối u với odd ratios (OR) lần lượt là 60,7 và 1,043 [92]. Dtumor được coi là giá trị quan trọng nhất và trong tiên lượng đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm. Do đó, Dtumor cần được tính toán hết sức chính xác để đạt được hiệu quả điều trị khi lập kế hoạch trước điều trị. Nghiên cứu của Allimant và cộng sự sử dụng phương pháp tính liều Monte Carlo, đây là phương pháp có ưu điểm hơn so với phương pháp từng phần trong nghiên cứu của chúng tôi. Theo hiểu biết của chúng tôi, đến nay vẫn chưa có nhiều nghiên cứu sử dụng phân tích hồi qui tuyến tính để đánh giá giá trị của các thông số lập kế hoạch trước điều trị trong tiên lượng đáp ứng điều trị cũng như thời gian sống thêm toàn bộ.

4.10. BIẾN CHỨNG SAU ĐIỀU TRỊ

Biến chứng sau điều trị có thể gặp sau điều trị TARE là viêm phổi. Tần số gặp phải của các tác dụng phụ sau điều trị TARE là không cao và có thể khác nhau giữa các nghiên cứu [150, 151]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ có 1/36 (2,7%) có viêm phổi sau khi điều trị TARE 2 tháng (**biểu đồ 3.11**). Biến chứng viêm phổi do xạ trị gặp bệnh nhân N.H.N (mã hồ sơ 18953251). Shunt gan - phổi trên hình ảnh mô phỏng ^{99m}Tc MAA-SPECT/CT của bệnh nhân là 9,6%. Tình trạng viêm phổi do tia xạ xảy ra ở thời điểm 2 tháng sau điều trị và được kiểm soát tốt. Trên thực tế, sau điều trị TARE những bệnh nhân có LSF < 20% vẫn có thể gặp viêm phổi sau xạ trị. Nghiên cứu của Lau và cộng sự cho thấy tỷ lệ viêm phổi sau xạ trị là 6,3% [152]. Tình trạng viêm phổi sau xạ trị có thể do hạt vi cầu theo shunt đi lên phổi dẫn tới liều chiếu vào phổi > 20Gy. Tuy nhiên, nếu LSF < 20 % thì biến chứng viêm phổi do tia xạ vẫn có thể kiểm soát được do liều chiếu vào phổi đã được hạn chế tối đa khi lập kế hoạch điều trị. Tuy nhiên, ước tính shunt gan phổi trên xạ hình mô phỏng chỉ là một yếu tố để phòng ngừa biến chứng. Viêm phổi sau điều trị TARE có thể do nhiều nguyên nhân khác như kỹ thuật tiến hành khi can thiệp, sự nhạy cảm của bệnh nhân với tia xạ. Tuy nhiên, tỉ lệ viêm phổi sau xạ trị đã giảm đáng kể trong những nghiên cứu gần đây do shunt gan – phổi trên hình ảnh SPECT/CT chính xác hơn planar và các phương pháp tính liều điều trị đáng tin cậy hơn. Một số nghiên cứu lớn của Sangro, Garin và cộng sự trong những năm gần đây không phát hiện biến chứng viêm phổi do xạ trị chiếu trong [5, 65].

Để giảm tỷ lệ viêm gan và suy gan sau điều trị TARE thì những bệnh nhân có tiền sử xạ trị ngoài hoặc TARE trước đó cần phải được lưu ý. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 13/52 (25%) bệnh nhân trước đó đã được điều trị RFA, TACE và thậm chí là TARE được lập kế hoạch điều trị. Tuy nhiên, đây là những bệnh nhân có tái phát 1-2 năm sau điều trị nên chức năng gan không bị ảnh hưởng trong khi tính liều điều trị TARE. Ngoài ra, những biến chứng

như hội chứng sau tắc mạch, viêm dạ dày cũng không gặp trong nghiên cứu của chúng tôi. Trước đó, những bệnh nhân không cắt được lòng thông dạ dày, tuy...đã được loại khỏi nghiên cứu. Hơn nữa, bệnh nhân đã lập kế hoạch trên SPECT/CT, điều trị dự phòng một số tác dụng phụ có thể gặp sau khi bơm hạt vi cầu resin gắn ^{90}Y . Do đó, các biến chứng cũng như tác dụng phụ đã được hạn chế. Biến chứng tử vong gặp ở bệnh nhân N.V.D (mã hồ sơ 19962013) và N.V.V (mã hồ sơ 19519379) trong thời gian theo dõi. Tình trạng tử vong của bệnh nhân được xác định từ thông báo từ phía gia đình người bệnh qua điện thoại. Do vậy nhóm nghiên cứu chưa thể xác định chính xác nguyên nhân tử vong của bệnh nhân. Tử vong sau điều trị 03 tháng ít gặp (dao động từ 1-7%), tùy vào từng nghiên cứu [153].

4.11. HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi vẫn còn một số hạn chế. Giá thành điều trị cao, chỉ định lâm sàng còn chưa rộng rãi do đó số lượng bệnh nhân của chúng tôi chưa còn ít. Vì vậy, nghiên cứu của chúng tôi chưa phân nhiều nhóm để đánh giá mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với đáp ứng khối u. Đánh giá đặc điểm hình ảnh và đáp ứng ở nhóm bệnh nhân huyết khối tĩnh mạch cửa vẫn còn hạn chế. Số lượng bệnh nhân có huyết khối chưa đủ lớn để tiến hành các phép toán thống kê như chia nhóm, đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu và mối liên quan với đáp ứng điều trị. Hơn nữa, một số bệnh nhân trong nghiên cứu không được đánh giá đáp ứng trên cùng một máy CT trước và sau điều trị cũng có thể ảnh hưởng tới kết quả đáp ứng.

Trong đánh giá đáp ứng điều trị, nghiên cứu này chỉ đánh giá đáp ứng khối u sau 03 tháng sau điều trị theo mRECIST. Thời gian theo dõi đáp ứng khối u chưa đủ dài để đánh giá được mối liên quan giữa một số thông số lập kế hoạch điều trị với thời gian sống thêm không bệnh, thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân. Chúng tôi dự kiến sẽ nghiên cứu trên số lượng bệnh nhân lớn hơn và theo dõi lâu hơn trong những nghiên cứu sau.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu tiến hành trên 52 bệnh nhân Ung thư biểu mô gan nguyên phát với tỷ lệ nam chiếm 94,4%, tuổi trung bình là $56,25 \pm 14,15$ điều trị nội trú trong thời gian từ 5/2017 – 11/2020 tại bệnh viện TỰ QUỠ 108, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

1. Đặc điểm lâm sàng và so sánh các thông số trên ^{99m}Tc -MAA planar và SPECT/CT trong lập kế hoạch điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng hạt vi cầu resin ^{90}Y :

- Giai đoạn BCLC B chiếm 32,7 %, chức năng gan Child-Pugh A là 90,4%. Trong tổng số 52 khối u gan được lập kế hoạch điều trị, 73,1% khối u được lập kế hoạch có 01 nhánh mạch nuôi, 26,9% khối u có 2 nhánh mạch nuôi. Huyết khối nhánh tĩnh mạch cửa chiếm 67,3%, thể tích u trung bình là $478,8 \pm 379,71$ ml.

- SPECT/CT phát hiện khối u có mật độ phân bố phóng xạ không đều 73,1% và hoại tử 57,7% nhiều hơn so với planar (50% và 13,5%). Đặc biệt, SPECT/CT phát hiện hình ảnh huyết khối có tăng hoạt tính phóng xạ ở 9,6% bệnh nhân.

- SPECT/CT phát hiện bệnh nhân có LSF > 20% cao hơn rõ rệt so với planar (7,69% so với 5,8%). Trung vị của chỉ số TNr trên SPECT/CT cao hơn có ý nghĩa thống kê so với planar ($p < 0,05$). Chỉ số TNr có mối liên quan với thể tích khối u, mật độ phân bố phóng xạ và hoại tử tại khối u. Trung vị liều chiếu vào khối u (Dtumor) trên SPECT/CT cao hơn so với planar (154,5 so với 120 Gy với $p < 0,0001$).

- Xạ hình mô phỏng ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT làm thay đổi chỉ định điều trị ở 4/52 bệnh nhân (7,69%) do xác định thông số LSF > 20% và 1/52 (1,9%) bệnh nhân do chỉ số TNr < 2.

2. Mối liên quan giữa một số thông số trên xạ hình ^{99m}Tc -MAA planar và SPECT/CT trong dự báo đáp ứng khối u điều trị hạt vi cầu resin ^{90}Y :

- Tỷ lệ đáp ứng khối u sau 3 tháng là 63,9% trên 36 bệnh nhân được điều trị TARE (đáp ứng hoàn toàn 13,9%, không hoàn toàn 50%) ; 26,1% bệnh nhân không đáp ứng (13,9% ổn định, 22,2% tiến triển). Biến chứng viêm phổi sau xạ trị gặp ở 2,7% bệnh nhân, 5,5% bệnh nhân tử vong trong thời gian theo dõi.

- Thể tích khối u, TNr và Dtumor ước tính trên SPECT/CT có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với tỷ lệ đáp ứng khối u. Dtumor trên SPECT/CT có giá trị cao hơn so với Dtumor trên planar trong đánh giá đáp ứng khối u. Diện tích dưới đường cong ROC của SPECT/CT trong tiên lượng đáp ứng điều trị là 0,838 cao hơn rõ rệt so với 0,714 trên planar. Ngưỡng Dtumor SPECT/CT là 125 Gy có giá trị dự đoán đáp ứng với độ nhạy 87,5%, độ đặc hiệu 69,2% cao hơn ngưỡng 77,5Gy trên planar với độ nhạy 82,6%, độ đặc hiệu 53,8%.

- Các thông số Dtumor, thể tích khối u và TNr có giá trị dự báo đáp ứng khối u trong phân tích hồi qui đơn biến với tỷ số chênh (RR) lần lượt là 0,959 (khoảng tin cậy 95%: 0,241-3,928); 0,620 (khoảng tin cậy 95%: 0,411-0,963) và 0,959 (khoảng tin cậy 95%: 0,929-0,990) với p lần lượt là 0,007, 0,023 và 0,009.

KIẾN NGHỊ

1. Sử dụng xạ hình ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT kết hợp với planar để ước tính shunt gan – phổi và lập kế hoạch điều trị hạt vi cầu resin gắn ^{90}Y ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan.
2. Cân nhắc ứng dụng ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT và phương pháp từng phần (partition model) để ước tính liều điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng hạt vi cầu resin gắn ^{90}Y với khối u có phân bố phóng xạ không đều, hoại tử, huyết khối nhánh tĩnh mạch cửa và có >1 nhánh động mạch nuôi.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

1. **Mai Hong Son**, Le Ngoc Ha, Mai Hong Bang, Sungwoo Bae, Dinh Truong Giang, Nguyen Tien Thinh, Jin Chun Paeng (2021), "Diagnostic and prognostic value of ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT for treatment planning of ^{90}Y -resin microsphere radioembolization for hepatocellular carcinoma: comparison with planar image", *Scientific Reports*. 11(1), tr. 3207.
2. **Mai Hồng Sơn**, Nguyễn Bình An, Lê Ngọc Hà (2021), ‘‘Đặc điểm hình ảnh của ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT trong lập kế hoạch điều trị ung thư gan bằng hạt vi cầu gắn Yttrium-90 ở bệnh nhân ung thư gan nguyên phát’’, *Tạp chí Y học Việt Nam*. 1&2 (499), tr 116.
3. **Mai Hồng Sơn**, Nguyễn Đỗ Kiên, Nguyễn Thị Kim Dung, Phạm Minh Chi, Nguyễn Bình An, Lê Ngọc Hà (2021), ‘‘Utility of ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT for treatment plan of radioembolization using resin microspheres in HCC patients compared with ^{90}Y PET/CT’’, *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, số tiếng Anh, 15 (13), tr. 74.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. 2019;144(8):1941-53.
2. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg.* 1993;218(2):145-51.
3. 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 (Baltimore, Md).* 2018;68(2):723-50.
4. Biederman DM, Titano JJ, Tabori NE, Pierobon ES, Alshebeeb K, Schwartz M, et al. Outcomes of Radioembolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Invasion: Resin versus Glass Microspheres. *J Vasc Interv Radiol.* 2016;27(6):812-21 e2.
5. Garin E, Rolland Y, Pracht M, Le Sourd S, Laffont S, Mesbah H, et al. High impact of macroaggregated albumin-based tumour dose on response and overall survival in hepatocellular carcinoma patients treated with ⁹⁰Y-loaded glass microsphere radioembolization. 2017;37(1):101-10.
6. Chauhan N, Bukovcan J, Boucher E, Cosgrove D, Edeline J, Hamilton B, et al. Intra-Arterial TheraSphere Yttrium-90 Glass Microspheres in the Treatment of Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Protocol for the STOP-HCC Phase 3 Randomized Controlled Trial. *JMIR research protocols.* 2018;7(8):e11234.
7. Giammarile F, Bodei L, Chiesa C, Flux G, Forrer F, Kraeber-Bodere F, et al. EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2011;38(7):1393-406.

8. Kao YH, Hock Tan AE, Burgmans MC, Irani FG, Khoo LS, Gong Lo RH, et al. Image-guided personalized predictive dosimetry by artery-specific SPECT/CT partition modeling for safe and effective 90Y radioembolization. *J Nucl Med*. 2012;53(4):559-66.
9. Van Thai N, Thinh NT, Ky TD, Bang MH, Giang DT, Ha LN, et al. Efficacy and safety of selective internal radiation therapy with yttrium-90 for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterology*. 2021;21(1):216.
10. Khoa MT, Hà TĐ, Phương PC, Thái PV, Bình TH, Anh ND, et al. Kết quả điều trị 60 bệnh nhân ung thư gan nguyên phát bằng xạ trị chiếu trong chọn lọc (SIRT) với hạt vi cầu phóng xạ Y-90 tại bệnh viện Bạch Mai. *Tạp Chí Ung Thư Học Việt Nam*. 2020;2:7-14.
11. Globocan. 2020 [Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-factsheets.pdf>].
12. Mazzoccoli G, Miele L, Oben J, Grieco A, Vinciguerra M. Biology, Epidemiology, Clinical Aspects of Hepatocellular Carcinoma and the Role of Sorafenib. *Curr Drug Targets*. 2016;17(7):783-99.
13. Mazzanti R, Gramantieri L, Bolondi L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and clinical aspects. *Mol Aspects Med*. 2008;29(1-2):130-43.
14. Bàng MH. Tắc mạch xạ trị trong ung thư biểu mô tế bào gan, Ung thư gan biểu mô tế bào gan - Các phương pháp điều trị can thiệp nội mạch. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2012. p. 511-27.
15. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2005;42(5):1208-36.

16. Kudo M, Okanoue T. Management of hepatocellular carcinoma in Japan: consensus-based clinical practice manual proposed by the Japan Society of Hepatology. *Oncology*. 2007;72 Suppl 1:2-15.
17. Nakamura S, Nouse K, Sakaguchi K, Ito YM, Ohashi Y, Kobayashi Y, et al. Sensitivity and specificity of des-gamma-carboxy prothrombin for diagnosis of patients with hepatocellular carcinomas varies according to tumor size. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101(9):2038-43.
18. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, Di Bisceglie AM, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2010;138(2):493-502.
19. Li D, Mallory T, Satomura S. AFP-L3: a new generation of tumor marker for hepatocellular carcinoma. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2001;313(1-2):15-9.
20. Taketa K. Alpha-fetoprotein: reevaluation in hepatology. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1990;12(6):1420-32.
21. Durazo FA, Blatt LM, Corey WG, Lin JH, Han S, Saab S, et al. Des-gamma-carboxyprothrombin, alpha-fetoprotein and AFP-L3 in patients with chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2008;23(10):1541-8.
22. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2017;69(1):182-236.
23. Marrero JA, Kudo M, Bronowicki JP. The challenge of prognosis and staging for hepatocellular carcinoma. *The oncologist*. 2010;15 Suppl 4:23-33.

24. Son NT, Khuê LN, Khoa MT. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan. Bộ Y Tế. 2020(3129/QĐ-BYT).
25. Kojiro M. Biopsy Diagnosis of Tumorous Lesions of the Liver: Blackwell Publishing Ltd.; 2009. 139-58 p.
26. Kinoshita A, Onoda H, Fushiya N, Koike K, Nishino H, Tajiri H. Staging systems for hepatocellular carcinoma: Current status and future perspectives. *World Journal of Hepatology*. 2015;7(3):406-24.
27. Wong R, Frenette C. Updates in the Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology & Hepatology*. 2011;7(1):16-24.
28. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and Endpoints of Clinical Trials in Hepatocellular Carcinoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2008;100(10):698-711.
29. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2011;53(3):1020-2.
30. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet (London, England)*. 2003;362(9399):1907-17.
31. Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Kokudo N. Selection Criteria for Repeat Hepatectomy in Patients With Recurrent Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg*. 2003;238(5):703-10.
32. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol*. 2003;38(2):200-7.
33. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Sole M, Ayuso C, et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2004;40(6):1352-60.

34. Kỳ TD. Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp tắc mạch hóa chất sử dụng hạt vi cầu DC Beads. Luận án tiến sỹ y học. 2015;Viện nghiên cứu khoa học y dược lâm sàng 108.
35. Llovet JM, Real MI, Montana 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* (London, England). 2002;359(9319):1734-9.
36. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2011;54(3):868-78.
37. Salem R, Gabr A, Riaz A, Mora R, Ali R, Abecassis M, et al. Institutional decision to adopt Y90 as primary treatment for hepatocellular carcinoma informed by a 1,000-patient 15-year experience. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2018;68(4):1429-40.
38. Balch G, Izzo F, Chiao P, Klostergaard J, Curley SA. Activation of human Kupffer cells by thymostimulin (TP-1) to produce cytotoxicity against human hepatocellular cancer. *Annals of surgical oncology*. 1997;4(2):149-55.
39. Bertazza L, Mocellin S. The dual role of tumor necrosis factor (TNF) in cancer biology. *Current medicinal chemistry*. 2010;17(29):3337-52.
40. Butterfield LH. Recent advances in immunotherapy for hepatocellular cancer. *SWISS MED WKLY*. 2007;137.
41. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. IMbrave150: Updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). 2021;39(3_suppl):267-.

42. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Annals of surgery*. 1993;218(2):145-51.
43. Ho S, Lau WY, Leung TW, Chan M, Johnson PJ, Li AK. Clinical evaluation of the partition model for estimating radiation doses from yttrium-90 microspheres in the treatment of hepatic cancer. *Eur J Nucl Med*. 1997;24(3):293-8.
44. Soydal C, Arslan MF, Kucuk ON, Idilman R, Bilgic S. Comparison of survival, safety, and efficacy after transarterial chemoembolization and radioembolization of Barcelona Clinic Liver Cancer stage B-C hepatocellular cancer patients. 2016;37(6):646-9.
45. Casadei Gardini A, Tamburini E, Iñarrairaegui M, Frassinetti GL, Sangro B. Radioembolization versus chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized trials. *Onco Targets Ther*. 2018;11:7315-21.
46. Murthy R, Habbu A, Salem R. Trans-arterial hepatic radioembolisation of yttrium-90 microspheres. *Biomedical Imaging and Intervention Journal*. 2006;2(3):e43.
47. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical Management of Hepatocellular Carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *Journal of Hepatology*. 2001;35(3):421-30.
48. Moreno-Luna LE, Yang JD, Sanchez W, Paz-Fumagalli R, Harnois DM, Mettler TA, et al. Efficacy and safety of transarterial radioembolization versus chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2012;36(3):714-23.
49. Kokabi N, Camacho JC, Xing M, El-Rayes BF, Spivey JR, Knechtle SJ, et al. Open-label prospective study of the safety and efficacy of glass-based yttrium 90 radioembolization for infiltrative hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Cancer*. 2015;121(13):2164-74.

50. Mahnken AH. Current status of transarterial radioembolization. *World journal of radiology*. 2016;8(5):449-59.
51. Murthy R, Nunez R, Szklaruk J, Erwin W, Madoff DC, Gupta S, et al. Yttrium-90 microsphere therapy for hepatic malignancy: devices, indications, technical considerations, and potential complications. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2005;25 Suppl 1:S41-55.
52. Kallini JR, Gabr A, Salem R, Lewandowski RJ. Transarterial Radioembolization with Yttrium-90 for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Advances in Therapy*. 2016;33:699-714.
53. Murthy R, Habbu A, Salem R. Trans-arterial hepatic radioembolisation of yttrium-90 microspheres. *Biomedical Imaging and Intervention Journal*. 2006;2(3).
54. Sacco R, Conte C, Tumino E, Parisi G, Marceglia S, Metrangolo S, et al. Transarterial radioembolization for hepatocellular carcinoma: a review. *Journal of Hepatocellular Carcinoma*. 2016;3:25-9.
55. Bilbao JJ, Reiser, Maximilian F Liver Radioembolization with ⁹⁰Y Microspheres: Springer Berlin Heidelberg; 2014.
56. Pasciak AS, Bourgeois AC, McKinney JM, Chang TT, Osborne DR, Acuff SN, et al. Radioembolization and the Dynamic Role of (⁹⁰Y) PET/CT. *Frontiers in Oncology*. 2014;4:38.
57. Richetta E, Pasquino M, Poli M, Cutaia C, Valero C, Tabone M, et al. PET-CT post therapy dosimetry in radioembolization with resin ⁹⁰Y microspheres: Comparison with pre-treatment SPECT-CT ^{99m}Tc-MAA results. *Physica Medica: European Journal of Medical Physics*. 2019;64:16-23.
58. Llovet JM, Lencioni R. mRECIST for HCC: Performance and novel refinements. *J Hepatol*. 2020;72(2):288-306.

59. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2018;69(1):182-236.
60. Semaan S, Makkar J, Lewis S, Chatterji M, Kim E, Taouli B. Imaging of Hepatocellular Carcinoma Response After (90)Y Radioembolization. *AJR American journal of roentgenology*. 2017;209(5):W263-w76.
61. Tovoli F, Renzulli M, Granito A, Golfieri R, Bolondi L. Radiologic criteria of response to systemic treatments for hepatocellular carcinoma. *Hepat Oncol*. 2017;4(4):129-37.
62. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Seminars in liver disease*. 2010;30(1):52-60.
63. Salem R, Mazzaferro V, Sangro B. Yttrium 90 radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: biological lessons, current challenges, and clinical perspectives. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2013;58(6):2188-97.
64. Lau WY, Sangro B, Chen PJ, Cheng SQ, Chow P, Lee RC, et al. Treatment for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: the emerging role for radioembolization using yttrium-90. *Oncology*. 2013;84(5):311-8.
65. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2011;54(3):868-78.
66. Weiner AA, Gui B, Newman NB, Nosher JL, Yousseff F, Lu S-E, et al. Predictors of Survival after Yttrium-90 Radioembolization for Colorectal Cancer Liver Metastases. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2018;29(8):1094-100.
67. Kemeny NE, Chou JF, Boucher TM, Capanu M, DeMatteo RP, Jarnagin WR, et al. Updated long-term survival for patients with metastatic colorectal cancer treated with liver resection followed by hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy. 2016;113(5):477-84.

68. Elsayed M, Cheng B, Xing M, Sethi I, Brandon D, Schuster DM, et al. Comparison of Tc-99m MAA Planar Versus SPECT/CT Imaging for Lung Shunt Fraction Evaluation Prior to Y-90 Radioembolization: Are We Overestimating Lung Shunt Fraction? *Cardiovascular and interventional radiology*. 2021;44(2):254-60.
69. Lenoir L, Edeline J, Rolland Y, Pracht M, Raoul J-L, Ardisson V, et al. Usefulness and pitfalls of MAA SPECT/CT in identifying digestive extrahepatic uptake when planning liver radioembolization. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012;39(5):872-80.
70. Garin E, Rolland Y, Laffont S, Edeline J. Clinical impact of (99m)Tc-MAA SPECT/CT-based dosimetry in the radioembolization of liver malignancies with (90)Y-loaded microspheres. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2016;43:559-75.
71. Lambert B, Mertens J, Sturm EJ, Stienaers S, Defreyne L, D'Asseler Y. 99mTc-labelled macroaggregated albumin (MAA) scintigraphy for planning treatment with 90Y microspheres. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2010;37(12):2328-33.
72. Bailey JJ, Dewaraja Y, Hubers D, Srinivasa RN, Frey KA. Biodistribution of 99mTc-MAA on SPECT/CT performed for 90Y radioembolization therapy planning: a pictorial review. *Clin Transl Imaging*. 2017;5(5):473-85.
73. Ahmadzadehfar H, Sabet A, Biermann K, Muckle M, Brockmann H, Kuhl C, et al. The significance of 99mTc-MAA SPECT/CT liver perfusion imaging in treatment planning for 90Y-microsphere selective internal radiation treatment. *J Nucl Med*. 2010;51(8):1206-12.
74. Rhee S, Kim S, Cho J, Park J, Eo JS, Park S, et al. Semi-Quantitative Analysis of Post-Transarterial Radioembolization (90)Y Microsphere Positron Emission Tomography Combined with Computed Tomography (PET/CT) Images in Advanced Liver Malignancy: Comparison With (99m)Tc Macroaggregated Albumin (MAA) Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT). *Nucl Med Mol Imaging*. 2016;50(1):63-9.

75. Tong AKT, Kao YH, Too CW, Chin KFW, Ng DCE, Chow PKH. Yttrium-90 hepatic radioembolization: clinical review and current techniques in interventional radiology and personalized dosimetry. 2016;89(1062):20150943.
76. Edeline J, Crouzet L, Campillo-Gimenez B, Rolland Y, Pracht M, Guillygomarc'h A, et al. Selective internal radiation therapy compared with sorafenib for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2016;43(4):635-43.
77. Ilhan H, Goritschan A, Paprottka P, Jakobs TF, Fendler WP, Bartenstein P, et al. Systematic Evaluation of Tumoral ^{99m}Tc-MAA Uptake Using SPECT and SPECT/CT in 502 Patients Before ⁹⁰Y Radioembolization. 2015;56(3):333-8.
78. Campbell JM, Wong CO, Muzik O, Marples B, Joiner M, Burmeister J. Early dose response to yttrium-90 microsphere treatment of metastatic liver cancer by a patient-specific method using single photon emission computed tomography and positron emission tomography. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2009;74(1):313-20.
79. Kao YH, Tan EH, Ng CE, Goh SW. Clinical implications of the body surface area method versus partition model dosimetry for yttrium-90 radioembolization using resin microspheres: a technical review. Annals of Nuclear Medicine. 2011;25(7):455-61.
80. Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Iñarrairaegui M, Bilbao JI, Rodriguez-Fraile M, Rodriguez J, et al. Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. Hepatology (Baltimore, Md). 2013;57(3):1078-87.
81. Lau W-Y, Kennedy AS, Kim YH, Lai HK, Lee R-C, Leung TWT, et al. Patient Selection and Activity Planning Guide for Selective Internal Radiotherapy With Yttrium-90 Resin Microspheres. International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics. 2012;82(1):401-7.

82. Dittmann H, Kupferschlaeger J, Feil D, la Fougère C. Quantitative SPECT/CT for evaluation of lung shunting prior to SIRT: Results of a pilot study. *Journal of Nuclear Medicine*. 2015;56(supplement 3):162.
83. Etienne Garin YR, Laurence Lenoir, et al. Utility of Quantitative ^{99m}Tc-MAA SPECT/CT for ⁹⁰yttrium-Labelled Microsphere Treatment Planning: Calculating Vascularized Hepatic Volume and Dosimetric Approach. *International Journal of Molecular Imaging*. 2011;2011.
84. Kolligs FT, Bilbao JI, Jakobs T, Inarrairaegui M, Nagel JM, Rodriguez M, et al. Pilot randomized trial of selective internal radiation therapy vs. chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2015;35(6):1715-21.
85. Bàng MH, Thịnh NT, Tiến ĐĐ. Kết quả bước đầu điều trị ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn trung gian và tiến triển bằng phương pháp xạ trị chiếu trong chọn lọc. *Tạp chí y dược lâm sàng 108*. 2016;11.
86. Sơn MH, Nhung NT, Hướng NT, Hà LN. Đặc điểm hình ảnh PET/CT sau điều trị xạ trị chiếu trong chọn lọc bằng hạt vi cầu gắn ⁹⁰Y ở bệnh nhân ung thư gan đối chiếu với hình ảnh ^{99m}Tc MAA mô phỏng trước điều trị *Tạp chí y dược lâm sàng 108*. 2016;36(2):10.
87. Hà LN, Sơn MH, Thịnh NT. Đặc điểm xạ hình ^{99m}Tc-MAA trong lập kế hoạch điều trị ung thư gan nguyên phát bằng hạt vi cầu gắn ⁹⁰Y. *Tạp chí y dược lâm sàng 108*. 2016;33(1):09.
88. Willatt J, Ruma JA, Azar SF, Dasika NL, Syed F. Imaging of hepatocellular carcinoma and image guided therapies - how we do it. *Cancer Imaging*. 2017;17(1):9.
89. Voutsinas N, Lekperic S, Barazani S, Titano JJ, Heiba SI, Kim E. Treatment of Primary Liver Tumors and Liver Metastases, Part 1: Nuclear Medicine Techniques. *J Nucl Med*. 2018;59(11):1649-54.

90. Tiến ĐĐ. "Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng hạt vi cầu gắn 90Y". Viện Nghiên cứu Y dược lâm sàng 108. 2018; luận án tiến sĩ Y học.
91. Kim MN, Kim BK, Han KH, Kim SU. Evolution from WHO to EASL and mRECIST for hepatocellular carcinoma: considerations for tumor response assessment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;9(3):335-48.
92. Allimant C, Kafrouni M, Delicque J, Ilonca D, Cassinotto C, Assenat E, et al. Tumor Targeting and Three-Dimensional Voxel-Based Dosimetry to Predict Tumor Response, Toxicity, and Survival after Yttrium-90 Resin Microsphere Radioembolization in Hepatocellular Carcinoma. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2018;29(12):1662-70.e4.
93. Tsois A MC. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. [Updated 2021 Mar 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL); 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542308/>: StatPearls Publishing; 2020 [
94. Tublin ME, Dodd GD, 3rd, Baron RL. Benign and malignant portal vein thrombosis: differentiation by CT characteristics. *AJR American journal of roentgenology*. 1997;168(3):719-23.
95. Ahmadzadehfar H, Sabet A, Muckle M, Wilhelm K, Reichmann K, Biersack HJ, et al. 99mTc-MAA/ 90Y-Bremsstrahlung SPECT/CT after simultaneous Tc-MAA/90Y-microsphere injection for immediate treatment monitoring and further therapy planning for radioembolization. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2011;38(7):1281-8.
96. Mittal S, Kramer JR, Omino R, Chayanupatkul M, Richardson PA, El-Serag HB, et al. Role of Age and Race in the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Veterans With Hepatitis B Virus Infection. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2018;16(2):252-9.

97. Yu MW, Chen CJ. Elevated serum testosterone levels and risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer research*. 1993;53(4):790-4.
98. Floridi C, Pesapane F, Angileri SA, De Palma D, Fontana F, Caspani F, et al. Yttrium-90 radioembolization treatment for unresectable hepatocellular carcinoma: a single-centre prognostic factors analysis. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2017;34(10):174.
99. Akinwande O, Philips P, Scoggins C, Martin RC. Radioembolization Versus Chemoembolization (DEBDOX) for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Matched Study. *Anticancer research*. 2016;36(1):239-46.
100. Ricke J, Klumpen HJ, Amthauer H, Bargellini I, Bartenstein P, de Toni EN, et al. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. 2019;71(6):1164-74.
101. Skanjeti A, Magand N, Defez D, Tordo J, Rode A, Manichon AF, et al. Selective internal radiation therapy of hepatic tumors: Morphologic and functional imaging for voxel-based computer-aided dosimetry. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;132:110865.
102. Zakaria HM, Macshut M, Gaballa NK, Sherif AE, Abdel-Samea ME, Abdel-Samiee M, et al. Total tumor volume as a prognostic value for survival following liver resection in patients with hepatocellular carcinoma. Retrospective cohort study. *Annals of Medicine and Surgery*. 2020;54:47-53.
103. Lee Y-H, Hsia C-Y, Hsu C-Y, Huang Y-H, Lin H-C, Huo T-I. Total Tumor Volume Is a Better Marker of Tumor Burden in Hepatocellular Carcinoma Defined by the Milan Criteria. *World Journal of Surgery*. 2013;37(6):1348-55.

104. Lee WW, Group KS. Clinical Applications of Technetium-99m Quantitative Single-Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography. *Nucl Med Mol Imaging*. 2019;53(3):172-81.
105. Pellegrinelli J, Chevallier O, Manfredi S, Dygai-Cochet I, Tabouret-Viaud C, Nodari G, et al. Transarterial Radioembolization of Hepatocellular Carcinoma, Liver-Dominant Hepatic Colorectal Cancer Metastases, and Cholangiocarcinoma Using Yttrium90 Microspheres: Eight-Year Single-Center Real-Life Experience. 2021;11(1):122.
106. Somma F, Stoia V, Serra N, D' Angelo R, Gatta G, Fiore F. Yttrium-90 trans-arterial radioembolization in advanced-stage HCC: The impact of portal vein thrombosis on survival. *PLOS ONE*. 2019;14(5):e0216935.
107. Hilgard P, Hamami M, Fouly AE, Scherag A, Muller S, Ertle J, et al. Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2010;52(5):1741-9.
108. Dudeck O, Wilhelmsen S, Ulrich G, Löwenthal D, Pech M, Amthauer H, et al. Effectiveness of Repeat Angiographic Assessment in Patients Designated for Radioembolization Using Yttrium-90 Microspheres With Initial Extrahepatic Accumulation of Technetium-99m Macroaggregated Albumin: A Single Center's Experience. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2012;35(5):1083-93.
109. Dittmann H, Kopp D, Kupferschlaeger J, Feil D, Groezinger G, Syha R, et al. A Prospective Study of Quantitative SPECT/CT for Evaluation of Lung Shunt Fraction Before SIRT of Liver Tumors. *J Nucl Med*. 2018;59(9):1366-72.

110. Allred JD, Niedbala J, Mikell JK, Owen D, Frey KA, Dewaraja YK. The value of ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT for lung shunt estimation in ^{90}Y radioembolization: a phantom and patient study. *EJNMMI Research*. 2018;8(1):50.
111. Son MH, Ha LN, Bang MH, Bae S, Giang DT, Thinh NT, et al. Diagnostic and prognostic value of ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT for treatment planning of ^{90}Y -resin microsphere radioembolization for hepatocellular carcinoma: comparison with planar image. *Scientific Reports*. 2021;11(1):3207.
112. Mañeru F, Abós D, Bragado L, Fuentemilla N, Caudepón F, Pellejero S, et al. Dosimetry and prescription in liver radioembolization with (^{90}Y) microspheres: 3D calculation of tumor-to-liver ratio from global (^{99m}Tc -MAA SPECT information. *Physics in medicine and biology*. 2017;62(23):9099-111.
113. Mikell JK, Mahvash A, Siman W, Baladandayuthapani V, Mourtada F, Kappadath SC. Selective Internal Radiation Therapy With Yttrium-90 Glass Microspheres: Biases and Uncertainties in Absorbed Dose Calculations Between Clinical Dosimetry Models. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2016;96(4):888-96.
114. Ilhan H, Goritschan A, Paprottka P, Jakobs TF, Fendler WP, Todica A, et al. Predictive Value of ^{99m}Tc -MAA SPECT for ^{90}Y -Labeled Resin Microsphere Distribution in Radioembolization of Primary and Secondary Hepatic Tumors. *J Nucl Med*. 2015;56(11):1654-60.
115. Jafargholi Rangraz E, Tang X, Van Laeken C, Maleux G, Dekervel J, Van Cutsem E, et al. Quantitative comparison of pre-treatment predictive and post-treatment measured dosimetry for selective internal radiation therapy using cone-beam CT for tumor and liver perfusion territory definition. *EJNMMI Res*. 2020;10(1):94.

116. Debebe SA, Adjouadi M, Gulec SA, Franquiz J, McGoron AJ. (90) Y SPECT/CT quantitative study and comparison of uptake with pretreatment (99 m) Tc-MAA SPECT/CT in radiomicrosphere therapy. *Journal of applied clinical medical physics*. 2019;20(2):30-42.
117. Garin E, Palard X, Rolland Y. Personalised Dosimetry in Radioembolisation for HCC: Impact on Clinical Outcome and on Trial Design. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1557.
118. Kim SP, Cohalan C, Kopek N, Enger SA. A guide to (90)Y radioembolization and its dosimetry. *Physica medica : PM : an international journal devoted to the applications of physics to medicine and biology : official journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)*. 2019;68:132-45.
119. Song YS, Paeng JC, Kim HC, Chung JW, Cheon GJ, Chung JK, et al. PET/CT-Based Dosimetry in 90Y-Microsphere Selective Internal Radiation Therapy: Single Cohort Comparison With Pretreatment Planning on (99m)Tc-MAA Imaging and Correlation With Treatment Efficacy. *Medicine*. 2015;94(23):e945.
120. Gnesin S, Canetti L, Adib S, Cherbuin N, Silva Monteiro M, Bize P, et al. Partition Model-Based 99mTc-MAA SPECT/CT Predictive Dosimetry Compared with 90Y TOF PET/CT Posttreatment Dosimetry in Radioembolization of Hepatocellular Carcinoma: A Quantitative Agreement Comparison. *J Nucl Med*. 2016;57(11):1672-8.
121. Chan KT, Alessio AM, Johnson GE, Vaidya S, Kwan SW, Monsky W, et al. Prospective Trial Using Internal Pair-Production Positron Emission Tomography to Establish the Yttrium-90 Radioembolization Dose Required for Response of Hepatocellular Carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2018;101(2):358-65.

122. Kappadath SC, Mikell J, Balagopal A, Baladandayuthapani V, Kaseb A, Mahvash A. Hepatocellular Carcinoma Tumor Dose Response After (90)Y-radioembolization With Glass Microspheres Using (90)Y-SPECT/CT-Based Voxel Dosimetry. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2018;102(2):451-61.
123. Alsultan AA, Smits MLJ, Barentsz MW, Braat AJAT, Lam MGEH. The value of yttrium-90 PET/CT after hepatic radioembolization: a pictorial essay. *Clin Transl Imaging*. 2019;7(4):303-12.
124. Levillain H, Bagni O, Deroose CM, Dieudonné A, Gnesin S, Grosser OS, et al. International recommendations for personalised selective internal radiation therapy of primary and metastatic liver diseases with yttrium-90 resin microspheres. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2021.
125. Sancho L, Rodriguez-Fraile M, Bilbao JI, Beorlegui Arteta C, Iñárraeraegui M, Moran V, et al. Is a Technetium-99m Macroaggregated Albumin Scan Essential in the Workup for Selective Internal Radiation Therapy with Yttrium-90? An Analysis of 532 Patients. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2017;28(11):1536-42.
126. Yerubandi V, Ronald J, Howard BA, Suhocki PV, James OG, Wong TZ, et al. Patient and tumor characteristics predictive of an elevated hepatopulmonary shunt fraction before radioembolization of hepatic tumors. *Nuclear medicine communications*. 2016;37(9):939-46.
127. Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Inárraeraegui M, Bilbao JI, Rodriguez-Fraile M, Rodriguez J, et al. Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2013;57(3):1078-87.
128. Cho YY, Lee M, Kim HC, Chung JW, Kim YH, Gwak GY, et al. Radioembolization Is a Safe and Effective Treatment for Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Thrombosis: A Propensity Score Analysis. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154986.

129. Toskich BB, Liu DM. Y90 Radioembolization Dosimetry: Concepts for the Interventional Radiologist. *Techniques in Vascular & Interventional Radiology*. 2019;22(2):100-11.
130. Yang H-Y, Jin B, Xu G, Sun L-J, Du S-D, Mao Y-L. Transarterial radioembolization with Yttrium-90: current status and future prospects. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2020;8(2):164-5.
131. Saini A, Wallace A, Alzubaidi S, Knuttinen MG, Naidu S, Sheth R, et al. History and Evolution of Yttrium-90 Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Med*. 2019;8(1):55.
132. Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016;151(6):1155-63.e2.
133. Riaz A, Miller FH, Kulik LM, Nikolaidis P, Yaghami V, Lewandowski RJ, et al. Imaging response in the primary index lesion and clinical outcomes following transarterial locoregional therapy for hepatocellular carcinoma. *Jama*. 2010;303(11):1062-9.
134. Facciorusso A, Bargellini I, Cela M, Cincione I, Sacco R. Comparison between Y90 Radioembolization Plus Sorafenib and Y90 Radioembolization alone in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: A Propensity Score Analysis. *Cancers (Basel)*. 2020;12(4).
135. Gramenzi A, Golfieri R, Mosconi C, Cappelli A, Granito A, Cucchetti A, et al. Yttrium-90 radioembolization vs sorafenib for intermediate-locally advanced hepatocellular carcinoma: a cohort study with propensity score analysis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2015;35(3):1036-47.

136. Kulik L, Vouche M, Koppe S, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Ganger D, et al. Prospective randomized pilot study of Y90+/-sorafenib as bridge to transplantation in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2014;61(2):309-17.
137. Pitton MB, Kloeckner R, Ruckes C, Wirth GM, Eichhorn W, Worns MA, et al. Randomized comparison of selective internal radiotherapy (SIRT) versus drug-eluting bead transarterial chemoembolization (DEB-TACE) for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovascular and interventional radiology.* 2015;38(2):352-60.
138. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2011;140(2):497-507.e2.
139. Jia Z, Jiang G, Tian F, Zhu C, Qin X. A systematic review on the safety and effectiveness of yttrium-90 radioembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Saudi journal of gastroenterology : official journal of the Saudi Gastroenterology Association.* 2016;22(5):353-9.
140. De la Torre MA, Buades-Mateu J, de la Rosa PA, Lué A, Bustamante FJ, Serrano MT, et al. A comparison of survival in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein invasion treated by radioembolization or sorafenib. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver.* 2016;36(8):1206-12.
141. Garin E, Rolland Y, Edeline J. 90Y-Loaded Microsphere SIRT of HCC Patients With Portal Vein Thrombosis: High Clinical Impact of 99mTc-MAA SPECT/CT-Based Dosimetry. *Seminars in Nuclear Medicine.* 2019;49(3):218-26.

142. Rognoni C, Ciani O, Sommariva S, Bargellini I, Bhoori S, Cioni R, et al. Trans-arterial radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a budget impact analysis. *BMC Cancer*. 2018;18(1):715.
143. Garin E, Rolland Y, Laffont S, Edeline J. Clinical impact of (99m)Tc-MAA SPECT/CT-based dosimetry in the radioembolization of liver malignancies with (90)Y-loaded microspheres. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2016;43(3):559-75.
144. Kucuk ON, Soydal C, Araz M, Ozkan E, Aras G. Evaluation of the response to selective internal radiation therapy in patients with hepatocellular cancer according to pretreatment (99m)Tc-MAA uptake. *Clinical nuclear medicine*. 2013;38(4):252-5.
145. Ulrich G, Dudeck O, Furth C, Ruf J, Grosser OS, Adolf D, et al. Predictive value of intratumoral 99mTc-macroaggregated albumin uptake in patients with colorectal liver metastases scheduled for radioembolization with 90Y-microspheres. *J Nucl Med*. 2013;54(4):516-22.
146. Lam MG, Goris ML, Iagaru AH, Mitra ES, Louie JD, Sze DY. Prognostic utility of 90Y radioembolization dosimetry based on fusion 99mTc-macroaggregated albumin-99mTc-sulfur colloid SPECT. *J Nucl Med*. 2013;54(12):2055-61.
147. Strigari L, Sciuto R, Rea S, Carpanese L, Pizzi G, Soriani A, et al. Efficacy and toxicity related to treatment of hepatocellular carcinoma with 90Y-SIR spheres: radiobiologic considerations. *J Nucl Med*. 2010;51(9):1377-85.
148. Chiesa C, Maccauro M, Romito R, Spreafico C, Pellizzari S, Negri A, et al. Need, feasibility and convenience of dosimetric treatment planning in liver selective internal radiation therapy with (90)Y microspheres: the experience of the National Tumor Institute of Milan. *The quarterly journal of nuclear medicine and molecular imaging : official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the So*. 2011;55(2):168-97.

149. Garin E, Lenoir L, Rolland Y, Edeline J, Mesbah H, Laffont S, et al. Dosimetry based on ^{99m}Tc-macroaggregated albumin SPECT/CT accurately predicts tumor response and survival in hepatocellular carcinoma patients treated with ⁹⁰Y-loaded glass microspheres: preliminary results. *J Nucl Med.* 2012;53(2):255-63.
150. Garin E, Tzelikas L, Guiu B, Chalaye J, Edeline J, Baere TD, et al. Major impact of personalized dosimetry using ⁹⁰Y loaded glass microspheres SIRT in HCC: Final overall survival analysis of a multicenter randomized phase II study (DOSISPHERE-01). 2020;38(4_suppl):516-.
151. Riaz A, Awais R, Salem R. Side effects of yttrium-90 radioembolization. *Frontiers in oncology.* 2014;4:198-.
152. Leung TW, Lau WY, Ho SK, Ward SC, Chow JH, Chan MS, et al. Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial ⁹⁰yttrium-microspheres for inoperable hepatic tumors. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 1995;33(4):919-24.
153. Noda C, Williams GA, Foltz G, Kim H, Sanford DE, Hammill CW, et al. The safety of hepatectomy after transarterial radioembolization: Single institution experience and review of the literature. *J Surg Oncol.* 2020;122(6):1114-21.

HỒ SƠ BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU
TẮC MẠCH XẠ TRỊ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN
Số hồ sơ NC số.....

1. THỦ TỤC HÀNH CHÍNH

Họ tên:..... Năm sinh:.....Nam.....Nữ.....
Địa chỉ:.....
Số điện thoại:.....
Ngày vào viện:
Ngày chụp mô phỏng ^{99m}Tc-MAA
Ngày điều trị Yttrium-90 (⁹⁰Y):.....

2.1 TIỀN SỬ: Không Có

Nhiễm virus B
Nhiễm virus C
Nghiện rượu
Xơ gan
Xuất huyết tiêu hóa

2.2. ĐIỀU TRỊ TRƯỚC: Không Có

Phẫu thuật
Tiêm cồn
Đốt nhiệt
Tắc mạch hóa chất

3. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG

3.1. Triệu chứng

	Không	Có
+ Đau HSP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
+ Mệt mỏi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
+ Chán ăn	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
+ Rối loạn tiêu hóa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
+ Sút cân	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
+ Sốt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

+ **Điểm tổng trạng ECOG:**

3.3. Xét nghiệm cận lâm sàng:

- Xét nghiệm công thức máu:

HC:.....(T/l), HST:.....(g/l), BC:.....(G/l), TC:.....(G/l)

- Xét nghiệm miễn dịch:

Nguyên nhân khác: ; HbsAg: ; Anti HCV: ;

AFP:..... (ng/ml)

- Xét nghiệm sinh hóa máu:

Glucose (mmol/l)		ALT (U/l)	
Ure (mmol/l)		Bilirubin TP (μ mol/l)	
Creatinin (μ mol/l)		Protein (g/l)	
AST (U/l)		Albumin (g/l)	

- Phân loại Child-Pugh:

A : ; B: ; C:

- Giai đoạn Barcelona :

A : ; B: ; C:

• Đặc điểm hình ảnh khối u:

- Vị trí :

Thùy phải: ; Thùy trái: ; Cả 2 thùy:

- Số lượng :

1 khối: ; 2 khối: ; \geq 3 khối:

- Hình thái :

- Kích thước (cm) :.....

- Thể tích u (ml) :.....

- Huyết khối tĩnh mạch cửa :

Nhánh phải: ; Nhánh trái: ; Không có: ;

Nguồn động mạch nuôi u :

1 nguồn: ; 2 nguồn: ; \geq 3 nguồn:

4. Lập kế hoạch điều trị

SPECT/CT

Tỉ suất T/N cả khối u :.....

Tỉ suất T/N nguồn nuôi 1 :.....

Tỉ suất T/N nguồn nuôi 2 :.....

Tỉ lệ shunt gan phổi (%) :.....

Vị trí :

Đ/m hạ phân thùy: ; Đ/m phân thùy: ; Đ/m thùy gan: ;

Số nguồn động mạch điều trị:

1 nguồn: ; 2 nguồn: ;

Thể tích u gan cần điều trị :

Đặc điểm phân bố phóng xạ tại khối u : đều: ; không đều: ;

hoại tử: ; không hoại tử: ;

Huyết khối tăng hoạt tính phóng xạ

Liều chiếu vào u gan (Gy) :

Liều chiếu vào gan lành (Gy) :

Liều chiếu vào phổi (Gy) :

Hoạt độ ⁹⁰Y điều trị (GBq):.....

Planar

Tỉ suất T/N cả khối u :.....

Tỉ suất T/N nguồn nuôi 1 :.....

Tỉ suất T/N nguồn nuôi 2 :.....

Tỉ lệ shunt gan phổi (%) :.....

Vị trí :

Đ/m hạ phân thùy: ; Đ/m phân thùy: ; Đ/m thùy gan: ;

Số nguồn động mạch điều trị:

1 nguồn: ; 2 nguồn: ;

Thể tích u gan cần điều trị :

Đặc điểm phân bố phóng xạ tại khối u : đều: ; không đều: ;

hoại tử: ; không hoại tử: ;

Huyết khối tăng hoạt tính phóng xạ

Liều chiếu vào u gan (Gy) :

Liều chiếu vào gan lành (Gy) :

Liều chiếu vào phổi (Gy) :

Hoạt độ ^{90}Y điều trị (GBq):.....

5. Biến chứng sau can thiệp 1-3 tháng:

Không Có

Viêm phổi do TX: ; Viêm loét DD – TT do TX: ;

XHTH: ; Tử vong

THEO DÕI BỆNH NHÂN SAU TẮC MẠCH XẠ TRỊ SAU 03 THÁNG (...../...../.....)

1. Đáp ứng mCRECIST 3 tháng sau điều trị

Đáp ứng hoàn toàn: ; Đáp ứng một phần: ; Bệnh ổn định:

Tiến triển

**DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU
TẠI BỆNH VIỆN TƯQĐ 108**

STT	Mã hồ sơ	Họ và Tên	Năm sinh	Địa Chỉ	Ngày chụp ^{99m} Tc-MAA
1	18675451	Trần Ngọc T.	1963	Nam Định	24/08/2018
2	19375102	Nguyễn Duy H.	1961	Hà Nội	19/04/2019
3	17835541	Tô Xuân Kh.	1973	Hải Dương	13/11/2017
4	18337437	Ngô Văn T.	1985	Hà Nội	14/05/2018
5	19520648	Phạm Đức Ph.	1985	Hải Phòng	03/06/2019
6	17919294	Mai Lương D.	1939	Hà Giang	12/12/2017
7	19519379	Nguyễn Văn V.	1975	Đà Nẵng	03/06/2019
8	19962013	Nguyễn Văn D.	1977	Cao Bằng	08/10/2019
9	19681601	Nguyễn Văn M.	1954	Hà Nội	31/08/2018
10	18831981	Nguyễn Thế T.	1967	Hà Nội	16/10/2018
11	17774304	Võ Văn L.	1967	Gia Lai	16/10/2017
12	17729529	Vũ Trung D.	1977	Hà Nội	26/09/2017
13	21073737	Triệu Văn T.	1958	Hà Nội	12/10/2020
14	18290733	Trương Thiên S.	1974	Quảng Ninh	02/05/2018
15	18129468	Trịnh Văn Th.	1959	Thanh Hóa	28/02/2018
16	17922312	Trịnh Văn Đ.	1967	Lạng Sơn	04/12/2017
17	18533362	Phạm Minh Ch.	1940	Hà Nội	16/07/2018
18	17731630	Cao Ngọc H.	1958	Hà Nội	09/10/2017
19	18232452	Trần Thị N.	1953	Hà Nội	20/04/2018
20	18230756	Nguyễn Đình H.	1953	An Giang	03/04/2018
21	17872689	Lê Xuân L.	1948	Bến Tre	17/11/2017
22	18493202	Lục Văn Nh.	1958	Cao Bằng	02/07/2018
23	18570493	Lương Hồng H.	1952	An Giang	24/07/2018
24	19596008	Cung Văn Đ.	1953	TP.Hồ Chí Minh	31/07/2018
25	17739982	Lê Văn Ph.	1949	Hà Nội	03/10/2017
26	18367619	Phạm Công T.	1949	Hải Dương	21/05/2018
27	18320329	Ma Văn Th.	1981	Bắc Cạn	11/05/2018
28	21083293	Hoàng Thị Ng.	1980	Vĩnh Phúc	16/10/2020
29	18210928	Đình Quốc S.	1973	Phú Thọ	04/04/2018
30	18945927	Lê Thị Bảo Y.	1994	Hà Nội	19/11/2018
31	19415160	Hứa Văn Q.	1972	Lạng Sơn	06/05/2019
32	18804024	Đặng Đình Th.	1985	Hải Phòng	10/10/2018
33	18262721	Vũ Văn S.	1966	Nghệ An	17/04/2018
34	18953251	Nguyễn Hải Nh.	1979	Bắc Ninh	23/11/2018
35	18530619	Văn Hồng B.	1953	Hà Nội	16/07/2020
36	19302489	Nguyễn Văn Gi.	1970	Quảng Nam	25/03/2019
37	20582986	Ngô Quang C.	1953	Bắc Giang	15/05/2020

38	21038666	Vũ Đình C.	1948	Hải Dương	05/10/2020
39	20976088	Nguyễn Văn V.	1948	Vĩnh Phúc	16/09/2020
40	20403636	Nguyễn Đức H.	1968	Hà Nội	13/02/2020
41	20994541	Nguyễn Xuân Th.	1948	Thái Nguyên	16/09/2020
42	21014517	Trần Đăng Kh.	1948	Nghệ An	25/09/2020
43	20996012	Đặng Đức L.	1950	Nam Định	23/09/2020
44	21004597	Nguyễn Tuấn H.	1943	Hà Nội	18/09/2020
45	20971690	Nguyễn Đức Th.	1962	Thanh Hóa	09/09/2020
46	21104919	Phạm Anh T.	1986	Hà Nam	21/10/2020
47	21059397	Trương Ch.	1953	Nghệ An	07/10/2020
48	21162580	Lê Bá M.	1956	Lạng Sơn	04/10/2020
49	21037985	Đình Hữu Th.	1964	Hà Nội	07/10/2020
50	20682825	Đàm Tiến Tr.	1984	Hà Nội	18/06/2020
51	21132558	Mai Văn Đ.	1950	Hải Phòng	30/10/2020
52	21939618	Hà Xuân N.	1951	Thanh Hóa	28/08/2020

BỆNH VIỆN TƯQĐ 108 XÁC NHẬN:

Nghiên cứu sinh Mai Hồng Sơn đã thực hiện đề tài: “Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh và giá trị của SPECT/CT ^{99m}Tc -MAA trong tắc mạch xạ trị bằng hạt vi cầu gắn YTTRIUM-90 ở bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan” trên 52 bệnh nhân có trong danh sách tại Bệnh viện TƯQĐ 108.

Bệnh viện đồng ý cho nghiên cứu sinh được sử dụng các số liệu có liên quan trong bệnh án để công bố trong công trình luận án.

Hà Nội, ngày 31 tháng 05 năm 2021

PHÓ TRƯỞNG PHÒNG KẾ HOẠCH TỔNG HỢP



BS. CK2. Bùi Việt Hùng