

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Đặt vấn đề

Ung thư biểu mô tế bào gan (HCC-Hepatocellular Carcinoma) là một trong các loại ung thư gan nguyên phát hay gặp nhất. Trong các khối u gan gồm nhiều loại khác nhau: lành tính, ác tính, nguyên phát, thứ phát, trong đó ung thư tế bào gan (UTTBG) chiếm 90% tổng số ung thư gan và là nguyên nhân tử vong đứng hàng thứ 3 trong tổng số nguyên nhân tử vong do ung thư, hàng năm có khoảng 1 triệu trường hợp tử vong do UTTBG. Trong khoảng 2 thập kỷ qua tỷ lệ bệnh nhân mắc viêm gan B, C không ngừng tăng lên. Tại Mỹ có khoảng 3 triệu người mắc viêm gan C và 1,2 triệu người mắc viêm gan B, trong đó có khoảng 0,5%-5% phát triển thành ung thư mỗi năm. Tuy nhiên tỷ lệ UTTBG tại Mỹ vẫn còn thấp hơn tại các nước Đông Nam Á, Châu Phi và Trung Quốc.

Phẫu thuật cắt gan là phương pháp điều trị cơ bản cho UTTBG. Tuy nhiên, tỷ lệ cắt bỏ trong UTTBG chỉ chiếm khoảng 30%. Trong đó cắt gan lớn thường gặp, chiếm tỷ lệ 76% các trường hợp cắt gan do UTTBG. Có nhiều phương pháp khác nhau điều trị UTTBG như: tiêm cồn, đốt sóng cao tần, nút mạch hóa chất hoặc phẫu thuật. Trong điều trị khối u gan các phương pháp này có thể được phối hợp với nhau tùy thuộc giai đoạn bệnh, tính chất, đặc điểm tổn thương của khối u. Việc phối hợp các phương pháp điều trị này nhằm tăng tỉ lệ điều trị triệt căn từ đó làm tăng thời gian sống và giảm tỉ lệ tái phát sau mổ. Hầu hết các nghiên cứu trên thế giới chỉ ra rằng có đến 50-60% các trường hợp UTTBG được phẫu thuật tái phát trong vòng 2 năm đầu sau mổ, đặc biệt ở những trường hợp khối u gan lớn có kích thước trên 5cm do thường có nhân vệ tinh và xâm lấn các mạch máu trong gan.

Với đặc điểm khối u giàu mạch và thường phát triển trên nền gan xơ, chức năng gan kém nên việc phối hợp nút động mạch (ĐM) hóa chất trước đó phẫu thuật trong trường hợp thể tích gan còn lại đủ

hoặc phối hợp nút ĐM hóa chất với nút tĩnh mạch cửa (TMC) trong trường hợp thể tích gan còn lại không đủ, sau đó phẫu thuật là một biện pháp điều trị hiệu quả đối với UTTBG vì vừa làm tăng tỉ lệ bệnh nhân được phẫu thuật, đồng thời làm giảm tỉ lệ tái phát và kéo dài thời gian sống sau mổ. Chính vì lợi ích của các biện pháp can thiệp mạch trước mổ UTTBG mà phương pháp này đã được áp dụng thường quy tại nhiều trung tâm gan mật trên thế giới. Tại Việt Nam nút động mạch gan (ĐMG) để điều trị UTTBG không còn chỉ định mổ đã được áp dụng từ lâu. Tuy nhiên nút ĐMG hoặc nút ĐMG phối hợp nút TMC trước mổ cắt gan thì mới được áp dụng. Do đó chúng tôi thực hiện đề tài: **“Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả phẫu thuật cắt gan do ung thư tế bào gan sau nút động mạch gan”** với 2 mục tiêu:

1. *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân ung thư tế bào gan được nút động mạch gan trước mổ cắt gan.*
2. *Đánh giá kết quả cắt gan được nút động mạch gan trước mổ trong điều trị ung thư tế bào gan.*

2. Tính cấp thiết của đề tài

Cho đến nay phẫu thuật cắt gan vẫn là phương pháp điều trị cơ bản ung thư tế bào gan. Tuy nhiên tỉ lệ cắt bỏ chỉ chiếm khoảng 30% và có đến 50-60% tái phát trong vòng 2 năm đầu. Nút động mạch gan đơn thuần hoặc nút ĐMG phối hợp với nút tĩnh mạch cửa trước mổ trong điều trị ung thư tế bào gan đã được nhiều trung tâm phẫu thuật gan-mật trên thế giới do làm tăng tỉ lệ bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ, giảm tỉ lệ tái phát sau mổ và kéo dài thời gian sống thêm.

Tại Việt Nam nút động mạch gan hoặc nút động mạch gan phối hợp nút tĩnh mạch cửa điều trị khối ung thư tế bào gan được nhiều trung tâm áp dụng. Tuy nhiên chưa có một nghiên cứu nào đánh giá đầy đủ về vai trò của nút động mạch gan hoặc nút động mạch phối hợp với nút tĩnh mạch cửa trước mổ. Do đó nghiên cứu này nhằm đánh giá vai trò của nút động mạch gan trước mổ và các yếu tố ảnh

hưởng đến tái phát và thời gian sống thêm sau mổ giúp cải thiện yếu tố tiên lượng ở những bệnh nhân ung thư tế bào gan và góp phần vào sự phát triển của chuyên ngành gan mật tại Việt Nam.

3. Những đóng góp mới của luận án

Đây là công trình đầu tiên ở Việt nam nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả phẫu thuật cắt gan ở bệnh nhân ung thư tế bào gan được nút động mạch gan trước mổ từ đó đưa ra chỉ định đúng ở những trường hợp cần can thiệp mạch trước mổ nhằm cải thiện thời gian sống và giảm tỉ lệ tái phát sau mổ.

Nghiên cứu tiến hành ở 100% bệnh nhân ung thư tế bào gan được nút động mạch gan trước mổ hoặc nút động mạch gan phối hợp với nút tĩnh mạch cửa phải phì đại gan trái nếu thể tích gan trái còn lại không đủ.

4. Bố cục của luận án

Luận án dày 125 trang khổ giấy A4, được phân ra 4 chương, trong đó: đặt vấn đề 02 trang, tổng quan: 37 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 12 trang, kết quả nghiên cứu: 33 trang, bàn luận: 38 trang, kết luận và kiến nghị: 3 trang.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. Cơ sở giải phẫu gan và sự phân chia gan

1.1.1. Hình thể ngoài và phân chia gan

Gan là tạng lớn nhất trong cơ thể, chiếm khoảng 2-3% trọng lượng cơ thể, có 2 thùy điển hình được mô tả theo 2 cách: giải phẫu hình thái học và giải phẫu chức năng. Gan nằm khu trú ở ¼ trên mạc treo đại tràng ngang bên phải, dưới cơ hoành, được bảo vệ bởi khung xương sườn và được giữ đúng vị trí bởi hệ thống các dây chằng (dây chằng tròn, dây chằng tam giác phải và dây chằng tam giác trái).

Sự phân chia của gan: theo cổ điển dựa vào hình thể ngoài, gan được chia thành 2 thùy phải và trái. Có 3 phân loại được sử dụng

nhiều trên thế giới đại diện cho 3 trường phái về phân chia gan: hệ Anh Mỹ, hệ Pháp và Việt Nam. Thùy gan dùng để gọi các thùy cổ điển theo hình thể ngoài của gan, nửa gan phải và trái ngăn cách nhau bởi khe chính chia thành 2 phân thùy trước và sau, riêng thùy đuôi (S1) theo phân loại của Couinaud hay còn gọi là hạ phân thùy 1. Các phân thùy lại được chia nhỏ thành cách hạ phân thùy và được đánh số giống các phân thùy của Couinaud từ 1 – 8.

1.1.2. Giải phẫu động mạch gan (ĐMG), các dạng biến đổi và ứng dụng trong nút ĐMG và phẫu thuật cắt gan

ĐMG chung tách ra từ động mạch thân tạng đi lên và chia nhánh thành ĐMG riêng và ĐM vị tá tràng. ĐMG riêng sau đó chia thành ĐMG phải và ĐMG trái. Tuy nhiên ĐMG có nhiều dạng biến đổi và phân loại khác nhau. Việc nắm vững giải phẫu ĐMG và các dạng biến đổi có vai trò rất quan trọng trong nút ĐMG trước mổ để xác định và làm tắc nguồn máu nuôi khối u từ đó làm tăng hiệu quả của nút ĐMG nhằm đạt được tỉ lệ hoại tử khối u ở mức cao nhất có thể, tránh các biến chứng trong quá trình nút đồng thời hạn chế các tai biến trong mổ do bất thường giải phẫu gây nên.

1.1.3. Giải phẫu tĩnh mạch gan, các dạng biến đổi và ứng dụng trong nút ĐMG và phẫu thuật cắt gan

Tĩnh mạch gan có thể chia thành 3 nhóm: tĩnh mạch ở trên, ở giữa và ở dưới, 3 tĩnh mạch ở nhóm phía trên (tĩnh mạch gan phải, gan giữa và gan trái).

Tĩnh mạch gan ở trên: tĩnh mạch gan trái chỉ nhận máu của hạ phân thùy 2, 3 và thường hợp với tĩnh mạch gan giữa thành thân chung, tĩnh mạch gan giữa đổ thẳng vào tĩnh mạch chủ dưới chỉ gặp khoảng 3%. Trong hầu hết các trường hợp là đổ vào tĩnh mạch gan trái tạo thành thân chung, tĩnh mạch gan phải là tĩnh mạch gan lớn nhất, nằm giữa thùy bên phải và thùy giữa bên trái, nhận máu của một số nhánh HPT 5, 8 và tất cả các nhánh của HPT 6, 7.

Các tĩnh mạch gan ở giữa và dưới: ở bờ phải, nhóm tĩnh mạch gan ở giữa và ở dưới cũng có một số vai trò quan trọng. Trong khoảng 25% số trường hợp nhóm tĩnh mạch gan ở giữa, ở dưới hoặc cả giữa và dưới có kích thước to và có ứng dụng trong phẫu thuật. Biến đổi giải phẫu tĩnh mạch gan ít có vai trò trong cắt gan và nút ĐMG.

1.1.4. Giải phẫu tĩnh mạch cửa (TMC), các dạng biến đổi và ứng dụng trong nút TMC và phẫu thuật cắt gan

TMC được hình thành do tĩnh mạch (TM) mạc treo tràng trên hợp với thân TM lách-mạc treo tràng dưới, rồi vào cửa gan chia hai nhánh phải và trái. Thông thường thân chính TMC chia làm 2 nhánh TMC phải và nhánh TMC trái (loại 1). Ngoài ra còn có biến đổi TMC chia làm 3 nhánh: TMC trái, TMC trước phải và TMC sau phải (loại 2) và loại biến đổi TMC sau phải là nhánh đầu tiên của TMC phải (loại 3). Trong cắt gan các biến đổi giải phẫu TMC thường ít được nhắc đến. Tuy nhiên trong nút TMC gây phì đại gan cũng sẽ khó khăn hơn nếu có biến đổi giải phẫu do phải nút tại nhiều vị trí.

1.1.5. Giải phẫu đường mật, các dạng biến đổi và ứng dụng trong phẫu thuật cắt gan

Sự phân chia của cây đường mật theo hệ thống TM gan, có rất nhiều các dạng biến đổi giải phẫu đường mật khác nhau mà hầu hết các biến đổi này là do vị trí hợp nhất của ống gan phân thùy trước với ống gan phân thùy sau hoặc với ống gan trái. Việc nắm vững giải phẫu đường mật và các dạng biến đổi có ý nghĩa rất quan trọng trong cắt gan nhằm giảm tỉ lệ biến chứng rò mật sau mổ.

1.2. Chẩn đoán và điều trị ung thư tế bào gan

1.2.1. Chẩn đoán ung thư tế bào gan

- Theo Hội nghiên cứu bệnh lý gan Châu Âu: nếu khối u < 1cm sẽ theo dõi bằng siêu âm 3 tháng/ lần, khối u 1-2cm sinh thiết u và khối u > 2cm: chẩn đoán xác định UTTBG khi có 2 biện pháp chẩn đoán hình ảnh phát hiện khối u giàu mạch hoặc 1 biện pháp chẩn đoán hình ảnh kết hợp α FP > 400ng/mL.

- Theo Hội nghiên cứu bệnh lý Gan của Mỹ: khối u < 1cm theo dõi bằng siêu âm 3-6 tháng/ lần, kích thước khối u > 1cm chẩn đoán xác định dựa vào phim chụp cắt lớp vi tính hoặc cộng hưởng từ động học (ngấm thuốc nhanh thì ĐM và thải thuốc nhanh thì tĩnh mạch – washout), sinh thiết để khẳng định chẩn đoán khi không có dấu hiệu thải thuốc điển hình.

- Hội nghiên cứu bệnh lý gan Châu Á Thái Bình Dương (APASL-2010): không dựa vào kích thước khối u gan, chẩn đoán xác định UTTBG bằng dấu hiệu thải thuốc nhanh trên các phương pháp chẩn đoán hình ảnh, có yếu tố nguy cơ gây viêm gan mạn tính (B,C hoặc rượu), α FP > 400ng/mL, không đủ các tiêu chuẩn trên thì sinh thiết.

1.2.2. Điều trị phẫu thuật ung thư tế bào gan

Chỉ định điều trị phẫu thuật: u gan đơn độc hoặc nhiều u nhưng khu trú, không hạn chế về kích thước u, chưa xâm lấn các mạch máu lớn như tĩnh mạch chủ dưới, thân TMC, chưa có biểu hiện di căn xa và không mắc các bệnh lý mạn tính nặng.

Đánh giá trước mổ cắt gan

- Hệ thống phân loại Child: ban đầu chỉ dựa vào 4 yếu tố: bệnh não gan, dịch ổ bụng, nồng độ bilirubin và albumin trong máu, về sau Pugh có thêm vào tỷ lệ prothrombin hay INR để thống nhất thành phân loại Child-Pugh gồm 5 yếu tố.

- Đo độ thanh thải Indocyanin trong máu (ICG test): Indocyanin là hợp chất albumin và alpha-1lipoproteins nhuộm màu xanh của tricarboncyanine, định lượng nồng độ ICG trong máu tại thời điểm 15' sẽ đánh giá được chức năng tế bào gan.

- Đo thể tích gan còn lại: bằng chụp CLVT đo được V gan dự kiến còn lại sau khi cắt bỏ khi tỷ lệ V gan còn lại/P \geq 1% hoặc tỷ lệ V gan còn lại/ V gan chuẩn \geq 40% mới đủ điều kiện để thực hiện cắt gan lớn.

Phẫu thuật cắt gan điều trị ung thư gan: có nhiều phương pháp cắt gan khác nhau trên thế giới

+ Kỹ thuật cắt gan của Tôn Thất Tùng: là cắt gan có kế hoạch, kiểm soát cuống mạch trong nhu mô. Có 2 động tác cầm máu là cặp toàn bộ cuống gan (nghiệm pháp Pringle) và thắt trực tiếp cuống mạch trong gan.

+ Kỹ thuật cắt gan theo Lortat-Jacob: cặp cắt các thành phần cuống gan ở ngoài gan sau đó mới cắt gan.

+ Kỹ thuật cắt gan theo Henri-Bismuth: kết hợp cả 2 phương pháp cắt gan của Tôn Thất Tùng và Lortat-Jacob.

+ Kỹ thuật loại bỏ hoàn toàn mạch máu của gan trước khi cắt gan: áp dụng trong một số ít trường hợp u lớn, thâm nhiễm tĩnh mạch chủ dưới.

+ Kỹ thuật cắt gan bằng động tác treo gan của Belghiti: luồn dây treo gan ở khoảng vô mạch phía trước tĩnh mạch chủ trong trường hợp cắt gan phải.

+ Kỹ thuật cắt gan theo Takasaki: kiểm soát cuống gan ngoài bao Glisson, các cuống gan được buộc và cắt trước khi cắt nhu mô gan.

1.3. Nút ĐMG hóa chất trước mổ

1.3.1. Cơ sở chỉ định nút ĐMG hóa chất trước mổ

Nút ĐMG có tác dụng làm hoại tử nhân vệ tinh quanh khối u chính, giảm xâm lấn các mạch máu trong gan, giảm huyết khối trong khối u đây là một yếu tố tiên lượng quan trọng trong việc di căn trong gan sau mổ. Ngoài ra, nút ĐMG có thể thúc đẩy sự hình thành các vỏ xơ quanh khối u do có thoái triển và hoại tử và kèm theo thâm nhiễm tế bào viêm, xơ hóa. Do đó hình thành vỏ xơ hoàn toàn và tăng độ dày vỏ bao quanh khối u tránh làm rơi tế bào ung thư trong quá trình phẫu thuật.

1.3.2. Chỉ định nút ĐMG hóa chất trước mổ

Nút ĐMG được chỉ định cho trường hợp khối UTTBG kích thước lớn trên 5 cm, nồng độ α FP cao trước mổ, có nhân vệ tinh quanh khối u chính hoặc trường hợp khối u nhỏ nhưng chức năng gan kém có thể tiến hành nút ĐMG và hồi sức nội khoa chờ mổ hoặc trường hợp khối u ở vị trí giải phẫu chưa rõ ràng với các mạch máu lớn trong gan.

1.3.3. Quy trình nút ĐM hóa chất và hiệu quả sau nút ĐMG

Nội dung cơ bản của phương pháp nút ĐMG là hóa chất chống ung thư được trộn đều với lipiodol tạo thành một nhũ dịch gồm các giọt nhỏ (droplets) lipiodol bao bọc quanh hóa chất (dạng nước trong dầu, water in oil), sau đó được bơm vào nhánh ĐM nuôi khối u cho đến khi khối u ngấm đầy thuốc và kết thúc bằng bơm spongel cắt nhỏ ~1 mm³ trộn với thuốc cản quang nước làm tắc nhánh ĐM này.

Trong nút ĐMG lipiodol chủ yếu làm chức năng vận chuyển hóa chất chống ung thư đi qua hệ ĐM tăng sinh đến các tế bào khối u và được giữ lại ở đó, làm tắc các tiểu ĐM và xoang TM. Hóa chất Doxorubicin được tìm thấy trong khối UTTBG giảm dần và chỉ biến mất sau 10 tuần. Trong nút ĐMG hóa chất bị dòng máu ĐM đẩy về hệ TM rất ít và chậm nên nồng độ của nó trong máu ngoại vi rất thấp.

1.3.4. Biến chứng và theo dõi sau nút ĐMG

Các biến chứng có thể gặp thuộc các nhóm: biến chứng kỹ thuật, biến chứng tổn thương gan, biến chứng ngoài gan và biến chứng toàn thân. Biến chứng nguy hiểm nhất sau nút ĐMG là suy gan cấp không hồi phục. Ngoài ra có thể gặp các biến chứng ngoài gan như: nhồi máu túi mật, nhồi máu lách, tắc mạch phổi, tổn thương tủy sống do tắc ĐM liên sườn 10, 11 hoặc xuất huyết tiêu hóa

Theo dõi sau nút ĐMG: Theo dõi hội chứng hủy hoại tế bào gan (AST, ALT), công thức máu, chức năng gan, α -FP và nút ĐMG lặp lại khi:

+ **Nút lại theo kế hoạch:** trong trường hợp các bác sĩ can thiệp chẩn đoán hình ảnh đánh giá nút lần 1 không làm tắc hoàn toàn nguồn máu nuôi u do khối u lớn, nguồn mạch nuôi u nhiều, thời gian can thiệp kéo dài

+ **Nút lại không theo kế hoạch:** trong trường hợp theo dõi sau nút thấy khối u đáp ứng với lần nút trước không hoàn toàn, còn tồn thương không ngấm thuốc hoặc khi đánh giá lại đáp ứng của khối u trước mổ thấy suất hiện tổn thương mới.

1.4. Nút TMC phải gây phì đại gan trái phối hợp với nút ĐMG trước mổ

1.4.1. Cơ sở chỉ định nút ĐMG phối hợp nút TMC phải gây phì đại gan trái trước mổ

Với đặc điểm UTTBG được cấp máu chủ yếu từ ĐMG và thường phát triển trên nền gan xơ nên luôn tồn tại shunt giữa ĐMG và TMC. Nút ĐMG phối hợp nút TMC vì nút ĐMG chống lại quá trình phát triển của khối u trong khoảng thời gian chờ mổ đồng thời nút ĐMG làm tăng hiệu quả của nút TMC gây phì đại gan do làm tắc các shunt ĐM-tĩnh mạch trong gan.

1.4.2. Chỉ định và chống chỉ định

Chỉ định: thể tích gan còn lại không đủ (tỷ lệ thể tích gan còn lại với trọng lượng cơ thể < 1% hoặc V gan còn lại/ V gan chuẩn < 40%).

Chống chỉ định: di căn xa, tổn thương ung thư gan lan rộng, rối loạn đông máu không điều trị được, khối u xâm lấn tĩnh mạch cửa; tăng áp lực tĩnh mạch cửa.

1.4.3. Kỹ thuật nút TMC và nút ĐMG phối hợp trước mổ

Đường vào tĩnh mạch cửa theo đường qua da (cùng bên hoặc đối bên) và đường qua tĩnh mạch mạc treo tràng. Vật liệu PVA được sử dụng phổ biến nhất hiện nay và là vật liệu gây tắc vĩnh viễn. Nút ĐMG phối hợp thường được nút trước khi nút TMC từ 1-4 tuần tùy theo từng nghiên cứu.

1.4.4. Diễn biến lâm sàng sau nút ĐMG và nút TMC phối hợp trước mổ

Như các trường hợp nút ĐMG đơn thuần trước mổ, các trường hợp có chỉ định nút TMC phối hợp trước mổ cũng thường có biểu hiện hội chứng sau nút và thường diễn ra trong vòng 3-5 ngày sau nút và chỉ cần điều trị triệu chứng, đến thời điểm nút TMC thì thường các xét nghiệm chức năng gan và triệu chứng lâm sàng cũng trở về bình thường. Do sự thay đổi chức năng gan sau nút tĩnh mạch cửa thường rất ít nên biểu hiện lâm sàng thường thoáng qua (50% không có biểu hiện gì đáng kể).

1.4.5. *Biến chứng sau nút ĐMG phối hợp với nút TMC*

Ngoài các biến chứng như trong nút ĐMG đơn thuần thì các biến chứng sau nút tĩnh mạch cửa thường không nhiều. Cũng như các can thiệp qua da vào gan, nút tĩnh mạch cửa có thể gặp các biến chứng: Chảy máu đường mật, chảy máu, tụ máu dưới bao, nhiễm trùng... Một số biến chứng đặc hiệu sau nút TMC: Tái thông sau nút, huyết khối tĩnh mạch cửa, tăng áp lực tĩnh mạch cửa gây giãn tĩnh mạch thực quản và chảy máu.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm những bệnh nhân được nút ĐMG hoặc nút ĐMG phối hợp nút TMC và điều trị phẫu thuật tại bệnh viện hữu nghị Việt Đức từ 08/2012 đến 12/2016.

2.1.1. *Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân*

Tất cả các BN cả nam và nữ, trên 16 tuổi, được chẩn đoán UTTBG trước khi nút ĐMG với các tiêu chuẩn sau: có kết quả sinh thiết khẳng định ung thư tế bào gan nguyên phát hoặc có đủ tiêu chuẩn lâm sàng + cận lâm sàng để chẩn đoán xác định, BN được nút ĐMG hoặc nút ĐMG phối hợp nút TMC, chức năng gan trước mổ trong giới hạn bình thường hoặc xơ gan Child-Pugh A đối với cắt gan lớn và Child-Pugh B với trường hợp cắt gan nhỏ.

2.1.2. *Tiêu chuẩn loại trừ*

Giải phẫu bệnh không phải là UTTBG hoặc từ chối với phương pháp điều trị được chỉ định.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. *Cỡ mẫu nghiên cứu*: là một nghiên cứu liên quan đến phẫu thuật cắt gan lớn trong điều trị UTTBG, cỡ mẫu được tính theo công thức.

$$n = \frac{Z^2_{(1-\alpha/2)} \times p(1-p)}{d^2}$$

Với $Z^2_{(1-\alpha/2)}$: giá trị giới hạn tương ứng với độ tin cậy 95%, p: tỷ lệ tử vong sau mổ cắt gan 2% (0,02) và sai số tối thiểu cho phép là 0,05. Thay vào công thức có số BN tối thiểu cần có là 30 BN.

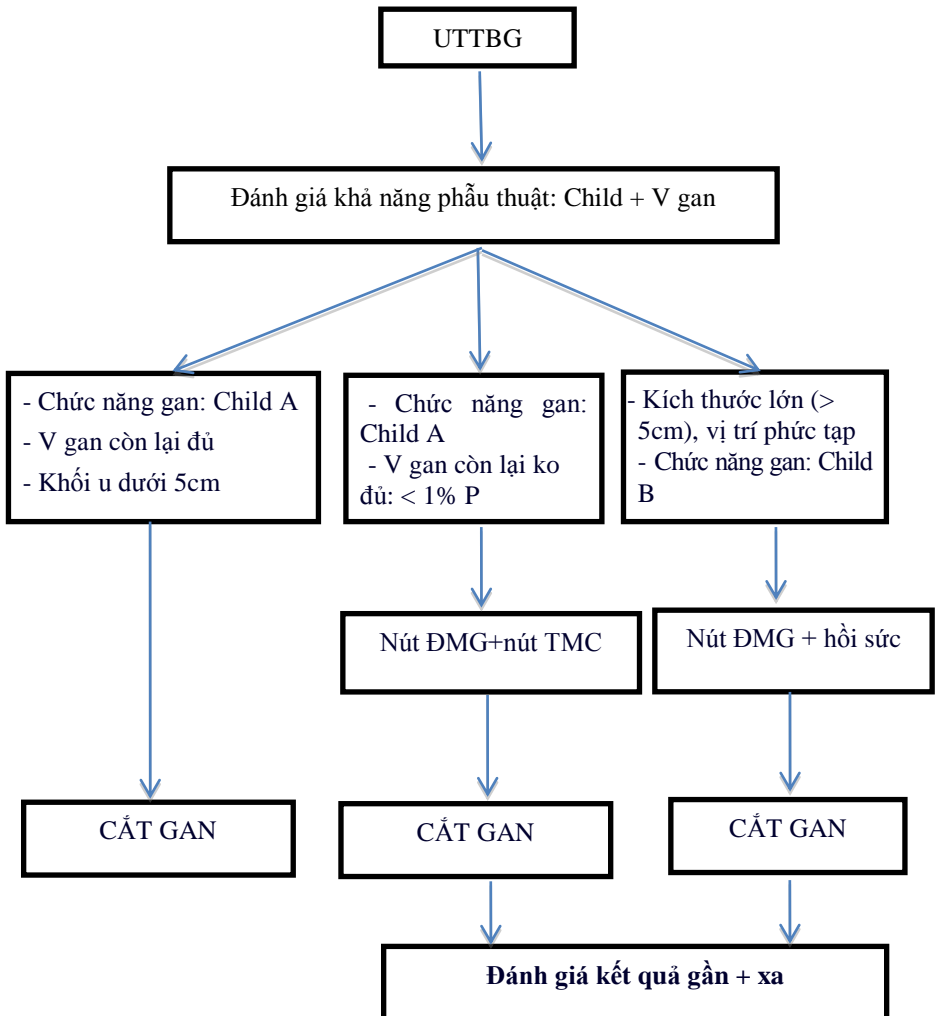
2.2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả can thiệp không đối chứng

2.2.3. Thời gian và địa điểm

Thời gian: từ tháng 08/2012 đến 12/2016 (52 tháng) tại bệnh viện Việt Đức.

2.2.4. Thiết kế nghiên cứu



2.2.6. Các chỉ tiêu nghiên cứu

2.2.6.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trước mổ

Đặc điểm lâm sàng: tuổi, giới, tiền sử viêm gan, tiền sử nghiện rượu, lí do vào viện, thời gian diễn biến bệnh, triệu chứng lâm sàng.

Đặc điểm cận lâm sàng: xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu, chất chỉ điểm khối u α FP và mối liên quan đến tái phát và thời gian sống sau mổ, độ Child-Pugh trước mổ, đặc điểm khối u trên siêu âm, chụp cắt lớp vi tính, nút ĐMG

2.2.6.2. Chỉ tiêu về phẫu thuật

Đường mổ, tổn thương trong mổ, loại cắt gan cụ thể, phương pháp cắt gan, kĩ thuật cắt gan, diễn biến trong mổ: truyền máu trong mổ, tai biến trong mổ.

2.2.6.3. Chỉ tiêu về biến chứng sau mổ và kết quả giải phẫu bệnh

Biến chứng sau mổ: Theo Dido biến chứng sau mổ được chia làm 5 độ. Biến chứng cụ thể gồm: chảy máu sau mổ, rò mật sau mổ, suy gan sau mổ, suy thận cấp sau mổ, tràn dịch màng phổi sau mổ, áp xe tồn dư sau mổ.

Đặc điểm giải phẫu bệnh khối u: kích thước khối u, tỉ lệ hoại tử khối u, độ xơ gan, mức độ biệt hóa của tế bào, nhân vệ tinh quanh khối u và mối liên quan đến tái phát sau mổ.

2.2.6.4. Chỉ tiêu về kết quả xa sau mổ và thời gian sống thêm

Tỉ lệ tái phát, tỉ lệ tử vong sau mổ, thời gian sống thêm và xác suất sống thêm sau mổ, mối liên quan giữa các yếu tố với thời gian sống thêm.

2.2.8. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y học với sự trợ giúp của phần mềm SPSS 16.0 và sử dụng các thuật toán thống kê.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

3.1.1. Đặc điểm lâm sàng

- Tuổi, giới tính: Tuổi trung bình $48,8 \pm 13$, cao nhất là 68 tuổi, thấp nhất là 19 tuổi, nam giới chiếm 80,4%, nữ giới chiếm 19,6%.

- Tiền sử, yếu tố nguy cơ: tiền sử viêm gan B (43,5%), nghiện rượu chiếm 26,1%.

- Bệnh nhân phát hiện tình cờ 47,8%, đau bụng chiếm 34,8%, gầy sút cân 17,4% và hầu hết thời gian diễn biến bệnh dưới 1 tháng chiếm 39,1%.

3.1.2. Cận lâm sàng

Xét nghiệm công thức máu-đông máu: Các chỉ tiêu xét nghiệm công thức máu như: số lượng hồng cầu, nồng độ hemoglobin, số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu và tỉ lệ prothrombin đều trong giới hạn bình thường.

Xét nghiệm sinh hóa: Các xét nghiệm sinh hóa máu đánh giá chức năng gan, thận của nhóm nghiên cứu đều trong giới hạn bình thường, nồng độ albumin trước mổ có mối liên quan đến tỉ lệ tái phát sau mổ ($p < 0,05$).

Xét nghiệm virus viêm gan, chất chỉ điểm khối u: Tỉ lệ HbsAg dương tính chiếm 89,1%, tỉ lệ nhiễm HCV rất thấp chỉ (4,3%). Nồng độ α FP trung bình ở nhóm có tái phát sau mổ cao hơn so với nhóm không có tái phát sau mổ với $p = 0,049$.

Đặc điểm khối u trên chẩn đoán hình ảnh: kích thước khối u trung bình trên siêu âm $6,8 \pm 2,2$ cm và trên chụp cắt lớp vi tính $7,16 \pm 2,78$ và ở nhóm tái phát sau mổ có kích thước trung bình khối u lớn hơn so với nhóm không có tái phát sau mổ với $p < 0,05$.

3.2. Chỉ tiêu nút ĐMG trước mổ

Tỉ lệ hoại tử u trung bình là 68,5%, thấp nhất là 10% và cao nhất là 100%. Giữa các nhóm có số lần nút mạch khác nhau có tỉ lệ hoại tử u khác nhau, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ có 25 BN được nút ĐMG 1 lần trước mổ (6 trường hợp có tái phát sau mổ) và 21 BN được nút ĐMG ≥ 2 lần (6 trường hợp tái phát sau mổ), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,725$).

3.3. Chỉ tiêu về phẫu thuật

Cắt gan lớn có 28 BN (60,9%), cắt gan nhỏ có 18 BN (39,1%), trong nhóm cắt gan lớn có 9 BN có tái phát sau mổ chiếm 32,1%, số BN tái phát sau mổ trong nhóm cắt gan nhỏ là 3 BN chiếm 16,7%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.4. Biến chứng và tử vong sau mổ

Tỉ lệ biến chứng sau mổ chiếm 10,9%, trong đó ở nhóm cắt gan lớn có 4 BN (14,3%), biến chứng tràn dịch màng phổi gặp chủ yếu sau cắt gan lớn (14,3%), suy gan sau mổ 2BN (4,3%) trong đó 1 trường hợp BN tử vong 3 tháng sau mổ do suy gan không hồi phục và một trường hợp điều trị nội khoa ổn định.

3.5. Đặc điểm giải phẫu bệnh, mối liên quan đến tỉ lệ tái phát và thời gian sống sau mổ

Kích thước khối u và liên quan đến tái phát sau mổ: Kích thước khối u trung bình $7,96 \pm 4,17$ cm. Ở nhóm tái phát sau mổ kích thước khối u lớn hơn so với nhóm không có tái phát sau mổ, ở nhóm kích thước u trên 5cm có tỉ lệ tái phát là 37% và tỉ lệ này ở nhóm có kích thước khối u dưới 5 cm là 10,5% với $p < 0,05$.

Tỉ lệ nhân vệ tinh quanh khối u chính và tái phát sau mổ: Tỉ lệ tái phát ở nhóm BN có nhân vệ tinh quanh khối u chính chiếm 54,5% và tỉ lệ tái phát sau mổ ở nhóm không có nhân vệ tinh quanh khối u chính chỉ là 17,1% với $p = 0,014$

3.6. Nồng độ α FP sau mổ và mối liên quan đến tái phát sau mổ

Bảng 3.26: Xét nghiệm α FP sau mổ

α FP sau mổ		Tái phát sau mổ		Tổng số	p	
		Có	Không			
Giá trị (ng/ml)	Trung bình	1823,6	22,9	492,6	p=0,068	
	Độ lệch	5732,2	45,0	2944,9		
	Thấp nhất	2	1,0	1,0		
	Cao nhất	2000	162,7	2000		
Phân nhóm AFP sau mổ (ng/ml)	Bình thường (<20)	n	6	28	p=0,028	
		%	17,6%	82,4%		100%
	Cao (>20)	n	6	6		12
		%	50%	50%		100%

3.7. Kết quả xa sau mổ

Từ tháng 08/2012 đến 12/2016 có 46 trường hợp ung thư tế bào gan trong nghiên cứu với thời gian theo dõi sau mổ dài nhất là 52 tháng và ngắn nhất là 3 tháng với thời gian sống thêm trung bình sau mổ là $44 \pm 2,75$ tháng.

3.7.1. Tỷ lệ chết và tái phát sau mổ

Bảng 3.27: Tỷ lệ chết và tỷ lệ tái phát sau mổ

Chỉ tiêu		n	%
Tỷ lệ chết	Do tái phát	6	13%
	Do suy gan sau mổ	1	2,2%
Tỷ lệ tái phát sau mổ		12	26,1%
Tổng		13	28,3%

3.7.2. Khảo sát một số yếu tố với thời gian sống thêm sau mổ

Nồng độ α FP trước mổ và thời gian sống thêm sau mổ: thời gian sống thêm sau mổ ở nhóm có nồng độ α FP trước mổ dưới

400ng/mL cao hơn nhóm có nồng độ α FP > 400ng/mL ($p < 0,05$) và tỉ lệ sống thêm 1 năm, 2 năm và 3 năm sau mổ của nhóm có nồng độ α FP dưới 400ng/mL là 95,7%, 88,3% và 88,3% cao hơn nhóm có nồng độ α FP trên 400ng/mL với tỉ lệ tương ứng là 77,8%, 71,8% và 71,8% ($p < 0,05$).

Kích thước khối u: BN có kích thước khối u dưới 5cm thì xác suất sống thêm trong vòng 20 tháng đầu gần bằng 100%, ngược lại khi kích thước khối u trên 5cm thì tử vong thường xảy ra trong 20 tháng đầu tiên sau mổ. Nhóm kích thước khối u dưới 5cm chưa có BN nào tử vong với thời gian theo dõi dài nhất là 35 tháng, nhóm có kích thước khối u trên 5cm thì tỉ lệ sống thêm 1 năm, 2 năm và 3 năm sau mổ tương ứng là 80,8%, 71,3% và 71,3%

Nhân vệ tinh quanh khối u và thời gian sống sau mổ: thời gian sống thêm trung bình sau mổ ở nhóm không có nhân vệ tinh quanh khối u chính cao hơn nhiều so với nhóm có nhân vệ tinh, tỉ lệ sống thêm 1 năm, 2 năm và 3 năm sau mổ ở nhóm không có nhân vệ tinh với tỉ lệ tương ứng là 97,1%, 93,4% và 93,4% cao hơn nhóm có nhân vệ tinh quanh khối u chính với tỉ lệ tương ứng là 63,6%, 50,9% và 50,9% ($p = 0,03$).

Nồng độ α FP sau mổ và thời gian sống thêm: thời gian sống thêm của nhóm có nồng độ α FP sau mổ bình thường sau mổ là $47,56 \pm 2,34$ tháng dài hơn so với nhóm có nồng độ α FP sau mổ tăng là $17,3 \pm 1,82$ ($p < 0,05$). Tỉ lệ sống thêm 1 năm, 2 năm và 3 năm sau mổ ở nhóm có nồng độ α FP < 20ng/ml đều có tỉ lệ là 90,3% còn ở nhóm có nồng độ α FP cao sau mổ có tỉ lệ tương ứng là 83,3%, 37,5% và 37,5% ($p < 0,05$).

Chương 4 BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi nam giới chiếm đa số 80,4%, tuổi trung bình $48,8 \pm 13$ kết quả này tương tự với một số nghiên cứu khác trên thế giới như nghiên cứu của Nishikawa và Ja Young Kang. Tỷ lệ BN có viêm gan trong nghiên cứu của chúng tôi là 43,5%. Tuy nhiên trong thực tế khi làm xét nghiệm máu thì tỷ lệ nhiễm virus viêm gan B lên đến 89,1% kết quả này cao hơn nhiều của Nishikawa và tương tự của Ja Young Kang. Triệu chứng lâm sàng chủ yếu BN khám bệnh vì đau bụng dưới sườn phải và gầy sút cân chiếm tỷ lệ lần lượt là 34,8% và 17,4%. Chỉ gặp 1 trường hợp BN có biểu hiện vàng da chiếm 2,2% và 1 trường hợp BN có biểu hiện gan to chiếm 2,2%. Năm 2014 Arnaoutakis thông báo nghiên cứu tại Mỹ gồm 334 BN UTTBG trong đó có 319 BN được phẫu thuật cắt gan cho thấy các triệu chứng lâm sàng chủ yếu là đau bụng (53%), chán ăn (15%), sút cân (12%) và có đến 6% BN tự sờ thấy khối u.

4.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng

4.1.2.1. Các chỉ tiêu xét nghiệm máu

Các chỉ số về công thức máu, đông máu, sinh hóa máu đều trong giới hạn bình thường và không có sự khác biệt ở 2 nhóm có và không có tái phát sau mổ.

Chất chỉ điểm khối u: trong nghiên cứu của chúng tôi nồng độ α FP trung bình trước mổ rất cao là 3712 ng/mL, giá trị nồng độ α FP dao động từ 1,56 ng/L đến 58594 ng/L. Khi so sánh nồng độ α FP trước mổ ở 2 nhóm có tái phát sau mổ và nhóm không có tái phát sau mổ thì thấy nồng độ α FP ở nhóm có tái phát sau mổ cao hơn hẳn nhóm không có tái phát sau mổ với $p=0,049$. Trong nghiên cứu của Taketa sử dụng giá trị nồng độ α FP 20 ng/ml là điểm cắt thấy độ nhạy tăng lên 78,9%. Một nghiên cứu từ Thái Lan [146] thấy những bệnh nhân có

α FP từ trên 4.400 ng / ml thì UTTBG có xu hướng có kích thước lớn hơn, tổn thương cả 2 thùy, huyết khối TMC và giảm thời gian sống còn. Theo dõi nồng độ α FP có giá trị trong theo dõi bệnh nhân sau mổ. Trong trường hợp cắt bỏ thành công khối u bằng phẫu thuật thì thường ngay lập tức α FP trở về giá trị bình thường. Nếu α FP vẫn tăng sau mổ thì có thể vẫn còn lại khối u trong gan hoặc phẫu thuật chưa triệt để.

4.1.2.2. Các chỉ tiêu chẩn đoán hình ảnh

Siêu âm bụng: đây là biện pháp chẩn đoán thường quy, không xâm lấn và ít tốn kém, giúp xác định chẩn đoán ban đầu khối u ở gan. Trên siêu âm có thể đánh giá kích thước, vị trí, số lượng, đặc điểm âm của khối u, tính chất nhu mô gan, tình trạng xâm lấn và di căn xa của khối u gan. Trong nghiên cứu của chúng tôi thấy vị trí khối u ở gan phải cao nhất chiếm 65,2%. Kích thước khối u trung bình trên siêu âm là 5,6 cm, ngoài ra siêu âm còn rất có giá trị trong theo dõi bệnh nhân sau mổ. Theo Chalasani độ nhạy và độ đặc hiệu của siêu âm trong chẩn đoán UTTBG lần lượt là 59 và 93%.

Cắt lớp vi tính: các đặc điểm về kích thước, vị trí, số lượng, tỉ trọng của khối u, tính chất nhu mô gan, tình trạng xâm lấn và di căn xa của khối u gan cũng được đánh giá trên CLVT. Qua 46 trường hợp trong nghiên cứu kích thước khối u trên CLVT trung bình là 5,77cm, khối u có kích thước nhỏ nhất là 2cm và lớn nhất là 11,3cm. Khi so sánh kích thước khối u giữa 2 nhóm có tái phát và không có tái phát sau mổ thấy ở nhóm tái phát sau mổ có kích thước khối u trung bình lớn hơn so với nhóm không có tái phát sau mổ với $p < 0,05$. Như vậy kích thước khối u là yếu tố quan trọng liên quan đến tái phát sau mổ.

4.2. Nút ĐMG, TMC, đốt sóng cao tần trước mổ

Ngày nay nút ĐMG đã được sử dụng như là một điều trị hỗ trợ trước phẫu thuật cắt bỏ khối UTTBG với hy vọng tăng tỷ lệ sống không bệnh sau khi cắt gan. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ nút ĐMG 1 lần chiếm 54,3% và tỉ lệ BN được nút ĐMG từ 2 lần trở lên

chiếm 45,7% . Tỷ lệ hoại tử u trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 68,5%, tỷ lệ hoại tử u nhỏ nhất là 10% và lớn nhất là 100% và tỷ lệ hoại tử u không . Trong nghiên cứu của Lee năm 2009 tỷ lệ hoại tử trung bình là 51,2%, 14,9% chưa có hoại tử u và 14% hoại tử u hoàn toàn. Trong nghiên cứu của Choi 2007 tỷ lệ nút ĐMG 1 lần trước mổ là 74,2% và nút ĐMG trên 1 lần trước mổ là 25,8%. Tuy nhiên tỷ lệ hoại tử khối u hoàn toàn ở nhóm nút ĐMG trên 1 lần trước mổ không cao hơn so với nhóm chỉ nút ĐMG 1 lần.

Trong nghiên cứu của chúng tôi không thấy sự khác biệt về tỷ lệ tái phát sau mổ ở 2 nhóm nút ĐMG 1 lần và nhóm được nút trên 1 lần trước mổ. Tuy nhiên khi so sánh tỷ lệ tái phát sau mổ ở nhóm có tỷ lệ hoại tử u không hoàn toàn (dưới 100%) và nhóm hoại tử u hoàn toàn (hoại tử 100%) thấy ở nhóm hoại tử u hoàn toàn không có trường hợp nào tái phát sau mổ, trong khi đó nhóm hoại tử u dưới 100% thì tỷ lệ tái phát. Trong nghiên cứu Tu thấy nhóm BN nút ĐMG có hiệu quả trước phẫu thuật có tỷ lệ sống 5 năm không bệnh là 56,8% và thời gian sống thêm đến thời điểm nghiên cứu là 90,1 tháng. Ngay cả những nhóm " nút ĐMG không hiệu quả" thì tỷ lệ sống không bệnh là 27,8%, tốt hơn so với nhóm không nút ĐMG trước mổ khi tỷ lệ này là 21,4%.

4.3. Chỉ tiêu điều trị phẫu thuật

Tỷ lệ cắt gan có kiểm soát cuồng gan chọn lọc theo Takasaki trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ cao nhất 54,3%. Tỷ lệ cắt gan lớn có 28 trường hợp chiếm 60,9% và cắt gan nhỏ có 18 trường hợp chiếm 39,1%. Nghiên cứu của Choi tỷ lệ cắt gan lớn ở nhóm nút ĐMG trước mổ là 55% và cắt gan nhỏ là 45%. Tỷ lệ truyền máu trong mổ chiếm 8,7% trong đó 3 trường hợp phải truyền máu trong mổ khi cắt gan lớn và 1 trường hợp BN phải truyền máu khi cắt gan nhỏ, không có trường hợp nào có tai biến trong mổ. Trong nghiên cứu của Reddy tỷ lệ cắt gan lớn chiếm 51,3% và tỷ lệ tử vong sau mổ thấy nhóm cắt gan từ 3 hạ phân thùy trở lên có tỷ lệ tử vong cao hơn nhóm cắt gan nhỏ với $p < 0,05$ nhưng tỷ lệ biến chứng sau mổ ở 3 nhóm thì không thấy có sự khác biệt. Nghiên cứu của Wong năm 2014 tỷ lệ cắt gan lớn chiếm 26,7%, cắt gan nhỏ chiếm 73,3%. Tỷ lệ phải truyền

máu trong mỡ, tỉ lệ biến chứng sau mổ không thấy khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm.

4.4. Kết quả gần sau mổ

4.4.1. Biến chứng sau mổ

Tỉ lệ biến chứng trong nghiên cứu của chúng tôi có 5 BN chiếm 10,9% trong đó có 4 trường hợp tràn dịch màng phổi 2 trường hợp suy gan sau mổ và 1 trường hợp suy thận cấp sau mổ. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào có biến chứng rò mật, áp xe tồn dư và tử vong sau mổ. Khi so sánh tỉ lệ biến chứng ở 2 nhóm cắt gan lớn và cắt gan nhỏ thì không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở 2 nhóm này với $p > 0,05$. Tỉ lệ biến chứng trong nghiên cứu của Virani là 22,6% trong đó có 5,2% BN phải mổ lại và tỉ lệ tử vong ở những trường hợp này cũng cao hơn những trường hợp khác không phải mổ lại. Khi nghiên cứu tỉ lệ biến chứng ở 2 nhóm cắt gan lớn và cắt gan nhỏ thì nhiều nghiên cứu không thấy khác nhau.

4.4.2. Kết quả giải phẫu bệnh

Kích thước khối u: kích thước khối u trung bình $6,18 \pm 3,19$ và nhóm tái phát sau mổ có kích thước khối u trung bình lớn hơn nhóm không tái phát sau mổ. Trong nghiên cứu của Ja Young Kang năm 2010 có 20 (62,5%) BN có 1 khối u, 10 BN (31,3%) có 2 khối u và 2 BN (6,2%) có trên 2 khối u, kích thước trung bình của khối u là $4,3 \pm 2,5$ cm. Trong nghiên cứu của Choi năm 2007 trên 120 BN được nút ĐMG trước mổ thì kích thước trung bình của khối u là $4,70 \pm 2,44$ cm.

Nhân vệ tinh quanh khối u chính: đây là một yếu tố quan trọng liên quan đến tái phát sau mổ là có nhân vệ tinh quanh khối u chính hay không. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 11 BN (23,9%) và tỉ lệ tái phát ở nhóm có nhân vệ tinh cao hơn hẳn so với nhóm không có nhân vệ tinh với tỉ lệ tương ứng là 54,5 và 17,1%. Trong nghiên cứu của Yumoto tỉ lệ nhân vệ tinh là 39,5 %.

4.5. Kết quả xa sau mổ

4.5.1. Tỉ lệ tái phát và tử vong sau mổ

Tỉ lệ tái phát sau mổ là 26,1%, tỉ lệ tử vong có 7 trường hợp chiếm 15,2% trong đó có 6 trường hợp tử vong do tái phát và di căn

xa và 1 trường hợp tử vong do suy gan không hồi phục sau mổ. Khi nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến tái phát sau mổ bằng phân tích đơn biến chúng tôi chia ra các yếu tố ảnh hưởng đến tái phát sau mổ thành 2 nhóm: nhóm các yếu tố trước mổ và nhóm các yếu tố sau mổ thì thấy trong nhóm các yếu tố trước mổ có ảnh hưởng đến tái phát sau mổ gồm: nồng độ albumin trước thấp có tỉ lệ tái phát sau mổ cao hơn ở nhóm có nồng độ albumin bình thường, nồng độ α FP trung bình trước mổ cao cũng có tỉ lệ tái phát sau mổ cao hơn nhóm có nồng độ α FP trung bình trước mổ thấp, kích thước khối u lớn cũng có tỉ lệ tái phát sau mổ cao hơn nhóm có kích thước khối u nhỏ, đặc biệt với những khối u trên 5 cm. Đối với nhóm các yếu tố nguy cơ sau mổ ảnh hưởng đến tái phát sau mổ có các yếu tố sau: kích thước khối u trên giải phẫu bệnh, có nhân vệt tinh quanh khối u chính và nồng độ α FP sau mổ trên 20ng/mL.

Theo Yumoto và cộng sự nguyên nhân chủ yếu của tái phát sớm sau mổ là do không tìm thấy nhân vệt tinh trong phẫu thuật và các nhân ung thư rời ra trong quá trình phẫu thuật. Trong nghiên cứu của Murakami cũng cho thấy rằng những trường hợp UTTBG có nhân vệt tinh, xâm lấn TMC và di căn trong gan thì nút ĐMG thường kém hiệu quả kéo dài thời gian sống và nồng độ α FP trước nút ĐMG và sau nút ĐMG cũng là yếu tố quan trọng trong việc tiên lượng di căn ngoài gan sau phẫu thuật. Năm 2015 Tabrizian [6] thông báo một nghiên cứu gồm 661 trường hợp UTTBG được phẫu thuật tại trung tâm ung thư New York thấy tỉ lệ tái phát là 54% ở thời điểm 22 tháng sau lần mổ đầu tiên, tỉ lệ tái phát 1 năm sau mổ là 35% và 5 năm sau mổ là 70%. Trong nghiên cứu này tác giả cũng nhận thấy thời điểm tái phát xảy ra sớm hơn ở nhóm khối u có xâm lấn vi mạch, kích thước khối u và nồng độ α FP sau mổ tăng là yếu tố nguy cơ tái phát sớm.

Năm 2013 Ma W.J thông báo nghiên cứu 108 BN được phẫu thuật cắt gan do UTTBG và chia làm 3 nhóm: nhóm 1 có nồng độ α FP trước mổ dưới 20ng/mL (α FP-âm tính), nhóm 2 có nồng độ α FP trước mổ từ 20-400 ng/mL (α FP thấp) và nhóm 3 có nồng độ α FP trước mổ > 400ng/mL (α FP cao) thấy tỉ lệ tái phát 2 năm sau mổ ở nhóm α FP-âm tính thấp hơn 2 nhóm có α FP cao với $p < 0,05$.

4.5.2. Thời gian sống thêm sau mổ và các yếu tố liên quan

Trong nghiên cứu của chúng tôi với 46 BN được nút ĐMG trước mổ cắt gan có thời gian sống trung bình của cả nghiên cứu là $44 \pm 2,75$ tháng. Tỷ lệ sống thêm 1 năm, 2 năm và 3 năm sau mổ của nghiên cứu lần lượt là 88,6%, 85,9% và 80,9%. Trong một nghiên cứu phân tích gộp của Yu năm 2013 thấy tỷ lệ sống 5 năm sau mổ của nhóm có nút ĐMG cao hơn nhóm không nút ĐMG trước mổ và có đến 67% các tác giả cho rằng có sự cải thiện tỷ lệ sống không bệnh của nhóm nút ĐMG trước mổ so với nhóm không nút ĐMG. Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống sau mổ trong nghiên cứu của chúng tôi gồm: tiền sử viêm gan virus B, nồng độ α FP trước mổ, kích thước khối u trước mổ, có nhân vệ tinh quanh khối u chính và nồng độ α FP sau mổ. Với trường hợp BN có nồng độ α FP trước mổ >400 ng/ml thì thời gian sống thêm trung bình sau mổ chỉ là $32,85 \pm 3,9$ tháng, trong khi nhóm có nồng độ α FP trước mổ <400 ng/ml thì thời gian này là $47,69 \pm 2,78$ tháng. Khi nghiên cứu yếu tố nhân vệ tinh quanh khối u chính ảnh hưởng đến thời gian sống thêm sau mổ trong nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy thời gian sống thêm trung bình sau mổ ở nhóm không có nhân vệ tinh là $48,91 \pm 1,96$ tháng cao hơn nhóm BN có nhân vệ tinh thời gian sống thêm trung bình sau mổ chỉ là $25,2 \pm 4,67$ tháng với $p=0,03$.

Khi đánh giá riêng biệt liên quan nồng độ α FP trước mổ với thời gian sống thêm, nghiên cứu của Peng thấy nhóm BN có nồng độ α FP dưới 250ng/mL thì thời gian sống thêm 2 năm sau mổ cao hơn ở nhóm nồng độ α FP trên 250ng/mL với tỷ lệ lần lượt là 88,9% và 61,8%. Trong nghiên cứu của Ma năm 2013 cũng thấy tỷ lệ sống thêm 18 tháng và 24 tháng sau mổ ở nhóm có nồng độ α FP âm tính (α FP dưới 20ng/mL) cao hơn nhóm có nồng độ α FP thấp (α FP từ 20-400 ng/mL) và nhóm α FP cao (α FP >400 ng/mL) với $p<0,05$ và khi phân tích đa biến tác giả cũng chỉ thấy duy nhất có biến kích thước khối u và biến nồng độ α FP là có liên quan chặt chẽ với thời gian sống thêm sau mổ.

Arnaoutakis năm 2014 thấy thời gian sống thêm trung bình không tái phát của nhóm không có nhân vệ tinh quanh khối u

chính là 2,5 năm cao hơn nhóm có nhân vệ tinh quanh khối u chính với thời gian sống thêm trung bình không tái phát chỉ là 1,2 năm. Thời gian sống thêm trung bình sau mổ của nhóm không có nhân vệ tinh quanh khối u chính cũng cao hơn nhóm có nhân vệ tinh quanh khối u chính với thời gian tương ứng là 3,3 năm và 7,7 năm. Masahiro Murakami cho rằng những trường hợp có khối u kích thước trên 5cm thấy thời gian sống thêm không bệnh ở nhóm có nút ĐMG trước mổ cao hơn ở nhóm không nút ĐMG trước mổ. Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm BN có kích thước khối u dưới 5cm chưa có BN nào tử vong với thời gian theo dõi dài nhất là 35 tháng, nhóm có kích thước khối u trên 5cm thì xác suất sống thêm 1 năm, 2 năm và 3 năm sau mổ tương ứng là 80,8%, 71,3% và 71,3%. Với những BN trong nghiên cứu của chúng tôi có nồng độ α FP < 20ng/ml thì thời gian sống thêm trung bình sau mổ là $47,56 \pm 2,34$ tháng cao hơn so với nhóm có nồng độ α FP ≥ 20 ng/ml với thời gian sống thêm trung bình sau mổ chỉ là $17,3 \pm 1,82$ tháng. Tỷ lệ sống thêm 1 năm 2 năm và 3 năm sau mổ ở nhóm có nồng độ α FP < 20ng/ml cũng cao hơn nhóm có nồng độ α FP cao sau mổ ($p < 0,05$) với tỉ lệ là 90,3% so với 83,3%, 37,5% và 37,5%.

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân ung thư tế bào gan sau nút ĐMG trước mổ cắt gan

- Tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu là 48,8 tuổi, dấu hiệu lâm sàng nghèo nàn chủ yếu BN tình cờ phát hiện bệnh chiếm 47,8%.

- Kích thước trung bình khối u trên chụp cắt lớp vi tính là $5,77 \pm 2,42$ cm, nồng độ α FP trung bình trước mổ là $3712,5 \pm 10164,9$ ng/ml, xơ gan Child-Pugh A chiếm 97,8%, mức độ xơ gan 2/6 trên giải phẫu bệnh chiếm tỉ lệ cao nhất 52,2%.

- Tỷ lệ hoại tử u trung bình của nghiên cứu là $68,5 \pm 31,07\%$, nhóm BN được nút ĐMG 1 lần chiếm 54,3%, tỉ lệ BN được nút TMC phối

hợp nút ĐMG là 26,1%, nhóm nút ĐMG trên 1 lần có tỉ lệ hoại tử u cao hơn nhóm nút 1 lần nhưng không có ý nghĩa thống kê.

2. Kết quả điều trị cắt gan do UTTBG sau nút ĐMG

- Đặc điểm phẫu thuật: đường mổ hình chữ J chiếm đa số (73,9%), cắt gan có kiểm soát cuống chọn lọc theo Takasaki chiếm 54,3%. Tỉ lệ cắt gan lớn chiếm 60,9%, tỉ lệ cắt gan nhỏ là 39,1%, không có trường hợp nào có tai biến trong mổ, tỉ lệ truyền máu trong mổ có 4BN (8,7%), tỉ lệ biến chứng sau mổ 10,9%.

- Kết quả xa: tỉ lệ tái phát sau mổ là 26,1%, tỉ lệ chết chiếm 15,2% (chết do tái phát sau mổ 13%, chết do suy gan sau mổ 2,2%). Thời gian sống thêm trung bình sau mổ tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu là $44 \pm 2,75$ tháng, tỉ lệ sống thêm 1 năm, 2 năm và 3 năm sau mổ là 88,6%, 85,9% và 80,9%.

- Một số yếu tố ảnh hưởng đến tái phát sau mổ gồm: nồng độ albumin trước mổ thấp, nồng độ α FP cao trước mổ, kích thước khối u lớn $>5\text{cm}$, có nhân vệ tinh quanh khối u chính hay không, khối u hoại tử hoàn toàn hay không hoàn toàn, nồng độ α FP cao sau mổ $>20\text{ng/mL}$.

- Một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm và xác suất sống thêm sau mổ gồm: nồng độ α FP cao trước mổ, nồng độ α FP cao sau mổ, kích thước khối u trên 5cm, có nhân vệ tinh quanh khối u chính.

KIẾN NGHỊ

1. Nút động mạch gan trước mổ đối với các trường hợp khối u kích thước lớn trên 5cm, có nhân vệ tinh quanh khối u chính, α FP cao trước mổ. Nút động mạch gan phối hợp nút tĩnh mạch cửa trước mổ nếu thể tích gan còn lại không đủ.
2. Cần có nghiên cứu với số lượng lớn, đa trung tâm, theo dõi lâu dài sau mổ để đánh giá các yếu tố khác liên quan đến tái phát và thời gian sống thêm sau mổ.

INTRODUCTION

1. Background

HCC (Hepato-Cellular Carcinoma) is one of the most common types of primary liver cancer. Several distinct types of tumors can develop in the liver because the liver is made up of various cell types. These growths can be benign or malignant, primary or secondary, in which HCC accounts for 90% of total liver cancer and is now the third leading cause of cancer deaths worldwide (about 1 million deaths each year). The incidence of Hepatitis B and C has increased steadily over the past two decades. In the United States, there are about 3 million people infected with hepatitis C and 1,2 million people infected with hepatitis B. It is estimated that approximately 0,5% - 5% hepatitis B and C carriers develop liver cancer each year. However, HCC *rates* were lower in the *USA than* South East Asia, Africa and China.

Liver resection surgery remains the main option for patients with HCC. . However, the rate of surgical resection only accounts for about 30%. Of which the major liver ablation is common, accounting for 76% of cases of major hepaticctomy. A number of potentially curative treatments have become available consists of: alcohol injection, chemoembolization or radiofrequency ablation or surgery. Combined treatment methods which depends on the tumour's stage and characteristics, is expected to increase the rate of complete cure, life expectancy and reduces recurrence rate after surgery. It was estimated in most research worldwide that up to 50-60% recurrence cases among surgical resection occurred in the first 2 years after surgery, especially with large tumors (> 5 cm) resulting in satellite lesion and invasive hepatic blood vessels.

The combination of transcatheter arterial chemoembolization (TACE) and surgery (sufficient remnant liver volume) or sequential

TACE and portal vein embolization (PVE) and surgery (insufficient liver volume) which based on tumour characteristics (rich in blood vessels, often develop on fibrosis and poor function liver), may increase the proportion of patients undergoing surgery, reduce the recurrence rate and prolong postoperative survival. It has been routinely applied in many hepatobiliary centers in the world for the benefit of preoperative interventions. In Vietnam, chemoembolization treatment on patients have no surgery indication has been performed. However, TACE or sequential TACE and PVE before surgery prior to be applied. Therefore, we conducted the study on "**Clinical, subclinical and surgical findings of preoperative transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma patients**" with two objectives:

- 1. Describe the clinical characteristics, laboratory test on patients with HCC.*
- 2. Evaluate the effectiveness of chemoembolization combined with liver resection for HCC*

2. The necessity of the thesis

Hepatectomy has been a primary treatment for liver cancer till now. However, only 30% of cases received hepatectomy and 50-60% of patients has recurrence within the first two years. TACE alone or sequential TACE and PVE before hepatectomy, which have been applied in many centre of liver disease, are expected to increase the incidence of hepatectomy performance, decrease the rate of posthepatectomy recurrence and prolong life expectancy.

TACE alone or combined with PVE in treatment of HCC has been performed in many hospitals in Vietnam. However, there has not been any study with comprehensive evaluation of TACE or sequential TACE and PVE before hepatectomy. Thus this study was conducted to access

TACE' role posthepatectomy, factors that affect recurrence and postoperative survival that contribute to the development of hepatology in Vietnam.

3. New contributions of the thesis

This is the first research in Vietnam on clinical, subclinical features and result of TACE before hepatectomy on HCC patients in order to have accurate indication to increase survival rate posthepatectomy and reduce recurrence rate.

It was reported in the study that 100% of cases received TACE or combined TACE and PVE before surgery on insufficient liver remnant volume.

4. Structure of the thesis

The thesis consists of 125 pages in A4 size and is divided into 4 chapters, including: Background: 2 pages, Overview: 37 pages, Subject and study methods: 12 pages, Results: 33 pages, Discussion: 38 pages, Conclusions and Petitions: 3 pages.

CHAPTER 1

OVERVIEW

1.1. Background of liver surgery and liver division

1.1.1. External appearance and liver division

Liver is the largest organ in the body, accounting for 2-3% of body weight, with was classified in two ways: morphologic and functional anatomy. The liver is Located in the right upper quadrant of the abdominal cavity beneath the right hemidiaphragm, it is protected by the rib cage and held in place by a system of ligaments (round ligaments, right coronary and falciform ligaments).

The liver is divided into two right and left lobes based on the outside appearance - classic division. There are three widely used

categories worldwide representing three point of view of liver division: American, French and Vietnamese. The sector of the liver is used to call the classical lobes in the external appearance of the liver, the left and right hemis separated by the portal scissurae, anterior and posterior segment, coudate lobe (S1) according to the classification of Couinaud or segment 1. The sector are subdivided into eight functionally independent segments number from 1-8.

1.1.2. Hepatic arterial anatomy, variations and application in transcatheter arterial chemoembolization (TACE) and hepatectomy

The hepatic artery proper or the proper hepatic artery arises from the common hepatic artery as it divides into its two terminal branches, the hepatic artery proper and the gastroduodenal artery. The hepatic artery proper runs anterior to the portal vein and to the left of the common bile duct to form the portal triad. These three structures maintain this position while lying in hepatoduodenal ligament between the duodenum and the porta hepatis, enveloped in peritoneum in the free edge of the lesser sac¹. It then terminates by bifurcating into the right and left hepatic arteries before entering the porta hepatis of the liver. It is important to gain an insight of anatomy and variants to identify and block the blood supply to the tumor thereby increasing the effectiveness of TACE to achieve necroinfarctional necrosis, avoid complications and limit the surgery complication due to abnormalities anatomy.

1.1.3. Anatomical hepatic veins, variants and applications in TACE and hepatectomy

The hepatic veins are divided into an upper, middle and lower group. The upper hepatic vein include: right, middle, and left hepatic veins.

Upper hepatic vein: left hepatic veins only receive blood from the lobe 2, 3 and are usually associated with the liver vein between the

vertebral body and the central vein of the liver that flows directly into the vena cava below 3%. In most cases, the left hepatic vein forms a common with middle hepatic vein. The right hepatic veins being the largest hepatic vein, between the anterior and posterior segment, receiving the blood of several branches of segment 5, 8 and all branches of segment 6, 7.

Middle and lower hepatic veins: on the right side ò the vena cava, the middle and lower hepatic veins also have some important roles. In about 25% of cases, the middle, lower or both of them are large and have some practical application. Anatomical variation hepatic veins is less likely to play a role in hepatectomy and TACE.

1.1.4. Anatomical portal vein, variants and implication for TCAE and hepatectomy

The portal vein is usually formed by the confluence of the superior mesenteric and splenic veins and also receives blood from the inferior mesenteric, gastric, and cystic veins. The portal trunk divides in the liver hilum into two branches: the left portal vein branch and the right portal vein branch (type 1). The most common variant is the so called “portal vein trifurcation” where the main portal vein divides into three branches: the left portal vein, the right anterior portal vein, and the right posterior portal vein (type 2). The second most common variant is a right posterior portal vein originating as the first branch of the portal vein (type 3). Anatomical variant which does not take an important part in hepatectomy, will make the PVE challenging because of performing multi- point chemoembolization.

1.1.5. Biliary tree anatomy, variants and implication in hepatectomy

The division of the bile duct with the hepatic vein system, there are many different types of biliary anatomy that most of these changes are due to the consolidation of the anterior and posterior bill duct or with the left hepatic duct. Understanding the anatomy of biliary tree and the

variants of significant changes in biliary anatomy will be important in reducing the rate of postoperative complications.

1.2. Diagnosis and treatment

1.2.1. Diagnosis

- According to EASL (European Association for the Study of the Liver), Radiological criteria: two coincident imaging technique. Focal lesion >2 cm with arterial hypervascularization. Combined criteria: one imaging technique associated with AFP. Focal lesion >2 cm with arterial hypervascularization. AFP levels >400 ng/mL

- According to the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Nodules found on ultrasound surveillance that are smaller than 1 cm should be followed with ultrasound at intervals from 3-6 months. Nodules of 1-2 cm found on ultrasound screening of a cirrhotic liver should be investigated further with two dynamic studies, either CT scan, contrast ultrasound or MRI with contrast. If the appearances are typical of HCC (i.e., hypervascular with washout in the portal/venous phase) in two techniques, the lesion should be treated as HCC.

- According to Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL-2010): Typical HCC can be diagnosed by imaging regardless of the size if a typical vascular pattern, i.e., arterial enhancement with portal-venous washout, is obtained on dynamic CT, dynamic MRI, or contrast enhanced ultrasonography (CEUS). Nodular lesions show an atypical imaging pattern, such as iso- or hypo-vascular in the arterial phase or arterial hypervascularity alone without portal-venous washout, should undergo further examinations.

1.2.2. Surgical treatment

Indication: single or multiple but localized tumors, not limited to tumor size, not invasive blood vessels such as vena cava, portal vein, no metastatic extrahepatic and no serious chronic illness.

Evaluation before surgery

- The Child classification system: evaluate only four factors: hepatic encephalopathy, abdominal fluids, bilirubin and albumin concentrations in the blood; later added prothrombin or INR to unify Child - Pugh classification (consists of 5 elements).

- Indocyanin clearance in the blood (ICG test): Indocyanin is albumin and alpha-1-lipoprotein blue dye of tricarboncyanine, the measurement of blood ICG levels at 15 minutes will evaluate the function of liver cells.

- Measure the remaining liver volume by CT scanner: major liver resection could be performed when the remaining liver volume / P \geq 1% or the remaining liver volume / standard liver volume \geq 40%.

Hepatectomy: There are many different methods world wide

- Ton That Tung's technique: planned strategy, which controls the glissonian pedicle in the parenchyma. Two-stages hepatectomy consists of: the whole of the liver pedicle (Pringle test) and controls pedicle intrahepatic.

- Lortat-Jacob's technique: hepatectomy followed by a cut the part of pedicle extrahepatic.

- Henri-Bismuth's technique: a combination of Ton That Tung and Lortat-Jacob.

- Hepatic Vascular Exclusion techniques: applied in a small number of cases of major tumors, inferior vena cava infiltration.

- Belghiti's technique: guide to the correct anatomical transection plane and elevates the deep parenchymal plane by a belly tube extraction in the front of the vena cava in case of right hepatectomy.

- Takasaki's technique: control of the glisson pedicle extrahepatic and this glisson are tied and cut before hepatectomy.

1.3. Transcatheter arterial chemoembolization before liver resection

1.3.1. Theoretical BASIS indication TACE before hepatectomy

TACE can be used to induce satellite lesion's necrosis, block the flow of blood to a tumour, reduce the invasion of hepatic blood vessels which are important predictor of hepatic metastasis. In addition, chemoembolization which causes degeneration, necrosis and inflammation, promote the formation of fibrous tumors around, avoids the fall of cancer cells during surgery.

1.3.2. Indication TACE before hepatectomy

It was indicated for tumors larger than 5 cm, high levels of α FP, with satellite lesions around the main tumor, or small tumors on decreased liver function, unclear anatomical hepatic blood vessels.

1.3.3. Procedure TACE

TACE using lipiodol-based regimens, including the administration of an anticancer-in-oil emulsion, followed by embolic agents coated with chemotherapeutic drugs are injected selectively through a catheter into an artery directly supplying the tumor. It is injected into the tumor nodule until the block is filled with the drug and terminated by a 1 mm³ sponged injection pump mixed with the contrast suppressor.

Lipiodol has a unique place in TACE as it combines three specific characteristics: drug delivery, transient and plastic embolization and radiopacity properties. Substantial heterogeneity in the physicochemical characteristics of Lipiodol/cytotoxic agent emulsions might reduce the efficacy of this procedure and justifies the current interest in Lipiodol for drug delivery. Doxorubicin level in tumour is steadily decrease and disappears after only 10 weeks.

1.3.4. Complications and follow-up after TACE

Complications following TACE including: technical procedure, liver rupture, extrahepatic and systemic complications. The most serious complication is unrecovered acute liver failure. However, major complications can occur, which include but not limit to hepatic failure, liver abscess, liver rupture, biliary tract injury, renal failure, necrotizing pancreatitis, cerebral lipidol embolism, and hepatic encephalopathy.

Follow-up period: enzyme liver (AST, ALT), liver function, blood cell count, α -FP. The decision to perform additional TACE procedures when:

+ Planned repeat: artery directly supply the tumor are not been completely blocked in the initial TACE treatment.

+ Unplanned repeat TACE: incompletely respond in the initial TACE or appears new lesions.

1.4. Sequential transcatheter arterial chemoembolization and portal vein embolization before hepatectomy

1.4.1. Theoretical BASIS indication sequential TACE and PVE before hepatectomy

HCC, which mainly be supplied by the hepatic artery, developed on the cirrhosis liver, so there is always a shunt between arterial and portal vein. TACE combination PVE because TACE fight the development of the tumor during the waiting time for surgery after PVE and TACE increases the effectiveness of the PVE causes hepatic obstruction due to blocking the shunt arterial-portal vein in the liver.

1.4.2. Indication and contraindication

Indication: insufficient remnant liver volume ($<1\%$ body weight or remaining liver volume / standard liver volume $<40\%$).

Contraindication: extrahepatic metastasis, extent of liver cancer, uncontrolled bleeding coagulation, invasive portal vein tumors, increased portal vein pressure.

1.4.3. Technique sequential PVE and TACE before surgery

The entrance to the portal vein through the skin (on one side or other side) and through the mesentery superior vein. PVA material which is the most widely used nowadays, can cause permanent obstruction. The TACE is usually performed 1-4 weeks before PVE varies from study to study.

1.4.4. Clinical manifestations after sequential TACE and PVE

Signs and symptoms usually occur within 3-5 days after procedure and only require symptomatic treatment. At the time of PVE performance, the liver function tests and clinical symptoms usually come back to normal. Due to vary little changes in the posterior portal vein function, the clinical presentation is usually minimal (50% without significant signs).

1.4.5. Complications after sequential TACE and PVE

In addition to the TCAE complications, PVE complications are not common, as other transcutaneous hepatic interventions such as: bleeding, hematoma, infection.... Some private complications including: biliary hemorrhage, venous thrombosis, portal hypertension, esophageal varices and bleeding.

Chapter 2

SUBJECT AND STUDY METHODS

2.1. Subjects

Patient who received TACE alone or combined with PVE and surgical treatment at the Viet Duc Hospital from 08/2012 to 12/2016.

2.1.1. Inclusion criteria

All male and female patients, over 16 years old were diagnosed with HCC: with either of the following criteria: a confirmed biopsy of primary liver cancer or a qualified clinical trial. Patient received TCAE or

combination TCAE and PVE, with normal hepatic function or Child-Pugh A liver cirrhosis for major hepatectomy and Child-Pugh B with minor hepatectomy.

2.1.2. Exclusion criteria

There is no evident of HCC on biopsy or refuse to receive procedure

2.2. Methods

2.2.1. Sample size:

$$n = \frac{Z^2_{(1-\alpha/2)} \times p(1-p)}{d^2}$$

With $Z_2 (1-\alpha / 2)$: limit value corresponds to 95% confidence interval, p : postoperative mortality by 2% (0.02) and minimum deviation of 0,05. Minimum number of patients required is 30 patients.

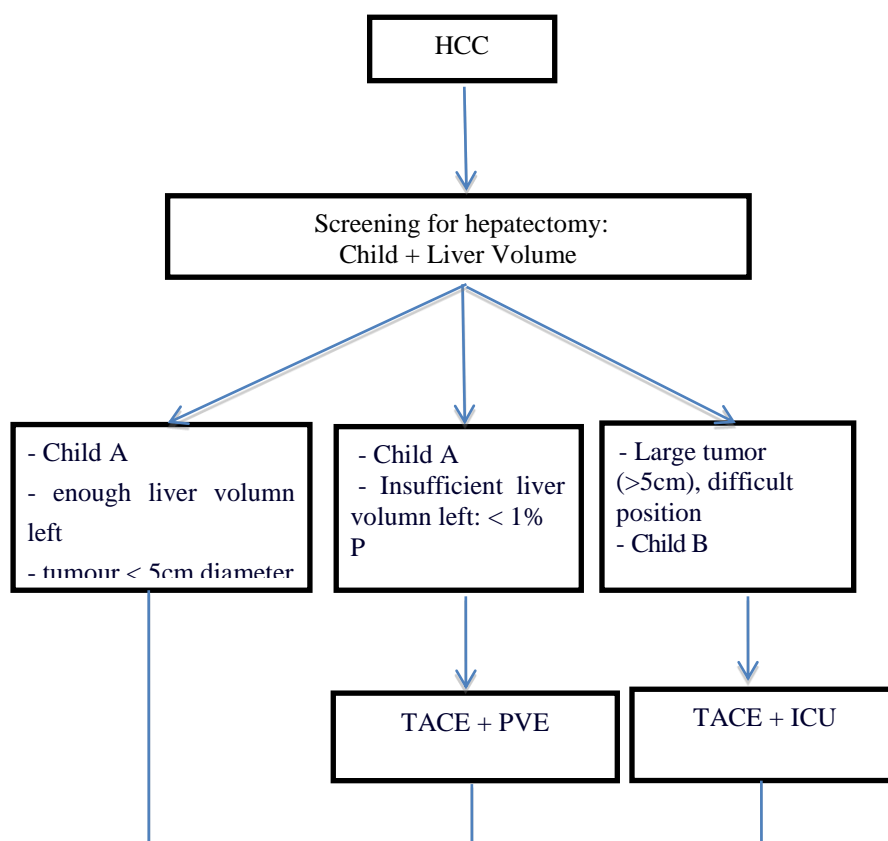
2.2.2. Methods

Descriptive interventional study

2.2.3. Time and place

Time: from 08/2012 to 12/2016 (52 months) at Viet Duc Hospital.

2.2.4. Research design



2.2.6. Instruments

2.2.6.1. Clinical and laboratory test before surgery

Clinical features: age, gender, history of hepatitis, history of alcohol abuse, reasons for hospitalization, duration of disease, clinical symptoms.

Laboratory test: blood transfusions, blood chemistry, tumor markers, and associated relapses and postoperative survival, Child-Pugh preoperatively, tumor characteristics on ultrasonography, computerized tomography, TACE

2.2.6.2. Surgical targets

Surgery, surgical lesions, specific liver cutting, liver cutting methods, liver cutting techniques, surgery in surgery: blood transfusions during surgery, complications in surgery.

2.2.6.3. Indications for postoperative complications and pathological findings

Postoperative complications: According to Dido postoperative complications are divided into 5 degrees. Specific complications include: postoperative bleeding, postoperative bleeding, postoperative liver failure, postoperative renal failure, pleural effusion after surgery, residual abscess after surgery.

The anatomical features of the tumor: tumor size, tumor necrosis factor, liver cirrhosis, cell differentiation, perihelion saturation, and relapse after surgery.

2.2.6.4. Target for long-term postoperative outcome and survival rate

Rate of recurrence, postoperative mortality, life expectancy and postoperative survival, relationship between factors and survival time.

2.2.8. Data processing

Medical statistical method by SPSS 16.0 software and using statistical algorithms..

Chapter 3

RESEARCH RESULTS

3.1. General features

3.1.1. Clinical characteristics

- Age, sex: The average age was 48.8 ± 13 , the highest was 68, the lowest was 19, the male accounted for 80,4%, the female accounted for 19,6%.

- History, risk factors: hepatitis B (43,5%), alcohol consumption (26,1%).

- Accidental found 47.8%, abdominal pain accounted for 34.8%, weight loss 17,4% and duration of disease under 1 month accounted for 39,1%.

3.1.2. Subclinical

Coagulation tests: blood counts, hemoglobin, platelet counts, and prothrombin levels are in normal range.

Laboratory tests: assessing the liver and kidney function within normal range, preoperative albumin level, which were associated with postoperative recurrence ($p < 0,05$).

Hepatitis virus test, tumor markers: HbAg positive (89,1%), low rate HCV infection (4,3%). Mean α FP level is higher in the postoperative recurrence group than those without recurrence with $p = 0,049$.

Tumor characteristics on imaging: mean tumor size on ultrasound $6,8 \pm 2,2$ cm and on CT $7,16 \pm 2,78$ and in recurrent group after surgical excision The mean tumor size was greater than those without recurrence after surgery with $p < 0,05$.

3.2. Index of TCAE before hepatectomy

The prevalence of necrosis tumor was 68,5%, the lowest was 10% and the highest was 100%. The groups which received different number of TACE, has different incidence. It was not statistically significant at $p > 0,05$. There were 25 patients who had one TACE before surgery (6 recurrence cases), 21 patients who had 2nd TCAE (6 recurrence cases) with no significant difference meaning ($p = 0,725$).

3.3. Surgical index

The recurrence rate among major hepatectomy and minor hepatectomy was 9/28 (32,1%) and 3/18 (16,7%), respectively. The difference was not statistically significant with $p > 0,05$.

3.4. Complications and death after surgery

Postoperative complications was reported in 10,9% of patients, in which 4 patients with pleural effusion in major hepatectomy group (14,3%), 2 patients with hepatic failure (4,3%) 1 death in the 3rd month after surgery because of unrecovered liver failure, and a medical case stabilized.

3.5. Anatomical features, recurrence rates and postoperative survival

Tumor size and recurrence rate: The mean tumor size was $7,96 \pm 4,17$ cm, which was bigger in recurrence group than the other. The recurrence rate in the group tumor size > 5 cm and < 5 cm was 37% and 10,5%, respectively with $p < 0,05$.

Satellite lesion and recurrence rate: The recurrence rate in the group of patients with satellite lesions and the others are 54,5% and 17,1%, respectively with $p = 0,014$

3.6. α FP level postoperative and relapse rate

Table 3.26: α FP Postoperative

α FP		Relapse		Tổng số	p	
		Yes	No			
Value (ng/ml)	Mean	1823,6	22,9	492,6	p=0,068	
	Deviation	5732,2	45,0	2944,9		
	minimum	2	1,0	1,0		
	maximum	2000	162.7	2000		
Group of α FP (ng/ml)	Normal (<20)	n	6	28	p=0,028	
		%	17,6%	82,4%		100%
	high (>20)	n	6	6		12
		%	50%	50%		100%

3.7. Long – term results

There are 46 cases of HCC were included in the study from August 2012 to December 2016, with the longest postoperative follow-up of 52 months and the shortest of 3 months with an average postoperative survival of $44 \pm 2,75$ months.

3.7.1. Mortality and recurrence

Table 3.27: Mortality and recurrence rate

		n	%
Mortality	Recurrence	6	13%
	Liver failure	1	2,2%
Recurrence rate		12	26,1%
Total		13	28,3%

3.7.2. Factors related to survival after hepatectomy

α FP level preoperative and survival: survival postoperative in the group with α FP < 400ng/mL were higher than α FP > 400ng / mL group ($p < 0,05$). Survival rates of 1, 2, and 3 years postoperatively is higher in the lower α FP level than the others with 95,7%, 88,3%, 88,3%, and 77,8 %%, 71,8%, 71,8% respectively ($p < 0,05$).

Tumor size: The probability of survival within the first 20 months is nearly 100% in group with tumor < 5cm diameter, whereas fatal occurred in the first 20 months after surgery in patients with bigger tumour (>5cm) . The tumor size group of less than 5cm with no patient died with the longest follow-up of 35 months, the tumor size above 5 cm, the survival rates of 1 year, 2 years and 3 years were 80,8%, 71,3% and 71,3% respectively.

Satellites lesion and postoperative survival time: the median survival time in the group with no satellite lesion was much higher than in the satellite lesion group, with survival rates of 1 year, 2 years and 3 are 97,1%, 93,4%, 93% and 63,6%, 50,9% v`a 50,9% respectively ($p = 0,03$).

α FP level postoperative and survival time: the postoperative survival of the normal α FP level group was $47,56 \pm 2,34$ months longer than that of higher α FP level group of $17,3 \pm 1,82$ ($p < 0,05$). Survival rates of 1 year, 2 years and 3 years postoperatively in α FP < 20 ng / ml group were 90,3% and in higher α FP level group were 83,3%, 37,5% and 37,5% ($p < 0,05$).

Chapter 4

DISCUSSION

4.1. General characteristics

4.1.1. Clinical features

In our study, it was demonstrated in our research that HCC was more common in male patients (80,4%), with an average age of $48,8 \pm 13$, it was similar to Nishikawa and Ja Young Kang. The proportion of hepatitis B infection in our study was 43,5%. However, blood tests confirmation hepatitis B infection was 89,1%, higher than Nishikawa's study and similar to Ja Young Kang's. Main clinical symptoms: lower right abdominal pain and weight loss accounted for 34,8% and 17,4%, respectively. Only one patient with jaundice (2,2%) and 1 patient with enlarged liver accounted for 2,2%. It was reported in Arnaoutakis's study that 334 HCC patients including 319 patients received hepatectomy, the clinical symptoms were mainly abdominal pain (53%), anorexia (15%), weight loss (12%) and up to 6% of patients have palpable tumor.

4.1.2. Subclinical characteristics

4.1.2.1. Blood tests

Blood counts, blood coagulation, and biochemical blood were within normal range and there was no difference in the two groups with and without recurrence postoperative.

Tumor markers: pre-operative α FP was 3712 ng/mL; ranged from 1,56 ng/mL to 58594 ng/ mL. α FP level in the recurrent group was higher

than those without recurrence with $p = 0,049$. It was reported in the Taketa's study, value 20ng/mL of α FP is the cut point showed an increase sensitivity of 78,9%. It was demonstrated in a study conducted in Thailand is that patients with α FP over 4,400 ng/ml are at higher risk for HCC with larger size tumour, bilateral lobe damage, port vein thrombosis, and reduced survival time. Monitoring of α FP level is valuable in postoperative follow-up. α FP will be in the early returned to normal value if the successful hepatectomy is carried out. In case of high α FP level, there may be leftover hepatic tumors or paliative surgery

4.1.2.2. Imagination

Abdominal ultrasonography: This is a routine, non-invasive, and inexpensive diagnostic tool to help identify the initial diagnosis of a hepatic tumor in the liver. It was reported on ultrasonography about the size, location, number, tumor tone, liver parenchyma, invasion and metastasis of the liver tumor. It was demonstrated in our study that right hepatic lobe tumor is most common with 65,2%. The average tumor size on ultrasound is 5,6cm, in addition ultrasound is also very valuable in post-operative follow-up. According to Chalasani, the sensitivity and specificity of ultrasonography for diagnosis of HCC were 59 and 93%, respectively.

CT scanner: characteristics of size, location, number, tumor density, liver parenchyma, invasion and distant metastases of liver tumors were also evaluated on CT. It was demonstrated in our study, average tumor size on CT scanner is 5,77cm, the minimum was 2cm and the largest was 11,3cm. The mean tumor size in relapsed groups was bigger than nonoperative group with $p < 0,05$. Therefore, tumor size is an important factor in predicting relapse rate after surgery.

4.2. TACE, PVE, RFA (Radio Frequency Ablation) before surgery

Today, TACE has been considered as a neoadjuvant treatment for hepatectomy with expectation of increasing disease-free survival post surgery. It was reported in our study that 54,3% of patients received TACE one time and 45,7% of patients received more than 2 times TACE. The average tumor necrosis rate in our study was 68,5%, the minimum was 10% and the maximum was 100%. According to Lee (2009), mean necrotic necrosis rates were 51,2%, 14,9% of patients had no tumor necrosis and 14% had complete tumor necrosis. It was demonstrated in Choi's study 74,2% of cases received one TACE before surgery and 25,8% of patients received over 2 times TACE. However, complete tumor necrosis rate among > 2 times TACE group is not higher than in 1 time TACE group.

It was also reported in our study, there was no difference about recurrence rate between 2 groups. However, there is no recurrence case in complete necrotic tumor group (necrotic 100%). According to Tu's study, the 5-year disease-free survival rates in TACE patients is 56,8%, with survival time is 90,1 months. Disease-free survival rates is even higher in "inactive TACE" groups compared with "no -TACE" group.

4.3. Surgical treatment index

It was reported in our study, 54,3% of patients were administered the Takasaki technique hepatectomy, major hepatectomy and minor hepatectomy were prescribed in 28 cases (60,9%) and 18 cases (39,1%). In Choi's study 55% of patients were received TACE and major hepatectomy and 45% of cases received minor hepatectomy. The rate of blood transfusion was 8,7%, in which 3 cases of major hepatectomy, 1 case of minor hepatectomy, without any complications. In Reddy's study, a high prevalence of major hepatectomy (51,3%) and mortality was higher in the severity of liver failure (3 cases) was higher than that of the small group with $p < 0,05$ However, the incidence complications in the 3

groups was not significantly different. According to Wong's study (2014), 26,7% of patients received majorhepatectomy and 73,3% of cases received minorhepatectomy. The rate of blood transfusions during surgery, the incidence of postoperative complications did not differ significantly between the two groups.

4.4. Short – term result

4.4.1. Postoperative complications

Postoperative complications was reported in 10,9% of patients, in which 4 patients with pleural effusion in major hepatectomy group (14,3%), 2 patients with hepatic failure (4,3%) and 1 cases with kidney failure. In our study, there were no cases of leaks, abscesses and deaths after surgery. There was no statistically significant difference in complication between major hepatectomy and minor hepatectomy groups with $p>0,05$. According to Virani's study, complication was reported in 22,6% of patients with 5,2% of patients having reoperatiion and the mortality in these cases was higher than in other cases without reoperation. It was also demonstrated in many research that there was no statistically significant difference in complication between 2 groups.

4.4.2. Pathlogy reports

Tumor size: The average tumor size was $6,18 \pm 3,19$ and was bigger in recurrence group. According to Ja Young Kang's study (2010), 20 (62,5%) patients had one tumor, 10 patients (31,3%) had two tumors and two patients (6,2%) had two tumors. The average size of tumor is $4,3 \pm 2,5$ cm. It was $4,70 \pm 2,44$ cm in Choi's study (120 patients who underwent TCAE before hepatectomy).

Satellite lesion: This is an important factor associated with recurrence post hepatectomy. In our study, 11 patients (23,9%) have satellite lesions and recurrence rate were significantly higher than the

non-satellite group with 54,5% and 17,1% . In Yumoto's research the satellite rate was reported in 39,5% of case.

4.5. Long- term result

4.5.1. Recurrence rate and mortality

The recurrence rate was 26,1%, 7 patients were died accounted for 15,2%, including 6 deaths from recurrence and distant metastasis and 1 death from unrecovered liver failure. Using one-variable analysis, factors affect recurrence was classified in two groups: preoperative and postoperative factors. Preoperative factors that related to higher recurrence rate included: low albumin levels, high α FP level, large tumor size (>5cm). Postoperative risk factors correlated with higher recurrence rate consist of: tumor size on pathology, satellite around primary tumor, and postoperative α FP level above 20 ng / mL.

According to Yumoto, fail in finding satellite lesion and tumor cell left during surgery can be considered as the main cause of early recurrence. It was also shown in Murakami's study that TCAE is ineffective in prolonging survival in HCC patients with satellite lesion, portal vein invasion and liver metastasis. α FP level is before and after TACE is also an important factor in the prognosis of extra-hepatic metastases. It was reported in Tabrizian's study (New York Cancer Center) that the prevalent of patients had recurrence 22 months, 1 year and 5 year after surgery are 54%, 35% and 70% respectively. It is also demonstrated in our study that the patients who had tumor capillary invasive, large tumor size and high level postoperative α FP, were at higher risk of early recurrence.

In Ma WJ's research (2013), the recurrence rate 2 years posthepatectomy in HCC patients in negative α FP level group was lower than 2 other groups (α FP level from 20 to 400ng/mL and > 400ng/ml) with $p < 0,05$.

4.5.2. Survival rate post surgery and related factors

It was reported in our study that the median overall survival of 46 patients who underwent TACE before hepatectomy was $44 \pm 2,75$ months. Survival rates of 1, 2, and 3 years after surgery were 88,6%, 85,9% and 80,9%, respectively. In Yu's meta-analysis in 2013, the 5-year survival rate among TACE group was higher than the non- TACE group and 67% of the authors agreed that there was improvement in disease-free survival rates in patients with TACE compared with non –TACE groups. Postoperative survival rate could be affected by some factors including: history of hepatitis B, preoperative α FP level, tumor size, satellite lesion, postoperative α FP level. Postoperative survival time among patients with α FP level > 400 ng/ml and < 400 ng/ml was $32.85 \pm 3,9$ and $47,69 \pm 2,78$ months, respectively. Survival time after surgery was higher in non-satellite group than in satellite lesion group, $48,91 \pm 1,96$ and $25,2 \pm 4.67$ months, respectively with $p = 0,03$.

It was reported in Peng's study, 2-year survival rate in α FP level < 250 ng/mL and >250 ng/mL were 88,9% and 61,8%, respectively. According to Ma study (2013), 18- month and 24- month postoperative survival was also higher in the negative α FP group (α FP less than 20 ng/mL) than in the low- α FP group (α FP of 20-400 ng/mL) and the high α FP group (α FP > 400 ng/mL) with $p < 0,05$. It was demonstrated in multi-variable analysis that tumor size and α FP level were closely related to survival time after surgery.

According to Arnaoutakis (2014), disease free survival in non-satellite lesion group was 2,5 years higher than in patients with satellite lesion group (1,2 years). The median survival time of the group without satellite was also higher than satellite group, 3,3 years and 7,7 years, respectively. It was reported in Masahiro Murakami's study that disease free survival on patients with tumor >5 cm in TACE group is higher than

in non-TACE group. In our study, there were no death among patients with tumor size less than 5 cm during longest follow-up of 35 months. 1-year, 2-year, 3- year survival rate among group with tumor size above 5cm was 80,8%, 71,3% and 71,3%, respectively. The median survival among α FP level $<20\text{ng/ml}$ group was $47,56 \pm 2.34$ months which was higher than among the α FP level $\geq 20\text{ng/ml}$ group ($17,3 \pm 1,82$ months). Survival rates of 1 year 2 years and 3 years postoperatively in the group with of α FP level $<20\text{ng/ml}$ were also higher than those with high α FP level ($p < 0,05$) at 90,3% with 83,3%, 37,5% and 37,5%.

CONCLUSION

1. Clinical and laboratory features on HCC patients received TACE before hepatectomy

- The average age in the study group was 48,8 years, the clinical signs were mostly poor. Patients accidentally detected 47,8% of the cases.

- The mean tumor size on the CT scan was $5,77 \pm 2,42$ cm, the mean preoperative α FP level was $3712,5 \pm 10164,9$ ng/ml, Child-Pugh A cirrhosis was seen in 97,8% cases, liver cirrhosis on pathology at stage 2/6 accounted for the highest rate of 52,2%.

- The mean tumor necrosis rate of the study was $68,5 \pm 31,07\%$, 54,3% of patients received one TACE, 26,1% of cases had sequential TACE and PVE. Higher tumor necrosis rates was observed in > 1 time TACE compared with 1 time TACE but no statistically significant meaning.

2. Results of hepatectomy after TACE

- Surgical characteristics: J incision tract occupy the majority (73,9%), Takasaki controlled hepatectomy (54,3%), major hepatectomy (60,9%), minor hepatectomy (39.1%). No complications during surgery,

4 patients (8,7%) were given blood transfusion, complications postoperatively rate was 10,9%.

- Long-term outcome: recurrence rate was 26,1%, mortality rate was 15,2% (death from post operative recurrence 13%, from liver failure was 2,2%). The median survival time was $44 \pm 2,75$ months, with survival rates of 1 year, 2 years and 3 years after surgery at 88,6%, 85,9% and 80,9%.

- Some factors affect postoperative recurrence include: low preoperative albumin level, high preoperative α FP level, large tumor size > 5 cm, satellite lesion, complete or incomplete tumor necrosis, high postoperative α FP level > 20 ng / mL.

Some factors that affect postoperative survival include: high level of preoperative α FP level, high postoperative α FP level, tumor size above 5 cm, satellite lesion.

PETITIONS

1. TACE should performed on patients with large tumors > 5 cm, satellite lesion, high level of preoperative α FP. The combination of TACE and PVE in insufficient remnant liver volume.

2. Bigger sample size, multicenter, long-term follow-up studies should be conducted to assess other factors related to recurrence and overall postoperative survival.