

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH



LÊ DUY MAI HUYỀN

**XÁC ĐỊNH CÁC YẾU TỐ
TRƯỚC PHẪU THUẬT
DỰ ĐOÁN TÁI PHÁT SỚM TRONG GAN
SAU CẮT GAN THEO GIẢI PHẪU
ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN**

Ngành: NGOẠI KHOA

Mã số: 9720104

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH – NĂM 2025

Công trình được hoàn thành tại:

Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Võ Tấn Đức; PGS.TS. Đỗ Trọng Hải

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường, họp tại Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Vào lúc giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp TP.Hồ Chí Minh
- Thư viện Đại học Y dược TP.Hồ Chí Minh

DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Các tác giả (2025), “Hepatectomy in a young patient with advanced hepatocellular carcinoma and poor prognostic imaging features: A case of recurrence-free survival”, *Radiology Case Reports*, 20 (6), 2704-2709.
2. Các tác giả (2025), “Accessible and valuable imaging features for predicting early recurrence after surgery in hepatocellular carcinoma at any stage in Vietnam: A cohort study using extracellular contrast agents”, *AME Medical Journal*.
3. Các tác giả (2025), “Giá trị của cắt lớp vi tính trong dự báo tái phát sớm ung thư biểu mô tế bào gan sau phẫu thuật cắt gan”, *Tạp chí Y học Việt Nam (Tổng hội Y học Việt Nam)*, 550 (1), tr. 83-88.
4. Các tác giả (2025), “Giá trị của cộng hưởng từ trước phẫu thuật dự đoán tái phát trong gan sớm sau cắt gan theo giải phẫu điều trị ung thư biểu mô tế bào gan” *Tạp chí Y học Việt Nam (Tổng hội Y học Việt Nam)*, 551 (3), tr. 286-290.

1. GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

a. Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là ung thư gan phổ biến nhất, chiếm khoảng 75–90% các trường hợp ung thư gan. Tại Việt Nam, ung thư gan là nguyên nhân tử vong hàng đầu do ung thư. Phẫu thuật cắt gan theo giải phẫu là một trong những phương pháp điều trị triệt căn có hiệu quả cao và phổ biến, với tỉ lệ sống còn sau 5 năm đạt 50–60%. Tuy nhiên, tái phát sau cắt gan vẫn là vấn đề lớn, với tỉ lệ tái phát trong vòng 5 năm khoảng 50- 80%, trong đó tái phát sớm, trong vòng 2 năm, chiếm phần lớn và có tiên lượng xấu hơn tái phát muộn.

Việc dự đoán nguy cơ tái phát sớm trước phẫu thuật có ý nghĩa quyết định trong việc lựa chọn và cá thể hóa chiến lược điều trị. Một UTBMTBG được dự đoán có nguy cơ tái phát sớm cao nên được xem xét các khả năng điều trị sớm và tích cực hơn với các phương pháp điều trị có tỉ lệ tái phát thấp hơn, như ghép gan, hoặc tân bổ trợ và bắc cầu với TACE, hoặc với điều trị đích và miễn dịch sau phẫu thuật, nhằm cải thiện tiên lượng bệnh và kéo dài thời gian sống không bệnh.

Trong bối cảnh Việt Nam – nơi nguồn lực y tế còn hạn chế và mô hình bệnh tật, yếu tố nguy cơ UTBMTBG khác biệt so với các nước phát triển, việc xây dựng mô hình phân tầng nguy cơ tái phát sớm dựa trên các yếu tố lâm sàng và hình ảnh học sẵn có trước phẫu thuật, phù hợp với điều kiện y tế Việt Nam là rất cần thiết.

b. Mục tiêu nghiên cứu

1. Xác định tỉ lệ tái phát sớm trong gan sau cắt gan theo giải phẫu điều trị ung thư biểu mô tế bào gan.
2. Xây dựng mô hình phân tầng nguy cơ tái phát sớm trong gan dựa trên các yếu tố trước phẫu thuật ở người bệnh được cắt gan theo giải phẫu.

c. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu: Người bệnh (NB) được chẩn đoán UTBMTBG, có chỉ định cắt gan theo giải phẫu tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, được đánh giá đầy đủ các yếu tố lâm sàng, xét nghiệm và hình ảnh học trước phẫu thuật.
- Thời gian nghiên cứu: Từ 01/01/2018 đến 30/6/2022.
- Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu đoàn hệ, hồi cứu, phân tích, sử dụng hồi quy Cox đơn biến và đa biến để xác định các yếu tố dự đoán tái phát sớm trong gan, xây dựng mô hình dự đoán nguy cơ tái phát sớm trong gan dựa trên các yếu tố dự đoán độc lập đối với tái phát sớm.

d. Những đóng góp mới của nghiên cứu về mặt lý luận và thực tiễn

- Là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam xây dựng mô hình phân tầng nguy cơ tái phát sớm trong gan sau cắt gan theo giải phẫu điều trị UTBMTBG dựa trên các yếu tố trước phẫu thuật.
- Cung cấp cơ sở khoa học giúp cá thể hóa điều trị UTBMTBG tại Việt Nam trong bối cảnh hạn chế về nguồn lực y tế.

- Nêu được vai trò của hình ảnh không xâm lấn trong tiên lượng UTBMTBG.

e. Bố cục của luận án

Luận án dài 122 trang, đầy đủ các mục theo yêu cầu về cấu trúc, gồm 22 bảng, 21 hình, 4 sơ đồ, 7 biểu đồ và 108 tài liệu tham khảo.

2. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

a. Chỉ định cắt gan và dự đoán tái phát sớm sau cắt gan

Tất cả các hướng dẫn hiện tại chưa chính thức đưa ra các tiêu chí giúp phân tầng nguy cơ tái phát trước cắt gan do UTBMTBG. Chỉ định cắt gan điều trị UTBMTBG cũng chưa thể thống nhất trên toàn cầu. Thay vào đó, chỉ định cắt gan có thể được cân nhắc dựa trên thông tin cụ thể từ mỗi NB, bởi các chuyên gia gan mật trong hội chẩn đa chuyên khoa. “Quyết định điều trị lâm sàng” trong hướng dẫn điều trị BCLC 2022 tạo cơ sở cho việc cá thể hóa quyết định điều trị và nhất là phối hợp đa mô thức thay vì tuân theo một lưu đồ cố định.

Cá thể hóa quyết định điều trị đã mở ra một hướng tiếp cận mới trong việc xác định chiến lược điều trị ngay từ ban đầu. Nếu NB được đánh giá có nguy cơ tái phát sớm cao trước phẫu thuật có thể được cân nhắc điều trị với các phương pháp khác, như điều trị bắc cầu, điều trị hỗ trợ hoặc tân bổ trợ, lựa chọn phương pháp không phẫu thuật hoặc thậm chí lựa chọn phương pháp được báo cáo có tỉ lệ tái phát thấp hơn như ghép gan, nhằm tối ưu hóa tiên lượng. Như vậy, mặc dù chưa được chính thức đưa ra trong các hướng dẫn điều trị, nhưng với sự đa dạng trong lựa chọn điều trị

ở mỗi giai đoạn bệnh, dự đoán nguy cơ tái phát sớm có khả năng làm thay đổi lựa chọn điều trị ban đầu, thông qua hội chẩn đa chuyên khoa.

b. Sự tái phát sau điều trị của UTBMTBG

Khác với khái niệm tái phát thông thường ở các loại ung thư khác, NB UTBMTBG được điều trị thành công bằng phẫu thuật cắt gan, đốt u hoặc TACE có thể xuất hiện tổn thương mới tại các vị trí khác trong gan sau đó.

Tỉ lệ tái phát chung của UTBMTBG sau 5 năm là 50-80%. Trong đó, tái phát sớm trong 2 năm đầu, chiếm 70%, được xem là tái phát thật sự của u đã điều trị trước đó và thường có tiên lượng xấu hơn.

Khả năng tái phát sớm của một UTBMTBG là yếu tố cần xem xét khi đưa ra quyết định điều trị, giúp cá thể hóa điều trị và lập kế hoạch theo dõi dự kiến sau điều trị. Có thể thấy rằng các yếu tố giúp dự đoán tái phát sớm có thể chia thành 2 nhóm chính: có thể tiếp cận trước điều trị và chỉ có thông tin sau điều trị. Dự đoán dựa trên thông tin trước điều trị có khả năng làm thay đổi chiến lược điều trị ban đầu, ngược lại, dự đoán dựa trên thông tin sau điều trị có khả năng làm thay đổi kế hoạch điều trị bổ trợ và lịch theo dõi sau điều trị, mà không giúp cho việc lựa chọn đối tượng phù hợp với một phương pháp điều trị nào đó, ở đây cụ thể là phẫu thuật.

c. Các yếu tố ảnh hưởng tiên lượng và biểu hiện hình ảnh dự đoán tái phát sớm

Tiên lượng của ung thư rõ ràng phụ thuộc vào giai đoạn bệnh. Tuy nhiên, các UTBMTBG ở cùng giai đoạn khi được phát hiện có thể có kết cục rất khác nhau, cho thấy ngoài giai đoạn, việc tiên lượng bệnh còn phụ thuộc vào đặc tính sinh học của UTBMTBG.

Đặc tính sinh học lại phụ thuộc vào nhóm mô học và độ mô học. Bên cạnh đó, mức độ xâm lấn của u tại thời điểm khảo sát, ngược lại, cũng phản ánh đặc tính sinh học. Như vậy, để tiên lượng một UTBMTBG chúng ta sẽ lần lượt đánh giá giai đoạn bệnh, nhóm mô học, độ mô học và sự xâm lấn của u.

Giai đoạn UTBMTBG thường được xếp giai đoạn dựa vào bảng xếp giai đoạn của BCLC, bao gồm các yếu tố: kích thước, số lượng, hình thái u dạng thâm nhiễm, huyết khối u, tình trạng chức năng gan.

Độ mô học được chia thành ba cấp độ, bao gồm UTBMTBG biệt hóa tốt, trung bình và kém. Trong đó, biệt hóa kém có tiên lượng xấu hơn, liên quan tỉ lệ tái phát và di căn cao. Độ biệt hóa của UTBMTBG có thể dự đoán bằng các dấu hiệu hình ảnh. Do đó, mặc dù hình ảnh không thể đưa ra độ biệt hóa của u, nhưng thông qua các đặc điểm hình ảnh như tính chất bắt thuốc ở các thì động học và vỏ bao có thể gián tiếp gợi ý độ biệt hóa, nên có khả năng gợi ý tiên lượng.

Mức độ xâm lấn của u là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng nhất, quyết định khả năng di căn, giúp dự đoán di căn trong gan và tái phát sớm sau điều trị. Sự xâm lấn của u biểu hiện bằng xâm lấn mạch máu và đường mật. Xâm lấn mạch máu gồm

xâm lấn mạch máu lớn, có thể được ghi nhận trên hình ảnh đại thể trong mổ hoặc các phương tiện chẩn đoán hình ảnh trước mổ, và xâm lấn vi mạch, chỉ có thể xác định trên mẫu mô bệnh phẩm.

d. Các vấn đề cần được nghiên cứu

Có nhiều nghiên cứu về cùng một đề tài và được thực hiện nhiều trong 5 năm gần đây cho thấy việc đánh giá bản chất sinh học u, qua đó giúp dự đoán khả năng tái phát sau điều trị là nhu cầu cần thiết và là xu hướng mới trong việc nâng cao hiệu quả điều trị UTBMTBG bằng cách cá thể hóa điều trị.

Mặc dù có nhiều nghiên cứu nhưng các kết quả rất phân tán cho thấy dữ liệu chưa đủ mạnh, vì vậy, cần được tiếp tục thực hiện. Tại Việt Nam, theo nghiên cứu của chúng tôi, cho đến nay, chưa có nghiên cứu phân tích nào được thực hiện để đánh giá khả năng dự đoán tái phát sớm trước điều trị UTBMTBG. Các nghiên cứu phần lớn đều là nghiên cứu mô tả, không có nhóm chứng và không chú trọng vào vai trò của hình ảnh học.

Cách chọn mẫu nghiên cứu của hầu hết các nghiên cứu trên thế giới thường giới hạn ở UTBMTBG đơn độc hoặc ở giai đoạn BCLC rất sớm hoặc sớm, theo hướng dẫn điều trị của BCLC. Tuy nhiên, việc chỉ định cắt gan triệt để trong thực hành thực tế không hoàn toàn theo hướng dẫn BCLC mà mở rộng thêm nhiều, đặc biệt tại các nước Châu Á như Việt Nam. Theo các hướng dẫn điều trị Châu Á, UTBMTBG xâm lấn tĩnh mạch cửa đại thể vẫn được xem xét chỉ định cắt gan triệt căn nếu có thể. Vì vậy, việc áp dụng các kết quả thu được từ các nghiên cứu trên vào thực tế thực hành tại Việt Nam gặp khó khăn.

Hầu hết các nghiên cứu và bài tổng kết về giá trị tiên lượng của các dấu hiệu hình ảnh đều là đánh giá các dấu hiệu trên hình cộng hưởng từ (CHT), đặc biệt là CHT với thuốc tương phản đặc hiệu tế bào gan, trong khi dữ liệu dự đoán dựa trên hình chụp cắt lớp vi tính (CLVT) còn hạn chế. Điều này không phù hợp với hướng dẫn chẩn đoán UTBMTBG hiện tại, vì theo các hướng dẫn chẩn đoán, hầu hết NB chỉ được khảo sát bằng 1 trong 3 phương tiện hình ảnh, mà chủ yếu trong số đó là chụp CLVT nếu NB ở nước đang phát triển như Việt Nam. Vì vậy, thực tế, việc dự đoán tái phát trước điều trị dựa trên các thông tin hình ảnh sẵn có gặp khó khăn khi hầu hết các dấu hiệu hình ảnh có tính tiên lượng hiện nay đều là kết quả khảo sát dựa trên hình CHT với thuốc tương phản đặc hiệu gan mật. Điều này đặt ra câu hỏi là liệu các đặc điểm tiên lượng được đánh giá trên chụp CHT có còn phù hợp khi áp dụng trên hình chụp CLVT hay không.

Các dấu hiệu có ý nghĩa tiên lượng và dự đoán tái phát sớm được nghiên cứu bao gồm cả dấu hiệu có được trước, trong và sau phẫu thuật. Điều này gây khó khăn trong việc áp dụng các kết quả thu được nhằm lựa chọn chiến lược điều trị ban đầu tối ưu. Theo hiểu biết hiện tại của chúng tôi, chưa có nghiên cứu nào nhằm xây dựng mô hình phân tầng nguy cơ tái phát sớm sau điều trị được công bố mà sử dụng các yếu tố có sẵn trước phẫu thuật, chỉ dựa trên hệ thống tiêu chuẩn chẩn đoán và phân giai đoạn UTBMTBG.

Thêm vào đó, các dấu hiệu thường được đánh giá độc lập nhau, chưa xây dựng thành mô hình cho phép đánh giá mối tương

quan và sự kết hợp khi các dấu hiệu này cùng hiện diện trên cùng một NB, gây khó khăn cho việc áp dụng vào thực hành thực tế.

3. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

a. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu.

b. Dân số chọn mẫu: Tất cả NB có cắt gan theo giải phẫu điều trị triệt căn UTBMTBG, trong khoảng thời gian từ 01/01/2018 đến 30/06/2022 và theo dõi đầy đủ sau phẫu thuật tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

- Tiêu chí chọn vào: NB có bằng chứng giải phẫu bệnh (GPB) sau phẫu thuật là UTBMTBG và diện cắt không có tế bào ung thư; có hình CLVT hoặc CHT động học bắt thuốc đạt chất lượng phân tích trong vòng 01 tháng trước phẫu thuật; được xác định tái phát trong gan sớm hoặc có thời gian theo dõi tối thiểu 2 năm sau phẫu thuật.
- Tiêu chí loại ra: NB có điều trị hỗ trợ trước hoặc sau phẫu thuật bằng các phương pháp khác; đã được chẩn đoán ung thư cơ quan khác trước đó hoặc cùng lúc chẩn đoán UTBMTBG; có UTBMTBG tái phát ngoài gan; có nhiều hơn 1 tổn thương đều được xác định là UTBMTBG và tính chất hình ảnh của ít nhất 1 tổn thương trong các tổn thương trên khác các tổn thương còn lại.

c. Cỡ mẫu:

- Tỷ lệ tái phát sớm khoảng 45%; số biến số liên quan tái phát sớm dự đoán dựa trên các nghiên cứu trước: 12 biến số.
- Cỡ mẫu cho nghiên cứu hồi quy

$$10 \times (\text{số biến}) / \text{tỷ lệ tái phát sớm} = 120 / 0,45 = 267.$$

d. Các biến số nghiên cứu: Các biến số gồm

+ 16 biến độc lập: viêm gan siêu vi, nồng độ AFP, Child Pugh, giai đoạn BCLC, kích thước u, số lượng u, hình thái đại thể u, dấu hiệu bất thuốc mạnh không viêm thì động mạch, dấu hiệu bất thuốc không viêm, dấu hiệu vỏ bao, LI-RADS (LR), dấu hiệu động mạch trong u, dấu hiệu hoại tử trong u, dấu hiệu bất thuốc kiểu quầng thì động mạch, dấu hiệu xâm lấn tĩnh mạch cửa và dấu hiệu xâm lấn đường mật.

+ Biến phụ thuộc: Tái phát sớm (tái phát trong vòng 24 tháng). Một tổn thương được gọi là tái phát khi tổn thương đó mới xuất hiện và có một trong các tiêu chuẩn sau: (1) có kết quả mô bệnh học là UTBMTBG; (2) tổn thương có kiểu hình LR-4, 5 hoặc xuất hiện u trong hệ tĩnh mạch cửa; (3) tổn thương mới có hình thái tương tự tổn thương đã phẫu thuật được xác định là UTBMTBG.

e. Phương pháp thu thập số liệu

- Thu thập thông tin trên bệnh án điện tử, hệ thống lưu trữ và truy xuất hình ảnh (PACS).
- Ba bác sĩ (BS) chẩn đoán hình ảnh, có kinh nghiệm đọc hình ảnh học gan trên 5 năm, xác định các dấu hiệu hình ảnh cần đánh giá trên hình chụp trước phẫu thuật. BS đọc độc lập và không biết NB thuộc nhóm u tái phát sớm hay không. Mỗi trường hợp đều được đọc 2 lần bởi 2 BS khác nhau, các dấu hiệu đều cần phải có sự đồng thuận của cả 2 BS. Nếu 2 BS đọc khác nhau thì BS thứ 3 sẽ đọc và kết quả được ghi nhận theo kết quả nào được chọn bởi 2 trong 3 BS.

- Thời điểm kết thúc theo dõi sau phẫu thuật: Khi NB có tái phát trong gan hoặc thời điểm 30/10/2024.
- Chia các trường hợp trong mẫu nghiên cứu thành 2 nhóm: nhóm tái phát sớm và nhóm còn lại.

f. Phương pháp phân tích số liệu

- So sánh sự khác biệt của các giá trị giữa nhóm tái phát sớm và không tái phát sớm bằng các phép kiểm, được xem là có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$.
- Các biến số có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm (tái phát sớm và không tái phát sớm) được đưa vào phân tích hồi quy Cox để xác định các yếu tố tiên lượng độc lập đối với nguy cơ tái phát sớm.
- Từ mô hình hồi quy Cox, tỉ số nguy cơ (HR) và khoảng tin cậy 95% (95% CI) của từng biến độc lập sẽ được tính toán.
- Đường cong sống còn Kaplan-Meier sẽ được vẽ theo từng mức của các biến tiên lượng có ý nghĩa, và so sánh bằng phép kiểm log-rank.
- Các biến có ý nghĩa tiên lượng độc lập sẽ được sử dụng để xây dựng mô hình dự đoán nguy cơ tái phát sớm.

g. Đạo đức trong nghiên cứu

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu sau khi được sự thông qua của Hội đồng Đạo đức.

4. KẾT QUẢ

Chúng tôi ghi nhận được 282 NB cắt gan theo giải phẫu điều trị UTBMTBG thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu trong thời gian từ ngày 01/01/2018 đến ngày 30/6/2022.

a. Tỷ lệ tái phát sớm sau cắt gan theo giải phẫu điều trị triệt căn UTBMTBG: Trong 282 NB có 111 NB tái phát sớm, trong thời gian dưới 2 năm sau phẫu thuật, chiếm tỉ lệ 39,4%.

b. Phân tích sự khác biệt của các đặc điểm trong 2 nhóm tái phát sớm và không tái phát sớm:

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa với các đặc điểm viêm gan siêu vi, nồng độ AFP, dấu hiệu bắt thuốc mạnh không viên thì động mạch và dấu hiệu vỏ bao.
- 12 đặc điểm còn lại có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm tái phát sớm và không tái phát sớm. Trong đó, các đặc điểm là đa u, LR-M và động mạch trong u là các đặc điểm vẫn khác biệt có ý nghĩa thống kê khi phân tích đa biến. Giá trị p và tỉ số nguy cơ của các đặc điểm khi phân tích đơn biến và đa biến được trình bày ở bảng 1.

Bảng 1: Giá trị các yếu tố trong phân tích đơn biến và hồi quy đa biến

Đặc điểm	HR đơn biến (KTC 95%)	Giá trị p	HR đa biến (KTC 95%)	Giá trị p
Child–Pugh	1,7 (1,1–2,6)	0,01		
BCLC C	1,3 (1,2–1,5)	< 0,001		

Kích thước ≥ 5 cm	2,6 (1,8–3,8)	< 0,001		
Đa u	3,1 (2,1–4,6)	< 0,001	2,4 (1,5–3,7)	0,001
Hình thái u	2,5 (1,7–3,8)	< 0,001		
Thải thuốc không viên	4,4 (1,4–13,7)	0,01		
LR-M	3,0 (2,0–4,5)	< 0,001	2,5 (1,6–4,0)	< 0,001
Động mạch trong u	2,9 (2,0–4,3)	< 0,001	2,4 (1,5–3,8)	< 0,001
Hoại tử trong u	1,7 (1,1–2,5)	0,007		
Bắt thuốc kiểu quầng	2,1 (1,4–3,1)	< 0,001		
Xâm lấn tĩnh mạch cửa	3,5 (2,3–5,4)	< 0,001		
Xâm lấn đường mật	2,4 (1,5–3,9)	< 0,001		

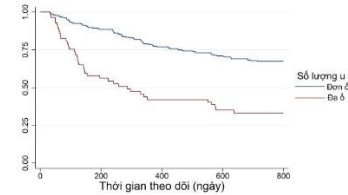
Như vậy, nếu NB có UTBMTBG mang 1 trong 3 đặc điểm đa u, LR-M và động mạch trong u, nguy cơ tái phát sớm của họ sẽ gấp khoảng 2,5 lần so với người không có cả 3 đặc điểm này. Bảng 2 mô tả giá trị của các dấu hiệu dự đoán tái phát sớm.

**Bảng 2: Giá trị chẩn đoán tái phát sớm
của các yếu tố dự đoán**

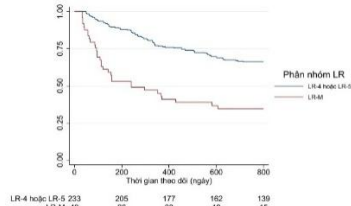
Dấu hiệu	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	GT tiên đoán dương (%)	GT tiên đoán âm (%)	Độ chính xác (%)
Đa u	34,2	88,9	66,7	67,6	67,4
LR-M	28,8	90,1	65,3	66,1	65,9
Động mạch trong u	60,4	70,2	56,8	73,2	66,3

- Dấu hiệu động mạch trong u có độ nhạy cao nhất, kể đến là đa u và kiểu hình LR-M. Độ nhạy của dấu hiệu đa u và kiểu hình LR-M thấp, khoảng 30%.
- Ngược lại, độ đặc hiệu của đặc điểm đa u và kiểu hình LR-M cao, khoảng 90%.
- Các giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm và độ chính xác của cả 3 dấu hiệu đều ở mức trung bình.

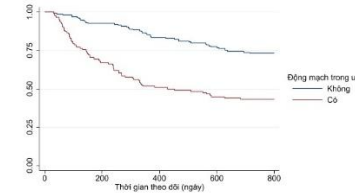
Đường cong sống còn của 3 yếu tố dự đoán độc lập tái phát sớm được trình bày ở biểu đồ 1 như sau:



Biểu đồ Kaplan-Meier tái phát sớm theo dấu hiệu đa u



Biểu đồ Kaplan-Meier tái phát sớm theo dấu hiệu LR-M



Biểu đồ Kaplan-Meier tái phát sớm theo dấu hiệu động mạch trong u

Biểu đồ 1: Biểu đồ Kaplan-Meier tái phát sớm theo đa u, LR-M và sự hiện diện của động mạch trong u

- Đường màu xanh (đa u, LR-M, có động mạch trong u) giảm nhanh hơn đường màu đỏ (đơn u, LR-4/5, không có động mạch trong u), cho thấy NB UTBMTBG đa u, LR-M, có động mạch trong u có thời gian sống không tái phát ngắn hơn đáng kể so với nhóm đơn u, LR-4/5, không có động mạch trong u.
- Sự chênh lệch giữa hai đường cong khá rõ rệt, đặc biệt trong:

+ 200 ngày đầu tiên đối với UTBMTBG đa u và LR-M, lần lượt có khoảng 56% (32/57) và 53% (26/49) NB không tái phát.

+ 400 ngày đầu tiên đối với UTBMTBG có dấu hiệu động mạch trong u có 50% (60/118) NB không tái phát.

c. Mô hình dự đoán tái phát sớm:

- Dựa trên 3 yếu tố dự đoán tái phát sớm có ý nghĩa độc lập là đa u (a), kiểu hình LR-M (b) và dấu hiệu động mạch trong u (c), chúng tôi xây dựng mô hình dự đoán nguy cơ tái phát sớm bằng hồi quy Cox như sau:

- Phương trình log hazard:

$$\log h(t) = \log h_0(t) + 0.8713a + 0.9361b + 0.8680c$$

Trong đó:

a, b, c là các biến nhị phân (có giá trị 0 hoặc 1), đại diện cho sự hiện diện (1) hoặc không hiện diện (0) của các đặc điểm tương ứng.

$\log h_0(t)$ là log tỉ lệ nguy cơ nền (khi các giá trị a,b,c đều là 0) tại thời điểm t.

- Từ phương trình trên, chúng tôi ước tính xác suất không tái phát tại thời điểm t theo công thức:

$$S(t) = S_0(t) \exp (0.8713a + 0.9361b + 0.8680c)$$

Trong đó:

$S_0(t)$ là xác suất không tái phát tại thời điểm t, khi cả ba yếu tố nguy cơ đều vắng mặt.

Lũy số mũ $\exp (0.8713a + 0.9361b + 0.8680c)$ phản ánh mức độ nguy cơ tăng thêm theo sự hiện diện của từng yếu tố.

- Dựa vào công thức này, chúng tôi tính toán xác suất tái phát sớm cho tất cả 8 tổ hợp khả dĩ của 3 biến a, b, c (mỗi biến có hai giá trị 0 hoặc 1), từ đó mô hình hóa nguy cơ tái phát theo số lượng và sự kết hợp của các yếu tố nguy cơ trong bảng 3.

Bảng 3: Các tổ hợp biến và tỉ lệ tái phát sớm

<i>Số thứ tự</i>	<i>Dấu hiệu đa u</i>	<i>LR-M</i>	<i>Động mạch trong u</i>	<i>Tổ hợp tuyến tính của các biến và hệ số ($X\beta$)</i>	<i>HR = $e^{(X\beta)}$</i>	<i>Tỉ lệ tái phát sớm (%)</i>
1	(-)	(-)	(-)	0	1,00	21,6
2	(-)	(-)	(+)	0,9361	2,55	46,23
3	(-)	(+)	(-)	0,8713	2,39	44,1
4	(+)	(-)	(-)	0,868	2,3821	43,99
5	(-)	(+)	(+)	1,8074	6,0946	77,31
6	(+)	(-)	(+)	1,8041	6,0745	77,2
7	(+)	(+)	(-)	1,7393	5,6934	74,98
8	(+)	(+)	(+)	2,6754	14,518	97,08

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy:

Mô hình hồi quy được xây dựng với ba biến độc lập bao gồm: đa u, kiểu hình LR-M và sự hiện diện của động mạch trong u. Kết quả phân tích cho thấy mô hình có khả năng phân tầng nguy cơ tái phát sớm rất rõ rệt.

Cụ thể:

- Nhóm UTBMTBG không mang bất kỳ yếu tố nguy cơ nào (cả ba biến đều bằng 0) có tỉ lệ tái phát sớm là 21,6% (HR = 1,0), được sử dụng làm nhóm tham chiếu.
- Nhóm UTBMTBG có một yếu tố nguy cơ, nguy cơ HR dao động từ 2,3–2,5, tương ứng tỉ lệ tái phát sớm khoảng 44–46%.
- Nhóm UTBMTBG có hai yếu tố nguy cơ, nguy cơ HR tăng vọt từ 5,7–6,1, tương ứng với tỉ lệ tái phát sớm khoảng 75–77%.
- Đáng chú ý, nhóm UTBMTBG mang đầy đủ cả ba yếu tố có nguy cơ tái phát sớm cao vượt trội, 97%, với HR lên tới 14,5, nguy cơ gấp 14,5 lần so với nguy cơ nền tham chiếu.

Như vậy, UTBMTBG có 0, 1, 2 hay 3 biểu hiện đặc điểm gồm đa u, kiểu hình LR-M và sự hiện diện của động mạch trong u sẽ có tỉ lệ dự đoán tái phát sớm lần lượt 21,6%, 44–46%, 75–77% và 97%. Để dễ áp dụng trong thực hành chúng tôi đề nghị làm tròn các số tỉ lệ theo bội số của 5 giúp dễ ghi nhớ hơn, lần lượt là 20%, 45%, 75% và 95%.

Đánh giá hiệu năng của mô hình với chỉ số Harrell:

Chỉ số Harrell = 0,742: Mô hình có khả năng phân biệt tốt nguy cơ tái phát sớm, dự đoán đúng thứ tự trong 74% trường hợp.

5. BÀN LUẬN

a. Mẫu nghiên cứu

Chúng tôi thu thập được 282 NB thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu trong thời gian 4 năm rưỡi. NB được cắt gan trễ nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là ngày 30/6/2022 và thời điểm kết thúc việc theo dõi là ngày 30/10/2024, nên chúng tôi đảm bảo các trường hợp được theo dõi ít nhất 2 năm sau phẫu thuật.

Nghiên cứu của chúng tôi không giới hạn ở NB UTBMTBG đơn độc, thuộc giai đoạn BCLC nào, có yếu tố nguy cơ của UTBMTBG hay không để phù hợp với chỉ định cắt gan mở rộng trong thực tế thực hành lâm sàng

b. Tỷ lệ tái phát sớm

Tỷ lệ tái phát sớm trong nghiên cứu của chúng tôi là 39,4% với thời gian tái phát sớm nhất là 1 tháng và theo dõi lâu nhất là 66 tháng.

Tỷ lệ tái phát sớm khác nhau ở các nghiên cứu do cách chọn mẫu khác nhau, tùy thuộc vào cách thiết kế nghiên cứu. Tỷ lệ tái phát sớm theo nghiên cứu của tác giả Hu, tác giả Jiang, tác giả An, tác giả Cha lần lượt là 45,9%, 33,7%, 32,1%, 19,9%. Tỷ lệ tái phát sớm trong nghiên cứu của chúng tôi là 39,4%, nằm trong khoảng giữa của các nghiên cứu trên. Sự khác biệt này là do định nghĩa tái phát sớm theo nghiên cứu của chúng tôi không bao gồm di căn ngoài gan như các nghiên cứu trên. Ngoài ra, giai đoạn u của mẫu nghiên cứu cũng làm thay đổi tỷ lệ tái phát. Mẫu trong nghiên cứu của tác giả Hu là các trường hợp UTBMTBG được điều trị triệt căn bằng phẫu thuật hoặc đốt sóng cao tần, nhưng

nghiên cứu này không mô tả giai đoạn u được điều trị. Các trường hợp trong nghiên cứu của Jiang là UTBMTBG thuộc giai đoạn BCLC 0, A, B và có thể phẫu thuật cắt gan triệt căn. Mẫu trong nghiên cứu của tác giả An và Cha là các trường hợp UTBMTBG đơn độc, có thể cắt gan theo đúng hướng dẫn của BCLC. Tất cả nghiên cứu trên đều không thu nhận UTBMTBG xâm lấn tĩnh mạch cửa đại thể, thuộc BCLC giai đoạn C. Trong khi đó, nghiên cứu của chúng tôi không loại trừ các trường hợp UTBMTBG xâm lấn tĩnh mạch cửa đại thể và không quan tâm giai đoạn BCLC khi lựa chọn NB mà chỉ cần NB có thể cắt gan triệt căn theo chỉ định của hội chẩn u gan đa chuyên ngành, thực hành theo hướng dẫn điều trị của các nước Châu Á. Vì vậy, giai đoạn bệnh trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi thuộc giai đoạn tiến triển hơn các nghiên cứu khác, cụ thể, chúng tôi có 12,9% trường hợp thuộc BCLC giai đoạn C.

Tỉ lệ tái phát sớm của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của Võ Duy Thuận, chiếm tỉ lệ 46,2%. Mẫu nghiên cứu của tác giả này là các trường hợp UTBMTBG thuộc Child-Pugh A, không xâm lấn tĩnh mạch cửa và được cắt gan điều trị triệt căn.

c. Đặc điểm dự đoán tái phát sớm (phân tích đa biến)

Với quan điểm đánh giá tính dự đoán tái phát sớm của các thông tin sẵn có và thông dụng, để hướng đến tính khả thi và dễ tiếp cận trong điều kiện y tế Việt Nam, chúng tôi chỉ xét các yếu tố được nêu trong hướng dẫn điều trị của Bộ Y tế, không yêu cầu thêm điều kiện hay yếu tố nào khác.

Phân tích đơn biến cho thấy có 12 biến số có liên quan đến tái phát sớm. Số lượng mẫu của chúng tôi đủ để phân tích hồi quy đa biến, tìm mối tương quan giữa 12 biến số và tái phát sớm mà không phải lược bỏ bớt biến số. Vì vậy, chúng tôi đưa toàn bộ 12 yếu tố có liên quan tái phát sớm vào phân tích đa biến. Sau cùng, chúng tôi nhận thấy 3 trong 12 biến số có khả năng dự đoán tái phát sớm độc lập.

Dựa vào đường cong Kaplan-Meier của 3 dấu hiệu có tính dự đoán tái phát sớm, chúng tôi cũng nhận thấy dù có sự khác biệt về mốc thời gian có sự khác biệt rõ ràng về số trường hợp tái phát sớm theo từng dấu hiệu, thì sự xuất hiện của tái phát sớm rõ nhất, chiếm khoảng 50% số ca tái phát sớm, đều ghi nhận trong khoảng 200-400 ngày sau phẫu thuật, gợi ý lịch theo dõi sau phẫu thuật ở những người bệnh UTBMTBG có nguy cơ tái phát sớm cao.

Về tính sẵn có, chúng tôi nhận thấy, cả 3 dấu hiệu đa u, kiểu hình LR-M và sự hiện diện của động mạch trong u đều có thể được ghi nhận trên hình ảnh đã có của NB, được thực hiện cho mục đích chẩn đoán và xếp giai đoạn, mà không đòi hỏi phải thực hiện lại hay thêm một phương tiện hình ảnh khác. Trong đó, dấu hiệu đa u và kiểu hình LR-M là những dấu hiệu có tiêu chuẩn rõ ràng và dễ dàng đồng thuận nhờ định nghĩa và tiêu chuẩn chẩn đoán từ AASLD.

Về độ mạnh trong dự đoán độc lập, cả 3 dấu hiệu đều có tính dự đoán tái phát sớm mạnh mẽ với tỉ số rủi ro là 2,5 lần.

Về giá trị chẩn đoán và tính ứng dụng, độ nhạy thấp do tần suất xuất hiện thấp của dấu hiệu đa u và kiểu hình LR-M không

làm ảnh hưởng đến độ mạnh trong dự đoán nhưng sẽ ảnh hưởng đến giá trị ứng dụng của các dấu hiệu này trong thực hành. Vì vậy, để nâng cao tính chính xác cũng như hiệu quả của việc dự đoán tái phát sớm, chúng tôi nghĩ rằng nên kết hợp cả 3 dấu hiệu.

d. Mô hình dự đoán tái phát sớm

Tỉ lệ tái phát sớm khi UTBMTBG có 0, 1, 2 hoặc 3 dấu hiệu trong 3 dấu hiệu có tính dự đoán tái phát sớm lần lượt khoảng 20%, 45%, 75% và 95%. Chỉ số Harrell $> 0,7$ cho thấy đây là mô hình có giá trị phân tầng nguy cơ tái phát sớm tốt.

Tỉ lệ tăng dần cho thấy mô hình có khả năng phân tầng tốt nguy cơ tái phát sớm. Mỗi yếu tố nguy cơ làm tăng HR từ 2,3 đến 2,5 lần nhưng khi tổng hợp lại các yếu tố có tính cộng hưởng mạnh trong dự đoán tái phát sớm, phản ánh giá trị tiên lượng tốt của mô hình.

Một UTBMTBG không có dấu hiệu dự đoán tái phát sớm nào thì tỉ lệ tái phát sớm là khoảng 20%, thấp hơn tỉ lệ tái phát chung của nghiên cứu là 39,4%. Điều này cho thấy rằng mô hình dự đoán có khả năng phân tầng nguy cơ rõ rệt. Một UTBMTBG có cả 3 yếu tố dự đoán tái phát sớm là nhóm nguy cơ rất cao, gần như chắc chắn sẽ tái phát sớm, có khả năng nên xem xét điều trị thay thế hoặc bắc cầu trước khi phẫu thuật.

Chúng tôi cho rằng một mô hình dự đoán tốt ngoài khả năng phân tầng rõ ràng còn phải đơn giản và dễ áp dụng trong thực hành. Với 3 yếu tố hình ảnh có độ đồng thuận cao trong lý giải hình ảnh nhờ có tiêu chuẩn rõ ràng, có thể thu thập trên cả hình CLVT hoặc CHT và mô hình hóa giúp đơn giản phương trình dự

đoán tái phát với 4 mốc tỉ lệ 20, 45, 75 và 95% sẽ là mô hình đơn giản, dễ nhớ và dễ áp dụng trong dự đoán tái phát sớm. Từ đó, mô hình có thể hỗ trợ hiệu quả trong việc phân tầng nguy cơ tái phát của NB, từ đó định hướng quyết định điều trị cá thể hóa.

e. Hạn chế của nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi có một số hạn chế.

Thứ nhất, đây là nghiên cứu hồi cứu nên một số thông tin không đầy đủ và chủ động. Tuy nhiên, do cơ sở nghiên cứu của chúng tôi đã có quy trình chẩn đoán, theo dõi NB UTBMTBG sau cắt gan rõ ràng và thống nhất; hồ sơ bệnh án và hình ảnh được lưu trữ bằng bệnh án điện tử, nên các số liệu cần thiết khá đầy đủ và có thể tái lập lại.

Thứ hai, nghiên cứu đánh giá các dấu hiệu hình ảnh ghi nhận trên cả hai phương tiện là CLVT và CHT, có khả năng dẫn đến không đồng nhất trong giá trị chẩn đoán của từng dấu hiệu. Tuy nhiên, các phương tiện được xem có vai trò như nhau theo các hướng dẫn hiện tại và mục tiêu từ đầu của nghiên cứu là sử dụng các thông tin sẵn có của NB. Do đó, việc nghiên cứu chung các phương tiện là phù hợp với tình hình y tế tại Việt Nam và giúp dễ dàng ứng dụng kết quả nghiên cứu vào thực hành. Ngoài ra, cơ sở việc đánh giá chung các dấu hiệu hình ảnh đã được trình bày ở phần phương tiện chẩn đoán hình ảnh chương tổng quan.

Thứ ba, mặc dù mô hình dự đoán có chỉ số Harrell là 0,742 cho thấy mô hình có khả năng phân biệt tốt nhưng kết quả nghiên cứu chưa được kiểm định trong và ngoài.

Thứ tư, chúng tôi chưa so sánh các dấu hiệu mang tính dự đoán phân nhóm bệnh học, độ mô học, xâm lấn vi mạch với kết quả GPB. Việc đòi hỏi có các thông tin trên trước điều trị là không khả thi, vì vậy, chúng tôi cho rằng hạn chế này có thể xem là phù hợp với thực hành lâm sàng.

Cuối cùng, chúng tôi chưa cho biết cách xử trí và kết quả chung cuộc của các trường hợp tái phát sớm. Chúng tôi nghĩ rằng, các hạn chế này sẽ đặt ra các câu hỏi nghiên cứu tiếp theo.

KẾT LUẬN

Phân tích đoàn hệ hồi cứu 282 trường hợp UTBMTBG được phẫu thuật cắt gan triệt căn theo giải phẫu, trong thời gian từ 01/01/2018 đến 30/6/2022, tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, theo dõi cho đến ngày 30/10/2024 hoặc cho tới khi tái phát sớm, chúng tôi đã trả lời được câu hỏi nghiên cứu được đặt ra như sau:

1. Tỷ lệ tái phát trong gan sớm sau cắt gan theo giải phẫu điều trị UTBMTBG là 39,4%. Đây là tỷ lệ tái phát sớm chung của UTBMTBG ở tất cả các giai đoạn BCLC còn có thể cắt gan theo giải phẫu để điều trị triệt căn được theo APASL.

2. Các dấu hiệu trước phẫu thuật có liên quan tái phát sớm sau phẫu thuật cắt gan theo giải phẫu, điều trị UTBMTBG bao gồm 12 dấu hiệu là phân nhóm Child-Pugh B, giai đoạn BCLC C, kích thước $u \geq 5$ cm, đa u, hình thái u không đều, thái thuốc không viên, kiểu hình LI-RADS M, động mạch trong u, hoại tử trong u, bất thuốc kiểu quầng quanh u, xâm lấn tĩnh mạch cửa và xâm lấn đường mật.

Ba dấu hiệu có khả năng dự đoán tái phát sớm trước khi cắt gan triệt căn bao gồm: đa u, kiểu hình LI-RADS M và hiện diện động mạch trong u với HR và độ chính xác tương đương nhau, lần lượt là 2,4, 2,5, 2,4 và 67,4%, 65,9%, 66,3%.

Từ nghiên cứu, chúng tôi đã tạo ra mô hình dự đoán tái phát sớm dựa vào các thông tin sẵn có trước phẫu thuật, giúp phân tầng nguy cơ tái phát sớm hiệu quả, với hiệu năng mô hình đạt 74%. Để dễ dàng sử dụng, chúng tôi đã mô hình hóa phương trình dự đoán. Theo đó, sự hiện diện cùng lúc các đặc điểm hình ảnh (đa u, kiểu hình LI-RADS M và hiện diện động mạch trong u) trên một UTBMTBG có tính cộng hưởng mạnh trong dự đoán tái phát sớm. Tỷ lệ tái phát sớm tăng dần khi hiện diện 1, 2 và 3 yếu tố dự đoán lần lượt là 45%, 75% và 95%. Tỷ lệ tăng dần cho thấy mô hình có khả năng phân tầng tốt nguy cơ tái phát sớm.

KIẾN NGHỊ

Dựa vào các kết quả thu được, chúng tôi thấy rằng các dấu hiệu sẵn có trước phẫu thuật có khả năng dự đoán tái phát sớm, qua đó giúp phân tầng nguy cơ tái phát sớm và cá thể hóa chiến lược điều trị cũng như kế hoạch theo dõi sau điều trị mà không đòi hỏi phải làm thêm khảo sát nào. Các thông tin như số lượng u, kiểu hình LI-RADS M và hiện diện động mạch trong u có định nghĩa rõ ràng và hoàn toàn có thể thu thập trên hình ảnh. Do đó, chúng tôi kiến nghị rằng, ngoài mục đích chẩn đoán và đánh giá giai đoạn, các thông tin từ hình ảnh không xâm lấn trước phẫu thuật nên được khai thác thêm cho mục đích dự đoán tái phát sớm sau điều trị.