

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng là một trong những loại ung thư phổ biến ở nước ta cũng như các nước khác trên thế giới. Do đặc điểm giải phẫu, hệ thống tĩnh mạch của đại trực tràng đổ về gan, nên tỷ lệ di căn gan của UTĐTT là rất cao. Ước tính có 20-25% bệnh nhân UTĐTT được phát hiện di căn gan cùng với thời điểm chẩn đoán u nguyên phát và cũng khoảng 20-30% số trường hợp tiến triển di căn gan trong vòng 3 năm sau điều trị triệt căn ban đầu. Phẫu thuật là phương pháp điều trị tối ưu nhưng chỉ áp dụng được cho khoảng 20% số bệnh nhân khi mà các di căn còn khu trú. Đối với bệnh nhân (BN) di căn gan không còn khả năng phẫu thuật triệt căn, thì hóa chất toàn thân là điều trị tiêu chuẩn. Trong đó FOLFOX4 và FOLFIRI là những phác đồ được sử dụng rộng rãi. Đốt nhiệt sóng cao tần (ĐNSCT) qua da dưới hướng dẫn của siêu âm là một phương pháp phá hủy khối u tại chỗ bằng nhiệt ít xâm lấn đang được nghiên cứu và ứng dụng trong điều trị di căn gan từ UTĐTT ở nhiều nước trên thế giới. Kết hợp ĐNSCT với hóa chất toàn thân là một trong những phương pháp điều trị đa mô thức, phối hợp điều trị tại chỗ và toàn thân. Ở nước ta hiện nay, đã có nhiều nghiên cứu ứng dụng ĐNSCT điều trị ung thư gan nguyên phát. Tuy nhiên, chưa có một công trình nghiên cứu nào về hiệu quả cũng như tính an toàn của ĐNSCT kết hợp với hóa chất toàn thân cho di căn gan trong UTĐTT.

Mục tiêu:

1. Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân di căn gan trong ung thư đại trực tràng.
2. Đánh giá kết quả đốt nhiệt sóng cao tần kết hợp hóa chất toàn thân ở các bệnh nhân di căn gan trong ung thư đại trực tràng.

ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Đây là một nghiên cứu ứng dụng phương pháp mới trong điều trị di căn gan trong ung thư đại trực tràng ở nước ta. Kết quả nghiên cứu cho thấy: phương pháp có kết quả tốt và an toàn, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn khối u 73,5%, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình đạt $36,77 \pm 2,86$ tháng và thời gian sống thêm không tiến triển trung bình đạt $14,21 \pm 1,34$ tháng. Hội chứng sau đốt nhiệt chủ yếu ở mức độ nhẹ và diễn biến trung bình 1-2 ngày sau can thiệp. Tỷ lệ biến chứng thấp (4,8%) và không có BN tử vong liên quan đến can thiệp.

CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án có 122 trang, gồm: đặt vấn đề và mục tiêu nghiên cứu (2 trang), tổng quan (36 trang), đối tượng và phương pháp nghiên cứu (17 trang), kết quả nghiên cứu (36 trang), bàn luận (27 trang), kết luận (2 trang) và kiến nghị (1 trang). Luận án có 20 bảng, 20 biểu đồ, 21 mục hình ảnh, 126 tài liệu tham khảo, trong đó 11 tài liệu tiếng Việt và 115 tài liệu tiếng Anh.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Dịch tễ học UTĐTT trên thế giới và Việt Nam

UTĐTT là một trong những loại ung thư thường gặp nhất trên thế giới. Tỷ lệ mắc khác nhau giữa các khu vực, UTĐTT mắc cao ở các nước phát triển. Theo GLOBOCAN năm 2012, trên toàn thế giới có khoảng 1.306.056 trường hợp mới mắc, chiếm khoảng 10% tổng số các bệnh lý ung thư. Ở nước ta UTĐTT hàng thứ 6, với số mới mắc khoảng 8.700 người và tử vong cũng khoảng 5.900 người.

1.2. Lâm sàng và những tiến bộ trong cận lâm sàng chẩn đoán ung thư đại trực tràng hiện nay

1.2.1. Lâm sàng ung thư đại trực tràng

Ung thư đại trực tràng giai đoạn sớm thường không có triệu chứng, các triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu, xuất hiện khi bệnh đã tiến triển và thay đổi theo vị trí của khối u.

- Triệu chứng toàn thân: mệt mỏi, chán ăn, gầy sút cân.

- Triệu chứng cơ năng: đau bụng, đầy bụng, đi ngoài nhiều lần, phân dẹt, cảm giác đi ngoài không hết phân, đi ngoài phân đen hoặc phân lẫn máu.

- Triệu chứng thực thể: khám bụng có thể sờ thấy khối u trong ổ bụng, thăm trực tràng có máu, sờ thấy hạch to.

- Triệu chứng do di căn của ung thư.
+ Di căn gan: đau hạ sườn phải, đầy bụng, khó tiêu, vàng da, sờ thấy khối u vùng gan.

+ Di căn phổi: ho, ho ra máu, khó thở, đau ngực.

1.2.2. Những tiến bộ trong cận lâm sàng chẩn đoán ung thư đại trực tràng.

1.2.2.1. Nội soi đại trực tràng ống mềm

Đây là phương pháp có giá trị cao trong chẩn đoán khối u ĐTT. Qua nội soi cho phép quan sát trực tiếp tổn thương, xác định được hình dạng, vị trí, kích thước khối u. Nội soi không những phát hiện UTĐTT ở giai đoạn sớm, làm sinh thiết để chẩn đoán xác định về mặt giải phẫu bệnh mà còn có thể thăm dò được toàn bộ đại tràng để phát hiện các tổn thương phối hợp.

1.2.2.2. Chụp cắt lớp vi tính đa dãy

Chụp cắt lớp vi tính (CLVT) ổ bụng, tiểu khung và lồng ngực để đánh giá tình trạng di căn hạch tại vùng và di căn xa là cần thiết. Hiện nay chụp CLVT đa dãy 3 thì được coi là kỹ thuật chuẩn trong chẩn đoán di căn gan. Hình ảnh điển hình của UTĐTT di căn gan là ngấm thuốc cản quang thì động mạch, thải trừ thuốc nhanh ở thì tĩnh mạch cửa và thì muộn.

1.2.2.3. Chụp cộng hưởng từ

Chụp cộng hưởng từ có độ nhạy cao hơn CLVT về phát hiện di căn gan, di căn hệ thần kinh trung ương và có khả năng đánh giá tốt hơn về mức độ xâm lấn của khối u trực tràng. Hình ảnh di căn gan trong UTĐTT giảm tín hiệu trên xung T1 và tăng tín hiệu trên xung T2. Sau khi tiêm chất đối quang từ các tổn thương di căn được phát hiện tốt hơn ở thì tĩnh mạch cửa, biểu hiện là vùng giảm cường độ tín hiệu so với nhu mô gan lành xung quanh, tăng cường độ tín hiệu vùng viền ở thì động mạch.

1.2.2.4. Chụp PET/CT

Chụp cắt lớp vi tính phát xạ positron (PET/CT) cũng là một phương pháp có giá trị trong chẩn đoán UTĐTT, đặc biệt là đánh giá sự lan tràn của bệnh.

1.3. Điều trị di căn gan trong ung thư đại trực tràng

1.3.1. Điều trị di căn gan trong ung thư đại trực tràng có khả năng phẫu thuật triệt căn.

Hiện nay, các bệnh nhân UTĐTT di căn gan đều nên được xem xét phẫu thuật cắt bỏ dựa trên cấu trúc giải phẫu, tình trạng toàn thân và sự đảm bảo chức năng gan trước khi chọn lựa các phương pháp điều trị khác. Các báo cáo cho thấy thời gian sống thêm ngày càng được cải thiện. Một phân tích hậu kiểm gần đây đã báo cáo tỷ lệ sống thêm 5 năm là 38% ở những BN được phẫu thuật cắt bỏ di căn gan. Trong trường hợp di căn gan được phát hiện đồng thời với khối u nguyên phát, phẫu thuật cắt bỏ khối u nguyên phát và di căn gan có thể thực hiện ở một thì hoặc hai thì khác nhau. Các phương thức phẫu thuật một thì cắt bỏ cả khối u nguyên phát và di căn, phẫu thuật khối u nguyên phát trước hoặc cắt bỏ di căn gan trước không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong và kết quả sống thêm. Tuy nhiên, phẫu thuật di căn gan trước khối u nguyên phát sau đó điều trị hóa chất hỗ trợ đang được chấp nhận phổ biến hiện nay.

1.3.2. Điều trị di căn gan trong ung thư đại trực tràng không còn khả năng phẫu thuật triệt căn.

1.3.2.1. Tiến bộ trong điều trị hóa chất

Trong vòng 40 năm qua, đã có rất nhiều tiến bộ trong hóa trị ung thư đại trực tràng di căn. Thời kỳ đầu, fluorouracil là hóa chất duy nhất hiệu quả trong ung thư đại trực tràng, thời gian sống thêm chỉ đạt được 8-11 tháng. Ngày nay với các thuốc mới ra đời, thời gian sống thêm kéo dài gấp đôi, nhiều bệnh nhân sống trên 2 năm. Hiện nay, hác đờ FOLFOX và FOLFIRI đang được áp dụng phổ biến cho các bệnh nhân UTĐTT giai đoạn di căn.

1.3.2.1 Các phương pháp tiêu hủy khối u qua da

Tiêu hủy khối u tại chỗ là phương pháp điều trị đang được nghiên cứu và ứng dụng cho UTĐTT di căn gan không phù hợp với phẫu thuật ở nhiều nước trên thế giới. Các phương pháp hiện nay đang áp dụng là tiêm ethanol qua da, đốt nhiệt sóng cao tần, siêu âm hội tụ cường độ cao, phá hủy bằng vi sóng hoặc bằng laser... trong đó DNSCT là phương pháp được áp dụng rộng rãi nhất.

Tỷ lệ tai biến, biến chứng của ĐNSCT trên lâm sàng là rất thấp, nhất là đối với những trường hợp can thiệp qua da, chỉ khoảng 2-6%. Tỷ lệ tử vong liên quan đến can thiệp dưới 0,5%. Các biến chứng tại gan gồm: suy chức năng gan, áp xe gan 1,1%, chảy máu trong ổ bụng 1,6%, tổn thương đường mật 1%, reo rắc tế bào ung thư trên đường đi của kim. Các biến chứng ngoài gan gồm: thủng ống tiêu hóa, tràn dịch, tràn khí màng phổi, huyết khối tĩnh mạch, bỏng da tại vị trí đặt tấm điện cực. Hội chứng sau ĐNSCT bao gồm nhóm triệu chứng đau vùng gan, sốt, nôn gây ra bởi hiện tượng hoại tử khối u. Mức độ nặng nhẹ của hội chứng này phụ thuộc vào thể tích u bị hoại tử.

1.3.2.2. Các phương pháp can thiệp qua đường động mạch

Tắc mạch hóa chất, hóa chất động mạch gan, đã được chấp nhận như là là phương pháp điều trị tạm thời cho các trường hợp di căn gan từ UTĐTT không còn chỉ định phẫu thuật, với hiệu quả lâm sàng đã được chứng minh là kiểm soát được sự phát triển của khối u và kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân. Gần đây, tắc mạch kết hợp xạ trị chiếu trong xạ trị đang được áp dụng ở nhiều trung tâm trên thế giới.

1.3.2.3. Điều trị di căn gan trong ung thư đại trực tràng bằng phương pháp đốt nhiệt sóng cao tần kết hợp hóa chất toàn thân.

ĐNSCT ngày càng được áp dụng một cách rộng rãi cho UTĐTT di căn gan không còn chỉ định phẫu thuật với tỷ lệ sống thêm tại thời điểm 5 năm đạt tới 18-40%. Trên thực tế, tỷ lệ tái phát và di căn vị trí mới còn khá cao, mà nguyên nhân là do các vi di căn và sự phá hủy khối u chưa triệt để. Hóa chất toàn thân được coi là phương pháp điều trị tiêu chuẩn cho bệnh nhân UTĐTT giai đoạn di căn. Kết hợp ĐNSCT trước, tiếp theo là hóa chất toàn thân là một trong những phương pháp phối hợp điều trị đa mô thức. Vai trò của hoá chất là diệt phần khối u còn sót lại sau ĐNSCT và các vi di căn. Đây là cơ sở khoa học cho việc kết hợp ĐNSCT với hóa chất toàn thân với mục đích bổ sung để khắc phục các nhược điểm của từng phương pháp khi áp dụng đơn lẻ. Cho tới nay, chưa có bằng chứng về lợi ích sống thêm ở nhóm BN đã có di căn ngoài gan. Do vậy, khuyến cáo của phương pháp điều trị này là chỉ nên áp dụng trên những trường hợp UTĐTT di căn gan nhưng chưa có di căn ngoài gan.

Chương 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Gồm 61 bệnh nhân UTĐTT đã được phẫu thuật khối u nguyên phát, có di căn gan ngay từ đầu hoặc tái phát di căn gan, được điều trị ĐNSCT kết hợp với hóa chất phác đồ FOLFOX4 hoặc FOLFIRI tại Bệnh viện Trung Ương Quân đội 108. Thời gian nghiên cứu từ tháng 9/2012 đến năm 06/2017.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Các bệnh nhân UTĐTT đã được phẫu thuật triệt căn trước đó, nay tái phát di căn gan.
- Các bệnh nhân UTĐTT, có di căn gan ngay từ đầu, đã được phẫu thuật khối u nguyên phát, không phẫu thuật được di căn gan.
- Có chẩn đoán xác định di căn gan từ UTĐTT bằng mô bệnh học.
- Không có di căn ngoài gan.
- Không có chỉ định phẫu thuật (do di căn gan đa ổ, kích thước u gan lớn, vị trí trung tâm và/hoặc do tình trạng toàn thân không cho phép phẫu thuật).
- Có tổng số không quá 5 tổn thương di căn gan
- Đường kính lớn nhất của di căn gan không quá 5 cm
- Chỉ số thể trạng cơ thể ECOG \leq 1
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Các BN đã được điều trị bằng các phương pháp can thiệp gan trước đó.
- Có bệnh nặng kết hợp: suy tim, suy thận, đặt máy tạo nhịp, sten động mạch hoặc bệnh nhân quá già yếu, phụ nữ có thai.
- Các BN có rối loạn đông máu: tỉ lệ prothombin < 60%, tiểu cầu < 50 G/L.
- Các bệnh nhân không theo dõi được.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu tiền cứu, can thiệp không đối chứng, có theo dõi dọc.

2.2.2. Phương tiện nghiên cứu

Hệ thống máy ĐNSCT The New Cool-tip RF Ablation System E Series của hãng Covidien. Các máy móc xét nghiệm, các phương tiện chẩn đoán hình ảnh hiện đại được sử dụng thường quy tại Bệnh viện. Hóa chất Oxaliplatin, 5-Fluorouracil, Calciumfolinat, (Ebewe Pharma, Áo), Campto 100mg, 40 mg (Pfizer Pharma, Australia).

2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.4.1. Chuẩn bị bệnh nhân: Thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng.

* Cận lâm sàng:

- Xét nghiệm máu thường quy (công thức máu, sinh hóa, miễn dịch).
- Chẩn đoán hình ảnh: chụp CLVT đa dãy ổ bụng, lồng ngực.

* BN được giải thích về phương pháp điều trị, viết giấy cam đoan.

2.2.4.2 Tiến hành kỹ thuật: theo các bước cơ bản của quy trình kỹ thuật ĐNSCT.

2.2.4.3. Theo dõi sau can thiệp:

* Theo dõi hội chứng sau ĐNSCT

* Theo dõi các biến chứng của can thiệp

* Tại thời điểm 1 tháng sau can thiệp, các bệnh nhân được chụp CLVT gan 3 thì. Đánh giá đáp ứng theo hướng dẫn của hội đồng quang can thiệp quốc tế (the International Working Group on Image-guided Tumor Ablation)

2.2.4.4. Điều trị hóa chất toàn thân sau ĐNSCT 2 tuần, khi các tác dụng phụ của đốt nhiệt sóng cao tần đã bình phục.

- Các bệnh nhân chưa được hóa trị, và một số trường hợp đã điều trị hỗ trợ bằng 5-fluorouracil và canxiumfolinat nay tái phát thì được lựa chọn phác đồ FOLFOX4 12 chu kỳ.

+ Phác đồ FOLFOX 4

Oxaliplatin 85mg/m ²	truyền tĩnh mạch ngày 1.
Canxiumfolinat 200 mg/ m ²	truyền tĩnh mạch ngày 1, 2.
5-fluorouracil 400 mg/ m ²	truyền tĩnh mạch nhanh ngày 1, 2.
5-fluorouracil 600 mg/ m ²	truyền tĩnh mạch 22 giờ ngày 1, 2.

Chu kỳ 14 ngày

- Các bệnh nhân đã điều trị hóa chất hỗ trợ bằng phác đồ FOLFOX4, nay tái phát thì được lựa chọn bước 2 theo phác đồ FOLFIRI 12 chu kỳ.

+ Phác đồ FOLFIRI

Irinotecan 180 mg/ m ²	truyền tĩnh mạch ngày 1.
Canxiumfolinat 400 mg/ m ²	truyền tĩnh mạch ngày 1.
5-fluorouracil 400 mg/ m ²	truyền tĩnh mạch nhanh ngày 1.
5-fluorouracil 2400 mg/ m ²	truyền tĩnh mạch trong 48 giờ.

Chu kỳ 14 ngày

- Theo dõi tình trạng toàn thân, chức năng tạo máu, gan, thận trước và sau mỗi chu kỳ hóa chất.

- Tại thời điểm 3 và 6 tháng, là thời điểm kết thúc 6 và 12 chu kỳ hóa chất, các BN được chụp CLVT ổ bụng, lồng ngực để đánh giá đáp ứng, theo dõi tái phát. Các trường hợp không đạt đáp ứng hoàn toàn sau ĐNSCT 1 tháng, phần khối u còn sót lại được đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn đáp ứng khối u rắn (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors-RECIST 1.1*)

2.2.4.5. Theo dõi sau khi hoàn tất ĐNSCT và 12 chu kỳ hóa chất

- Theo dõi định kỳ mỗi 3 tháng: khám lâm sàng, xét nghiệm CEA, x quang tim phổi, chụp CLVT ổ bụng để đánh giá tái phát tại gan và ngoài gan.

- Những trường hợp bệnh tiến triển, tái phát được điều trị các bước tiếp theo, dựa trên các hướng dẫn đồng thuận của Việt Nam và quốc tế nếu tình trạng toàn thân cho phép, chỉ số ECOG ≤2. Những bệnh nhân quá yếu, chỉ số ECOG > 2 được điều trị chăm sóc giảm nhẹ.

2.3. Các chỉ tiêu nghiên cứu

2.3.1. Các thông số lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân trước điều trị

* Lâm sàng:

- Tuổi: chia thành 3 nhóm: < 40 tuổi, 41-60 tuổi và > 60 tuổi.
- Giới: nam/nữ.
- Vị trí của ung thư nguyên phát: ung thư trực tràng hay đại tràng.
- Đặc điểm di căn gan: cùng thời điểm chẩn đoán ung thư nguyên phát hoặc bệnh đã được điều trị triệt căn trước đó, nay tái phát di căn gan.

- Các phương pháp đã điều trị trước khi vào nghiên cứu.
- Điều trị hóa chất bước 1 hay bước 2.
- Triệu chứng cơ năng: đau bụng, sốt, gầy sút cân, chán ăn, rối loạn tiêu hoá...

- Triệu chứng thực thể: đi ngoài ra máu, u vùng bụng, gan to...
- Tổng trạng bệnh nhân theo chỉ số ECOG

** Các xét nghiệm cận lâm sàng:*

- Hồng cầu, huyết sắc tố, bạch cầu, tiểu cầu.
- Xét nghiệm chức năng đông máu: prothrombin, APTT.
- Xét nghiệm sinh hóa: GOT và GPT, ure, creatinin, bilirubin toàn phần và trực tiếp, protein, albumin huyết thanh.
- Xét nghiệm định lượng CEA trước điều trị, chia làm ba nhóm: bình thường (≤ 5 IU/ml), tăng (5 -30UI/ml) và tăng cao (>30 ng/ml).

** Các thông số khối u dựa trên hình ảnh chụp CLVT:*

- Số lượng u
- Vị trí di căn: thùy phải, thùy trái, cả hai thùy.
- Kích thước khối u: đường kính lớn nhất của khối u.

2.3.2. Các thông số về kỹ thuật can thiệp và tác dụng không mong muốn, tai biến, biến chứng.

- Số lần can thiệp DNSCT
- Thời gian DNSCT: thời gian đốt/lần, thời gian đốt theo kích thước u
- Kim điện cực sử dụng: loại kim, số kim.
- Tác dụng không mong muốn và biến chứng sau can thiệp, được đánh giá theo hướng dẫn của hội đồng quang can thiệp quốc tế (the International Working Group on Image-guided Tumor Ablation).
 - + Đau vùng gan: đánh giá mức độ đau nhẹ, vừa, nặng bằng thang điểm đánh giá đau quốc tế. Thang điểm này dựa trên sự tự đánh giá mức độ đau của bệnh nhân và được chia từ 0 đến 10 điểm: đau nhẹ; 0-3 điểm, đau vừa; 4-7 điểm, đau nặng; 8-10 điểm.
 - + Mức độ sốt: nhẹ; 37-38°C, vừa; 38,1-39°C, nặng > 39 °C.
 - + Nôn: nhẹ ≤ 2 lần/ngày, trung bình 3-6 lần/ngày, nặng > 6 lần/ngày.

- + Tràn dịch-khí màng phổi: dựa vào lâm sàng, x quang, chụp CLVT.
- + Chảy máu trong ổ bụng: lâm sàng, siêu âm, xét nghiệm huyết học.

- + Các biến chứng: thủng ruột, viêm phúc mạc, viêm túi mật cấp, tổn thương đường mật: dựa vào lâm sàng, siêu âm, x quang ổ bụng, chụp CLVT.

- + Suy chức năng gan: lâm sàng, xét nghiệm đánh giá chức năng gan.

- + Các biến chứng muộn sau DNSCT: áp xe gan, gieo rắc tế bào ung thư trên đường chọc kim, dựa vào lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh.

- + Tử vong liên quan đến kỹ thuật can thiệp: tử vong trong vòng 1 tháng đầu tiên do bất kể nguyên nhân gì.

2.3.3. Các thông số về độc tính do điều trị hóa chất

Trước và sau mỗi chu kỳ hóa trị, BN được khám lâm sàng, xét nghiệm để đánh giá độc tính, tác dụng không mong muốn của hóa chất (theo tiêu chuẩn của WHO).

- + Độc tính trên hệ tạo huyết: dựa vào các chỉ số: hồng cầu, huyết sắc tố, bạch cầu, tiểu cầu.

- + Độc tính trên gan, thận: được đánh giá qua xét nghiệm sinh hóa máu ure, creatinin, GOT, GPT.

- + Độc tính trên hệ tiêu hóa: được đánh giá dựa trên mức độ đi ngoài của bệnh nhân, số lần nôn.

- + Độc tính trên hệ thần kinh: dựa vào mức độ biểu hiện của bệnh lý thần kinh ngoại vi.

- + Độc tính toàn thân: đánh giá thông qua mức độ của triệu chứng cơ năng mệt mỏi.

2.3.4. Các thông số về kết quả điều trị

** Tỷ lệ đáp ứng khối u tại các thời điểm 1, 3 tháng và 6 tháng sau can thiệp lần đầu.*

** Đánh giá tái phát tại các thời điểm thống kê theo hướng dẫn của hội đồng quang can thiệp quốc tế (the International Working Group on Image-Guided Tumor Ablation):*

- Tái phát tại chỗ (*local recurrence*): là sự xuất hiện khối u gan mới tại vị trí khối u gan đã được đánh giá hoại tử hoàn toàn sau điều trị.

- Tái phát khối mới (*new nodal recurrence*): là sự xuất hiện khối u mới ở khác thùy, khác hạ phân thùy của khối u gan cũ hoặc cùng hạ phân thùy nhưng không có sự liên tiếp với vị trí khối u gan cũ.

* *Đánh giá di căn ngoài gan tại các thời điểm thống kê:*

- Di căn hạch dựa trên lâm sàng, siêu âm, CLVT
- Di căn phổi: dựa trên phim chụp tim phổi quy ước hoặc CLVT lồng ngực.

- Di căn xương: lâm sàng có đau xương, cùng với kết luận của chụp x quang xương, chụp CLVT.

- Di căn ở các vị trí khác (thành bụng, phúc mạc, não...): lâm sàng kết hợp với chẩn đoán hình ảnh.

* *Đánh giá tỷ lệ sống thêm tại các thời điểm: 6 tháng, 12 tháng, 18 tháng, 24 tháng, 30 tháng, thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không tiến triển bệnh trung bình, theo hướng dẫn của hội đồng quang can thiệp quốc tế (the International Working Group on Image-Guided Tumor Ablation).*

- Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (*progression-free survival*): là khoảng thời gian tính từ khi bắt đầu điều trị đến thời điểm xác định khối u tiến triển và/hoặc xuất hiện thêm tổn thương mới.

- Thời gian sống thêm toàn bộ (*overall survival*) (được tính bằng tháng): là khoảng thời gian tính từ khi bắt đầu điều trị đến khi bệnh nhân tử vong, hoặc đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

* *Đánh giá tỷ lệ tử vong và nguyên nhân tử vong tại các thời điểm thống kê*

2.4. Phân tích và xử lý số liệu

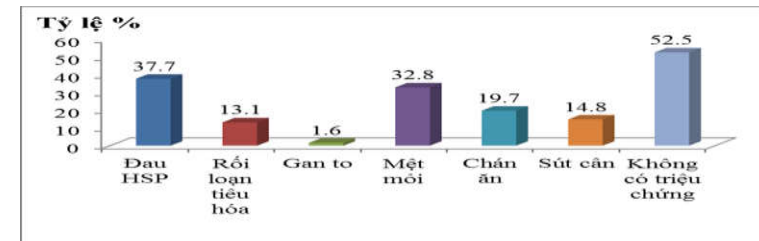
Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0.

- Kết quả được coi là có ý nghĩa thống kê với giá trị $p < 0,05$.

Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm LS, CLS của bệnh nhân nghiên cứu trước điều trị 3.1.1. Một số đặc điểm chung của BN nghiên cứu

Tuổi trung bình $55,57 \pm 9,40$, nhóm tuổi thường gặp nhất: 40-60 (57,4%), nam chiếm chủ yếu (80,3%), tỷ lệ nam/nữ ~ 4/1. Ung thư nguyên phát tại đại tràng (60,7%) nhiều hơn trực tràng (39,3%). Có 39,3% BN di căn gan ngay từ thời điểm chẩn đoán ung thư nguyên phát 60,7% bệnh nhân tái phát di căn gan. Tất cả các bệnh nhân đều đã được phẫu thuật ung thư nguyên phát.



Biểu đồ 3.1. Triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân

Có 52,5% BN không biểu hiện triệu chứng lâm sàng, triệu chứng thường gặp là đau hạ sườn phải (37,7%), mệt mỏi (32,8%), sút cân (14,8%).

Bảng 3.1. Một số đặc điểm di căn gan trước điều trị

Đặc điểm u gan		Số lượng BN (n=61)	Tỷ lệ (%)
Vị trí	Thùy phải	31	50,8
	Thùy trái	1	1,6
	Cả 2 thùy	29	47,5
Nhóm số lượng	1-3 u	41	67,2
	4-5 u	20	32,8
Nhóm đường kính u lớn nhất	≤ 3 cm	21	34,4
	3-5 cm	40	65,6
Nhóm tổng đường kính u	≤ 5 cm	26	42,6
	5- 10 cm	21	34,4
	≥ 10 cm	14	23,0
Trung bình tổng đường kính u		7,20 \pm 3,95	

3.2. Diễn biến lâm sàng, độc tính, tai biến sau điều trị

3.2.1. Diễn biến lâm sàng và tai biến sau ĐNSCT

Bảng 3.2. Hội chứng sau ĐNSCT

Diễn biến lâm sàng	Số BN %	Mức độ			Số ngày bị trung bình
		Nhẹ	Vừa	Nặng	
Đau vùng gan	61 100%	2 3,3%	49 80,3%	10 16,4%	1,62 ± 0,77
Sốt	8 13,1%	8 13,1%	0 0%	0 0%	2,1 ± 0,58
Nôn	4 6,6%	4 6,6%	0 0%	0 0%	1,12 ± 0,32

Tất cả bệnh nhân đều có đau vùng gan sau can thiệp nhưng chủ yếu ở mức độ nhẹ và vừa. Sốt và nôn gặp với tỷ lệ thấp và ở mức độ nhẹ.

Bảng 3.3. Biến chứng sau can thiệp

Biến chứng	Số BN (n=61)	Tỷ lệ (%)
Tràn dịch màng phổi	2	3,2
Reo rắc tế bào ung thư trên đường chọc kim	1	1,6
Tử vong liên quan đến kỹ thuật ĐNSCT	0	0
Tổng	3	4,8

Tỷ lệ BN gặp tai biến, biến chứng thấp 4,8%, trong đó 2 BN (3,3%) tràn dịch màng phổi sau can thiệp. Biến chứng gieo rắc tế bào ung thư gặp ở 1 BN (1,6%) và không có trường hợp nào tử vong liên quan tới kỹ thuật can thiệp.

3.2.2. Độc tính của hóa chất

- Độc tính trên hệ tạo máu chủ yếu ở độ I hoặc II. Tần xuất gặp tác dụng phụ ở độ III thấp, không có BN nào có độc tính độ IV. Độc tính gây giảm bạch cầu là thường gặp nhất 50,8%.

- Tỷ lệ tăng men gan độ I, II, III, IV lần lượt là 54,1%, 13,1%, 3,3% và 4,9%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ gặp tăng creatinine độ I ở 9,8% số bệnh nhân.

- Độc tính trên hệ tiêu hóa của nhóm bệnh nhân điều trị FOLFIRI (63%) cao hơn nhóm điều trị FOLFOX4 (46%).

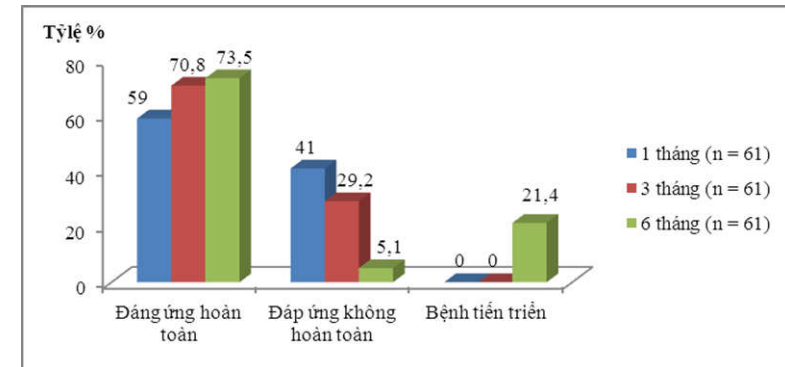
- Một mỗi độ I (37,7%), độ II (6,6%), không gặp độ III, IV. Nôn độ I (24,6%), độ II (8,2%) không gặp độ III và IV. Độc tính thần kinh độ I (31,1%), độ II (3,3%), không có độ III, IV. Độc tính trên hệ thần kinh của nhóm bệnh nhân điều trị FOLFOX4 cao hơn nhóm điều trị FOLFIRI.

3.3. Kết quả điều trị

3.3.1 Các biến cố tái phát di căn và tử vong

Trong số 45 BN đạt đáp ứng hoàn toàn thì có 41 bệnh nhân tái phát (91,2%) sau thời gian theo dõi trung bình 23,57 tháng, trong đó tái phát ở vị trí mới là 75,6%, tái phát tại chỗ 15,6%. Tổng số BN tử vong đến thời điểm kết thúc nghiên cứu là 24 chiếm 39,3%.

3.3.2 Đáp ứng khối u sau điều trị

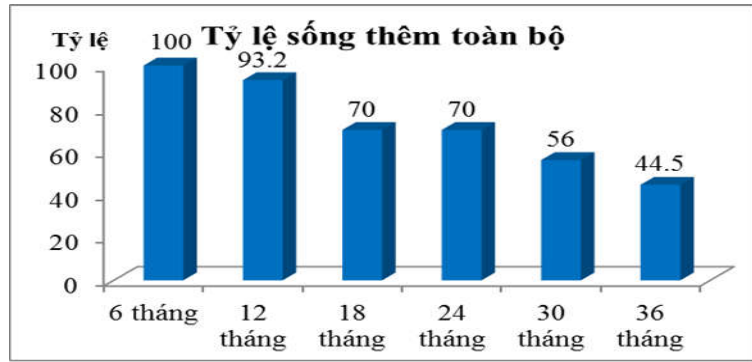


Biểu đồ 3.2. Đáp ứng khối u tại các thời điểm thống kê

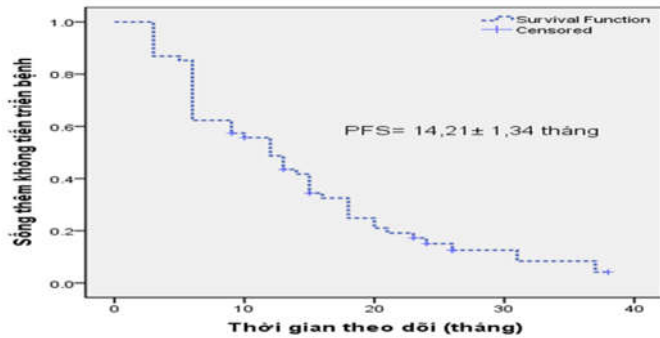
Đáp ứng hoàn toàn sau ĐNSCT là 59,0%, sau điều trị 12 chu kỳ hóa tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn tăng lên 73,5%.

Nhóm đường kính u lớn nhất <3cm có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cao hơn nhóm ≥ 3cm (p<0,00). Nhóm có tổng đường kính u nhỏ hơn có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn lớn hơn (p=0,04). Nhóm có số lượng u 1-3 có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cao hơn nhóm 4-5 u chưa có ý nghĩa thống kê

($p=0,23$). Nhóm có chỉ số CEA < 30ng/ml có tỷ lệ đáp ứng cao hơn nhóm có CEA ≥ 30 ng/ml chưa có ý nghĩa thống kê ($p=0,06$).



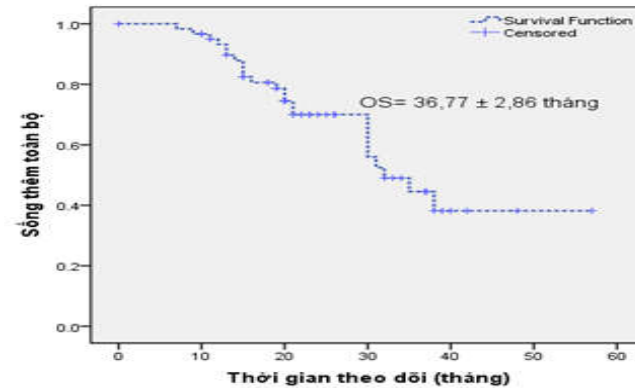
Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ sống thêm tại các thời điểm thống kê.



Biểu đồ 3.4. Đường cong sống thêm không tiến triển (PFS)

Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $14,21 \pm 1,34$ tháng. Thời gian sống thêm không tiến triển có liên quan đến số lượng di căn, kích thước u lớn nhất, tổng đường kính u, chỉ số ECOG và CEA trước điều trị. Thời gian sống thêm không tiến triển khác nhau không có ý nghĩa ở các phân nhóm

ung thư nguyên phát từ đại tràng hoặc trực tràng, nhóm tái phát di căn gan hoặc di căn gan ngay từ đầu.



Biểu đồ 3.10. Đường cong sống thêm toàn bộ (OS)

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $36,77 \pm 2,86$ tháng. Thời gian sống thêm toàn bộ có liên quan đến số lượng di căn, kích thước u lớn nhất, tổng đường kính u, chỉ số ECOG và CEA trước điều trị. Thời gian sống thêm không tiến triển khác nhau không có ý nghĩa ở các nhóm ung thư nguyên phát từ đại tràng hoặc trực tràng, nhóm tái phát di căn gan hoặc di căn gan ngay từ đầu. Khi phân tích đa biến chỉ có kích thước và số lượng di căn là hai yếu tố liên quan tới thời gian sống thêm toàn bộ.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu

4.1.1. Một số đặc điểm chung của BN nghiên cứu

Tuổi là một trong những yếu tố nguy cơ mắc UTĐTT, vì tuổi phản ánh quá trình tích lũy với các tác nhân gây ung thư. Các BN trong nghiên cứu của chúng tôi, chủ yếu ở tuổi trên 40 (91,8%), trong đó nhóm tuổi 40-60 chiếm 57,4%. Chỉ có 8,2% BN ở độ tuổi < 40,

trẻ nhất là 27 tuổi, BN nhiều tuổi nhất là 70, tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 55,57.

Trong 61 BN nghiên cứu, có 24 BN u nguyên phát ở trực tràng và 37 trường hợp tại đại tràng. Có 24 BN di căn gan ngay cùng thời điểm chẩn đoán khối u nguyên phát, 37 trường hợp tái phát di căn gan sau điều trị triệt căn.

4.1.2. Triệu chứng lâm sàng và một số xét nghiệm cận lâm sàng

Di căn gan từ UTĐTT thường tiến triển thầm lặng, khi có biểu hiện triệu chứng thì thường khối u đã có kích thước lớn hoặc di căn đa ổ. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 47,5% số trường hợp có biểu hiện triệu chứng lâm sàng, trong đó đau hạ sườn phải là triệu chứng cơ năng hay gặp nhất 37,7%. Các triệu chứng khác không đặc hiệu và gặp với tần suất thấp; mệt mỏi 32,8%, chán ăn 19,7%, sút cân 14,8%, rối loạn tiêu hóa 13,1% và gan to 1,6%. Có tới 52,3% số trường hợp không có triệu chứng lâm sàng, được phát hiện bệnh tình cờ hoặc qua khám định kỳ

Kháng nguyên ung thư bào thai CEA là một trong những chất chỉ điểm chính trong UTĐTT. Những nghiên cứu về CEA trong huyết thanh người cho thấy nồng độ CEA 5 ng/ml là giới hạn cao nhất ở người bình thường. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tăng chỉ số CEA chiếm 67,2%, trong đó số trường hợp có CEA \geq 30 ng/ml chiếm 43,4%. Khi phân tích mối liên quan giữa tăng chỉ số CEA với tổng đường kính khối u, chúng tôi nhận thấy sự liên quan có ý nghĩa thống kê với $p=0,002$. Nồng độ CEA tăng cao được xem là một yếu tố tiên lượng không thuận lợi của các bệnh nhân UTĐTT di căn gan

Đặc điểm hình thái di căn gan trên hình ảnh chụp CLVT là một trong những yếu tố quan trọng để xét chỉ định điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi 29 trường hợp (47,5%) di căn lan tràn cả 2 thùy gan, có 47 bệnh nhân (77%) di căn đa ổ, 20 trường hợp có 4-5 ổ di căn (32,8%), 14 trường hợp di căn 1 ổ nhưng kích thước lớn và ở vị trí trung tâm của gan. Một trường hợp duy nhất có di căn ở thùy trái nhưng kết hợp mắc bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính. Nhóm bệnh nhân có đường kính của khối u lớn nhất \leq 3 cm chiếm 34,4%, nhóm có

đường kính 3-5 cm là 65,6%. Số lượng di căn trung bình là 2,72 vị trí, tổng đường kính u trung bình là 7,20 cm.

4.2. Một số đặc điểm về kỹ thuật can thiệp và điều trị hóa chất

Trong 61 bệnh nhân nghiên cứu, 44 trường hợp ĐNSCT 1 lần, 17 bệnh nhân (27,9%) trải qua 2 lần can thiệp. Thời gian trung bình cho mỗi lần đốt của chúng tôi là 19,57 phút. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 45 bệnh nhân (73,8%) được tiến hành dưới gây tê tại chỗ kết hợp với giảm đau toàn thân và an thần, 16 trường hợp (26,2%) được tiến hành dưới gây mê tĩnh mạch.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 40 bệnh nhân (65,5%) điều trị phác đồ FOLFOX4 và 21 trường hợp (34,5%) điều trị phác đồ FOLFIRI. Tỷ lệ điều trị hóa chất bước 1 là 52,4%, bước 2 là 47,6%. Tất cả các bệnh nhân điều trị hóa chất bước 1 và một số bệnh nhân đã điều trị hóa chất hỗ trợ với phác đồ FUFA nay tái phát được sử dụng phác đồ FOLFOX4. Các trường hợp đã hóa chất hỗ trợ bước 1 với FOLFOX4 tái phát thì được hóa trị bước 2 với phác đồ FOLFIRI.

4.3. Diễn biến lâm sàng và kết quả sớm sau can thiệp

4.3.1. Diễn biến lâm sàng, và biến chứng sau đốt nhiệt sóng cao tần

ĐNSCT qua da cho các khối u ác tính ở gan nói chung và cho di căn từ UTĐTT nói riêng là một kỹ thuật ít xâm nhập, an toàn đã được báo cáo qua nhiều nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả 61 bệnh nhân đều có đau vùng gan sau khi can thiệp ở các mức độ khác nhau. Có 8 trường hợp (13,1%) sốt và 4 bệnh nhân (6,6%) nôn ở mức độ nhẹ. Thời gian trung bình của hội chứng sau đốt nhiệt: sốt 2,1 ngày, nôn 1,12 ngày. Tất cả các trường hợp có sốt và nôn đều tự hồi phục hoặc sau khi điều trị nội khoa bằng các thuốc hạ sốt. Chúng tôi sử dụng thang điểm đánh giá đau quốc tế để đo lường mức độ đau: đau nhẹ 2 bệnh nhân (3,3%), đau vừa 49 (80,3%), đau nặng 10 trường hợp (16,4%). Thời gian đau trung bình của các bệnh nhân 1,62 ngày. Phần lớn các bệnh nhân chỉ cần sử dụng các thuốc giảm đau thông thường như paracetamol. Chỉ có 16,4% số bệnh nhân đau ở

mức độ nặng cần phải dùng đến các thuốc giảm đau nhóm opioid. Đây là các trường hợp có u gan kích thước lớn thời gian đốt kéo dài, và các khối u ở vị trí sát vỏ gan nơi tập trung các thụ cảm thể cảm nhận đau.

Sau ĐNSCT chúng tôi gặp 2 trường hợp (3,3%) có tràn dịch màng phổi ở mức độ nhẹ, không cần phải chọc hút hoặc dẫn lưu mà tự hấp thu hết. Đây là những trường hợp có khối u lớn sát cơ hoành, trong quá trình ĐNSCT nhiệt năng tỏa ra từ kim đốt kích thích gây tràn dịch màng phổi. Trong nghiên cứu này chúng tôi gặp một bệnh nhân có biến chứng reo rắc ung thư theo đường chọc kim, được phát hiện ở thời điểm 7 tháng sau khi tiến hành kỹ thuật can thiệp. Trong suốt quá trình triển khai nghiên cứu, chúng tôi không gặp bệnh nhân nào tử vong liên quan tới can thiệp.

4.3.2. Độc tính trong điều trị hóa chất

Các hóa chất gây độc tế bào nhằm tiêu diệt những tế bào ác tính trong cơ thể người bệnh. Tác động của hóa chất mang tính chất toàn thân, không chỉ tác động lên tế bào ung thư mà còn cả tế bào lành, trong đó có những tế bào sinh sản của hệ tạo huyết, hệ tiêu hóa. Độc tính trên hệ tạo máu chủ yếu ở độ I hoặc II, tần xuất gặp tác dụng phụ ở độ III thấp, không có BN nào có độc tính độ IV. Độc tính gây giảm bạch cầu là thường gặp nhất 50,8%. Tỷ lệ tăng men gan độ I, II, III, IV lần lượt là 54,1%, 13,1%, 3,3% và 4,9%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ gặp độc tính trên thận độ I ở 9,8% số bệnh nhân. Độc tính trên hệ tiêu hóa của nhóm bệnh nhân điều trị FOLFIRI (63%) cao hơn nhóm điều trị FOLFOX4 (46%). Một môi độ I (37,7%), độ II (6,6%), không gặp độ III, IV. Nôn độ I (24,6%), độ II (8,2%) không gặp độ III và IV. Độc tính thần kinh độ I (31,1%), độ II (3,3%), không có độ III, IV, nhóm bệnh nhân điều trị FOLFOX4 gặp phải độc tính này cao hơn nhóm điều trị FOLFIRI.

4.3.3. Đáp ứng khối u và các yếu tố liên quan.

Trong kỹ thuật ĐNSCT, để đạt được hoại tử hoàn toàn khối u cần mở rộng bờ viền từ 0,5-1 cm ra vùng gan lành xung quanh khối u. Do vậy ở thời gian sớm sau điều trị (1-3 tháng), sự giảm số lượng tế bào u sống sót không hoàn toàn được phản ánh thông qua giảm kích thước khối u. Các khối u đạt hoại tử hoàn toàn sẽ thu nhỏ dần

kích thước theo thời gian. Sau điều trị bằng các phương pháp can thiệp qua đường động mạch hoặc bằng các phương pháp can thiệp qua da, người ta quan tâm đến vùng hoại tử hơn là giảm kích thước khối u.

Sau ĐNSCT 1 tháng, các BN được chụp CLVT có tiêm thóc cản quang để đánh giá đáp ứng khối u, kết quả có 59% số trường hợp đạt đáp ứng hoàn toàn, 41% đáp ứng một phần. Phần khối u còn sót lại tiếp tiếp tục có đáp ứng do tác dụng của hóa chất và được đánh giá theo tiêu chuẩn đáp ứng khối u rắn RECIST1.1. Ở thời điểm 3 tháng sau can thiệp, cũng là khi mà các bệnh nhân đã điều trị được trung bình 6 chu kỳ hóa chất, thì tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn tăng lên tới 70,8%. Thời điểm 6 tháng, các bệnh nhân đã điều trị đủ 12 chu kỳ hóa chất, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 73,5%. Như vậy chúng ta thấy, sau 12 chu kỳ hóa chất tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn đã được tăng lên từ 59% lên 73,5%. Nhưng cũng tại thời điểm 6 tháng sau điều trị đã có 21,4% BN có tiến triển mà chủ yếu là có tiến triển vị trí mới. Đây là nhóm BN đáp ứng kém với điều trị hóa chất. Chúng tôi nhận thấy có sự liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng khối u với các yếu tố đường kính u lớn nhất, số lượng u, tổng đường kính khối u, chỉ số CEA trước điều trị.

4.4. Kết quả lâu dài sau điều trị

4.4.1. Các kết quả về tái phát, di căn và tử vong

Chúng tôi đánh giá tái phát trên các BN đã đạt đáp ứng hoàn toàn. Kết quả cho thấy: với thời gian theo dõi trung bình 23,57 tháng, trong 45 trường hợp đạt đáp ứng hoàn toàn thì có 41 bệnh nhân tái phát chiếm 91,2%, trong đó có 15,6% tái phát tại chỗ, 35,6% tái phát khối mới tại gan và 40% di căn tới cơ quan khác ngoài gan. Thời gian tái phát trung bình là $17,46 \pm 1,55$ tháng. Tỷ lệ tái phát tại chỗ của chúng tôi tương tự như các nghiên cứu khác, nhưng tái phát chung khá cao.

Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu có 24/61 bệnh nhân đã tử vong chiếm 39,3%, trong đó 4 trường hợp tử vong trong vòng 12 tháng do không đạt đáp ứng hoàn toàn, bệnh tiến triển sớm. Nguyên nhân tử vong của tất cả các trường hợp đều do bệnh tiến triển. Bệnh

nhân tử vong sớm nhất sau 7 tháng là một trường hợp ung thư trực tràng, tiến triển tại vị trí trước xương cùng và di căn phúc mạc.

4.4.2. Kết quả thời gian sống thêm không tiến triển bệnh, sống thêm toàn bộ

Trong điều trị các bệnh lý ung thư, kết quả sống thêm lâu dài là tiêu chí quan trọng nhất để đánh giá hiệu quả của một phương pháp điều trị. Thời gian sống thêm không tiến triển phản ánh hiệu quả kiểm soát bệnh của phương pháp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là 14,21 ± 1,34 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ ở các thời điểm 6, 12, 18, 24, 30 và 36 tháng tương ứng là: 100%, 93,2%, 70%, 70%, 56% và 44,5%. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 36,77 ± 2,86 tháng. Các nghiên cứu gần đây cho thấy, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình từ 31-45 tháng tùy thuộc vào tiêu chuẩn lựa chọn BN vào nghiên cứu.

4.4.3. Các yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ.

Khi phân tích đơn biến các yếu tố liên quan tới thời gian sống thêm không tiến triển: chúng tôi thấy các yếu tố số lượng u, kích thước u lớn nhất, tổng đường kính u, chỉ số ECOG và nồng độ CEA trước điều trị ảnh hưởng tới thời gian sống thêm không tiến triển. Trong khi đó, các yếu tố vị trí của ung thư nguyên phát, di căn gan ngay từ đầu hay tái phát, phác đồ hóa chất, liên quan chưa có ý nghĩa thống kê.

Nghiên cứu đánh giá các yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân UTĐTT di căn gan được điều trị bằng ĐNSCT kết hợp với hóa chất đã được đề cập trong một số báo cáo. Kết quả phân tích đơn biến của chúng tôi cho thấy: các yếu tố kích thước, số lượng, chỉ số CEA là những yếu tố liên quan có ý nghĩa tới thời gian sống thêm toàn bộ. Trong khi đó các yếu tố tuổi, vị trí ung thư nguyên phát ở đại tràng hay trực tràng, phác đồ hóa chất FOLFOX4 hoặc FOLFIRI chưa thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê. Để tìm

hiểu xem yếu tố nào có giá trị tiên lượng độc lập tới thời gian sống thêm toàn bộ, chúng tôi tiến hành phân tích đa biến. Kết quả: chỉ có yếu tố kích thước và số lượng u là có ảnh hưởng tới thời gian sống thêm toàn bộ một cách độc lập. Chúng tôi nhận thấy thời gian sống thêm toàn bộ khá tốt ở các bệnh nhân có kích thước u < 3cm và có tổng số di căn ≤ 3, với thời gian sống thêm toàn bộ trung bình đạt tới trên 43,26 tháng.

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy ĐNSCT kết hợp với hóa chất toàn thân là một phương pháp mang lại hiệu quả tốt về sống thêm lâu dài cho các bệnh nhân UTĐTT di căn gan không còn chỉ định phẫu thuật. Tuy nhiên, kết quả cũng phụ thuộc vào một số yếu tố tiên lượng trước điều trị.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 61 bệnh nhân di căn gan từ ung thư đại trực tràng, không còn chỉ định phẫu thuật, điều trị bằng phương pháp đốt nhiệt sóng cao tần kết hợp với hóa chất toàn thân tại Bệnh viện Trung Ương Quân Đội 108 từ tháng 9/2012 đến tháng 6/2017, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân di căn gan trong ung thư đại trực tràng.

- + Nhóm tuổi mắc cao nhất 40-60, tuổi mắc trung bình 55,57.
- + Tỷ lệ nam mắc cao hơn nữ.
- + Tỷ lệ di căn gan từ ung thư đại tràng cao hơn từ ung thư trực tràng.
- + Triệu chứng lâm sàng nghèo nàn 52,5% bệnh nhân không biểu hiện triệu chứng 37,7% có đau hạ sườn phải 32,8% mệt mỏi 19,7% chán ăn 14,8% sút cân 13,1% rối loạn tiêu hóa 1,6% sờ thấy gan to.
- + Đặc điểm hình thái di căn gan trên phim chụp CLVT: di căn thùy gan phải 50,8% di căn cả hai thùy 47,5% thùy trái 1,6%, di căn đa ổ 77%, kích thước u gan lớn nhất > 3cm chiếm 65,6%
- + Tỷ lệ tăng chỉ số CEA là 67,2% có sự liên quan giữa chỉ số CEA với kích thước khối u gan.

+ Giá trị trung bình các chỉ số xét nghiệm đánh giá chức năng tạo máu, gan, thận trong giới hạn bình thường.

2. Kết quả của phương pháp đốt nhiệt sóng cao tần kết hợp hóa chất toàn thân cho bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn gan không còn chỉ định phẫu thuật.

2.1. Đốt nhiệt sóng cao tần kết hợp với hóa chất toàn thân cho tỷ lệ đáp ứng khối u khá cao.

+ 100% các bệnh nhân có đáp ứng khối u sau đốt nhiệt sóng cao tần trong đó đáp ứng hoàn toàn 59% và đáp ứng một phần là 41%.

+ Khi kết hợp với điều trị hóa chất toàn thân tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn được tăng lên: 70,8% ở thời điểm 3 tháng và 73,5% thời điểm 6 tháng.

+ Các yếu tố kích thước và số lượng di căn ảnh hưởng có ý nghĩa tới tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn khối u.

2.2. Phương pháp điều trị cho kết quả sống thêm lâu dài đáng khích lệ.

+ Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình: 36,77 ±2,86 tháng.

+ Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình: 14,21 ±1,34 tháng.

+ Tỷ lệ sống thêm sau 1 năm, 2 năm và 3 năm lần lượt là 93,2%, 70,0% và 44,5%.

+ Kết quả sống thêm lâu dài có liên quan đến một số yếu tố tiên lượng trước điều trị là kích thước và số lượng di căn, chỉ số CEA. Trong đó kích thước và số lượng u là hai yếu tố có tiên lượng độc lập.

2.3 Tác dụng không mong muốn và biến chứng của phương pháp.

+ Hội chứng sau đốt nhiệt sóng cao tần thường gặp nhưng chủ yếu ở mức độ nhẹ và vừa: đau hạ sườn phải 100%, trong đó mức độ nhẹ, vừa là 3,3% và 80,3% sốt 13,1%, nôn 6,6%. Các triệu chứng diễn biến trung bình trong thời gian 1-2 ngày sau can thiệp.

+ Các chỉ số men gan tăng so với trước can thiệp có ý nghĩa ngay sau ĐNSCT nhưng trở về bình thường nhanh sau can thiệp 1 tuần.

+ Tỷ lệ biến chứng thấp (4,8%) trong đó: tràn dịch màng phổi 2 trường hợp (3,3%) reo rắc tế bào ung thư trên đường chọc kim 1 bệnh nhân (1,6%)..

+ Không có bệnh nhân tử vong liên quan đến kỹ thuật can thiệp.

+ Trong quá trình điều trị hóa chất: độc tính trên hệ tạo huyết chủ yếu độ I và II, giảm bạch cầu, tiểu cầu độ III tương ứng 4,9% và 3,3%, không có trường hợp nào độ IV.

+ Độc tính trên gan độ III, IV với tỷ lệ thấp 8,2%. Chỉ có 9,8% số bệnh nhân độc tính trên thận độ I, không gặp độ II, III, IV.

+ Tiêu chảy và bệnh lý thần kinh ngoại biên gặp phải với tỷ lệ khá cao (29,5% và 34,4%). Trong đó, nhóm điều trị FOLFIRI có tỷ lệ độc tính gây tiêu chảy cao hơn, ngược lại nhóm FOLFOX4 lại có tỷ lệ cao hơn mắc phải độc tính thần kinh.

KIẾN NGHỊ

1. ĐNSCT kết hợp hóa chất toàn thân là phương pháp an toàn và có hiệu quả trong điều trị ung thư đại trực tràng di căn gan không còn chỉ định phẫu thuật. Phương pháp này nên được triển khai áp dụng rộng rãi tại các bệnh viện lớn ở nước ta nơi có đủ trang bị và phương tiện.
2. Vì kết quả sống thêm lâu dài còn phụ thuộc vào một số yếu tố tiên lượng trước điều trị, nên cũng cần xem xét chỉ định ở mỗi một bệnh nhân cụ thể để đảm bảo tối ưu giữa lợi ích và chi phí.

INTRODUCTION

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common cancer in Vietnam and worldwide. Metastatic liver disease is common in most CRC, because of hepatic portal venous drainage from the gastrointestinal tract. In 20–25% of patients with colorectal cancer (synchronous) liver metastases are present at the time of diagnosis of the primary tumour. Another 20–30% of patients develop (metachronous) liver metastases, which usually arise within 3 years of initial treatment of the primary tumour. Surgery is considered as the golden standard in the treatment of colorectal liver metastases (CLM). Nevertheless, only 20% of patients with CLM are eligible for surgical resection in terms of the extent and location of the disease. For non-resectable disease, systemic therapy is the standard of care and FOLFOX4 and FOLFIRI are the most common used regimens. Ultrasonography-guided percutaneous radiofrequency ablation (RFA) has become a widely used local therapy for unresectable CLM. Radiofrequency ablation combined with systemic therapy is one of multimodality treatment. In Vietnam, there were many studies on RFA to treat hepatocellular carcinoma but there were no any research on the effectiveness and safety of the RFA for CRL liver metastases. This is the first report of RFA combined with systemic chemotherapy therapy for CLM patients.

Aims of our study were:

1. *To evaluate some clinical and paraclinical characteristics in patients with metastatic liver disease from colorectal cancer.*
2. *To assess result of RFA combined with systemic chemotherapy therapy in liver metastases from colorectal cancer patients.*

THESIS STATEMENT

* Structures of the Thesis

The thesis was presented on 122 pages, including Introduction part (2 pages), Background part (36 pages), Subject and Method part (17 pages), Result part (36 pages), Discussion part (27 pages), Conclusion part (2 pages) and Recommendation (1 pages). *There* were 20 tables, 20 figures and 21 images in the thesis. There were 126 reference sources, in which 11 in Vietnamese and 115 in English.

* The new main scientific contribution of the thesis

This is a clinical study on application of a new treatment modality for patients with liver metastases from colorectal cancer in Vietnam. The results of the study have shown that the treatment is safe and effective: the complete tumor response rate was 73,5%. The overall survival was $36,77 \pm 2,86$ months and the progression-free survival was $14,2 \pm 1,34$ months. Post radiofrequency ablation *syndrome* was almostly mild and lasted only 1-2 days. There was 4,8% procedure-related complication and no case of treatment-related death.

Chapter 1. BACKGROUND

1.1. Epidemiology of colorectal cancer in Vietnam and worldwide

Colorectal cancer is one of the most common cancer in Vietnam and worldwide. Incidence was different between regions, the developed countries had high rates of CRC. According to GLOBOCAN 2012, CRC is the leading cancer with the incidence of approximately 1,306,056 accounts for about 10% of all types of cancer. CRC is the sixth most common cancer in Vietnam with the incidence of approximately 8,700 and the mortality of nearly 5,900.

1.2.1. Clinical symptom of CRC

Colorectal cancer is usually quite insidious in its development. Symptoms of CRC are a result of the growth of the tumor into the lumen or adjacent organs.

Systemic symptoms: fatigue, anorexia, weight loss, abdominal pain, flat stool, increased frequency of bowel dysfunction-constipation, abdominal discomfort, bloody stool.

Physical symptoms: abdominal examination may indicate tumor in the abdominal cavity, blood in the rectum, palpable lymph nodes. Symptoms due to metastases of cancer including liver metastases may show right upper quadrant pain, abdominal pain, indigestion, jaundice, palpable liver tumors. Lung metastases may have cough, coughing up blood, difficulty breathing, chest pain.

1.2.2. Advances in imaging diagnosis of CRC

1.2.2.1. Endoscopic diagnosis of colorectal cancer

Colonoscopy is the gold standard for diagnosis of CRC. Because of its ability to differentiate between benign and malignant lesions. Colonoscopy allows direct observation of the lesion, determining the shape, location and size of the tumor. Methods can make virtual biopsy and other minimally or non-invasive techniques.

1.2.2.2. Multislice Spiral Computed Tomography (MSCT)

Contrast-enhanced helical Computed tomography scan of the thorax/abdomen/pelvis is considered the mainstay of imaging of colorectal cancer patients. In addition, Computed Tomography scan combines a

high sensitivity for the detection of lung and liver metastases with availability, safety, and the ability to aid in the detection of peritoneal disease and metastatic lymph nodes. Today triple phase- MSCT is considered as the standard imaging diagnosis for CRL. A hypervascular mass with washout patterns at portal venous phase and delayed phase is typical for CRL on MSCT.

1.2.2.3. Magnetic Resonance Imaging (MRI)

Compared with Computed tomography, MRI is probably slightly more sensitive and specific for detection and characterization of colon cancer metastase in the liver and central nervous system. MRI is also indicated in evaluating invasion of rectal tumor. Most metastases are hypo- to isointense on T1 and iso- to hyperintense on T2-weighted images. MR contrast agents provide critical tumor characterization. Colorectal cancer is the most common tumors causing hypovascular liver metastases, and typically show perilesional enhancement.

1.2.2.4. Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT)

PET/CT is also a valuable diagnosis modality for CRC, especially for staging, because it can detect extrahepatic metastasis better than other modalities do.

1.3 Hepatic metastasis treatment in colorectal cancer.

1.3.1. Available patients for radical surgical treatment

Nowadays, most patients should be considered to receive radical surgical treatment, based on anatomy structure, systemic state, and liver function. The large number of reports show the overall survival is improved. For example, a recent report showed the five year overall survival of patient received surgical treatment is 38%. In case, synchronicity of liver metastases are found out, it is considered to give the one or two phase surgical treatment. There is no difference between the two ways of surgical with the prolonged survival and mortality rate. However, the two phase and chemotherapy later is widely accepted.

1.3.2. Unavailable patients for radical surgical treatment

1.3.2.1 The progression in chemotherapy

Over 40 years, there is a huge progression in chemotherapy for colorectal cancer. Primarily, fluorouracil was the unique agent showing the efficacy, the prolonged overall survival lasts 8-11 months. Recently, the appearance of new agents helps to last more than 2 years. FOLFOX and FOLFIRI are widely applied for colorectal cancer with metastasis.

1.3.2.1 Percutaneous local ablation therapies

Percutaneous local tumour ablation is also considered a treatment for CRL that not suitable for resection. The ablation therapies include percutaneous ethanol injection, radiofrequency ablation, high intensive focus ultrasound, microwave ablation and lazer ablation. RFA has been applied most common so far.

The morbidity rates associated with hepatic RFA are generally low, only 2% of all patients undergoing

RFA for CRL suffered a major treatment-related side effect, whereas 6% of all patients developed a minor procedure-related complication. Major complications following RFA are frequently associated with thermal injury to surrounding structures, including the colon, stomach, and diaphragm, but also include bile duct stula or stricture, hemorrhage requiring surgical intervention, and portal vein thrombosis. The mortality rate following hepatic RFA is less than 0,5% in the published reports. The most common minor RFA-associated complications include postablation syndrome, small asymptomatic pleural effusions, and transiently elevated liver function studies. Postablation syndrome is a transient self-limiting symptom or sign complex of low-grade fever, liver pain and vomiting.

1.3.2.2. Transarterial therapies

Hepatic arterial infusion chemotherapy and transarterial chemoembolization has been accepted as basic palliative treatment for unresectable CRL which clinical result is proved to control tumor progression and prolong survival time of patients. Recently, Y-90 radioembolization have been applied widely in many centers in the world.

1.3.2.3 Radio frequency ablation combined with chemotherapy in hepatic metastasis from colorectal cancer.

RFA is widely indicated with prevalence of prolonged survival year more than 5 years reaching 18-40%. In fact, the prevalence of recurrence and metastasis are significantly high because of micro-

metastasis and incomplete tumor ablation. Therefore, the chemotherapy is standard of treatment for CRL. The chemotherapy following RFA is one of the multidisciplinary treatments. The chemical agents destroy the residual tumor tissue and micro-metastasis. Until now, there is no benefit evidence of over hepatic metastasis. However this approach is recommended in hepatic metastasis in colorectal cancer without any other metastasis.

Chapter 2. SUBJECTS AND METHODS

2.1 Objects: 61 colorectal cancer patients performed surgical removal of primary tumor with hepatic metastasis primarily or secondarily, were received RFA and chemotherapy FOLFOX 4 or FOLFIRI at Military center hospital 108, from 9/2012 to 06/2017.

2.1.1 The criteria for patient selection:

- The colorectal cancer performed radical surgery primarily, and then hepatic metastasis later
- The colorectal patients with hepatic metastasis at the moment of primary tumor diagnosed, was performed to remove primary tumor, but non-available for hepatic tumor removal.
 - Histopathology shows the hepatic metastasis.
 - Without extra metastasis, except hepatic metastasis.
 - Contraindication of surgery (multitumor, large tumor size, unapproachable location, systemic condition)
 - No more than 5 lesions of hepatic tumors.
 - The largest dimension of tumor under 5 cm

- ECOG performance status ≤ 1
- Acceptable to participate the research.

2.1.2. Exclusion criteria.

- Patients received previous hepatic intervention.
- Comorbidity: heart failure, renal failure, coronary artery stent, elderly patients, pregnancy.
- Coagulation disturbances: prothrombin under 60%, platelets count under 50 G/l
- Non-observable patients

2.2 Methodology

2.2.1 Research design: consecutive, intervention without control, follow-up study

2.2.2 Facilities

The RFA machine The New Cool-tip RF ablation System E Series of Covidien. The lab machine, and imagine diagnostic machine in Military central hospital 108. Chemotherapy with Oxaliplatin, 5-Fluorouracil, Calciumfolinat, (Ebewe Pharma, Áo), Campto 100mg, 40 mg (Pfizer Pharma, Australia).

2.2.4. The protocol of research

2.2.4.1. Patients preparation: Clinical examination and lab tests

* *Lab tests (subclinical test)*

-Formal blood test (total blood count, biochemical, immunology)

- Imaginary diagnosis: abdominal and pelvis MSCT

* Explanation of treatment and paper working

2.2.4.2 Intervention: according to protocol of RFA

2.2.4.3 Observation after intervention

* Post-intervention syndrome

* Complications of intervention

* One month after intervention: hepatic MSCT 3 phases. Evaluation of response according to the International Working Group on Image guided Tumor Ablation)

2.2.4.4 Chemotherapy indicated 2 weeks later, when side effects of RFA were healed

- Non-chemotherapy patients, recurrence patients who received 5-fluorouracil and calciumfolinat, are indicated FOLFOX 4, 12 periods

+ FOLFOX 4

Oxaliplatin 85mg/m² IV the first day.

Calciumfolinat 200 mg/ m² IV the first and second days.

5-fluorouracil 400 mg/ m² IV the first and second days.

5-fluorouracil 600 mg/ m² IV 22:00 the first and the second days.

Each period lasts 14 days

-Recurrence patients treated with FOLFOX4 are indicated FOLFIRI 12 periods

+ FOLFIRI

Irinotecan 180 mg/ m² IV the first day

Calciumfolinat 400 mg/ m² IV the first day

5-fluorouracil 400 mg/ m² IV the first day

5-fluorouracil 2400 mg/ m² IV in 48 hours

Each period lasts 14 days

Observation of systemic state, hemopoiesis function, hepatic and renal function before and after each period.

At the third and sixth month, patients were indicated abdominal and chest MSCT to evaluate the response and recurrence. With patients who incomplete ablation after RFA 1 month, the residual tumor tissue was evaluated by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – RECIST 1.1)

2.2.4.5 Observation after RFA and 12 period of chemotherapy

- Observation each three months: clinical examination, CEA, chest Xray, abdominal MSCT to evaluate recurrence.

- In case of disease progression or recurrence, next step was indicated according to consensus of Vietnam and International guideline if systemic state could be acceptable, ECOG under 2. Poor condition patients or ECOG more than 2 are indicated for paliative treatment.

2.3. The study index

2.3.1. Clinical and subclinical of patients befor receiving treatment

** Clinical:*

- Age: 3 groups < 40 years olds, 41-60 years olds và > 60 years olds

- Gender: Male/Female

- Location of primary tumor: Colon or rectum

- Characteristic of hepatic metastasis: Contemporary with diagnosis of primary tumor, or radical treatment before and now recurrence.

- The treatment before study

- Chemotherapy one or two step

- Clinical symptoms

- Clinical signs

- ECOG performance index

** Laboratory test:*

- Red blood cells, Hemoglobin, White blood cells,

Platelets

- Coagulation function: Prothrombin, APTT

- Biochemical test: GOT and GPT, ure, creatinine, bilirubin totalm and direct, protein, albumin

- CEA measurement: normal (≤ 5 IU/ml), moderate (5 -30UI/ml) và high (>30 ng/ml).

** The index of tumor based on MSCT*

- The number of tumors

- Location: left, right lobe or both

- Size of tumor: Largest dimension

2.3.2 The index of intervention, and side effects, complications

- The number of intervention

- Time of RFA

- The needle for RFA: number, size

- Side effects, and complication according to International Working Group on Image-guided Tumor Ablation

+ Pain of liver area: According to VAS scale ranging from 0-10; light pain 0-3 điểm, moderate pain 4-7 điểm; severe pain 8-10 điểm.

+ Fever: light 37-38°C, moderate 38,1-39 °C, severe > 39 °C.

+ Vomiting: light ≤ 2 times/day, moderate 3-6 times/day, severe > 6 times/day.

+ Pneumothorax or pleral effusion: Xray and CT

+ Intra-abdominal hemorrhage: clinical, ultrasound, total blood count

+ Complication: perforation of aliment tube, peritonitis, acute cholecystitis based on ultrasound, Xray, CT

+ Late complication: hepatic abscess, dissemination of cancer cells based on clinical and imaginary diagnosis.

+ Mortality related with intervention: mortality in the first month because of any reason.

2.3.3 Toxicity index because of chemotherapy

According WHO standard, all patients was evaluated before and after treatment

+ Hematopoiesis: red blood cells, hemoglobin, white blood cells, platelets

+ Liver and kidney toxicity: biochemical tests

+ Digestive toxicity: bowel habit of patients

+ Neurologic system toxicity: appearance of peripheral nerves

+ Systemic toxicity: based on symptoms of patients

2.3.4 Index of treatment results

* Prevalence of tumor response at 1st, 3rd and 6th month after primary intervention

* Assessment of recurrence at the times according to the International Working Group on Image-Guided Tumor Ablation

- Local recurrence: the appearance of new hepatic tumor at the site of previous tumor which totallu necrosis after treatment.

- New nodal recurrence: the appearance of new hepatic tumor at other location of previous tumor (another lobe), or in the same lobe but without sharing border.

* Evaluation of extra hepatic metastasis at the indicated times:

- Lympho nodal metastasis: clinical, ultrasound, CT

- Lung metastasis: chest Xray, CT

- Bone metastasis: bone pain, coadherent with Xray and CT

- Other sites: clinical, and imaginary diagnosis.

* Evaluation of prolonged survival prevalence at: 6th month, 12th month, and 18th month, 24th month, 30th month, the overall survival, the progression-free survival according to International Working Group on Image-Guided Tumor Ablation

- The progression-free survival: the duration from starting treatment to the decision of development of tumor or appearance of new lesion.

- Overall survival: the duration from starting treatment to death or study ended

* Evaluation of mortality prevalence and causes of mortality at the indicated time.

2.4. Statistical analysis.

Data were entered using SPSS 20.0. The comparision is statistical significance whether $p \leq 0.05$

Chapter 3. RESULTS

3.1 Clinical and paraclinical characteristics of the patient group before the RFA therapy

3.1.1. Basic characteristic of the patient group

Mean age of the patient group were 55.57 ± 9.40 years old, popular age were 40-60 years old (57.4%), proportion of male was 80.3%, rate of male:female was 4:1.

Proportion of primary colon cancer was higher than rectal cancer (60.7% versus 39.3%, respectively). There were 39.3% patients who had synchronicity of liver metastases at diagnosis of primary tumour and 60.7% patients who had recurrent liver metastases after curative treatment. All patients were resected their primary colorectal tumor.

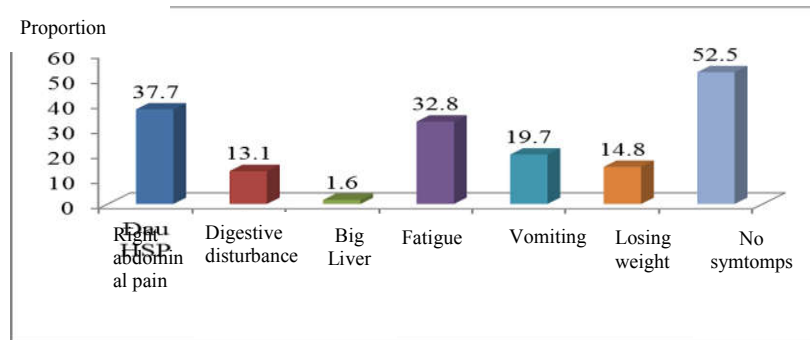


Figure 3.1. Clinical characteristics of the patients

Proportion of patients having no symptoms was 52.5%. Popular signs were right abdominal pain (37.7%), fatigue (32.8%), losing weight (14.8%).

Table 3.1. Characteristics of liver metastases before the RFA therapy

Characteristic of liver tumor		Patients (n=61)	Proportion (%)
Position	Right liver	31	50.8
	Left liver	1	1.6
	All	29	47.5

Quantity of tumor	1-3 tumors	41	67.2
	4-5 tumors	20	32.8
Diameter of the biggest tumor	≤ 3cm	21	34.4
	3-5 cm	40	65.6
Sum of diameter tumors	≤ 5cm	26	42.6
	5- 10 cm	21	34.4
	≥ 10 cm	14	23.0
Mean of total diameter tumors (cm)	7.20 ±3.95		

3.2. Clinical presentations, toxicity, side effects and complications after treatment.

3.2.1. Clinical presentations and complications after RFA

Table 3.2. Post RFA therapy Syndrom

Clinical symptoms	n (%)	Grade			Mean date of having the sign (day)
		Mild n (%)	Medium n (%)	Severe n (%)	
Liver pain	61 (100%)	2 (3.3%)	49 (80.3%)	10 (16.4%)	1.62 ± 0.77
Fever	8 (13.1%)	8 (13.1%)	0 (0%)	0 (0%)	2.1±0.58
Vomitting	4 (6.6%)	4 (6.6%)	0 (0%)	0 (0%)	1.12 ±0.32

All patients suffered from mild and medium pain in liver after the intervention. Fever and vomiting accounted for the little and mild proportion.

Table 3.3. Complications after RFA therapy

Complications	Patients (n=61)	Proportion (%)
Pleural infusion	2	3.2
Disseminate of cancer cells	1	1.6
Mortality related the therapy	0	0
Total	3	4.8

Proportion of patients having complications were low (accounted for 4.8%), in which 2 patients (3.3%) having pleural infusion, 1 patient (1.6%) having

transmitting oncologic cell by way of injection needle. None of patients death involved in the intervention.

3.2.2. Toxicity of chemicals

- Toxicity on hematology were grade I and II popularly. Toxic rate of III grade was low. There was no patient having toxicity of IV toxic grade. Decreasing white blood count was popular that accounted for 50.8%.

- Rate of elevated liver transmittations with I, II, III and IV grade were respectively 54.1%, 13.1%, 3.3% and 4.9%. In our results, there were 9.8% patients having creatinine serum with I grade.

- Toxicity on digestion in the patient with FOLFIRI (63%) was higher than in the patient with FOLFOX4 (46%).

- Fatigue with I grade (37.7%), II grade (6.6%). No patient had fatigue with III and IV grade. Vomitting of I and II grade accounted for 24.6% and 8.2%, respectively. There was no patient having vomiting of III and IV grade.

On nervous system, toxicity of I and II grade were respectively 31.1% and 3.3%; no patient had toxicity of III and IV toxic grade. Toxicity on nervous system in the patient with FOLFOX4 was higher than in the patient with FOLFIRI.

3.3. Results of treatment

3.1.1. Recurrent metastasis and mortality

There were 45 patients achieved complete response. 41 patients (91.2%) had recurrent tumor after 23.57-month follow-up after RFA therapy, in

which 75.6% patients had tumor of new position and 15.6% patients had local recurrence. Total of mortality were 39,3% (24 patients).

3.3.2 Response of tumor after the RPA therapy

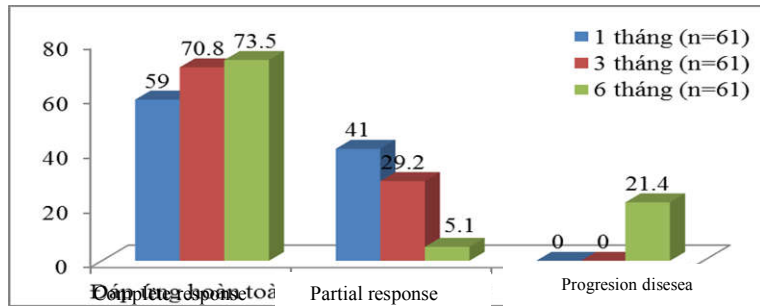


Figure 3.2. Response of tumor in the follow-up time

Rate of complete response tumor after RFA therapy and after 12-cyclic therapy accounted for respectively 59.0% and 73.5%.

The patients having diameter of the biggest tumor lower than 3cm and smaller total diameter of tumors were rate of complete response tumor higher than the other patients (> 3 cm) (p<0.00 and p=0.04, respectively). No significance of complete responding was between the patient having 1-3 tumors and the other one (4-5 tumors) (p= 0.23) and the patient having level of CEA serum was lower than 30ng/ml and the other group (p=0,06).

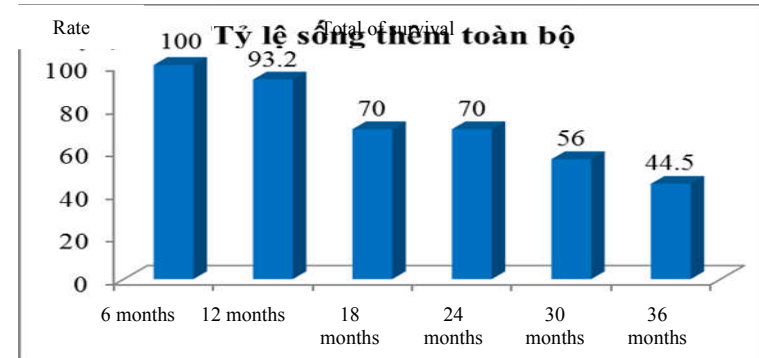


Figure 3.3. Survival in the follow-up time

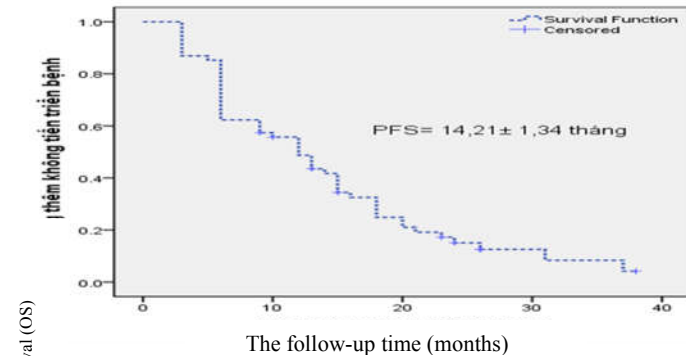


Figure 3.4. Prolonged survival function (PFS)

Median of PFS were 14.21 ± 1.34 months. PFS was related to the number of metastatic tumor, size of tumor, sum of diameter tumors, ECOG index and level of CEA serum before the RFA therapy. No significance of the PFS was the patients having colon or rectum and having liver metastasis as soon as beginning of the RFA therapy or recurrent liver metastasis in the follow-up time.

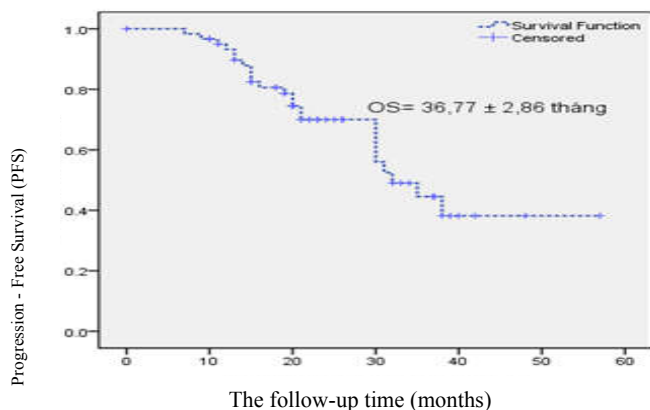


Figure 3.10. Curve of total survival (OS)

Mean of Overall survival (OS) were 36.77 ± 2.86 months. OS was related count of metastatic tumor, size of tumor, sum of diameter tumors, ECOG index and level of CEA serum before the RFA therapy. No significance of the OS was the patients having colon or rectum and having liver metastasis as soon as beginning of the RFA therapy or recurrent liver metastasis after curative treatment. In the model of multivariant analysis, size and number of tumor were related survival time of the patients.

Chapter 4. DISCUSSION

4.1. Some of clinical and paraclinical characteristics in the patients

4.1.1. General characteristics in the patients

Because age expresses accumulation of oncologic agent, is a risk factor of colorectal cancer. In the results, age of the patient group mostly were over 40 years old (91.8%) versus the other one were

8.2%. The patients who were from 40 to 60 years old accounted for 57.4%. The youngest patient was 27 years old and the oldest was 70 years old. The average age of the patients was 55.57 years old.

There were 61 patients in the study in which 24 rectal cancer patients and 37 colon cancer subjects. There were 24 patients with synchronicity of liver metastases and 37 ones metachronous metastases.

4.1.2. Signs of clinical and paraclinical

Liver metastasis of colorectal cancer usually progresses slowly and silently. When patient have symptoms of the tumor, it means big tumor or multimetastasis. In the results, there were 47.5% patients with clinical signs such as right abdominal pain (37.7%), fatigue (32.8%), anorexia (19.7%), losing weight (14.8%), diarrhea (13.1%) and hepatomegaly (1.6%). However, the patients with no symptom accounted for 52.3% that diagnosed by chance.

CEA is one of tumor markers in the colorectal cancer. Many studies demonstrate that normal level of CEA serum in adult is lower than 5 ng/ml. In the study, there were 67.2% patients with elevated CEA serum in which 43.4% patients having CEA serum over 30ng/ml. There was positive correlation between CEA serum and sum of diametric tumors, with $p = 0.02$. So that elevated CEA serum had a severe prognostic factor for colorectal cancer patient with liver metastasis

Characteristics of liver metastatic form by CT Scan also is one of important factors for establishing planning of treatment. In the study, there were 29

patients (47.5%) with spreading metastasis in all liver, 47 multi-metastatic patients (77%), 20 patients (32.8%) with four-to-five metastases and 14 patients with one centered-big-metastasis. One patient had left-liver-metastasis and COPD. The patients had the biggest diameter of tumour under 3cm and from three-to-five centimeter its accounted for respectively 34.4% and 65.6%. Mean of metastatic tumors were 2.72 ones and mean of tumour diameter were 7.2cm.

4.2. Characteristics of RFA technique and chemotherapy

There were 61 patients in the study in which 44 one-time RFA cases and 17 two-time-RFA cases. Mean time of the technique duration were 19.57mins. There were 45 patients (73,8%) with local anaesthetic combined systemic relieving pain and 16 patients (26.2%) with injected-vein-anaesthesia in the study.

Rate of patients being used FOLFOX4 and FOLFIRI regiment were respectively 40 patients (65.5%) and 21 patients (34.5%). There were 52,4% patients with treating 1st line of chemotherapy and 47.6% patients with treating 2nd line of chemotherapy. All patients with treating 1st line of chemotherapy and patients using FUFU regiment were recurrent tumour were used FOLFOX4. The patients who were used FOLFOX4 that were recurrent were applied FOLFIRI regiment.

4.3. Clinical presentations and early results after treatment

4.3.1. Clinicals presentation and complications after the RFA technique

Many studies proved that RFA on liver tumor including metastases from colorectal cancer is few-invasive technique and safe.

In the study, all patients (61 ones) also pained area of liver after the technique. There were 8 patients (13.1%) with fever and 4 patients (6.6%) with mild vomitting. Mean time of this syndroms included fever having 2.1 days, vomitting having 1.12 days. All the patients with fever or vomitting removed themselfe or used acetaminphen for relieving fever. We used international visual analog scale to assess pain. The results demonstrated that 2 patient (3.3%) with light pain, 49ts patients (80.3%) with medium pain and 10 cases (16.4%) severe pain. Mean time of pain were 1.62 days. Most of patients only were taken acetaminophene to relieve pain. 16.4% patients with severe pain were used opioid had bigger tumor in the cover of liver that many pain receptor and duration of time were longer.

After the RFA technique, there were 2 patients (3.3%) with little pleural infusion that had itself absorbtion. It were big tumor nearly the diaphragm. One patient suffered from transmitting oncologic cell by way of injection needle was diagnosed at the 7th month therapy. No one had died related the technique duration of the follow-up study.

4.3.2. Toxicity of the chemotherapy

Chemocals act but also on malign cells not only normal cells in hematosystem and digestion... Toxicity on hemato-system were appeared popularly in I or II grade, rarely III grade. No patient was toxicity of IV

grade. Decreasing white blood cell was the most popular sign accounted for 50.8%. Rate of elevated liver transamination of I, II, III and IV grade respectively were 54.1%, 13.1%, 3.3% and 4.9%. Only 9.8% patients had renal toxicity grade I.

Toxicity on digestion in the patient with FOLFIRI (63%) was higher than in the patient with FOLFOX4 (46%). Anorexia with I grade (37.7%), II grade (6.6%). No patient had anorexia with III and IV grade. Vomiting of I and II level accounted for 24.6% and 8.2%, respectively. There was no patient having Vomiting of III and IV grade.

On nervous system toxicity of I and II grade were respectively 31.1% and 3.3%; no patient had toxicity of III and IV grade. Toxicity on nervous system in the patient with FOLFOX4 was higher than in the patient with FOLFIRI regimen.

4.3.3. Response of tumor and its related factors

In the RFA technique, we had dilation of the tumor border from 0.5 to 1cm to make complete necrosis its. After one-to-three-month RFA therapy, decreasing of tumour size did not reflect its cells. So that people concerned with necrotic area of tumor larger than tumour size.

After one-month RFA therapy, all patients were examined Computer tomography scan with intravenous contrast to response of tumor. The results proved that 59% patients with complete response, 41% patients with partial response. The left of tumor were assess the following response by chemography

based on RECIST1.1 criteria of solid. After 3rd-month the intervention, rate of complete response were up to 70.8%. At the 6th-month the intervention, there were up to 73.5% patients who were treated enough 12 cyclic-chemotherapy had complete response. However at the same time, 21.4% patients who were responded bad by chemotherapy had new metastasis. There were correlation between level of tumour response and some risk factors such as diameter of tumor, quantity of tumor, sum of tumor diameter and level of CEA serum before the treatment.

4.4. Long-term results after treatment

4.4.1. Recurrences, metastasis and death

45 patients having entire response with the therapy were assessed recurrency of tumor. On 23.57-month follow-up time, there were 41 patients were recurred tumor accounted for 91.2% in which 15.6% patients with local recurrence, 35.6% patients having new tumor in liver and 40% patients having metastasis extra liver. Mean of recurrent time were 17.46 ± 1.55 moths. Rate of local recurrency in the our study were the same of other studies, but rate of general recurrence were high.

At the end of the study, there were 24 patients (39.3%) died in which 4 patients who died in 12-month-follow up time for no response the therapy. All these patients died by reason of progressive cancer.

4.4.2. Time of survival

Survival is one of important criteria to assess effectiveness of one therapy. PFS reflects control of cancer by one therapy.

In the study, mean of PFS were 14.21 ± 1.34 months. Rate of overall survival (OS) at the 6 months, 12 months, 24 months, 30 months and 36 months respectively were 100%, 93.2%, 70%, 70%, 56% và 44.5%. Mean of overall survival (OS) were 36.77 ± 2.86 months.

Some of recent studies demonstrated that mean of OS were from 31 to 45 months and based on collecting criteria of patient.

4.4.3. Some factors affected to survival

When analysis of one-variant, the results demonstrated that quantity of tumors, size of the biggest tumor, sum of tumour diameter, ECOG index and level of CEA serum at the diagnosis of tumor correlated with PFS, significantly. In while, position of tumor, status of liver metastasis, model of chemotherapy did not relate to PFS, insignificantly.

Similarly, with one-variant model, quantity of tumors, size of the biggest tumor, level of CEA serum at the diagnosis of tumor correlated with OS, significantly. Age, position of primary tumor that colon or rectum, model of chemotherapy (FOLFOX4 or FOLFIRI) did not relate to OS, insignificantly. In multi-variant analysis the results demonstrated that size and quantity of tumor related to OS, independently. The patient having good OS (mean of OS were 43.26 months) had size of tumor under 3cm and quantity of tumour metastases ≤ 3 ones.

Conclusion, the results demonstrated that RFA combined with chemotherapy made to good effectiveness on survival for patient with colorectal cancer.

CONCLUSION

After studying 61 patients hepatic metastasis of colorectal cancer without surgical indication, treated by RFA combined with chemotherapy at Military center hospital 108 from 9/2012 to 6/2017, there are some conclusions

1, Clinical and paraclinical characteristic in hepatic metastasis of colorectal cancer patients

+ The highest risk in 40-60 years old group, average 55.57 years old

+ Male more than female

+ Colon cancer more prevalent than rectal cancer

+ Poor clinical symptoms 52.5% patients without any symptom; 37.7% patients with upper right quadrant pain; 32,8% patients with fatigue; 19.7% patients with anorexia, 14.8% patients with weight loses, 13.3% patient with change bowel habit, 1.6% patients with hepatomegaly.

+ Characteristic of hepatic metastasis in Computer tomography: right lobe metastasis 50.8%, both two lobes 47.5%, left lobe 1.6%, multifocal metastasis 77%, the longest dimension > 3 cm 65.6%.

+ The average of hepatic and renal function in normal range.

2. The result of RFA combined with chemotherapy in patients with hepatic metastasis of colorectal cancer without surgical indication

2.1 RFA in combination with chemotherapy leads to proper tumor response

+ 100% patients responded, 59% complete response, 41% partial response

+ In combination with chemotherapy, the prevalence of complete response increased: 70.8% at the 3rd month, and 73.5% at the 6th month

+ Size and number of tumors significantly affect the response rate.

2.2. The treatment leads to prolonged survival

+ The mean overall survival time: 36.77 ± 2.86 months

+ The progression-free survival: 14.21 ± 1.34 months

+ The prevalence of prolonged-survival after 1st, 2nd or 3rd years are 93.2%; 70.0%; and 44.5% respectively.

+ The overall survival relates to many factors before treatments are size, number of lesion, and CEA. The tumor size and number are two independent prediction factors.

2.3.. Side effects and complications

+ Post intervention syndrome: high prevalence, in light and moderate level: upper quadrant abdominal pain 100%, light and moderate 3.3% and 80.3%, fever 13.1%, vomiting 6.6%. The symptoms last in 1-2 days after intervention.

+ Liver enzymes significantly elevate after intervention, but return to normal after 1 week.

+ Low complication prevalence (4.8%): pleural effusion 2 patients (3.3%), disseminate of cancer cells 1 patient (1.6%)

+ No death relates to intervention

+ Hematopoiesis toxicity mainly at grade I and II, leukopenia, thrombocytopenia grade III 4.9% and 3.3% respectively, no patient at grade IV

+ Liver toxicity grade III and IV are low 8.2%. Only 9.8% patients have renal toxicity grade I, without grade II, III, IV

+ Diarrhea and peripheral nervous diseases are high prevalence (29.5% and 34.4% respectively). FOLFIRI mainly leads to diarrhea, and FOLFOX 4 mainly leads to peripheral nervous toxicity.

PROPOSAL

1. RFA in combination with chemotherapy is the safety and effective treatment method for hepatic metastasis of colorectal cancer without surgical indication. It should be applied widely in center hospitals which fully equipped.
2. The prolonged survival depends on some prediction factors before treatment, therefore the indication should be thoroughly evaluated in particular patient, to balance the benefits and treatment fee.

