

BỘ GIÁO DỤC & ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

BỘ Y TẾ



ĐÀO VIỆT HẰNG

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ
BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN BẰNG ĐÓT NHIỆT
SÓNG CAO TẦN VỚI CÁC LOẠI KIM
LỰA CHỌN THEO KÍCH THƯỚC KHỐI U**

Chuyên ngành : Nội - Tiêu hóa

Mã số : 62720143

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI - 2016

CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Người hướng dẫn: GS.TS ĐÀO VĂN LONG

Phản biện 1: GS.TS. NGUYỄN BÁ ĐỨC

Phản biện 2: PGS.TS. PHẠM THỊ THU HỒ

Phản biện 3: GS. TS. MAI TRỌNG KHOA

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Trường
học tại Trường Đại học Y Hà Nội

Vào giờ..... ngày tháng năm 20....

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia
- Thư viện trường Đại học Y Hà Nội
- Thư viện Thông tin Y học Trung Ương

DANH MỤC VIẾT TẮT

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases - Hội gan mật Hoa Kỳ
APASL	Asian Pacific Association for the Study of Liver - Hội gan mật châu Á - Thái Bình Dương
BCLC	Barcelona
BN	Bệnh nhân
CHT	Chụp cộng hưởng từ
CLVT	Chụp cắt lớp vi tính
CR	Complete response - Đáp ứng hoàn toàn
ĐNSCT	Đốt nhiệt sóng cao tần
EASL	European Association for the Study of the Liver - Hội Gan mật Châu Âu
PD	Progressive disease - Bệnh tiến triển
PR	Partial response - Đáp ứng một phần
SD	Stable disease - Bệnh giai đoạn ổn định
TACE	Transarterial chemoembolization - nút mạch hóa chất qua động mạch
TMC	Tĩnh mạch cửa
UTBMTBG	Ung thư biểu mô tế bào gan

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Đặt vấn đề

Ung thư gan nguyên phát trong đó ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) chiếm tỉ lệ từ 85 - 90% là bệnh khá phổ biến. Tại Việt Nam, đây là loại ung thư đứng hàng thứ 2 về tỉ lệ mắc và hàng đầu về tỉ lệ tử vong. Hiện nay, đốt nhiệt sóng cao tần (ĐNSCT) được coi là một trong những phương pháp điều trị UTBMTBG cơ bản được nhiều trung tâm trên thế giới áp dụng do có các ưu điểm: kết quả điều trị tương đối tốt, tỉ lệ tái biến thấp, giá thành hợp lý và có thể phát triển ra nhiều cơ sở y tế. Tuy nhiên, hiệu quả của phương pháp điều trị này phụ thuộc vào một số yếu tố trong đó quan trọng nhất là cách thiết kế kim. Tại Việt Nam, ĐNSCT được áp dụng lần đầu từ năm 2002 tuy nhiên hiện hầu hết các cơ sở y tế sử dụng kim đơn cực cho tất cả các khối u có kích thước khác nhau. Theo hiểu biết của chúng tôi hiện nay ở Việt Nam hiện chưa có nghiên cứu nào đánh giá đầy đủ hiệu quả điều trị và đặc điểm kỹ thuật của phương pháp sử dụng các loại kim được thiết kế phù hợp với kích thước khối u bao gồm cả kim đơn cực và kim chùm nhiều đầu đốt. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài “**Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng đốt nhiệt sóng cao tần với các loại kim được lựa chọn theo kích thước khối u**” với hai mục tiêu sau:

1. *Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng đốt nhiệt sóng cao tần với các loại kim được lựa chọn theo kích thước khối u dưới sự hướng dẫn của siêu âm.*
2. *Xác định ưu nhược điểm và độ an toàn của phương pháp đốt nhiệt sóng cao tần với các loại kim được lựa chọn theo kích thước khối u dưới sự hướng dẫn của siêu âm.*

2. Tính thời sự của luận án

Luận án được tiến hành trong bối cảnh UTBMTBG là bệnh lý ác tính có tỉ lệ mắc và tử vong cao ở Việt Nam. Các cơ sở y tế chủ yếu hiện sử dụng kim đơn cực cho mọi loại kích thước khối u do vậy hạn chế kết quả điều trị với khối u > 3cm, BN phải đốt nhiều lần dẫn đến tỉ lệ tác dụng không mong muốn như đau và sốt cao. Sử dụng hệ thống kim lựa chọn theo kích thước u sẽ giúp khắc phục được nhược điểm của kim đơn cực truyền thống. Do đó việc đánh giá đầy đủ kết quả điều trị, ghi nhận ưu nhược điểm, độ an toàn của kỹ thuật này là cần thiết.

3. Những đóng góp khoa học trong luận án

- Đây là nghiên cứu khoa học đầu tiên tại Việt Nam đánh giá kết quả điều trị UTBMTBG bằng ĐNSCT với các loại kim được lựa chọn theo kích thước khối u.

- Nghiên cứu đã chỉ ra ĐNSCT với các loại kim lựa chọn theo kích thước khối u là phương pháp có kết quả điều trị tốt với tỉ lệ đáp ứng sau 1 tháng là 96,1%. Tỉ lệ sống sau 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là 94,6%, 72,3% và 26,9%. Thời gian sống thêm toàn bộ của tất cả các BN trong nghiên cứu là 48,5 tháng (CI 95%: 44,7 - 52,4 tháng). Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh là 30,9 tháng (CI 95%: 28,7 - 33,0 tháng).

- Nghiên cứu ghi nhận ĐNSCT với các loại kim lựa chọn theo kích thước khối u đây là phương pháp tương đối an toàn với tỉ lệ tai biến là 1,7%, tỉ lệ tác dụng không mong muốn là 20,5% và có 16 BN (12,3%) khối ở vị trí khó được điều trị bằng kỹ thuật bơm dịch ổ bụng/màng phổi kết hợp.

4. Bố cục của luận án

Luận án gồm 146 trang, gồm: Đặt vấn đề và mục tiêu nghiên cứu (2 trang), Tổng quan (41 trang), Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (20 trang), Kết quả nghiên cứu (42 trang), Bàn luận (38 trang), Kết luận (2 trang) và Khuyến nghị (1 trang). Luận án có 57 bảng, 9 biểu đồ và 18 mục hình ảnh. Luận án có 186 tài liệu tham khảo bao gồm 21 tài liệu tiếng Việt và 165 tài liệu tiếng Anh.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

1.1. Dịch tễ ung thư biểu mô tế bào gan

UTBMTBG đứng hàng thứ 5 trong số các bệnh lý ác tính thường gặp trên thế giới. Khu vực Đông Nam Á bao gồm cả Việt Nam có tỉ lệ mắc hiệu chỉnh theo tuổi khá cao ($>20/10^5$) trong đó Việt Nam là nước có tỉ lệ mắc UTBMTBG đứng hàng thứ 2 trong khu vực.

1.2. Các yếu tố nguy cơ

Các yếu tố nguy cơ chính của UTBMTBG bao gồm nhiễm virus viêm gan B (HBV), virus viêm gan C (HCV), rượu và tiếp đến là bệnh lý gan thoái hóa mỡ không do rượu (Non alcoholic fatty liver disease - NAFLD). Các nguyên nhân khác ít gặp hơn bao gồm aflatoxin, gan nhiễm sắt, thiếu hụt alpha1-antitrypsin, viêm gan tự miễn, bệnh Wilson. Tùy theo khu vực địa lý và chủng tộc khác nhau, nguyên nhân gây UTBMTBG có sự khác biệt.

1.3. Các phương pháp chẩn đoán

Hiện nay có nhiều phương pháp được sử dụng để chẩn đoán UTBMTBG bao gồm chẩn đoán hình ảnh, các dấu ấn sinh học và mô bệnh học. Năm 2012, Bộ Y tế Việt Nam đã đưa ra hướng dẫn chẩn đoán UTBMTBG và đề cập đến việc sử dụng bảng phân loại Barcelona (BCLC) trong thực hành lâm sàng nhằm lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp.

1.4. Các phương pháp điều trị

1.4.1. Phẫu thuật cắt gan

Phẫu thuật hiện là phương pháp lựa chọn hàng đầu cho BN UTBMTBG giai đoạn sớm chức năng gan ổn định, đặc biệt thích hợp với BN không có xơ gan tuy nhiên số BN phát hiện được ở những giai đoạn này còn ít.

1.4.2. Ghép gan trong điều trị UTBMTBG

Tiêu chuẩn Milan hiện là tiêu chuẩn để lựa chọn BN ghép gan được sử dụng phổ biến trên toàn thế giới. Tại Việt Nam, do chi phí điều trị quá cao và nguồn tạng khan hiếm nên phần lớn BN dù có chỉ định cũng khó tiếp cận phương pháp này.

1.4.3. Các phương pháp điều trị tại chỗ UTBMTBG

Phương pháp tiêm cồn đã được ứng dụng nhiều ở Việt Nam. Kết quả theo dõi trong 10 năm của tác giả Mai Hồng Bằng cho thấy tỉ lệ sống thêm sau 1, 3, 5 năm là 81%, 60% và 37%. Đối các BN có nhiều vách trong khối u, có thể lựa chọn phương pháp tiêm acid acetic vào khối u. Đốt nhiệt vi sóng là phương pháp phá hủy khối u bằng nhiệt sử dụng vi sóng có tần số ≥ 900 MHz với chỉ định tương tự như chỉ định của ĐNSCT. Phương pháp đốt nhiệt laser và đông lạnh phá hủy khối u hiện vẫn đang được nghiên cứu

1.4.4. Phương pháp nút mạch hóa chất trong điều trị UTBMTBG

Khi BN ở giai đoạn trung bình (BCLC B), có nhiều khối, chức năng gan và toàn trạng còn đảm bảo (Child Pugh A-B, PS 0), nút mạch hóa chất là phương pháp được khuyến cáo nhằm gây hoại tử khối u, kiểm soát được sự lan rộng của khối u cũng như đảm bảo nhiều nhất vùng gan lành.

1.4.5. Phương pháp xạ trị

Việc sử dụng các hạt vi cầu gắn các chất phóng xạ qua đường động mạch gan vào khối u vừa là phương pháp điều trị tại chỗ phá hủy khối u vừa hạn chế được độc tính tới nhu mô gan lành. Nguyên tố phóng xạ được sử dụng phổ biến nhất hiện nay là ^{90}Y . Tuy nhiên hiện chưa có sự thống nhất về liều cũng như khuyến cáo chính thức của các hiệp hội lớn.

1.4.6. Điều trị Sorafenib

Kể từ khi ra đời cho đến nay, Sorafenib đã trở thành phương pháp điều trị toàn thân hiệu quả cho những BN ung thư giai đoạn muộn. Theo khuyến cáo của EASL, sorafenib được chỉ định cho những BN chức năng gan còn tốt (Child Pugh A) và ung thư ở giai đoạn muộn (BCLC C) hoặc những khối ung thư vượt quá chỉ định điều trị tại chỗ.

1.5. Điều trị UTBMTBG bằng phương pháp ĐNSCT

1.5.1. Nguyên lý

Tần số sóng cao tần sử dụng trong y khoa là từ 200kHz - 20 MHz. Một mạch điện khép kín được tạo bởi nguồn phát, điện cực, kim, người bệnh và điện cực phân tán. Do điện trở giữa đầu kim (bằng kim loại) và mô trong cơ thể có sự khác biệt rất lớn nên khi dòng điện xoay chiều đi qua, các ion liên tục va đập vào đầu kim với tốc độ rất cao làm cho đầu kim nóng lên và sinh ra nhiệt.

1.5.2. Chỉ định, chống chỉ định của phương pháp ĐNSCT

Theo Khuyến cáo của EASL, AASLD và APASL, phương pháp ĐNSCT được chỉ định với những BN giai đoạn BCLC A nghĩa là có một khối u ≤ 5 cm hoặc có ≤ 3 khối u, kích thước mỗi khối ≤ 3 cm và BN Child Pugh A hoặc B. Chống chỉ định của phương pháp này bao gồm di căn ngoài gan, thời gian sống thêm ước tính dưới 6 tháng, thay đổi trạng thái về tinh thần, đang nhiễm trùng, khối u xâm lấn đường mật chính. Chống chỉ định tương đối khi khối > 5 cm ở BN xơ gan nặng, có trên 4 tổn thương, bệnh lý nội khoa nặng (tim mạch, hô hấp), rối loạn đông máu nặng.

1.5.3. Biến chứng của phương pháp

Biến chứng của ĐNSCT có thể được phân chia theo thời gian: tai biến xảy ra ngay (6 - 24 giờ sau khi tiến hành thủ thuật), tai biến sau thủ thuật (trong vòng 30 ngày) và tai biến muộn hơn.

1.5.4. Hình ảnh khối u sau điều trị ĐNSCT

Trong ĐNSCT, kích thước vùng hoại tử phải lớn hơn kích thước khối u từ 0.5 - 1cm do đó hiện nay, theo khuyến cáo của EASL sẽ căn cứ vào vùng mô u còn ngấm thuốc để đánh giá là còn mô u và vùng không ngấm thuốc phản ánh sự hoại tử của mô - tiêu chuẩn mRECIST.

1.6. Tình hình nghiên cứu điều trị UTBMTBG bằng ĐNSCT

Tại Việt Nam, ĐNSCT là phương pháp được ứng dụng ngày càng nhiều tại các cơ sở y tế lớn và mang lại những kết quả khả quan. Trong những năm gần đây, các loại kim ngày càng được cải tiến để nâng cao hiệu quả điều trị. Tại khoa Tiêu hóa Bệnh viện Bạch Mai từ năm 2011, chúng tôi triển khai kỹ thuật sử dụng hệ thống máy RF3000 với kim đơn Soloist và kim chùm LeVeenTM được lựa chọn theo kích thước khối u. Hệ thống kim này cho phép đốt được những khối u kích thước 4 - 5cm do nhiệt năng sẽ tỏa theo các ngành và mỗi ngành đóng vai trò như một đầu đốt nhỏ để tạo được một diện hoại tử lớn.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn

* Là những bệnh nhân được **chẩn đoán UTBMTBG** dựa vào Hướng dẫn chẩn đoán của Bộ y tế Việt Nam năm 2012: Có bằng chứng giải phẫu bệnh *hoặc* hình ảnh điển hình trên chụp CLVT/CHT có tiêm thuốc + AFP > 400 ng/ml *hoặc* hình ảnh điển hình của UTBMTBG trên chụp CLVT/CHT có tiêm thuốc+ AFP tăng cao hơn bình thường (chưa đến 400ng/ml) + nhiễm virus viêm gan B,C.

* **Tiêu chuẩn lựa chọn điều trị bằng ĐNSCT** dựa theo hướng dẫn của APASL 2010: Giai đoạn BCLC A (Có 1 khối u gan ≤ 5 cm hoặc số khối ≤ 3 và kích thước mỗi khối ≤ 3 cm; Xơ gan giai đoạn Child Pugh A, B; PS 0). Đối với những BN đã điều trị bằng phương pháp khác nhưng không đáp ứng và thuộc giai đoạn BCLC A vẫn được chỉ định ĐNSCT.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Xơ gan giai đoạn Child-Pugh C; Có rối loạn đông máu nặng (TC < 50 G/l; PT $< 50\%$); Đã có di căn (huyết khối TMC, tĩnh mạch trên gan, hạch và các cơ quan khác); Phụ nữ có thai, BN đặt máy tạo nhịp, hoặc mắc các bệnh lý nội khoa nặng (suy thận, suy tim). Chống chỉ định tương đối khi vị trí khối khó quan sát, khó chọn đường chọc hoặc nguy cơ biến chứng.

2.1.3. Công thức mẫu và cách chọn mẫu

Nghiên cứu giả định so sánh tỉ lệ đáp ứng điều trị giữa nhóm sử dụng kim đơn cực và nhóm sử dụng kim chùm LeVeen lựa chọn theo kích thước u sử dụng công thức tính cỡ mẫu so sánh 2 tỉ lệ:

$$n = Z_{(\alpha, \beta)}^2 \frac{P_1q_1 + P_2q_2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Trong đó mức tin cậy $\alpha = 0.05$ và lực mẫu $1 - \beta = 80$, $P_1 = 0.3$ (tỉ lệ đáp ứng điều trị thành công của phương pháp điều trị đốt sóng cao tần bằng kim đơn theo nghiên cứu của tác giả Đào Văn Long), $P_2 = 0.6$ (tỉ lệ đáp ứng điều trị thành công của phương pháp điều trị đốt sóng khối u gan bằng kim chùm LeVeen theo nghiên cứu của tác giả Cabassa). Áp dụng vào công thức trên, cỡ mẫu cần thiết cho mỗi nhóm $n_1 = n_2 = 40$ và tổng số BN hai nhóm là 80 bệnh nhân. Nghiên cứu này

theo dõi dọc nhiều năm nên nếu giả sử số lượng bỏ cuộc là 10%, cỡ mẫu tối thiểu là 88 BN.

2.1.4. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm nghiên cứu: Khoa Tiêu hóa Bệnh viện Bạch Mai
- Thời gian nghiên cứu: Tháng 10/2011 - tháng 6/2016

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu theo phương pháp can thiệp lâm sàng một nhóm không đối chứng.

2.2.2. Phương tiện nghiên cứu

- Máy cắt đốt cao tần RF 3000 của hãng Boston Scientific của Mỹ, bản điện cực Pad Guard TM.

- Các loại kim DNSCT:

+ Kim đơn Soloist: dùng cho u kích thước từ 1 - 1,5 cm.

+ Kim chùm nhiều đầu đốt LeVein TM: Kim chùm 2.0 cho khối kích thước 1.5 - 2 cm; Kim chùm 3.0 cho khối kích thước 2,1 - 3cm; Kim chùm 4.0 cho khối kích thước 3,1 - 4cm; Kim chùm 5.0 cho khối kích thước 4,1- 5cm.

- Kim Veress trong trường hợp cần bơm dịch ổ bụng/màng phổi.

- Máy siêu âm Samsung Acuvix A30, máy siêu âm Hitachi Aloka Arietta V60 với đầu dò Convex có tần số dao động từ 2.5 - 7.5 kHz.

- Monitor theo dõi. Các dụng cụ vô khuẩn và hộp cấp cứu.

2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.3.1. Lựa chọn và đánh giá bệnh nhân trước điều trị

- Lựa chọn bệnh nhân: theo tiêu chuẩn chọn vào NC.

- Đánh giá bệnh nhân trước điều trị bao gồm thăm khám lâm sàng, làm các xét nghiệm (sinh hóa máu, xét nghiệm huyết học, virus viêm gan), Chụp XQ tim phổi, Nội soi dạ dày, Chẩn đoán hình ảnh (Siêu âm gan, Chụp CLVT/CHT có tiêm thuốc). Chọc hút bằng kim nhỏ để làm tế bào hoặc sinh thiết làm mô bệnh học khi chưa đủ tiêu chuẩn chẩn đoán. Đánh giá phân độ Child Pugh, phân loại Okuda và phân loại Barcelona.

2.2.3.2. Kỹ thuật ĐNSCT u gan

*** Chuẩn bị bệnh nhân:**

Giải thích và BN ký giấy cam đoan đồng ý thực hiện thủ thuật.

*** Thực hiện kỹ thuật:**

Theo quy trình kỹ thuật đã được Bộ y tế thông qua trong đó lựa chọn loại kim theo kích thước khối. Những trường hợp khối ở vị trí khó sát các cơ quan lân cận, BN sẽ được thực hiện kỹ thuật bơm dịch ổ bụng hoặc bơm dịch màng phổi trước khi ĐNSCT sử dụng kim Veress 14G.

2.2.3.3. Theo dõi tác dụng phụ và biến chứng

- Tai biến trong khi làm thủ thuật liên quan đến phương pháp vô cảm.
- Tai biến xảy ra sớm trong 6 - 24 giờ và các tác dụng không mong muốn (đau, sốt) sau khi tiến hành thủ thuật.
- Tai biến xảy ra muộn hơn trong 30 ngày.
- Tai biến muộn hơn.

2.2.3.4. Theo dõi và đánh giá hiệu quả của phương pháp

Thời gian theo dõi: sau ĐNSCT 1 tháng tiếp theo đó định kỳ 3 tháng/lần trong năm đầu tiên, 6 tháng/lần sau năm đầu tiên.

- **Kết quả về kỹ thuật:** Số lần đốt trung bình; Tỷ lệ hoại tử khối hoàn toàn; Tác dụng không mong muốn và tai biến.

- **Kết quả về lâm sàng:** đánh giá theo các mức độ.

+ Tốt lên: BN hết hoặc đỡ đau, tăng cân, ăn ngon miệng.

+ Không thay đổi so với trước điều trị.

+ Xấu đi: sút cân, đau tăng, ăn kém, xuất hiện vàng da, cổ chướng.

- **Kết quả về cận lâm sàng: theo dõi sự thay đổi các chỉ số**

+ AFP: Giảm đi, giữ nguyên hay tăng lên sau điều trị.

+ AST, ALT, Bil, Albumin, PT.

- **Thay đổi hình ảnh khối u trên chụp CLVT/CHT**

Sử dụng tiêu chuẩn mRECIST: Đáp ứng hoàn toàn; Đáp ứng một phần; Bệnh giai đoạn ổn định và Bệnh tiến triển.

- **Theo dõi thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không tiến triển bệnh của bệnh nhân**

- **Theo dõi các biến cố khác của bệnh nhân**

Bao gồm: Tái phát tại chỗ; Xuất hiện khối mới; Huyết khối tĩnh mạch cửa; Di căn hạch, phổi, xương hoặc các cơ quan khác.

2.2.4. Phương pháp tiến hành thu thập số liệu

Các số liệu được thu thập theo mẫu bệnh án chung.

2.2.5. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phương pháp thống kê y học sử dụng phần mềm SPSS 20.0. Sử dụng các thuật toán kiểm định khi bình phương, t ghép cặp, phân tích hồi quy Cox, phân tích sống còn sử dụng Kaplan- Meier.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu thực hiện từ tháng 10/2011 đến tháng 6/2016 trên 130 BN.

3.1. Mô tả bệnh nhân nghiên cứu

- Tuổi trung bình là $57,5 \pm 10,2$. Tỷ lệ nam: nữ là 4,7:1.
- Triệu chứng lâm sàng: Có 40,8% BN tình cờ phát hiện. Trong số BN có triệu chứng, hay gặp nhất là mệt mỏi (30%) và đau hạ sườn phải (22,3).
- Nguyên nhân: Có 96 BN (73,5%) có virus viêm gan B, 11 BN (8,5%) có virus viêm gan C, 59 BN (45,4%) sử dụng rượu thường xuyên.
- Có 59 BN (45,4%) có bệnh lý nội khoa kèm theo.
- Có 30 BN (23,1%) đã từng điều trị bằng phương pháp khác trước khi ĐNSCT: 28 BN nút mạch, 1 BN tiêm cồn, 1 BN phẫu thuật cắt gan.
- Chủ yếu các BN xơ gan Child Pugh A (87,7%), có 3 BN không xơ gan (2,3%) và 13 BN Child Pugh B (10%).
- Có 66 BN (50,8%) có nồng độ AFP thấp < 20 ng/ml. Số BN có AFP ≥ 200 ng/ml là 38 BN (29,2%).

3.2. Mô tả đặc điểm của khối u

- Có 87 BN có 1 khối u (66,9%), 35 BN có 2 khối u (26,9%) và 8 BN có 3 khối u (6,2%). Tổng cộng 130 BN có 181 khối trên siêu âm trước điều trị trong đó 53 khối có kích thước < 2 cm (29,3%), 83 khối có kích thước 2 - 3cm (45,9%) và 45 khối có kích thước > 3 cm (24,8%).
- Có 97 BN (75%) có kết quả giải phẫu bệnh, 33 BN (25%) chẩn đoán bằng hình ảnh chụp CLVT/CHT điển hình + AFP ≥ 400 ng/ml.
- Giai đoạn: Okuda I - 89,2%, Okuda II -10,8%; Barcelona A - 87,7%, Barcelona 0 -12,3%.

3.3. Mô tả đặc điểm kỹ thuật

- Tổng số lần ĐNSCT - 410 lần. Số lần đốt sóng trung bình cho mỗi khối u gan là $2,0 \pm 1,1$ lần. Các khối u lớn $> 3\text{cm}$ có số lần đốt sóng trung bình nhiều hơn so với các khối $\leq 3\text{cm}$ sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Có sự khác biệt về số lần đốt giữa các loại kim: kim đơn 1.0 là $1,8 \pm 1,0$ lần, các loại kim chùm LeVeen là $2,3 \pm 1,3$ lần ($p < 0,05$).

3.4. Đáp ứng sau điều trị ĐNSCT

3.4.1. Thay đổi triệu chứng lâm sàng

- Tỷ lệ BN cải thiện về triệu chứng lâm sàng sau 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là 53%, 51,5%, 45%, 46,3%, 33% và 19,4%. Tỷ lệ cải thiện TCLS ở nhóm ban đầu có triệu chứng là 40/59 (67,8%).

- Sau ĐNSCT, hầu hết các BN giữ nguyên hoặc tăng cân. Tỷ lệ BN tăng cân sau 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là 46,2%, 47,7%, 45,7%, 45,5%, 34% và 19,4%.

- Giá trị trung vị của chỉ số AFP sau điều trị 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 1 năm giảm hẳn so với thời điểm trước điều trị và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (Wilcoxon test, $p < 0,05$). Ở phân nhóm có nồng độ AFP ban đầu $\geq 200\text{ng/ml}$ ($n=38$), tỷ lệ BN giảm AFP sau ĐNSCT 1 tháng là 86,8%.

3.4.2. Đáp ứng khối u sau điều trị

3.4.2.1. Sự thay đổi kích thước khối u

- Kích thước khối u sau ĐNSCT 1 tháng cả trên siêu âm và chụp CLVT/CHT đều lớn hơn kích thước khối ban đầu và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa kích thước khối sau ĐNSCT 1 tháng so với kích thước trước điều trị đối với kim 1.0 và kim 3.0 ($p < 0,05$).

3.4.2.2. *Hoại tử khối hoàn toàn*

Sau 1 tháng, 142 khối có hoại tử hoàn toàn (79,3%) trong đó những khối $\leq 2\text{cm}$ có tỉ lệ hoại tử hoàn toàn cao nhất (95,5%). Không có sự khác biệt về tỉ lệ hoại tử khối hoàn toàn theo loại kim.

3.4.2.3. *Đáp ứng điều trị theo phân loại mRECIST*

- Thời gian theo dõi BN trong nghiên cứu trung bình $30,0 \pm 11,1$ tháng.

Bảng. Đáp ứng sau ĐNSCT theo thời gian

Đáp ứng mRECIST	1 tháng (N=130)		3 tháng (N=130)		6 tháng (N=129)	
	n	%	n	%	n	%
Hoàn toàn (CR)	93	71,5	105	80,8	101	78,3
Không hoàn toàn (PR)	32	24,6	20	15,4	16	12,4
Bệnh ổn định (SD)	3	2,3	2	1,5	2	1,6
Bệnh tiến triển (PD)	2	1,6	3	2,3	10	7,7
Đáp ứng mRECIST	1 năm (N=123)		2 năm (N=94)		3 năm (N=36)	
	n	%	n	%	n	%
Hoàn toàn (CR)	106	86,2	71	75,5	30	83,3
Không hoàn toàn (PR)	6	4,9	4	4,3	2	5,6
Bệnh ổn định (SD)	2	1,6	1	1,1		
Bệnh tiến triển (PD)	9	7,3	18	19,1	4	11,1

- Không có sự khác biệt về đáp ứng điều trị sau 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng, 1 năm, 2 năm và 3 năm giữa các phân nhóm khác nhau về tuổi, giới, số khối, kích thước khối, nồng độ AFP ban đầu, phân độ Child Pugh, giai đoạn Barcelona. Có sự khác biệt về tỉ lệ đáp ứng mRECIST tại thời điểm 2 năm giữa nhóm có và không có tiền sử điều trị trước đó ($p=0,05$).

- Phân tích hồi quy Cox ghi nhận kích thước khối, đáp ứng sau 1 tháng và tiền sử điều trị có liên quan đến đáp ứng điều trị theo thời gian.

3.4.3. Thời gian sống thêm của BN sau điều trị

- Thời gian sống thêm toàn bộ của tất cả các BN trong nghiên cứu là 48,5 tháng (CI 95%: 44,7 - 52,4 tháng). Có 31 BN tử vong trong quá trình theo dõi (23,8%) bao gồm 10 BN do xuất huyết tiêu hóa (32,3%), 9 BN do suy gan (29,0%), 7 BN do di căn (22,6%), 2 BN do u gan vỡ (6,5%) và 3 trường hợp không rõ nguyên nhân. Tỉ lệ sống sót tích lũy tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là 94,6%, 72,3% và 26,9%.

- Nguy cơ tử vong tăng ở BN xơ gan Child Pugh B, khối u > 3cm hoặc có nhiều khối. Phân tích hồi quy Cox ghi nhận tiền sử điều trị phối hợp và đáp ứng điều trị sau 1 tháng có liên quan đến tử vong.

- Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh trung bình là 30,9 tháng (CI 95%: 28,7 - 33,0 tháng).

3.4.4. Biến cố xuất hiện trong quá trình theo dõi

Có tổng số 49 BN (37,6%) xuất hiện tiến triển bệnh với thời gian trung bình là $15,2 \pm 8,9$ tháng trong đó 41 BN (31,5%) xuất hiện tái phát tại chỗ, 35 BN xuất hiện nốt mới, 6 BN xuất hiện huyết khối tĩnh mạch cửa, 1 BN có di căn khắp gan và 5 BN xuất hiện di căn xa.

Phân tích hồi quy Cox ghi nhận nam giới, số lần đột và đáp ứng điều trị mRECIST sau 1 năm có liên quan đến tiến triển của BN và tiền sử điều trị bằng phương pháp khác có liên quan đến sự xuất hiện tái phát tại chỗ.

3.4.5. Điều trị phối hợp sau DNSCT

Có 34 BN điều trị phối hợp thêm các phương pháp khác trong đó: 21 BN nút mạch; 7 BN tiêm cồn những nốt bé xuất hiện mới trong quá trình theo dõi hoặc khi khối ở vị trí khó; 4 BN phẫu thuật; 1 BN ghép gan và 2 BN điều trị hóa chất khi có di căn phổi và huyết khối tĩnh mạch cửa.

3.5. Ưu nhược điểm và độ an toàn của phương pháp

3.5.1. Tác dụng không mong muốn và tai biến của phương pháp

- Trong số 410 lượt DNSCT, sau thủ thuật tỉ lệ sốt là 4,1% trong đó chủ yếu là sốt nhẹ, tỉ lệ đau hạ sườn phải là 16,1% trong đó chủ yếu đau mức độ ít và 1 BN đau đầu nhẹ. Tất cả đều đáp ứng với điều trị nội khoa. Phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố bao gồm kích thước khối u, loại kim, thời gian, cường độ đốt không thấy có sự liên quan đến xuất hiện các tác dụng phụ đau và sốt.

- Tai biến: 4 BN xuất hiện nhịp chậm trong khi làm thủ thuật, 7 BN xuất hiện tai biến sau thủ thuật bao gồm 2 BN tràn dịch màng phổi phải, 1 BN tràn máu màng phổi, 2 BN chảy máu dưới bao gan, 1 BN khối u hoại tử áp xe hóa và 1 BN di căn theo vết kim.

3.5.2. Thay đổi chỉ số xét nghiệm sau điều trị

Các chỉ số xét nghiệm so với trước điều trị không có khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3.5.3. Kỹ thuật DNSCT có bơm dịch ổ bụng hoặc màng phổi

3.5.3.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân bơm dịch

Có 16 BN khối u nằm ở vị trí khó sát các tạng lân cận được thực hiện bơm dịch ổ bụng hoặc màng phổi trước khi DNSCT u gan. Hay gặp nhất khối ở hạ phân thùy VI sát thận, ống tiêu hóa, tiếp đến là các khối ở hpt VII, VIII sát vòm hoành, sát màng phổi. Kích thước TB của khối u là 3,0cm trong đó khối nhỏ nhất 1,8cm hpt VI sát thận, khối lớn nhất 4,5cm hpt VII sát màng phổi.

3.5.3.2. Đặc điểm kỹ thuật ở nhóm có bơm dịch

Có 16 BN được bơm dịch ổ bụng hoặc màng phổi trong đó 13 BN được bơm dịch ổ bụng với lượng dịch trung bình là 1904 ± 474 ml, 3 BN được bơm dịch màng phổi phải với lượng dịch trung bình là 900 ± 173 ml. Có 13 BN được dùng kim 3.0 và 3 BN dùng kim 4.0.

3.5.3.3. Đáp ứng điều trị ở nhóm DNSCT có bơm dịch

- Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 87,5%, đáp ứng 1 phần là 6,3%, có 1 BN bệnh ổn định.

3.5.3.4. Tác dụng không mong muốn và tai biến khi bơm dịch

- Tác dụng không mong muốn: 1 trường hợp đau (6,3%).
 - Tai biến: 2 BN tràn dịch màng phổi phải sau bơm dịch ổ bụng, 1 BN khối u hoại tử áp xe hóa đã tiến hành phẫu thuật khi tình trạng nhiễm trùng và chức năng gan ổn định.

3.5.3.5. Biến cố trong quá trình theo dõi

- Có 3 BN tử vong, 1 BN tái phát tại chỗ và 1 BN sau bơm dịch màng phổi 4 tuần khối u gan áp xe hóa khi phẫu thuật cắt toàn bộ khối áp xe ghi nhận kết quả sau mổ đã có huyết khối bán phần nhánh phải TMC.

- Phân tích hồi quy Cox ghi nhận phân độ Child Pugh, chỉ số AFP trước điều trị và đáp ứng điều trị sau 1 tháng có liên quan đến tử vong.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tuổi trung bình và tỷ lệ phân bố giới cũng như các yếu tố nguy cơ gây UTBMTBG tương tự như các nghiên cứu khác đã tiến hành tại Việt Nam. Có 27 BN có giãn tĩnh mạch thực quản (20,8%) trong đó 8 BN phải nhập viện vì xuất huyết tiêu hóa. Điều này cho thấy việc quản lý, theo dõi toàn diện các biến

chúng của xơ gan cần được chú trọng nhiều hơn. Chủ yếu các BN trong nghiên cứu có bệnh lý gan mạn tính với chức năng gan tương đối ổn định (Child Pugh A - 87,7%).

Có 30 BN (23,1%) đã từng điều trị bằng phương pháp khác trước khi ĐNSCT trong đó 28 BN đã được TACE. Tuy TACE đã chứng minh được khả năng làm chậm tiến triển của bệnh và cải thiện sống còn cho BN nhưng rất khó để đạt được hoại tử tổn thương đích hoàn toàn nếu chỉ tiến hành đơn thuần. Trong nghiên cứu này, có những BN có tiền sử điều trị TACE nhưng không đáp ứng được chỉ định ĐNSCT hoặc có khối lớn 4-5cm, tăng sinh mạch nhiều được phối hợp TACE trước khi ĐNSCT.

*** Đặc điểm của khối u**

130 BN có 181 khối quan sát thấy trên siêu âm trong đó 87 BN có 1 khối u (66,9%), 35 BN có 2 khối u (26,9%) và 8 BN có 3 khối u (6,2%). Kết quả này tương tự như trong các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài và số BN nhiều khối cao hơn so với các nghiên cứu trong nước khác. Đối với nhóm BN này, việc phẫu thuật rất khó khăn đặc biệt khi các khối nằm ở những hạ phân thùy khác nhau. Vì thế, ĐNSCT trở thành lựa chọn ưu thế. Số khối có kích thước > 3cm chiếm tỉ lệ 24,8%, nhiều hơn so với các nghiên cứu về kim đơn cực hoặc Cooltip tại Việt Nam. Đó là do kim LeVein được thiết kế có loại kim 4.0 và 5.0 khi xòe ra các ngành có thể bao trọn và đốt được những khối u lớn kích thước > 3cm.

*** Đặc điểm giai đoạn bệnh**

Có 87,7% BN thuộc giai đoạn BCLC A và 12,3% BN thuộc giai đoạn BCLC 0. Theo EASL, tỉ lệ sống sau 5 năm của BN giai đoạn này là 70% sau ĐNSCT.

4.2. Đặc điểm kỹ thuật

Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận kết quả tương tự như của các tác giả nước ngoài là khi kích thước u tăng, số lần đốt trung bình cũng tăng. Khi so sánh với các nghiên cứu khác ở Việt Nam, số lần đốt trung bình của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu sử dụng kim đơn cực do khi sử dụng kim đơn cực cho khối u > 3cm sẽ phải đốt nhiều lần. Số lần đốt sóng trung bình của kim đơn thấp hơn so với các loại kim chùm LeVeen và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

4.3. Đáp ứng sau điều trị ĐNSCT

4.3.1. Thay đổi triệu chứng lâm sàng

Sau ĐNSCT, tỉ lệ BN cải thiện về triệu chứng lâm sàng và tăng cân sau 1 tháng lần lượt là 53,1% và 46,2%. Điều này giúp tạo cho BN tâm lý phấn khởi và góp phần cải thiện chất lượng cuộc sống.

4.3.2. Thay đổi chỉ số xét nghiệm AFP

Nồng độ AFP giảm hẳn sau điều trị tại các thời điểm 1 tháng 3 tháng, 6 tháng, 1 năm và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (Wilcoxon test, $p < 0,05$). Ở nhóm BN có nồng độ AFP ban đầu $\geq 200\text{ng/ml}$ ($n=38$), tỉ lệ BN giảm AFP sau ĐNSCT 1 tháng là 86,8%. Giảm được chỉ số AFP ở những BN này là một yếu tố tiên lượng tốt trong quá trình theo dõi.

4.3.3. Đáp ứng khối u sau điều trị

4.3.3.1. Sự thay đổi kích thước khối u

Kích thước khối trung bình sau ĐNSCT 1 tháng cả trên siêu âm và chụp CLVT/CHT lớn hơn kích thước khối TB ban đầu và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Đó là do mục tiêu khi tiến hành kỹ thuật này là phá hủy được tổ chức ung thư rộng hơn ít nhất 0,5cm.

4.3.3.2. Hoại tử khối hoàn toàn

Sau lần ĐNSCT đầu tiên, 142 khối có hoại tử hoàn toàn (79,3%) trong đó những khối $\leq 2\text{cm}$ có tỉ lệ hoại tử hoàn toàn cao nhất

(95,5%). Tỷ lệ hoại tử hoàn toàn giảm dần theo sự tăng kích thước khối và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Kết quả này tương tự như trong nghiên cứu của các tác giả nước ngoài và cao hơn so với tỷ lệ trong nghiên cứu sử dụng kim đơn cực của tác giả Đào Văn Long.

4.3.3.3. Đáp ứng điều trị theo phân loại mRECIST

Hiện nay, EASL khuyến cáo sử dụng tiêu chuẩn mRECIST để đánh giá đáp ứng sau điều trị đối với các phương pháp điều trị tại chỗ. Sau 1 tháng, có 96,1% BN đáp ứng điều trị trong đó đáp ứng hoàn toàn chiếm 71,5%. Trong các nghiên cứu sử dụng kim LeVeen ở nước ngoài, các tác giả chủ yếu đánh giá đáp ứng điều trị sau ĐNSCT 1 tháng bằng tỷ lệ hoại tử khối hoàn toàn. Do vậy cần có thêm nhiều nghiên cứu đánh giá giá trị của tiêu chuẩn này trong theo dõi đáp ứng điều trị sau ĐNSCT đặc biệt ở Việt Nam. Khi phân tích hồi quy Cox ghi nhận kích thước khối, mRECIST sau 1 tháng và tiền sử điều trị có liên quan đến đáp ứng điều trị theo thời gian. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của nhiều tác giả khác trên thế giới.

4.3.4. Thời gian sống thêm của BN sau điều trị

Trong nghiên cứu, có 31 BN tử vong trong quá trình theo dõi (23,8%) với thời gian sống thêm trung bình của nhóm BN tử vong là 33,6 tháng (CI 95% là CI95%: 31,7-35,6 tháng). Tỷ lệ sống sót tích lũy tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là 94,6%, 72,3% và 26,9%. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh trung bình là 30,9 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 1 năm, 2 năm của chúng tôi tương tự như nhiều công bố trên thế giới nhưng tỷ lệ sống sau 3 năm thấp hơn do số BN có thời gian theo dõi dọc trên 3 năm còn ít (33 BN). Tuy nhiên kết quả này cao hơn tỷ lệ sống trong nghiên cứu sử dụng kim đơn cực ở trong nước.

4.3.5. Biến cố xuất hiện trong quá trình theo dõi

Có tổng số 49 BN (37,6%) xuất hiện tiến triển bệnh với thời gian trung bình là $15,2 \pm 8,9$ tháng. Phân tích hồi quy Cox ghi nhận nam giới, số lần đốt và đáp ứng điều trị mRECIST sau 1 năm có liên quan đến tiến triển của BN và tiền sử điều trị bằng phương pháp khác có liên quan đến sự xuất hiện tái phát tại chỗ. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới về tỉ lệ xuất hiện nốt mới tuy nhiên lại gặp tỉ lệ tái phát tại chỗ cao hơn. So với nghiên cứu trong nước sử dụng kim đơn cực trước đó, tỉ lệ xuất hiện nốt mới của chúng tôi thấp hơn.

4.3.6. Điều trị phối hợp sau ĐNSCT

Có 34 BN điều trị phối hợp thêm các phương pháp khác trong quá trình theo dõi sau ĐNSCT phản ánh xu hướng mới trong điều trị UTBMTBG được nhắc đến nhiều trong thời gian gần đây - điều trị đa mô thức.

4.4. Ưu nhược điểm và độ an toàn của phương pháp

4.4.1. Tác dụng không mong muốn và tai biến của phương pháp

Tỉ lệ tác dụng không mong muốn tương tự như trong nghiên cứu của tác giả nước ngoài và thấp hơn tỉ lệ khi sử dụng kim đơn cực ở các nghiên cứu trong nước. Có thể lí giải do khi dùng kim đơn cực cho khối > 2cm sẽ phải đốt nhiều điện và nhiều lần. Tỉ lệ tai biến là 1,7% tương tự như các báo cáo trên thế giới với tỉ lệ tai biến dao động từ 2,2 - 10,6%. Có 1 trường hợp di căn theo vết kim ra thành ngực sau 20 tháng mặc dù khối hoại tử hoàn toàn và đây là BN có chọc hút tế bào trước điều trị. Hiện nay để khắc phục biến cố này, đốt đường ra được tiến hành cho tất cả BN ĐNSCT.

4.4.2. Thay đổi chỉ số xét nghiệm sau điều trị

Không ghi nhận sự khác biệt về các chỉ số xét nghiệm khác trước và sau ĐNSCT 1 tháng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã góp

phần chứng minh đây là phương pháp điều trị hiệu quả, ít xâm lấn và an toàn.

4.4.3. Kỹ thuật ĐNSCT có bơm dịch ổ bụng hoặc màng phổi

4.4.3.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân bơm dịch

Có 16 BN bơm dịch trước khi ĐNSCT (12,3%) trong đó 13 BN bơm dịch ổ bụng, 3 BN bơm dịch màng phổi khi khối sát các tạng lân cận.

4.4.3.2. Đặc điểm kỹ thuật ở nhóm có bơm dịch

Lượng dịch bơm vào màng phổi của chúng tôi tương tự như trong nghiên cứu của các tác giả nước ngoài. Đối với bơm dịch ổ bụng, hiện chưa có sự thống nhất về thể tích dịch tối thiểu cần sử dụng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, lượng dịch tối thiểu là 1000ml, tối đa là 2500ml và không có BN nào ghi nhận cảm giác đau hay khó chịu. Có 13 BN được dùng kim 3.0, 3 BN dùng kim 4.0. Khi so sánh với thời gian và cường độ ĐNSCT của kim 3.0 và 4.0 khi không có bơm dịch, không thấy có sự khác biệt về thời gian và cường độ đốt. Như vậy kỹ thuật bơm dịch ổ bụng/màng phổi đã đảm bảo được thời gian và cường độ đốt.

4.4.3.3. Đáp ứng điều trị ở nhóm ĐNSCT có bơm dịch

Sau ĐNSCT có bơm dịch, 93,8% BN đáp ứng điều trị trong đó 87,5% đáp ứng hoàn toàn, chỉ có 1 BN (6,3%) không đáp ứng. Kết quả của chúng tôi tương tự như trong nghiên cứu của các tác giả trên thế giới với tỉ lệ hoại tử khối dao động từ 88 - 100%. Tuy nhiên trong quá trình theo dõi, có 3 BN (18,8%) tử vong trong đó 2 BN bơm dịch ổ bụng và 1 BN bơm dịch màng phổi. Phân tích hồi quy Cox ghi nhận phân độ Child Pugh, chỉ số AFP trước điều trị và đáp ứng điều trị có liên quan đến tiên lượng tử vong. Điều này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác trên thế giới. Có 1 BN (6,3%) tái phát tại chỗ sau 21 tháng theo dõi. Có 1 BN xuất hiện áp xe sau bơm dịch 4 tuần và kết quả mổ cho thấy bên cạnh tổn thương áp xe hóa có huyết khối bán phần nhánh TMC phải.

4.4.4. Ưu nhược điểm của phương pháp

4.4.4.1. Ưu điểm

- Là phương pháp điều trị hiệu quả cho khối u kích thước ≤ 3 cm.
- Việc lựa chọn loại kim phù hợp kích thước khối u giúp giảm số lần và thời gian đốt.
- Tỷ lệ hoại tử khối hoàn toàn cao hơn so với kim đơn cực.
- Tác dụng không mong muốn ít hơn, thời gian nằm viện ngắn hơn và khi ra viện, BN vẫn sinh hoạt và làm việc bình thường. Sau 1 tháng BN tăng cân, đỡ đau tác động tốt đến tâm lý BN, nâng cao chất lượng cuộc sống.
- Tỷ lệ tai biến thấp, kỹ thuật được coi là tương đối an toàn.
- Có những cải tiến mới về mặt kỹ thuật như bơm dịch ổ bụng, dịch màng phổi khi khối ở vị trí sát các tạng lân cận để nâng cao hiệu quả điều trị và bảo đảm an toàn; đốt đường ra để hạn chế di căn theo vết kim.

4.4.4.2. Nhược điểm

- Tỷ lệ tái phát tại chỗ và tiến triển còn cao
- Nhiều BN phải ĐNSCT nhiều lần.
- Chi phí còn đắt chưa áp dụng được rộng rãi.

KẾT LUẬN

1. ĐNSCT với các loại kim lựa chọn theo kích thước khối u là phương pháp điều trị UTBMTBG có kết quả tốt trên các mặt lâm sàng, chỉ số xét nghiệm và đáp ứng về chẩn đoán hình ảnh.

- Sau 1 tháng, tỷ lệ BN cải thiện triệu chứng lâm sàng ở nhóm ban đầu có triệu chứng là 67,8%, tỷ lệ BN tăng cân là 46,2%.
- Nồng độ AFP sau điều trị 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 1 năm giảm hẳn so với trước điều trị ($p < 0,05$).
- Sau ĐNSCT 1 tháng, tỷ lệ hoại tử khối hoàn toàn là 79,3%.

- Tại thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 1 năm, 2 năm và 3 năm, tỉ lệ đáp ứng điều trị theo mRECIST lần lượt là 96,1%, 96,2%, 90,7%, 91,1%, 79,8% và 88,9%. Kích thước khối, đáp ứng sau 1 tháng và tiền sử điều trị là những yếu tố có liên quan đến đáp ứng điều trị theo thời gian.

- Có 31 BN tử vong trong quá trình theo dõi (23,8%). Thời gian sống thêm toàn bộ của tất cả các BN trong nghiên cứu là 48,5 tháng (CI 95%: 44, 7 - 52,4 tháng). Tỉ lệ sống sót tích lũy tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là 94,6%, 72,3% và 26,9%. Tiền sử điều trị phối hợp và đáp ứng điều trị sau 1 tháng có liên quan đến tiên lượng tử vong.

- Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh trung bình là 30,9 tháng (CI95%: 28,7-33,0 tháng).

- Có 49 BN (37,6%) xuất hiện tiến triển bao gồm tái phát tại chỗ (31,5%) xuất hiện nốt mới (26,9%), HK TMC (4,6%) và di căn (4,6%). Nam giới, đốt nhiều lần và không đáp ứng tại thời điểm 1 năm là các yếu tố liên quan đến tiến triển bệnh.

2. ĐNSCT với các loại kim lựa chọn theo kích thước khối là phương pháp tương đối an toàn với tỉ lệ tai biến thấp, không gây biến đổi chức năng gan và kết quả điều trị những khối ở vị trí khó can thiệp ổ bụng hoặc màng phổi tốt.

- Tác dụng không mong muốn sau ĐNSCT: đau hạ sườn phải (16,1%), sốt (4,1%). Tỉ lệ tai biến trong thủ thuật là 0,97%, sau thủ thuật là 1,7%.

- Không có sự thay đổi về chỉ số xét nghiệm trước và sau điều trị.

- Có 16 BN được bơm dịch ổ bụng hoặc màng phổi: 93,8% BN đáp ứng điều trị trong đó 87,5% đáp ứng hoàn toàn. Trong quá trình theo dõi, 3 BN tử vong, 1 BN tái phát tại chỗ và 1 BN có biến chứng áp xe hóa.

KHUYẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu này chúng tôi xin khuyến nghị:

1. Sử dụng các loại kim theo kích thước khối u giúp giảm số lần đốt và tác dụng không mong muốn do vậy nên được áp dụng rộng rãi.
2. Phát triển các kỹ thuật bơm dịch ổ bụng, dịch màng phổi trong những trường hợp khối ở vị trí khó, sát các tạng lân cận.
3. Sử dụng tiêu chuẩn mRECIST đánh giá đáp ứng điều trị sau ĐNSCT.
4. Với tỉ lệ tai biến là 1,7%, đây là một kỹ thuật tương đối an toàn. Để tránh di căn theo vết kim cần tiến hành đốt đường ra.

CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ LIÊN QUAN

ĐẾN LUẬN ÁN

1. Đào Việt Hằng, Lưu Ngọc Diệp, Đào Văn Long (2014). Kỹ thuật điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng sóng cao tần với các loại kim lựa chọn theo kích thước khối u dưới sự hướng dẫn của siêu âm. *Tạp chí khoa học Tiêu hóa Việt Nam*, IX (37), 2422 - 31.
2. Hang Dao Viet, Long Dao Van, Diep Luu Ngoc (2014). Primary evaluation of echo-guided percutaneous radiofrequency ablation treatment with Soloist and LeVeen needle for hepatocellular carcinoma patients. *Vietnam Journal of Medicine & Pharmacy*, 6(3), 8 - 16.
3. Đào Việt Hằng, Đào Văn Long (2015). Giá trị của phương pháp đốt nhiệt sóng cao tần trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan khối nhỏ dưới 3cm. *Y học lâm sàng*, 83, 43 - 51.
4. Đào Việt Hằng, Lưu Thị Minh Diệp, Đào Văn Long (2016). Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn BCLC 0 bằng phương pháp đốt sóng cao tần. *Y học Việt Nam*, 445(1): 70 - 75.

**MINISTRY OF EDUCATION AND TRAINING MINISTRY OF HEALTH
HANOI MEDICAL UNIVERSITY**



DAO VIET HANG

**ASSESSMENT OF PERCUTANEOUS
RADIOFREQUENCY ABLATION WITH NEEDLES
CHOSEN SUITABLY TO TUMOR SIZES FOR
HEPATOCELLULAR CARCINOMA PATIENTS**

**Specialized : Internal Gastroenterology
Code : 62720143**

SUMMARY OF PHD THESIS

HANOI - 2016

**THIS STUDY WAS COMPLETED IN:
HANOI MEDICAL UNIVERSITY**

Supervisor: Prof. Dao Van Long

Reviewer 1: Prof. Nguyen Ba Duc

Reviewer 2: Prof. Pham Thi Thu Ho

Reviewer 3: Prof. Mai Trong Khoa

**The thesis will be defended before the Examining Board at
university level in Hanoi Medical University**

At o'clock..... Date Month Year...

This thesis could be found at:

- National Library**
- Central Medical Information Library**
- Hanoi Medical University Library**

ABBREVIATIONS

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
AFP	Alpha Fetoprotein
APASL	Asian Pacific Association for the Study of Liver
BCLC	Barcelona
CR	Complete response
CT	Computed Tomography
EASL	European Association for the Study of the Liver
HBV	Hepatitis B virus
HCC	Hepatocellular carcinoma
HCV	Hepatitis C virus
MRI	Magnetic Resonance Imaging
PD	Progressive disease
PEI	Percutaneous ethanol injection
PR	Partial response
RFA	Radiofrequency ablation
RUQ	Right upper quadrant
SD	Stable disease
TACE	Transarterial chemoembolization

THESIS INTRODUCTION

1. Background

Primary liver malignancy in which hepatocellular carcinoma (HCC) has proportion of 85 - 90% is a common disease. In Vietnam, this cancer ranks the second incidence rate and the first mortality rate among malignancies. In recent years, radiofrequency ablation (RFA) has been considered a vital therapy in many centres worldwide with advantages of good efficacy, low complication rate, reasonable cost and applicability to other centres. However, the efficacy depends on many factors in which the kind of needles is important. In Vietnam, this therapy was first applied in 2002, however, until now, most of hospitals are using unipolar needles for tumors with different sizes. Extent to our knowledge, there was no study in Vietnam conducted to evaluate efficacy and technical aspects of RFA using needles chosen suitably to tumor sizes including both Soloist and LeVeen™ needles. For this reason, the study “**Assessment of percutaneous radiofrequency ablation with needles chosen suitably to tumor sizes for hepatocellular carcinoma patients**” was conducted with two aims:

1. *To evaluate efficacy of percutaneous radiofrequency ablation treatment with needles chosen suitably to tumor sizes for hepatocellular carcinoma patients.*
2. *To identify advantages, disadvantages and safety of percutaneous radiofrequency ablation treatment with needles chosen suitably to tumor sizes for hepatocellular carcinoma patients.*

2. The topicality of thesis

The thesis was conducted in the context Vietnam has high incidence and mortality rate of HCC. Most of medical centres are using unipolar needle for any size of tumors leading to poor response for tumors > 3 cm, more number of ablation sessions and high rate of adverse events. Choosing needles suitable to tumor sizes could overcome drawbacks of traditional unipolar needles. Therefore it is necessary to evaluate thoroughly efficacy, advantages, disadvantages and safety of this technique.

3. Scientific contributions of thesis

- This is the first study conducted in Vietnam to assess the efficacy of RFA with needles chosen suitably to tumor sizes for HCC patients.

- The study demonstrates that this therapy has good results with response rate after 1 month being 96.1%, the cumulative overall survival rate at 1 year, 2 year and 3 year is 94.6, 72.3 and 26.9%, respectively. The mean overall survival (OS) time is 48.5 months (CI 95%: 44.7 - 52.4 months). The mean progression free survival (PFS) time is 30.9 months (CI 95%: 28.7 - 33.0 months).

- The study demonstrates that this therapy is relatively safe with the complication rate being 1.7%, side effects being 20.5% and 16 patients (12.3%) having tumors in difficult locations were performed artificial ascites or pleural effusion combinedly.

4. Thesis structure

The thesis has 146 pages with (excluding appendices and references) Background (2 pages), Literature Review (41 pages), Subjects and methods of study (20 pages), Results (42 pages), Discussion (38 pages), Conclusion (2 pages) and Recommendations (1 page). There are 57 tables, 9 figures and 18 images. The reference includes 186 documents in which 21 are Vietnamese and 165 are English.

CHAPTER 1: LITERATURE REVIEW

1.1. Epidemiology of hepatocellular carcinoma

HCC ranks the fifth of common malignancies worldwide. Southeast Asia including Vietnam is a region with high age-adjusted prevalence ($>20/10^5$) in which Vietnam ranks the second.

1.2. Risk factors

The main risk factors of HCC are HBV, HCV, alcohol and non alcoholic fatty liver disease. The less common causes include aflatoxin, hemochromatosis, alpha 1- antitrypsin deficiency autoimmune hepatitis and Wilson disease. In different geographic areas with different races, the etiologies of HCC also vary.

1.3. Diagnosis

There are many methods to diagnose HCC including imaging, biomarkers and histology. In 2012, Ministry of Health in Vietnam released a protocol to diagnose and treat HCC in which Barcelona (BCLC) classification was recommended to use.

1.4. Treatment

1.4.1. Surgery

Surgery is now a first-line option for HCC in early stage with stable liver functions, especially for patients without liver cirrhosis. However, the number of patients detected in this stage was small.

1.4.2. Liver transplantation

Milan criteria is used worldwide. In Vietnam, due to high cost and lack of donor organs, most of patients having indications could not approach this therapy.

1.4.3. Local therapies

Percutaneous ethanol injection (PEI) was applied commonly in Vietnam. The follow-up study in 10 years by Mai Hong Bang showed the survival rate after 1 year, 3 years and 5 years were 81%, 60% and 37%, respectively. For tumors with multiple walls inside, percutaneous acid acetic injection is an option. Microwave ablation is a therapy using microwave with frequency ≥ 900 MHz having similar indications compared to RFA. Laser ablation and cryoablation are still in research.

1.4.4. Transarterial chemoembolization (TACE)

This therapy was indicated in patients with intermediate stage (BCLC B), multiple tumors, stable liver functions and health status (Child Pugh A-B, PS 0) to destroy the tumor, control the extension of disease and protect normal liver tissue.

1.4.5. Radiotherapy

Transferring radioactive particles to tumors via hepatic artery is a local therapy to destroy tumors and control toxicity to normal liver tissue. The common agent is ^{90}Y . However, the dosage and official indications were not recommended.

1.4.6. Sorafenib

Since launching, Sorafenib has become an effective systemic therapy for late stage patients. According to EASL, sorafenib is indicated for patients with good liver function (Child Pugh A) and late stage (BCLC C) or tumors extent local indications.

1.5. Radiofrequency ablation

1.5.1. Mechanism

RFA uses high frequency of 200 kHz - 20 MHz. A circuit was set up among machine, needles, patient and pad guards. Because of huge difference of impedance between needle tip and body tissue, when the alternating electric current passes, it causes ionic agitation and friction heat.

1.5.2. Indications and contraindications

According to EASL, AASLD and APASL, RFA is indicated for HCC patients with BCLC A, which means a single tumor ≤ 5 cm or ≤ 3 tumors with each tumor size ≤ 3 cm and Child Pugh A or B. Contraindications include extrahepatic metastasis, life expectancy less than 6 months, mental changes, infection or main bile duct invasion. Relative contraindications include tumor >5 cm, severe liver cirrhosis, more than 4 tumors, severe comorbid diseases and severe coagulation disorders.

1.5.3. Complications

Complications post RFA could be classified on time: in the procedure, early complication (within 6 - 24 hours post RFA), late complications (within 30 days) or later complications.

1.5.4. Imaging after RFA

After RFA, the necrosis zone must be larger than tumor zone from 0.5 - 1cm so according to EASL, the response should be evaluated on enhanced tissue (viable tumor) and non enhanced tissue (necrosis zone) - mRECIST criteria.

1.6. Researches on radiofrequency ablation

In Vietnam, RFA was applied more popularly in many medical centres with positive results. In recent years, more new advancements were used to improve efficacy. The study of Le Thi My on 52 patients with Cooltip needles demonstrated the necrosis rate being 91.9%. In Gastroenterology department of Bach Mai hospital, RF3000 was used since 2011 with Soloist and LeVeenTM needles chosen suitably to tumor sizes. This system allows to ablate tumors 4 - 5cm because the heat can spread along the array tines and each tine can play a role as a unipolar needle to create larger necrosis zone.

CHAPTER 2: SUBJECTS AND METHODOLOGY

2.1. Subjects

2.1.1. Inclusion criteria

* Patients with ***HCC diagnosis*** based on Diagnosis Protocol released by Vietnam Ministry of Health 2012: Pathology evidence *or* typical images on enhanced CT-Scan/MRI + AFP > 400 ng/ml *or* typical images on enhanced CT-Scan/MRI + elevated AFP (< 400ng/ml) + HBV/HCV carriers.

* ***RFA indications*** based on APASL 2010 recommendations: BCLC A (1 single tumor ≤ 5 cm *or* ≤ 3 tumors with each tumor size ≤ 3 cm; Child Pugh A, B; PS 0). For patients BCLC A with past history of other therapies without response, RFA could be indicated.

2.1.2. Exclusion criteria

Child-Pugh C; severe coagulation disorders (PLT < 50 G/l; PT < 50%); Metastasis (Portal vein, hepatic vein thrombosis, lympho node and other organs); Patients with pregnancy or pacemakers or

severe comorbid diseases (kidney failure, heart failure). Relative contraindication was tumor in difficult location to observe, choose needle tract or at high risk of complications.

2.1.3. Sample size

The study assumed to compare response rate between group with unipolar needles and group with LeVeen needles chosen suitably to tumor sizes. The formula to compare two proportion was used:

$$n = Z_{(\alpha, \beta)}^2 \frac{P_1q_1 + P_2q_2}{(P_1 - P_2)^2}$$

In which $\alpha = 0.05$ and $1 - \beta = 80$, $P_1 = 0.3$ (the successful response proportion in the study using unipolar needle by Dao Van Long), $P_2 = 0.6$ (the successful response proportion in the study using LeVeen needle by Cabassa). Applying the formula, the sample size needed for each group $n_1=n_2=40$ and the total number of patients is 80 patients. This study followed up patients along time so if assuming 10% of patients were lost of follow-up, the minimum sample size is 88 patients.

2.1.4. Study location and duration

- Study location: Gastroenterology department - Bach Mai hospital

- Study duration: October 2011 - June 2016

2.2. Study methods

2.2.1. Study design

Clinical interventional study with one group, no control.

2.2.2. Study facilities

- Boston Scientific RF 3000 ablation machine, Pad Guard™.

- RFA needles:
 - + Soloist needle: for tumor size 1 - 1.5 cm.
 - + LeVeen TM needles: 2.0 needle for tumor size 1.5 - 2 cm; 3.0 needle for tumor size 2.1 - 3cm; 4.0 needle for tumor size 3.1 - 4cm; 5.0 needle for tumor size 4 .1- 5cm
- Veress needle for artificial ascites/pleural effusion
- Ultrasound machines: Samsung Acuvix A30, Hitachi Aloka Arietta V60 with Convex probes having 2.5 - 7.5 kHz frequency.
- Monitor machine. Sterile instrument and emergency box.

2.2.3. Research steps

2.2.3.1. Patient selection and evaluation before treatment

- Patient selection: according to inclusion criteria
- Evaluation before treatment: clinica examination, lab tests (biochemistry, hematology, hepatitis virus screening), chest X-ray, esophagealgastroendoscopy, Imagings (Abdominal ultrasound, enhanced CT-Scan/MRI). Fine needle aspiration or biopsy to confirm diagnosis. Evaluate Child Pugh Score, Okuda and BCLC classification.

2.2.3.2. RFA technique

*** Patient preparation:**

Explain to patients the technique and patients sign in procedure agreement document.

*** Technique:**

Based on technique protocol released by Ministry of Health and it is important to choose needle suitably to tumor size. In difficult locations, artificial ascites/pleural effusion with Veress needle 14G was performed.

2.2.3.3. Monitor side effects and complications

- Complications in procedure relating to anesthesia.
- Early complications within 6 - 24 hours and side effects (pain, fever).
- Late complications within 30 days.
- Later complications.

2.2.3.4. Follow up and evaluation efficacy of therapy

Follow-up time: after RFA 1 month then 3 months/time periodically in the first year then 6 months/time.

* **Technical results:** The mean ablation sessions, the necrosis rate, side effects and complications.

* **Clinical results:** classify into different categories.

- Good response: less pain, weight gain
- No change
- Bad response: weight loss, more pain, jaundice, ascites

* **Lab test result: monitor the change of**

- AFP: Decrease, No change, Increase after treatment
- AST, ALT, Bil, Albumin, PT

* **Imaging of tumor on CT-Scan/MRI**

mRECIST criteria were used: Complete response, Parital response, Stable disease and Progressive disease.

* **Follow up OS and PFS time**

* **Follow up other events**

Include: Local recurrence, new lesion appearance, portal vein thrombosis, metastasis (lympho node, lung, bone or other organs).

2.2.4. Data collection

Data were collected according to one form of medical records.

2.2.5. Data process

The data were processed with SPSS 20.0 software. The algorithm used were Chi square, paired T, Cox regression analysis, survival analysis with Kaplan- Meier graph.

CHAPTER 3: STUDY RESULTS

The study was conducted from October/2011 to June/2016 on 130 patients.

3.1. Patient characteristics

- Mean age was $57.5 \pm 10,2$. Male:female ratio was 4.7:1.
- Clinical symptoms: 40,8% without symptoms. In patients with symptoms, fatigue (30%) and RUQ pain (22.3) were common.
- Risk factors: 96 patients (73.5%) had HBV, 11 patients (8.5%) had HCV and 59 patients (45.4%) drank alcohol regularly.
- 59 patients (45.4%) had comorbid diseases.
- 30 patients (23.1%) had past history of other therapies: 28 patients with TACE, 1 patient with PEI, 1 patient with surgery.
- Most patients were liver cirrhosis Child Pugh A (87.7%), 3 patients had no liver cirrhosis (2.3%) and 13 patients were Child Pugh B (10%).
- 66 patients (50.8%) had AFP level < 20 ng/ml. The number of patients with AFP ≥ 200 ng/ml was 38 (29.2%).

3.1.1. The tumor characteristics

- 87 patients had 1 tumor (66.9%), 35 patients had 2 tumors (26.9%) and 8 patients had 3 tumors (6.2%). 130 patients had 181

tumors under ultrasound in which 53 tumors with size < 2cm (29.3%), 83 tumors with size 2 - 3cm (45.9%) and 45 tumors with size > 3 cm (24.8%).

- 97 patients (75%) had pathology results, 33 patients (25%) were diagnosed by typical CT-Scan/MRI + AFP \geq 400 ng/ml.

- Classification: Okuda I - 89.2%, Okuda II -10.8%; Barcelona A - 87.7%, Barcelona 0 -12.3%.

3.2. Technical results

- The number of ablation - 410 times. The mean number of ablation times for each tumor was 2.0 ± 1.1 . The tumors with size >3cm had more mean number of ablation times than tumors with size \leq 3cm and the difference was statistically significant ($p < 0.05$).

- There was difference of mean number ablation times among needles: Soloist 1.8 ± 1.0 times, LeVeen 2.3 ± 1.3 times ($p < 0.05$).

3.3. Response after rfa

3.3.1. Clinical symptom change

- The percentage of patients with clinical improvement after 1 month, 3 month, 6 month, 1 year, 2 years, 3 years was 53%, 51.5%, 45%, 46.3%, 33% and 19.4%, respectively. The rate of improvement in the group with initial symptoms was 40/59 (67.8%).

- After RFA, most of the patients maintained or gained weight. The proportion of patients gaining weight after 1 month, 3 month, 6 month, 1 year, 2 years, 3 years was 46.2%, 47.7%, 45.7%, 45.5%, 34% and 19.4%, respectively.

- The median value of AFP after treatment 1 month, 3 month, 6 month and 1 year decreased compared to before treatment and the difference was statistically significant (Wilcoxon test, $p < 0.05$). In the subgroup with initial AFP level \geq 200ng/ml ($n = 38$), the percentage of patients decreasing AFP after 1 month was 86.8%.

3.3.2. *The tumor response after treatment*

3.3.2.1. *The tumor size change*

- The tumor size after 1 month under ultrasound and CT-scan/MRI was larger than initial size and the difference was statistically significantly ($p < 0.05$).

- There was statistically significant difference between tumor size before and after RFA 1 month for Soloist and LeVein 3.0 needles ($p < 0,05$). For other needles, there was no difference recorded.

3.3.2.2. *Complete necrosis rate*

After 1 month, 142 tumors achieved complete necrosis (79,3%) in which the tumors ≤ 2 cm had highest necrosis rate (95,5%). There was no difference among various needles.

3.3.2.3. *mRECIST response*

- The mean follow up time in the study: 30.0 ± 11.1 months.

Table. mRECIST response over time

mRECIST over time	1 month (N=130)		3 months (N=130)		6 months (N=129)	
	n	%	n	%	n	%
CR	93	71,5	105	80,8	101	78,3
PR	32	24,6	20	15,4	16	12,4
SD	3	2,3	2	1,5	2	1,6
PD	2	1,6	3	2,3	10	7,7
mRECIST over time	1 year (N=123)		2 years (N=94)		3 years (N=36)	
	N	%	n	%	n	%
CR	106	86,2	71	75,5	30	83,3
PR	6	4,9	4	4,3	2	5,6
SD	2	1,6	1	1,1		
PD	9	7,3	18	19,1	4	11,1

- There was no difference of response after 1 month, 3 months, 6 months, 1 year, 2 years and 3 years among groups with different age, gender, number of tumors, tumor sizes, AFP level, Child Pugh score, BCLC classification. There was difference in mRECIST response at 2 year between groups with and without past history of other therapies ($p=0.05$).

- Cox regression analysis demonstrated tumor size, response after 1 month and past history of other therapies had correlation with response over time.

3.2.4. Survival time

- The overall survival time of patients in study was 48.5 months (CI 95%: 44.7 - 52.4 months). 31 patients died during follow up time (23.8%), including 10 patients due to gastrointestinal bleeding (32.3%), 9 patients due to liver failure (29.0%), 7 patients due to metastasis (22.6%), 2 patients due to liver tumor rupture (6.5%) and 3 cases of unknown cause. Cumulative overall survival rate at 1 year, 2 years, 3 years is 94.6%, 72.3% and 26.9%, respectively.

- The mortality risks increased in patients with Child Pugh B, tumor > 3cm or multiple tumors. Cox regression analysis showed that past history of other therapies and response after 1 month correlated with mortality.

- The mean PFS time of patients in study was 30.9 months (CI 95%: 28.7 - 33.0 months).

3.2.5. Events during follow up time

- 49 patients (37.6%) had progression after the average duration of 15.2 ± 8.9 months including 41 patients (31.5%) having local recurrence, 35 (26.9%) patients having new lesions, 6 patients having portal vein thrombosis, 1 patient having liver metastasis spread and 5 patients having distant metastasis. Cox regression analysis recorded male gender, mean times of ablation and mRECIST response after 1 year correlated to the progression and past history of other therapies correlated to local recurrence.

3.2.6. Combined therapies after RFA

34 patients were treated by other therapies after RFA including: 21 patients with TACE, 7 patients with PEI for tiny lesions or lesions in difficult locations; 4 patients with surgery; 1 patient with liver transplantation and 2 patients with chemotherapy when having metastases.

3.3. Advantages, disadvantages and safety

3.3.1. Side effects and complications

- In 410 RFA times, after procedures, 4.1% cases had fever mainly mild, 16.1 cases had RUQ pain mainly mild and 1 patient had mild headache. All patients responded to internal therapies. Univariate and multivariate analysis showed no correlation between tumor size, type of needles, ablation time and intensity to side effects.

- Complications: 4 patients had bradycardia during procedures, 7 patients had complications after procedures including 2 cases of right pleural effusion, 1 case with hemothorax, 2 cases with hematoma under Glisson, 1 case with liver abscess and 1 case with tract seeding.

3.3.2. Lab test change after treatment

Lab tests after treatment did not change statistically significant.

3.3.3. RFA with artificial ascites/pleural effusion

3.3.3.1. Patient characteristics

16 patients with tumors locating adjacent to other organs were performed artificial ascites/pleural effusion before RFA. The most common location was in VI segment adjacent to kidney or gastrointestinal tract, then in VII or VIII segments adjacent to diaphragm or pleura. The mean tumor size was 3.0cm with the smallest lesion being 1.8 cm in VI segment adjacent to kidney and the largest being 4.5cm in VII segment adjacent to pleura.

3.3.3.2. Technique characteristics

16 patients were performed artificial ascites/pleural effusion in which 13 patients were performed artificial ascites with the mean volume of 1904 ± 474 ml, 3 patients were performed artificial pleural effusion with the mean volume of 900 ± 173 ml. 13 cases used 3.0 needles and 3 cases used 4.0 needles.

3.3.3.3. Response in artificial ascites/pleural effusion group

The complete response rate is 87.5%, partial response rate is 6.3% and 1 patient had stable disease.

3.3.2.4. Side effects and complications

- Side effects: 1 case had pain (6.3%).
- Complications: 2 patients had right pleural effusion after artificial ascites, 1 patient had liver abscess requiring surgery when infection status and liver function stabilized.

3.3.2.5. Events during follow up time

- 3 patients died, 1 patient had local recurrence and 1 patient had liver abscess after artificial pleural effusion. In surgery, that patient was discovered to have right branch of portal vein thrombosis.

- Cox regression analysis demonstrated Child Pugh score, AFP and response after 1 month correlated to mortality.

CHAPTER 4: DISCUSSION

4.1. Patient characteristics

Our research recorded mean age, gender distribution ratio as well as etiologies of HCC similar to other studies conducted in Vietnam. There were 27 patients with esophageal varices (20.8%) of whom 8 patients were hospitalized with gastrointestinal bleeding. It indicates that comprehensive management of complications in chronic liver disease and liver cirrhosis patients should be more focused. Most patients had chronic liver disease with stable stages (Child Pugh A - 87.7%).

30 patients (23.1%) were treated with other methods before RFA in which 28 patients received TACE. Although TACE demonstrates the ability to slow disease progression and improve survival for patients, it is difficult to achieve the target lesion necrosis. In this study, patients having past history of TACE failure were indicated RFA or angiogenesis tumors with size of 4-5cm could be treated combinedly TACE and RFA .

**** Tumor characteristics***

130 patients had 181 tumors observed under ultrasound in which 87 patients had 1 tumors (66.9%), 35 patients had 2 tumors (26.9%) and 8 patients had 3 tumors (6.2%). This result is similar to foreign

studies and the number of patients with multiple lesions is higher than domestic studies. For this group of patients, surgery indication is very difficult especially when tumors are located in different lobes. Therefore, RFA is an effective option. The proportion of tumor with size > 3 cm was 24.8%, more than other studies with unipolar or Cooltip needles in Vietnam. It could be explained that for LeVein needles 4.0 and 5.0, the prongs can spread out and cover the whole volume of tumor with size > 3 cm.

*** *Disease stage***

There are 87.7% of patients in BCLC A and 12.3% of patients in BCLC 0. According to EASL, 5-year survival rate of patients BCLC 0 was 70%.

4.2. Technical results

Our study also recorded similar results to foreign studies that when the tumor size increases, the mean number of ablation increases. When comparing to other studies using unipolar needles in Vietnam, the number of ablation times in our study was lower. It could be explained that when using unipolar needle for tumors > 3cm, more sessions must be performed. The mean number of ablation time in Soloist group was lower than LeVein group and the difference was statistically significant ($p < 0.05$).

4.3. Response after rfa

4.3.1. *Clinical symptom change*

After RFA, the percentage of patients with clinical improvement and weight gain is 53.1% and 46.2%, respectively. This helps patients to relieve mental pressure and improve quality of life.

4.3.2. AFP level change

AFP level reduced at 1 month, 3 months, 6 months, 1 year after treatment and this difference was statistically significant (Wilcoxon test, $p < 0.05$). In subgroup with initial AFP level ≥ 200 ng/ml ($n = 38$), the percentage of patients having AFP decrease after RFA 1 month was 86.8%. AFP decrease in this subgroup is a good prognostic factor in follow up time.

4.3.3. The tumor response after treatment

4.3.3.1. The tumor size change

The mean tumor size after treatment 1 month under ultrasound and CT-scan/MRI was larger than initial tumor size and the difference was statistically significant ($p < 0.05$). It was explained because the aim of technique is to achieve necrosis zone larger than tumor at least 0.5cm.

4.3.3.2. Complete necrosis rate

After 1 month, 142 tumors achieved complete necrosis (79.3%) in which the tumors ≤ 2 cm had highest necrosis rate (95.5%). The necrosis rate decreased as the tumor size increased and the difference was statistically significant ($p < 0.05$). This result is similar to foreign studies and higher than the study using unipolar needle conducted by Dao Van Long.

4.3.3.3. mRECIST response

Currently, EASL recommends using mRECIST criteria to assess post-treatment response for local therapies. After 1 month, 96.1% of patients had treatment response in which complete response was

71.5%. In studies with large sample sizes using LeVeen needles, most authors evaluated treatment response after RFA 1 month by complete necrosis rate. Therefore, further studies are needed to conduct to evaluate validity of mRECIST criteria in Vietnam and to provide general guidance in clinical practice. Cox regression analysis recorded tumor size, mRECIST after 1 month and past history of other therapies correlated to treatment response over time. This result is similar to many foreign studies.

4.3.4. Survival time

In the study, 31 patients (23.8%) died during follow up time with mean survival time of non survivors being 33.6 months (CI95%: 31.7 - 35 ,6 months). Cumulative overall survival rate at 1 year, 2 years, 3 years was 94.6%, 72.3% and 26.9%, respectively. The mean PFS time was 30.9 months. Our cumulative OS rate at 1 and 2 year is similar to other publications in the world but OS rate at 3 year is lower because the number of patients having follow-up time more than 3 year is low (33 patients). However, the survival rate in our study is higher than other studies using unipolar needles in Vietnam.

4.3.5. Events during follow up time

During follow-up time, 49 patients (37.6%) had progression after 15.2 ± 8.9 months. Cox regression analysis recorded male gender, multiple ablation times and response at 1 year correlated to disease progression and past history of other therapies correlated with local recurrence. Our study had similar results with other researchers around the world in the rate of new lesion appearance but the local recurrence rate was higher. Comparing to domestic studies using unipolar needles, our study had lower new lesion appearance rate.

4.3.6. Combined therapies

34 patients required other therapies during follow-up time after RFA, which has become the new trend mentioned in HCC treatment in recent years - multidisciplinary treatment..

4.4. Advantages, disadvantages and safety

4.4.1. Side effects and complications

The rate of side effects was similar to foreign studies and lower than domestic studies using unipolar needles. It can be explained that for tumors >2cm, it was necessary to ablate many sessions when using unipolar needles. The complication rate was 1.7% which was similar to other reports in the world with complication rate ranging from 2.2 to 10.6%. There was one case having tract seeding after 20 months despite complete necrotic zone and this patient was performed fine needle aspiration for pathology evidence. Currently, to resolve this situation, tract ablation was performed for all patients.

4.4.2. Lab test changes

There was no difference between lab tests before and after treatment. The results of our study has contributed to prove that RFA is an effective, less invasive and safe therapy.

4.4.3. RFA with artificial ascites/pleural effusion

4.4.3.1. Patient characteristics

16 patients (12.3%) were performed artificial ascites/pleural effusion before RFA in which 13 patients were performed artificial ascites and 3 patients were performed artificial pleural effusion.

4.4.3.2. Technical characteristics

The volume of fluid for artificial pleural effusion in our study was similar to other foreign studies. For artificial ascites, there is no recommended volume. In our study, the minimum volume was 1000ml, maximum volume was 2500ml and no pain or discomfort was recorded. 13 patients used LeVeen 3.0 and 3 patients used LeVeen 4.0 needles. Comparing to subgroups using these kinds of needles, there was no difference in ablation intensity and duration. That means artificial ascites/pleural effusion ensured ablation intensity and duration.

4.4.3.3. Response in artificial ascites/pleural effusion group

After RFA, the complete response rate in this group is 87.5%, and only 1 patient did not respond. Our result is similar to other publications worldwide with necrosis rate ranging 88 - 100%. However during follow-up time, 3 patients (18.8%) died in which 2 patients were performed artificial ascites and 1 patient was performed artificial pleural effusion. Cox regression analysis showed that Child Pugh score, AFP before treatment and treatment response correlated to mortality. It was similar to other publications in the world. 1 patient (6.3%) had local recurrence after 21 months. 1 patient had hepatic abscess after 4 weeks and surgery results recorded besides the abscess, right branch of portal vein had thrombosis.

4.4.4. Advantages and disadvantages of technique

4.4.4.1. Advantages

- Effective therapy for tumors \leq 3cm.

- Choosing needles suitably to tumor size helps to reduce ablation sessions and duration.

- Higher necrosis rate comparing to unipolar needle.

- Less side effects, shorter length of stay, normal lifestyle after discharge, reduced symptoms and weight gain brings good impact on patients to improve quality of life.

- Low complication rate proved the safety of technique.

- New advancement in technique including artificial ascites/pleural effusion for tumors adjacent to other organs improved efficacy, ensured safety; needle ablation is required to prevent tract seeding.

4.4.4.2. Disadvantages

- High local recurrence and progression rate

- Many patients required multiple ablation times.

- The cost is relatively high to apply more popularly.

CONCLUSION

1. RFA with needles chosen suitably to tumor sizes is an effective therapy in clinical, lab test and imaging response aspects.

- After 1 month, the percentage of patients having clinical improvement in the group with initial symptoms was 67.8% and the percentage of weight gain was 46.2% of patients.

- AFP level after treatment 1 month, 3 month, 6 month, 1 year was statistically lower than before treatment ($p < 0.05$).

- After RFA 1 month, necrosis rate was 79.3%.

- At 1 month, 3 month, 6 month, 1 year, 2 years and 3 years after RFA, the rate of treatment response according mRECIST was 96.1%,

96.2%, 90.7%, 91, 1%, 79.8% and 88.9%, respectively. Tumor size, response after 1 month and past history of other therapies correlated to treatment response over time.

- 31 patients (23.8%) died during follow up time with mean survival time being 33.6 months (CI95%: 31.7 - 35.6 months). Cumulative survival rate at 1 year, 2 years, 3 years were 94.6%, 72.3% and 26.9%, respectively. Past history of other therapies and response after 1 month correlated to mortality.

- The mean PFS time was 30.9 months (CI95%: 28.7 - 33.0 months).

- 49 patients (37.6%) had disease progression including local recurrence (31.5%), new lesion appearance (26.9%), portal vein thrombosis (4.6%) and metastasis (4.6%). Male gender, multiple ablation times and no response at 1 year after treatment were factors correlating to disease progression.

2. RFA with needles chosen suitably to tumor size is a relatively safe therapy with low complication rate, unchanged liver function and good results for tumors in difficult locations with artificial ascites/pleural effusion technique.

- Side effects after RFA: right upper quadrant pain (16.1%), fever (4.1%). Complication rate was 0.97% in procedure and after procedure was 1.7%.

- There was no change in lab tests before and after treatment.

- 16 patients were performed artificial ascites/pleural effusion: 93.8% responded to treatment in which 87.5% had complete response. During follow-up time, 3 patients died, 1 patient had local recurrence and 1 patient had hepatic abscess.

RECOMMENDATIONS

Through this study we would recommend:

1. To use the needle suitably to tumor size helps to reduce number of ablation times and side effects after treatment so it should be applied widely.
2. To develop artificial ascites/pleural effusion techniques for tumors in a difficult location adjacent to other organs.
3. To use mRECIST criteria to evaluate treatment response after RFA
4. With the complication rate being 1.7%, this is a relatively safe technique. To avoid tract seeding, ablation along needle tract is required.

PUBLICATIONS

1. Dao Viet Hang, Luu Ngoc Diep, Dao Van Long (2014). Initial assessment of percutaneous radiofrequency ablation treatment with needle chosen suitably to tumor size for hepatocellular carcinoma patients. *Vienam Association Gastroenterology Journal*, IX (37), 2422 - 31.
2. Hang Dao Viet, Long Dao Van, Diep Luu Ngoc (2014). Primary evaluation of echo-guided percutaneous radiofrequency ablation treatment with Soloist and LeVeen needle for hepatocellular carcinoma patients. *Vietnam Journal of Medicine & Pharmacy*, 6(3), 8 - 16.
3. Dao Viet Hang, Dao Van Long (2015). The efficacy of percutaneous radiofrequency ablation in treatment of small hepatocellular carcinoma tumors less than 3 cm. *Journal of Clinical Medicine*, 83, 43 - 51.
4. Dao Viet Hang, Luu Thi Minh Diep, Dao Van Long (2016). The efficacy of percutaneous radiofrequency ablation in treatment of very early stage – BCLC 0 hepatocellular carcinoma. *Vietnam Medical Journal*, 445(1): 70 - 75.