

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng là một bệnh lý ác tính thường gặp. Theo thống kê của tổ chức ghi nhận ung thư toàn cầu Globocan năm 2012, UTĐTT đứng hàng thứ ba trong số các ung thư ở nam và đứng hàng thứ hai ở nữ. Năm 2012, ước tính có 694.000 ca tử vong do bệnh ung thư này, chiếm 8,5% tất cả các nguyên nhân tử vong do ung thư. Tại Việt Nam, theo số liệu ghi nhận tại sáu vùng địa lý giai đoạn 2004-2010, UTĐTT đứng hàng thứ tư ở nam và thứ hai ở nữ với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 19,0 và 14,7/ 100.000 dân. Mỗi năm có khoảng 8700 bệnh nhân mắc mới và 5900 trường hợp tử vong [1], [2].

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. Di căn gan được coi là nguyên nhân gây tử vong chính trong bệnh này [3], [4], [5], [6]. Những bệnh nhân UTĐTT di căn gan mà không có di căn ngoài gan thì phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ u nguyên phát và tổn thương di căn gan được coi là điều trị triệt căn. Tuy nhiên, chỉ có khoảng 20% các bệnh nhân còn khả năng phẫu thuật, khi tổn thương di căn còn đơn độc hoặc khu trú [5]. Đối với bệnh nhân di căn 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 và đã được chứng minh hiệu quả về kéo dài thời gian sống thêm trong nhiều nghiên cứu [7] [8] [9]. Trong hơn một thập kỷ qua, đã có nhiều tiến bộ trong các kỹ thuật can thiệp nhằm kiểm soát tại chỗ khối u như: tiêm ethanol, vi sóng, nhiệt lạnh, tắc mạch kết hợp hóa chất, tắc mạch kết hợp xạ trị chiếu trong... Đốt nhiệt sóng cao tần là một phương pháp phá hủy khối u tại chỗ bằng nhiệt đang được

nghiên cứu và ứng dụng trong điều trị di căn gan từ UTĐTT ở nhiều nước trên thế giới. Kỹ thuật can thiệp này có thể được tiến hành trong phẫu thuật, qua nội soi ổ bụng, hoặc qua da dưới hướng dẫn của chẩn đoán hình ảnh. Trong đó ĐNSCT qua da dưới hướng dẫn của siêu âm là kỹ thuật ít xâm lấn và mang lại hiệu quả cao. Hiện nay, kỹ thuật này được đề xuất như một phương pháp điều trị di căn gan trong UTĐTT mà không còn chỉ định phẫu thuật [7], [10], [11], [12].

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. Trong đó, ĐNSCT trước nhằm phá hủy toàn bộ hoặc phần lớn mô u, hóa chất toàn thân theo sau để diệt các vi di căn và phần mô u còn sót lại. Sự phối hợp này đã được chứng minh trong một số nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng về tính an toàn và khả năng kéo dài thời gian sống thêm khi so sánh với điều trị hóa chất đơn thuần [13], [14], [15]. Ở nước ta hiện nay, đã có nhiều nghiên cứu cũng như 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 cho di căn gan trong UTĐTT. Đặc biệt là khi kết hợp ĐNSCT với hóa chất toàn thân. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: *“Nghiên cứu kết quả bước đầu điều trị di căn gan trong ung thư đại trực tràng bằng đốt nhiệt sóng cao tần kết hợp hóa chất toàn thân”* nhằm hai 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.***

# Chương 1

## TỔNG QUAN

### 1.1. Tình hình dịch tế ung thư đại trực tràng trên thế giới và Việt Nam

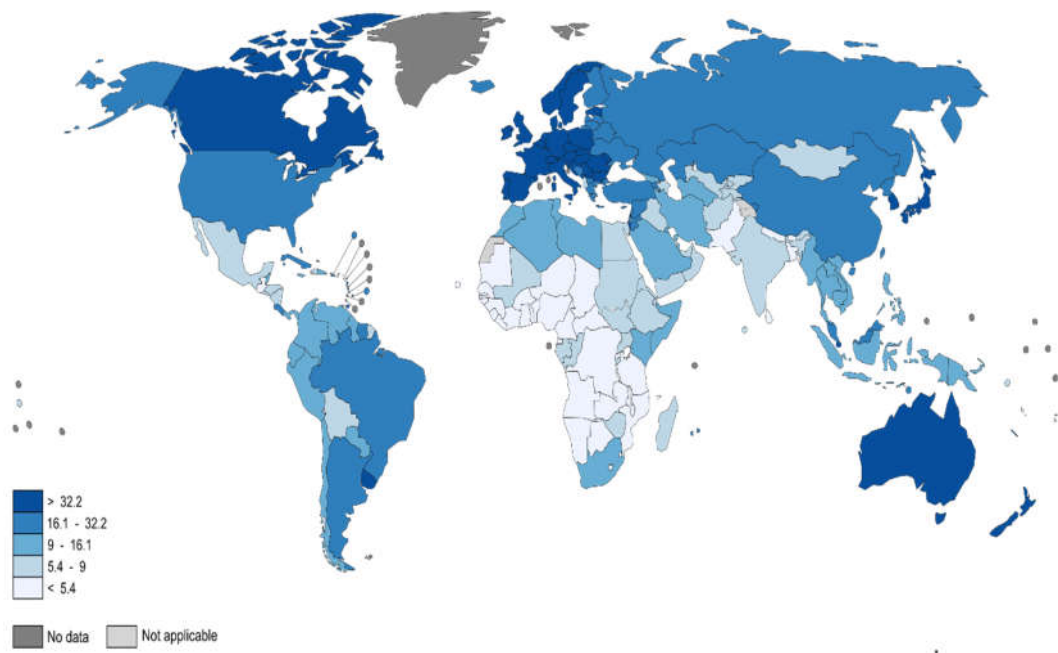
#### 1.1.1. Tình hình dịch tế ung thư đại trực tràng trên thế giới.

Theo Globocan 2012, trên toàn thế giới có khoảng 1.360.056 trường hợp mới mắc UTĐTT, chiếm khoảng 10% tổng số các bệnh lý ung thư và ước tính có 694.000 người tử vong do UTĐTT. Khoảng 55% các trường hợp ung thư đại trực tràng ở các nước phát triển. Tỷ lệ mắc UTĐTT thay đổi tùy theo vùng địa lý, cao nhất ở New Zealand (tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 44,8 và 32,2/100.000 ở nam và nữ), thấp nhất ở Tây Phi (4,5 và 3,8/100.000 dân). Tỷ lệ mắc các nước Đông Nam Á là 15,2 và 10,2/100.000 dân tương ứng ở nam và nữ [1]. Tại Mỹ, năm 2016 ước tính có khoảng 95.270 trường hợp ung thư đại tràng và 39,220 trường hợp ung thư trực tràng mới mắc. Trong cùng năm, có 49.190 trường hợp tử vong. Tỷ lệ mắc UTĐTT giảm trung bình 3% một năm tính từ 2003 đến 2012 [7].

Tuổi là yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ mắc UTĐTT hơn bất kỳ yếu tố nào khác. Tại Mỹ, tỷ lệ mắc ở độ tuổi 15-39 là 3,2/100.000 dân trong khi đó độ tuổi 70-74 là 161,7/100.000 dân. Ở hầu hết các quốc gia, tỷ lệ mắc ở nam cao hơn ở nữ cùng độ tuổi [1]. Một nghiên cứu tại Mỹ cho thấy một chiều hướng mới, đó là tỷ lệ mắc UTĐTT ở nhóm tuổi trẻ có xu hướng gia tăng. Mặc dù, tỷ lệ mắc UTĐTT chung giảm kể từ năm 1998 nhưng tỷ lệ mắc ở độ tuổi dưới 50 tăng lên. Tác giả cũng chỉ ra đến năm 2030 tỷ lệ mắc UTĐTT ở nhóm tuổi 20-34 sẽ tăng từ 90-124,2%. Nguyên nhân của hiện tượng này đến nay vẫn chưa được rõ [16].

Một số nghiên cứu thấy rằng những người di cư từ vùng có tỷ lệ mắc thấp tới vùng có tỷ lệ mắc cao thì tỷ lệ mắc sẽ tăng cao trong vòng một thế hệ. Những người Trung Quốc di cư tới Mỹ có tỷ lệ mắc UTĐTT cao hơn cư dân bản địa. Điều này được cho là do thay đổi chế độ ăn và lối sống. Chế độ ăn cũng ảnh hưởng tới tỷ lệ mắc UTĐTT, người Mỹ gốc Phi có tỷ lệ mắc cao hơn người Mỹ da trắng. Điều này được cho rằng đột biến di truyền gen sửa chữa lỗi DNA phổ biến hơn ở người Mỹ gốc Phi.

Nhìn chung, tỷ lệ mắc của UTĐTT cao ở các nước có điều kiện kinh tế phát triển. Điều này có thể liên quan đến chế độ tiêu thụ lượng thịt nhiều hơn và giảm bớt các hoạt động thể lực. Tỷ lệ tử vong cao nhất ở Đông và Trung Âu 20,3 và 11,7/100.000 dân ở nam và nữ), thấp nhất ở Tây Phi (3,5 và 3,0/100.000 dân). Các nước Đông Nam Á, tỷ lệ tử vong do ung thư đại trực tràng ở nam và nữ là 9,7 và 6,4/100.000 [1].



**Hình 1.1. Bản đồ phân bố tỷ lệ mắc UTĐTT trên toàn thế giới**

(Nguồn: Globocan 2012 [1])

### ***1.1.2. Tình hình dịch tễ ung thư đại trực tràng tại Việt Nam***

Tại Việt Nam, theo số liệu công bố của tổ chức ghi nhận ung thư toàn cầu (Globocan 2012- IARC), tỷ lệ mắc UTĐTT đứng hàng thứ 6 trong số các ung thư, đứng sau ung thư phổi, gan, vú, dạ dày và cổ tử cung. Mỗi năm có khoảng 8700 ca bệnh nhân mắc mới và 5900 ca tử vong. Mặc dù tỷ lệ tử vong do ung thư đại trực tràng giảm dần từ những năm 1990 nhưng đây vẫn là căn bệnh gây tử vong hàng thứ 4 trong số các ung thư [1].

Theo số liệu ghi nhận ung thư tại sáu vùng địa lý giai đoạn 2004- 2010, ung thư đại trực tràng đứng hàng thứ tư ở nam và thứ hai ở nữ với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 19,0 và 14,7/ 100.000 dân. Tại các vùng khác nhau của Việt Nam cũng có tỷ lệ mắc khác nhau. Tại Hà Nội, ung thư đại trực tràng đứng hàng thứ tư ở nam và thứ hai ở nữ, với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 26,9 và 15,6/100.000 dân. Ung thư đại trực tràng đứng hàng thứ ba ở nam và thứ tư ở nữ với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 13,6 và 8,7/100.000 dân, tại Thành Phố Hồ Chí Minh [2].

Kết quả nghi nhận ung thư quần thể tại Thành Phố Hồ Chí Minh năm 2014, UTĐTT chiếm 16% trong tổng số các loại ung thư, đứng hàng thứ ba ở cả nam và nữ. Khi phân tích theo nhóm tuổi và giới thì tỷ lệ mắc UTĐTT cao nhất trong tất cả các loại ung thư ở nam độ tuổi 25-34 [17].

## **1.2. Sinh lý bệnh và cơ chế di căn của ung thư đại trực tràng**

### ***1.2.1. Sinh lý bệnh ung thư đại trực tràng***

Các yếu tố liên quan đến sinh bệnh học UTĐTT gồm: yếu tố dinh dưỡng, yếu tố di truyền và các tổn thương tiền ung thư.

#### ***Chế độ dinh dưỡng***

Ung thư đại trực tràng liên quan chặt chẽ với chế độ ăn nhiều thịt, mỡ động vật. Béo phì là yếu tố nguy cơ độc lập làm tăng tỉ lệ mắc bệnh. Chế độ

ăn ít chất xơ, làm giảm khối lượng phân dẫn tới kéo dài thời gian phân ở lại trong ruột, sinh ra các chất ung thư nội sinh. Thiếu Vitamin đặc biệt là thiếu Vitamin D, Vitamin C làm tăng nguy cơ mắc UTĐTT, vì những chất này có tác dụng làm giảm nguy cơ mắc ung thư [18], [19].

#### *Các tổn thương tiền ung thư*

- Viêm đại tràng chảy máu và bệnh Crohn: các bệnh nhân bị viêm đại trực tràng chảy máu và bệnh Cronh tăng nguy cơ mắc UTĐTT [18].

- Polyp đại trực tràng là một trong những tổn thương tiền ung thư. Có nhiều loại polyp: polyp tuyến, polyp tăng sản và polyp loạn sản phôi (Hamatomatous polyp). Nguy cơ ung thư hóa của polyp tùy theo kích thước và loại mô học. Loại polyp tăng sản ít ác tính hóa hơn, trong khi polyp nhung mao có nguy cơ ung thư hóa 25-40%. Polyp có kích thước > 2 cm có nguy cơ ung thư hóa cao [19].

#### *Yếu tố di truyền*

- Yếu tố di truyền có vai trò quan trọng trong sinh bệnh UTĐTT với các gen sinh ung thư và các hội chứng di truyền bao gồm:

+ Bệnh đa polyp đại trực tràng gia đình (Familial Adenomatous Polyposis): liên quan đến đột biến gen APC, đây là gen trội nằm trên nhiễm sắc thể thường. Đại trực tràng có hàng trăm, hàng ngàn polyp, có thể gặp ở mọi lứa tuổi. Tỷ lệ ung thư hóa của bệnh tới 100% nếu không được điều trị phẫu thuật cắt bỏ [19], [20].

+ Hội chứng ung thư đại trực tràng di truyền không có polyp (Hội chứng Lynch): tiền sử gia đình có nhiều người mắc UTĐTT hoặc các ung thư biểu mô dạ dày, buồng trứng, thận [18], [19].

+ Hội chứng Peutz – Jeghers: di truyền gen trội nằm trên nhiễm sắc thể thường. Bệnh nhân có nhiều polyp trong ống tiêu hóa kèm theo các vết sắc tố ở da, niêm mạc miệng [19], [20].

+ Hội chứng Gardner: gồm đa polyp kèm theo u bó sợi (Desmoid tumor).

- Gen sinh ung thư: quá trình sinh bệnh ung thư liên quan chặt chẽ đến tổn thương hai nhóm gen; gen sinh ung thư và gen kháng ung thư. Hai nhóm gen này bình thường trong tế bào đóng vai trò quan trọng trong kiểm soát quá trình sinh sản, sự biệt hóa và chết theo chương trình của tế bào, tạo nên sự ổn định sinh học của cơ thể. Tiền gen sinh ung thư (proto-oncogen) là dạng bình thường của gen sinh ung thư. Đây là các gen có chức năng sinh lý trong tế bào là điều hòa đường dẫn truyền tín hiệu để tế bào nhận các kích thích cho sự phân bào và chết theo chương trình. Khi gen này bị đột biến tạo ra các gen sinh ung thư gây ra sự tăng sinh của các tế bào không kiểm soát được. Trái ngược với gen sinh ung thư, gen kháng ung thư (tumor suppressor genes) có vai trò làm chậm sự phân chia tế bào. Hoạt động của hệ thống gen này cùng với hệ thống sửa chữa DNA là cần thiết cho sự ổn định vốn liếng di truyền. Khi các gen này bị đột biến, khiếm khuyết thì có thể được di truyền qua tế bào mầm. Chúng là nguyên nhân của các hội chứng di truyền dễ bị ung thư. Trong ung thư đại trực tràng, người ta đã phát hiện ra một số gen bị đột biến:

+ Gen APC: là một gen kháng ung thư nằm trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể số 5. Gen này mã hóa cho một loại protein có chức năng làm kết dính giữa các tế bào. Trên 90% bệnh nhân đa polyp đại trực tràng gia đình có đột biến gen này.

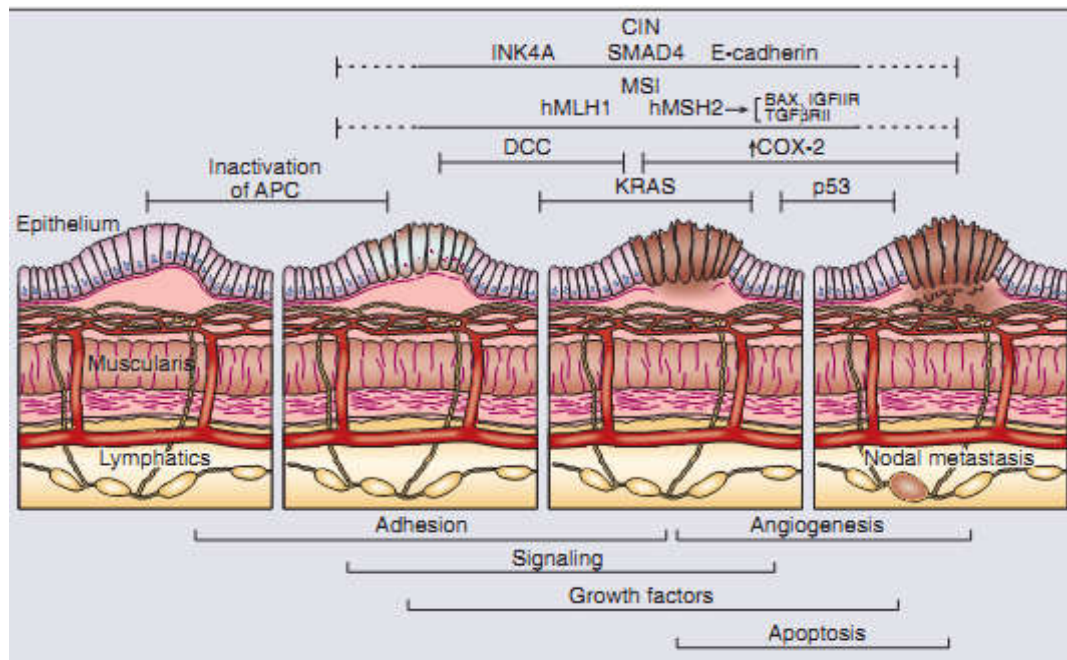
+ Gen K-Ras: là một tiền gen ung thư nằm trên nhiễm sắc thể số 12, mã hóa cho một loại protein có chức năng truyền tín hiệu phân bào. Khoảng 40-70% các u tuyến có kích thước lớn hơn 1 cm và những ung thư biểu mô có đột biến gen K-Ras.

+ Gen DCC: là một gen kháng ung thư nằm ở nhánh dài của nhiễm sắc thể 18. Đột biến gen này thấy ở khoảng 50% các u tuyến và hơn 70% UTĐTT.

+ Gen p53: là gen kháng ung thư nằm ở nhánh dài của nhiễm sắc thể 17. Các bệnh nhân UTĐTT di căn có tỷ lệ đột biến gen p53 cao.

+ Gen hMSH<sub>1</sub> và gen hMSH<sub>2</sub> là những gen nằm trên nhiễm sắc thể 2, 3 kiểm soát việc sửa chữa ADN. Khi các gen này bị đột biến làm kém bền vững cấu trúc ADN, thúc đẩy đột biến gen sinh ung thư và gen kháng ung thư. Các gen này liên quan tới loại UTĐTT di truyền không polyp.

Cơ chế sinh ung thư ĐTT ngày nay đã được sáng tỏ qua cơ chế gen sinh ung thư. Quá trình sinh UTĐTT trải qua nhiều giai đoạn, liên quan đến tổn thương nhiều gen do tác động của các yếu tố gây ung thư. Một số nghiên cứu cho thấy, gen hMSH1 và hMSH2 là những gen kiểm soát sửa chữa DNA, khi bị đột biến dẫn đến các gen sinh ung thư mất bền vững, trở nên dễ bị biến đổi khi có tác động của các yếu tố gây ung thư [18], [19], [20].



**Hình 1.2. Cơ chế sinh ung thư đại trực tràng qua cơ chế gen sinh ung thư**

(Nguồn Sandra Van Schaeybroeck [19])



### ***1.2.2. Cơ chế di căn của ung thư đại trực tràng***

Ung thư đại trực tràng di căn theo 3 con đường chính: lan tràn tại chỗ, theo đường máu và đường bạch huyết. Trong đó di căn theo đường máu và đường bạch huyết đóng vai trò quan trọng.

Di căn hạch là hiện tượng có mặt tế bào ung thư trong xoang của các hạch bạch huyết. Tế bào ung thư xâm lấn lớp bạch mạch dưới niêm rồi đến hạch bạch huyết cạnh đại tràng, tiếp theo là các hạch trung gian, các hạch dọc thân mạch (hạch trung ương). Quá trình di căn của tế bào ung thư nhìn chung theo thứ tự các chặng hạch nhưng đôi khi có trường hợp nhảy cóc [21].

Con đường di căn theo đường máu chủ yếu là qua đường tĩnh mạch. Hệ thống tĩnh mạch của toàn bộ đại tràng và phần trên của trực tràng được dẫn về tĩnh mạch mạc treo tràng dưới, rồi cùng đổ vào tĩnh mạch cửa [22]. Như vậy, gan là nơi đến đầu tiên của các tế bào ung thư di căn theo đường tĩnh mạch. Cấu trúc hệ thống xoang tĩnh mạch trong gan không có hàng rào để ngăn cản các tế bào ung thư xâm nhập, tạo điều kiện thuận lợi cho chúng xuyên qua và cư trú lại. Hơn nữa, vi môi trường tại gan rất phù hợp cho các tế bào ung thư phát triển. Đây chính là những nguyên nhân dẫn tới UTĐTT di căn gan với tỷ lệ rất cao [21], [23].

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

### ***1.3.1. 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 [24].

- 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.

+ Di căn xương: đau xương, đặc biệt là xương chậu, xương cụt, cột sống.

+ Di căn não: đau đầu, rối loạn vận động, rối loạn ý thức.

### ***1.3.2. Những tiến bộ trong cận lâm sàng chẩn đoán ung thư đại trực tràng hiện nay***

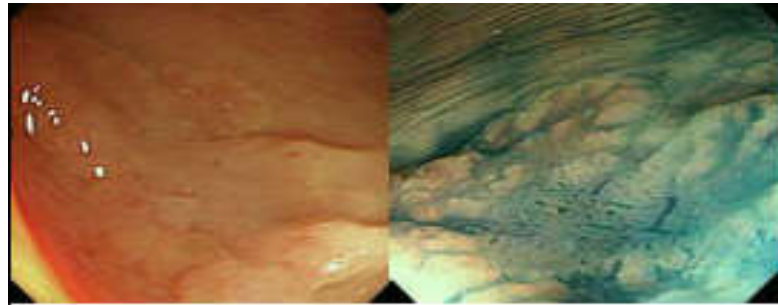
Trong những năm gần đây, đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán UTĐTT. Tỷ lệ được chẩn đoán sớm ngày càng tăng lên đã mang lại lợi ích sống còn cho bệnh nhân. Giai đoạn bệnh là một trong yếu tố tiên lượng quan trọng nhất đối với UTĐTT, phát hiện và chẩn đoán sớm là một trong những yếu tố quyết định đến kết quả điều trị. Ngay cả khi đã ở giai đoạn di căn, thì việc đánh giá chính xác mức độ lan tràn của ung thư cũng góp phần xây dựng kế hoạch điều trị phù hợp nhất cho từng bệnh nhân cụ thể. Với sự ra đời và phát triển của nội soi ĐTT ống mềm, chụp cắt lớp vi tính xoắn ốc đa dãy, chụp cộng hưởng từ sử dụng chất đối quang từ và PET/CT ngày càng nâng cao tầm quan trọng của chẩn đoán hình ảnh trong quản lý và điều trị UTĐTT.

#### ***1.3.2.1. 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, u 1 ổ hay nhiều ổ, ở 1 vị trí hay nhiều vị trí. 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 [25], [26]. Do vậy, nội soi

đại tràng ống mềm là phương pháp thăm dò duy nhất để khẳng định hoặc loại trừ UTĐTT một cách chắc chắn. Sau phẫu thuật UTĐTT, nội soi đại trực tràng để phát hiện tái phát tại chỗ [27].

Trong những năm gần đây, với sự phát triển của khoa học kỹ thuật, việc ứng dụng các thành tựu đó vào nội soi đại tràng như nội soi nhuộm màu, nội soi với máy có độ phân giải cao, nội soi với dải ánh sáng hẹp giúp cho nội soi đại tràng có kết quả tốt hơn, đặc biệt trong việc phát hiện ung thư đại tràng giai đoạn sớm [26].



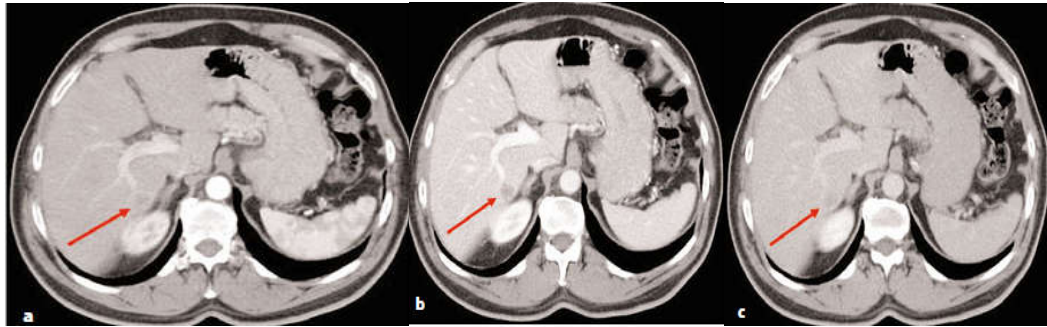
**Hình 1.3. Hình ảnh ung thư đại tràng giai đoạn sớm trên nội soi thường và nhuộm màu. (Nguồn Hiroyuki Kato [26])**

#### 1.3.2.2. Chụp cắt lớp vi tính đa dãy

Chụp cắt lớp vi tính ổ bụng, tiểu khung và lồng ngực để đánh giá tình trạng di căn hạch tại vùng và di căn xa là cần thiết [28], [29]. Hiện nay, CLVT đa dãy (Multidetector Computed Tomography) đã gần như thay thế hoàn toàn CLVT đơn dãy trong chẩn đoán giai đoạn và theo dõi tái phát sau điều trị. Khoảng 20-25% bệnh nhân UTĐTT đã có di căn xa tại thời điểm chẩn đoán. Vị trí di căn thường gặp nhất là gan, do vậy khảo sát hình ảnh học của gan nên được thực hiện cho tất cả các bệnh nhân UTĐTT. Với những khối di căn gan lớn hơn 1 cm thì CLVT có độ nhạy lớn hơn 90% và độ nhạy giảm còn 56% khi u nhỏ hơn 1 cm [29]. Chụp CLVT đa dãy có ưu điểm là thời gian quét nhanh, trường quét rộng, lát cắt mỏng và cho phép sử dụng thuốc cản quang đường tĩnh mạch để đánh giá đặc điểm tưới máu của khối u. Kỹ thuật

này có thể tái tạo hình ảnh trên không gian ba chiều, do vậy có thể tạo được hình ảnh từng khối u và mối liên quan của chúng với mạch máu và đường mật một cách rõ nét, tính được thể tích khối u và phần gan lành còn lại để định hướng cho phẫu thuật cũng như điều trị can thiệp tại chỗ [28]. Chụp CLVT đa dãy 3 thì (thì động mạch, thì tĩnh mạch cửa và thì muộn) được coi là kỹ thuật tiêu chuẩn trong chẩn đoán di căn gan. Thì động mạch giúp phát hiện các tổn thương tăng sinh mạch, trong khi thì tĩnh mạch cửa cho phép phát hiện các tổn thương giảm sinh mạch. Kết hợp hình ảnh của hai thì động mạch và tĩnh mạch cửa làm tăng thêm khả năng phát hiện và mô tả đặc điểm của các tổn thương tăng sinh mạch. Thì muộn giúp phân biệt giữa u mạch và tổn thương di căn. Phần lớn di căn gan trong UTĐTT là một khối u đặc. Trong thì tĩnh mạch cửa, di căn dễ phát hiện do ít ngấm thuốc hơn so với vùng nhu mô gan lành. Hình ảnh ở thì động mạch làm rõ hơn đặc điểm của một tổn thương di căn, đặc biệt với những tổn thương nhỏ hơn 1cm. Hình ảnh di căn gan biểu hiện tăng ngấm thuốc vùng viền do hiện tượng tăng sinh mạch ở vùng chu vi của khối u [30].

Chụp CLVT có hạn chế trong khả năng đánh giá mức xâm lấn của khối u vào thành ĐTT và khối u nguyên phát có kích thước nhỏ. Độ chính xác về phát hiện khối u nguyên phát khoảng 75%. Chụp CLVT cũng cho phép phát hiện những hạch có độ lớn bất thường trong ổ bụng và khung chậu. Mặc dù các hạch bạch huyết có độ lớn đường kính ngang hơn 1 cm thường là hạch di căn nhưng hạch có kích thước bình thường cũng có thể đã có di căn ung thư vi thể. Do vậy chụp CLVT có độ đặc hiệu cao trong phát hiện hạch di căn 96%, nhưng độ nhạy lại thấp. Một số vị trí di căn xa ngoài gan thường gặp gồm phổi, tuyến thượng thận và xương. Với type biểu mô tuyến nhầy của đại tràng thường gặp di căn phức tạp. Các di căn trên có thể phát hiện bằng CLVT, tuy nhiên di căn phức tạp chỉ phát hiện được trên CLVT khi nó tạo nên dạng khối dày lên trên bề mặt [29].



**Hình 1.4. Hình ảnh CLVT bệnh nhân UTĐTT di căn gan;  
(a) thì động mạch, (b) thì tĩnh mạch cửa, (c) thì muộn.**

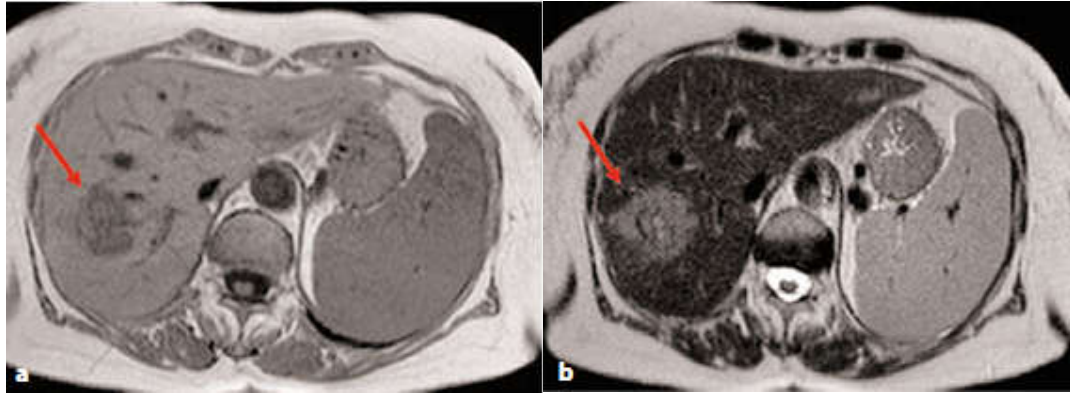
*(Nguồn Lorenzo Capussotti [30])*

#### 1.3.2.3. 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. Đối với các khối u đại tràng, chụp CHT thường không được đánh giá cao vì gặp rất nhiều hạn chế do nhu động ruột. Do vậy, chụp CLVT chính là phương pháp hiệu quả để khảo sát khu vực này. Trái lại, CHT được ứng dụng như một phương pháp tiêu chuẩn trong đánh giá khối u ở trực tràng. Do ở trực tràng ít bị ảnh hưởng bởi nhu động ruột, chụp CHT có thể đánh giá được sự xâm lấn ra các tổ chức xung quanh [31], [32]. Bên cạnh đó, nếu dùng CHT để đánh giá hạch vùng cũng rất hiệu quả. Một số trường hợp suy giảm chức năng thận hoặc dị ứng với thuốc cản quang thì chụp CHT là lựa chọn thay thế chụp CLVT. Chụp CHT tiểu khung đánh giá xâm lấn của khối u trực tràng và di căn hạch có độ nhạy là 95%, độ đặc hiệu 90% [24].

Chụp CHT cung cấp hình ảnh tương phản của khối u so với nhu mô gan lành tốt hơn so với chụp CLVT. Ngoài ra sự phát triển hình ảnh đối xứng lan tỏa cũng như các chất đối quang từ đã làm tăng hiệu quả phát hiện và mô tả đặc điểm khối u gan. 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.



**Hình 1.5. Hình ảnh CHT di căn gan từ UTĐTT (a) giảm cường độ tín hiệu trên xung T1, (b) tăng cường độ tín hiệu trên xung T2.**

*(Nguồn Lorenzo Capussotti [30])*

#### 1.3.2.4. Chụp PET/CT

Chụp PET/CT sử dụng F18-FDG là một trong các phương pháp có giá trị cao trong chẩn đoán, đánh giá giai đoạn, phát hiện tái phát và đánh giá kết quả điều trị trong nhiều loại ung thư khác nhau, trong đó có UTĐTT. Khác với các phương pháp chẩn đoán hình ảnh cấu trúc giải phẫu như chụp CLVT hay CHT thì PET/CT ghi lại hình ảnh định tính và định lượng quá trình chuyển hoá của các bệnh lý thông qua dược chất phóng xạ. Về nguyên lý, bất cứ đồng vị phóng xạ nào có khả năng phát positron đều có thể dùng làm chất đánh dấu trong chụp hình PET. Sự kết hợp PET/CT cho phép khai thác tối ưu các lợi thế của PET là xác định chuyển hoá của tổ chức kết hợp với các thông tin xác định vị trí, biến đổi cấu trúc của tổn thương trên hình ảnh CLVT. Hiện nay,  $^{18}\text{F}$ -FDG là một chất có cấu trúc tương tự như glucose đang được sử dụng phổ biến nhất như một chất đánh dấu sử dụng cho chụp PET/CT. Do giá thành cao nên PET/CT ít được chỉ định ở thời điểm chẩn đoán ban đầu. Tuy nhiên PET/CT được chỉ định trong một số trường hợp sau:

Tầm soát vị trí tái phát, di căn ở các bệnh nhân chỉ có tăng CEA đơn thuần mà các biện pháp chẩn đoán thông thường không phát hiện được tổn thương. PET/CT giúp phát hiện và định vị các di căn, có thể ở giai đoạn sớm, còn chỉ định phẫu thuật mang lại lợi ích sống còn cho người bệnh [33].

Trong trường hợp bệnh nhân được xác định có tổn thương di căn gan hoặc phổi bằng các phương pháp chẩn đoán thông thường, thì PET/CT có thể giúp phát hiện thêm các tổn thương lan tràn khác ngoài gan hoặc phổi để có chỉ định phẫu thuật hợp lý, và tránh được phẫu thuật cắt gan, phổi không phù hợp [28], [32].

#### **1.4. Điều trị di căn gan trong ung thư đại trực tràng**

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

Một thời gian dài, các BN ung thư đại trực tràng di căn gan được coi là có tiên lượng rất xấu. Tuy nhiên, trong vòng hơn 30 năm qua, vai trò của phẫu thuật và điều trị toàn thân được xác định đã làm thay đổi tiên lượng ở nhóm bệnh nhân này [8]. Khoảng 20-25% bệnh nhân UTĐTT được phát hiện di căn gan cùng với thời điểm chẩn đoán khối u nguyên phát, 20-30% tiến triển di căn gan sau điều trị triệt căn ban đầu ở 3 năm tiếp theo. Trong số này chỉ khoảng 20% các bệnh nhân còn khả năng phẫu thuật triệt căn, phần còn lại đạt được lợi ích chủ yếu từ các tiến bộ trong điều trị toàn thân với các thuốc có hoạt tính tác dụng cao [3], [4], [5].

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 bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ di căn gan [34].

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân phẫu thuật khác nhau đối với từng trung tâm và phụ thuộc vào trình độ phẫu thuật viên. Trong các trường hợp giáp ranh do kích thước, vị trí và số lượng di căn thì cắt gan hai thì hoặc hóa trị tân bổ trợ trước phẫu thuật là những biện pháp được lựa chọn giúp giảm bớt kích thước u tạo điều kiện thuận lợi hơn cho phẫu thuật [30], [35].

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 bổ trợ đang được chấp nhận phổ biến hiện nay [7], [36], [37].

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

Mặc dù phẫu thuật là lựa chọn tối ưu cho di căn gan trong UTĐTT, nhưng phần lớn các bệnh nhân không còn chỉ định phẫu thuật do di căn gan lan tràn hoặc do tình trạng toàn thân không cho phép. Trước đây, nếu không được điều trị gì thì thời gian sống thêm toàn bộ trung bình không quá 12 tháng [38]. Ngày nay, thời gian sống thêm của nhóm bệnh nhân này được kéo dài với chất lượng cuộc sống tốt hơn phần lớn là do những tiến bộ trong hóa trị và các phương pháp kiểm soát khối u tại chỗ như: ĐNSCT, vi sóng, hóa chất động mạch gan, tắc mạch hóa chất, tắc mạch xạ trị ...

##### ***1.4.2.1. 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 có 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 [12]. Với phần lớn các bệnh nhân, mục đích điều trị là giảm nhẹ triệu chứng, tăng thời gian sống thêm và duy trì chất lượng cuộc sống tốt hơn. Hiện nay, có 7 nhóm thuốc chủ yếu được sử dụng trong ung thư đại trực tràng di căn:

- Fluoropyrimidines và các dẫn chất: được tổng hợp bởi Heidelberger năm 1967, là dẫn chất đầu tiên được ghi nhận có hiệu quả trong hóa trị UTĐT. Thuốc được đưa vào dưới dạng tiền chất, trong quá trình chuyển hóa tạo ra dạng có hoạt tính, ức chế sự hoạt động của các enzym tổng hợp trong tế bào, sau đó gắn với enzym thymidylate synthase, làm ngăn cản sự tổng hợp thymidin dẫn tới ức chế tổng hợp DNA, RNA.

- Calciumfolinat: một muối canxi hòa tan của acid folinic, là dạng có hoạt tính của acid folic, yếu tố dinh dưỡng cần thiết cho con người. Acid folic tham gia quá trình chuyển hoá như tổng hợp purin, tổng hợp pyrimidin - nucleotid chuyển hoá acid amin. Khi phối hợp với 5-Flourouracil, calciumfolinat làm tăng đáng kể tác dụng của nó, ngăn cản kéo dài hoạt động enzym thymidylate synthase, dẫn đến cản trở quá trình tổng hợp DNA và RNA, ảnh hưởng đến sự phân bào.

- Oxaliplatin: thuộc nhóm dẫn xuất platinum thế hệ thứ ba tác động như một phân tử gắn chặt vào DNA, ức chế sự tổng hợp DNA, và làm chết tế bào. Oxaliplatin có tác động hiệp lực cao với 5-Flourouracil.

- Irinotecan: là dẫn xuất bán tổng hợp từ Camptothecin (hoạt chất chiết xuất từ cây Camptotheca), có tác dụng gây độc tế bào qua cơ chế bất hoạt men Topoisomerase I, làm tổn thương chuỗi đơn DNA, gây độc tế bào.

- Kháng thể đơn dòng kháng yếu tố phát triển biểu bì EGFR: cetuximab và panitumumab gắn vào phần ngoại bào của thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì EGFR, ngăn chặn sự truyền thông tin vào trong tế bào cho sự sao chép của nhân, dẫn đến chết theo chương trình.

- Kháng thể kháng yếu tố phát triển tạo mạch VEGF: bevacizumab là kháng thể đơn dòng kháng yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu VEGF, có vai trò cần thiết cho quá trình tân sinh mạch máu nuôi khối u.

- Thuốc truyền tĩnh mạch aflibercept: có tác dụng kháng các thụ thể nội mạch và ngoại mạch VEGF-A, VEGF-B, và yếu tố phát triển bào thai PlGF.

- Regorafenib: là một chất ức chế nhiều kinase (multi-kinase) nhắm trúng đích qua ba cơ chế tăng trưởng của khối u: ức chế sự tăng sinh của tế bào u, ức chế tương tác của vi môi trường khối u, ức chế tân tạo mạch mới.

Xét nghiệm tình trạng đột biến gen RAS giúp dự đoán tình trạng đáp ứng với các thuốc kháng yếu tố phát triển biểu bì EGFR. Cho đến nay, vẫn chưa có dấu ấn sinh học nào dự báo khả năng đáp ứng với bevacizumab và các thuốc độc tế bào [39].

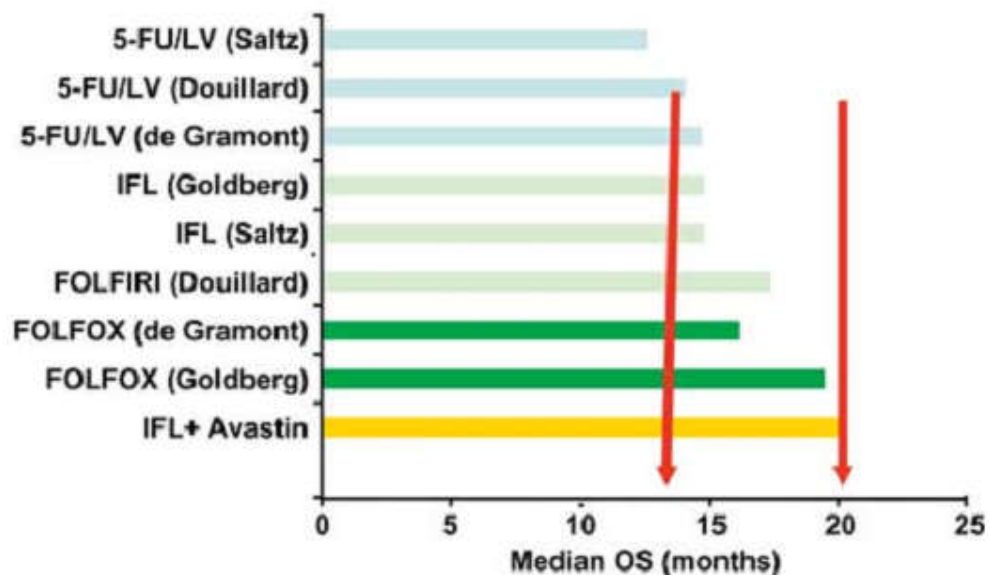
Hiện tại có 3 hoạt chất gây độc tế bào đang được sử dụng trong ung thư đại trực tràng giai đoạn di căn là: 5-fluorouracil, irrinotecan và oxaliplatin. Sự phối hợp cả 3 thuốc điều trị mang lại lợi ích sống thêm ở một số nghiên cứu, tuy nhiên do độc tính cao nên chỉ được cân nhắc sử dụng trong một số trường hợp bệnh nhân có thể trạng tốt. Nếu điều trị bước 1 với oxaliplatin kết hợp 5-fluorouracil thất bại, có thể tiếp tục sử dụng irrinotecan kết hợp 5-fluorouracil trong bước 2.

Nghiên cứu FOCUS, tiến hành trên 2135 bệnh nhân UTĐTT di căn không còn khả năng phẫu thuật, được chia ngẫu nhiên vào 3 nhóm. Nhóm 1: điều trị lần lượt các hóa trị 5-fluorouracil/leucovorin và irrinotecan khi bệnh tiến triển. Nhóm 2: hóa trị fluorouracil/leucovorin sau đó phối hợp fluorouracil và irrinotecan hoặc oxaliplatin khi tiến triển. Nhóm 3: Điều trị phối hợp ngay từ đầu với phác đồ FOLFOX4 (oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin) hoặc FOLFIRI (irrinotecan/5-fluorouracil/leucovorin). Thời gian sống thêm trung vị lần lượt là 13,9, 15,0 và 16,7 tháng cho từng nhóm, sự khác biệt có ý

ngĩa thống kê chỉ thấy được giữa nhóm 1 và 3. Các nhà nghiên cứu kết luận rằng phác đồ phối hợp nên được sử dụng ngay từ đầu. Điều trị từng bước với ban đầu là đơn hóa chất sau đó là phối hợp 2 hóa chất nên được áp dụng ở một số bệnh nhân phù hợp [40].

Nghiên cứu CAIRO, thu nhận 820 bệnh nhân UTĐTT di căn chưa điều trị, phân bổ ngẫu nhiên vào 2 nhóm: hóa trị lần lượt capecitabin, irinotecan đơn thuần và phối hợp theo phác đồ XELOX (capecitabin/oxaliplatin) khi bệnh tiến triển so với hóa trị phối hợp XELIRI (capecitabin/irinotecan) ngay từ đầu và XELOX khi bệnh tiến triển. Thời gian sống thêm trung vị tương tự giữa 2 nhóm 16,3 và 17,4 tháng mặc dù thời gian sống thêm không tiến triển bệnh cao hơn ở nhóm điều trị phối hợp. Chỉ có 53 đến 62 % bệnh nhân được điều trị bước 2. Tỷ lệ độc tính gây tiêu chảy độ III, IV cao hơn ở nhóm điều trị XELIRI so với nhóm đơn hóa trị (22% so với 10 %) [41].

Từ các kết quả các nghiên cứu trên, hóa trị phối hợp bước đầu là lựa chọn hợp lý với mục đích tạo điều kiện để bệnh nhân có thể được điều trị cả 3 thuốc. Các phác đồ thường được sử dụng là FOLFOX, XELOX hoặc FOLFIRI. Phần lớn các trường hợp, phác đồ phối hợp 2 thuốc như FOLFOX, XELOX, FOLFIRI được ưu tiên sử dụng hơn phác đồ đơn hóa trị lần lượt hoặc phác đồ phối hợp 3 thuốc như FOLFOXIRI. Phác đồ FOLFOX và FOLFIRI cho hiệu quả tương tự trong điều trị bước 1 [42]. Sự lựa chọn phác đồ tùy thuộc vào nguy cơ độc tính của thuốc. Tại Mỹ và Việt Nam, phác đồ FOLFOX ưu tiên được sử dụng bước 1 ở phần lớn các bệnh nhân, trong khi phác đồ FOLFIRI được sử dụng ở các bệnh nhân đã có bệnh lý thần kinh ngoại vi trước đó hoặc các trường hợp có thể bị ảnh hưởng lớn do độc tính thần kinh ngoại vi như họa sỹ, nghệ sỹ chơi đàn hoặc ở các bệnh nhân đã được hóa trị bổ trợ phác đồ có oxaliplatin trong vòng 12 tháng.



**Hình 1.6. Tiến bộ trong hóa trị dẫn tới cải thiện thời gian sống thêm ở nhóm bệnh nhân ung thư đại tràng di căn. (Nguồn Goldberg [9])**

1.4.2.2. Một số phương pháp điều trị tại chỗ di căn gan trong ung thư đại trực tràng hiện nay.

Chỉ khoảng 20% bệnh nhân di căn gan trong UTĐTT còn có khả năng điều trị triệt căn bằng phẫu thuật. Hiện nay, có một số phương pháp điều trị tại chỗ đã được áp dụng trong thực hành lâm sàng cũng như đang được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng, hứa hẹn là những lựa chọn phù hợp cho nhóm bệnh nhân không còn chỉ định phẫu thuật. Các phương pháp này được chia làm ba nhóm chính bao gồm; các phương pháp tiêu hủy khối u qua da, các phương pháp can thiệp qua đường động mạch và xạ trị.

*\* Các phương pháp tiêu hủy khối u qua da*

Các phương pháp tiêu hủy khối u gan qua da là một lựa chọn cho cả ung thư gan nguyên phát và thứ phát không phù hợp với phẫu thuật. Đây là nhóm các kỹ thuật tương đối an toàn, ít xâm nhập, chi phí điều trị thấp, thời gian

nằm viện ngắn ngày. Các phương pháp này được thực hiện qua da dưới hướng dẫn của siêu âm là chính. Đôi khi được thực hiện trong phẫu thuật hoặc qua nội soi ổ bụng.

- *Tiêu hủy khối u gan bằng laser (Laser-induced thermotherapy)*: là phương pháp sử dụng nhiệt sinh ra từ năng lượng ánh sáng laser để phá hủy khối u. Nhiệt được hấp thu trực tiếp sau khi ánh sáng được tán xạ vào mô u. Sự mở rộng đường kính tổn thương phụ thuộc vào nguồn năng lượng, thời gian, độ dài của sóng ánh sáng và đặc điểm hấp thu của mô. Tỷ lệ gặp tai biến khoảng 7,5% bao gồm: tràn dịch, tràn khí màng phổi, áp xe gan, chảy máu trong ổ bụng, tắc mạch phổi, rối loạn nhịp tim. Tỷ lệ tử vong trong vòng 30 ngày sau can thiệp là 0,1%. Tỷ lệ kiểm soát được khối u 97% trong 6 tháng sau can thiệp. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình đạt được 41,8 tháng [43], [44], [45]. Trên thực tế, để đánh giá hiệu quả của phương pháp này cần phải có thêm nhiều thử nghiệm lâm sàng.

- *Điều trị bằng vi sóng (Microwave ablation)*: cũng là một phương pháp sử dụng nhiệt để tiêu hủy khối u. Nhiệt sinh ra từ chuyển động xoay của các phân tử lưỡng cực, đặc biệt từ các phân tử nước trong mô u. Ưu điểm của phương pháp này là có thể tạo ra được vùng tổn thương nhiệt lớn, thời gian tiến hành thủ thuật ngắn, không bị ảnh hưởng bởi hiện tượng mất nhiệt theo dòng máu (heatsink). Liang. P và cộng sự nghiên cứu 128 bệnh nhân ung thư di căn gan được điều trị bằng vi sóng qua da, dưới hướng dẫn của siêu âm. Tỷ lệ sống thêm tại thời điểm 3 năm và 5 năm là 51,09% và 31,89% [46]. Nghiên cứu của Shono. Y và cộng sự, so sánh điều trị UTĐTT di căn gan không còn khả năng phẫu thuật bằng vi sóng và kết hợp vi sóng với hóa chất. Nhóm điều trị kết hợp đạt được thời gian sống thêm dài hơn nhóm điều trị vi sóng đơn thuần có ý nghĩa thống kê [47].

- *Phương pháp áp lạnh (Cryotherapy)*: phương pháp này sử dụng nhiệt độ âm nhờ tác dụng của Ni-tơ lỏng đưa trực tiếp vào mô u. Nhiệt độ có thể giảm sâu đến âm 180°C gây chết tế bào u. Tỷ lệ tai biến được báo cáo đến 30%, bao gồm chảy máu đường mật, áp xe gan, suy thận, tắc mạch và tràn dịch màng phổi [12]. Nghiên cứu của Chen YY trên 61 bệnh nhân UTĐTT di căn gan cho thấy; thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 26 tháng, tỷ lệ sống thêm ở thời điểm 3 năm là 37% [48]. Việc áp dụng phương pháp này trên lâm sàng còn nhiều hạn chế do tỷ lệ tai biến và tái phát tại chỗ cao và cũng như chưa có đủ bằng chứng qua các thử nghiệm lâm sàng.

- *Siêu âm hội tụ cường độ cao (High intensity focused ultrasound)*: đây là phương pháp tiêu huỷ khối u tại chỗ mới, hoàn toàn không xâm nhập. Phương pháp này sử dụng năng lượng sóng siêu âm tập trung cường độ cao tại vị trí khối u, sinh nhiệt để tiêu diệt các tế bào ung thư. Do không cần chọc kim vào khối u nên tránh được biến chứng chảy máu và gieo rắc tế bào ung thư. Kết quả ban đầu với 22 bệnh nhân di căn gan từ UTĐTT cho thấy 100% có hiện tượng hoại tử khối u, với các tác dụng không mong muốn ở mức độ nhẹ hơn khi so sánh với các phương pháp can thiệp khác [49]. Tuy nhiên, phương pháp này cần thêm các thử nghiệm lâm sàng để đánh giá đầy đủ hơn về khả năng và lợi ích thực tế của nó.

- *Tiêm ethanol qua da (percutaneous ethanol injection)*: dựa trên tác động gây đông vón tế bào và tắc các mạch máu nhỏ hoặc gây độc tế bào làm cho tế bào chết tức thì. Phương pháp này được áp dụng cho cả ung thư gan nguyên phát và thứ phát. Chỉ định phù hợp cho các khối u kích thước nhỏ. Với khối di căn có kích thước nhỏ hơn 4 cm cho tỷ lệ hoại tử khối u hoàn toàn đạt 50% [50]. Ưu điểm của phương pháp này là an toàn, giá thành rẻ, dễ thực hiện, không đòi hỏi nhiều trang thiết bị kỹ thuật phức tạp do vậy có thể áp dụng rộng rãi nhất là các tuyến y tế cơ sở [7], [51].

\* *Các phương pháp can thiệp qua đường động mạch*

Phương pháp điều trị này dựa trên nguyên lý: các khối di căn gan được cấp máu từ động mạch gan, trong khi đó tổ chức gan lành được cấp máu chủ yếu từ hệ thống tĩnh mạch cửa. Đây là cơ sở để đưa hóa chất hoặc kết hợp vừa đưa hóa chất vừa gây tắc mạch để điều trị khối u mà vẫn bảo toàn được nhu mô gan lành xung quang [12], [52].

- *Truyền hóa chất nội động mạch gan (Hepatic arterial infusion)*: được thực hiện qua một catheter đặt tạm thời vào động mạch gan. Nồng độ hóa chất tại khối u có thể tăng lên đến 16 lần so với truyền hóa chất toàn thân. Các tác dụng phụ có thể gặp gồm: chảy máu, nhiễm trùng, viêm túi mật, dò động mạch mật. Ngày nay, với sự phát triển của các phương pháp can thiệp và hóa chất mới đã làm giảm áp dụng phương pháp này [12].

- *Gây tắc động mạch gan (Transarterial embolization)*: đây là phương pháp gây tắc nghẽn động mạch cung cấp máu cho khối u làm hoại tử khối u. Ngày nay, phương pháp tắc mạch đơn thuần này ít sử dụng vì đã ra đời phương pháp tắc mạch kết hợp với hóa chất hiệu quả hơn [12].

- *Hoá tắc mạch qua đường động mạch gan (Transarterial chemoembolization)*: nguyên lý chung của phương pháp hoá tắc mạch qua đường động mạch là kết hợp sử dụng hoá chất gây độc tế bào bơm trực tiếp vào động mạch nuôi khối u, tiếp theo là bít tắc động mạch. Tác nhân tắc mạch làm tắc nghẽn dòng máu nuôi khối u, gây ra sự thiếu máu nuôi dưỡng của tế bào ung thư, đồng thời làm tăng thời gian tiếp xúc của tế bào ung thư với hoá chất. Sự thiếu máu nuôi dưỡng của tế bào ung thư cũng làm thay đổi tính thấm của màng tế bào, dẫn đến làm tăng khả năng thâm nhập hoá chất vào trong nội bào. Tắc mạch hóa dầu là kỹ thuật hóa tắc mạch có sử dụng thêm lipiodol lỏng chọn lọc trong khối u gan nhiều tuần nhưng bị loại bỏ nhanh chóng trong nhu mô gan lành. Chất dầu này có thể trộn với hóa chất chống ung thư tạo thành hỗn dịch

giữ lại trong khối u, làm tăng thời gian tiếp xúc của hóa chất với tế bào ung thư và giảm nồng độ hóa chất trong huyết thanh. Hóa tắc mạch với hạt vi cầu tải hóa chất là một phương pháp hoá tắc mạch cải tiến sử dụng các tác nhân tắc mạch đồng thời cũng là chất mang và phóng thích thuốc. Đó là các hạt vi nang cầu, cho phép duy trì nồng độ thuốc ổn định trong khối u, giảm nồng độ thuốc khuếch tán ra tuần hoàn ngoại vi [7], [12].

- *Tắc mạch xạ trị (Radioembolization)*: sử dụng các hạt vi cầu có gắn dược chất phóng xạ (Yttrium-90). Đây cũng là một phương pháp tắc mạch cải tiến, đang được áp dụng ngày càng phổ biến trong những năm gần đây nhờ những tiến bộ của chuyên ngành y học hạt nhân. Kỹ thuật này là một hình thức chiếu xạ trong chọn lọc kết hợp với tắc mạch để tiêu diệt khối u [7], [12].

#### \* **Xạ trị**

Xạ trị ngoài (external beam radiotherapy): là một phương pháp điều trị không xâm nhập, có thể được lựa chọn cho các bệnh nhân không phù hợp cho phẫu thuật hoặc các phương pháp điều trị loại bỏ khối u khác. Trước đây, xạ trị ít có vai trò trong điều trị các bệnh nhân di căn gan trong UTĐTT. Đó là do liều dung nạp tối đa với tia xạ của toàn bộ gan thấp và sự nhạy cảm với tia xạ của các cơ quan lân cận. Các tiến bộ của xạ trị đã cho phép điều trị liều cao một cách khá an toàn cho các bệnh nhân di căn khu trú tại gan đồng thời vẫn bảo vệ được nhu mô gan lành. Các kỹ thuật này bao gồm: xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh (image-guided radiotherapy), xạ trị lập thể định vị thân (stereotactic body radiotherapy) và kiểm soát di động của khối u theo nhịp thở [12].

- *Xạ trị toàn bộ gan (Whole-liver radiation therapy)*: được sử dụng chủ yếu như một phương pháp điều trị giảm nhẹ triệu chứng cho các bệnh nhân ung thư di căn gan có đau khu trú. Một trong những biến chứng nặng nhất của xạ trị toàn bộ gan là bệnh lý gan gây ra bởi tia xạ (radiation-induced liver disease), là hội chứng lâm sàng bao gồm gan to không vàng da, cổ trướng, tăng men gan và suy



chức năng gan xảy ra trong vòng 3 tháng sau khi kết thúc xạ trị. Hội chứng này được ghi nhận sau khi xạ trị phân liều toàn bộ gan 30 – 35 Gy [12].

- *Xạ trị lập thể định vị thân (stereotactic body radiotherapy)*: thường sử dụng một vài phân liều với liều xạ trị lớn trong từng phân liều. Thuật ngữ “lập thể định vị - stereotactic” miêu tả mối liên hệ giữa vị trí khối u cần điều trị với các mốc đánh dấu chuẩn dùng để xác định một hệ tọa độ được sử dụng để định vị chính xác khối u, định hướng cho quá trình lập kế hoạch và hướng dẫn cho việc điều trị đúng vị trí mong muốn trong cơ thể BN. Do đó, phương pháp này bao gồm nhiều yếu tố: phân liều xạ trị có hiệu quả loại bỏ khối u, xác định chính xác thể tích điều trị, khắc phục sự di động của khối u, hướng dẫn hình ảnh, phân bố liều xạ trị theo hình dạng khối u và kiểm soát chất lượng xạ trị mức độ cao [12], [53].

- *Xạ trị áp sát (brachytherapy)*: xạ trị áp sát suất liều cao sử dụng kỹ thuật nạp nguồn sau dưới hướng dẫn của chụp cắt lớp vi tính. Iridium-192, được coi như một nguồn phóng xạ, di chuyển dọc theo các catheter ở bên trong hoặc cạnh khối u. Kỹ thuật điều trị xâm nhập tối thiểu này cho phép xạ trị suất liều cao giới hạn xung quanh khối u, tạo ra sự giảm liều nhanh chóng ở bên ngoài thể tích điều trị, kết quả là các tổ chức lành xung quanh khối u sẽ nhận liều chiếu ít hơn và khắc phục được sự di động của khối u theo các quá trình sinh lý như sự di động theo nhịp thở. Việc lập kế hoạch 3D theo số lượng và hướng đi của các catheter, vẽ thể tích điều trị, phác thảo phân bố liều ban đầu và bảo vệ các mô lành xung quanh được thực hiện bằng cách sử dụng các hình ảnh cộng hưởng từ của gan có đối chiếu với hình ảnh chụp cắt lớp vi tính xoắn ốc. Đây là phương pháp điều trị hứa hẹn cho các khối u ác tính tại gan [12], [54].

### 1.4.2.3. Điều trị di căn gan trong ung thư đại trực tràng bằng phương pháp đốt nhiệt sóng cao tần.

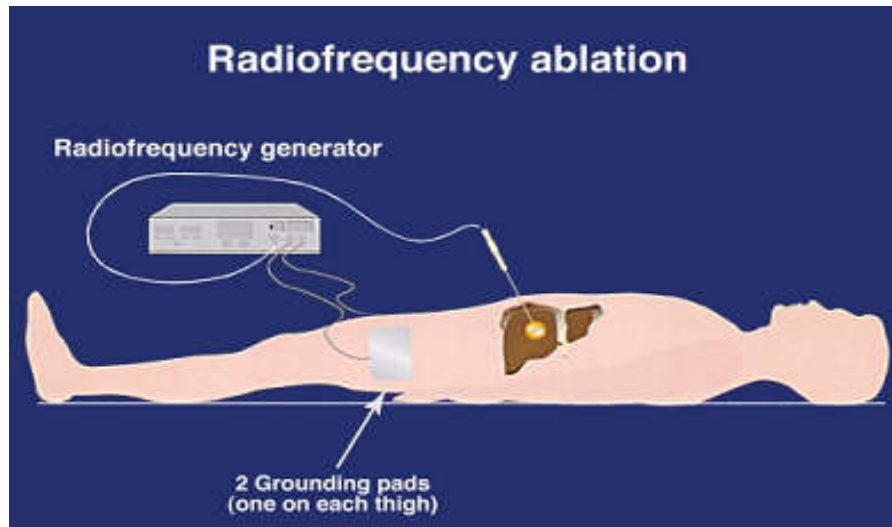
#### \* Nguyên lý kỹ thuật

Năm 1891, dòng điện cao tần được sử dụng trong y học và D'Arsonval đã nhận thấy rằng khi sóng cao tần đi vào tổ chức sẽ gây tăng nhiệt độ mô mà không gây kích thích thần kinh cơ. Từ đó, phương pháp điều trị áp nhiệt và dao mổ điện đã được ra đời và được ứng dụng tới tận ngày nay.

Nguyên lý cơ bản của kỹ thuật DNSCT là sử dụng dòng điện xoay chiều có tần số 300-500 kHz được giải phóng ra từ máy radiofrequency nối với kim điện cực, tạo ra dòng điện đi từ điện cực đặt trong khối u gan đến tấm điện cực phân tán đặt trên da bệnh nhân. Vì xuất hiện trở kháng của mô u so với kim điện cực bằng kim loại dẫn đến sự náo động các ion trong khối u xung quanh đầu kim điện cực và giải phóng nhiệt năng tại chỗ bởi lực ma sát giữa chúng. Khả năng hoại tử tế bào phụ thuộc vào ngưỡng nhiệt độ tạo ra trong khối u:

- Nhiệt độ dưới 40°C: không gây chết tế bào.
- Nhiệt độ từ 40°C- 45°C: tế bào tăng nhạy cảm với tia xạ và hoá chất chống ung thư.
- Nhiệt độ 45°C- 60°C trong thời gian 4- 6 phút: tổn thương tế bào không thể hồi phục.
- Nhiệt độ từ 60°C- 100°C: tổ chức hoại tử đông tức thì.
- Nhiệt độ trên 100°C: xảy ra hiện tượng bốc hơi và đốt thành than tổ chức, gây hạn chế dẫn điện, dẫn nhiệt và tăng trở kháng mô.

Mục tiêu của phương pháp là làm tăng nhiệt độ trong khối u gan, đưa tế bào u vào môi trường nhiệt độ trên 60°C để gây thoái biến tế bào tức thì, không thể đảo ngược. Tuy nhiên, không được phép để nhiệt độ trong khối u đạt trên 100°C, sẽ gây ra hiện tượng bốc hơi và đốt thành than tổ chức, tăng trở kháng, ngắt mạch dòng điện, giảm kích thước tổn thương tối đa [55], [56].

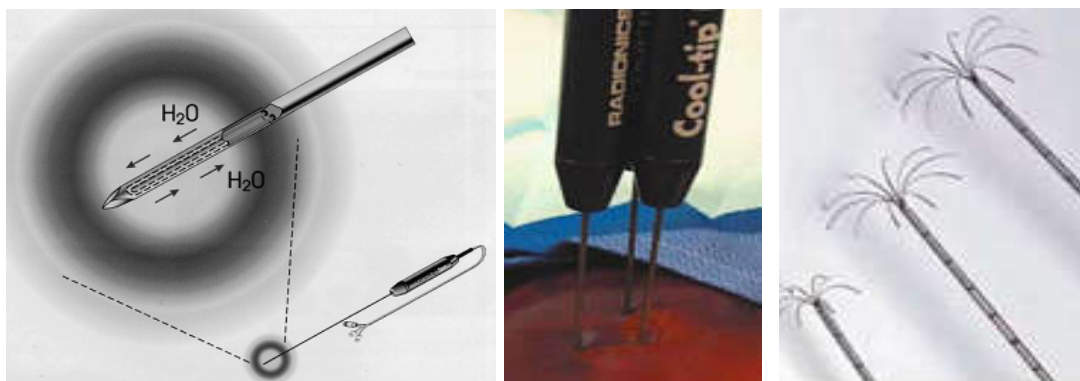


**Hình 1.7. Sơ đồ minh họa ĐNSCT qua da điều trị khối u gan**  
(Nguồn Steven A. Curley [57])

Thời kỳ đầu áp dụng kỹ thuật ĐNSCT với kim điện cực đơn thì đường kính ổ hoại tử đông tạo ra không vượt quá 1,6cm, không đáp ứng được yêu cầu điều trị triệt căn là phá huỷ thêm viền nhu mô gan lành xung quanh từ 0,5-1cm. Để tăng đường kính phá huỷ khối u gan, người ta đã sử dụng nhiều biện pháp khác nhau bao gồm:

- Tăng cường sự phát tán nhiệt năng trong khối u gan: sử dụng nhiều kim điện cực với chiều dài đầu đốt khác nhau như Bipolar, Cluster hoặc kim chùm, là loại kim gồm từ 4-12 điện cực nhỏ xếp hình gọng ô. Khi kim đã đi vào trong khối u các điện cực này sẽ mở bung ra. Tất cả các cách thức trên đều có mục đích là tạo ra đồng thời nhiều tổn thương nhiệt từ đầu các điện cực phân bố đều trong khối u để tạo ra tổn thương có kích thước lớn hơn bằng tổng các tổn thương nhỏ cộng lại.

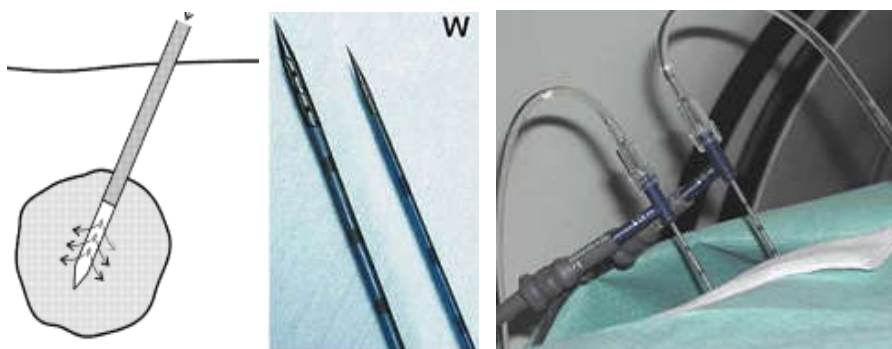
- Làm mất hiện tượng bốc hơi và đốt thành than tổ chức tiếp xúc với đầu kim điện cực bằng sử dụng hệ thống làm lạnh đầu kim bên trong hay bên ngoài. Nhiệt độ không đạt đến 100°C trong phần mô gần kim điện cực là yếu tố rất quan trọng để phần lớn năng lượng sóng cao tần được dẫn truyền đi xa hơn [55].



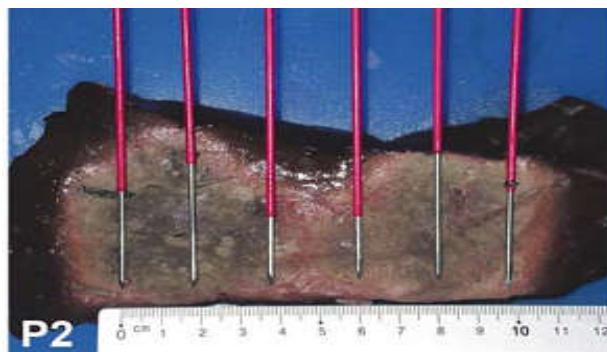
**Hình 1.8. Hình ảnh kim Cool-tip có hệ thống làm nguội đầu điện cực bằng dòng nước lạnh chạy trong thân kim và kim chày Boston Scientific Le Veen.**

(Nguồn Mulier S. [58])

-Tăng dẫn nhiệt trong khối u: sử dụng nước muối để tăng khả năng dẫn nhiệt và làm tăng mật độ ion trong tổ chức (Hệ thống Berchold).



**Hình 1.9. Hình ảnh kim điện cực có dòng nước muối chạy bên trong của hệ thống Berchold.** (Nguồn Mulier S. [58]).



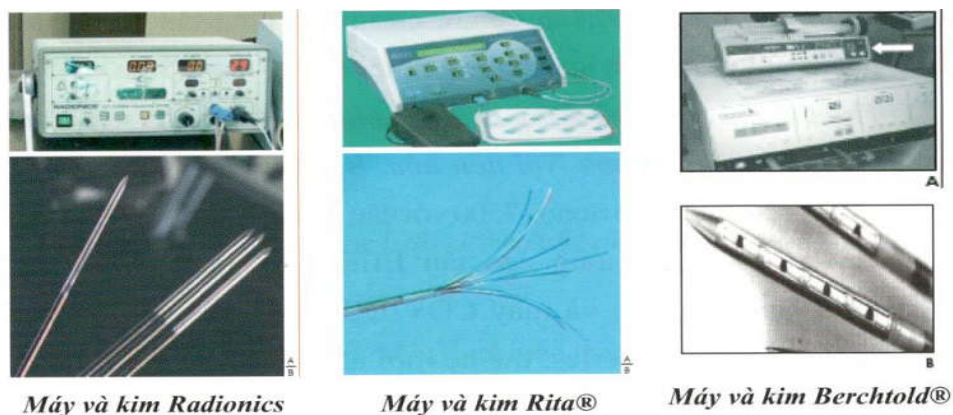
**Hình 1.10. Đường kính nhu mô gan hoại tử 10 cm sau khi sử dụng đồng thời 6 kim điện cực.** (Nguồn Mulier S. [58])

*\* Các hệ thống máy đốt nhiệt sóng cao tần hiện nay*

*Hệ thống máy Berchtold:* hệ thống máy này sử dụng kim điện cực có vỏ cách điện, bên trong là một điện cực, đầu điện cực để trần từ 2-3 cm có nhiều lỗ cho dòng nước muối đi qua. Một bơm tiêm điện đẩy dòng nước muối qua các lỗ ở đầu điện cực nhằm giảm nhiệt đầu kim và tăng dẫn truyền nhiệt trong mô u. Máy có hệ thống hiển thị công suất và trở kháng giữa kim điện cực với tấm điện cực phân tán. Tuy nhiên, hệ thống máy này đến nay đã khá lạc hậu, bộc lộ nhiều hạn chế trong khi tiến hành thủ thuật, đặc biệt là hiện tượng ngắt mạch dòng điện.

*Hệ thống máy RITA:* sử dụng kim điện cực chùm với 7-12 điện cực nhỏ, cấu trúc không gian giống như chiếc ô, mỗi điện cực nhỏ là một đầu đốt hoàn chỉnh, cho phép phát tán nhiệt năng trong phạm vi lớn hơn, tổn thương nhiệt có thể đạt được 3,5-4,5 cm.

*Hệ thống máy Radionics:* kim điện cực có hệ thống làm nguội đầu điện cực bằng dòng nước lạnh đi trong thân kim làm giảm trở kháng mô, tránh hiện tượng cháy thành than mô xung quanh đầu kim, tăng cường dẫn điện và dẫn nhiệt trong mô u tạo ra đường kính tổn thương nhiệt lớn nhất. Máy Cool-tip Covidien series E, được sản xuất tại Mỹ là hệ thống máy mới nhất hiện nay sử dụng các kim điện cực theo nguyên lý này.



**Hình 1.11. Các hệ thống máy DNSCT hiện nay**

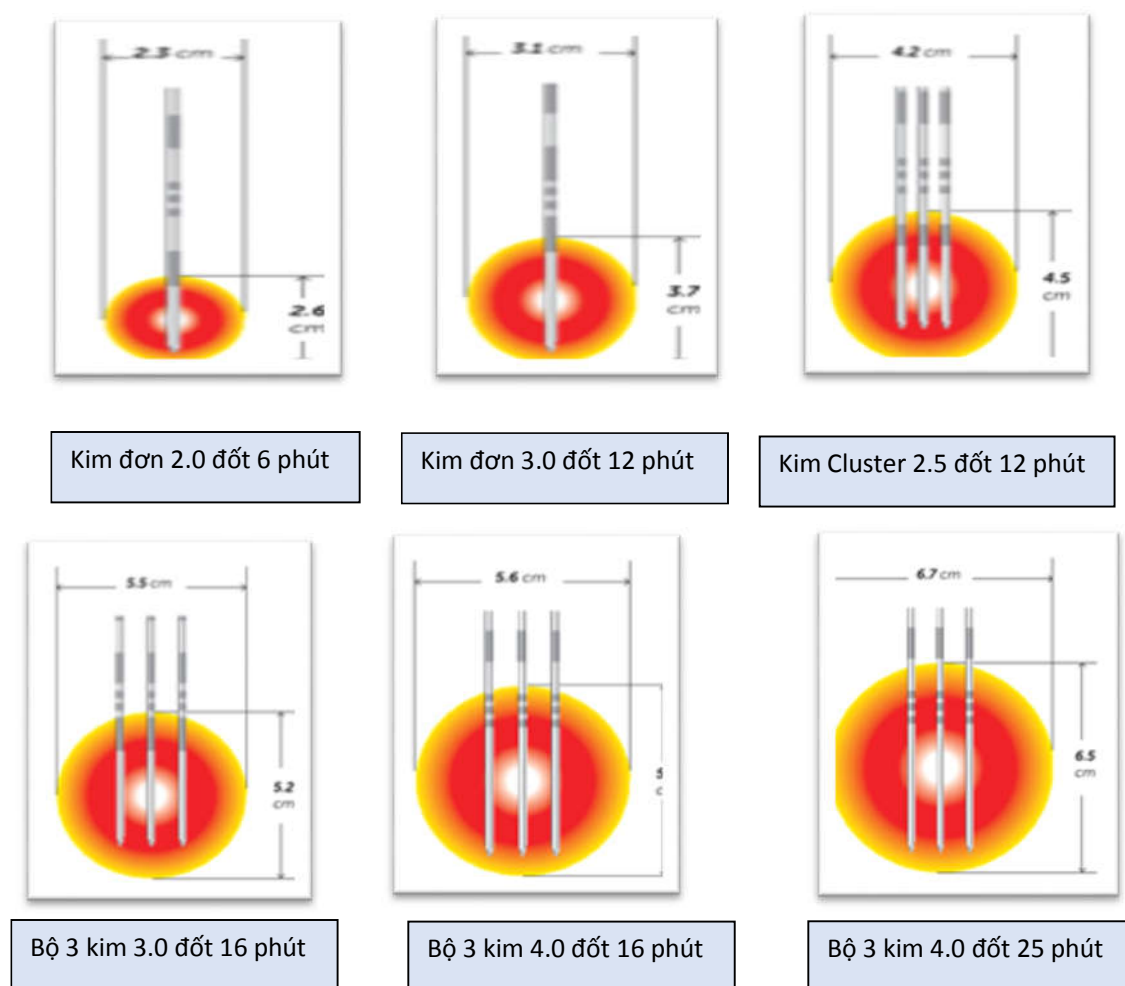
(Nguồn Mai Hồng Bằng [55])

*\* Đốt nhiệt sóng cao tần với hệ thống máy Cool-tip Covidien series E.*

Máy có công suất đốt 200W với nhiều chế độ đốt khác nhau, theo chương trình tự động hoặc cài đặt bằng tay. Hệ thống này có chế độ đốt đường ra để giảm biến chứng reo rắc tế bào ung thư trong quá trình rút kim. Ưu điểm của hệ thống máy này là có thể sử dụng kim điện cực đơn, kim Cluster gồm 3 thân kim điện cực trên một tay cầm, hoặc sử dụng bộ nhiều kim điện cực (Multiple electrode) gồm 2 hoặc 3 kim điện cực với tay cầm riêng biệt. Các loại kim này có chiều dài thân và đầu hoạt động khác nhau để phù hợp với kích thước, vị trí và hình dáng từng khối u. Thiết kế thẳng của kim giúp chúng dễ dàng định vị và phân bố vị trí không gian trong mô u. Đặc biệt loại kim thẳng này tỏ ra ưu thế hơn so với kim chùy khi định vị vào các vị trí khó tiếp cận như ở vòm gan, góc dưới gan phải, u sát vỏ, sát rốn gan.

Thực nghiệm chỉ ra rằng, tổn thương nhiệt sau ĐNSCT với 1 kim đơn Cool-tip tạo ra là một hình elip với đường kính hoại tử xa hơn đầu kim là 0,5cm. Với hệ thống này, việc sử dụng loại kim Cluster hoặc đồng thời nhiều kim điện cực cho khả năng tiêu hủy khối u với kích thước lớn hơn nhiều so với dùng kim đơn. Khi sử dụng nhiều kim thì có thể đốt đồng thời các tổn thương khác nhau trong một chu trình đốt [59]. Trên động vật thực nghiệm, với gan bò ở nhiệt độ 20<sup>0</sup>C, sử dụng kim đơn có chiều dài đầu hoạt động 2 cm trong thời gian 6 phút cho đường kính hoại tử trung bình là 2,3 cm, nhưng khi đốt đồng thời 3 kim có chiều dài đầu hoạt động 4 cm trong thời gian 25 phút thì đường kính hoại tử trung bình lên tới 6,7 cm [60].

Một ưu điểm của hệ thống Cool-tip đó là thời gian thực hiện kỹ thuật ngắn hơn các hệ thống khác. Nghiên cứu của tác giả Đào Việt Hằng so sánh giữa hai hệ thống kim Cool-tip và hệ thống kim chùy nhiều đầu đốt LeVeen trên các bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan đã nhận thấy: hệ thống kim Cool-tip rút ngắn được thời gian đốt từ đó làm giảm thời gian can thiệp cho bệnh nhân, giảm tỉ lệ tai biến và tác dụng không mong muốn [61].



**Hình 1.12. Diện hoại tử tạo được khi đốt bằng kim đơn, kim cluster và bộ ba kim với chiều dài đầu hoạt động và thời gian khác nhau [62]**

Một số nghiên cứu gần đây so sánh hiệu quả của ĐNSCT với phẫu thuật. Phần lớn các nghiên cứu cho thấy, phẫu thuật cho kết quả tốt hơn về thời gian sống thêm. Tuy nhiên, một số nghiên cứu lại chỉ ra rằng: những BN có khối u kích thước nhỏ hơn 3 cm thì không có sự khác biệt giữa phẫu thuật và ĐNSCT. Kyung Ho Kim và cộng sự nghiên cứu so sánh hiệu quả của phẫu thuật và ĐNSCT sử dụng hệ thống Cool-tip cho 455 bệnh nhân UTĐTT di căn gan cho thấy: không có sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ giữa

hai phương pháp ở nhóm BN có kích thước  $u < 3\text{cm}$ , nhóm BN có kích thước  $u > 3\text{cm}$ , phẫu thuật cho kết quả tốt hơn cả về thời gian sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ [11], [63].

Nghiên cứu tiền cứu của Rues T và cộng sự, so sánh ĐNSCT với hóa chất toàn thân trên 201 bệnh nhân UTĐTT đã phẫu thuật u nguyên phát, có di căn gan và không có di căn ngoài gan, các bệnh nhân này không còn chỉ định phẫu thuật cắt bỏ di căn gan. Nhóm ĐNSCT cho tỷ lệ sống thêm tại thời điểm 2 và 5 năm là 56% và 27%, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 31 tháng. Nhóm điều trị hóa chất có tỷ lệ sống thêm tại thời điểm 2 và 5 năm tương ứng là 51% và 15%, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 26 tháng ( $p = 0,252$ ). Nhóm ĐNSCT có thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là 9 tháng và có chất lượng cuộc sống cao hơn nhóm điều trị hóa chất theo thang điểm quốc tế QALY's ( $p < 0,001$ ) [64].

*\*Chỉ định, chống chỉ định của phương pháp đốt nhiệt sóng cao tần.*

Kỹ thuật này đã được áp dụng điều trị cả ung thư gan nguyên phát và thứ phát. ĐNSCT có thể thực hiện bằng can thiệp qua da, trong nội soi ổ bụng, trong phẫu thuật nội soi, hoặc phẫu thuật bụng mở và có thể được áp dụng điều trị đơn thuần hoặc kết hợp với các phương pháp điều trị khác. Đường can thiệp khối u gan qua da hay được ưu tiên lựa chọn vì ít xâm lấn nhất. Chỉ khi người ta không thể tiến hành kỹ thuật bằng can thiệp qua da thì mới thực hiện dưới nội soi ổ bụng hoặc kết hợp phẫu thuật nội soi [55].

Đến thời điểm hiện tại, vẫn chưa có một khuyến cáo quốc tế nào hướng dẫn một cách cụ thể tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân về số lượng, kích thước, vị trí di căn gan cho ĐNSCT. Nhìn chung, các nghiên cứu đều đưa ra tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân không còn phù hợp cho phẫu thuật. Viện nghiên cứu và chăm sóc sức khỏe của Vương quốc Anh đưa ra một hướng dẫn để áp dụng trong nước. Theo đó, ĐNSCT được chỉ định cho các BN UTĐTT di căn



gan không phù hợp cho phẫu thuật và việc lựa chọn bệnh nhân phải do một nhóm bác sĩ chuyên về ung thư gan mật. Tuy nhiên, khuyến cáo này vẫn chưa đưa được ra tiêu chuẩn cụ thể về kích thước, số lượng, vị trí u [65]. Phần lớn các tác giả đều giới hạn chỉ định ĐNSCT cho những bệnh nhân có kích thước u lớn nhất  $\leq 5$  cm và số lượng  $\leq 5$  u [66], [67], [68], [69], [70], [71].

Đốt nhiệt sóng cao tần còn được chỉ định như là một phần nằm trong tổng thể của phương pháp điều trị đa mô thức và thường được kết hợp với hóa trị và các thuốc điều trị nhắm trúng đích, nhằm nâng cao hiệu quả điều trị. Trong trường hợp này, ĐNSCT có vai trò làm giảm bớt phần lớn khối lượng u, tạo thuận lợi cho điều trị toàn thân [15], [56].

Máy tạo nhịp nhạy cảm với dòng điện trong ĐNSCT, do vậy nhà thiết kế sản xuất máy khuyến cáo chống chỉ định tuyệt đối với những bệnh nhân mang máy tạo nhịp. Những bệnh nhân đặt sten kim loại, dụng cụ kết hợp xương, khâu nối máy trong phẫu thuật, dị vật kim loại trong cơ thể có nguy cơ bỏng sâu trong khi thực hiện ĐNSCT, nhất là khi chúng nằm gần các tấm điện cực phân tán. Nếu tiến hành ĐNSCT trên các bệnh nhân này thì phải đặt tấm điện cực phân tán xa các vật liệu kim loại trong cơ thể và chúng không được nằm trên đường nối kim điện cực với tấm điện cực phân tán [72].

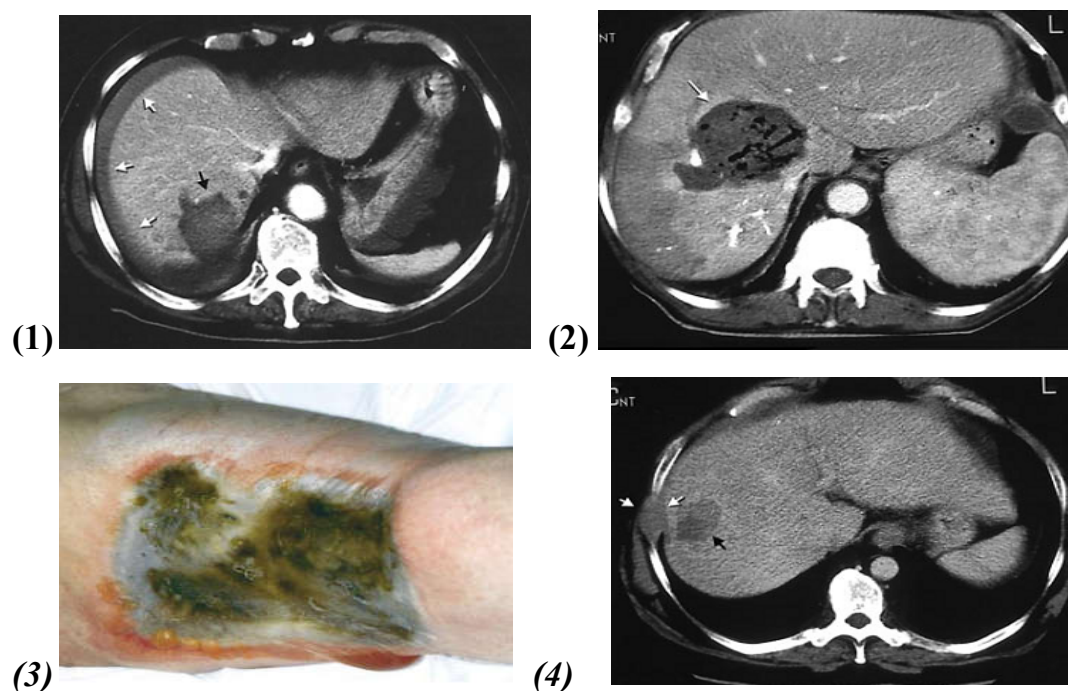
*\*Tai biến, biến chứng và tác dụng phụ của đốt nhiệt sóng cao tần.*

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 bao 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 [73], [74].

Những khối u nằm sát vỏ gan, gần ống tiêu hóa hoặc cơ hoành thì nguy cơ làm tổn thương các cơ quan này như gây thủng, tràn dịch màng phổi. Để

khắc phục các biến chứng này, người ta có thể bơm nước muối sinh lý hoặc glucose 5% vào khoang màng bụng hoặc màng phổi để tách các cơ quan tiếp giáp với khối u, tránh bị tổn thương nhiệt trong quá trình tiến hành kỹ thuật.

Hội chứng sau ĐNSCT bao gồm một 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. Những khối u nhỏ thường chỉ đau vùng gan mức độ nhẹ hoặc vừa, ít khi có sốt và nôn. Với khối u lớn thường gây đau, nôn, sốt, mệt mỏi. Hội chứng này, chỉ cần điều trị nội khoa thông thường, giảm đau, hạ sốt, bù nước điện giải nếu cần thiết. Tuy nhiên, cần chẩn đoán phân biệt với áp xe hóa tại vùng khối u sau ĐNSCT hoặc nhiễm trùng huyết.



**Hình 1.13. Một số tai biến sau ĐNSCT (Nguồn S. Mulier [74])**

- (1) Hình ảnh xuất huyết dưới vỏ gan trên phim CLVT
- (2) Hình ảnh áp xe hóa khối u sau ĐNSCT trên phim CLVT
- (3) Hình ảnh bóng da tại vị trí đặt tân điện cực phân tán
- (4) Hình ảnh gieo rắc tế bào ung thư trên đường đi của kim trên phim CLVT

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

Hiện nay, phẫu thuật vẫn được coi là phương pháp điều trị hiệu quả nhất cho bệnh nhân di căn gan trong UTĐTT. Nhưng có đến 80% số bệnh nhân không còn chỉ định phẫu thuật do di căn gan đa ổ, kích thước khối u lớn, u ở vị trí trung tâm của gan. Mặc dù, các hóa chất mới như trong phác đồ FOLFOX, FOLFIRI và các kháng thể đơn dòng như cetuximab, bevacizumab có thể đạt được tỷ lệ đáp ứng đến 70%, nhưng phần lớn chỉ đạt được đáp ứng một phần. Tỷ lệ đạt được đáp ứng hoàn toàn về mặt bệnh học và/hoặc đáp ứng lâu dài về lâm sàng thực sự thấp [8], [75], [76]. 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% [77]. Đây là một phương pháp điều trị tại chỗ các tổn thương di căn gan nhưng 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. Điều trị 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 điều trị đơn lẻ. Cho tới nay, chưa có bằng chứng về lợi ích sống thêm ở nhóm bệnh nhân đã có di căn ngoài gan. Do vậy, khuyến cáo của phương pháp điều trị này là chỉ nên áp dụng trên những bệnh nhân UTĐTT di căn gan nhưng chưa có di căn ngoài gan [12], [15].

Điều trị kết hợp ĐNSCT và hóa chất toàn thân có thể theo hai cách khác nhau. ĐNSCT trước với mục đích phá hủy phần lớn khối u, làm giảm khối lượng tế bào ung thư tạo thuận lợi cho điều trị hóa chất. Cách phối hợp thứ

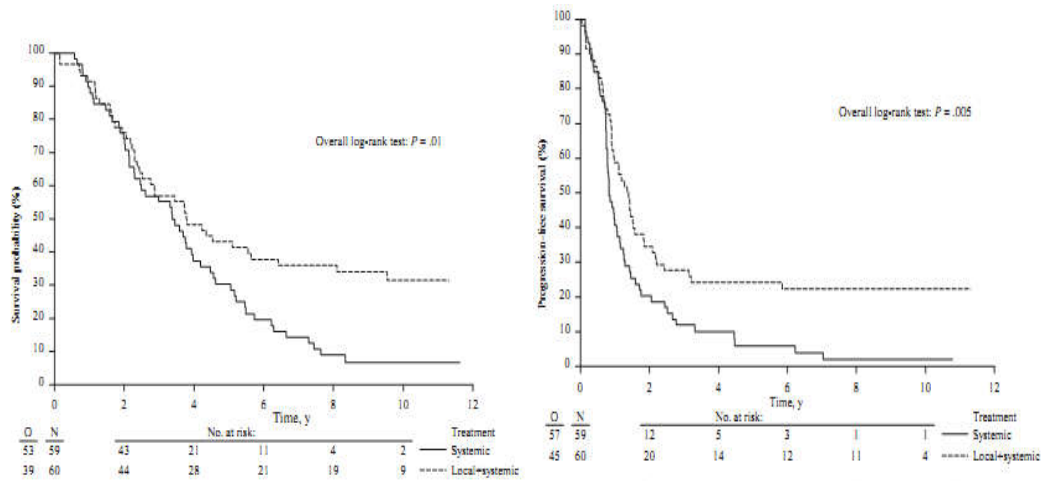
hai là hóa chất toàn thân trước làm giảm kích thước khối u, giảm giai đoạn bệnh, tạo điều kiện thuận lợi hơn cho ĐNSCT theo sau. Cho đến nay, chưa có bằng chứng để khẳng định sự phối hợp nào là hiệu quả hơn. Có thể do số lượng các nghiên cứu còn ít và chưa có nghiên cứu so sánh ngẫu nhiên nào về hai cách phối hợp này được báo cáo [15].

Một nghiên cứu tại Đan Mạch của Knudsen và cộng sự trên 36 bệnh nhân được điều trị hóa chất toàn thân trước để giảm giai đoạn tiếp theo là ĐNSCT cho kết quả; thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 39 tháng, tỷ lệ sống toàn bộ và không bệnh 5 năm là 34% và 14% [78].

Tại Hoa Kỳ, Siperstein nghiên cứu 292 bệnh nhân di căn gan từ UTĐTT đã được điều trị hóa chất FOLFOX4 hoặc FOLFIRI. Trong số đó, có 234 bệnh nhân tiếp tục được điều trị ĐNSCT. Cần lưu ý rằng 80% số bệnh nhân này đáp ứng kém hoặc không đáp ứng với hóa chất. Nhóm đáp ứng với hóa chất sau đó ĐNSCT có thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 32 tháng. Nhóm đáp ứng kém hoặc không đáp ứng kết hợp với ĐNSCT có kết quả là 24 tháng. Trong khi đó, nhóm đáp ứng kém với hóa chất và không được điều trị ĐNSCT có thời gian sống thêm toàn bộ trung bình chỉ đạt 12 tháng [79]. Nghiên cứu của Luigi Solbiati và cộng sự trên 117 bệnh nhân UTĐTT đã được phẫu thuật khối u nguyên phát, có di căn gan tại thời điểm chẩn đoán u nguyên phát hoặc tái phát di căn gan với kích thước u 0,9-9,6 cm. ĐNSCT được thực hiện qua da với hệ thống Cool-tip, trong đó có 17% bệnh nhân điều trị hóa chất toàn thân trước ĐNSCT, hóa chất cả trước và sau ĐNSCT là 72% và 11% không được điều trị hóa chất. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình 36 tháng. Thời gian trung bình xuất hiện di căn mới là 12 tháng. Tác giả cũng nhận thấy, có sự liên quan giữa thời gian và tỷ lệ tái phát tại chỗ với kích thước u [80]. Waleed Shady nghiên cứu 162 bệnh nhân với tổng số 233 khối di căn gan được ĐNSCT qua da kết hợp với hóa chất toàn thân. Tỷ lệ đáp ứng khối u là 94%, thời gian sống thêm không tiến triển và toàn bộ trung bình là 26 và 36 tháng [81].

Một nghiên cứu tại Đức của tác giả Axel Stang trên 88 bệnh nhân, với thời gian theo dõi trung bình 8,2 năm. Kết quả cho thấy: những bệnh nhân có ít hơn 3 vị trí di căn gan với đường kính lớn nhất nhỏ hơn 3cm, chỉ số CEA ở mức độ thấp là những yếu tố tiên lượng tốt cho điều trị ĐNSCT kết hợp với hóa chất toàn thân. Trong số những bệnh nhân này, có tới 25% đạt được sống thêm không bệnh tại thời điểm 5 năm [68]. Đánh giá kết quả lâu dài trên 100 bệnh nhân di căn gan từ UTĐTT không còn chỉ định phẫu thuật tại Hà Lan. Tác giả Van Tilborg đi đến kết luận: ĐNSCT kết hợp với hóa chất là phương pháp điều trị an toàn và hiệu quả. Không có trường hợp nào tử vong liên quan tới điều trị, tỉ lệ tai biến là 8%, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình đạt tới 56 tháng [10]. Tại Hàn Quốc, Kyung Ho Kim nghiên cứu so sánh hiệu quả của phẫu thuật và ĐNSCT sử dụng hệ thống Cooltip cho 455 bệnh nhân di căn gan từ UTĐTT cho thấy: không có sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh giữa hai phương pháp ở nhóm bệnh nhân có kích thước u < 3cm. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ và không bệnh tại thời điểm 5 năm của nhóm ĐNSCT là 51,1% và 33,6%, nhóm phẫu thuật 51,2% và 31,6% [63].

Thử nghiệm lâm sàng pha II, đa trung tâm của hội ung thư châu Âu, EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC) là nghiên cứu đầu tiên so sánh ngẫu nhiên giữa ĐNSCT kết hợp với hóa chất với hóa chất toàn thân đơn thuần được báo cáo tại hội nghị ASCO năm 2015. Nghiên cứu được tiến hành trên 119 bệnh nhân UTĐTT có ít hơn 10 di căn gan và không có di căn ngoài gan. Các bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm. Nhóm 1: ĐNSCT trước sau đó điều trị hóa chất FOLFOX4 trong đó có 13,3 % được kết hợp với bevacizumab. Nhóm 2: điều trị FOLFOX4 trong đó 22% bệnh nhân có kết hợp bevacizumab. Kết quả, thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm 1 là 45,6 tháng, thời gian sống thêm không tiến triển 16,8 tháng so với nhóm 2 là 40,5 và 12,9 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa với  $p=0,01$  và  $p=0,005$  [13].



**Biểu đồ 1.1. So sánh thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không tiến triển giữa điều trị hóa chất đơn thuần và hóa chất kết hợp với ĐNSCT**

(Nguồn Ruer. T [82])

ĐNSCT kết hợp với hóa chất toàn thân đang được áp dụng ở nhiều nước trên thế giới. Hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy đây là phương pháp có tỷ lệ tai biến, biến chứng thấp. Kết quả sống thêm lâu dài còn khác nhau và phụ thuộc vào lựa chọn đầu vào của từng nghiên cứu. Nhìn chung, các nghiên cứu với cỡ mẫu chưa lớn, một số là nghiên cứu hồi cứu. Cho tới thời điểm hiện tại, duy nhất thử nghiệm lâm sàng pha II của hội ung thư châu Âu có so sánh ngẫu nhiên, nhưng số lượng bệnh nhân nghiên cứu còn hạn chế (119 bệnh nhân). Năm 2009, hội lâm sàng ung thư Hoa Kỳ tổng hợp các nghiên cứu về ĐNSCT cho bệnh nhân di căn gan từ UTĐTT đã đưa ra kết luận: đây là phương pháp điều trị an toàn, nhưng cần thiết phải có thêm các nghiên cứu để đánh giá hiệu quả của phương pháp này về kết quả sống thêm lâu dài [83].

Ở nước ta, các bệnh nhân UTĐTT giai đoạn di căn gan không còn chỉ định phẫu thuật chủ yếu được điều trị hóa chất đơn thuần. Chỉ có một số cơ sở y tế lớn mới bắt đầu áp dụng kết hợp hóa chất với các phương pháp điều trị tại chỗ như ĐNSCT, tắc mạch, vi sóng, tiêm ethanol cho các bệnh nhân di căn gan từ UTĐTT. Đã có một vài báo cáo trường hợp lâm sàng với kết quả ban

đầu khá khả quan (Trung tâm Y học hạt nhân và ung bướu Bệnh viện Bạch Mai báo cáo 2 trường hợp UTĐTT di căn gan đa ổ được điều trị bằng tắc mạch, tắc mạch xạ trị kết hợp với điều trị trúng đích). Cho đến thời điểm hiện tại, chúng tôi chưa tìm được một nghiên cứu nào về ĐNSCT kết hợp với hóa chất điều trị di căn gan trong UTĐTT được công bố. Do vậy, cần có các nghiên cứu được thiết kế có giá trị khoa học, để có thể đánh giá hiệu quả thực tế cũng như độ an toàn của phương pháp này đối với các bệnh nhân UTĐTT di căn gan ở nước ta hiện nay.

## 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 lựa 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 bệnh nhân 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 bệnh nhân có rối loạn đông máu: tỉ lệ prothombin < 60%, số lượng 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. Cỡ mẫu nghiên cứu

- Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho việc ước lượng một tỷ lệ

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \cdot \frac{p(1-p)}{(p.\varepsilon)^2}$$

*Trong đó:*

+ n: số bệnh nhân tối thiểu cần đạt được trong nghiên cứu.

+ p: tỉ lệ sống thêm toàn bộ ở thời điểm 30 tháng, theo các nghiên cứu trước khoảng từ 0,60 đến 0,65 [13], [67].

+  $\alpha$ : là mức ý nghĩa của thống kê, chọn  $\alpha = 0,05$

+  $Z_{1-\alpha/2}$ : hệ số giới hạn độ tin cậy 95%, tra bảng = 1,96

+  $\varepsilon$ : giá trị tương đối, là một tỷ lệ nào đó so với tỷ lệ bệnh, thường chọn từ 0,1- 0,4. Trong nghiên cứu này chọn  $\varepsilon = 0,25$ .

Lấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ ở thời điểm 30 tháng theo thử nghiệm lâm sàng pha II của T. Ruers là 0,617 [13].

Thay số vào ta có  $n = 40$

Như vậy, cỡ mẫu tối thiểu cần cho nghiên cứu là 40. Số lượng BN trong nghiên cứu của chúng tôi là 61.

### **2.2.3. Phương tiện nghiên cứu**

#### **2.2.3.1. Các phương tiện kỹ thuật**

- Hệ thống máy ĐNSCT The New Cool-tip RF Ablation System E Series của hãng Covidien (Mỹ) đặt tại Bệnh viện TUQĐ 108.
- Máy monitor, hệ thống cung cấp oxy
- Kim điện cực đơn, Cluster và bộ nhiều kim điện cực với chiều dài thân kim và đầu hoạt động khác nhau, tấm điện cực trung tính dán ngoài da.
- Máy siêu âm Philips Sonos 7500 của hãng Providien.
- Máy chụp CLVT 16 dãy Brivo CT385 của hãng GE Healthcare, máy chụp CLVT 320 dãy của hãng Aquilion One.
- Các máy xét nghiệm huyết học, sinh hóa, miễn dịch.



**Hình 2.1. Máy ĐNSCT The New Cool-tip RF Ablation System E Series, kim điện cực và miếng điện cực trung tính dán ngoài da.**

#### **2.2.3.2. Các hóa chất sử dụng trong nghiên cứu**

- \* Oxaliplatin: (Oxaliplatin 50mg, Ebewe Pharma, Áo)
- \* Irinotecan: (Campto 100mg, 40 mg, Pfizer Pharma, Australia)
- \* 5-Flourouracil: (5-Flourouracil 500mg, Ebewe Pharma, Áo)

\* Calciumfolinat: (Calciumfolinat 50mg, Ebewe Pharma, Áo)



**Hình 2.2. Các hóa chất sử dụng trong nghiên cứu**

## 2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu

### 2.2.4.1. Chuẩn bị bệnh nhân

Thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng.

\* *Khám lâm sàng:*

- Hỏi và khám bệnh toàn diện nhằm xác định: tiền sử, thời gian bị bệnh, triệu chứng cơ năng, thực thể của bệnh nhân, tình trạng toàn thân, bệnh kết hợp.

- Đánh giá tổng trạng bệnh nhân theo chỉ số ECOG

\* *Cận lâm sàng:*

+ Xét nghiệm máu:

- Công thức máu toàn bộ

- Xét nghiệm đông máu: prothrombin, APTT

- Sinh hoá: ure, creatinin, GOT, GPT, protein, albumin, bilirubin toàn phần, bilirubin trực tiếp.

- Xét nghiệm CEA

+ Chẩn đoán hình ảnh:

- Chụp CLVT đa dãy ổ bụng có tiêm thuốc cản quang.

- Chụp CLVT đa dãy lồng ngực

- Siêu âm ổ bụng

- X quang tim phổi thẳng

\* Các thông số khối u dựa trên các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh:

- Số lượng khối u

- Vị trí u gan: thùy phải, thùy trái hoặc cả hai thùy.

- Kích thước khối u: đường kính lớn nhất của khối u đánh giá trên hình ảnh chụp CLVT (đơn vị tính cm).

\* Bệnh nhân được giải thích về phương pháp điều trị, viết giấy cam đoan.

\* Sinh thiết u gan qua da dưới hướng dẫn của siêu âm để có chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học.

2.2.4.2. Tiến hành kỹ thuật ĐNSCT: theo các bước cơ bản của quy trình kỹ thuật đốt nhiệt sóng cao tần [55], [70].

- Các trường hợp có 4 hoặc 5 vị trí di căn, kích thước u lớn, dự kiến thời gian tiến hành kỹ thuật kéo dài thì chia làm hai lần thực hiện kỹ thuật.

- Chuẩn bị ngày làm kỹ thuật: bệnh nhân có thể ăn nhẹ nếu thực hiện ĐNSCT với gây tê tại chỗ. Trong trường hợp gây mê tĩnh mạch thì bệnh nhân phải nhịn ăn tuyệt đối.

- Đặt đường truyền tĩnh mạch ngoại vi, mắc máy monitor để theo dõi trong quá trình tiến hành kỹ thuật.

- Chuẩn bị máy ĐNSCT, nước đá sạch và hệ thống làm lạnh kim.

- Chọn lựa kim điện cực, cài đặt thời gian, chế độ đốt theo protocol của nhà sản xuất máy CONVIDIEN [60].

**Bảng 2.1. Protocol hướng dẫn lựa chọn kim đốt, thời gian đốt theo kích thước u (thể tích, đường kính dọc, đường kính ngang, chiều cao)**

(Nguồn Valleylab RF Ablation Switching Controller with Cool-tip Technology tissue verification testing protocol [60])

Loại kim	Đầu đốt (cm)	Thời gian đốt (phút)	Thể tích khối u (cm <sup>3</sup> )	Đường kính dọc (cm)	Đường kính ngang (cm)	Chiều cao (cm)
Kim đơn	2	6	7,9	2,6	2,3	2,6
Kim đơn	3	12	21,4	3,6	3,1	3,7
Kim Cluster	2,5	12	48,9	5,0	4,2	4,5
Đốt 3 kim	3	16	93,7	6,2	5,5	5,22
Đốt 3 kim	4	16	111,8	6,4	5,6	5,9
Đốt 3 kim	4	25	164,4	7,2	6,7	6,5

- Dán tâm điện cực phân tán trên da lưng hoặc mặt trước đùi bệnh nhân, nối với máy DNSCT bằng sợi dây dẫn.

- Kiểm tra lại siêu âm ổ bụng, xác định vị trí khối u gan và mối liên quan của nó, đánh dấu vị trí chọc kim trên da.

- Chọn và cài đặt chế độ đốt cho máy: đối với DNSCT sử dụng kim đơn thì thời gian đốt cài đặt không quá 12 phút. Khi sử dụng nhiều kim điện cực thì sử dụng chế độ đốt luân phiên.

- Sát trùng da vùng chọc kim.

- Vô cảm được thực hiện bằng gây tê tại chỗ kết hợp tiêm thuốc giảm đau trung ương Dolargan và an thần Seduxen. Cách phối hợp này cho phép gây tê và giảm đau mạnh, kéo dài 20-30 phút trong quá trình tiến hành kỹ thuật. Với các bệnh nhân có kích thước u lớn, số lượng 2-3 u trong 1 lần đốt, dự kiến thời gian kéo dài trên 30 phút, việc vô cảm được thực hiện bằng gây mê tĩnh mạch do kíp gây mê đảm nhiệm.

- Chọc kim điện cực vào trong khối u gan dưới sự hướng dẫn của siêu âm. Với khối u lớn, sử dụng nhiều kim điện cực thì các kim được phân bố cân đối để đạt được thể tích hoại tử lớn nhất.

- Đốt nhiệt sóng cao tần theo chương trình đã cài đặt.

- Theo dõi quá trình ĐNSCT trên siêu âm: xuất hiện hình ảnh tăng âm tức thì và lan rộng ra ngoại vi từ vị trí đầu kim điện cực. Kích thước và hình dáng của vùng tăng âm phản ánh vùng mô u và nhu mô gan lân cận bị tác động bởi nhiệt. Khi vùng tăng âm bao trùm toàn bộ khối u và không tăng thêm về kích thước nữa là thời điểm có thể kết thúc can thiệp.



(1)



(2)

**Hình 2.3. (1) Sử dụng máy siêu âm để hướng dẫn chọc kim điện cực vào khối u và theo dõi trong quá trình tiến hành kỹ thuật.**

**(2) Sử dụng đồng thời 3 kim điện cực cho khối u kích thước lớn.**



(1)



(2)



(3)

**Hình 2.4. Diễn biến của quá trình ĐNSCT trên siêu âm**

**(1) Hình ảnh khối u gan trên màn hình máy siêu âm**

**(2) Hình ảnh kim điện cực chọc vào khối u dưới hướng dẫn của siêu âm.**

**(3) Hình ảnh vùng tăng âm bao phủ hoàn toàn khối u tương đương với vùng mô u và một phần mô gan lành bị tác động bởi nhiệt.**

- Chuyển về chế độ đốt đường ra, đến khi nhiệt độ đầu kim tăng lên trên 80°C thì thực hiện rút kim.

- Sát trùng và băng vô khuẩn điểm chọc kim.

#### 2.2.4.3 Theo dõi và đánh giá đáp ứng sau đốt nhiệt sóng cao tần

- Ngay sau khi thực hiện kỹ thuật, bệnh nhân được bắt động tại giường bệnh trong vòng 3 giờ.

- Theo dõi tình trạng toàn thân và các tác dụng không mong muốn: mạch, nhiệt độ, huyết áp, mức độ đau vùng gan, nôn, sốt.

- Xét nghiệm chức năng gan, thận vào ngày thứ 2 sau ĐNSCT, sau đó tùy từng trường hợp cụ thể để có chỉ định xét nghiệm và theo dõi tiếp theo.

- Theo dõi các biến chứng sớm sau ĐNSCT: tràn dịch-khí màng phổi, chảy máu trong ổ bụng, thủng ruột, viêm phúc mạc, suy chức năng gan, tổn thương đường mật, nhiễm khuẩn.

- Siêu âm gan đánh giá kết quả sau can thiệp một tuần. Các trường hợp khối u còn sót lại trên hình ảnh siêu âm được chụp CLVT để xác chẩn, ĐNSCT bổ sung được cân nhắc dựa vào cơ sở phân tích đặc điểm hình ảnh trên phim chụp CLVT.

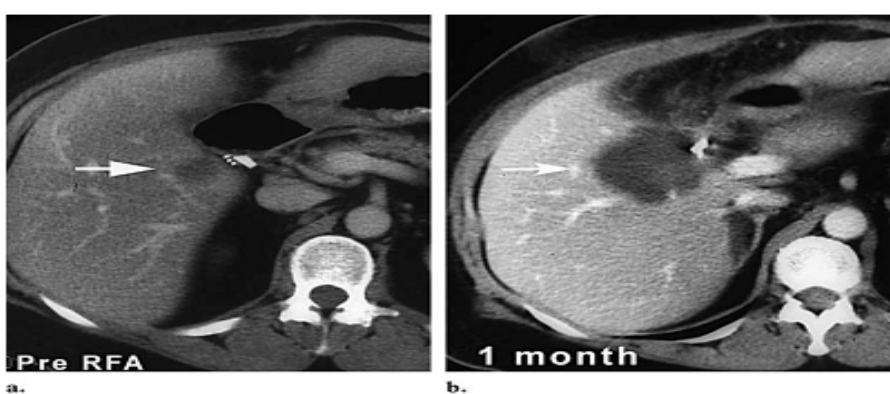
- Theo dõi các biến chứng muộn sau ĐNSCT: áp xe gan, gieo rắc tế bào ung thư trên đường chọc kim.

- 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 điện quang can thiệp quốc tế (the International Working Group on Image-guided Tumor Ablation) [84], [85], [86], [87], [88].

- + *Đáp ứng hoàn toàn hay khối u được phá hủy hoàn toàn (Complete ablation)*: mất hoàn toàn các dấu hiệu tăng sinh mạch của tất cả các tổn thương mục tiêu trên phim chụp CLVT gan 3 thì.

+ *Đáp ứng một phần hay khối u được phá hủy chưa hoàn toàn (Incomplete ablation)*: còn tồn tại một phần mô u có dấu hiệu tăng sinh mạch ở các tổn thương mục tiêu trên phim chụp CLVT gan 3 thì.

+ *Khối u còn sót lại sau can thiệp (Residual tumor tissue)*: bao gồm tổng các phần mô u còn dấu hiệu tăng sinh mạch ở các tổn thương mục tiêu trên phim chụp CLVT gan 3 thì.

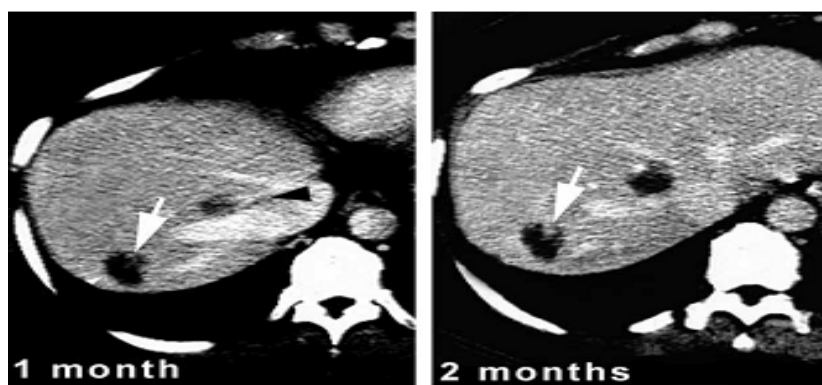


**Hình 2.4. Hình ảnh khối u đáp ứng hoàn toàn sau DNSCT**

(a) Hình ảnh khối u di căn gan trước DNSCT trên CT scan

(b) Hình khối u đáp ứng hoàn toàn sau DNSCT 1 tháng

(Nguồn Haesun Choi [87])



**Hình 2.5. Hình ảnh khối u đáp ứng không hoàn toàn sau DNSCT**

(Còn dấu hiệu tăng sinh mạch vùng rìa khối u tại thời điểm 1 và 2 tháng)

(Nguồn Haesun Choi [87]).



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 <sup>2</sup>	truyền tĩnh mạch ngày 1.
Canciumfolinat 200 mg/ m <sup>2</sup>	truyền tĩnh mạch ngày 1, 2.
5-fluorouracil 400 mg/ m <sup>2</sup>	truyền tĩnh mạch nhanh ngày 1, 2.
5-fluorouracil 600 mg/ m <sup>2</sup>	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 <sup>2</sup>	truyền tĩnh mạch ngày 1.
Canciumfolinat 400 mg/ m <sup>2</sup>	truyền tĩnh mạch ngày 1.
5-fluorouracil 400 mg/ m <sup>2</sup>	truyền tĩnh mạch nhanh ngày 1.
5-fluorouracil 2400 mg/ m <sup>2</sup>	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 bệnh nhân 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*) [85], [89].

+ *Đáp ứng hoàn toàn (Complete Response-CR)*: mất hoàn toàn tất cả các tổn thương mục tiêu.

+ *Đáp ứng một phần (Partial Response-PR)*: giảm ít nhất 30% tổng đường kính của các tổn thương mục tiêu.

+ *Bệnh tiến triển (Progressive Disease-PD)*: tăng ít nhất 20% tổng đường kính của các tổn thương mục tiêu.

+ *Bệnh ổn định (Stable Disease-SD)*: không đáp ứng các tiêu chuẩn trên (không đáp ứng cũng không tiến triển).

- Những BN đạt đáp ứng hoàn toàn sau 12 chu kỳ hóa chất thì theo dõi sát, khi bệnh tiến triển thì điều trị theo các hướng dẫn đồng thuận được ban hành của Bộ Y Tế Việt Nam và quốc tế.

- Những BN đạt đáp ứng một phần thì được tiếp tục điều trị hóa chất duy trì theo hướng dẫn của Việt Nam và quốc tế.

#### 2.2.4.5. Theo dõi sau khi hoàn tất đợt nhiệt sóng cao tần 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  $\leq 2$ . 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

*Bảng 2.2. Chỉ số tổng trạng ECOG [90]*

<b>Chỉ số thể trạng ECOG</b>	
<b>Độ</b>	<b>ECOG</b>
0	Hoạt động bình thường, có khả năng thực hiện tất cả những công việc như trước khi bị bệnh mà không bị hạn chế.
1	Hạn chế những công việc nặng nhọc nhưng vẫn có thực hiện được các công việc nhẹ nhàng (như việc nhà, văn phòng...)
2	Đi lại được và tự chăm sóc bản thân được nhưng không thể thực hiện được bất cứ công việc gì, $\geq 50\%$ giờ thức.
3	Chỉ chăm sóc được bản thân một cách hạn chế, phải nằm trên giường hoặc ghế hơn 50% giờ thức
4	Tàn phế hoàn toàn, không thể tự chăm sóc được bản thân, phải nằm liệt giường
5	Chết

\* 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 ( $\leq 5$  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 ĐNSCT
- Thời gian ĐNSCT: thời gian đốt/lần, thời gian đốt theo kích thước u
- Tác dụng không mong muốn và biến chứng sau can thiệp, được đánh giá theo hướng dẫn của hội điện quang can thiệp quốc tế (the International Working Group on Image-guided Tumor Ablation) [88].

+ 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 [91].

- + Mức độ sốt: nhẹ; 37-38°C, vừa; 38,1-39 °C, nặng > 39 °C.
- + Nôn: nhẹ  $\leq 2$  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 ĐNSCT: 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, bệnh nhân 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.

*Bảng 2.3. Độc tính của hóa trị theo tiêu chuẩn của WHO trên hệ tạo máu, gan thận và tiêu hóa (nguồn WHO Toxicity Grades [92], [93])*

Độc tính		Độ 0	Độ I	Độ II	Độ III	Độ IV
Hệ tạo huyết	Bạch cầu	≥ 4,0	3,0 - 3,9	2,0 - 2,9	1,0 - 1,9	< 1,0
	Tiểu cầu	BT	75,0 - BT	50,0 - 74,9	25,0 - 49,9	< 25,0
	Huyết sắc tố	BT	10,0 - BT	8,0 - 8,9	6,5 - 7,9	< 6,5
Gan thận	Creatinin (mmol/l)	Bình thường	< 1,5 lần BT	1,5 - 3 lần BT	3,1 - 6 lần BT	> 6 lần BT
	Transaminase (SGOT/SGPT)	Bình thường	< 2,5 lần BT	2,6-5 lần BT	5,1-20 lần BT	> 20 lần BT
Hệ tiêu hóa	Nôn	Không	1 lần/ 24h	2-5 lần/24h	6-10 lần/24h	> 10 lần/24h
	Ỉa chảy	Không	2-3 lần/24h	4-6 lần/24h	7-9 lần/24h	> 10 lần/24h

Bảng 2.4. Độc tính của hóa trị theo tiêu chuẩn của WHO trên hệ thần kinh và toàn thân (nguồn WHO Toxicity Grades [92],[93])

Độc tính		Độ 0	Độ I	Độ II	Độ III	Độ IV
Hệ thần kinh	Độc tính thần kinh	Không	Dị cảm hoặc giảm phản xạ gân xương	Dị cảm nặng và/hoặc yếu cơ mức độ vừa	Dị cảm không thể chịu đựng và/hoặc mất vận động đáng kể	Liệt
Toàn thân	Mệt mỏi	Không	Nhẹ, có thể hoạt động bình thường.	Ảnh hưởng tới hoạt động bình thường, thời gian nằm < 50% lúc thức.	Thời gian nằm > 50% lúc thức.	Nằm tại giường, không tự chăm sóc bản thân được.

#### 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) [88]:

- 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 [88].

- 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 [88].

\* *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) [88].*

- Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (*progression-free survival*): là khoảng thời gian tính từ khi bắt đầu điều trị ĐNSCT đến thời điểm xác định khối u tiến triển và/hoặc xuất hiện thêm tổn thương mới [88].

- Thời gian sống thêm toàn bộ (*overall survival*) (được tính bằng tháng): là khoảng thời gian tính từ khi bắt đầu điều trị ĐNSCT đến khi bệnh nhân tử vong, hoặc đến thời điểm kết thúc nghiên cứu [88].

\* *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 y sinh học SPSS 20.0.

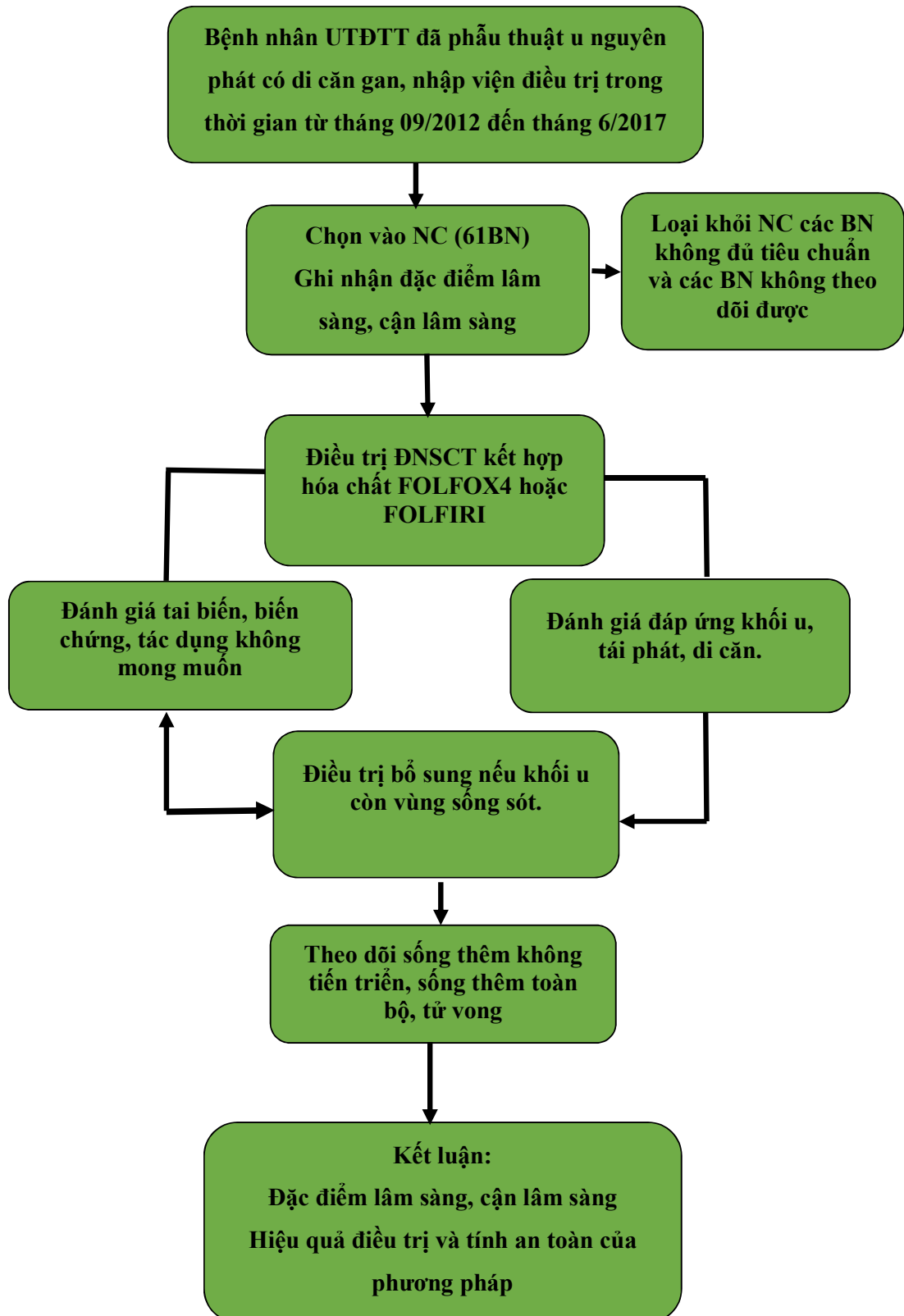
- Kiểm định T với mẫu độc lập (*Independent- samples T test*) được sử dụng để đánh giá sự khác biệt về giá trị trung bình của cùng một thông số giữa các nhóm.

- Kiểm định T với mẫu cặp (*Paired- samples T test*) được sử dụng để đánh giá sự thay đổi của các thông số sau điều trị so với trước điều trị.

- Kiểm định T với một mẫu (*One- samples T test*) được sử dụng để đánh giá sự khác biệt giữa 1 số trung bình của nghiên cứu so với 1 số trung bình lý thuyết hoặc của 1 nghiên cứu khác.
- Phân tích phương sai (*Analysis of variance= ANOVA*) được sử dụng để so sánh trung bình của các biến định lượng khi số mẫu lớn hơn 2.
- Kiểm định khi bình phương (*X<sup>2</sup> Test*) được sử dụng để đánh giá sự khác biệt về tỷ lệ của cùng một thông số giữa các nhóm.
- Kiểm định tương quan nhị biến Pearson (*Pearson bivariate correlation test*) được sử dụng để đánh giá mối tương quan giữa 2 thông số định lượng.
- Thời gian sống và tỷ lệ sống ở từng thời điểm được tính theo phương pháp Kaplan- Meier (*Kaplan-Meier survival curve*).
- *Test log-rank* được sử dụng để so sánh sự khác biệt về thời gian và tỷ lệ sống thêm của các nhóm và phân nhóm.
- Kết quả kiểm định được coi là có ý nghĩa thống kê với giá trị  $p < 0,05$



## SƠ ĐỒ THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU



### Chương 3

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu trước điều trị.

*Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi, giới*

Đặc điểm tuổi, giới		Số lượng BN (n=61)	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi	< 40	5	8,2
	40-60	35	57,4
	>60	21	34,4
	Tổng	61	100
Tuổi trung bình	55,57± 9,40		
Giới	Nam	49	80,3
	Nữ	12	19,7
	Tổng	61	100

***Nhận xét:***

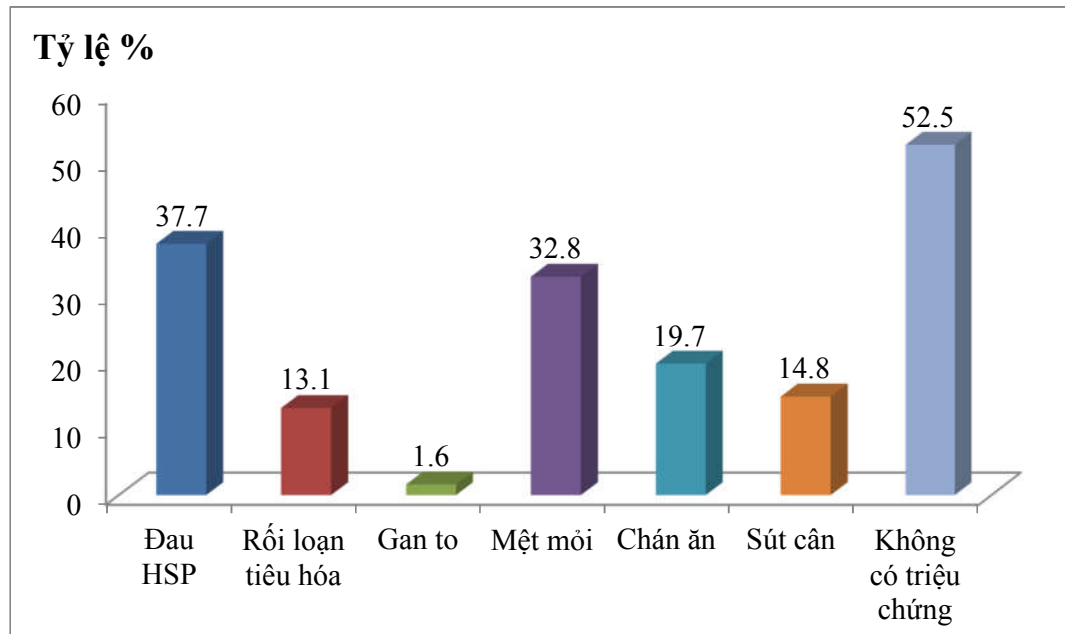
- Tuổi trung bình 55,57 ± 9,40
- Nhóm tuổi thường gặp nhất: 40-60 (57,4%)
- Nam chiếm chủ yếu (80,3%), tỷ lệ nam/nữ ~ 4/1.

Bảng 3.2. Một số đặc điểm chung của BN

Đặc điểm		Số BN (n=61)	Tỷ lệ (%)
Vị trí ung thư ban đầu	UT trực tràng	24	39.3
	UT đại tràng	37	60.7
Đặc điểm di căn gan	Ngay từ đầu	24	39,3
	Tái phát di căn gan	37	60,7
Các phương pháp điều trị trước khi vào nghiên cứu	Phẫu thuật u nguyên phát	32	52.5
	Phẫu thuật u nguyên phát+hóa chất	21	34,4
	Phẫu thuật u nguyên phát + hóa chất + tia xạ	8	13,1

**Nhận xét:**

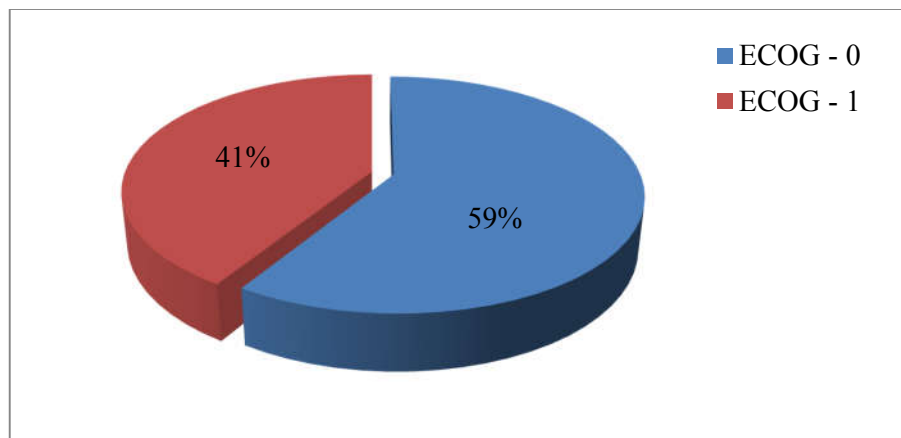
- Ung thư nguyên phát tại đại tràng nhiều hơn trực tràng.
- Có 39,3% bệnh nhân có di căn gan ngay từ thời điểm chẩn đoán ung thư nguyên phát; 60,7% bệnh nhân tái phát di căn gan.
- Tất cả các bệnh nhân đều đã được phẫu thuật ung thư nguyên phát.



**Biểu đồ 3.1. Triệu chứng lâm sàng của BN trước điều trị**

**Nhận xét:**

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



**Biểu đồ 3.2. Chỉ số thể trạng (ECOG) trước điều trị**

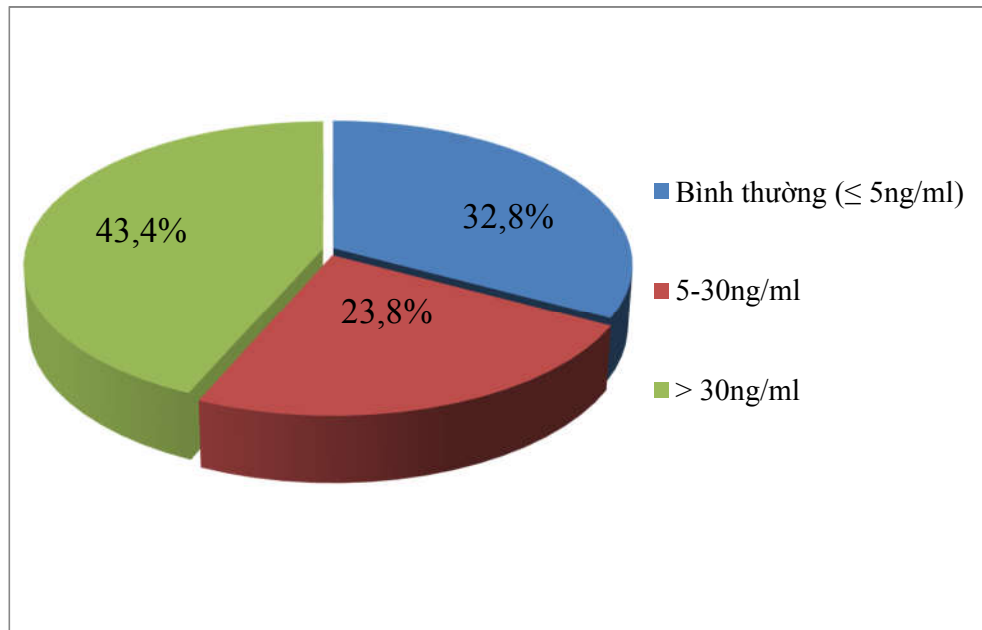
**Nhận xét:**

- Phần lớn các BN trong nghiên cứu có thể trạng tốt.
- Có 41% số bệnh nhân ECOG = 1.

*Bảng 3.3. Một số xét nghiệm cận lâm sàng trước điều trị*

<b>Các chỉ số XN</b>	<b>Giá trị nhỏ nhất</b>	<b>Giá trị lớn nhất</b>	<b><math>\bar{X} \pm SD</math></b>
Bạch cầu (G/l)	3,23	13,00	6,76± 1,98
Hồng cầu (T/l)	3,79	7.26	4,66 ± 0,56
Huyết sắc tố (g/l)	94,00	172,00	136,15 ± 15,98
Tiêu cầu (G/l)	89	514	244,49 ± 83,24
Ure (mmol/l)	2,40	7,90	5,05 ± 1,29
Creatinin (mmol/l)	33,00	117,00	76,91 ± 18,26
Protetin (g/l)	68,30	88,00	77.52 ± 4,87
Albumin (g/l)	37,00	49,20	42,71 ± 2,95
GOT(U/l)	12	147	30,72 ± 20,92
GPT (U/l)	6	178	29,21± 25,39
Bilirubin TP (mmol/l)	5,30	17,20	11,72 ± 4,22
Prothrombin (%)	78	115	98,24±6,41
APTT (giây)	31	38	35,34±2,24

**Nhận xét:** Giá trị trung bình của các chỉ số xét nghiệm trong giới hạn bình thường.



**Biểu đồ 3.3. Xét nghiệm CEA trước điều trị**

**Nhận xét:**

- Có 67,2% số trường hợp tăng CEA.
- Tỷ lệ CEA tăng cao trên 30 ng/ml là 43,4%

**Bảng 3.4. Tăng CEA theo tổng đường kính u lớn nhất**

Nhóm tổng đường kính u lớn nhất	Tăng CEA		P
	CEA $\leq 5$ ng/ml Số BN (%)	CEA $> 5$ ng/ml Số BN (%)	
< 5cm	14 (53,8%)	12 (46,2%)	0,002
5-10 cm	6 (28,6%)	15 (71,4%)	
> 10cm	0 (0%)	14 (100%)	
Tổng	20 (22,8%)	41 (67,2%)	

**Nhận xét:**

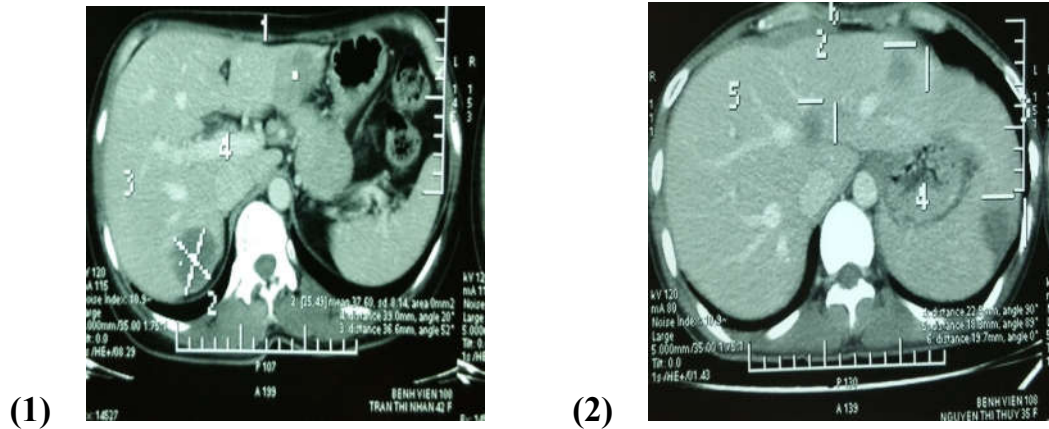
- Nhóm tổng đường kính u lớn nhất <5cm có 46,2% tăng CEA >5 ng/ml
- Nhóm tổng đường kính lớn nhất u gan 5-10 cm có 71,4% tăng CEA>5 ng/ml
- Nhóm tổng đường kính lớn nhất u gan >10 cm có 100% tăng CEA>5 ng/ml
- Có sự khác biệt về tỷ lệ tăng CEA>5 ng/ml giữa các phân nhóm theo tổng đường kính lớn nhất của u gan.

*Bảng 3.5. 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
Số lượng u	1 u	14	23,0
	2 u	16	26,2
	3 u	11	18,0
	4 u	13	21,3
	5 u	7	11,5
Tổng số khối u		166	
Số lượng u trung bình/ BN		2,72±1,34	
Nhóm số lượng	1-3 u	41	67,2
	4-5 u	20	32,8
Nhóm đường kính u lớn nhất	≤ 3cm	21	34,4
	3-5 cm	40	65,6
Nhóm tổng đường kính u	≤ 5cm	26	42,6
	5- 10 cm	21	34,4
	≥ 10 cm	14	23,0
Trung bình tổng đường kính u		7,20 ±3,95	

**Nhận xét:**

- Di căn thùy phải 50,8%, cả hai thùy 47,5% di căn đa ổ 77%.
- Có 65,6% số trường hợp, đường kính khối u lớn nhất trên 3 cm.

**Hình 3.1. Di căn gan đa ổ trên CLVT**

(1) BN Trần Thị Nh BANC số 44 di căn 4 ổ lan tràn 2 thùy gan

(2) BN Nguyễn Thị Th BANC số 11 di căn 5 ổ hai thùy gan.

**3.2. Đặc điểm về kỹ thuật can thiệp và điều trị hóa chất****Bảng 3.6. Một số đặc điểm về kỹ thuật ĐNSCT**

Đặc điểm		Số lượng (n=61)	Tỷ lệ (%)
Số lần ĐNSCT	1 lần	44	72,1
	2 lần	17	27,9
Tổng số lần ĐNSCT		78	
Số lần ĐNSCT trung bình		1,28±0,45	
Vô cảm	Gây tê tại chỗ	45	73,8
	Gây mê	16	26,2
Thời gian ĐNSCT trung bình (phút)		19,57 ± 5,12	

**Nhận xét:**

- Có 72,1% số trường hợp được thực hiện ĐNSCT 1 lần, 27,9% phải thực hiện 2 lần can thiệp.



- Có 73,8% số BN vô cảm được thực hiện bằng gây tê tại chỗ kết hợp giảm đau toàn thân.

*Bảng 3.7. Thời gian DNSCT theo tổng đường kính u*

<b>Nhóm tổng đường kính u</b>	<b>Thời gian DNSCT (phút)</b>	<b>p</b>
≤ 5cm	15,08 ±2,28	<0,001
5 – 10 cm	21,14 ± 3,01	
≥10 cm	25,57± 5,13	

**Nhận xét:**

Tổng đường kính u lớn hơn thì cần thời gian đốt lâu hơn hơn.

*Bảng 3.8. Thời gian DNSCT theo số lượng u*

<b>Số lượng u</b>	<b>Thời gian DNSCT (phút)</b>	<b>p</b>
1 u	14,57±2,41	<0,001
2 u	17,63±3,52	
3 u	20,55±4,39	
4 u	23,08±3,97	
5 u	26,00±3,27	

**Nhận xét:**

Số lượng u nhiều hơn thì cần thời gian đốt lâu hơn.

Bảng 3.9. Đặc điểm của điều trị hóa chất

Đặc điểm		Số lượng (n=61)	Tỷ lệ (%)
Điều trị HC	Bước 1	32	52,4
	Bước 2	29	47,6
Tổng		61	100
Phác đồ HC	FOLFOX4	40	65,5
	FOLFIRI	21	34,4
Tổng		61	100

**Nhận xét:**

Tỷ lệ bệnh nhân điều trị hóa chất bước 1 lớn hơn bước 2.

Số bệnh nhân điều trị phác đồ FOLFOX4 nhiều hơn FOLFIRI.

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

Bảng 3.10. Tác dụng không mong muốn sau DNSCT

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

**Nhận xét:**

- Đau vùng gan gặp ở tất cả các BN, nhưng chủ yếu ở mức độ trung bình.
- Sốt và nôn gặp với tỷ lệ thấp và ở mức độ nhẹ.
- Thời gian của các tác dụng không mong muốn trung bình 1-2 ngày.

*Bảng 3.11. Biến đổi các xét nghiệm ngày thứ 2 sau ĐNSCT*

<b>Các chỉ số</b>	<b>Trước ĐNSCT</b>	<b>Sau ĐNSCT</b>	<b>P</b>
Bạch cầu (G/l)	6,76±1,98	6,34±2,25	0,22
Hồng cầu (T/l)	4,66±0,56	4,59±0,55	0,37
Hemoglobin (g/l)	136,15±15,98	137,84±15,25	0,35
Tiểu cầu (G/l)	244,49±83,24	201,33±71,77	0,10
Ure (mmol/l)	5,05±1,29	6,77±8,73	0,14
Creatinin (μmol/l)	76,91±18,26	79,34±15,67	0,20
Albumin (g/l)	42,71±2,95	42,97±2,92	0,59
GOT (U/l)	30,72±20,92	196,49±88,76	<0,001
GPT (U/l)	29,21±25,39	181,57±78,95	<0,001
Bilirubin (μmol/l)	11,71±4,22	11,77±11,77	0,96

***Nhận xét:***

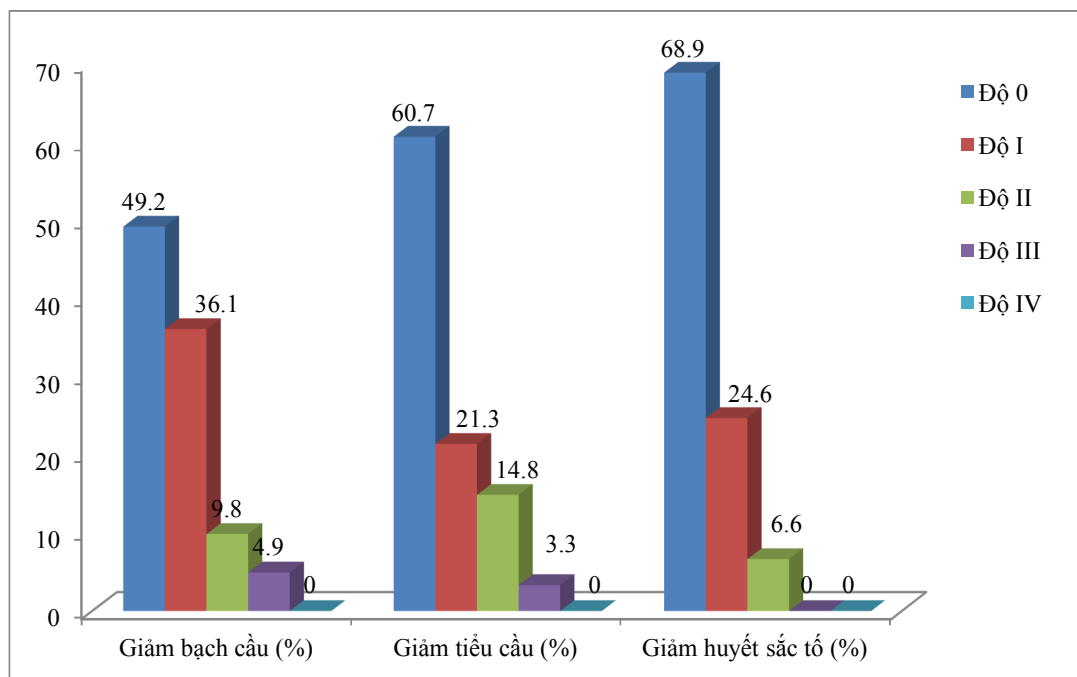
- Các chỉ số men gan GOT, GPT tăng sau ĐNSCT.
- Không có sự thay đổi các chỉ số hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, ure, creatinine, bilirubin trước và sau ĐNSCT.

Bảng 3.12. 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
<b>Tổng</b>	<b>3</b>	<b>4,8</b>

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ BN gặp tai biến, biến chứng thấp 4,8%
- Có 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%)
- Không có trường hợp nào tử vong liên quan tới kỹ thuật can thiệp.

**Biểu đồ 3.4. Độc tính của hóa chất với hệ tạo máu**

**Nhận xét:**

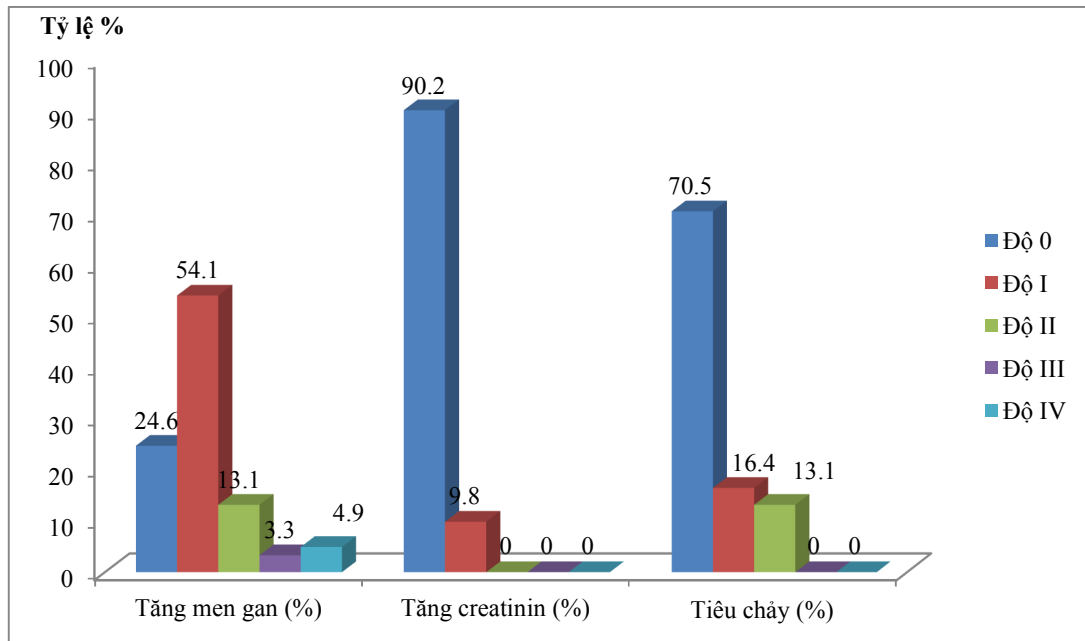
- Độc tính trên hệ tạo máu chủ yếu ở độ I hoặc II
- Tần xuất gặp tác dụng phụ ở độ III thấp, không có bệnh nhân nào có độc tính độ IV.
- Độc tính gây giảm bạch cầu là thường gặp nhất: 50,8%.

*Bảng 3.13. Độc tính của hóa chất với hệ tạo máu theo từng phác đồ.*

Mức độ độc tính		Số bệnh nhân (%)					Tổng (100%)	p
		Độ 0	Độ I	Độ II	Độ III	Độ IV		
Giảm bạch cầu	FOLFOX4	20 (50%)	15 (37,5%)	3 (7,5%)	2 (5%)	0 (0%)	40 (100%)	0,86
	FOLFIRI	10 (49,2%)	7 (33,3%)	3 (14,3%)	1 (4,8%)	0 (0%)	21 (100%)	
Giảm tiểu cầu	FOLFOX4	21 (52,5%)	9 (22,5%)	8 (20,0%)	2 (5,0%)	0 (0%)	21 (100%)	0,20
	FOLFIRI	16 (76,2%)	4 (19,0%)	1 (4,8%)	0 (0%)	0 (0%)	21 (100%)	
Giảm huyết sắc tố	FOLFOX4	27 (67,5%)	10 (25,0%)	3 (7,5%)	0 (0%)	0 (0%)	40 (100%)	0,90
	FOLFIRI	15 (71,4%)	5 (23,8%)	1 (4,8%)	0 (0%)	0 (0%)	21 (100%)	

**Nhận xét:**

Không có sự khác biệt về độc tính trên hệ tạo máu giữa hai phác đồ hóa chất FOLFOX4 và FOLFIRI.



***Biểu đồ 3.5. Độc tính của hóa chất với gan, thận và tiêu hóa***

**Nhận xét**

- Độc tính của hóa chất trên gan với tỷ lệ cao: độ I 54,4%, độ II (13,1%), độ III (3,3%), độ IV (4,9%).
- Độc tính trên thận với tỷ lệ thấp và nhẹ: 9,8% độ I, không có BN nào ở độ II, III, IV.
- Tiêu chảy độ I (16,4%), độ II (13,1%), không gặp độ III, IV.

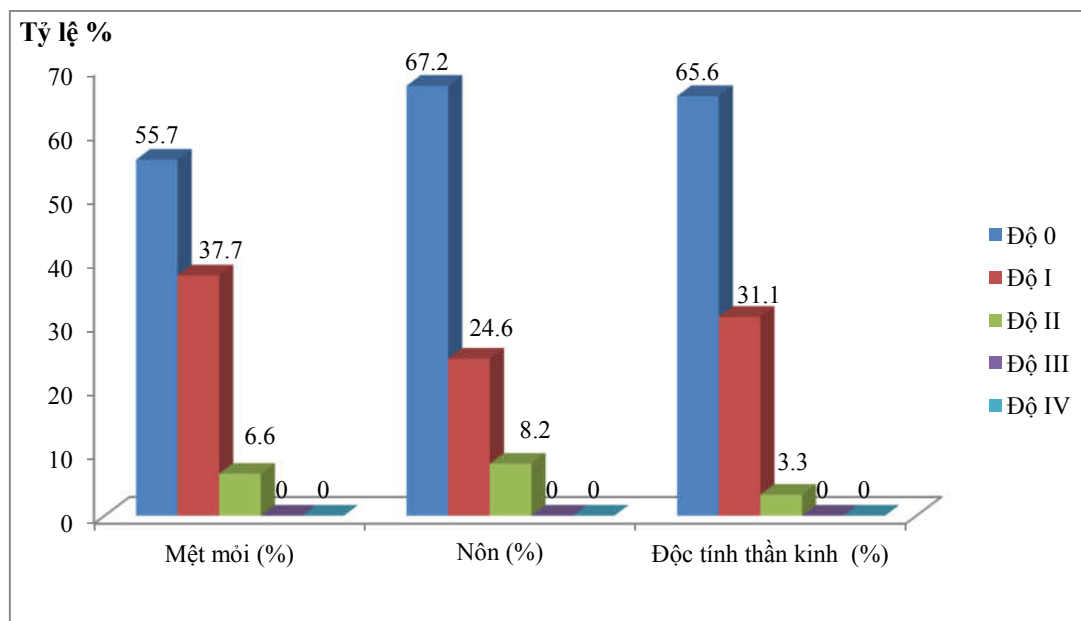
Bảng 3.14. Độc tính của hóa chất với gan, thận và tiêu hóa theo từng phác đồ.

Mức độ độc tính		Số bệnh nhân (%)					Tổng (100%)	P
		Độ 0	Độ I	Độ II	Độ III	Độ IV		
Tăng men gan	FOLFOX4	9 (22,5%)	23 (57,5)	4 (10%)	2 (5%)	2 (5%)	40 (100%)	0,66
	FOLFIRI	6 (28,6%)	10 (47,6%)	4 (19%)	0 (0%)	1 (4,8%)	21 (100%)	
Tăng creatinin	FOLFOX4	37 (92,5%)	3 (7,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	40 (100%)	0,39
	FOLFIRI	18 (85,7%)	3 (14,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	21 (100%)	
Tiêu chảy	FOLFOX4	39 (97,5%)	0 (0%)	1 (2,5%)	0 (0%)	0 (0%)	40 (100%)	<0,001
	FOLFIRI	4 (19%)	10 (47,6%)	7 (33,3%)	0 (0%)	0 (0%)	21 (100%)	

**Nhận xét:**

- Độc tính trên gan và thận là tương đương giữa hai phác đồ FOLFOX4 và FOLFIRI.

- Tác dụng không mong muốn gây tiêu chảy của phác đồ FOLFIRI cao hơn FOLFOX4.



***Biểu đồ 3.6. Độc tính của hóa chất trên hệ thần kinh và toàn thân***

***Nhận xét:***

- Độc tính trên hệ thần kinh và toàn thân chủ yếu ở mức độ nhẹ.
- Mệt mỏi 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.



Bảng 3.15. Độc tính của hóa chất trên hệ thần kinh và toàn thân theo từng phác đồ hóa chất.

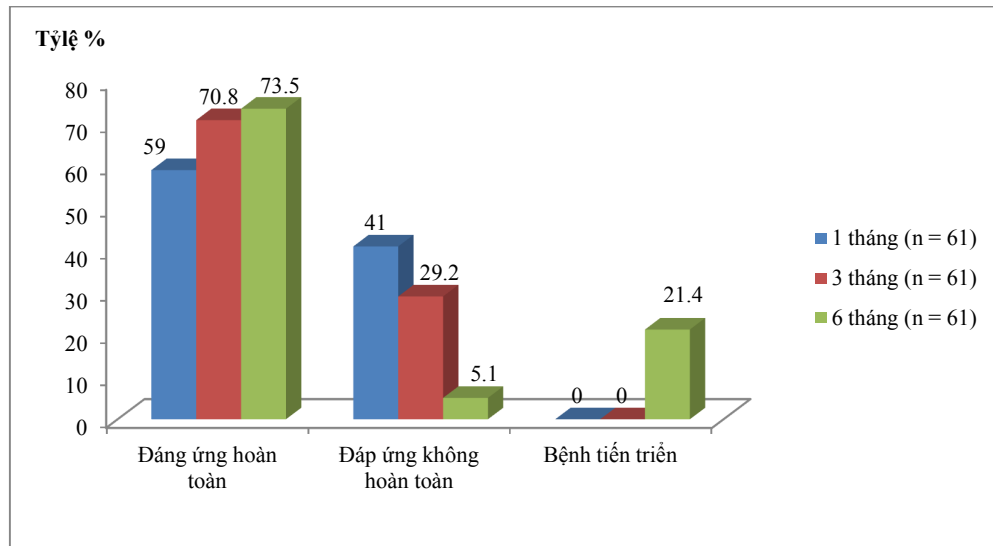
Mức độ độc tính		Số bệnh nhân (%)					Tổng (100%)	P
		Độ 0	Độ I	Độ II	Độ III	Độ IV		
Mệt mỏi	FOLFOX4	8 (38,1%)	11 (52,4%)	2 (9,5%)	0 (0%)	0 (0%)	21 (100%)	0,13
	FOLFIRI	26 (65,0%)	12 (30,0%)	2 (5,0%)	0 (0%)	0 (0%)	40 (100%)	
Nôn	FOLFOX4	28 (70,0%)	10 (25,0%)	2 (5%)	0 (0%)	0 (0%)	40 (100%)	0,45
	FOLFIRI	13 (61,9%)	5 (23,8%)	3 (14,3%)	0 (0%)	0 (0%)	21 (100%)	
Bệnh lý thần kinh ngoại vi	FOLFOX4	20 (50%)	18 (45%)	2 (5,0%)	0 (0%)	0 (0%)	40 (100%)	<0.001
	FOLFIRI	20 (95,2%)	1 (4,8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	21 (100%)	

**Nhận xét:**

- Độc tính gây mệt mỏi và gây nôn giữa hai phác đồ FOLFOX4 và FOLFIRI là tương đương.

- Độc tính trên hệ thần kinh của BN điều trị phác đồ FOLFOX4 cao hơn phác đồ FOLFIRI.

### 3.4. Kết quả điều trị

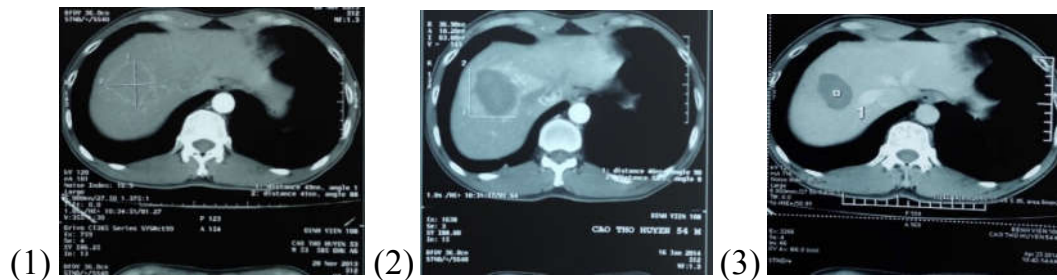


**Biểu đồ 3.7. Đáp ứng khối u tại các thời điểm thống kê**

#### Nhận xét:

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở các thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng tương ứng là 59%, 70,8%, 73,5%.

Có 21,4% số bệnh nhân tiến triển bệnh sau 6 tháng.



**Hình 3.2. Khối u đáp ứng hoàn toàn sau ĐNSCT**

*Bệnh nhân Cao Thọ H BANC số 02*

(1) Hình ảnh khối u trước ĐNSCT kích thước 3,8 x 4,3 cm

(2) Hình ảnh sau ĐNSCT 1 tháng, đáp ứng hoàn toàn, kích thước 4,6 x 5,3 cm, không còn dấu hiệu tăng sinh mạch.

(3) Khối u gan đáp ứng hoàn toàn sau 6 tháng, kích thước 3,3 x 3,6 cm.

Bảng 3.16. Đáp ứng khối u theo các phân nhóm

Đáp ứng u gan sau can thiệp (n=61)		Đáp ứng hoàn toàn	Đáp ứng một phần	P
Kích thước u lớn nhất	< 3 cm	21 (100%)	0 (0%)	< 0,001
	≥ 3cm	15 (37,5%)	25 (62,5%)	
Số u	1-3 u	26 (63,4%)	15 (36,6%)	0,23
	4- 5 u	10 (50,0%)	10 (50,0%)	
Tổng đường kính u	< 5 cm	19 (73,1%)	7 (26,9%)	0,04
	5-10cm	14 (66,7%)	7 (33,3%)	
	>10 cm	3 (21,4%)	11 (78,6%)	
Chỉ số CEA	<30ng/ml	33 (82,5%)	7 (17,5%)	0,06
	≥30ng/ml	10 (47,6%)	11 (52,4%)	

**Nhận xét:**

- Nhóm có đường kính u lớn nhất <3cm có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cao hơn nhóm ≥ 3cm.

- Nhóm có tổng đường kính u nhỏ hơn có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn lớn hơn.

- 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 ≥ 30ng/ml chưa có ý nghĩa thống kê (p=0,06).

Bảng 3.17. Các biến cố tái phát di căn và tử vong

Biến cố lâu dài sau điều trị		Số lượng	Tỷ lệ %
<b>Tái phát sau khi đạt ĐUHT</b> (n= 41/45)	Tại chỗ	7	15,6
	Khối mới tại gan	16	35,6
	Khối mới ngoài gan	18	40,0
	Tổng	41	91,2
	Thời gian tái phát trung bình	<i>17,46 ±1,55 tháng</i>	
<b>Tử vong</b> (n=24)	< 6 tháng	0	0
	6-12 tháng	4	16,6
	12-18 tháng	7	29,2
	18-24 tháng	2	8,4
	24-30 tháng	7	29,2
	>30 tháng	4	16,6

**Nhận xét:**

- Trong số 45 bệnh nhân 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%.

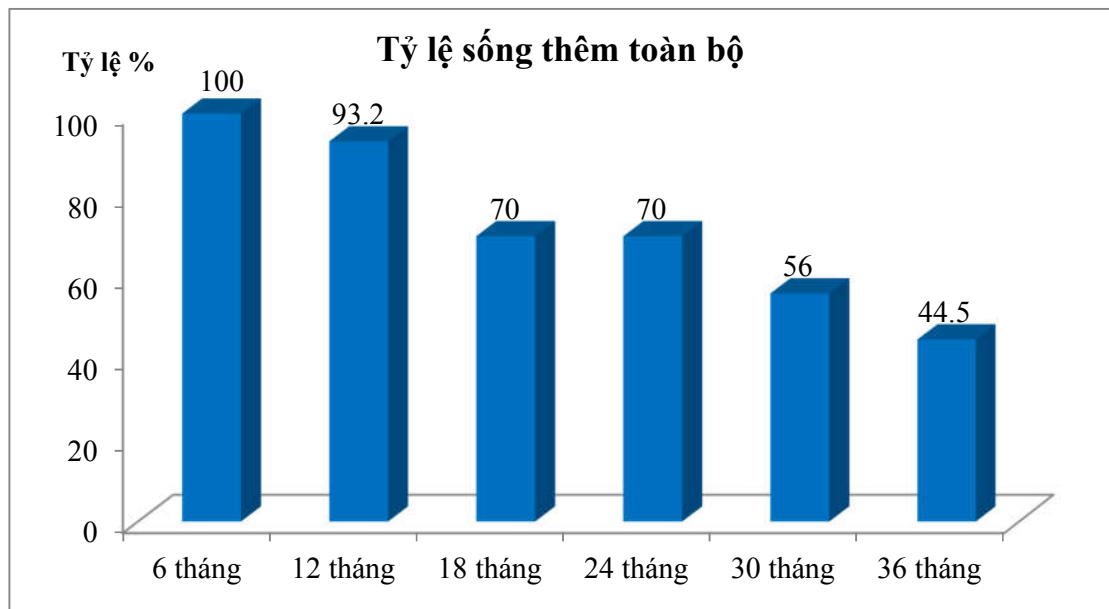
- Tổng số bệnh nhân tử vong đến thời điểm kết thúc nghiên cứu là 24 chiếm 39,3%.



**Hình 3.3. Tái phát tại chỗ và di căn xa sau điều trị**

- BN Trần Văn H, BANC số 33, (1) bệnh tiến triển di căn phổi sau 15 tháng điều trị.

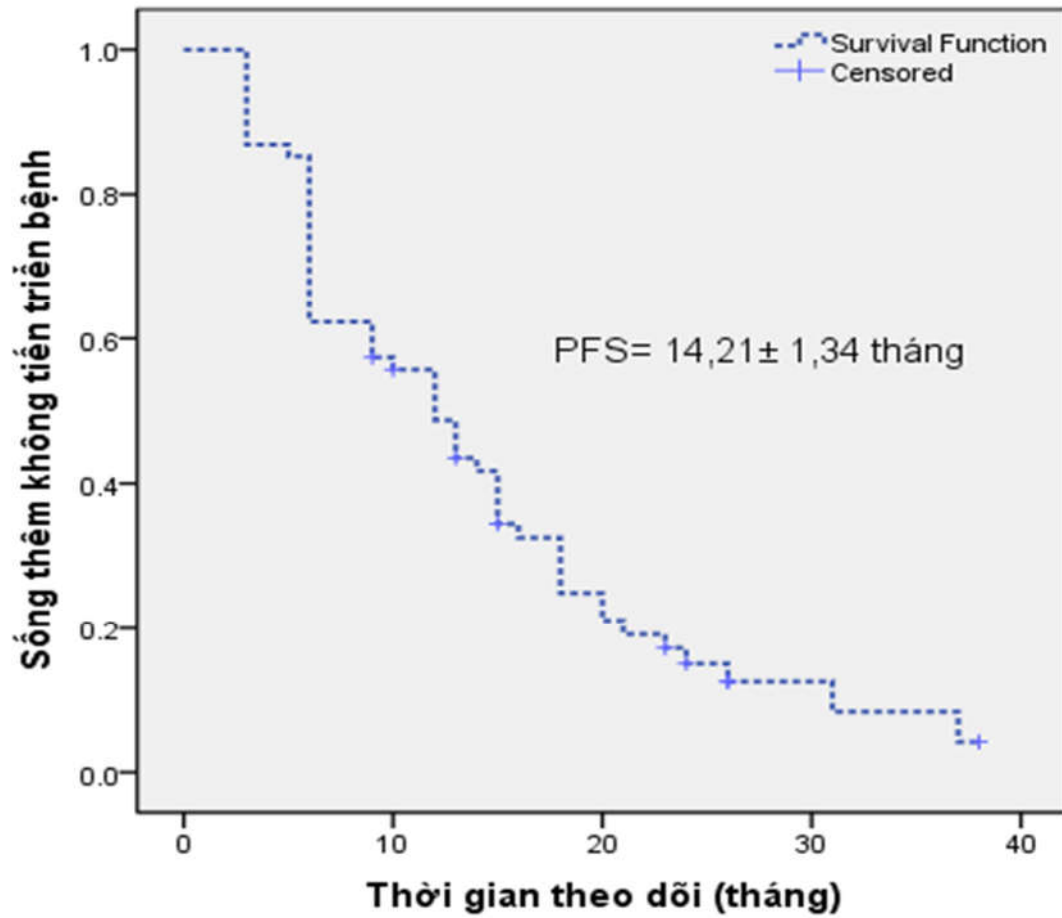
- BN Đỗ Văn T, BANC số 22, (2) đáp ứng hoàn toàn sau DNSCT, (3) tái phát tại chỗ sau 31 tháng điều trị.



**Biểu đồ 3.8. Tỷ lệ sống thêm tại các thời điểm thống kê**

**Nhận xét:**

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ giảm dần từ thời điểm 12 tháng.

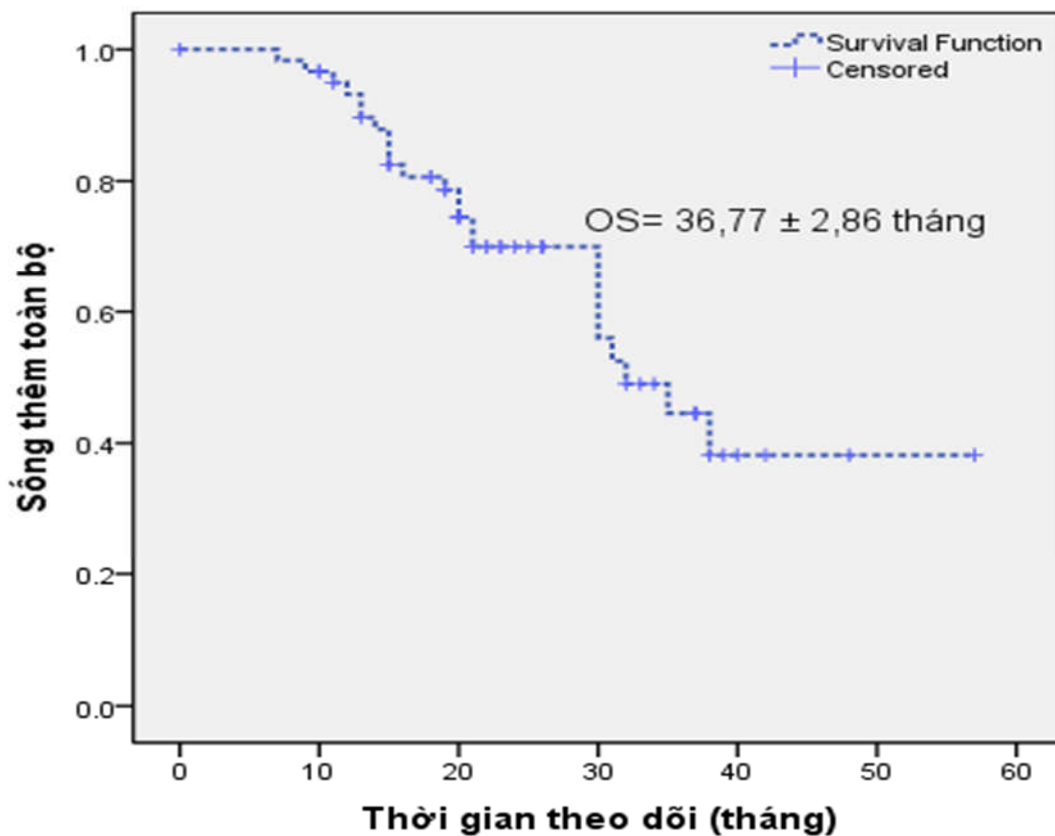


**Biểu đồ 3.9. Đường cong sống thêm không tiến triển (PFS)**

(Thời gian theo dõi trung bình  $23,57 \pm 10,92$  tháng)

**Nhận xét:**

Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là  $14,21 \pm 1,34$  tháng.



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

*(Thời gian theo dõi trung bình  $23,57 \pm 10,92$  tháng)*

**Nhận xét:**

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là  $36,77 \pm 2,86$  tháng.

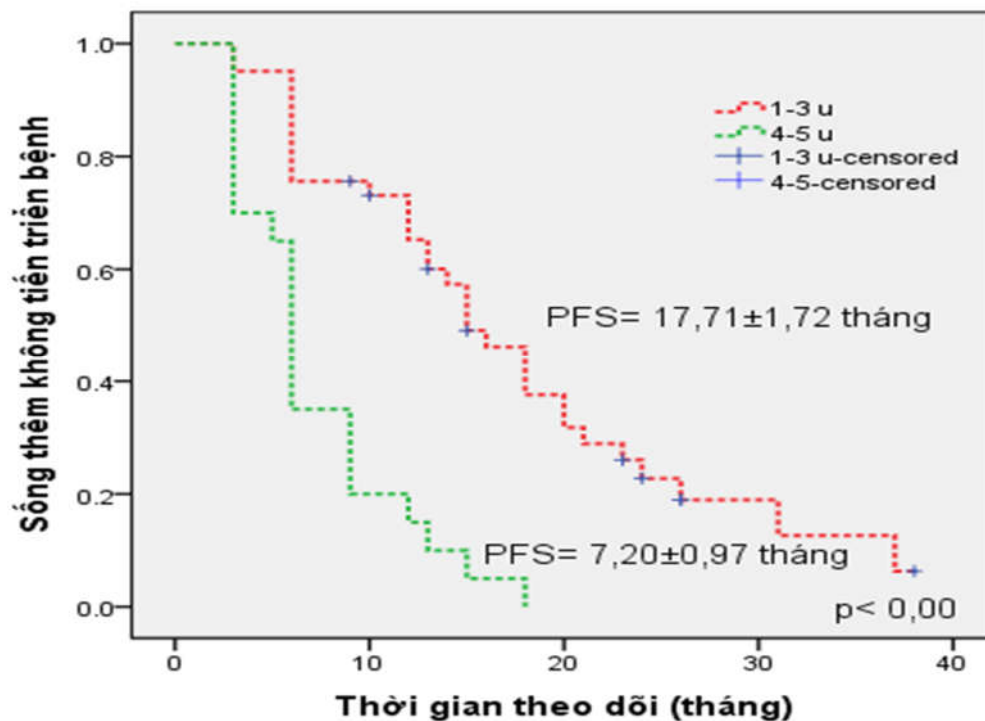
Bảng 3.18. Một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không tiến triển bệnh của các BN nghiên cứu

Phân nhóm		Sống thêm không tiến triển (PFS) trung bình (tháng) 95%CI	P
Số lượng u	1-3 u (=41)	17,71±1,72	<0,001
	4-5 u (n=20)	7,2±0,97	
Kích thước u lớn nhất	< 3 cm (n=21)	20,11±2,34	<0,001
	≥ 3cm (n=40)	10,69±1,21	
Tổng đường kính u	< 5cm (n=26)	19,76±2,24	<0,001
	5-10 cm (n=21)	12,19±1,39	
	>10cm (n=14)	5,93±0,96	
Vị trí ung thư	Trực tràng (n=24)	15,72±2,11	0,24
	Đại tràng (n=37)	12,97 ±1,59	
Đặc điểm di căn	Từ đầu (n=24)	11,35±1,37	0,10
	Tái phát (37)	15,70±1,89	
Hóa chất	Bước 1 (n= 32)	12,52±1,35	0,48
	Bước 2 (n= 29)	15,09±2,04	
Phác đồ hóa chất	FOLFOX4 (n=40)	14,80±1,66	0,56
	FOLFIRI (n=21)	12,78±2,22	
ECOG trước điều trị	E=0 (n=36)	17,62±1,77	0,01
	E=1 (n=25)	8,88±1,35	
CEA trước điều trị	<30ng/ml (n=40)	17,79±1,69	<0,001
	≥30 ng/ml (n=21)	6,95±0,83	

**Nhận xét:**

Có sự khác biệt về thời gian sống thêm không tiến triển giữa các phân nhóm: số lượng u, kích thước u lớn nhất, tổng đường kính u, chỉ số ECOG, nồng độ CEA trước điều trị.

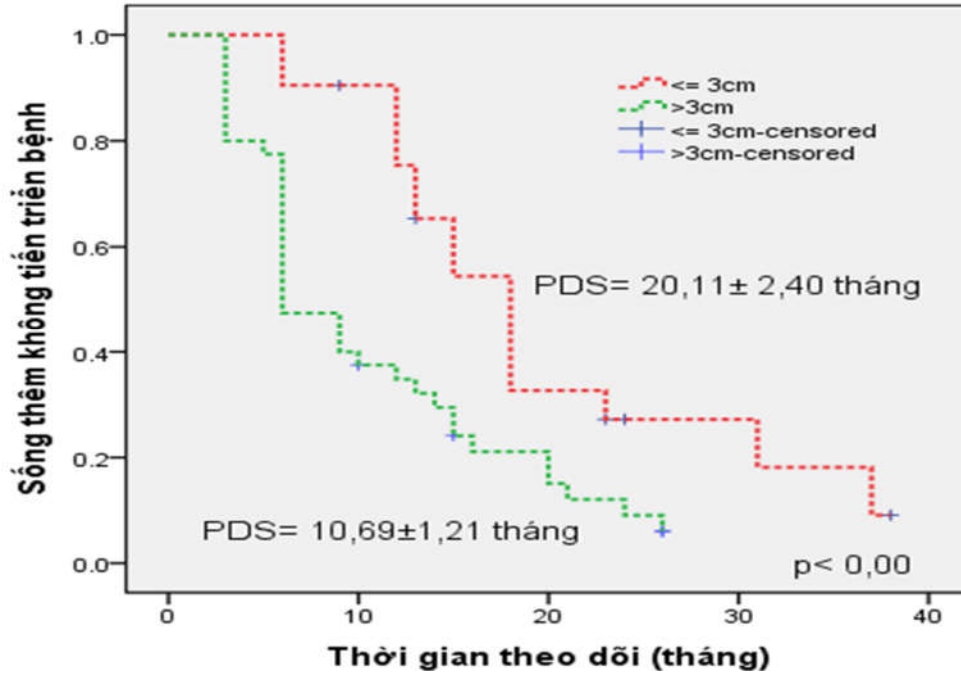




**Biểu đồ 3.11. Đường cong sống thêm không tiến triển theo nhóm số lượng u**

**Nhận xét:**

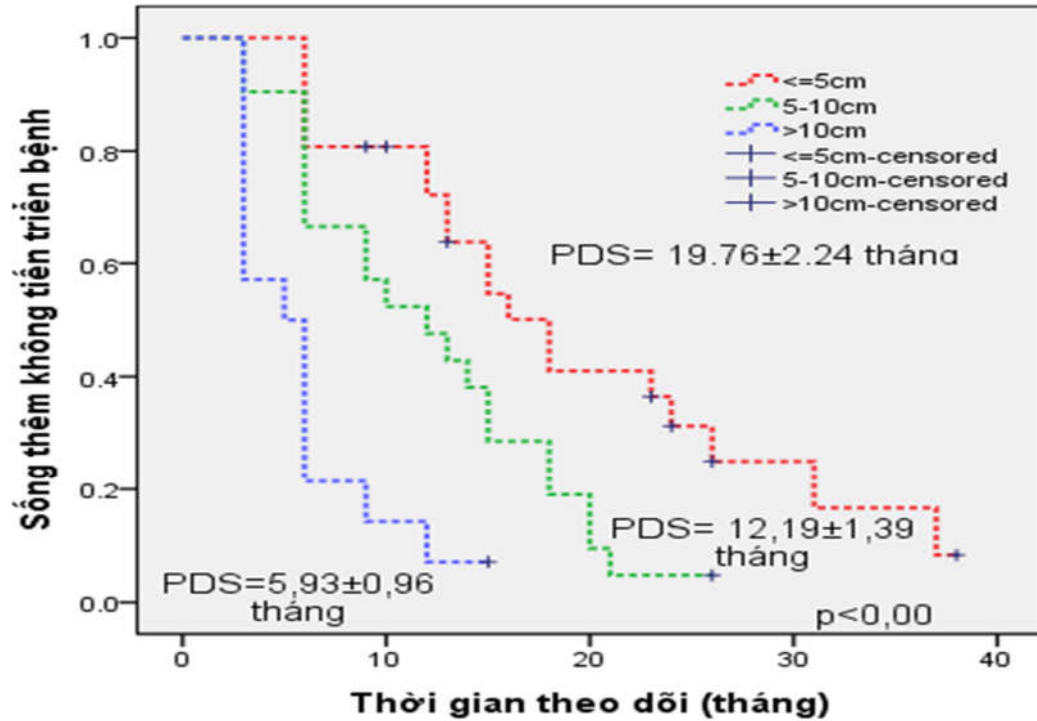
- Nhóm bệnh nhân có 1-3 u có thời gian sống thêm không tiến triển trung bình  $17,71 \pm 1,72$  tháng.
- Nhóm bệnh nhân có 4-5 u có thời gian sống thêm không tiến triển trung bình  $7,20 \pm 0,97$  tháng.
- Nhóm bệnh nhân có 1-3 u có thời gian sống thêm không tiến triển dài hơn nhóm 4-5 u.



**Biểu đồ 3.12. Đường cong sống thêm không tiến triển theo phân nhóm đường kính u lớn nhất.**

**Nhận xét:**

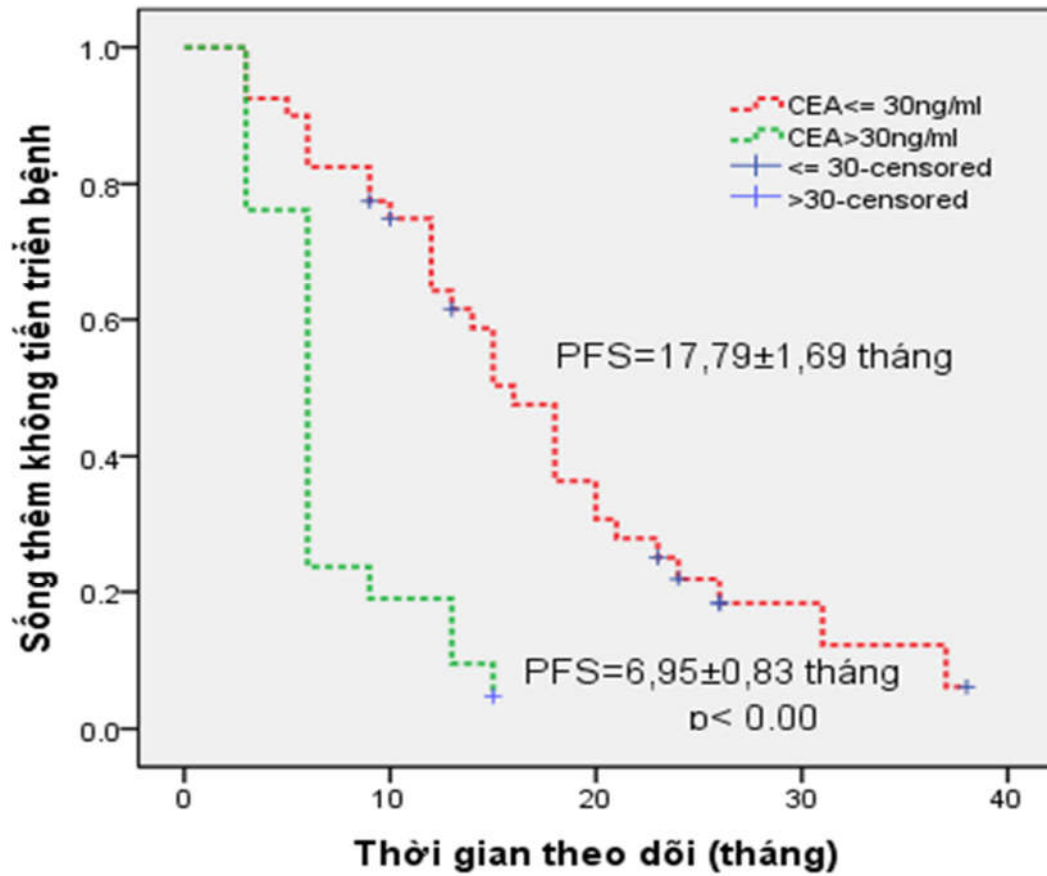
- Nhóm có kích thước u lớn nhất  $\leq 3$ cm có thời gian sống thêm không tiến triển trung bình  $17,71 \pm 2,40$  tháng.
- Nhóm có kích thước u lớn nhất  $> 3$ cm có thời gian sống thêm không tiến triển trung bình  $10,69 \pm 1,21$  tháng.
- Nhóm có kích thước u lớn nhất  $< 3$ cm có thời gian sống thêm không tiến triển dài hơn nhóm  $\geq 3$  cm.



**Biểu đồ 3.13. Đường cong sống thêm không tiến triển theo phân nhóm tổng đường kính u.**

**Nhận xét:**

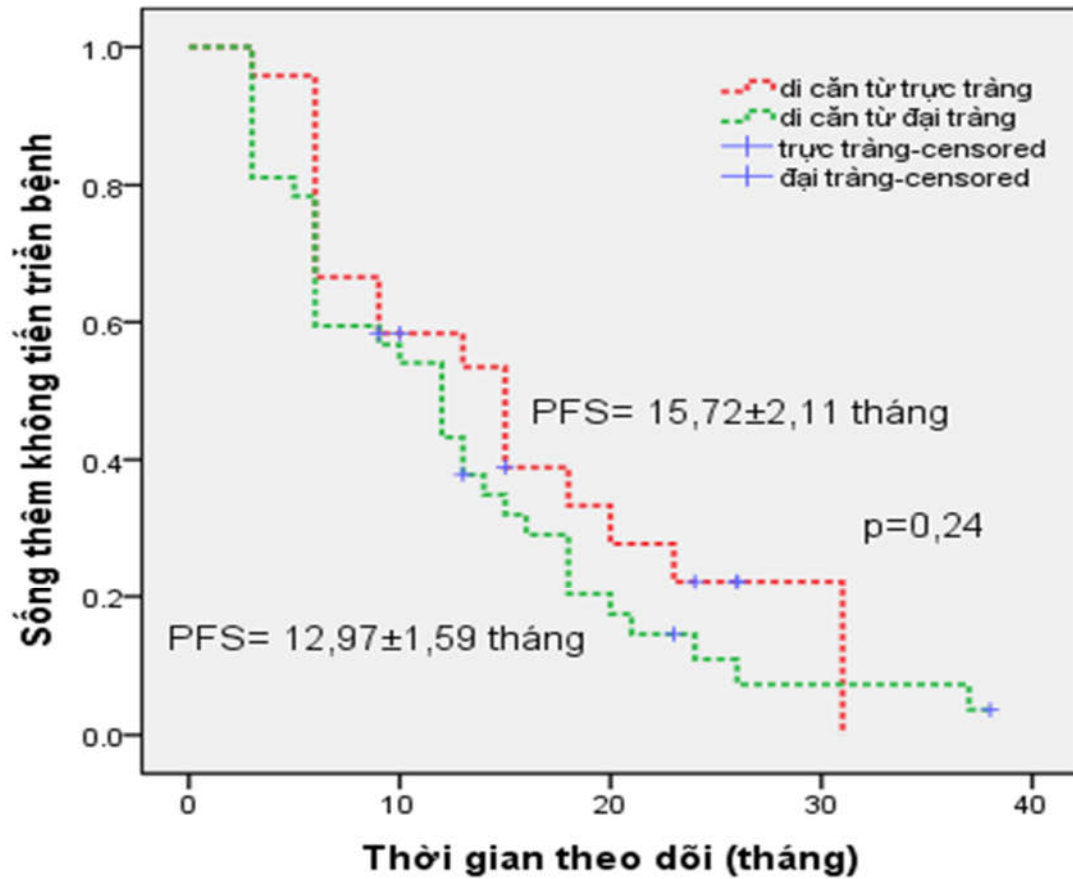
- Nhóm có tổng đường kính  $u \leq 5\text{cm}$  có thời gian sống thêm không tiến triển trung bình  $19,76 \pm 2,24$  tháng.
- Nhóm có tổng đường kính  $5\text{cm} < u \leq 10\text{cm}$  có thời gian sống thêm không tiến triển trung bình  $12,19 \pm 1,39$  tháng.
- Nhóm có tổng đường kính  $u > 10\text{cm}$  có thời gian sống thêm không tiến triển trung bình  $5,93 \pm 0,96$  tháng.
- Nhóm có tổng đường kính u nhỏ hơn thì có thời gian sống thêm không tiến triển dài hơn.



**Biểu đồ 3.14. Đường cong sống thêm không tiến triển theo nhóm tăng CEA**

**Nhận xét:**

- Nhóm bệnh nhân có nồng độ CEA  $\leq 30$  ng/ml có thời gian sống thêm không tiến triển trung bình  $17,79 \pm 1,69$  tháng.
- Nhóm bệnh nhân có nồng độ CEA  $> 30$  ng/ml có thời gian sống thêm không tiến triển trung bình  $6,95 \pm 0,83$  tháng.
- Nhóm bệnh nhân có nồng độ CEA  $\leq 30$  ng/ml có thời gian sống thêm không tiến triển dài hơn nhóm có CEA  $> 30$  ng/ml.



**Biểu đồ 3.15. Đường cong sống thêm không tiến triển theo phân nhóm nguồn gốc ung thư nguyên phát.**

**Nhận xét:**

- Nhóm bệnh nhân di căn gan từ trực tràng có thời gian sống thêm không tiến triển trung bình dài hơn nhóm di căn từ đại tràng.
- Tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,24$ .

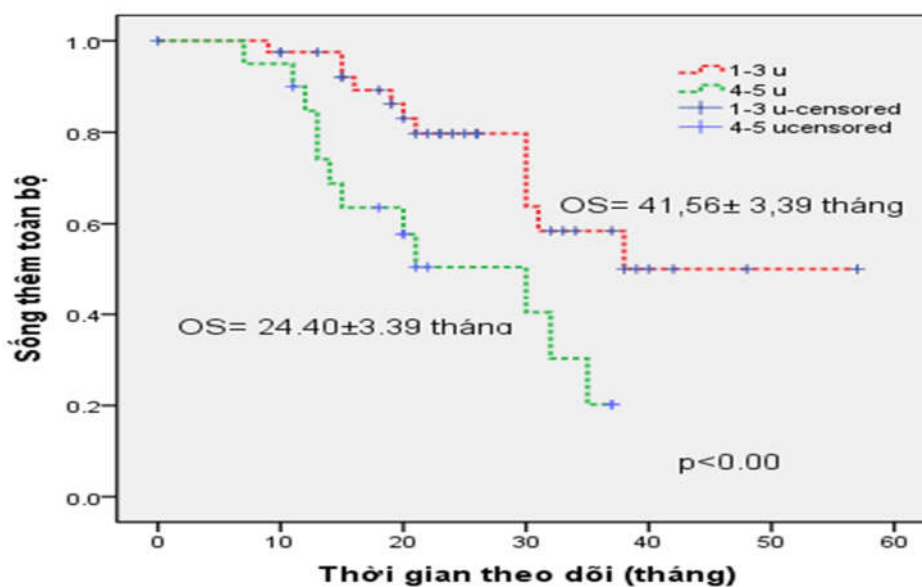
Bảng 3.19. Một số yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm toàn bộ của các BN nghiên cứu

Phân nhóm		Sống thêm toàn bộ (OS) trung bình (tháng) 95%CI	P
Tuổi	<40 tuổi (n=5)	39,80±9,25	0,66
	40-60 tuổi (n=35)	34,32±2,39	
	>60 tuổi (n=21)	27,29±2,65	
Số lượng u	1-3 u (=41)	41,56±3,39	0,01
	4-5 u (n=20)	24,40±2,49	
Kích thước u lớn nhất	< 3 cm (n=21)	43,26±4,09	0,02
	≥ 3cm (n=40)	27,96±2,23	
Tổng đường kính u	< 5cm (n=26)	43,50±3,94	<0,001
	5-10 cm (n=21)	30,65±2,77	
	>10cm (n=14)	22,16±2,83	
Vị trí ung thư	Trực tràng (n=24)	28,48±2,51	0,26
	Đại tràng (n=37)	39,95±3,55	
Đặc điểm di căn	Từ đầu (n=24)	34,16±3,27	0,69
	Tái phát (n=37)	34,96±3,86	
Phác đồ hóa chất	FOLFOX4 (n=40)	39,15±3,51	0,34
	FOLFIRI (n=21)	28,35±2,51	
ECOG trước điều trị	E=0 (n=36)	42,42±3,30	<0,001
	E=1 (n=25)	24,22±2,33	
CEA trước điều trị	≤30ng/ml (=40)	40,31 3,33	0,05
	>30 ng/ml (n=21)	25,50±2,45	

**Nhận xét:**

- Có sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ của các phân nhóm theo số lượng u, kích thước u lớn nhất, tổng đường kính u, chỉ số ECOG, nồng độ CEA trước điều trị

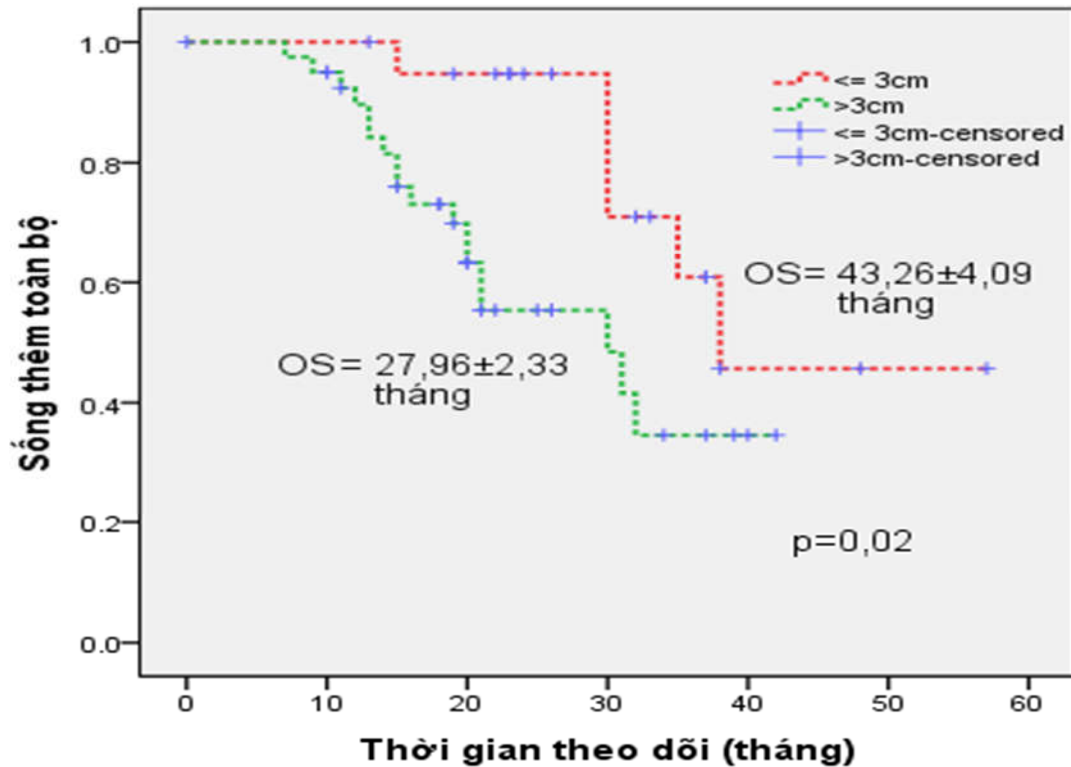
- Các phân nhóm theo tuổi, vị trí ung thư, thời điểm di căn, phác đồ hóa chất: chưa có sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ.



**Biểu đồ 3.16. Đường cong sống thêm toàn bộ theo nhóm số lượng u**

**Nhận xét:**

- Nhóm bệnh nhân số lượng 1-3 u có thời gian sống thêm toàn bộ trung bình  $41,56 \pm 3,39$  tháng.
- Nhóm bệnh nhân số lượng 4-5 u có thời gian sống thêm toàn bộ trung bình  $24,40 \pm 3,39$  tháng.
- Nhóm bệnh nhân số lượng 1-3 u có thời gian sống thêm toàn bộ dài hơn nhóm có số lượng 4-5 u.

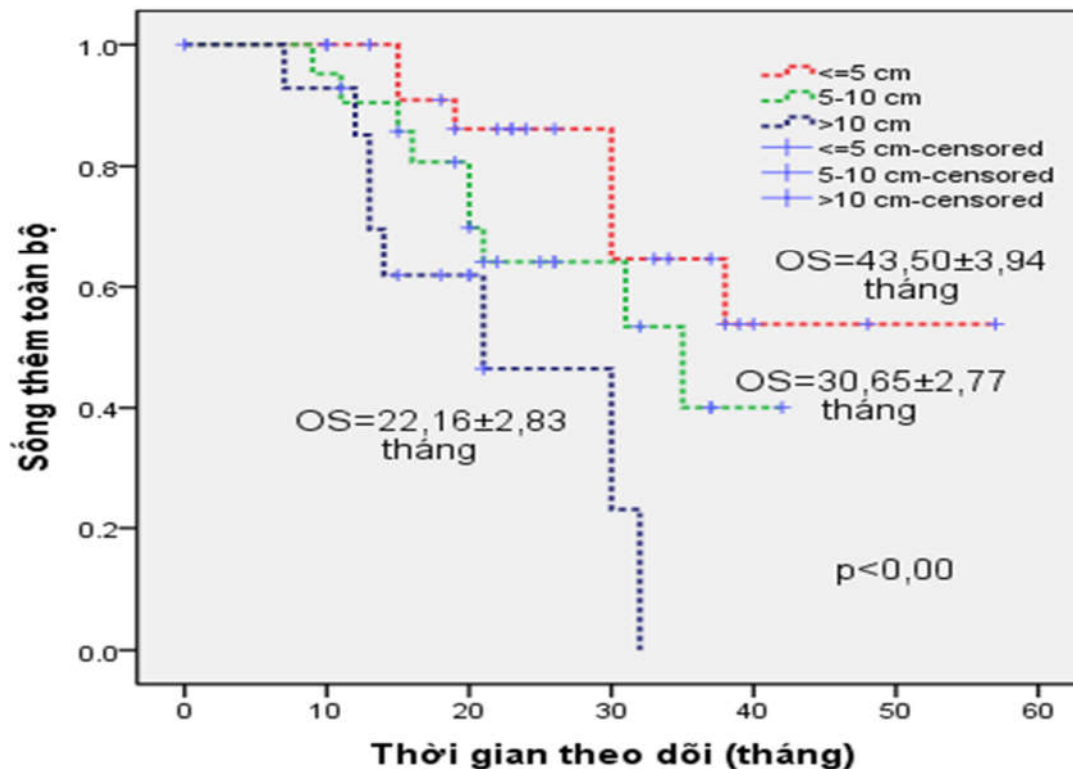


***Biểu đồ 3.17. Đường cong sống thêm toàn bộ theo nhóm kích thước u lớn nhất***

***Nhận xét:***

- Nhóm có kích thước u lớn nhất  $< 3$ cm có thời gian sống thêm toàn bộ trung bình  $43,26 \pm 4,09$  tháng.
- Nhóm có kích thước u lớn nhất  $\geq 3$ cm có thời gian sống thêm toàn bộ trung bình  $27,96 \pm 2,33$  tháng.
- Nhóm có kích thước u lớn nhất  $< 3$ cm có thời gian sống thêm toàn bộ dài hơn nhóm  $\geq 3$  cm.

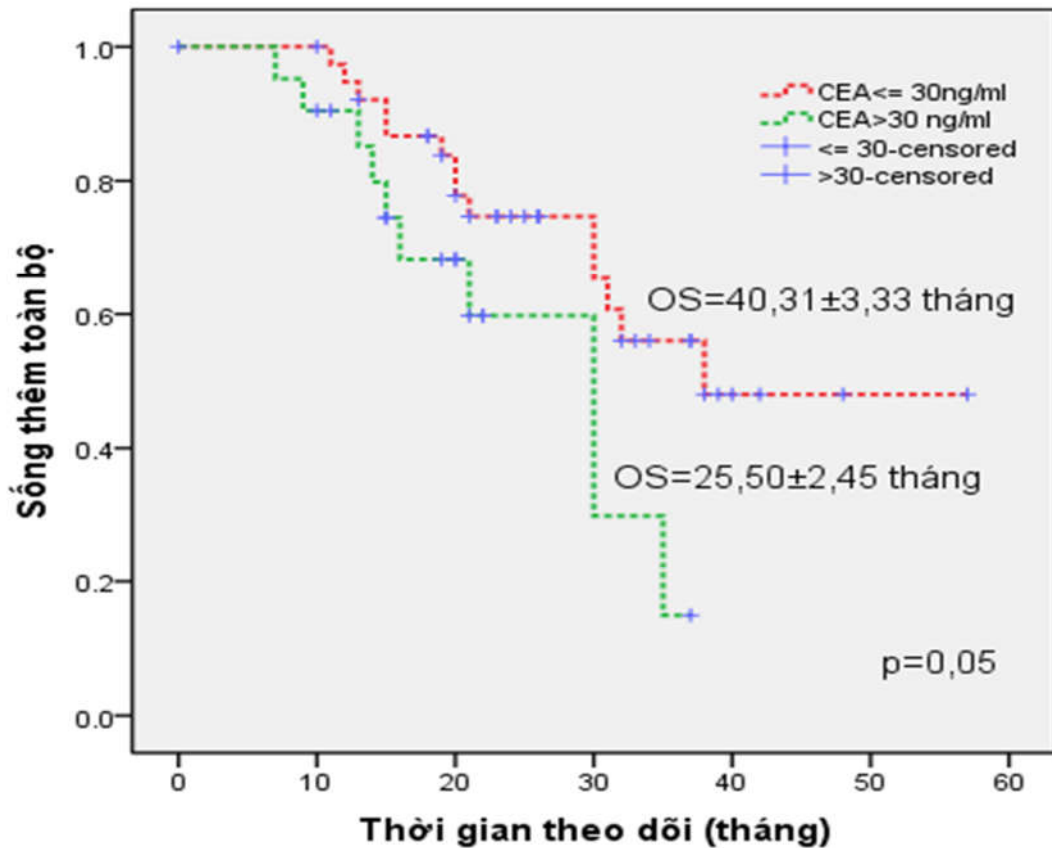




**Biểu đồ 3.18. Đường cong sống thêm toàn bộ theo nhóm tổng đường kính**

**Nhận xét:**

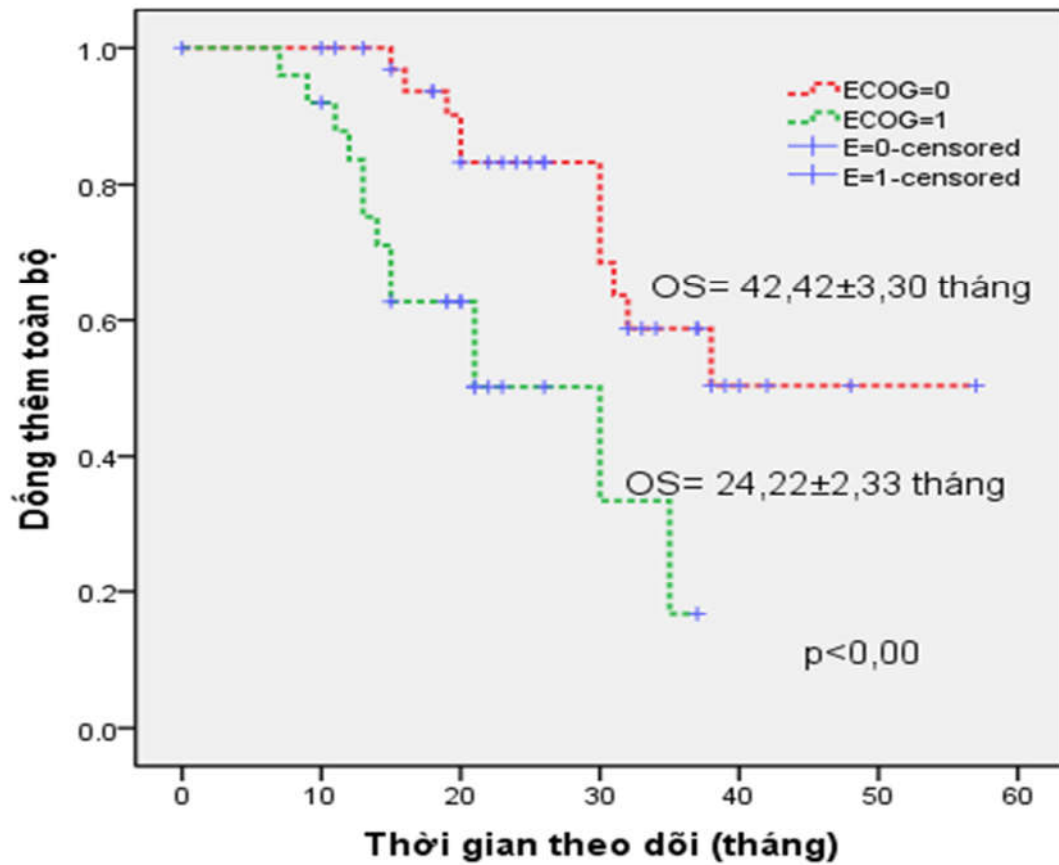
- Nhóm bệnh nhân có tổng đường kính  $u \leq 5$ cm có thời gian sống thêm toàn trung bình  $43,50 \pm 3,94$  tháng.
- Nhóm bệnh nhân có tổng đường kính  $5\text{cm} < u < 10\text{cm}$  có thời gian sống thêm toàn bộ trung bình  $30,65 \pm 2,77$  tháng.
- Nhóm bệnh nhân có tổng đường kính  $u \geq 10\text{cm}$  có thời gian sống thêm toàn bộ trung bình  $22,16 \pm 2,83$  tháng.
- Nhóm bệnh nhân có tổng đường kính  $u$  nhỏ hơn thì có thời gian sống thêm toàn bộ dài hơn.



***Biểu đồ 3.19. Đường cong sống thêm toàn bộ theo nhóm tăng CEA***

***Nhận xét:***

- Nhóm bệnh nhân có nồng độ CEA ≤ 30 ng/ml có thời gian sống thêm toàn bộ trung bình 40,31 ± 2,45 tháng.
- Nhóm bệnh nhân có nồng độ CEA > 30 ng/ml có thời gian sống thêm toàn bộ trung bình 25,50 ± 3,33 tháng
- Nhóm bệnh nhân có nồng độ CEA ≤ 30 ng/ml có thời gian sống thêm toàn bộ dài hơn nhóm có CEA > 30 ng/ml.



**Biểu đồ 3.20. Đường cong sống thêm toàn bộ theo phân nhóm ECOG trước điều trị**

**Nhận xét:**

- Nhóm bệnh nhân ECOG =0, có thời gian sống thêm toàn bộ trung bình 42,42 ±3,30 tháng.
- Nhóm bệnh nhân ECOG =1, có thời gian sống thêm toàn bộ trung bình 24,22 ±2,33 tháng.
- Nhóm bệnh nhân có nồng độ ECOG =0 có thời gian sống thêm toàn bộ dài hơn nhóm có ECOG=1.

Bảng 3.20. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm toàn bộ

Các yếu tố		Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
		OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	P
Nhóm tuổi	< 40	1,34 (0,6-2,7)	0,41	1,63 (0,7-3,6)	0,24
	40-60				
	>60				
Ung thư nguyên phát	Trực tràng	0,64 (0,2-1,4)	0,27	0,54 (0,2-1,3)	0,18
	Đại tràng				
Đặc điểm di căn	Di căn gan từ đầu	1,18 (0,51-2,7)	0,69	2,08 (0,5-7,7)	0,26
	Tái phát di căn				
Số lượng di căn	1-3	2,85 (1,2-6,4)	0,01	2,91 (1,1-7,4)	0,02
	4-5				
Kích thước u lớn nhất	≤3cm	2,74 (1,0-7,0)	0,03	4,72 (1,54-14,4)	<0,001
	3- 5 cm				
Phác đồ hóa chất	FOLFOX4	1,46(0,6-3,3)	0,35	1,15 (0,36-3,66)	0,88
	FOLFIRI				
Tăng CEA	≤30 ng/ml	2,22 (0,9-5,1)	0,05	1,73 (0,6-4,5)	0,25
	>30 ng/ml				

**Nhận xét:**

Số lượng di căn và kích thước u lớn nhất là hai yếu tố có tiên lượng độc lập ảnh hưởng 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. Tuổi và giới***

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% bệnh nhân ở độ tuổi < 40, bệnh nhân trẻ nhất là 27 tuổi, bệnh nhân nhiều tuổi nhất là 70, tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 55,57. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước. Nghiên cứu của Nguyễn Xuân Hùng, Trịnh Hồng Sơn cho thấy độ tuổi mắc cao nhất là 50-60 tuổi [94]. Theo nghiên cứu của Lê Đình Roanh, Ngô Thu Thoa, độ tuổi mắc trung bình trong UTĐTT là 51,8 [95]. Theo số liệu của SEER năm 2014, tỷ lệ mắc và chết của UTĐTT tăng theo tuổi, ở nhóm tuổi trên 50 tỷ lệ này tương ứng là 90% và 93% [96]. Từ kết quả phân bố bệnh nhân theo tuổi, các nghiên cứu đã chỉ ra: lứa tuổi > 40 được coi là một yếu tố nguy cơ mắc bệnh. Do vậy, trong chương trình sàng lọc UTĐTT cần tập trung khám cho đối tượng trên 40 tuổi trong cộng đồng, nhằm phát hiện bệnh sớm để điều trị có hiệu quả.

Các nghiên cứu về UTĐTT cho thấy: tỷ lệ mắc ở nam cao hơn nữ. Trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là bệnh nhân nam, tỷ lệ nam/nữ là 4,08. Kết quả của chúng tôi cao hơn kết quả nghiên cứu của Nguyễn Xuân Hùng, Trịnh Hồng Sơn là 1,24 [94], Huỳnh Quyết Thắng là 1,13 [97]. Theo ghi nhận của SEER 2014, tại Hoa Kỳ, tỷ lệ nam/nữ là 1,31 [96]. Chúng tôi cho rằng có thể do cỡ mẫu nghiên cứu chưa đủ lớn, cho nên tỉ lệ giữa nam và nữ còn có khác biệt so với các nghiên cứu khác.

#### ***4.1.2. Một số đặc điểm ung thư nguyên phát và di căn.***

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. Chỉ định phẫu thuật cắt bỏ khối u nguyên phát ở các trường hợp này là do u lớn, đã có biểu hiện gây tắc ruột hoặc đe dọa gây tắc ruột. Tất cả 24 bệnh nhân đều được phẫu thuật ung thư nguyên phát nhưng không cắt bỏ được di căn gan, do di căn đa ổ và/hoặc khối u lớn, nằm ở vị trí trung tâm của gan. Với 37 bệnh nhân còn lại, tại thời điểm chẩn đoán ung thư nguyên phát vẫn chưa có di căn gan. Sau khi phẫu thuật triệt căn, nhóm bệnh nhân này được điều trị hỗ trợ theo các hướng dẫn đồng thuận quốc tế: các bệnh nhân ung thư trực tràng được điều trị tia xạ và hóa chất, các BN ung thư đại tràng được điều trị hóa chất theo giai đoạn bệnh. Sau một thời gian ổn định, bệnh tái phát di căn gan.

Các nghiên cứu trên thế giới về DNSCT kết hợp hóa chất cho UTĐTT di căn gan cho thấy: đặc điểm về hình thái, số lượng và vị trí của di căn là yếu tố quan trọng nhất quyết định kết quả điều trị. Các trường hợp có cả di căn gan và ngoài gan thì chưa có bằng chứng mang lại lợi ích về thời gian sống thêm. Do vậy, hầu hết các nghiên cứu đều lựa chọn các bệnh nhân ung thư đại tràng hoặc trực tràng đã được phẫu thuật khối u nguyên phát, chỉ có di căn tại gan, không có di căn ngoài gan. Một nghiên cứu tại Đức của Axel Stang trên 88 bệnh nhân UTĐTT di căn gan được điều trị kết hợp DNSCT và hóa chất, có 78% ung thư nguyên phát từ đại tràng, 22% từ trực tràng. Có 25% số trường hợp di căn gan được chẩn đoán ngay từ đầu cùng thời điểm với ung thư nguyên phát, 75% số BN tái phát di căn gan [68]. Nghiên cứu của Eren Berber trên 135 bệnh nhân, có 101 bệnh nhân di căn gan từ đại tràng và 34 trường hợp di căn gan từ trực tràng, 64 trường hợp di căn gan phát hiện đồng thời cùng khối u nguyên phát, 71 bệnh nhân bệnh tái phát di căn gan [98]. Tiêu chuẩn lựa chọn đầu vào nghiên cứu của

chúng tôi cũng tương tự như các nghiên cứu khác trên thế giới. Đó là các bệnh nhân ung thư đại trực tràng đã được phẫu thuật khối u nguyên phát, ở thời điểm chọn vào nghiên cứu chỉ có di căn gan, không có di căn ngoài gan. Đây là những yếu tố rất quan trọng nhằm mang lại lợi ích sống còn cho bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

#### ***4.1.3. 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. Ketan R và cộng sự cho thấy biểu hiện triệu chứng lâm sàng di căn gan từ UTĐTT nghèo nàn, các triệu chứng thường gặp là: đau hạ sườn phải, sốt, mệt mỏi, sút cân [99]. Hirotoshi Kobayachi và cộng sự, phân tích 6 nghiên cứu ngẫu nhiên với 5.230 bệnh nhân UTĐTT đã được phẫu thuật triệt căn thì có 16-66% bệnh nhân có biểu hiện triệu chứng lâm sàng tại thời điểm tái phát bệnh. Tác giả đưa ra khuyến cáo cần thiết phải khám định kỳ mỗi 3 đến 6 tháng trong 2 năm đầu sau phẫu thuật ung thư đại trực tràng để có thể phát hiện được những trường hợp tái phát sớm [100].

Phần lớn các BN trong nghiên cứu của chúng tôi có các chỉ số xét nghiệm máu ngoại vi trong giới hạn bình thường. Một số ít có chỉ số transaminase tăng nhẹ trước điều trị. Một số có thiếu máu và giảm tiểu cầu ở mức độ nhẹ. Giá trị trung bình của các chỉ số xét nghiệm albumin, protein và bilirubin trong giới hạn bình thường, phản ánh tình trạng chức năng gan còn tốt của nhóm BN nghiên cứu. Các xét nghiệm ure, creatinine cũng cho thấy

chức năng thận trong giới hạn bình thường. Chức năng gan và thận tốt là điều kiện cần thiết để bệnh nhân có thể dung nạp được các phác đồ phối hợp đa hóa chất như FOLFOX4 và FOLFIRI. Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều có chức năng tạo máu, gan, thận trong trong giới hạn cho phép điều trị can thiệp và hóa chất, tương tự như các nghiên cứu trên thế giới [101], [102].

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 tỷ lệ tăng chỉ số CEA với các nhóm tổng đường kính u lớn nhất  $< 5$ cm, 5-10cm và  $> 10$  cm, chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt giữa các phân nhóm 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 [68]. Trong UTĐT có sự tương quan giữa tỷ lệ CEA với kích thước khối u, mức độ lan tràn của bệnh. Xét nghiệm CEA được sử dụng phổ biến trong theo dõi bệnh nhân sau phẫu thuật, nhằm phát hiện sớm tái phát, với độ nhạy khoảng 80%. Tỷ lệ tăng CEA trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như các nghiên cứu khác cho nhóm bệnh nhân UTĐTT giai đoạn di căn [100], [103].

Hiện nay, xét nghiệm CEA mang lại nhiều ích lợi trong chẩn đoán và điều trị UTĐTT. CEA có giá trị trong việc phát hiện bệnh sớm, theo dõi tái phát, cũng như tiên lượng bệnh. Tuy nhiên, nồng độ CEA cũng chỉ có giá trị tham khảo, phải phối hợp với lâm sàng, và chẩn đoán hình ảnh trong quá trình chẩn đoán và điều trị, vì không phải tất cả bệnh nhân UTĐTT đều có CEA tăng cao. Hơn nữa, CEA tăng không chỉ ở những bệnh nhân UTĐT mà còn ở một số trường hợp ung thư khác.



#### ***4.1.4. Một số đặc điểm hình thái di căn gan của bệnh nhân nghiên cứu***

Đặc điểm hình thái của di căn gan là yếu tố quan trọng nhất để chỉ định phương pháp điều trị phù hợp. Các thông số về khối u sẽ ảnh hưởng đến kết quả đáp ứng cũng như kết quả sống thêm lâu dài, nhất là các thông số về số lượng, kích thước u. Trong trường hợp di căn gan còn khu trú, tình trạng toàn thân cho phép thì phẫu thuật cắt gan là phương pháp mang lại hiệu quả cao nhất. Chống chỉ định của phẫu thuật là: phần gan còn lại sau phẫu thuật không đảm bảo chức năng hoặc không có khả năng đạt được một diện cắt an toàn hết tế bào ung thư. Vì vậy, những bệnh nhân di căn lan tràn cả hai thùy, đa ổ ở thùy phải hoặc khối u ở vị trí trung tâm của gan, u kích thước lớn là những chống chỉ định của phẫu thuật cắt gan truyền thống [104]. Đối với các trường hợp này, hóa chất toàn thân là điều trị tiêu chuẩn và tùy theo đặc điểm hình thái khối u mà có thể kết hợp với các phương pháp điều trị tại chỗ như DNSCT, vi sóng, tắc mạch...

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 lớn nhất u trung bình là 7,20 cm. Các nghiên cứu điều trị DNSCT kết hợp với hóa chất cho bệnh nhân UTĐTT di căn gan, thường được áp dụng cho những trường hợp di căn gan đa ổ. Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đa trung tâm pha II của hội ung thư châu Âu so sánh DNSCT kết hợp với hóa chất và hóa chất đơn thuần cho nhóm bệnh nhân UTĐTT di căn gan không còn chỉ định phẫu thuật có 75% số trường hợp di căn gan đa ổ với kích thước u lớn nhất là 4 cm [13]. Nghiên

cứu của Axel Stang lựa chọn 76% số bệnh nhân có 1-3 u và 24% các trường hợp 4-5 u, kích thước u lớn nhất 3-5 cm chiếm 35% [68]. Một nghiên cứu tại Hà Lan lựa chọn 100 bệnh nhân UTĐTT di căn gan với 237 khối di căn, kích thước khối u 0,2-8,3 cm [10]. Nhìn chung các nghiên cứu về ĐNSCT cho UTĐTT di căn gan đều lựa chọn bệnh nhân có đặc điểm hình thái của khối u không còn phù hợp phẫu thuật [105].

## **4.2. Một số đặc điểm về phương pháp điều trị**

### ***4.2.1. Một số đặc điểm về kỹ thuật đốt nhiệt sóng cao tần***

Trong quá trình lựa chọn bệnh nhân vào nghiên cứu và trước khi tiến hành kỹ thuật can thiệp chúng tôi luôn tính toán để tất cả các tổn thương di căn đều được điều trị và đạt được hoại tử khối u tối đa. Những trường hợp kích thước khối u lớn, số lượng 4-5 u, dự kiến thời gian tiến hành can thiệp kéo dài sẽ được chia làm 2 lần can thiệp để giảm bớt thời gian gây mê tĩnh mạch. Sau ĐNSCT 1 tháng, các bệnh nhân sẽ được chụp CLVT có tiêm thuốc cản quang để đánh giá mức độ đáp ứng khối u. Các trường hợp không đạt hoại tử hoàn toàn, mà phần u còn lại khu trú sẽ được ĐNSCT bổ sung. Trong 61 bệnh nhân nghiên cứu, 44 trường hợp ĐNSCT 1 lần, 17 bệnh nhân (27,9%) trải qua 2 lần can thiệp. Trong đó có 9 bệnh nhân được chia làm 2 lần đốt ngay từ đầu, 8 trường hợp do u không đạt hoại tử hoàn toàn ở lần thứ nhất. Nghiên cứu của Van Tilborg trên 100 bệnh nhân, có 26 trường hợp (26%) được chia 2 lần can thiệp ĐNSCT. Waleed Shady nghiên cứu 162 bệnh nhân, trong đó 20,6 % cần tiến hành 2 lần can thiệp [81].

Thời gian của mỗi lần ĐNSCT chính là khoảng thời gian tổ chức mô u tiếp xúc trực tiếp với năng lượng nhiệt tỏa ra từ kim đốt. Đây là yếu tố hết sức quan trọng, có vai trò quyết định tới kết quả của kỹ thuật. Thời gian thực hiện kỹ thuật kéo dài có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện các tai biến, biến chứng. Ngược lại, thời gian tiến hành kỹ thuật ngắn sẽ không gây ra

được một vùng hoại tử rộng, dẫn đến hoại tử khối u không hoàn toàn. Một số nghiên cứu thực nghiệm đã chỉ ra rằng: khi sử dụng kim đơn Cool-tip, nếu kéo dài thời gian đốt trên 12 phút cũng không tạo được vùng hoại tử lớn hơn nữa [106], [107]. Tác giả Chen nghiên cứu trên 110 bệnh nhân cho thấy: thời gian phá hủy hoàn toàn khối u có đường kính 5 cm từ 25-30 phút [108]. Nghiên cứu thực nghiệm của Keivin với kim đơn có chiều dài đầu đốt 1cm, 2cm, 3cm ở thời điểm 8 phút, 12 phút đã tạo được tổn thương nhiệt với đường kính tương ứng 2cm, 2,9cm, 3,4cm và 2,4cm, 3,3cm, 3,8cm. Nghiên cứu này thực hiện trên hệ thống Cool-tip với chu kỳ đốt được cài đặt 12 phút, nhưng tác giả nhận thấy với 1 kim đơn cực có chiều dài đầu đốt 3cm có thể phá hủy hoàn toàn khối u  $\leq 2$ cm với bờ viên an toàn 1cm chỉ trong 8 phút [109]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có tới 77% là di căn đa ổ, khi tiến hành đốt đồng thời nhiều u chúng tôi lựa chọn chế độ đốt luân phiên. Đây là chế độ đốt đã được chứng minh có hiệu quả nhất trong trường hợp đốt đồng thời nhiều kim cho nhiều khối u. Thời gian đốt cho mỗi khối u phụ thuộc vào kích thước u dựa trên hướng dẫn của nhà sản xuất máy COVIDIEN [60]. Thời gian trung bình cho mỗi lần đốt của chúng tôi là 19,57 phút. Khi so sánh thời gian đốt theo tổng đường kính và số lượng u, chúng tôi thấy tổng đường kính lớn hơn thì cần thời gian đốt dài hơn, số lượng u nhiều hơn cần thời gian đốt lâu hơn, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Lựa chọn kim điện cực trong ĐNSCT là yếu tố quan trọng, ảnh hưởng đến thành công của kỹ thuật. Về mặt nguyên tắc, để phá hủy toàn bộ khối u cộng thêm với bờ viên mở rộng từ 0,5-1cm sẽ phải chọn kim điện cực có chiều dài đầu đốt lớn hơn kích thước u 0,5-1 cm. Dựa vào hướng dẫn của nhà sản xuất máy, ta có thể lựa chọn kim đốt phù hợp cho phần lớn các khối u [60]. Tuy nhiên, ở một số vị trí khối u cụ thể cần cân nhắc giữa gây

hoại tử với bờ viền mở rộng với việc đảm bảo an toàn tránh tổn thương các cơ quan lân cận, do đó việc chọn kim đốt có thể thay đổi. Khi thực hiện kỹ thuật những vị trí này, kinh nghiệm của bác sĩ can thiệp là hết sức quan trọng. Với vị trí u sát vỏ hoặc tiếp giáp với rốn gan, túi mật thì chỉ gây hoại tử bằng kích thước u mà không mở rộng thêm. Tùy vào vị trí khối u nông hay sâu mà chọn kim có chiều dài 15cm hay 25cm.

Đốt nhiệt sóng cao tần qua da dưới hướng dẫn của siêu âm là phương pháp ít xâm nhập so với thực hiện qua nội soi ổ bụng hoặc qua phẫu thuật mở. Tuy nhiên, đây cũng là một kỹ thuật can thiệp gây đau, mất nhiệt năng từ đầu kim đốt gây hoại tử tổ chức cũng là một tác nhân khiến người bệnh có cảm giác khó chịu. Do vậy, sự hợp tác của người bệnh là cần thiết trong quá trình tiến hành kỹ thuật. DNSCT qua da truyền thống được tiến hành dưới gây tê tại chỗ kết hợp với các thuốc giảm đau, an thần trung ương như senduxen, dolacgan, fentanyl. Tuy nhiên trên thực tế, có một số bệnh nhân lo lắng, căng thẳng và đau nhiều, làm cho thời gian tiến hành thủ thuật không thể kéo dài dẫn đến ảnh hưởng tới kết quả điều trị. Khác với gây tê tại chỗ kết hợp với giảm đau toàn thân, gây mê qua đường tĩnh mạch làm cho bệnh nhân mê sâu hơn, thuận lợi hơn trong quá trình can thiệp. Tuy nhiên, gây mê cũng tiềm ẩn những biến chứng như tụt huyết áp, nhịp tim chậm, đột quỵ, suy hô hấp. Theo Nupur Chakravort, lựa chọn phương pháp gây tê tại chỗ hay mê tĩnh mạch cần xét đến yếu tố người bệnh, vị trí và kích thước u. Nghiên cứu cũng so sánh ảnh hưởng của hai phương pháp vô cảm tới kết quả phá hủy khối u cho thấy; tất cả các khối u <3cm đều bị phá hủy hoàn toàn, nhóm gây tê tại chỗ có tỷ lệ phá hủy u không hoàn toàn cao hơn với những khối u có kích thước 3-5cm. Tất cả các khối u có kích thước >5cm đều không bị phá hủy hoàn toàn trong 1 lần đốt ở cả hai phương pháp [110]. 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, 16 trường hợp (26,2%) được tiến hành dưới gây mê tĩnh mạch. Trước khi tiến hành kỹ thuật ĐNSCT, tất cả các bệnh nhân đều được đưa ra hội chẩn trước một hội đồng gồm các bác sĩ can thiệp và bác sĩ chuyên về ung thư gan mật để thống nhất về chỉ định, tiên lượng trước những khó khăn có thể xảy ra, và quyết định phương pháp vô cảm. Những trường hợp khối u lớn 4-5 cm và di căn đa ổ, dự kiến thời gian tiến hành kéo dài hoặc những bệnh nhân có vị trí u sát vỏ gan thường gây đau mạnh thì được tiến hành dưới mê tĩnh mạch. Tất cả 61 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều hoàn thành tốt quá trình ĐNSCT theo đúng kế hoạch đã được tính toán trước.

#### ***4.2.2. Một số đặc điểm về điều trị hóa chất.***

Hóa chất toàn thân là phương pháp điều trị tiêu chuẩn cho UTĐTT giai đoạn di căn không còn khả năng phẫu thuật. Trong bốn thập kỷ qua, đã có rất nhiều tiến bộ trong điều trị hóa chất cho UTĐTT. Với các thuốc mới ra đời như Oxaliplatin, Irinotecan và các kháng thể đơn dòng như Bevacizumab, Cetuximab thời gian sống thêm của BN đã được kéo dài gấp đôi. Các hướng dẫn đồng thuận tại châu Âu và Mỹ hiện nay đều thống nhất, phác đồ FOLFOX4 và FOLFIRI có hoặc không kết hợp với các kháng thể đơn dòng là phác đồ tiêu chuẩn cho điều trị UTĐTT giai đoạn di căn ở cả bước 1 và bước 2 [111], [112]. Thử nghiệm lâm sàng pha III so sánh hiệu quả của hai phác đồ FOLFOX4 và FOLFIRI trên các bệnh nhân UTĐTT giai đoạn di căn, kết quả cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng cũng như thời gian sống thêm. Tác dụng không mong muốn của hai phác đồ có sự khác biệt; tỷ lệ bệnh nhân bị tiêu chảy cao ở nhóm BN điều trị với phác đồ FOLFIRI, trong khi đó độc tính của phác đồ FOLFOX4 là trên hệ thần kinh [102]. Trong thực hành lâm sàng cần chú ý tới độc tính đặc trưng của từng phác đồ hóa chất để lựa chọn phù hợp cho từng BN cụ thể.

Do giá thành của các kháng thể đơn dòng quá cao, mặc dù đã được bảo hiểm y tế chi trả 50%, nhưng chỉ có một số lượng ít BN ở Việt Nam có khả năng áp dụng điều trị. Vì vậy, FOLFOX4 và FOLFIRI vẫn là hai phác đồ phổ biến được áp dụng cho bệnh nhân UTĐTT giai đoạn di căn ở nước ta hiện nay.

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.

Một xu hướng tất yếu trong điều trị ung thư nói chung và UTĐTT nói riêng là điều trị phù hợp với giai đoạn bệnh và cá thể hóa trong điều trị. Quyết định hóa trị liên tục hoặc ngắt quãng tùy thuộc vào hoàn cảnh lâm sàng và một số yếu tố như khả năng dung nạp hóa trị, mức độ đáp ứng với phác đồ, tình trạng toàn thân. Một yếu tố quan trọng nữa là cân nhắc giữa lợi ích của hóa trị và các tác dụng phụ do điều trị trên từng bệnh nhân cụ thể. Theo hướng dẫn của hội ung thư Mỹ (NCCN): với nhóm bệnh nhân đạt đáp ứng một phần thì tiếp tục điều trị duy trì bằng 5-fluorouracil hoặc capecitabine có hoặc không kết hợp với bevacizumab. Bệnh nhân có thể ngừng hóa trị nếu đạt được đáp ứng hoàn toàn, theo dõi sát mỗi 3 tháng và nên tiến hành điều trị lại ngay khi có dấu hiệu bệnh tiến triển trở lại [111].

Trong nghiên cứu của chúng tôi sau khi kết thúc 12 chu kỳ hóa trị, một số BN được tiếp tục điều trị, gồm những bệnh nhân điều trị hóa chất duy trì sau khi đạt đáp ứng một phần và những bệnh nhân tiến triển sau khi đạt đáp ứng hoàn toàn. Một số bệnh nhân thể trạng yếu, không thể tiếp tục hóa trị thì chuyển sang điều trị chăm sóc giảm nhẹ. Các trường hợp đạt đáp ứng hoàn

toàn thì theo dõi tích cực và được tái điều trị khi bệnh tiến triển theo hướng dẫn điều trị của Bộ Y Tế, và các hướng dẫn đồng thuận quốc tế.

### **4.3. Diễn biến lâm sàng và kết quả sớm sau điều trị**

#### **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. Một nghiên cứu gộp trên 3.670 bệnh nhân được tiến hành ĐNSCT qua da, qua nội soi ổ bụng và qua phẫu thuật mở có tỷ lệ tai biến và tác dụng không mong muốn tương ứng với từng phương pháp là; 7,2%, 9,5% và 9,9% [74]. Tác giả Courtney Scaife phân tích 1.393 bệnh nhân điều trị ĐNSCT cho các khối u gan ác tính cho thấy: tỷ lệ chết liên quan đến kỹ thuật là 0,5%, các biến chứng ở mức độ nặng là 2%, mức độ nhẹ 6%. Các biến chứng nặng gồm có; chảy máu trong ổ bụng ở mức độ cần can thiệp cầm máu, thủng ống tiêu hóa, tràn dịch màng phổi cần phải dẫn lưu, tổn thương đường mật, áp xe hóa khối u, suy gan cấp, reo rắc tế bào ung thư trên đường chọc kim, nhiễm khuẩn huyết. Biến chứng ở mức độ nhẹ bao gồm; đau vùng gan, sốt, nôn, chảy máu và tràn dịch màng phổi không cần can thiệp điều trị. Nguyên nhân gây tử vong thường gặp là nhiễm khuẩn huyết, suy gan, hoại tử cơ hoành, nhồi máu cơ tim [73]. Nghiên cứu 100 trường hợp di căn gan từ UTĐTT không còn chỉ định phẫu thuật, được ĐNSCT sau đó được điều trị hóa chất, Van Tilborg và cộng sự thấy không có bệnh nhân nào tử vong liên quan tới kỹ thuật can thiệp. Các biến chứng nặng gồm có: chảy máu (1%), bỏng tại các vị trí dán tấm điện cực (2%), tổn thương cơ hoành (1%). Các tác dụng không mong muốn nhưng với thời gian kéo dài trên 4 ngày gồm: đau vùng gan (16%), sốt (8%), buồn nôn (6%), nôn (4%).

Theo dõi trên lâm sàng cho thấy, các triệu chứng thường gặp sau ĐNSCT là đau vùng gan, sốt, nôn, được gọi là hội chứng sau đốt nhiệt. Sự xuất hiện của hội chứng này được giải thích là do các cytokine giải phóng ra từ các tế bào mô u bị hoại tử do tác động của nhiệt gây tổn thương mô. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả 61 bệnh nhân (100%) 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. Như vậy, tỷ lệ bệnh nhân có đau ở mức độ nặng của chúng tôi cũng tương đương với nghiên cứu của tác giả Van Tilborg (16%) [10]. Nghiên cứu của Ruers. T có tỷ lệ sốt sau ĐNSCT là 16,7% [13]. Nghiên cứu của Courtney Scaife, tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng sốt là 7,5% [73].

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. Những biến chứng tràn khí, tràn dịch màng phổi có thể xảy ra khi khối u nằm sát vòm hoành, do đó khi một bệnh nhân sau ĐNSCT xuất hiện khó thở, đau ngực thì cần cho bệnh nhân chụp xquang hoặc CLVT lồng ngực giúp



chẩn đoán và điều trị một cách phù hợp. Để giảm thiểu tai biến này cần bộc lộ vị trí và đường chọc kim vào thật rõ, chọn cỡ kim và định vị chúng vào trong khối u sao cho trong quá trình can thiệp không gây tổn thương tới vỏ gan và cơ hoành. Tổn thương bỏng nhiệt các cơ quan lân cận là một biến chứng có thể gặp ở những khối u sát vỏ gan với tỷ lệ khoảng 0,5% [74]. Biến chứng này càng dễ xảy ra khi thủ thuật viên cố gắng đạt được hoại tử hoàn toàn và mở rộng thêm bờ viền 0,5-1 cm. Đại tràng ngang là cơ quan dễ bị thủng nhất do thành mỏng và sát với gan. Trong quá trình nghiên cứu, chúng tôi không gặp trường hợp nào xảy ra biến chứng này. Một số tác giả đã có cải tiến về mặt kỹ thuật bằng cách bơm dịch vào khoang màng bụng, màng phổi nhằm tách cơ hoành và các tạng với gan làm giảm tai biến tổn thương cơ hoành và ruột đã được ghi nhận qua một số báo cáo [113], [114].

Biến chứng muộn sau ĐNSCT là gieo rắc tế bào ung thư trên đường chọc kim, với tỷ lệ 0,2- 4% [73], [74]. Trong nghiên cứu này chúng tôi gặp một bệnh nhân, được phát hiện ở thời điểm 7 tháng sau khi tiến hành kỹ thuật can thiệp. Nguyên nhân của biến chứng này là do có một số tế bào u còn sống bám dính vào kim điện cực sau đó chúng lan theo đường rút kim. Để khắc phục hiện tượng này, hệ thống Cool-tip có chế độ đốt trong quá trình rút kim, nhiệt độ đầu kim điện cực có thể lên tới  $90^{\circ}\text{C}$ . Tuy nhiên, trên thực tế chúng ta không thể phân biệt được nguyên nhân gây ra biến chứng này là do ĐNSCT hay do quá trình sinh thiết chẩn đoán gây ra (nếu trước đó có tiến hành thủ thuật sinh thiết).

Chảy máu trong ổ bụng, chảy máu dưới bao gan là tai biến ít gặp với tỷ lệ khoảng 1,6% [74]. Tuy nhiên, trong quá trình nghiên cứu chúng tôi không gặp trường hợp nào. Các nhà can thiệp cho rằng; biến chứng này xảy ra do quá trình chọc kim vào khối u gây tổn thương mạch máu chứ không phải tác động bởi nhiệt. Do đó, cần phải lựa chọn đường đi của kim cần

thận và cần thiết có đủ nhu mô gan lành bao quanh kim để tiến hành đốt cầm máu trong thì rút kim. Chúng tôi cũng không có bệnh nhân nào bị các biến chứng suy gan, tổn thương đường mật và bỏng da vị trí dán các tấm điện cực phân tán. Trong suốt quá trình triển khai nghiên cứu, chúng tôi không gặp bệnh nhân nào tử vong liên quan tới điều trị.

#### ***4.3.2. Thay đổi các xét nghiệm cận lâm sàng sau đốt nhiệt sóng cao tần***

Vào ba ngày đầu tiên sau ĐNSCT, các bệnh nhân sẽ được xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu để đánh giá chức năng gan, thận, tình trạng nhiễm khuẩn. Kết quả từ **bảng 3.11** cho thấy; các chỉ số hồng cầu, huyết sắc tố, bạch cầu, tiểu cầu đều trong giới hạn bình thường và không có sự thay đổi so với trước điều trị. Kết quả này cũng phù hợp với lâm sàng là không có bệnh nhân nào bị nhiễm khuẩn sau can thiệp. Xét nghiệm ure, creatinine để đánh giá chức năng thận đều trong giới hạn cho phép và không có sự thay đổi trước và sau can thiệp. Chúng tôi không gặp bệnh nhân nào bị suy thận cấp sau khi tiến hành can thiệp.

Trong kỹ thuật ĐNSCT, người ta gây tổn thương nhiệt rộng thêm 0,5-1cm ở phần nhu mô gan lành giáp ranh với bờ viền khối u để đạt được hoại tử hoàn toàn. Do vậy, có một lượng tế bào gan lành bị hoại tử cùng mô u, dẫn tới tăng men gan tạm thời trong vòng tuần đầu sau can thiệp. Điều này đã được chứng minh trên động vật thực nghiệm cũng như trên lâm sàng [115], [116]. Vào ngày thứ 2 sau can thiệp, các BN được xét nghiệm sinh hóa để đánh giá chức năng gan, thận. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tất cả các BN đều có tăng men gan ở các mức độ khác nhau, nồng độ GOT và GPT tăng trung bình khoảng 6 lần so với trước can thiệp. Tuần thứ 2 sau ĐNSCT các bệnh nhân được xét nghiệm lại trước khi hóa trị, hầu hết các bệnh nhân men gan đã trở về bình thường. Chỉ số bilirubin toàn phần trong giới hạn bình thường và không có sự thay đổi so với trước can thiệp.

Điều này cũng phù hợp với kết quả không có bệnh nhân nào bị tổn thương đường mật.

#### **4.3.3. 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. Hóa chất 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... Trong nghiên cứu của chúng tôi, điều trị hóa chất được tiến hành sau ĐNSCT 2 tuần, khi mà các tác dụng không mong muốn đã hồi phục hoàn toàn. Chúng tôi nghi nhận tất cả các tác dụng phụ trong quá trình điều trị hóa chất của hai phác đồ FOLFOX4 và FOLFIRI trong 12 chu kỳ, mỗi chu kỳ cách nhau 14 ngày. Trước và sau mỗi chu kỳ, các bệnh nhân đều được khám lâm sàng kỹ càng, làm các xét nghiệm cận lâm sàng để đánh giá các độc tính do hóa chất gây ra.

##### **4.3.3.1 Độc tính của hóa chất trên hệ tạo máu**

*Giảm bạch cầu:* là một tác dụng không mong muốn gặp phổ biến trong quá trình hóa trị. Tính chung cho cả nhóm nghiên cứu gồm 40 bệnh nhân điều trị phác đồ FOLFOX4 và 21 trường hợp hóa trị với phác đồ FOLFIRI, có 36,1% giảm bạch cầu độ I, 9,8% giảm độ II và 4,9% giảm bạch cầu độ III, không gặp trường hợp nào giảm bạch cầu độ IV. Thử nghiệm lâm sàng của T. Ruers và cộng sự, điều trị ĐNSCT kết hợp với FOLFOX4 hoặc FOLFIRI có tỷ lệ giảm bạch cầu độ III và IV là 27,5%, nhóm hóa trị đơn thuần 20,3%, tỷ lệ này cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi. Có thể do tuổi trung bình trong thử nghiệm này cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi (65,00 so với 55,57 tuổi) [13]. Phân tích dưới nhóm, chúng tôi thấy độc tính gây giảm bạch cầu của hai phác đồ FOLFOX4 và FOLFIRI không có sự khác biệt với  $p=0,86$ . Kết quả này cũng tương tự như trong thử nghiệm lâm sàng pha III của Giuseppe Colucci và cộng sự, so sánh tác dụng của FOLFOX4 và

FOLFIRI trong điều trị UTĐTT giai đoạn di căn. Tỷ lệ giảm bạch cầu độ I, II tương ứng cho từng phác đồ là 35%, 32%, đôi III, IV 10% và 10% [102]. Giảm bạch cầu mức độ III, IV là một tác dụng phụ nặng nề nếu không được phát hiện và điều trị. Hiện nay không quá khó khăn trong việc kiểm soát độc tính này nếu bệnh nhân được theo dõi phát hiện kịp thời, nhờ vào tác dụng của kháng sinh và yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt.

*Giảm huyết sắc tố:* tỷ lệ giảm huyết sắc tố độ I là 24,6% độ II 6,6%, không có trường hợp nào giảm độ III, IV. Phân tích dưới nhóm tác dụng phụ giảm huyết sắc tố của hai phác đồ FOLFOX4 và FOLFIRI, kết quả tương ứng; độ I; 25,0% và 23,8%, độ II 7,5%, 4,8%. Chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ giảm huyết sắc tố giữa hai phác đồ, với  $p=0,90$ . Kết quả nghiên cứu của Giuseppe Colucci: giảm huyết sắc tố của phác đồ FOLFOX4; độ I, II là 38%, độ III, IV là 3%, phác đồ FOLFIRI; độ I,II 33%, độ III, IV 2% và khi so sánh giữa hai phác đồ sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [102]. Nguyễn Thu Hường và cộng sự nghiên cứu hiệu quả của phác đồ FOLFOX4 trên nhóm bệnh nhân UTĐTT giai đoạn IV tại bệnh viện K cho thấy độc tính gây giảm huyết sắc tố chỉ gặp ở độ I, II với tỷ lệ 3,8% [117]. Tác giả Maiello. E phân tích tổng hợp 3 nghiên cứu điều trị UTĐTT giai đoạn di căn bằng phác đồ FOLFIRI cho thấy tỷ lệ giảm huyết sắc tố từ 42-59%, trong đó độ III, IV 1-3% [101].

*Giảm tiểu cầu:* kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: giảm tiểu cầu độ I là 21,3%, độ II 14,8%, độ III 3,3%, không gặp trường hợp nào độ IV. Chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt giữa hai nhóm bệnh nhân điều trị phác đồ FOLFOX4 và FOLFIRI với  $p= 0,20$ . Thử nghiệm lâm sàng của Giuseppe Colucci cho kết quả giảm tiểu cầu độ I, II của nhóm điều trị FOLFOX4 là 42%, độ III, IV 3% và có sự khác biệt với nhóm điều trị FOLFIRI; độ I, II 15%, độ III, IV 1% ( $p< 0,0001$ ). Một nghiên cứu gộp của

Braun. M cho kết quả: tỷ lệ giảm tiểu cầu độ III, IV của nhóm bệnh nhân UTĐTT điều trị phác đồ FOLFOX4 là 2,5% [118]. Phân tích tổng hợp của Maiello. E và cộng sự cho thấy tỷ lệ giảm tiểu cầu của các bệnh nhân UTĐTT di căn điều trị phác đồ FOLFIRI từ 15-18% [101]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả các bệnh nhân giảm tiểu cầu đều hồi phục sau một thời gian ngắn tạm nghỉ hóa trị.

#### 4.3.3.2. Độc tính của hóa chất với gan, thận và tiêu hóa

*Độc tính của hóa chất trên gan:* tăng men gan là một tác dụng phụ thường gặp trong quá trình điều trị hóa chất, nhất là những trường hợp có mắc bệnh lý gan tiềm tàng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tăng men gan độ I, II, III, IV lần lượt là 54,1%, 13,1%, 3,3% và 4,9%. Khi so sánh tỷ lệ tăng men gan ở hai nhóm bệnh nhân điều trị FOLFOX4 và FOLFIRI chúng tôi không thấy sự khác biệt ( $p=0,66$ ). Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thu Hường và cộng sự cho thấy; có 30,8% tăng men gan độ I, 5,9% tăng men gan độ II, không gặp độ III, IV [117]. Kết quả này thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi. Có thể tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều có di căn gan, và chính những tổn thương nhu mô gan do di căn cũng gây nên tình trạng tăng men gan. Một số trường hợp tăng men gan độ III, IV trong nghiên cứu của chúng tôi thường do BN viêm gan vi rút B hoặc C mạn tính. Những bệnh nhân này đều đạt được ổn định, men gan trở về bình thường sau khi điều trị với các thuốc điều trị vi rút.

*Độc tính của hóa trị trên thận:* được thể hiện bằng tăng chỉ số creatinine huyết thanh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ gặp tăng creatinine độ I ở 9,8% số bệnh nhân. Tác dụng không mong muốn này gặp ở 7,3% các bệnh nhân điều trị phác đồ FOLFOX4 và 14,3% các trường hợp điều trị FOLFIRI. Khi so sánh độc tính này ở hai phân nhóm chúng tôi thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p=0,39$ ). Nghiên cứu của Ruers. T

trên nhóm bệnh nhân di căn gan được điều trị bằng ĐNSCT kết hợp hóa chất (phác đồ FOLFOX4, FOLFIRI) có 2,0% độc tính trên thận độ III, nhóm đối chứng chỉ hóa trị đơn thuần là 1,7% [13]. Kết quả của Nguyễn Thu Hường độc tính trên thận độ I là 11,8%, không gặp độ II, III, IV [117]. Các trường hợp gặp tác dụng phụ trên thận trong nghiên cứu của chúng tôi đều hồi phục sau một thời gian ngắn điều trị nội khoa.

*Tiêu chảy*: là một tác dụng không mong muốn trong điều trị hóa chất trên hệ tiêu hóa, đây là độc tính đặc trưng của hóa chất irrinotecan trong phác đồ FOLFIRI. Nghiên cứu của Maiello. E trên 287 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn di căn được điều trị bằng phác đồ FOLFIRI, kết quả cho thấy có đến 65% bệnh nhân bị tiêu chảy sau điều trị, trong đó độ III, IV là 9% [101]. Kết quả thử nghiệm lâm sàng pha III của cho thấy: tác dụng gây tiêu chảy của phác đồ FOLFIRI độ I, II là 53%, độ III, IV 10%, trong khi đó phác đồ FOLFOX4 có tỷ lệ tiêu chảy độ I, II là 41%, độ III, IV là 5% và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p= 0,0007$ ). Trong nghiên cứu của chúng tôi, tính chung cho cả nhóm nghiên cứu thì tỷ lệ tiêu chảy độ I là 16,4%, độ II 13,1%. Nhưng khi phân tích dưới nhóm, chúng tôi thấy tỷ lệ tiêu chảy độ I ở phân nhóm điều trị FOLFIRI là 47,6%, độ II 33,3%, trong khi đó ở nhóm điều trị FOLFOX4 chỉ có 2,5% độ II, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Như vậy, độc tính gây tiêu chảy của chúng tôi khá thấp, có thể do các bệnh nhân đều được dùng atropin trước khi truyền irrinotecan để dự phòng hội chứng Cholinergic gây tiêu chảy sớm. Chúng tôi cũng điều trị độc tính tiêu chảy do hóa trị ngay sau khi xảy ra bằng loperamide, do vậy không có bệnh nhân nào bị tác dụng phụ ở mức độ nặng phải trì hoãn điều trị.

#### 4.3.3.3. Độc tính của hóa chất trên hệ thần kinh và toàn thân

*Mệt mỏi và nôn*: tỷ lệ mệt mỏi độ I là 37,7%, độ II 6,6%, nôn độ I 24,6% độ II 8,2%. Chúng tôi không gặp các tác độc tính này ở độ III và IV. Khi so

sánh tỷ lệ mệt mỏi và nôn giữa hai phác đồ FOLFOX4 và FOLFIRI, chúng tôi không thấy sự khác biệt. Trong thử nghiệm lâm sàng của Ruers. T có 13,7% bệnh nhân mệt mỏi độ III và 9,8% nôn độ III và IV. Nghiên cứu của Giuseppe Colucci cho kết quả: nhóm điều trị FOLFIRI có tỷ lệ nôn 71% nhiều hơn nhóm điều trị FOLFOX4 59% với  $p = 0,009$  [13], [102]. Có thể tuổi trung bình của bệnh nhân trong thử nghiệm này cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi, nên khả năng dung nạp hóa chất kém hơn. Hơn nữa tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều được điều trị dự phòng nôn, trước và trong quá trình truyền hóa chất.

*Bệnh lý thần kinh cảm giác ngoại biên:* đây là một độc tính của hóa chất ảnh hưởng lên hệ thần kinh gây loạn cảm, dị cảm đầu chi. Các triệu chứng của bệnh có thể gây đau, ảnh hưởng đến khả năng vận động và sức khỏe, tinh thần của người bệnh và thường khởi phát do lạnh. Đây là tác dụng không mong muốn khá nặng nề được gây ra bởi một số loại hóa chất chống ung thư, trong đó oxaliplatin trong phác đồ FOLFOX4 là một hóa chất điển hình. Độc tính này có tính chất tích lũy theo liều của oxaliplatin, và đây là nguyên nhân chính giới hạn liều điều trị của thuốc. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tính chung cho cả hai phác đồ FOLFOX4 và FOLFIRI, độc tính thần kinh độ I là 31.1%, độ II là 3,3%, không có bệnh nhân nào độ III hoặc IV. Chúng tôi nhận thấy độc tính này xuất hiện với tỷ lệ cao hơn ở nhóm bệnh nhân điều trị phác đồ FOLFOX4 so với FOLFIRI với  $p < 0,00$ . Thử nghiệm lâm sàng của Giuseppe Colucci cũng cho kết quả tương tự: độc tính thần kinh gây ra bởi phác đồ FOLFOX4 cao hơn của FOLFIRI (45% so với 5% với  $p < 0,0001$ ) [102]. Một nghiên cứu gộp của Michael. S cho thấy độc tính thần kinh độ III, IV của phác đồ FOLFOX4 là 18,2% trong khi đó không bệnh nhân nào điều trị FOLFIRI gặp phải độc tính này ở độ III, IV [118].

#### ***4.3.4. Đáp ứng khối u và các yếu tố liên quan.***

Sự thay đổi kích thước u sau điều trị đánh giá trên hình ảnh cắt ngang được xem là một chỉ tiêu quan trọng để đánh giá hiệu quả điều trị bằng các phương pháp xạ trị hoặc hóa chất (chỉ tiêu đánh giá đáp ứng khối u rắn-RECIST). Tăng kích thước u phản ánh bệnh tiến triển, trong khi giảm kích thước u được cho là đáp ứng với điều trị. 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 [63], [68]. 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. Chúng tôi đánh giá đáp ứng khối u theo tiêu chuẩn của Hội diện quang quốc tế áp dụng cho đánh giá đáp ứng khối u gan sau ĐNSCT. Theo đó, mức độ đáp ứng sau điều trị được chia thành đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần dựa vào dấu hiệu tăng sinh mạch trên chụp CLVT có tiêm thuốc cản quang [87], [85], [86]. Các nghiên cứu về ĐNSCT kết hợp hóa chất trên thế giới đều đánh giá đáp ứng khối u theo tiêu chuẩn này [14], [80], [68], [98].

Sau ĐNSCT 1 tháng, chúng tôi chụp CLVT có tiêm thuốc 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 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. Luigi Solbiat và cộng sự nghiên cứu 99 bệnh nhân với thiết kế nghiên cứu tương tự như chúng tôi, sau ĐNSCT các bệnh nhân được điều trị hóa chất kết hợp phác đồ FOLFOX4 hoặc FOLFIRI. Ở thời điểm 1 tháng sau can thiệp tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 88,1%. Tỷ lệ đáp ứng của nghiên cứu này cao hơn kết quả của chúng tôi [119]. Có thể do nghiên cứu này lựa chọn các bệnh nhân có kích thước u nhỏ hơn của chúng tôi (0,8-4cm). Kích thước u là một yếu tố liên quan chặt chẽ tới đáp ứng và thời gian sống thêm và sẽ được chúng tôi phân tích ở phần sau. Kết quả nghiên cứu của Tito Livraghi cho tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 60%. Tỷ lệ này thấp hơn của chúng tôi, có thể do trong nghiên cứu này chỉ có 80% số bệnh nhân được điều trị kết hợp với hóa chất [120]. Tác giả Jung-Hye Choi nghiên cứu ĐNSCT kết hợp với hóa chất cho các bệnh nhân UTĐTT di căn gan với kích thước u 1,7-13 cm. Nghiên cứu này lựa chọn bệnh nhân có kích thước u lớn nhất lớn hơn trong nghiên cứu của chúng tôi cho tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 70,8% [71].

Chúng tôi phân tích đơn biến mối 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. Kết quả thu được từ phân tích này là: những bệnh nhân có kích thước u lớn nhất < 3cm có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cao hơn các trường hợp  $\geq 3$  cm ( $p < 0,00$ ). Các nhóm có tổng đường kính u < 5cm, 5-10cm và >10cm thì nhóm có kích thước nhỏ hơn có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cao hơn ( $p = 0,04$ ). Nhóm có số lượng u 1-3 có đáp ứng hoàn toàn cao hơn nhóm 4-5 u, và nhóm có CEA < 30 ng/ml có đáp ứng hoàn toàn cao hơn nhóm CEA  $\geq 30$  ng/ml, tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Nhiều nghiên cứu phân tích các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả của ĐNSCT kết hợp với hóa chất đã khẳng định, kích thước u là yếu tố có liên quan chặt chẽ với tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm [98], [81]. Theo tác giả Solbiati, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở nhóm có kích thước u lớn nhất < 3cm là 80,9% cao hơn có ý nghĩa so với nhóm  $\geq 3$ cm là 54,5% [119]. Nghiên cứu của Jung-Hye Choi cũng cho thấy: tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn liên quan tới kích thước của khối u [71]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, vẫn có 26,5% trường hợp không đạt đáp ứng hoàn toàn, phản ánh sự hạn chế của phương pháp điều trị. Chúng tôi nhận thấy đây là các trường hợp u có kích thước lớn 4-5cm, ở vị trí trung tâm của gan hoặc tiếp giáp với các mạch máu lớn.

#### **4.4. Kết quả lâu dài sau đốt nhiệt sóng cao tần kết hợp hóa chất toàn thân.**

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

Một trong những vấn đề đáng quan tâm khi điều trị di căn gan trong UTĐTT là tỷ lệ tái phát cao sau điều trị, kể cả đối với phẫu thuật cắt gan là phương pháp tối ưu nhất. Các báo cáo về phẫu thuật cắt gan cho thấy: tỷ lệ tái phát sau phẫu thuật di căn gan từ UTĐTT lên tới 50-70% trong vòng 2 năm đầu [121], [122]. Tỷ lệ tái phát sau ĐNSCT kết hợp với hóa chất toàn thân khác nhau trong các báo cáo: tái phát tại chỗ 1,8 - 20,9%, tái phát vị trí mới 27,6 - 66.0% [123]. Chúng tôi đánh giá tái phát trên các bệnh đã đạt đáp ứng hoàn toàn dựa vào hình ảnh chụp CLVT gan 3 thì. Kết quả từ **bảng 3.17** 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. Như vậy, tỷ lệ tái phát tại chỗ của chúng tôi tương tự như các nghiên cứu khác, nhưng tái phát chung khá cao. Điều này có thể có thể giải thích như sau: ngoài những di căn tại gan được chẩn đoán thì còn các vi di căn mà qua chẩn

hình ảnh không thể phát hiện dẫn tới tỷ lệ tái phát vị trí mới cao. Hơn nữa thời gian tiến hành nghiên cứu của chúng tôi kéo dài 57 tháng, thời gian theo dõi trung bình là 23,57 tháng, đủ điều kiện để cho các biến cố di căn, tái phát xuất hiện. Thứ ba, mặc dù các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh đánh giá đáp ứng hoàn toàn, nhưng đây chỉ là hình ảnh gián tiếp không thể phản ánh chính xác ở mức độ vi thể. Ngay cả sau phẫu thuật di căn gan, kết quả giải phẫu bệnh diện cắt âm tính ở mức độ vi thể, sau đó được hóa trị hỗ trợ thì vẫn còn một tỷ lệ tái phát tại chỗ 2-10% sau điều trị 5 năm [124], [125].

Điều chúng tôi quan tâm là tỷ lệ tái phát tại chỗ, vì nó phản trực tiếp vai trò của ĐNSCT. Hầu hết các tác giả đều thống nhất rằng: kích thước u gan là yếu tố nguy cơ của tái phát tại chỗ. Ngoài ra các yếu tố khác như vị trí u, bờ viền mở rộng sau can thiệp cũng là những yếu tố có liên quan. Nghiên cứu của Tobias F. Jakobs với tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu tương tự như chúng tôi, có tỷ lệ tái phát tại chỗ là 18% [67]. Tác giả Tanis. E so sánh tỷ lệ tái phát tại chỗ sau ĐNSCT với phẫu thuật cho kết quả 14,5% so với 7,4%. Tuy nhiên, đây không phải là so sánh ngẫu nhiên nên không biết được sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê hay không [126].

Tái phát vị trí mới tại gan và di căn ngoài gan sau ĐNSCT kết hợp hóa chất đã được đề cập trong nhiều báo cáo. Tái phát vị trí mới phản ánh sự hạn chế của điều trị hóa chất toàn thân. Mặc dù phối hợp đa hóa chất nhưng vẫn có một tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng kém với hóa trị, dẫn đến bệnh tiến triển và di căn tới vị trí mới. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 35,6% bệnh nhân có tái phát khối mới tại gan, 40,0% di căn tới cơ quan khác. Trong những trường hợp di căn xa chúng tôi thường gặp nhất là phổi, hạch ổ bụng và phúc mạc. Một nghiên cứu của Boame. N so sánh ĐNSCT đơn thuần và kết hợp ĐNSCT với hóa chất. Kết quả cho thấy nhóm kết hợp cho tỷ lệ tái phát thấp hơn, thời gian sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ dài hơn [127]. Tác giả

Tito Livraghi và cộng sự nghiên cứu 88 bệnh nhân UTĐTT được ĐNSCT kết hợp với hóa chất toàn thân. Trong số 53 bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn có 70% trường hợp có tái phát tại gan, 11% tái phát ngoài gan và 19% tái phát cả tại gan và ngoài gan [120].

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. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại các thời điểm 12, 24, 30 và 36 tháng tương ứng là 93,2%, 70%, 56% và 44,5%. Nghiên cứu của Ruers. T và cộng sự so sánh giữa ĐNSCT kết hợp với hóa chất và hóa chất đơn thuần ở bệnh nhân UTĐTT di căn gan, có tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 30 tháng của nhóm kết hợp là 61,7%, và nhóm hóa chất đơn thuần là 57,6% kết quả này cao hơn của chúng tôi. Có thể trong điều trị hóa chất toàn thân đã thêm vào kháng thể đơn dòng bevacizumab ở một số trường hợp dẫn đến làm tăng thêm hiệu quả kiểm soát bệnh. Nghiên cứu của của Luigi Solbiati trên các bệnh nhân có kích thước u nhỏ hơn của chúng tôi (0,8-4cm) cho tỷ lệ sống thêm ở thời điểm 36 tháng là 47,8% [13], [119].

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

Trong điều trị các bệnh ung thư, kết quả sống thêm lâu dài là tiêu chí quan trọng nhất để đánh giá hiệu quả của một phương pháp. Đối với UTĐTT di căn gan, phẫu thuật cắt gan vẫn là phương pháp điều trị tối ưu nhất mang lại kết quả sống thêm lâu dài cho người bệnh. Tuy nhiên, tỷ lệ bệnh nhân phù hợp với chỉ định điều trị này thấp do phần lớn các trường hợp được phát hiện bệnh ở giai đoạn di căn đã lan tràn. Chính vì vậy, điều trị hóa chất toàn thân có vai trò quan trọng trong các trường hợp này. ĐNSCT ngày càng được ứng

dụng rộng rãi ở nhiều nước trên thế giới. Việc kết hợp ĐNSCT với hóa chất làm tăng thêm thời gian sống, đã được chứng minh qua thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, ngẫu nhiên có đối chứng của hội ung thư châu Âu. Tuy nhiên, đây mới là nghiên cứu có so sánh ngẫu nhiên duy nhất cho tới thời điểm hiện nay [13], [82]. Nhiều nghiên cứu không có đối chứng khác cũng cho kết quả về thời gian sống thêm hết sức khả quan (từ 36 đến 56 tháng) tùy thuộc vào tiêu chuẩn lựa chọn đầu vào của từng nghiên cứu [10], [80], [67], [81].

Thời gian sống thêm không tiến triển phản ánh hiệu quả kiểm soát bệnh của phương pháp điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là  $14,21 \pm 1,34$  tháng. Tác giả Luigi Solbiati nghiên cứu trên 117 bệnh nhân với đường kính u lớn nhất 0,9-9,6 cm cho kết quả thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là 12 tháng [80]. Nghiên cứu của Joseph Sgouros với kích thước u lớn nhất lên tới 6,5 cm, và được chia làm 2 nhóm. Nhóm ĐNSCT trước, sau đó điều trị hóa chất có thời gian sống thêm không bệnh là 13 tháng, trong khi đó nhóm điều trị hóa chất trước cho thời gian sống thêm không bệnh 10 tháng [14]. Thời gian sống thêm không tiến triển của hai nghiên cứu trên thấp hơn của chúng tôi. Có thể do các nghiên cứu này đã lựa chọn bệnh nhân có kích thước u lớn hơn. Để đánh giá hiệu quả của ĐNSCT kết hợp với hóa chất trong việc kiểm soát sự tiến triển của bệnh, Ruers. T so sánh ngẫu nhiên thời gian sống thêm không tiến triển bệnh của hai nhóm bệnh nhân. Kết quả, thời gian sống thêm không tiến triển ở nhóm ĐNSCT kết hợp hóa chất là 16,8 tháng, trong khi đó nhóm hóa chất đơn thuần chỉ đạt 9,9 tháng ( $p=0,025$ ) [13]. Trong nghiên cứu này, phác đồ hóa chất FOLFOX4 và FOLFIRI được kết hợp thêm kháng thể đơn dòng bevacizumab ở một số bệnh nhân để tăng hiệu quả điều trị. Như vậy, kết quả thời gian sống thêm không bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nhóm kết hợp của nghiên cứu trên, nhưng cao hơn nhóm điều trị hóa chất đơn thuần mặc dù đã được đưa thêm kháng thể đơn dòng vào điều trị.

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là  $36,77 \pm 2,86$  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%. Đây là kết quả khả quan cho UTĐTT ở giai đoạn di căn không còn chỉ định phẫu thuật. Nếu như trước đây, những bệnh nhân UTĐTT di căn gan không được điều trị gì thì thời gian sống thêm toàn bộ khoảng 5-13 tháng [38], [128]. Những năm gần đây, với sự phát triển của các hóa chất mới, thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm bệnh nhân này được nâng lên đến 21,5 tháng [129]. Các nghiên cứu gần đây cho thấy: thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm bệnh nhân UTĐTT di căn gan không còn chỉ định phẫu thuật tiếp tục được tăng lên đến 37-45 tháng nhờ sự kết hợp giữa điều trị hóa chất toàn thân và các phương pháp điều trị tại chỗ [13], [130]. Thử nghiệm lâm sàng của Hội ung thư châu Âu do Ruers. T và cộng sự nghiên cứu đã phân chia ngẫu nhiên các bệnh nhân UTĐTT di căn gan không còn chỉ định phẫu thuật thành hai nhóm. Một nhóm điều trị ĐNSCT kết hợp hóa chất FOLFOX4 hoặc FOLFIRI cùng với bevacizumab và một nhóm chỉ điều trị hóa chất đơn thuần với phác đồ tương tự. Kết quả sống thêm toàn bộ trung bình của nhóm kết hợp là 45,6 tháng, trong khi đó nhóm hóa chất đơn thuần là 40,5 tháng với  $p=0,01$ . Kết quả nghiên cứu của Luigi Solbiati trên 117 bệnh nhân cho thời gian sống thêm toàn bộ là 36 tháng [119]. Như vậy kết quả của chúng tôi tương tự như của Luigi Solbiati, nhưng thấp hơn của Ruers. T. Có thể trong nghiên cứu của Ruers. T đã bổ sung thêm bevacizumab vào trong phác đồ hóa chất làm tăng thêm hiệu quả.

#### ***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: từ kết quả **bảng 3.18** 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. Các trường hợp tiến triển sớm trong nghiên cứu của chúng tôi thường gặp ở các bệnh nhân có kích thước u > 3 cm, số lượng u > 3, tổng đường kính > 5 cm, nồng độ CEA huyết thanh trên 30ng/ml, chỉ số ECOG = 1. Nghiên cứu của Axel Stang trên 88 bệnh nhân với tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu tương tự chúng tôi cũng nhận thấy: số lượng u, chỉ số CEA, kích thước u có ảnh hưởng có ý nghĩa tới thời gian không tiến triển. Ngoài ra, tác giả cũng thấy: các trường hợp đáp ứng kém với hóa trị cũng có thời gian sống thêm không tiến triển thấp hơn nhóm đáp ứng tốt. Van Tilborg nghiên cứu các yếu tố tiên lượng ảnh hưởng tới kết quả sống thêm ở bệnh nhân UTĐTT di căn gan được điều trị bằng ĐNSCT kết hợp với hóa chất cho thấy: số lượng, kích thước và vị trí di căn có ảnh hưởng tới thời gian sống thêm không tiến triển bệnh [10], [68].

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. Theo Eren Berber, các yếu tố kích thước u lớn hơn hoặc nhỏ hơn 3 cm, nồng độ CEA lớn hơn hoặc nhỏ hơn 200 ng/ml, ảnh hưởng có ý nghĩa tới thời gian sống thêm toàn bộ (34 tháng so với 16 tháng với  $p=0,01$ ). Tác giả Axel Stang cũng nhận thấy kích thước, số lượng và nồng độ CEA là các yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa tới thời gian sống thêm [68], [98]. Kết quả phân tích đơn biến trong nghiên cứu của Waleed Shady cho thấy: kích thước u lớn hơn 3 cm, CEA > 30ng/ml, là các yếu tố liên quan tới thời gian sống thêm toàn bộ có ý nghĩa. Nhưng khi tác giả phân tích đa biến thì chỉ có yếu tố kích thước u là ảnh hưởng có ý nghĩa tới thời gian sống thêm toàn bộ [81]. Nghiên cứu của Van Tilborg cho thấy ngoài các yếu tố

kích thước và số lượng u, vị trí khối u tại trung tâm của gan cũng là một yếu tố có ảnh hưởng xấu tới thời gian sống thêm [10]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự, kết quả phân tích đơn biến từ **bảng 3.19** cho thấy: các yếu tố kích thước, số lượng, chỉ số CEA liên quan có ý nghĩa tới thời gian sống thêm toàn bộ. Những bệnh nhân có số lượng 1-3 u có thời gian sống thêm toàn bộ trung bình 41,56 tháng, trong khi đó nhóm có số lượng 4-5 u là 24,40 tháng với  $p < 0,001$ . Nhóm có kích thước u lớn nhất  $< 3\text{cm}$  so với nhóm  $\geq 3\text{cm}$  là 43,26 tháng so với 27,96 tháng ( $p = 0,02$ ). 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 **bảng 3.20**: 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  $u < 3\text{cm}$  và có tổng số di căn  $\leq 3$ , 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 DNSCT 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. Chúng tôi nhận thấy, cần thiết tiếp tục nghiên cứu về vấn đề này với các nghiên cứu có cỡ mẫu lớn hơn, ngẫu nhiên có đối chứng, đa trung tâm để chứng minh hiệu quả thực tế của phương pháp này trong điều trị di căn gan trong UTĐTT ở nước ta hiện nay.



## 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 tỉ 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% theo tiêu chuẩn của hội diện quang can thiệp quốc tế.

+ 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:  $36,77 \pm 2,86$  tháng.

+ Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình:  $14,21 \pm 1,34$  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 Phương pháp có độ an toàn cao, tỷ lệ tai biến thấp.**

+ 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 ở tuần thứ 2 sau can thiệp.

+ 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.

## **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN**

1. Nguyễn Việt Long, Mai Hồng Bằng, Nguyễn Tiến Thịnh (2016). Kết quả bước đầu điều trị ung thư đại trực tràng di căn gan bằng đốt nhiệt sóng cao tần, *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, Tập 11- Số đặc biệt, 20-26.
2. Nguyễn Việt Long, Mai Hồng Bằng, Nguyễn Tiến Thịnh, Thái Doãn Kỳ (2016). Kết quả bước đầu điều trị ung thư gan thứ phát bằng đốt nhiệt sóng cao tần kết hợp hóa chất toàn thân, *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, Hội nghị khoa học chuyên đề ung thư gan toàn quốc lần thứ nhất, 69-71.
3. Nguyễn Việt Long, Mai Hồng Bằng, Nguyễn Tiến Thịnh, Nguyễn Thị Minh Phương, Thái Doãn Kỳ, Phạm Quang Tập, Nguyễn Thị Phương Thảo, Phạm Văn Hiệu (2017). Kết quả điều trị bằng đốt nhiệt sóng cao tần kết hợp hóa chất toàn thân cho bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn gan, *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, Hội nghị khoa học ung thư Việt Nam-Hoa Kỳ, Tập 12- Số đặc biệt, 1-6.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. GLOBOCAN (2012) [online] Available at, <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx>.
2. Nguyễn Bá Đức, Bùi Diệu và Trần Văn Thuận (2010). Tình hình mắc ung thư tại Việt Nam qua số liệu 6 vùng ghi nhận giai đoạn 2004-2008. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 1, 73-80.
3. Manfredi. S, Lepage C, Hatem. C et al (2006). Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*, 244 (2), 254-259.
4. Milburn Jessup, Lamar S, McGinis Glenn D et al (1996). The National Cancer Data Base. Report on colon cancer. *Cancer* 1996;78:918–26.
5. Leporrier. J, Maurel. J, Chiche. L et al (2006). A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*, 93 (4), 465-474.
6. Wade. T. P, Virgo. K. S, Li. M. J et al (1996). Outcomes after detection of metastatic carcinoma of the colon and rectum in a national hospital system. *J Am Coll Surg*, 182 (4), 353-361.
7. NCCN Guidelines Version 1.2017 Colon Cancer [online] Available at, <https://www.nccn.org/patients/default.aspx>.
8. Kopetz. S, Chang. G. J, Overman. M. J et al (2009). Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol*, 27 (22), 3677-3683.
9. Goldberg. R. M (2006). Therapy for metastatic colorectal cancer. *Oncologist*, 11 (9), 981-987.

10. Van Tilborg. A. A, Meijerink. M. R, Sietses. C et al (2011). Long-term results of radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases: a potentially curative intervention. *Br J Radiol*, 84 (1002), 556-565.
11. Minami. Y and Kudo. M (2013). Radiofrequency ablation of liver metastases from colorectal cancer: a literature review. *Gut Liver*, 7 (1), 1-6.
12. Konopke. R, Roth. J, and Volk. A (2012). Colorectal liver metastases: an update on palliative treatment options. *J Gastrointestin Liver Dis*, 21 (1), 83-91.
13. Ruers. T, Punt. C. J. A, Coevorden. F. van et al (2015). Radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM): Long-term survival results of a randomised phase II study of the EORTC-NCRI CCSG-ALM Intergroup 40004 (CLOCC). *Annals of Oncology*, 26 (suppl 4), iv114-iv115.
14. Sgouros. J, Cast. J, Garadi. K. K et al (2011). Chemotherapy plus percutaneous radiofrequency ablation in patients with inoperable colorectal liver metastases. *World J Gastrointest Oncol*, 3 (4), 60-66.
15. Govaert. K. M, Kessel. C. S. van, Lolkema. M et al (2012). Does Radiofrequency Ablation Add to Chemotherapy for Unresectable Liver Metastases? *Curr Colorectal Cancer Rep*, 8 (2), 130-137.
16. Bailey. C. E, Hu. C. Y, You. Y. N et al (2015). Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surg*, 150 (1), 17-22.

17. Lê Hoàng Minh, Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh và cộng sự (2016). Kết quả ghi nhận ung thư quần thể Thành Phố Hồ Chí Minh năm 2014. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 3 (Dịch tễ và chương trình phòng chống Ung thư), 13-21.
18. Steven K. Libutti, Leonard B. Saltz and Willett. C. G (2011). Cancer of the Colon. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9th Edition, Lippincott Williams & Wilkins pp 1-86.
19. Sandra Van Schaeybroeck, Mark Lawler, Brian Johnston et al (2014). Colorectal Cancer. abeloff's clinical oncology, Fifth edition, Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia.
20. Shivdasani. R. A (2011). Molecular Biology of Colorectal Cancer . DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9th Edition, Lippincott Williams & Wilkins pp 1-26.
21. Andy J. Minn and Massagué. J (2011). Invasion and Metastasis. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9th Edition, Lippincott Williams & Wilkins pp 1-30.
22. Đỗ Xuân Hợp (1977). Đại tràng, trực tràng. Giải phẫu bụng, Nhà xuất bản Y học, tr 206-253.
23. Erinn B. Rankin, Janine Erler and Giaccia. A, J (2014). The Cellular Microenvironment and Metastases. abeloff's clinical oncology, Fifth edition, Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia.
24. Nguyễn Văn Hiếu (2015). Ung thư trực tràng. Nhà xuất bản Y Học.
25. Gianluca Pellino, Guido Sciaudone, Giuseppe Candilio et al (2014). Endoscopic Detection and Surgical Treatment of Colorectal Cancer in Octogenarians. *Journal of Gerontology & Geriatric Research*, 03 (02).

26. Hiroyuki Kato, Teruhiko Sakamoto, Hiroko Otsuka et al (2012). *Endoscopic Diagnosis and Treatment for Colorectal Cancer. Colorectal Cancer – From Prevention to Patient Care, Publisher InTech, 2012: p.p 327 - 347, Tokyo Japan.*
27. Nishihara. R, Wu. K, Lochhead. P et al (2013). Long-Term Colorectal-Cancer Incidence and Mortality after Lower Endoscopy. *New England Journal of Medicine*, 369 (12), 1095-1105.
28. Mainenti. P. P, Romano. F, Pizzuti. L et al (2015). Non-invasive diagnostic imaging of colorectal liver metastases. *World Journal of Radiology*, 7 (7), 157-169.
29. Karen M. Horton, Ross A. Abrams and Fishman. E. K (2000). Spiral CT of colon cancer: imaging features and role in management. *RadioGraphics*, 20 (2), 419-430.
30. Lorenzo Cappussotti (2011). Diagnosis and Staging, *Surgical Treatment of Colorectal Liver Metastase*, Springer-Verlag Italia, 7-26. 2, 7-26.
31. Shigeyoshi Kijima, Takahiro Sasaki, Koichi Nagata et al(2014). Preoperative evaluation of colorectal cancer using CT colonography, MRI, and PET/CT. *World J Gastroenterol*, 20 (45), 16964-16975.
32. Niekel. M. C, Bipat. S and Stoker. J (2010). Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*, 257 (3), 674-684.
33. Gade. M, Kubik. M, Fisker. R. V et al (2015). Diagnostic value of (18)F-FDG PET/CT as first choice in the detection of recurrent colorectal cancer due to rising CEA. *Cancer Imaging*, 15, 11.



34. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN et al (2012). Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol.* 4, 283-301.,
35. Cappussotti. L (2011). Evolution of Resestability Criteria, Surgical Treatment of Colorectal Liver Metastase, Springer-Verlag Italia, 7-26.
36. Baltatzis. M, Chan. A. K, Jegatheeswaran. S et al (2016). Colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: Systematic review of reports comparing synchronous surgery with sequential bowel-first or liver-first approaches. *Eur J Surg Oncol*, 42 (2), 159-165.
37. Lykoudis. P. M, O'Reilly. D, Nastos. K et al (2014). Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *Br J Surg*, 101 (6), 605-612.
38. Bengmark. S and Hafstrom. L (1969). The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. *Cancer*, 23 (1), 198-202.
39. Yazdi. M. H, Faramarzi. M. A, Nikfar. S et al (2015). A Comprehensive Review of Clinical Trials on EGFR Inhibitors Such as Cetuximab and Panitumumab as Monotherapy and in Combination for Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Avicenna J Med Biotechnol*, 7 (4), 134-144.
40. Seymour. M. T, Maughan. T. S, Ledermann. J. A et al (2007). Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial. *Lancet*, 370 (9582), 143-152.
41. Koopman. M, N. Antonini. N. F, Douma. J et al (2007). Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet*, 370 (9582), 135-142.

42. Douillard. J. Y, Cunningham. D, Roth. A. D et al (2000). Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*, 355 (9209), 1041-1047.
43. Mack. M. G, Straub. R, Eichler. K et al (2001). Percutaneous MR imaging-guided laser-induced thermotherapy of hepatic metastases. *Abdom Imaging*, 26 (4), 369-374.
44. Helmberger. T. K, Roth. U and Empen. K (2002). Massive air embolism during interventional laser therapy of the liver: successful resuscitation without chest compression. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 25 (4), 335-336.
45. Eickmeyer. F, Schwarzmaier. H. J, Muller. F. P et al (2008). Survival after laser-induced interstitial thermotherapy of colorectal liver metastases-a comparison of first clinical experiences with current therapy results. *Rofo*, 180 (1), 35-41.
46. Liang. P, Dong B. W, Yu X. L et al (2006). Evaluation of long-term therapeutic effects of ultrasound-guided percutaneous microwave ablation of liver metastases. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 86 (12), 806-810.
47. Shono. Y, Tabuse. K, Tsuji. T et al (2002). Microwave coagulation therapy for unresectable colorectal metastatic liver tumor. *Gan To Kagaku Ryoho*, 29 (6), 856-859.
48. Chen. Y. Y, Perera. D. S, Yan. T. D et al (2006). Applying Fong's CRS liver score in patients with colorectal liver metastases treated by cryotherapy. *Asian J Surg*, 29 (4), 238-241.
49. Illing. R. O, Kennedy. J. Wu. E. F et al (2005). The safety and feasibility of extracorporeal high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of liver and kidney tumours in a Western population. *Br J Cancer*, 93 (8), 890-895.

50. Giovannini. M (2002). Percutaneous alcohol ablation for liver metastasis. *Semin Oncol*, 29 (2), 192-195.
51. Mai Hồng Bằng (2016). Điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp tiêm ethanol qua da dưới hướng dẫn của siêu âm. Điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng các phương pháp can thiệp qua da. Nhà xuất bản Y học, 245-315.
52. Taylor. I, Bennett. R and Sherriff. S (1978). The blood supply of colorectal liver metastases. *Br J Cancer*, 38 (6), 749-756.
53. Scorsetti. M, Clerici. E and Comito. T (2014). Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Gastrointest Oncol*, 5 (3), 190-197.
54. Sharma. D. N, Thulkar. S, Sharma. S et al (2013). High-dose-rate interstitial brachytherapy for liver metastases: first study from India. *J Contemp Brachytherapy*, 5 (2), 70-75.
55. Mai Hồng Bằng (2016). Điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp đốt nhiệt sóng cao tần dưới hướng dẫn của siêu âm. Điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng các phương pháp can thiệp qua da. Nhà xuất bản Y học, 375-426.
56. Muneeb Ahmed and Nahum Golberg (2004). Radiofrequency Tissue Ablation: Principles and Techniques. Radiofrequency Ablation for Cancer, Springer, New York 1-31.
57. Curley. S. A (2001). Radiofrequency Ablation of Malignant Liver Tumors. *The Oncologist* 2001;6:14-23.
58. Mulier. S, Miao. Y, Mulier. P et al (2005). Electrodes and multiple electrode systems for radiofrequency ablation: a proposal for updated terminology. *Eur Radiol*, 15 (4), 798-808.
59. Haemmerich. D, Lee. F. T, Schutt. D. J. et al (2005). Large-volume radiofrequency ablation of ex vivo bovine liver with multiple cooled cluster electrodes. *Radiology*, 234 (2), 563-568.

60. Valleylab™ RF Ablation System with Cool-tip™ Technology (2009). Valleylab RF Ablation Switching Controller with Cool-tip Technology tissue verification testing protocol [Online] Available at, <http://medtronic.com/convidien/en-us/produits/ablation-systems>.
61. Đào Việt Hằng và Đào Văn Long (2016). So sánh kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp đốt sóng cao tần với hai hệ thống kim chùm LeVein và Cooltip. *Tạp chí Y dược lâm sàng 108*, Số đặc biệt 11/2016: 173-9.
62. Cool-tip RF Ablation System E Series-Bio Medi Centre [Online] Available at, <http://biomedicentre.com/cooltip.html>.
63. Kim. K. H, Yoon. Y. S, Yu. C. S et al (2011). Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases. *J Korean Surg Soc*, 81 (1), 25-34.
64. Ruers. T. J, Joosten. J. J, Wiering. B et al (2007). Comparison between local ablative therapy and chemotherapy for non-resectable colorectal liver metastases: a prospective study. *Ann Surg Oncol*, 14 (3), 1161-1169.
65. National Institute for Health and Care Excellence (2009), Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases, Interventional procedures guidance [Online] Available at, <https://www.nice.org.uk/guidance/.../radiofrequency-ablation-for-colorectal-liver-metastases>.
66. Gillams. A. R and Lees. W. R (2005). Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Abdom Imaging*, 30 (4), 419-426.
67. Jakobs. T. F, Hoffmann. R. T, Trumm. C et al (2006). Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: mid-term results in 68 patients. *Anticancer Res*, 26 (1b), 671-680.

68. Stang. A, Oldhafer. K. J, Weilert. H et al (2014). Selection criteria for radiofrequency ablation for colorectal liver metastases in the era of effective systemic therapy: a clinical score based proposal. *BMC Cancer*, 14, 500.
69. Mark S. Roh (2004). Deciding When to Use Resection or Radiofrequency Ablation in the Treatment of Hepatic Malignancies. *Radiofrequency Ablation for Cancer*, Springer, New York pp 47-67.
70. Kenneth K Tanabe and Choti. M. A (2004). Radiofrequency Ablation of Colon and Rectal Carcinoma Liver Metastases. *Radiofrequency Ablation for Cancer*, Springer, New York pp 31-47.
71. Jung-Hye Choi, Myung-Ju Ahn, Hyunchul Rhim et al(2004). Radiofrequency Ablation for Metastatic Hepatic Tumor in Colorectal Carcinoma. *Cancer Research and Treatment* 2004;36(2):128-131
72. Mai Hồng Bằng (2016). Kỹ thuật và kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp tiêu hủy tại chỗ qua da. Điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng các phương pháp can thiệp qua da. Nhà xuất bản Y học, 375-426.
73. Courtney L. Scaife and Curley. S. A (2003). Complication, local recurrence, and survival rates after radiofrequency ablation for hepatic malignancies. *Surg Oncol Clin N Am*, (243-255).
74. Mulier. S, Mulier. P, Ni. Y et al (2002). Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg*, 89 (10), 1206-1222.
75. Blazer. D. G, Kishi. Y, Maru. D. M et al (2008). Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*, 26 (33), 5344-5351.

76. Adam. R, Wicherts. D. A, Haas. R. J et al (2008). Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? *J Clin Oncol*, 26 (10), 1635-1641.
77. Stang. A, Fischbach. R, Teichmann. W et al (2009). A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Cancer*, 45 (10), 1748-1756.
78. Knudsen. A. R, Kannerup. A. S, Mortensen. F. V et al (2009). Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy. *Acta Radiol*, 50 (7), 716-721.
79. Siperstein. A. E, Berber. E, Ballem. N et al (2007). Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. *Ann Surg*, 246 (4), 559-565.
80. Luigi Solbiati, Tito Livraghi, Nahum Goldberg. S et al (2001). Percutaneous Radio-frequency Ablation of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer: Long-term Results in 117 Patients, *Radiology*, Published online. *Radiology*.
81. Shady. W, Petre. E. N, Gonen. M et al (2016). Percutaneous Radiofrequency Ablation of Colorectal Cancer Liver Metastases: Factors Affecting Outcomes A 10-year Experience at a Single Center. *Radiology*, 278 (2), 601-611.
82. Ruers. T, Van Coevorden. F, Punt. C. J et al (2017). Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Natl Cancer Inst*, 109 (9).
83. Wong. S. L, Mangu. P. B, Choti. M. A et al (2010). American Society of Clinical Oncology 2009 clinical evidence review on radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 28 (3), 493-508.

84. Mi-hyun Park, Hyunchul Rhim, Young-sun Kim et al (2008). Spectrum of CT Findings after Radio-frequency Ablation of Hepatic Tumors. *RadioGraphics*.
85. Fernanda D. Gonzalez-Guindalini, Marcos P. F. Botelho, Carla B. Harmath et al (2013). Assessment of Liver Tumor Response to Therapy: Role of Quantitative Imaging. *RadioGraphics*.
86. Goldberg. S. N, Grassi. C. J, Cardella. J. F et al (2009). Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria. *J Vasc Interv Radiol*, 20 (7 Suppl), S377-390.
87. Haesun Choi, Evelyne M. Loyer, Ronelle A. DuBrow et al (2001). Radio-frequency Ablation of Liver Tumors: Assessment of Therapeutic Response and Complications. *RadioGraphics*.
88. Ahmed. M, Solbiati. L, Brace. C. L et al (2014). Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria--a 10-year update. *Radiology*, 273 (1), 241-260.
89. Eisenhauer. E. A, Therasse. P, Bogaerts. J et al (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 45 (2), 228-247.
90. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG), Questionnaire Supplement to the Study Data Tabulation Model Implementation Guide for Human Clinical Trials [Online] Available at, <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>.
91. NCCN Guidelines Version 1.2017 Adult cancer Pain [online] Available at, <https://www.nccn.org/patients/default.aspx>.
92. WHO Toxicity Grades, Cancer Therapy Evaluation Program Common Toxicity Criteria Version 2.0. 1998 [Online] Available at, [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/.../ctcv20\\_4-30-992.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/.../ctcv20_4-30-992.pdf)

93. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2009, U.S Department of Health and Human Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute [Online] Available at, <https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic.../ctc.htm>
94. Nguyễn Xuân Hùng và Trịnh Hồng Sơn (2001). Kết quả điều trị ung thư đại tràng tại bệnh viện Việt Đức (1994-1998), Kỷ yếu công trình nghiên cứu khoa học, Bộ Y tế, bệnh viện Việt Đức, tập II, tr. 166-171.
95. Lê Đình Roanh, Hoàng Văn Kỳ và Ngô Thu Thoa (1999). Nghiên cứu hình thái học ung thư đại trực tràng gặp tại bệnh viện K Hà Nội (1994-1999), *Tạp chí Thông tin y dược*, Số 11, tr. 66-70.
96. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, Colon and Rectum 2014 [Online] Available at, <http://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>,
97. Huỳnh Quyết Thắng (2009). Điều trị ung thư đại tràng giai đoạn II-III tại bệnh viện ung bướu Cần Thơ, *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, số 1.2009, tr. 177-186.
98. Berber. E, Pelley. R and Siperstein, A. E (2005). Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: a prospective study. *J Clin Oncol*, 23 (7), 1358-1364.
99. Sheth. K. R and Clary. B. M (2005). Management of hepatic metastases from colorectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg*, 18 (3), 215-223.
100. Kobayashi. H, Mochizuki. H, Sugihara. K et al (2007). Characteristics of recurrence and surveillance tools after curative resection for colorectal cancer: a multicenter study. *Surgery*, 141 (1), 67-75.
101. Maiello. E, Gebbia. V, Giuliani. F et al (2005). FOLFIRI regimen in advanced colorectal cancer: the experience of the Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale (GOIM). *Ann Oncol*, 16 Suppl 4, iv 56-60.



102. Colucci. G, Gebbia. V, Paoletti. G et al (2005). Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol*, 23 (22), 4866-4875.
103. Levy. M (2012). Follow up and recurrent of colonrectal cancer, Colonrectal cancer – From prevention to patient care, pp 363- 374, Selection of our books indexed in the Book Citation Index in Web of Science™ Core Collection (BKCI).
104. Khatri. V. P, Petrelli. N. J and Belghiti. J (2005). Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol*, 23 (33), 8490-8499.
105. Clark. M. E and Smith. R. R (2014). Liver-directed therapies in metastatic colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*, 5 (5), 374-387.
106. McGahan. J. P, Loh. S, Boschini. F, J et al (2010). Maximizing parameters for tissue ablation by using an internally cooled electrode. *Radiology*, 256 (2), 397-405.
107. Rathke. H, Hamm. B, Guttler. F et al (2014). Comparison of four radiofrequency ablation systems at two target volumes in an ex vivo bovine liver model. *Diagn Interv Radiol*, 20 (3), 251-258.
108. Chen. L, Sun. J and Yang. X (2016). Radiofrequency ablation-combined multimodel therapies for hepatocellular carcinoma: Current status. *Cancer Lett*, 370 (1), 78-84.
109. Ng. K. K, Lam. C. M, Poon. R. T et al (2005). Porcine liver: morphologic characteristics and cell viability at experimental radiofrequency ablation with internally cooled electrodes. *Radiology*, 235 (2), 478-486.

110. Nupur Chakravorty, Shweta Jaiswal, Devashish Chakravarty et al (2006). Anaesthetic management of Radiofrequency tumor ablation: Our experience, *Indian J. Anaesth.* 2006; 50 (2) : 123 - 127.
111. NCCN Guidelines Version 1.2017 Rectal Cancer [online] Available at, <https://www.nccn.org/patients/default.aspx>.
112. Schmoll. H. J, Van Cutsem. E, Stein. A et al (2012). ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol*, 23 (10), 2479-2516.
113. Lê Thị My và Ngô Lê Lâm (2016). Đánh giá hiệu quả đốt sóng cao tần có bơm dịch màng phổi và dịch ổ bụng nhân tạo trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan. *Tạp chí y dược lâm sàng 108*, tr 198-203.
114. Khong. K, Nguyen. H, Li. C. S et al (2014). Percutaneous Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma against the Diaphragm: Is Artificial Ascites Necessary? *Open Journal of Radiology*, 04 (01), 32-43.
115. Cizginer. S, Tatli. S, Hurwitz. S et al (2011). Biochemical and hematologic changes after percutaneous radiofrequency ablation of liver tumors: experience in 83 procedures. *J Vasc Interv Radiol*, 22 (4), 471-478.
116. Berber. E and Siperstein. A. E (2007). Perioperative outcome after laparoscopic radiofrequency ablation of liver tumors: an analysis of 521 cases. *Surg Endosc*, 21 (4), 613-618.
117. Nguyễn Thu Hường, Lê Văn Quảng và Nguyễn Tuyết Mai (2009). Đánh giá hiệu quả của phác đồ FOLFOX4 trong điều trị ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn tại bệnh viện K từ 01/2006 đến 06/2008. *Y học thực hành* (664), số 6/2009, tr 58-62.

118. Braun. M. S and Seymour. M. T (2011). Balancing the efficacy and toxicity of chemotherapy in colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol*, 3 (1), 43-52.
119. Luigi Solbiati, Muneeb Ahmed, Luca Cova et al (2012). Small Liver Colorectal Metastases Treated with Percutaneous Radiofrequency Ablation: Local Response Rate and Long-term Survival with Up to 10-year Follow-up. *Radiology*: Volume 265: Number 3.
120. Livraghi. T, Solbiati. L, Meloni. F et al (2003). Percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases in potential candidates for resection: the "test-of-time approach". *Cancer*, 97 (12), 3027-3035.
121. Chan. K. M, Wu. T. H, Cheng. C. H et al (2014). Prognostic significance of the number of tumors and aggressive surgical approach in colorectal cancer hepatic metastasis. *World J Surg Oncol*, 12, 155.
122. Park. M. S, Yi. N. Son. S. Y et al (2014). Histopathologic factors affecting tumor recurrence after hepatic resection in colorectal liver metastases. *Ann Surg Treat Res*, 87 (1), 14-21.
123. Khatri. V. P and McGahan. J (2004). Non-resection approaches for colorectal liver metastases. *Surg Clin North Am*, 84 (2), 587-606.
124. Homayounfar. K, Bleckmann. A, Conradi. L. C et al (2013). Metastatic recurrence after complete resection of colorectal liver metastases: impact of surgery and chemotherapy on survival. *Int J Colorectal Dis*, 28 (7), 1009-1017.
125. Abdalla. E. K, J. N. Vauthey. J. N, Ellis. L. M et al (2004). Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg*, 239 (6), 818-825.

126. Tanis. E, Nordlinger. B, Mauer. M et al (2014). Local recurrence rates after radiofrequency ablation or resection of colorectal liver metastases. Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer #40004 and #40983. *Eur J Cancer*, 50 (5), 912-919.
127. Boame. N, Gresham. G, Jonker. D et al (2014). Use of chemotherapy and radiofrequency ablation to treat colorectal cancer metastases: a retrospective review of The Ottawa Hospital Cancer Centre over 7 years. *Curr Oncol*, 21 (4), e557-563.
128. Luna-Perez. P, Rodriguez-Coria. D. F, Arroyo. B et al (1998). The natural history of liver metastases from colorectal cancer. *Arch Med Res*, 29 (4), 319-324.
129. Rothbarth. J and Velde C. J. (2005). Treatment of liver metastases of colorectal cancer. *Ann Oncol*, 16 Suppl 2, ii144-149.
130. Zhao. J, Shi. L, Ji. M et al (2017). The combination of systemic chemotherapy and local treatment may improve the survival of patients with unresectable metastatic colorectal cancer. *Mol Clin Oncol*, 6 (6), 856-860.

## PHIẾU THEO DÕI

### ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG DI CĂN GAN BẰNG ĐÓT NHIỆT SÓNG CAO TẦN KẾT HỢP VỚI HÓA CHẤT TOÀN THÂN

Số:

- Họ tên bệnh nhân: Năm sinh:  Nam  Nữ
- Nghề nghiệp:
- Địa chỉ:
- Điện thoại: NR DD:
- Thời gian phát hiện bệnh:
- Chẩn đoán lâm sàng trước phẫu thuật
- Chẩn đoán sau phẫu thuật:
- Chẩn đoán giai đoạn: p T N M
- Chẩn đoán MBH
- **Chẩn đoán bệnh hiện tại (tại thời điểm điều trị RFA kết hợp HC)**
  - + Thời điểm chẩn đoán: Ngày tháng năm
  - + Chẩn đoán lâm sàng:
  - + Chẩn đoán MBH:( kết quả sinh thiết tổn thương gan)
  - + Số lượng u gan:
  - + Vị trí u gan:
  - + Kích thước u gan:
- **Điều trị RFA kết hợp HC**
  - + Số lần đốt:
  - + Thời gian đốt:
  - + Số Kim đốt:
  - + Nhiệt độ đầu kim:
  - + Phác đồ hóa chất:

+ Số chu kỳ:

+ Đáp ứng sau RFA:

+ Thời gian tái phát:

+ Vị trí tái phát: Tại chỗ      tại gan      ngoài gan

+ Thời gian sống:

- Hiện còn sống:

- Tử vong      ngày      tháng      năm

- Nguyên nhân tử vong:

• Bệnh kết hợp

Bệnh tim mạch      Có       Không     

Bệnh chuyển hóa      Có       Không     

Bệnh về tiêu hóa      Có       Không       Viêm ĐT  Polyp

• Các phương pháp điều trị từ khi chẩn đoán ban đầu đến hiện tại

+ Phẫu thuật:

- Phương pháp phẫu thuật:

- Kết quả phẫu thuật:

+ Hóa chất:

- Tân bổ trợ: Có       Không     

- Bổ trợ: Có       Không     

- Hóa xạ trị kết hợp:

- Phác đồ:

- Số chu kỳ:

+ Tia xạ:

- Tiền phẫu

- Hậu phẫu

## I. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG

Đau HSP	
Mệt mỏi	
Chán ăn	
Sút cân	
RLTH	
Đau đầu	
Sốt	
Đi ngoài ra máu	
Rối loạn tiêu hóa	

## ECOG:

Gan to	
Đau bụng	
THBH	
Vàng da	
Sờ thấy u	
Dấu hiệu TKKT	

## II. TRIỆU CHỨNG CẬN LÂM SÀNG

HC-HST	BC-N%	TC	Ure	Ureatinine	Glucose

SGOT	SGPT	Bilirubin-TP	Protide	Albumin	A/G	CEA

Siêu âm ổ bụng

Số lượng u	1	2	3	4	5
Vị trí U					
Kích thước u					
Tính chất âm					
Tăng sinh mạch					

## CT scan

Số lượng u	1	2	3	4	5
Vị trí U					
Kích thước u					
Tính chất ngấm thuốc					
Tăng sinh mạch					

**Xquang tim phổi :**

**CT Scan ngực :**

### III. Điều trị ĐNSCT+ HC

#### 1.Thông số kỹ thuật ĐNSCT

Số u tiên hành	Vị trí u	Kích thước u	Kim điện cực sử dụng	Chế độ đốt	Thời gian đốt	Nhiệt độ đầu kim điện cực/ nhiệt độ mô u	Khác

- Đánh giá mức độ hoại tử tức thì trên siêu âm
  - Vị trí đầu điện cực
  - sự mở rộng của tín hiệu tăng âm.
  - U gan sau ĐNSCT



## 2. Theo dõi sau DNSCT

### a) Tai biến biến chứng do phương pháp vô cảm

Dị ứng thuốc, suy hô hấp, hạ huyết áp, trụ tim mạch, viêm phổi hút..vv

Dị ứng thuốc	Suy hô hấp	Hạ huyết áp	Trụ tim mạch	Khác

### b) Tai biến biến chứng do chọc kim

Chảy máu trong ổ bụng	tràn dịch	tràn khí	tràn máu màng phổi	tô m,u trong gan	áp xe gan	tổn thương túi mật và ống mật chủ	thủng ruột	viêm phúc mạc	Gieo rắc tế bào ung thư

### c) Tai biến và biến chứng do đốt nhiệt cao tần

#### -Hội chứng sau DNSCT

STT	Triệu chứng	Mức độ	Thời gian	Đặc điểm khác
1	Đau vùng gan			
2	Đau lan lên vai P			
3	Sốt			
4	Nôn			
5	Đau đầu			
6	Khác			

**- Các biến chứng khác**

hoại tử túi mật	Hoại tử rột	thận	cơ hoành	Bỏng da vị trí điện cực	Rối loạn nhịp tim	Khác

**- Thay đổi xét nghiệm sau DNSCT**

<b>GOT/GPT</b>	<b>Bilirubin TP/TT</b>	<b>Protide TP</b>	<b>ure</b>	<b>Creatinin</b>	<b>CEA</b>

**Tác dụng phụ của điều trị hóa chất**

<b>Độc tính</b>		<b>Độ 0</b>	<b>Độ I</b>	<b>Độ II</b>	<b>Độ III</b>	<b>Độ IV</b>
<b>Hệ tạo huyết</b>	Bạch cầu					
	Tiểu cầu					
	Huyết sắc tố					
<b>Gan thận</b>	Creatinin (mmol/l)					
	Transaminase (SGOT/SGPT)					
<b>Da, niêm mạc, hệ tiêu hóa</b>	Buồn nôn					
	Nôn					
	Ỉa chảy					
	Đau bụng					
	Viêm miệng					
	Xạm da					
<b>Mệt mỏi</b>						

**VI. Theo dõi sau điều trị thời điểm tháng**

1. Lâm sàng

ECOG:

.....  
.....

2. XN máu

HC	BC,%N	HST	TC	Creatinin	Ure	Glucose	Glucose

SGOT/SGPT	Bili-TP	Protide TP	Albumin	A/G	CEA

**3. Chẩn đoán hình ảnh**

Siêu âm ổ bụng

Số lượng u	1	2	3	4	5
Vị trí U					
Kích thước u					
Tính chất âm					
Tăng sinh mạch					

**CT scan**

Số lượng u	1	2	3	4	5
Vị trí U					
Kích thước u					
Tính chất ngấm thuốc					
Tăng sinh mạch					

**Xquang tim phổi :**

**CT Scan ngực :**

**CT Scan/MRI não**

- Kết luận chẩn đoán hình ảnh: (tái phát tại chỗ, tái phát vị trí mới tại gan, tái phát ngoài gan)

.....  
.....

\* Nội soi tiêu hóa

**4. Kết luận :**

- Tổng trạng chung.....
- Tình trạng u gan sau điều trị ổn định  Tái phát  U mới
- Tình trạng di căn, lan tràn ung thư:  
vị trí :
- Tiên lượng

**5. Kế hoạch điều trị tiếp**

**Chủ nhiệm bộ môn**

**Nghiên cứu sinh**

**Nguyễn Việt Long**

## DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

STT	Họ Và Tên	Giới	Tuổi	Số hồ sơ
1	Nguyễn Q	Nam	45	32 - 2012
2	Cao Thọ H	Nam	53	1602 - 2013
3	Đỗ Thị Th	Nữ	53	1437 - 2014
4	Vũ Văn Th	Nam	49	2750 - 2013
5	Lại Xuân Đ	Nam	57	917 - 2013
6	Hoàng Thiên V	Nam	57	22073 - 2014
7	Nguyễn Ngọc L	Nam	48	1246 - 2013
8	Nguyễn Văn B	Nam	48	990 - 2013
9	Vũ Thị H	Nữ	64	1055 - 2015
10	Nguyễn Đình N	Nam	59	39421 - 2014
11	Nguyễn Thị Th	Nữ	35	1111 - 2015
12	Bùi Trần D	Nam	54	1360 - 2014
13	Vũ Văn D	Nam	51	7131 - 2014
14	Nguyễn Trung X	Nam	47	694 - 2014
15	Phạm Minh L	Nam	33	5046 - 2014
16	Nguyễn Thị B	Nữ	52	367 - 2016
17	Phạm Trọng X	Nam	57	560 - 2015
18	Nguyễn Công V	Nam	61	12616 - 2014
19	Nguyễn Thị L	Nữ	67	796 - 2015
20	Trần Thiện Th	Nam	52	618 - 2015
21	Lê Công V	Nam	59	1096 - 2015
22	Đỗ Văn T	Nam	52	1908 - 2014
23	Phạm Văn Kh	Nam	60	2038 - 2015
24	Chu Đức Th	Nam	59	32431 - 2015
25	Ngô Văn T	Nam	55	1323 - 2014
26	Hoàng Anh T	Nam	67	2007 - 2015
27	Lê Thị Tr	Nữ	27	829 - 2015
28	Nguyễn Bá Th	Nam	67	2415 - 2014
29	Nguyễn Văn V	Nam	58	1892 - 2015
30	Phạm Quốc V	Nam	60	505 - 2015
31	Trần Danh Ch	Nam	52	2540 - 2015
32	Nguyễn Đăng Q	Nam	66	1013 - 2014
33	Trần Văn H	Nam	52	2573 - 2013
34	Đào Đình Th	Nam	48	650 - 3014
35	Nguyễn Đình H	Nam	67	319 - 2014

<b>STT</b>	<b>Họ Và Tên</b>	<b>Giới</b>	<b>Tuổi</b>	<b>Số hồ sơ</b>
36	Phạm Hồng Đ	Nam	52	684 - 2014
37	Nguyễn Thị L	Nữ	70	3277 - 2013
38	Phạm Văn V	Nam	40	1275 - 2012
39	Vi Văn Th	Nam	49	1115 - 2013
40	Nguyễn Phan H	Nam	61	1701 - 2015
41	Trần Đồng H	Nam	69	1310 - 2015
42	Trần Kim Tr	Nữ	54	533 - 2014
43	Lê Thanh H	Nam	39	946 - 2014
44	Trần Thị Nh	Nữ	42	75 - 2016
45	Lê Tùng L	Nam	55	1078 - 2013
46	Nguyễn Đức Ph	Nam	65	98 - 2016
47	Phạm Văn M	Nam	47	874 - 2015
48	Bùi Văn H	Nam	64	91 - 2016
49	Lưu Văn Ch	Nam	66	61 - 2016
50	Nguyễn Ngọc U	Nam	63	1237 - 2013
51	Phí Thị Th	Nữ	57	356 - 2016
52	Phạm Xuân M	Nam	63	332 - 2015
53	Nguyễn Văn Gi	Nam	66	7112 - 2014
54	Bùi Đình C	Nam	52	1909 - 2013
55	Nguyễn Minh T	Nam	63	15842 - 2015
56	Phạm Đình T	Nam	71	28616 - 2016
57	Bùi Lê H	Nữ	65	1446 - 2014
58	Nguyễn Văn A	Nam	58	755 - 2016
59	Nguyễn Thị M	Nữ	62	742 - 2016
60	Nguyễn Văn H	Nam	56	590 - 2016
61	Hoàng Minh Th	Nam	65	276 - 2015

*Hà Nội, ngày tháng năm 2017*

**Xác nhận của thầy hướng dẫn**

**Xác nhận của Phòng KHTH  
Bệnh viện TƯQĐ 108**

**GS.TS. Mai Hồng Bằng**

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN VIỆT LONG

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU ĐIỀU TRỊ  
DI CĂN GAN TRONG UNG THƯ ĐẠI TRỰC  
TRÀNG BẰNG ĐÓT NHIỆT SÓNG CAO TẦN  
KẾT HỢP HÓA CHẤT TOÀN THÂN**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI – 2018**

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

=====

NGUYỄN VIỆT LONG

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU ĐIỀU TRỊ  
DI CĂN GAN TRONG UNG THƯ ĐẠI TRỰC  
TRÀNG BẰNG ĐÓT NHIỆT SÓNG CAO TẦN  
KẾT HỢP HÓA CHẤT TOÀN THÂN**

Chuyên ngành : Ung thư

Mã số : 62720149

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**Người hướng dẫn khoa học:**

**GS.TS. Mai Hồng Bằng**

**HÀ NỘI - 2018**



## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Việt Long, nghiên cứu sinh khóa 32 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ung thư, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy GS.TS. Mai Hồng Bằng.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu

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

*Hà Nội, ngày 02 tháng 06 năm 2018*

**Người viết cam đoan**

**Nguyễn Việt Long**

## CÁC CHỮ VIẾT TẮT

BN	: Bệnh nhân
BV TƯQĐ108:	Bệnh viện Trung ương Quân Đội 108
CEA	: Carcinoma Embrynic Antigen
CHT	: Cộng hưởng từ
CLVT	: Cắt lớp vi tính
ĐTT	: Đại trực tràng
ĐNSCT	: Đốt nhiệt sóng cao tần
EGFR	: Epidermal growth factor receptor (thụ thể phát triển biểu bì)
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group (nhóm hợp tác ung thư miền Đông – Hoa kỳ)
FOLFOX4	: Oxaliplatin, 5-fluorouracil, Calciumfolinat (phác đồ hóa chất FOLFOX4)
FOLFIRI	: Irinotecan, 5-fluorouracil, Calciumfolinat (phác đồ hóa chất FOLFIRI)
PET/CT	: Positron Emission Tomography/ Computed Tomography (Chụp cắt lớp vi tính phát xạ positron)
SEER	: Surveillance Epidemiology and End Results (chương trình ghi nhận ung thư của viện nghiên cứu ung thư quốc gia Hoa Kỳ)
UTĐT	: Ung thư đại tràng
UTĐTT	: Ung thư đại trực tràng
UTTT	: Ung thư trực tràng
XELOX	: Xeloda, Oxaliplatin (phác đồ hóa chất XELOX)
XELIRI	: Irinotecan, Capecitabine (phác đồ hóa chất XELIRI)
VGGF	: Vascular endothelial growth factor (yếu tố phát triển nội mạch).
WHO	: World Health Organization (tổ chức Y tế thế giới)

# MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ</b> .....	<b>1</b>
<b>Chương 1: TỔNG QUAN</b> .....	<b>3</b>
1.1. Tình hình dịch tễ ung thư đại trực tràng trên thế giới và Việt Nam.....	3
1.1.1. Tình hình dịch tễ ung thư đại trực tràng trên thế giới.....	3
1.1.2. Tình hình dịch tễ ung thư đại trực tràng tại Việt Nam.....	5
1.2. Sinh lý bệnh và cơ chế di căn của ung thư đại trực tràng .....	5
1.2.1. Sinh lý bệnh ung thư đại trực tràng.....	5
1.2.2. Cơ chế di căn của ung thư đại trực tràng.....	9
1.3. Lâm sàng và những tiến bộ trong cận lâm sàng chẩn đoán ung thư đại trực tràng hiện nay.....	9
1.3.1. Lâm sàng ung thư đại trực tràng .....	9
1.3.2. Những tiến bộ trong cận lâm sàng chẩn đoán ung thư đại trực tràng hiện nay .....	10
1.4. Điều trị di căn gan trong ung thư đại trực tràng .....	15
1.4.1. Điều trị di căn gan trong ung thư đại trực tràng có khả năng phẫu thuật triệt căn.....	15
1.4.2. Điều trị di căn gan trong ung thư đại trực tràng không còn khả năng phẫu thuật triệt căn.....	16
<b>Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b> .....	<b>40</b>
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	40
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân .....	40
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ .....	40
2.2. Phương pháp nghiên cứu .....	41
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	41

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu .....	41
2.2.3. Phương tiện nghiên cứu.....	42
2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu.....	43
2.3. Các chỉ tiêu nghiên cứu .....	50
2.3.1. Các thông số lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân trước điều trị ..	50
2.3.2. Các thông số về kỹ thuật can thiệp và tác dụng không mong muốn, tai biến, biến chứng. ....	52
2.3.3. Các thông số về độc tính do điều trị hóa chất.....	53
2.3.4. Các thông số về kết quả điều trị.....	54
2.4. Phân tích và xử lý số liệu.....	55
<b>Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>58</b>
3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu trước điều trị... 58	
3.2. Đặc điểm về kỹ thuật can thiệp và điều trị hóa chất.....	64
3.3. Diễn biến lâm sàng, độc tính, tai biến sau điều trị.....	66
3.4. Kết quả điều trị.....	74
<b>Chương 4: BÀN LUẬN.....</b>	<b>93</b>
4.1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu .. 93	
4.1.1. Tuổi và giới .....	93
4.1.2. Một số đặc điểm ung thư nguyên phát và di căn. ....	94
4.1.3. Triệu chứng lâm sàng và một số xét nghiệm cận lâm sàng.....	95
4.1.4. Một số đặc điểm hình thái di căn gan của bệnh nhân nghiên cứu..	97
4.2. Một số đặc điểm về phương pháp điều trị.....	98
4.2.1. Một số đặc điểm về kỹ thuật đốt nhiệt sóng cao tần.....	98
4.2.2. Một số đặc điểm về điều trị hóa chất. ....	101
4.3. Diễn biến lâm sàng và kết quả sớm sau điều trị .....	103
4.3.1. Diễn biến lâm sàng, và biến chứng sau đốt nhiệt sóng cao tần....	103
4.3.2. Thay đổi các xét nghiệm cận lâm sàng sau đốt nhiệt sóng cao tần.....	106

4.3.3. Độc tính trong điều trị hóa chất .....	107
4.3.4. Đáp ứng khối u và các yếu tố liên quan. ....	112
4.4. Kết quả lâu dài sau đốt nhiệt sóng cao tần kết hợp hóa chất toàn thân. .	114
4.4.1. Các kết quả về tái phát, di căn và tử vong.....	114
4.4.2. Kết quả thời gian sống thêm không tiến triển bệnh, sống thêm toàn bộ .	116
4.4.3. Các yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ.....	118
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>121</b>
<b>KIẾN NGHỊ .....</b>	<b>123</b>
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN124</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1.	Protocol hướng dẫn lựa chọn kim đốt, thời gian đốt theo kích thước u .....	45
Bảng 2.2.	Chỉ số tổng trạng ECOG .....	51
Bảng 2.3.	Độc tính của hóa trị theo tiêu chuẩn của WHO trên hệ tạo máu, gan thận và tiêu hóa .....	53
Bảng 2.4.	Độc tính của hóa trị theo tiêu chuẩn của WHO trên hệ thần kinh và toàn thân .....	54
Bảng 3.1.	Đặc điểm tuổi, giới .....	58
Bảng 3.2.	Một số đặc điểm chung của BN .....	59
Bảng 3.3.	Một số xét nghiệm cận lâm sàng trước điều trị .....	61
Bảng 3.4.	Tăng CEA theo tổng đường kính u lớn nhất .....	62
Bảng 3.5.	Một số đặc điểm di căn gan trước điều trị .....	63
Bảng 3.6.	Một số đặc điểm về kỹ thuật ĐNSCT .....	64
Bảng 3.7.	Thời gian ĐNSCT theo tổng đường kính u .....	65
Bảng 3.8.	Thời gian ĐNSCT theo số lượng u .....	65
Bảng 3.9.	Đặc điểm của điều trị hóa chất .....	66
Bảng 3.10.	Tác dụng không mong muốn sau ĐNSCT .....	66
Bảng 3.11.	Biến đổi các xét nghiệm ngày thứ 2 sau ĐNSCT .....	67
Bảng 3.12.	Biến chứng sau can thiệp .....	68
Bảng 3.13.	Độc tính của hóa chất với hệ tạo máu theo từng phác đồ. ....	69
Bảng 3.14.	Độc tính của hóa chất với gan, thận và tiêu hóa theo từng phác đồ. ....	71
Bảng 3.15.	Độc tính của hóa chất trên hệ thần kinh và toàn thân theo từng phác đồ hóa chất. ....	73
Bảng 3.16.	Đáp ứng khối u theo các phân nhóm .....	75
Bảng 3.17.	Các biến cố tái phát di căn và tử vong .....	76
Bảng 3.18.	Một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không tiến triển bệnh của các BN nghiên cứu .....	80
Bảng 3.19.	Một số yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm toàn bộ của các BN nghiên cứu .....	86
Bảng 3.20.	Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm toàn bộ .....	92

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1.	So sánh thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không tiến triển giữa điều trị hóa chất đơn thuần và hóa chất kết hợp với DNSCT.....	38
Biểu đồ 3.1.	Triệu chứng lâm sàng của BN trước điều trị .....	60
Biểu đồ 3.2.	Chỉ số thể trạng (ECOG) trước điều trị .....	60
Biểu đồ 3.3.	Xét nghiệm CEA trước điều trị .....	62
Biểu đồ 3.4.	Độc tính của hóa chất với hệ tạo máu .....	68
Biểu đồ 3.5.	Độc tính của hóa chất với gan, thận và tiêu hóa .....	70
Biểu đồ 3.6.	Độc tính của hóa chất trên hệ thần kinh và toàn thân .....	72
Biểu đồ 3.7.	Đáp ứng khối u tại các thời điểm thống kê.....	74
Biểu đồ 3.8.	Tỷ lệ sống thêm tại các thời điểm thống kê.....	77
Biểu đồ 3.9.	Đường cong sống thêm không tiến triển .....	78
Biểu đồ 3.10.	Đường cong sống thêm toàn bộ .....	79
Biểu đồ 3.11.	Đường cong sống thêm không tiến triển theo nhóm số lượng u ..	81
Biểu đồ 3.12.	Đường cong sống thêm không tiến triển theo phân nhóm đường kính u lớn nhất.....	82
Biểu đồ 3.13.	Đường cong sống thêm không tiến triển theo phân nhóm tổng đường kính u.....	83
Biểu đồ 3.14.	Đường cong sống thêm không tiến triển theo nhóm tăng CEA ..	84
Biểu đồ 3.15.	Đường cong sống thêm không tiến triển theo phân nhóm nguồn gốc ung thư nguyên phát.....	85
Biểu đồ 3.16.	Đường cong sống thêm toàn bộ theo nhóm số lượng u .....	87
Biểu đồ 3.17.	Đường cong sống thêm toàn bộ theo nhóm kích thước u lớn nhất.....	88
Biểu đồ 3.18.	Đường cong sống thêm toàn bộ theo nhóm tổng đường kính ....	89
Biểu đồ 3.19.	Đường cong sống thêm toàn bộ theo nhóm tăng CEA .....	90
Biểu đồ 3.20.	Đường cong sống thêm toàn bộ theo phân nhóm ECOG trước điều trị .....	91

## DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Bản đồ phân bố tỷ lệ mắc UTĐTT trên toàn thế giới .....	4
Hình 1.2.	Cơ chế sinh ung thư đại trực tràng qua cơ chế gen sinh ung thư .	8
Hình 1.3.	Hình ảnh ung thư đại tràng giai đoạn sớm trên nội soi thường và nhuộm màu.....	11
Hình 1.4.	Hình ảnh CLVT bệnh nhân UTĐTT di căn gan;.....	13
Hình 1.5.	Hình ảnh CHT di căn gan từ UTĐTT (a) giảm cường độ tín hiệu trên xung T1, (b) tăng cường độ tín hiệu trên xung T2.....	14
Hình 1.6.	Tiến bộ trong hóa trị dẫn tới cải thiện thời gian sống thêm ở nhóm bệnh nhân ung thư đại tràng di căn .....	20
Hình 1.7.	Sơ đồ minh họa ĐNSCT qua da điều trị khối u gan .....	27
Hình 1.8.	Hình ảnh kim Cool-tip có hệ thống làm nguội đầu điện cực bằng dòng nước lạnh chạy trong thân kim và kim chùm Boston Scientific Le Veen. ....	28
Hình 1.9.	Hình ảnh kim điện cực có dòng nước muối chạy bên trong của hệ thống Berchold. ....	28
Hình 1.10.	Đường kính nhu mô gan hoại tử 10 cm sau khi sử dụng đồng thời 6 kim điện cực .....	28
Hình 1.11.	Các hệ thống máy ĐNSCT hiện nay .....	29
Hình 1.12.	Diện hoại tử tạo được khi đốt bằng kim đơn, kim cluster và bộ ba kim với chiều dài đầu hoạt động và thời gian khác nhau.....	31
Hình 1.13.	Một số tai biến sau ĐNSCT .....	34
Hình 2.1.	Máy ĐNSCT The New Cool-tip RF Ablation System E Series, kim điện cực và miếng điện cực trung tính dán ngoài da. ....	42
Hình 2.2.	Các hóa chất sử dụng trong nghiên cứu .....	43



Hình 2.3.	(1) Sử dụng máy siêu âm để hướng dẫn chọc kim điện cực vào khối u và theo dõi trong quá trình tiến hành kỹ thuật. (2) Sử dụng đồng thời 3 kim điện cực cho khối u kích thước lớn. ....	46
Hình 2.4.	Hình ảnh khối u đáp ứng hoàn toàn sau ĐNSCT .....	48
Hình 2.5.	Hình ảnh khối u đáp ứng không hoàn toàn sau ĐNSCT.....	48
Hình 3.1.	Di căn gan đa ổ trên CLVT.....	64
Hình 3.2.	Khối u đáp ứng hoàn toàn sau ĐNSCT .....	74
Hình 3.3.	Tái phát tại chỗ và di căn xa sau điều trị.....	77