

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



ĐÀO VIỆT HẰNG

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

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2016**

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

ĐÀO VIỆT HẰNG

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

Chuyên ngành : Nội - Tiêu hóa

Mã số : 62720143

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

*Người hướng dẫn khoa học:*

**GS.TS. ĐÀO VĂN LONG**

**HÀ NỘI - 2016**

## LỜI CẢM ƠN

Tôi xin trân trọng cảm ơn Đảng ủy, Ban Giám Hiệu, Phòng Đào tạo Sau Đại học, Bộ môn Nội tổng hợp Trường Đại Học Y Hà Nội đã tạo mọi điều kiện thuận lợi giúp đỡ tôi tận tình trong thời gian học tập và nghiên cứu.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám đốc, Phòng Kế Hoạch tổng hợp, Khoa Tiêu hóa Bệnh viện Bạch Mai đã tạo điều kiện thuận lợi để tôi hoàn thành nghiên cứu của mình.

Tôi xin trân trọng bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến Thầy hướng dẫn của tôi - GS.TS. Đào Văn Long - đã tận tình hướng dẫn, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và cũng là người thầy đầu tiên hướng dẫn tôi phương pháp tiếp cận, điều trị các bệnh nhân ung thư gan, truyền cho tôi niềm cảm hứng và say mê khi đi sâu nghiên cứu lĩnh vực này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn GS.TS Tạ Long - Chủ tịch Hội Tiêu hóa Việt Nam, PGS.TS Phạm Thị Thu Hồ - Chủ tịch Hội Tiêu hóa Hà Nội là những người thầy đã giúp đỡ, chỉ bảo, đóng góp những ý kiến quý báu trong quá trình tôi nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn các Thầy cô trong Bộ môn Nội tổng hợp, đặc biệt các Thầy Cô trong phân môn Tiêu hóa, PGS.TS Nguyễn Thị Vân Hồng, PGS.TS Trần Ngọc Ánh đã truyền đạt kiến thức, luôn dìu dắt, giúp đỡ và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập.

Tôi xin bày tỏ lòng cảm ơn sự giúp đỡ nhiệt tình của tập thể Khoa Tiêu hóa, Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện Bạch Mai.

Tôi xin chân thành cảm ơn các bạn đồng nghiệp đã nhiệt tình giúp đỡ, trao đổi và hợp tác với tôi trong công việc chuyên môn và nghiên cứu khoa học để đến ngày hôm nay tôi mới có thể hoàn thành xong luận án này. Đặc biệt tôi xin gửi lời cảm ơn đến TS. Nguyễn Công Long, BS. Lưu Thị Minh Diệp,

ĐD. Nguyễn Thị Hà - Khoa Tiêu hóa Bệnh viện Bạch Mai là những người đồng nghiệp đã hết lòng giúp đỡ và chia sẻ những ý kiến mang tính thực tiễn giúp tôi hoàn thành luận án. Tôi xin trân trọng cảm ơn ThS. Vũ Thị Vượng - Nguyên phó phòng Nghiên cứu Khoa học, ThS. Vũ Quốc Đạt - Bộ môn Truyền nhiễm Trường Đại học Y Hà Nội, ThS. Lê Xuân Hưng – Bộ môn Thống kê Tin học y học Trường Đại học Y Hà Nội đã tận tình hướng dẫn, giúp đỡ để tôi tiếp cận các phương pháp xử lý số liệu từ đây ứng dụng hữu ích vào luận án.

Tôi xin bày tỏ sự cảm ơn tới các bệnh nhân thân yêu đã tin tưởng, hỗ trợ và hợp tác giúp tôi hoàn thành nghiên cứu này.

Cuối cùng tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc đến gia đình - Ba Mẹ và Em trai, người thân và bạn bè đã luôn sát cánh, dành cho tôi sự yêu thương vô bờ và hỗ trợ tôi trong suốt quá trình thực hiện đề tài này.

*Hà Nội, ngày 28 tháng 10 năm 2016*

**Tác giả**

**Đào Việt Hằng**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi là Đào Việt Hằng, nghiên cứu sinh khóa 32 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nội tiêu hóa, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy GS. TS. Đào Văn Long.
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 28 tháng 10 năm 2016*

**Tác giả**

**Đào Việt Hằng**

## DANH MỤC VIẾT TẮT

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases - Hội gan mật Hoa Kỳ
AFP	Alpha feto protein
APASL	Asian Pacific Association for the Study of Liver - Hội gan mật châu Á - Thái Bình Dương
BCLC	Barcelona
BMI	Body mass index - chỉ số khối cơ thể
BN	Bệnh nhân
CHT	Chụp cộng hưởng từ
CLVT	Chụp cắt lớp vi tính
COPD	Chronic obstructive pulmonary - Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính
CR	Complete response - Đáp ứng hoàn toàn
ĐNSCT	Đốt nhiệt sóng cao tần
EASL	European Association for the Study of the Liver - Hội Gan mật Châu Âu
ERCP	Endoscopic retrograde cholangiopancreatography - Nội soi mật tụy ngược dòng
FLR	Future liver remnant - Thể tích gan còn lại trong tương lai
HbsAg	Hepatitis B surface antigen - Kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B
HBV	Hepatitis B Virus - Virus viêm gan B
HCV	Hepatitis C Virus - Virus viêm gan C
HKLC	Hong Kong Liver Cancer
JSH	Japan Society of Hepatology - Hội Gan mật Nhật Bản

MWA	Microwave thermal ablation - đốt nhiệt vi sóng
NAFLD	Non alcoholic fatty liver disease - Bệnh lý gan thoái hóa mỡ không do rượu
PAAI	Percutaneous acetic acid injection - tiêm acid acetic qua da
PD	Progressive disease - Bệnh tiến triển
PEI	Percutaneous ethanol injection - tiêm cồn qua da
PET	Positron Emission Tomography - Chụp positron cắt lớp
PR	Partial response - Đáp ứng một phần
SD	Stable disease - Bệnh giai đoạn ổn định
SIR	Society of Interventional Radiology - Hội can thiệp điện quang
TAC	Transarterial chemotherapy - hóa trị qua động mạch
TACE	Transarterial chemoembolization - nút mạch hóa chất qua động mạch
TAE	Transarterial embolization - nút mạch qua động mạch
TALTC	Tăng áp lực tĩnh mạch cửa
TARE	Transarterial radioembolization - nút xạ trị qua động mạch
TMC	Tĩnh mạch cửa
UTBMTBG	Ung thư biểu mô tế bào gan
WHO	World Health Organization - Tổ chức Y tế Thế Giới

## MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. DỊCH TỄ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN.....	3
1.1.1. Dịch tế ung thư biểu mô tế bào gan trên thế giới .....	3
1.1.2. Dịch tế ung thư biểu mô tế bào gan tại Việt Nam .....	3
1.2. CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ.....	5
1.3. CÁC PHƯƠNG PHÁP CHẨN ĐOÁN .....	7
1.3.1. Dấu ấn sinh học.....	7
1.3.2. Chẩn đoán hình ảnh .....	8
1.3.3. Chẩn đoán giải phẫu bệnh.....	12
1.3.4. Hướng dẫn chẩn đoán UTBMTBG trên thế giới hiện nay .....	13
1.3.5. Vấn đề chẩn đoán UTBMTBG tại Việt Nam .....	14
1.3.6. Chẩn đoán giai đoạn .....	15
1.4. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ .....	16
1.4.1. Phẫu thuật cắt gan .....	16
1.4.2. Ghép gan trong điều trị UTBMTBG .....	17
1.4.3. Các phương pháp điều trị tại chỗ UTBMTBG .....	18
1.4.4. Phương pháp nút mạch hóa chất trong điều trị UTBMTBG .....	21
1.4.5. Phương pháp xạ trị.....	23
1.4.6. Điều trị Sorafenib.....	24
1.5. ĐIỀU TRỊ UTBMTBG BẰNG PHƯƠNG PHÁP ĐNSCT .....	25
1.5.1. Nguyên lý.....	25
1.5.2. Chỉ định, chống chỉ định của phương pháp ĐNSCT .....	30



1.5.3. Các kỹ thuật DNSCT .....	32
1.5.4. Biện chứng của phương pháp .....	34
1.5.5. Hình ảnh khối u sau điều trị DNSCT.....	36
1.6. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ UTBMTBG BẰNG DNSCT .	39
1.6.1. Trên thế giới.....	39
1.6.2. Tại Việt Nam.....	42
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....	44
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU .....	44
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn.....	44
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ .....	44
2.1.3. Cách chọn mẫu.....	45
2.1.4. Địa điểm và thời gian nghiên cứu.....	45
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....	45
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu .....	45
2.2.2. Phương tiện nghiên cứu .....	45
2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu .....	47
2.2.4. Phương pháp tiến hành thu thập số liệu.....	56
2.2.5. Các chỉ số nghiên cứu.....	56
2.2.6. Xử lý số liệu.....	62
2.3. VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU .....	63
2.4. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU.....	63
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	64
3.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU .....	64
3.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới.....	64
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng.....	65

3.1.3. Đặc điểm xét nghiệm cận lâm sàng .....	68
3.1.4. Đặc điểm của khối u .....	70
3.1.5. Đặc điểm giai đoạn bệnh .....	73
3.2. ĐẶC ĐIỂM KỸ THUẬT.....	73
3.2.1. Số lần thực hiện DNSCT cho mỗi khối u gan .....	73
3.2.2. Đặc điểm kỹ thuật theo từng loại kim .....	74
3.3. ĐÁP ỨNG SAU ĐIỀU TRỊ DNSCT .....	75
3.3.1. Thay đổi triệu chứng lâm sàng .....	75
3.3.2. Thay đổi chỉ số AFP .....	77
3.3.3. Đáp ứng khối u sau điều trị.....	79
3.3.4. Thời gian sống thêm của bệnh nhân sau điều trị .....	87
3.3.5. Biến cố xuất hiện trong quá trình theo dõi .....	95
3.3.6. Điều trị phối hợp sau DNSCT .....	97
3.4. ƯU NHƯỢC ĐIỂM VÀ ĐỘ AN TOÀN CỦA PHƯƠNG PHÁP.....	98
3.4.1. Tác dụng không mong muốn và tai biến của phương pháp.....	98
3.4.2. Thay đổi chỉ số xét nghiệm sau điều trị.....	100
3.4.3. Kỹ thuật DNSCT có bơm dịch ở bụng hoặc màng phổi phải.....	101
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	106
4.1. ĐẶC ĐIỂM BN NGHIÊN CỨU .....	106
4.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới.....	106
4.1.2. Đặc điểm lâm sàng.....	108
4.1.3. Đặc điểm xét nghiệm cận lâm sàng .....	112
4.1.4. Đặc điểm của khối u .....	114
4.2. ĐẶC ĐIỂM KỸ THUẬT.....	117
4.2.1. Số lần thực hiện DNSCT cho mỗi khối u gan .....	117

4.2.2. Đặc điểm kỹ thuật theo từng loại kim .....	119
4.3. ĐÁP ỨNG SAU ĐIỀU TRỊ ĐNSCT .....	121
4.3.1. Thay đổi triệu chứng lâm sàng .....	121
4.3.2. Thay đổi chỉ số xét nghiệm AFP .....	122
4.3.3. Đáp ứng khối u sau điều trị.....	123
4.3.4. Thời gian sống thêm của bệnh nhân sau điều trị .....	129
4.3.5. Biến cố xuất hiện trong quá trình theo dõi .....	133
4.3.6. Điều trị phối hợp sau ĐNSCT .....	135
4.4. ƯU NHƯỢC ĐIỂM VÀ ĐỘ AN TOÀN CỦA PHƯƠNG PHÁP.....	136
4.4.1. Tác dụng không mong muốn và tai biến của phương pháp.....	136
4.4.3. Kỹ thuật ĐNSCT có bơm dịch ở bụng hoặc màng phổi.....	139
4.4.4. Ưu nhược điểm của phương pháp.....	143
KẾT LUẬN .....	144
KHUYẾN NGHỊ.....	146
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Các tiêu chuẩn ghép gan ở bệnh nhân UTBMTBG.....	17
Bảng 2.1.	Phân độ Child Pugh .....	48
Bảng 2.2.	Phân loại Okuda.....	49
Bảng 2.3.	Phân loại Barcelona .....	49
Bảng 2.4.	Các biến số lâm sàng .....	56
Bảng 2.5.	Các biến số cận lâm sàng.....	57
Bảng 2.6.	Các biến số về hình ảnh siêu âm.....	57
Bảng 2.7.	Các biến số về hình ảnh chụp CLVT/CHT.....	58
Bảng 2.8.	Các biến số về đánh giá giai đoạn bệnh.....	58
Bảng 2.9.	Các biến số về mặt kỹ thuật.....	58
Bảng 2.10.	Các biến số về đáp ứng điều trị .....	59
Bảng 2.11.	Các biến số về tai biến và tác dụng không mong muốn .....	60
Bảng 2.12.	Các biến số cận lâm sàng sau điều trị .....	60
Bảng 2.13.	Các biến số đánh giá độ an toàn ở nhóm bơm dịch.....	61
Bảng 2.14.	Các biến số về đáp ứng điều trị ở nhóm bơm dịch.....	61
Bảng 3.1.	Phân bố tuổi và giới của đối tượng nghiên cứu .....	64
Bảng 3.2.	Triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân .....	65
Bảng 3.3.	Các yếu tố nguy cơ của bệnh nhân UTBMTBG.....	66
Bảng 3.4.	Bệnh lý kèm theo của bệnh nhân .....	67
Bảng 3.5.	Tiền sử điều trị trước khi DNSCT lần đầu .....	67
Bảng 3.6.	Một số xét nghiệm cận lâm sàng trước điều trị .....	68
Bảng 3.7.	Tỉ lệ bệnh nhân theo mức độ xơ gan .....	69
Bảng 3.8.	Giá trị AFP trước điều trị.....	69
Bảng 3.9.	Số lượng khối u trên siêu âm trước điều trị .....	70
Bảng 3.10.	Đặc điểm khối u trên siêu âm trước điều trị .....	70
Bảng 3.11.	Tính chất ngấm thuốc của khối u trên CLVT/CHT.....	71
Bảng 3.12.	Tỉ lệ bệnh nhân theo phân loại Okuda và Barcelona.....	73
Bảng 3.13.	Số lần đốt sóng cho các khối u gan ban đầu .....	73

Bảng 3.14.	Số lần đốt trung bình cho các khối ban đầu theo kích thước.....	74
Bảng 3.15.	Tỉ lệ các loại kim sử dụng, thời gian và cường độ đốt .....	74
Bảng 3.16.	Thay đổi triệu chứng lâm sàng sau điều trị theo thời gian .....	75
Bảng 3.17.	Thay đổi cân nặng sau điều trị theo thời gian.....	76
Bảng 3.18.	Sự thay đổi nồng độ AFP trước và sau điều trị ĐNSCT .....	77
Bảng 3.19.	Biến đổi AFP sau điều trị ở phân nhóm có nồng độ AFP ban đầu ≥ 200 ng/ml .....	78
Bảng 3.20.	Sự thay đổi kích thước khối u sau ĐNSCT 1 tháng .....	79
Bảng 3.21.	Kích thước khối trước và sau ĐNSCT 1 tháng theo loại kim ....	79
Bảng 3.22.	Tỉ lệ hoại tử hoàn toàn theo kích thước u sau ĐNSCT lần 1.....	81
Bảng 3.23.	Tỉ lệ hoại tử hoàn toàn theo loại kim sau ĐNSCT lần 1 .....	81
Bảng 3.24.	Đáp ứng sau ĐNSCT theo thời gian.....	82
Bảng 3.25.	Tỉ lệ đáp ứng mRECIST theo các phân nhóm trong 6 tháng đầu..	83
Bảng 3.26.	Tỉ lệ đáp ứng mRECIST lâu dài theo các phân nhóm.....	84
Bảng 3.27.	Tỉ lệ đáp ứng mRECIST lâu dài theo tiền sử điều trị bệnh .....	85
Bảng 3.28.	Phân tích đa biến yếu tố tác động đến đáp ứng sau điều trị .....	86
Bảng 3.29.	Nguyên nhân tử vong của các đối tượng trong nghiên cứu.....	88
Bảng 3.30.	Tỉ lệ tử vong ở một số nhóm bệnh nhân.....	89
Bảng 3.31.	Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm không tiền triển bệnh (PFS) ở các phân nhóm .....	90
Bảng 3.32.	Phân tích đa yếu tố tiên lượng tử vong .....	94
Bảng 3.33.	Các biến cố tiên triển trong quá trình theo dõi .....	95
Bảng 3.34.	Phân tích đa yếu tố tiên lượng tiên triển bệnh .....	96
Bảng 3.35.	Tác dụng không mong muốn sau khi ĐNSCT .....	98
Bảng 3.36.	Các tai biến trong và sau thủ thuật.....	99
Bảng 3.37.	Các chỉ số xét nghiệm trước ĐNSCT và sau ĐNSCT 1 tháng.	100
Bảng 3.38.	Đặc điểm nhóm bệnh nhân được bơm dịch.....	101
Bảng 3.39.	Kỹ thuật ĐNSCT có bơm dịch ổ bụng hoặc màng phổi phải...	102
Bảng 3.40.	Kích thước khối u trước và sau ĐNSCT có bơm dịch .....	102
Bảng 3.41.	Đáp ứng điều trị sau ĐNSCT có bơm dịch 1 tháng.....	103
Bảng 3.42.	Phân tích đa yếu tố tiên lượng tử vong ở nhóm bơm dịch .....	105

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Tỉ lệ chẩn đoán UTBMTBG bằng giải phẫu bệnh .....	72
Biểu đồ 3.2.	Thay đổi kích thước u ở từng nhóm điều trị theo loại kim theo thời gian .....	80
Biểu đồ 3.3.	Thời gian sống thêm toàn bộ của các BN trong nghiên cứu ....	87
Biểu đồ 3.4.	Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS).....	88
Biểu đồ 3.5.	Thời gian sống thêm theo các loại kim.....	91
Biểu đồ 3.6.	Thời gian sống thêm theo kích thước khối lớn nhất.....	92
Biểu đồ 3.7.	Thời gian sống thêm theo số khối.....	92
Biểu đồ 3.8.	Thời gian sống thêm theo mức độ xơ gan. ....	93
Biểu đồ 3.9.	Thời gian xuất hiện tiến triển.....	95

## DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Minh họa nguyên lý ĐNSCT trong gan.....	26
Hình 1.2.	Minh họa sự va đập của ion ở đầu điện cực đốt .....	27
Hình 1.3.	Kim LeVeen 4.0 có 10 ngành khi xòe có đường kính 4cm.....	28
Hình 1.4.	Hình ảnh diện hoại tử sau đốt gan lợn bằng kim LeVeen 5.0 ..	28
Hình 1.5.	Minh họa phương pháp ĐNSCT kết hợp ThermoDox .....	30
Hình 1.6.	Khuyến cáo điều trị UTBMTBG theo EASL 2012 .....	30
Hình 1.7.	Khuyến cáo điều trị UTBMTBG theo JSH năm 2010 .....	31
Hình 1.8.	Minh họa hình ảnh bơm dịch ổ bụng với mục đích tách u gan ra khỏi các tạng lân cận khi ĐNSCT .....	34
Hình 1.9.	Thay đổi hình ảnh khối u trên các phim chụp CLVT .....	37
Hình 2.1.	Máy đốt sóng cao tần RF 3000 .....	46
Hình 2.2.	Minh họa bản điện cực Pad Guard <sup>TM</sup> .....	46
Hình 2.3.	Kim đơn cực Soloist .....	46
Hình 2.4.	Các loại kim ĐNSCT - Kim đơn Soloist và kim chùm LeVeen .	47
Hình 2.5.	Minh họa hình ảnh đưa kim chùm vào khối u .....	50
Hình 2.6.	Kim Veress bơm dịch vào ổ bụng hoặc màng phổi.....	51
Hình 2.7.	Đáp ứng hoàn toàn (CR) theo mRECIST sau ĐNSCT .....	54
Hình 2.8.	Sơ đồ thiết kế nghiên cứu .....	63
Hình 3.1.	Hình ảnh khối u gan sau ĐNSCT có bơm dịch màng phổi áp xe hóa ..	104

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư gan nguyên phát trong đó ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) chiếm tỉ lệ từ 85 - 90% là bệnh khá phổ biến. Theo dữ liệu GLOBOCAN 2012, UTBMTBG đứng hàng thứ 5 ở nam và thứ 9 ở nữ trong số các bệnh lý ác tính. Hàng năm ước tính có 782,000 trường hợp mới mắc và 746,000 bệnh nhân (BN) tử vong do UTBMTBG. Tại Việt Nam, đây là loại ung thư đứng hàng thứ 2 về tỉ lệ mắc và hàng đầu về tỉ lệ tử vong [1]. Bệnh diễn biến nhanh và có tiên lượng xấu nếu không được phát hiện và điều trị sớm. Hiện nay có nhiều phương pháp điều trị UTBMTBG. Chỉ định phương pháp điều trị phụ thuộc vào giai đoạn bệnh. Theo khuyến cáo của Hội Gan mật Hoa Kỳ (American Association for the Study of Liver Diseases - AASLD) và Hội Gan mật Châu Âu (European Association for the Study of the Liver - EASL), các khối UTBMTBG ở giai đoạn rất sớm (giai đoạn 0) và sớm (giai đoạn A) theo phân loại Barcelona (BCLC) sẽ được chỉ định các phương pháp điều trị triệt để. Ung thư ở giai đoạn trung bình (giai đoạn B) thích hợp với điều trị nút hóa chất động mạch và ở giai đoạn muộn (giai đoạn C) khi đã có xâm lấn mạch máu thích hợp với điều trị Sorafenib [2],[3]. Các phương pháp điều trị triệt để như phẫu thuật, ghép gan hay đốt nhiệt sóng cao tần (ĐNSCT) có tỉ lệ sống sau 5 năm từ 40 - 70% tuy nhiên chỉ có 30 - 40% số bệnh nhân UTBMTBG được phát hiện bệnh ở giai đoạn có thể điều trị bằng các phương pháp này [2]. Phẫu thuật được chỉ định cho giai đoạn rất sớm ở những BN có chức năng gan tốt, không có bệnh lý kèm theo tuy nhiên tỉ lệ các trường hợp có khả năng phẫu thuật được thấp do BN thường kèm theo các bệnh lý gan mạn tính, bệnh lý nội khoa phối hợp hoặc ở giai đoạn bệnh muộn. Ghép gan là phương pháp điều trị giải quyết được cả ung thư gan và bệnh lý nền là gan xơ tuy nhiên tỉ lệ BN ghép gan hiện nay ở Việt Nam còn rất thấp do nguồn tạng ghép ít và chi phí điều trị cao. Chính vì vậy hiện nay ĐNSCT được coi là một trong những phương pháp điều trị UTBMTBG cơ bản được nhiều trung tâm trên thế giới áp dụng do có các ưu điểm: kết quả



điều trị tương đối tốt, tỉ lệ tai biến thấp, giá thành hợp lý và có thể phát triển ra nhiều cơ sở y tế. Một phân tích gộp gồm 17 nghiên cứu với 3996 BN đã chứng minh được hiệu quả của DNSCT tương đương như phẫu thuật về thời gian sống thêm và chất lượng cuộc sống đặc biệt ở nhóm BN giai đoạn rất sớm hoặc có 2 - 3 khối  $\leq 3\text{cm}$  [4]. Ngoài ra, DNSCT còn có thể kết hợp với các phương pháp khác như tiêm cồn, nút mạch và hoặc để điều trị hạ bậc ở những BN chờ ghép gan. Tuy nhiên, hiệu quả của phương pháp điều trị này phụ thuộc vào một số yếu tố trong đó quan trọng nhất là cách thiết kế kim nhằm tăng hiệu quả điều trị.

Tại Việt Nam, DNSCT được áp dụng lần đầu từ năm 2002. Các kết quả nghiên cứu tại Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện 108 cho thấy đây là phương pháp thích hợp với những BN giai đoạn sớm không có chỉ định phẫu thuật với ưu điểm là ít xâm lấn, thời gian nằm viện ngắn, sự hồi phục của BN nhanh [5],[6]. Tuy nhiên hiện hầu hết các cơ sở y tế trong cả nước sử dụng kim đơn cực cho tất cả các khối u có kích thước khác nhau. Từ tháng 10 năm 2011, tại khoa Tiêu hóa bệnh viện Bạch Mai triển khai kỹ thuật điều trị UTBMTBG bằng DNSCT sử dụng các loại kim được thiết kế phù hợp với kích thước khối u bao gồm cả kim đơn cực và kim chùm nhiều đầu đốt. Theo hiểu biết của chúng tôi hiện nay ở Việt Nam hiện chưa có nghiên cứu nào đánh giá đầy đủ hiệu quả điều trị và đặc điểm kỹ thuật của phương pháp. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài **“Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng đốt nhiệt sóng cao tần với các loại kim được lựa chọn theo kích thước khối u”** với hai mục tiêu sau:

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

## CHƯƠNG 1

### TỔNG QUAN

#### 1.1. DỊCH TỄ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN

##### 1.1.1. Dịch tễ ung thư biểu mô tế bào gan trên thế giới

UTBMTBG đứng hàng thứ 5 trong số các bệnh lý ác tính thường gặp trên thế giới. Hàng năm ước tính có thêm 782,000 trường hợp mới mắc và 746,000 BN tử vong do UTBMTBG [1]. Tỷ lệ mắc bệnh phân bố không đồng đều trên thế giới. Hơn 80% số BN tập trung tại các nước châu Á và châu Phi [1]. Ở khu vực này, nguyên nhân hàng đầu là do nhiễm virus viêm gan B mạn tính chiếm tỉ lệ 40 - 90% các trường hợp mắc UTBMTBG [7],[8].

Những năm gần đây, ở một số khu vực có tỉ lệ mắc cao như Hồng Kông, Trung Quốc, Nhật Bản đã xuất hiện xu hướng giảm tỉ lệ mắc do họ đã phát triển chương trình tiêm chủng quốc gia cho tất cả trẻ sơ sinh và điều này đã tác động rõ rệt tới tỉ lệ mắc UTBMTBG [9],[10].

Ung thư gan nguyên phát chiếm 1% các ca tử vong trên toàn thế giới theo số liệu năm 2004 và là nguyên nhân đứng hàng thứ 2 trong số các bệnh lý ung thư gây tử vong (chiếm 9,1% các ca tử vong do ung thư) [11]. Do tỉ lệ mắc bệnh ở các khu vực khác nhau nên cũng có sự khác biệt về tỉ lệ tử vong của bệnh ở các khu vực [1]. Sự tương đồng về tỉ lệ tử vong và tỉ lệ mắc của UTBMTBG cho thấy đây là bệnh lý có tiên lượng sống kém. Thời gian sống trung bình của BN UTBMTBG thường dưới 1 năm. Tuy nhiên nếu không được điều trị đúng và hiệu quả, thời gian sống trung bình là dưới 5 tháng [11].

##### 1.1.2. Dịch tễ ung thư biểu mô tế bào gan tại Việt Nam

Khu vực Đông Nam Á bao gồm cả Việt Nam có tỉ lệ mắc hiệu chỉnh theo tuổi khá cao ( $> 20/10^5$ ) trong đó Việt Nam là nước có tỉ lệ mắc

UTBMTBG đứng hàng thứ 2 trong khu vực. Theo dữ liệu GLOBOCAN 2012, ung thư gan đứng hàng thứ 2 về tỉ lệ mắc và hàng đầu về tỉ lệ tử vong trong các bệnh lý ác tính ở Việt Nam. Ở nam giới, đây là loại ung thư xếp hàng thứ 2 và ở nữ giới, xếp hàng thứ 3. Tỉ lệ mắc ung thư gan hiệu chỉnh theo tuổi ở nam là  $40,2/10^5$  và ở nữ là  $10,9/10^5$  [1].

Theo kết quả nghiên cứu dịch tễ từ 2001-2004 tại 5 tỉnh thành là Hà Nội, Hải Phòng, Thái Nguyên, Thừa Thiên Huế và Cần Thơ, tổng số ca mắc mới là 3068, chiếm 9,3% các ca ung thư trong đó ung thư gan xếp thứ nhất ở Thừa Thiên Huế và Cần Thơ. Tại Hà Nội, theo tác giả Nguyễn Bá Đức, tỉ lệ mắc mới ở nam là  $19,8/100.000$  xếp thứ 3, nữ là  $4,5/100.000$  xếp thứ 8 [12]. Năm 2010, nghiên cứu của tác giả Dương Anh Vương và cs về xu hướng mắc ung thư của Việt Nam từ 1993 - 2007 ghi nhận ung thư gan đứng hàng thứ 3 trong các bệnh lý ung thư ở nam (tỉ lệ mắc hiệu chỉnh theo tuổi là  $21,98/10^5$ , số liệu 2006-2007) và nằm trong số 10 bệnh lý ung thư hay gặp nhất ở nữ (tỉ lệ mắc hiệu chỉnh theo tuổi là  $5,88/10^5$ ) [13]. Có thể giải thích tỉ lệ mắc ung thư gan ở nước ta cao là do tỉ lệ mắc HBV ở nước ta cao. Theo một số nghiên cứu, tỉ lệ mắc HBV ở người Việt Nam trưởng thành dao động từ 8,8 - 19% [14],[15].

Năm 2007, tác giả Lê Trần Ngoan và cs đã thống kê tỉ lệ tử vong do các bệnh lý ung thư tại 638/671 quận huyện trong 64 tỉnh thành cả nước trong hai năm 2005 - 2006 ghi nhận ung thư gan chiếm tỉ lệ tử vong cao nhất ở cả hai giới với tỉ lệ 31,04% ở nam và 19,91% ở nữ [16].

Theo ước tính của cơ sở dữ liệu GLOBOCAN 2012, đến năm 2020, Việt Nam sẽ có 24633 trường hợp mới mắc và 23503 trường hợp tử vong do UTBMTBG [1]. Những số liệu này đã chứng minh bệnh thật sự là một gánh nặng đối với ngành y tế và toàn xã hội.

## 1.2. CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

Các yếu tố nguy cơ chính của UTBMTBG là do nhiễm virus viêm gan B (HBV), virus viêm gan C (HCV), rượu và tiếp đến là bệnh lý gan thoái hóa mỡ không do rượu (Non alcoholic fatty liver disease - NAFLD). Các yếu tố nguy cơ khác ít gặp hơn bao gồm aflatoxin, gan nhiễm sắt, thiếu hụt alpha1-antitrypsin, viêm gan tự miễn, bệnh Wilson. Tùy từng khu vực địa lý và ở các chủng tộc khác nhau, nguyên nhân gây ung thư gan có sự khác biệt. Hầu hết các yếu tố nguy cơ sẽ dẫn đến sự hình thành và tiến triển của xơ gan, đây chính là bệnh lý nền trong phần lớn các trường hợp ung thư gan (80 - 90%). Yếu tố nguy cơ cộng gộp tiến triển thành ung thư gan sau 5 năm ở BN xơ gan dao động từ 5 - 30%, phụ thuộc vào nguyên nhân gây bệnh (nguy cơ cao nhất ở BN nhiễm HCV), khu vực, chủng tộc (17% ở Hoa Kỳ, 30% ở Nhật Bản) và giai đoạn xơ gan (nguy cơ cao nhất ở nhóm BN xơ gan mất bù) [17].

Tổ chức y tế thế giới (WHO) đã ghi nhận HBV là nguyên nhân gây ung thư đứng hàng thứ 2 chỉ sau thuốc lá [18]. Nhiều nghiên cứu về nguy cơ mắc UTBMTBG trên người mang HBV mạn đã ghi nhận tỉ lệ mắc UTBMTBG hàng năm tăng thêm 0,5% ở nhóm mang HbsAg không có triệu chứng và tăng thêm 0,8% ở nhóm người có viêm gan B mạn tính [19]. Một nghiên cứu thuần tập ở Đài Loan từ năm 1980 cho thấy tỉ lệ mắc ung thư gan ở nhóm mang HBV cao gấp 98,4 lần so với nhóm không mang virus [20].

Về cơ chế bệnh sinh, HBV gây UTBMTBG qua cả hai con đường trực tiếp và gián tiếp. Con đường gián tiếp thông qua tổn thương gan mạn tính do quá trình viêm hoại tử và tái tạo lại tế bào gan khiến tăng tích lũy các đột biến gen. Bên cạnh đó, bản thân HBV là virus có khả năng gây ung thư do có thể tích hợp vào bộ gen của con người. Quá trình tích hợp này có thể gây các đột biến như đảo đoạn, mất đoạn, lặp đoạn khiến nhiễm sắc thể không còn ổn định hoặc tác động tới các gen chịu trách nhiệm cho sự phát triển và biệt hóa tế bào, gen điều hòa yếu tố hoại tử u [21],[22].

Không giống như viêm gan B mạn tính, người mắc HCV mạn tính thường tiến triển thành UTBMTBG trên nền gan xơ. Một nghiên cứu tiền cứu trong cộng đồng trên 12008 BN đã ghi nhận nguy cơ tiến triển thành UTBMTBG ở nhóm có anti HCV dương tính cao gấp 20 lần so với nhóm có anti HCV âm tính [21]. Trong nghiên cứu HALT C, tỉ lệ tiến triển thành UTBMTBG sau 5 năm ở những BN có HCV chưa có xơ gan là 4,8% [23]. Về cơ chế bệnh sinh, do HCV không có hoạt động phiên mã ngược như HBV nên không thể tích hợp vào bộ gen của người nhiễm virus. Một điểm đáng lưu ý nữa là hoạt động nhân lên của HCV hoàn toàn xảy ra ở nguyên sinh chất do vậy cơ chế sinh ung thư là qua các con đường gián tiếp thông qua quá trình viêm mạn tính, stress oxy hóa dẫn đến tổn thương tế bào gan.

Aflatoxin là độc tố vi nấm sản sinh tự nhiên bởi một số loài nấm mốc *Aspergillus*, trong đó đáng chú ý nhất là *A.flavus* và *A.parasiticus*. Trên thực nghiệm ở động vật, aflatoxin là tác nhân gây ung thư trong đó aflatoxin B1 (AFB1) là tác nhân có vai trò quan trọng nhất [24]. Khi vào cơ thể qua đường tiêu hóa, AFB1 chuyển hóa qua cytochrome P-450 để tạo thành dạng phản ứng không ổn định AFB1-8-9-epoxide có thể gắn vào DNA từ đó hình thành ung thư do gây các đột biến ở những gen quan trọng [25].

Cơ quan nghiên cứu về ung thư quốc tế của WHO đã xếp rượu, acetaldehyde vào nhóm 1 các yếu tố gây ung thư ở người [26]. Có nhiều cơ chế tham gia vào quá trình này bao gồm: tác động tại chỗ của rượu, việc hình thành Cytochrome P450 E1 (CYP2E1), acetaldehyde, sự thay đổi của quá trình methyl hóa, thay đổi đáp ứng miễn dịch và tân tạo mạch máu [27]. Rượu gây bộc lộ các gen gây ung thư và làm suy giảm khả năng sửa chữa DNA của tế bào vì thế các đột biến gen gây ung thư xảy ra nhiều hơn. Các nghiên cứu bệnh chứng, nghiên cứu cắt ngang ở nhiều nước đã chứng minh mối liên quan giữa sử dụng rượu và sự xuất hiện UTBMTBG. Một nghiên cứu theo dõi dọc

trung bình 9,2 năm ở Đài Loan trên 12008 nam, tuổi từ 30 - 64 đã ghi nhận những người uống rượu và không nhiễm virus viêm gan có nguy cơ tương đối mắc UTBMTBG là 1.6 (95%CI: 1,0 - 2,6). Nguy cơ này tăng lên 5 - 7 lần khi sử dụng rượu quá 80g/ngày trong hơn 10 năm [28].

Một số bệnh chuyển hóa như NAFLD, bệnh nhiễm sắc tố sắt của mô (hemochromatosis), bệnh Wilson's, bệnh thiếu hụt alpha 1- antitrypsin cũng là những yếu tố nguy cơ của UTBMTBG trên nền gan xơ. Ngoài ra một số yếu tố khác như hút thuốc lá, dùng thuốc tránh thai kéo dài cũng được coi là có liên quan tới UTBMTBG.

### **1.3. CÁC PHƯƠNG PHÁP CHẨN ĐOÁN**

Hiện nay có nhiều phương pháp được sử dụng để chẩn đoán UTBMTBG bao gồm chẩn đoán hình ảnh, các dấu ấn sinh học và mô bệnh học. Các khuyến cáo trên thế giới hiện nay đi sâu vào phân tích trong những trường hợp cụ thể, sử dụng phương pháp nào sẽ có giá trị tốt hơn từ đó định hướng cho các bác sĩ lâm sàng trong chẩn đoán. Việc sử dụng các phân loại về giai đoạn giúp đưa ra tiên lượng và lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp [2],[3]. Hiện nay trên thế giới có nhiều bảng phân loại đã ra đời trong đó phân loại Barcelona đã chứng minh được tính ưu việt trong lựa chọn phương pháp điều trị và tiên lượng thời gian sống cho người bệnh.

#### **1.3.1. Dấu ấn sinh học**

Dấu ấn sinh học là chất do khối u hay cơ thể phản ứng lại khối u sản xuất ra, có thể được phát hiện trong các dịch sinh học hoặc mô. Dấu ấn sinh học được sử dụng trong chẩn đoán sớm, trong đánh giá giai đoạn và tiên lượng bệnh. Các dấu ấn ung thư gan bao gồm các enzyme, isoenzyme, hormone, kháng nguyên ung thư bào thai, các epitope carbohydrate, các sản phẩm của gen ung thư và đột biến gen.

Alpha Fetoprotein (AFP) là dấu ấn sinh học được sử dụng phổ biến nhất hiện nay. Đây là một glycoprotein bào thai xuất hiện với nồng độ tăng ở những BN xơ gan và ung thư gan. Hơn 70% các trường hợp UTBMTBG có nồng độ AFP cao do sự sản xuất của khối u [29]. Tuy nhiên độ nhạy và độ đặc hiệu của AFP khi sử dụng để sàng lọc UTBMTBG thay đổi tùy theo thiết kế nghiên cứu, ngưỡng lựa chọn để chẩn đoán và đối tượng sàng lọc. Theo các nghiên cứu, AFP có độ nhạy từ 39 - 45%, độ đặc hiệu từ 76 - 94%, giá trị dự báo dương tính 9 - 50% [30]. Mặc dù AFP được coi là có vai trò trong sàng lọc BN UTBMTBG, dấu ấn này còn hạn chế trong việc phân biệt giữa tổn thương ung thư và một số bệnh lý hoặc tổn thương gan lành tính do có tỉ lệ dương tính giả và âm tính giả cao. Theo khuyến cáo của AASLD năm 2010, việc sử dụng AFP như một test để chẩn đoán UTBMTBG có độ đặc hiệu thấp hơn mong đợi. AFP cũng tăng trong trường hợp ung thư đường mật trong gan hoặc trong một số trường hợp di căn từ ung thư đại tràng [2]. Khuyến cáo của Hội Gan mật Châu Á Thái Bình Dương (Asian Pacific Association for the Study of Liver - APASL) năm 2010 cũng đưa ra nhận định rằng AFP đơn thuần không được sử dụng để chẩn đoán UTBMTBG còn nếu sử dụng phối hợp cùng hai dấu ấn sinh học khác, ngưỡng chẩn đoán của AFP là 200 ng/mL [31].

### **1.3.2. Chẩn đoán hình ảnh**

Trước năm 2000, việc chẩn đoán UTBMTBG dựa chủ yếu vào sinh thiết. Tuy nhiên kỹ thuật này có một số hạn chế như không thực hiện được khi khối u ở vị trí khó và có nguy cơ biến chứng như chảy máu và di căn theo vết kim. Bên cạnh đó, việc chẩn đoán phân biệt giữa các nốt loạn sản và ung thư sớm là vấn đề còn nhiều khó khăn. Năm 2001, EASL lần đầu tiên áp dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán không xâm nhập bao gồm các phương pháp chẩn đoán hình ảnh kết hợp với xét nghiệm. Những khuyến cáo gần nhất của AASLD, APASL năm 2010 và EASL năm 2012 đều đưa ra phác đồ chẩn đoán UTBMTBG dựa

trên hình ảnh điển hình của UTBMTBG trên các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác nhau (siêu âm sử dụng chất cản quang, chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ) [2],[3],[31].

### ***1.3.2.1. Siêu âm sử dụng chất tương phản***

Hiện nay, có 2 thế hệ chất tương phản được sử dụng trên thế giới. Thế hệ thứ nhất (Echovist, Levovist) khi sử dụng cần chú ý về mặt kỹ thuật để làm giảm hiện tượng vỡ vi bọt khí của chất tương phản và kỹ thuật sử dụng để ghi hình gián đoạn, ngắn do đó chỉ ghi được tại các thời điểm tương ứng thì động mạch, thì tĩnh mạch cửa và thì muộn. Thế hệ thứ hai (Sonazoid, SonoVue ..) có lớp vỏ sinh học đặc biệt bao quanh vi bọt khí nên khó vỡ hơn và kỹ thuật ghi hình liên tục do vậy đánh giá được sự biến đổi mang tính động học của khối u và nhu mô gan sau tiêm thuốc từ đó khảo sát được liên tục qua các thời kì. Các khuyến cáo của APASL và Hội Gan mật Nhật bản (Japan Society of Hepatology - JSH) hiện nay đều đề cập đến sử dụng siêu âm có chất tương phản thế hệ thứ hai trong chẩn đoán UTBMTBG [29],[30].

### ***1.3.2.2. Chụp cắt lớp vi tính (CLVT)***

Hình ảnh điển hình của UTBMTBG trên chụp CLVT là khối ngấm thuốc nhanh, hiện rõ thì động mạch và thối thuốc nhanh thì tĩnh mạch và thì muộn. Cụ thể:

- Khi chưa tiêm thuốc cản quang: khối u giảm tỷ trọng so với nhu mô gan, khối có thể có tỷ trọng không đồng nhất do có hoại tử, vôi hóa hoặc chảy máu trong khối.

- Pha động mạch: khối ngấm thuốc nhanh ở thì này, thể hiện rõ khối UTBMTBG tăng sinh mạch bằng hình ảnh tăng tỷ trọng hơn so với nhu mô gan. Khối có thể ngấm thuốc không đồng đều do hiện tượng hoại tử chảy máu trong khối.



- Pha tĩnh mạch cửa: khối u hầu như không ngấm cản quang, thể hiện bằng hình ảnh giảm tỷ trọng.

- Pha muộn: khối thoát thuốc nhanh nên tỷ trọng của khối sẽ thấp hơn tỷ trọng của nhu mô gan.

Một phân tích gộp đánh giá độ chính xác của các phương pháp chẩn đoán hình ảnh cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của chụp CLVT xoắn ốc trong chẩn đoán UTBMTBG lần lượt là 67,5% và 92,5% [32]. Trong 5 nghiên cứu đối chiếu hình ảnh trên chụp CLVT xoắn ốc và mô bệnh học cho thấy, độ nhạy của phương pháp dao động từ 52 - 79% [33],[34],[35],[36],[37]. Hiện nay theo các khuyến cáo, chụp CLVT xoắn ốc ba pha là phương pháp được sử dụng rộng rãi trong chẩn đoán và theo dõi hiệu quả điều trị UTBMTBG [2],[3],[31],[38].

### ***1.3.2.3. Chụp cộng hưởng từ (CHT)***

Chụp cộng hưởng từ là phương pháp sử dụng kỹ thuật tạo ảnh dưới tác dụng của từ trường và sóng radio. Sự phát triển các kỹ thuật chụp CHT hiện nay giúp đánh giá các tổn thương gan mật chi tiết và khắc phục những yếu tố nhiễu do nhịp thở. Trên phim chụp CHT, hình ảnh điển hình của UTBMTBG là ngấm thuốc thì động mạch, thải thuốc thì tĩnh mạch cửa và/hoặc thì muộn. Theo một phân tích gộp, độ nhạy và độ đặc hiệu của CHT đối với chẩn đoán UTBMTBG lần lượt là 80.6% và 84.8% [32]. Tùy theo đặc điểm của khối u về cấu trúc, độ biệt hóa, thành phần đệm là mỡ, glycogen hay ion kim loại, trên phim xung T1 và T2 sẽ có những hình ảnh khác nhau. Hầu hết các khối UTBMTBG do đặc điểm tăng sinh mạch nên trên pha động mạch sẽ thể hiện là khối đồng nhất, tăng tín hiệu so với nhu mô gan xung quanh và trên pha tĩnh mạch cửa và pha muộn là khối giảm tín hiệu. Với các khối ung thư lớn có thể thấy hình ảnh cấu trúc như thể khảm hoặc ngấm thuốc ở ngoại vi. Hiện nay các thuốc đối quang từ có thể chia thành 2 loại chủ yếu là loại gắn đặc hiệu với tế bào gan và loại gắn đặc hiệu tế bào lưới nội mô (tế bào Kuffer).

### ***1.3.2.4. Các phương pháp khác***

#### ***a. Chụp mạch máu***

Hầu hết các khối UTBMTBG là khối tăng sinh mạch do đó các động mạch cấp máu cho khối u thường giãn rộng, ngoằn ngoèo, biến dạng hoặc di lệch và thuốc thường đọng ở khu vực này nhiều hơn. Một vài khối u tăng sinh mạch máu ít có thể chỉ phát hiện được khi chụp mạch siêu chọn lọc với chất lượng tốt. Có thể gặp hoại tử trung tâm và trên phim chụp mạch sẽ biểu hiện là vùng ít mạch máu. Các hình ảnh xâm lấn vào tĩnh mạch cửa và shunt động tĩnh mạch có thể quan sát thấy trong pha động mạch.

Chẩn đoán UTBMTBG sử dụng chụp mạch bao gồm cả chụp kỹ thuật số xóa nền (digital subtraction angiography - DSA) có độ nhạy là 69% thấp hơn so với chụp CLVT và độ nhạy giảm đi khi khối u nhỏ [39].

#### ***b. Chụp positron cắt lớp (PET)***

Chụp PET sử dụng 18-F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG), một chất có cấu trúc tương tự như glucose trong chẩn đoán UTBMTBG có độ nhạy 50%. Động học về enzyme của khối UTBMTBG biệt hóa cao tương tự như khi so sánh với nhu mô gan lành và khối ung thư sẽ có nồng độ glucose-6-phosphatase cao hơn. Trong khi các khối ung thư biệt hóa kém có nồng độ glucose-6-phosphatase thấp do vậy sẽ bắt FDG nhiều hơn. Việc sử dụng thêm  $^{11}\text{C}$ -acetat cùng với FDG khi chụp PET giúp độ nhạy trong chẩn đoán UTBMTBG tăng lên 100% [40]. Các khối UTBMTBG biệt hóa cao thường bắt  $^{11}\text{C}$ -acetat nhiều trong khi khối ung thư biệt hóa kém bắt thuốc kém. Do  $^{11}\text{C}$ -acetat có độ đặc hiệu cao, khi một tổn thương dương tính khi sử dụng  $^{11}\text{C}$ -acetat hoặc với cả  $^{11}\text{C}$ -acetat và FDG, khả năng là UTBMTBG cao. Nếu một tổn thương chỉ dương tính với FDG, đó có thể là UTBMTBG biệt hóa kém hoặc là một tổn thương ác tính khác không phải UTBMTBG. Còn nếu cả 2 đều âm tính, đó là tổn thương lành tính. Nhìn chung so với các loại ung thư

khác PET ít được sử dụng trong chẩn đoán UTBMTBG do khả năng phát hiện của siêu âm, CLVT và CHT đối với loại bệnh lý này là rất tốt. Mặt khác độ nhạy và độ đặc hiệu của PET với tổn thương ung thư gan không thật cao. Tuy nhiên trong một số trường hợp khó đây vẫn là một phương tiện chẩn đoán bổ sung hữu ích.

### **1.3.3. Chẩn đoán giải phẫu bệnh**

#### ***1.3.3.1. Chẩn đoán tế bào học***

Đây là phương pháp chọc hút bằng kim nhỏ dưới hướng dẫn của siêu âm. Một nghiên cứu được thực hiện tại Việt Nam năm 1993 đã chứng minh đây là phương pháp an toàn, chính xác và giá trị chẩn đoán cao với độ nhạy 90 - 95% và độ đặc hiệu 91 - 93% [41]. Nhiều tác giả thống nhất các đặc trưng giúp cho chẩn đoán của tế bào ung thư gan là:

- Tế bào ung thư biểu mô gan thường có kích thước to nhỏ khác nhau, đứng riêng rẽ từng đám hoặc từng bè gọi lại cấu trúc tế bào gan.
- Có thể có các giọt mật nằm trong nguyên sinh chất của tế bào. Trên tiêu bản nhuộm giêmsa những giọt mật này bắt màu xanh lục và không có loại tế bào nào trong cơ thể có đặc điểm này.
- Nhân tế bào lớn, kiềm tính, có thể có nhân quái, nhân chia, có nhiều hạt nhân, nhân trần không điển hình.
- Có thể thấy một số đặc điểm khác cũng góp thêm giá trị chẩn đoán: xuất hiện hốc sáng bên trong bào tương các tế bào ung thư, các thể vùi ura axit hoặc bazơ.

#### ***1.3.1.2. Chẩn đoán mô bệnh học***

Sinh thiết được tiến hành bằng súng sinh thiết dưới hướng dẫn của siêu âm hoặc CLVT đảm bảo an toàn, chính xác. Mô bệnh học được chia thành các thể bệnh như sau: ung thư gan thể bè, thể ống tuyến, thể nhú, thể không điển hình.

Chẩn đoán giải phẫu bệnh được chỉ định cho các khối u trên nền gan không xơ hoặc những trường hợp đã có xơ gan nhưng hình ảnh của khối trên các phương pháp chẩn đoán hình ảnh không điển hình [3]. Độ nhạy của sinh thiết phụ thuộc vào vị trí khối, kích thước khối, kinh nghiệm của người sinh thiết và của nhà giải phẫu bệnh, dao động từ 70 - 90% [3]. Đối với những khối ung thư nhỏ < 2cm, theo nghiên cứu của tác giả Forner và cs, chỉ có 60% sinh thiết lần đầu cho kết quả dương tính [42]. Như vậy, kết quả giải phẫu bệnh dương tính có thể giúp chẩn đoán xác định UTBMTBG nhưng nếu kết quả là âm tính vẫn chưa thể loại trừ.

#### **1.3.4. Hướng dẫn chẩn đoán UTBMTBG trên thế giới hiện nay**

Khuyến cáo về chẩn đoán UTBMTBG của AASLD năm 2010 và EASL năm 2012 dựa trên kích thước của khối u trong khi khuyến cáo của APASL và JSH dựa trên tính chất ngấm thuốc của khối u ở pha động mạch [2],[3], [31],[38].

Khuyến cáo của AASLD và EASL đều hướng dẫn với khối u < 1cm, theo dõi định kỳ bằng siêu âm ổ bụng, 3 - 4 tháng/lần. Nếu thấy khối không thay đổi về mặt hình ảnh, kích thước, tiếp tục theo dõi trong ít nhất 2 năm. Đối với các khối u > 1cm cần sử dụng chụp CLVT hoặc CHT có tiêm thuốc. Nếu khối có hình ảnh điển hình của UTBMTBG trên 1 phương pháp chẩn đoán hình ảnh, có thể khẳng định chẩn đoán và bắt đầu điều trị. Nếu tiến hành cả 2 phương pháp chẩn đoán hình ảnh mà vẫn không thấy hình ảnh điển hình, cần đặt ra chỉ định sinh thiết.

Khuyến cáo của APASL và JSH dựa vào tính chất ngấm thuốc của khối u trên pha động mạch. Khối tăng sinh mạch hay ít mạch máu được xác định bằng chụp CLVT hoặc CHT hoặc siêu âm có sử dụng chất tương phản. Những khối tăng sinh mạch ở pha động mạch sau đó thải thuốc nhanh ở pha tĩnh mạch (hoặc ít ngấm thuốc ở pha sau mạch máu khi siêu âm sử dụng

Sonazoid) được chẩn đoán là UTBMTBG. Những khối tăng sinh mạch ở pha động mạch nhưng không có thải thuốc ở pha tĩnh mạch hoặc pha muộn cần đánh giá thêm bằng SPIO-MRI hoặc MRI sử dụng chất đặc hiệu với tế bào gan hoặc siêu âm sử dụng Levovist hoặc Sonazoid. Nếu các tổn thương này giảm tín hiệu ở pha sau mạch máu khi chụp CHT với chất gắn tế bào gan hoặc tăng tín hiệu trên SPIO-MRI, có thể xác lập chẩn đoán UTBMTBG. Đối với những tổn thương ít mạch máu trên pha động mạch của chụp CLVT hoặc CHT, có thể đánh giá bằng SPIO-MRI, Gd-EOB-DTPA-MRI hoặc siêu âm sử dụng Levovist hoặc Sonazoid. Theo APASL, có thể khẳng định chẩn đoán UTBMTBG bằng hình ảnh điển hình trên SPIO-MRI hoặc siêu âm sử dụng Sonazoid/Levovist trong khi theo JSH, muốn khẳng định chẩn đoán UTBMTBG cần hình ảnh điển hình trên cả Gd-EOB-DTPA-MRI và siêu âm sử dụng Sonazoid. Những trường hợp chỉ có một trong 2 phương pháp điển hình, cần tiến hành sinh thiết.

### **1.3.5. Vấn đề chẩn đoán UTBMTBG tại Việt Nam**

Ở nước ta hiện nay cũng đã có đầy đủ các phương tiện để chẩn đoán UTBMTBG trong đó các xét nghiệm về dấu ấn sinh học như AFP, thậm chí AFP-L3 đã được tiến hành và nghiên cứu ở một số bệnh viện lớn. Các phương pháp thăm dò về hình ảnh bao gồm siêu âm, chụp CLVT, CHT hiện đã được thực hiện thường quy tại các cơ sở y tế. Chọc hút và sinh thiết u gan dưới hướng dẫn của siêu âm hoặc chụp CLVT đã được thực hiện tại các bệnh viện lớn.

Năm 2012, Bộ Y tế đã đưa ra hướng dẫn về chẩn đoán và điều trị căn bệnh nguy hiểm này. Theo đó có tiêu chuẩn về các phương pháp chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm cũng như chỉ định của chọc hút tế bào hoặc sinh thiết. Những tiến bộ về kỹ thuật cũng như chính sách đã giúp cho chẩn đoán được UTBMTBG sớm hơn từ đó tạo điều kiện cho BN tiếp cận với những phương

pháp điều trị thích hợp. Theo hướng dẫn này, chẩn đoán UTBMTBG được xác định khi có một trong ba tiêu chuẩn sau:

- Có bằng chứng giải phẫu bệnh.
- Hình ảnh điển hình trên chụp CLVT có tiêm thuốc cản quang hoặc CHT có thuốc cản từ + AFP > 400 ng/ml.
- Hình ảnh điển hình trên chụp CLVT ổ bụng có cản quang hoặc CHT có cản từ + AFP tăng cao hơn bình thường (chưa đến 400ng/ml) + nhiễm HBV hoặc HCV.

Các trường hợp không đủ tiêu chuẩn trên cần làm sinh thiết để chẩn đoán [43].

### **1.3.6. Chẩn đoán giai đoạn**

Chẩn đoán giai đoạn đối với UTBMTBG rất quan trọng vì nó giúp lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp cũng như đưa ra tiên lượng phù hợp với giai đoạn bệnh. Hiện nay một số bảng phân loại phổ biến nhất giúp đánh giá giai đoạn bệnh của UTBMTBG bao gồm các bảng phân loại TNM, Barcelona, CLIP, Okuda, JIS. Phân loại Barcelona (BCLC) ra đời dựa trên các dữ liệu từ nhiều nghiên cứu thuần tập về UTBMTBG. Ưu điểm của các nghiên cứu này là theo dõi được số lượng lớn các BN bao gồm cả những BN ung thư giai đoạn sớm sau phẫu thuật và cả tiến triển tiếp theo ở những BN không điều trị. Phân loại BCLC chia ra 5 giai đoạn bệnh phụ thuộc vào thể trạng chung của BN, phân loại Child Pugh, các yếu tố của khối u như kích thước, số khối và sự xâm lấn mạch máu. Với mỗi giai đoạn bệnh sẽ có chỉ định điều trị thích hợp. Phân loại BCLC được sử dụng phổ biến ở nhiều nước trên thế giới trong đó có Việt Nam. Hướng dẫn của Bộ Y tế Việt Nam năm 2012 đề cập đến việc sử dụng bảng phân loại này trong thực hành lâm sàng [43]. Một ưu điểm khác là bảng phân loại này tiên lượng thời gian sống thêm chính xác hơn so với các bảng phân loại trước đây. Năm 2014, Yau và cs đã tổng kết dữ liệu trên 3856 BN UTBMTBG chủ yếu là do nhiễm HBV ở Hồng Kông và thiết lập phân loại giai đoạn HKLC (Hong Kong Liver Cancer) [44]. Điểm khác biệt lớn

nhất của phân loại này so với phân loại BCLC là phân loại BN ở giai đoạn trung bình và muộn từ đó lựa chọn những phương pháp điều trị tích cực cho BN ở những giai đoạn này. Tuy nhiên hiện nay phân loại HKLC mới bước đầu được nghiên cứu tại các quốc gia khác và cần thêm thời gian để chứng minh tính ưu việt.

## **1.4. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ**

### **1.4.1. Phẫu thuật cắt gan**

#### ***1.4.1.1. Chỉ định và đánh giá trước phẫu thuật***

Các BN UTBMTBG thường có bệnh lý gan mạn tính có thể có suy giảm chức năng gan ở nhiều mức độ. Để đưa ra chỉ định và lựa chọn phương pháp hợp lý, cần đánh giá toàn trạng chung của BN, sự lan rộng của khối u, giai đoạn ung thư, chức năng gan và thể tích gan còn lại trong tương lai (future liver remnant - FLR). Chống chỉ định của phẫu thuật cắt gan là khi đã có di căn ngoài gan, huyết khối ở tĩnh mạch chủ dưới, xâm lấn thân TMC hoặc TM gan chung. Các trường hợp khối u gan lớn hoặc nhiều khối nhỏ trước đây gặp nhiều khó khăn khi phẫu thuật hiện có nhiều cải tiến kỹ thuật giúp cải thiện hiệu quả điều trị và cho phép phối hợp cùng các phương pháp khác. Ở các nước phương Tây, phân loại Child Pugh được sử dụng để đánh giá nguy cơ ở những BN xơ gan tiến hành phẫu thuật. Đối với Child Pugh A, B và C, nguy cơ tử vong sau các phẫu thuật ổ bụng lần lượt là 10%, 30% và 82% vì vậy phẫu thuật cắt gan được chỉ định ở BN Child Pugh A [45]. Những BN xơ gan có TALTMC ( $> 10\text{mmHg}$ ) tiềm tàng sau khi cắt gan có nguy cơ biến chứng cao hơn vì thế những BN có dấu hiệu của TALTMC phẫu thuật cắt gan là chống chỉ định. Việc sử dụng dựng hình chụp CLVT 3D để tính FLR là một công cụ nhanh, hữu hiệu và chính xác giúp đưa ra phương án phẫu thuật, tính toán đến sự an toàn và tiên lượng khả năng suy gan sau phẫu thuật. FLR 20% là mức thể tích tối thiểu an toàn cho phẫu thuật gan rộng ở những BN trước đó không có bệnh lý gan nền trong khi ở BN có bệnh lý gan mạn tính (xơ gan hoặc viêm gan), FLR 40% là mức an toàn.

#### **1.4.1.2. Kết quả và theo dõi sau phẫu thuật**

Phẫu thuật hiện là phương pháp được lựa chọn hàng đầu cho những BN UTBMTBG giai đoạn sớm [46]. Đây là phương pháp thích hợp cho những BN UTBMTBG không có xơ gan (chiếm 5% số BN ở các nước phương Tây và 40% BN ở châu Á). Với những trường hợp này, phẫu thuật lớn có thể tiến hành với tỉ lệ biến chứng thấp và tỉ lệ sống sau 5 năm từ 30 - 50% [47],[48]. Đối với BN xơ gan, các nghiên cứu gần đây cho thấy tỉ lệ sống sau 5 năm là 60%, tỉ lệ tử vong trong và sau mổ là 2 - 3% [49],[50]. Tại Việt Nam, kết quả phẫu thuật cho BN UTBMTG cũng cho kết quả rất khả quan. Trong nghiên cứu của Lê Văn Thành trên 96 BN UTBMTBG được phẫu thuật phối hợp phương pháp Tôn Thất Tùng và Lortat - Jacob, thời gian sống thêm trung bình là 33,1 tháng và tỉ lệ sống thêm sau 45 tháng là 50% [51]. Theo báo cáo của tác giả Huỳnh Thị Nhung trên 178 BN UTBMTBG được phẫu thuật có tiêm cồn vào diện cắt, tỉ lệ sống sau 3 năm là 66,7% [52].

#### **1.4.2. Ghép gan trong điều trị UTBMTBG**

Do tình trạng tạng ghép còn thiếu nhiều, chỉ định ghép gan được ưu tiên ở nhóm BN có tiên lượng sau ghép tốt. Tiêu chuẩn Milan là tiêu chuẩn được sử dụng phổ biến trên toàn thế giới. Tuy nhiên do tiêu chuẩn quá chặt chẽ và một số BN dù nằm ngoài tiêu chuẩn Milan nhưng khi ghép vẫn đem lại hiệu quả, trong những năm gần đây, nhiều nghiên cứu nỗ lực để mở rộng chỉ định ghép gan. Đại học California tại San Francisco đã mở rộng các tiêu chuẩn Milan và đề xuất sử dụng tiêu chuẩn UCSF (Bảng 1.2).

**Bảng 1.1. Các tiêu chuẩn ghép gan ở bệnh nhân UTBMTBG [50],[51]**

Tiêu chuẩn Milan: - 1 khối u $\leq$ 5cm hoặc - 2 - 3 khối $\leq$ 3cm
Tiêu chuẩn UCSF: - 1 khối u $\leq$ 6,5cm hoặc - 2 - 3 khối u $\leq$ 4,5cm và đường kính tổng $\leq$ 8cm



Theo Khuyến cáo của EASL và AASLD, ghép gan là phương pháp điều trị đầu tay với những BN thuộc tiêu chuẩn Milan với tỉ lệ tử vong trong quá trình ghép, sau 1 năm và sau 5 năm lần lượt là 3%,  $\leq 10\%$  và  $\leq 30\%$  [2],[3]. Phương pháp này giải quyết được cả ung thư gan và bệnh lý nền là gan xơ. Tỉ lệ sống sau 5 năm của những BN trong tiêu chuẩn Milan (65 - 87%) tương tự với nhóm được chỉ định ghép gan không phải do UTBMTBG [53]. Số liệu về ghép gan ở châu Âu trên 12.000 BN cho thấy tỉ lệ sống sau 10 năm là 50% [53]. Đối với những BN ngoài tiêu chuẩn Milan hoặc UCSF, hiện nay việc ứng dụng các phương pháp điều trị khác như ĐNSCT, nút mạch hay phẫu thuật để hạ bậc giai đoạn giúp đưa BN quay trở lại danh sách chờ ghép gan. Tại Việt Nam, theo báo cáo tại Bệnh Viện Việt Đức, cho đến nay đã thực hiện 20 ca ghép gan cho BN UTBMTBG/xơ gan trong đó 6 BN trong tiêu chuẩn Milan, 8 BN ngoài tiêu chuẩn Milan nhưng trong tiêu chuẩn UCSF [54]. Đây là phương pháp giải quyết được triệt để cả ung thư gan và bệnh lý gan nền tuy nhiên chi phí điều trị quá cao và nguồn tạng khan hiếm khiến phần lớn các BN UTBMTBG tại Việt Nam dù có chỉ định cũng khó tiếp cận phương pháp này.

### **1.4.3. Các phương pháp điều trị tại chỗ UTBMTBG**

#### ***1.4.3.1. Phương pháp tiêm cồn qua da (Percutaneous ethanol injection - PEI)***

Về mặt nguyên lý, cồn tuyệt đối (Ethanol 95%) làm hoại tử tế bào theo hai cơ chế: gây mất nước cấp làm nguyên sinh chất tế bào bị đông vón dẫn đến xơ hoá và xâm nhập vào mạch máu gây hoại tử tế bào nội mạc, gây ngưng kết tiểu cầu tạo hiện tượng tắc mạch quanh u gây thiếu máu tổ chức u. Về chỉ định, phương pháp này thích hợp với những trường hợp ung thư giai đoạn sớm (BCLC A) có 1 khối u hoặc không quá 3 khối u với kích thước không quá 3cm và có bệnh lý kèm theo, không thích hợp với chỉ định ghép gan [2],[3].

Về mặt kĩ thuật, các loại kim tiêm còn được sử dụng tiêm qua da dưới hướng dẫn của siêu âm hoặc chụp CLVT. Lượng còn tiêm vào để điều trị được tính theo công thức:

$$V \text{ (ml)} = 4/3 \times 3,14 \times (r + 0,5)^3$$

Trong đó V là thể tích còn tiêm vào, r là bán kính khối u tính theo cm và thêm 0,5cm để đảm bảo vùng rìa ngoài vi khối u có thể hoại tử hoàn toàn.

Về biến chứng, hầu hết các BN sau tiêm còn sẽ có đau, có thể gặp sốt trong vòng 1 - 3 ngày đầu sau khi tiêm còn do hoại tử khối u. Tỷ lệ các biến chứng nặng là 3 - 5% và tỷ lệ tử vong do thủ thuật là 0,1% [55].

Phương pháp này đã được ứng dụng ở nhiều ở Việt Nam. Nghiên cứu của tác giả Mai Hồng Bằng điều trị cho 502 BN UTBMTBG có kích thước u nhỏ hơn 3cm - 12cm và theo dõi trong 10 năm cho thấy tỷ lệ sống thêm sau 1, 3, 5 của cả nhóm là 81%, 60% và 37% [56],[57].

#### ***1.4.3.2. Phương pháp tiêm acid acetic (Percutaneous acetic acid injection - PAAI)***

Đối các BN có nhiều vách trong khối u, có thể lựa chọn phương pháp tiêm acid acetic vào khối u. Acid acetic có thể tạo diện hoại tử tốt hơn so với còn do khả năng phân hủy lipid và chiết tách các thành phần collagen. Phương pháp này dựa trên đặc điểm khi khối UTBMTBG tăng về kích thước có sự tăng hình thành các vách trong khối u.

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng so sánh giữa PEI và PAAI trong điều trị các khối ung thư gan nhỏ, tất cả các khối u đều đáp ứng điều trị. Tuy nhiên 8% các khối điều trị bằng PAAI và 37% các khối điều trị bằng PEI tái phát tại chỗ ( $p < 0,05$ ) sau khoảng thời gian theo dõi lần lượt là  $29 \pm 8$  tháng và  $23 \pm 10$  tháng. Tỷ lệ sống sau 1 và 2 năm ở nhóm điều trị PAAI là 100% và 92 % ( $p < 0,05$ ) [58]. Tuy nhiên, một phân tích gộp gồm 3 thử nghiệm ngẫu nhiên trên 261 BN UTBMTBG so sánh giữa PEI và PAAI không thấy sự khác biệt về tỷ lệ sống còn, thời gian đến khi tái phát và các tai biến [59].

#### ***1.4.3.3. Phương pháp đốt nhiệt vi sóng (Microwave thermal ablation - MWA)***

Về mặt nguyên lý, đây là phương pháp phá hủy khối u bằng nhiệt sử dụng vi sóng có tần số lớn hơn hoặc bằng 900 MHz. Hiện tại, hai tần số hay được sử dụng trong các hệ thống máy là 915 MHz và 2450 MHz. Nguyên lý vi sóng tạo nhiệt ở tổ chức là: (1) dịch chuyển các electron và ion tự do theo các trường điện từ, (2) phân cực các nguyên tử và phân tử, (3) phân cực các thành phần lưỡng cực. Chính sự dịch chuyển của các electron, ion tự do và sự phân cực của các thành phần lưỡng cực giúp tạo ra năng lượng động học gây tăng nhiệt độ ở tổ chức tạo nên sự phá hủy do nhiệt.

Chỉ định của phương pháp này tương tự như chỉ định của ĐNSCT. Một trong những nghiên cứu lớn được tiến hành ở Trung Quốc trên 288 BN (477 khối) trong đó 82% BN không thích hợp với phương pháp phẫu thuật. Tỷ lệ sống sau 1, 3 và 5 năm lần lượt là 93%, 72% và 51%. Kích thước trung bình của khối u dưới 4cm. Tổng tỷ lệ tái phát và di căn là 35% [60].

#### ***1.4.3.4. Phương pháp đốt nhiệt laser***

Về mặt nguyên lý, ánh sáng với cường độ rất cao có thể sinh nhiệt và phá hủy tổ chức. Khi các mô mềm hấp thụ dần năng lượng, nhiệt độ trong các mô sẽ tăng dần. Khi nhiệt độ càng cao, nước ở khoảng kẽ và trong các tế bào sẽ bốc hơi và mô dần bị phá hủy. Hai loại laser thích hợp với đốt nhiệt mô ung thư là Nd:YAG laser có bước sóng 1060 nm và argon ion laser có bước sóng là 488 và 514 nm. Nd:YAG laser thích hợp hơn với những khối u nằm sâu. Hiện vẫn chưa có nhiều thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng về kỹ thuật này được công bố.

#### ***1.4.3.5. Phương pháp đông lạnh phá hủy khối u***

Về mặt nguyên lý, phương pháp này sẽ trải qua các quy trình bắt đầu là làm lạnh nhanh, sau đó từ từ làm tan băng và lặp lại nhiều lần quy trình làm

lạnh - làm tan băng. Hai cơ chế phá hủy khối u của kỹ thuật này là làm tổn thương tế bào trực tiếp và gây thiếu máu tổ chức pha muện sau đó do làm tổn thương mạch máu.

Một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, ngẫu nhiên, có đối chứng được thực hiện đa trung tâm so sánh giữa ĐNSCT và phương pháp đông lạnh trên 360 BN cho thấy không có sự khác biệt về tỉ lệ sống sau 1, 3 và 5 năm ở cả 2 nhóm. Tỉ lệ này ở nhóm điều trị đông lạnh lần lượt là 97%, 67% và 40% [61].

Tuy nhiên, thống kê trên 2000 BN trong các nghiên cứu về phương pháp đông lạnh ghi nhận tỉ lệ tử vong là 1,5%. Đặc biệt hội chứng “shock lạnh” đặc trưng bởi suy đa tạng, rối loạn đông máu nặng, tụt huyết áp, shock có thể gặp ở 1% số BN khi đốt lạnh hơn 30 - 35% thể tích nhu mô gan [62].

#### **1.4.4. Phương pháp nút mạch hóa chất trong điều trị UTBM TBG**

Khi BN ở giai đoạn trung bình (BCLC B), có nhiều khối ung thư, chức năng gan và toàn trạng của BN còn đảm bảo (Child Pugh A-B, PS 0), nút mạch hóa chất là phương pháp được khuyến cáo với thời gian sống thêm trung bình là 20 tháng [3].

Chống chỉ định của phương pháp này là khi BN có suy gan/chức năng gan không đảm bảo, BN có hội chứng não gan, thể tích vùng gan lành còn lại sau nút hóa mạch không đảm bảo; ung thư gan đã có di căn ngoài gan, HKTMC hoặc khối có shunt động mạch lớn; BN có bệnh lý phổi hợp nặng, chức năng thận kém hoặc có chống chỉ định với chụp mạch, phụ nữ có thai.

Mục tiêu của phương pháp can thiệp tại chỗ là gây hoại tử khối u, kiểm soát được sự lan rộng của khối u cũng như đảm bảo nhiều nhất vùng gan lành. Các phương pháp nút mạch hóa chất hiện sử dụng bao gồm nút mạch qua động mạch (transarterial embolization - TAE), hóa trị qua động mạch (transarterial chemotherapy-TAC), nút mạch hóa chất qua động mạch (transarterial chemoembolization - TACE) và nút xạ trị qua động mạch (transarterial

radioembolization - TARE). Hiện nay TACE là phương pháp được sử dụng phổ biến nhất, kết hợp giữa tiêm vào động mạch gan các hóa chất có tác dụng gây độc tế bào như 5-FU, 5-FUDR, cisplatin, doxorubicin, thường có trộn với lipiodol và sau đó là nút động mạch.

Có hơn 50% BN có hội chứng sau nút mạch bao gồm sốt, đau vùng hạ sườn phải, buồn nôn, nôn, thường sẽ hết sau 48 giờ và đáp ứng với các phương pháp điều trị triệu chứng. Các hóa chất gây độc cho tế bào ung thư và các chất nút mạch có thể gây viêm túi mật cấp, hoại tử đường mật, viêm tụy cấp, loét dạ dày nếu trong quá trình tiến hành kỹ thuật bị đưa vào các động mạch cấp máu cho những cơ quan này. Suy gan có thể gặp trong những trường hợp chức năng gan trước khi tiến hành điều trị ở mức ranh giới và không ổn định.

Năm 2002, Llovet đã tiến hành thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng ghi nhận TACE mang lại hiệu quả có ý nghĩa đối với tỉ lệ sống còn của BN. Tỉ lệ sống sau 1 và 2 năm ở nhóm điều trị TACE là 82% và 63% so với 63% và 27% ở nhóm chứng chỉ điều trị hỗ trợ [63]. Năm 2003, Llovet và Bruix tổng hợp kết quả các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng được tiến hành trước đó đã chứng minh được TACE làm giảm tỉ lệ tử vong sau 2 năm một cách có ý nghĩa với tỉ suất chênh là 0,53 (CI 95%, 0,32 - 9,89,  $p < 0,05$ ) [64]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Tiến Thịnh tại Bệnh viện 108 năm 2012 ghi nhận tỉ lệ sống sau 1, 2, 3 năm của 103 BN sau điều trị TACE lần lượt là 97,4%; 82,6%; 26,6% [6].

Bên cạnh đó, những năm gần đây, sự phát triển của nút mạch sử dụng hạt DcBead (DcBead-TACE) làm dẫn chất, vận chuyển hóa chất ung thư và gây tắc mạch đã bước đầu cho thấy những kết quả tích cực. Chỉ định, chống chỉ định và đường can thiệp của phương pháp này giống như phương pháp TACE truyền thống. Khi nghiên cứu dược động học của thuốc, tác giả Valera

nhận thấy DcBead TACE là phương pháp hiệu quả đối với khối ung thư nhưng làm giảm được phơi nhiễm của toàn bộ cơ thể với doxorubin khi so sánh với TACE truyền thống [65]. Chính vì vậy, các tác dụng phụ không mong muốn liên quan đến thuốc sẽ giảm hơn ở nhóm DcBead TACE. Nghiên cứu của tác giả Thái Doãn Kỳ tại Bệnh viện 108 trên 105 BN được điều trị DCBead TACE ghi nhận tỉ lệ sống thêm tích lũy tại các thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là 72,4%; 55,2% và 41,3% [66].

#### **1.4.5. Phương pháp xạ trị**

Việc sử dụng các hạt vi cầu gắn các chất phóng xạ qua đường động mạch gan vào khối u vừa là phương pháp điều trị tại chỗ phá hủy khối u vừa hạn chế được độc tính tới nhu mô gan lành. Nguyên tố phóng xạ được sử dụng phổ biến nhất hiện nay là  $^{90}\text{Y}$ , một chất phát tia  $\beta$  đơn thuần với thời gian bán hủy là 64,2 giờ.  $^{90}\text{Y}$  sau đó sẽ phân hủy thành nguyên tố có độ ổn định là zirconium-90.

Để đánh giá trước điều trị, chức năng gan và thể trạng của BN cần được xem xét cẩn thận. Việc chụp mạch trước điều trị cho phép đánh giá các mạch máu trong gan, tuần hoàn bàng hệ và cân nhắc việc nút mạch coil để ngăn ngừa các hạt vi cầu sau này sẽ di chuyển đến các mạch máu nuôi dạ dày, tá tràng hoặc tụy dẫn đến các biến chứng. Đánh giá shunt đến các tạng và shunt phổi rất quan trọng trong phòng ngừa các biến chứng có thể xảy ra sau điều trị.

Chỉ định của phương pháp này bao gồm BN đang trong thời gian đợi ghép gan, hạ bậc cho BN ngoài chỉ định ghép gan nhằm quay lại danh sách chờ ghép, BN giai đoạn muộn không nút mạch được do có thể gây tổn thương các mạch máu nuôi nhu mô gan lành.

Chống chỉ định của phương pháp bao gồm khối u gan lớn > 10cm, lan tỏa, có huyết khối thân chung TMC, di căn ngoài gan, xơ gan Child Pugh C,

hội chứng tăng áp lực TMC nặng, có rối loạn đông máu nặng, ECOG 3 - 4 điểm, tỉ lệ shunt gan phổi > 20% hoặc có bất thường giải phẫu ĐM gan khiến kỹ thuật không thể thành công.

Hiện nay các nghiên cứu về nút mạch sử dụng hạt vi cầu phóng xạ trong UTBMTBG đều là các nghiên cứu hồi cứu hoặc tiền cứu không có đối chứng [3]. Một số nghiên cứu thuần tập ghi nhận thời gian sống thêm trung bình của BN giai đoạn trung bình khi được điều trị phương pháp này là 17,2 tháng và ở nhóm BN giai đoạn muộn, có xâm lấn TMC là 12 tháng [67],[68],[69]. Theo khuyến cáo của các tác giả Đài Loan cập nhật năm 2015, phương pháp này được chỉ định khi BN có  $\geq 4$  khối u hoặc đã có di căn mạch máu [70].

Trong một vài năm gần đây, một số các tác giả đã nghiên cứu sử dụng liệu pháp xạ trị proton trong điều trị UTBMTBG. Phương pháp này sử dụng chùm hạt proton có năng lượng cao với ưu điểm là tập chung phần lớn liều tại vị trí có chiều sâu nhất định tùy theo năng lượng của chùm hạt proton. Nghiên cứu hồi cứu của tác giả Chiba trên 162 BN với tổng liều dao động từ 50- 88 Gy theo dõi dọc sau 31,7 tháng cho kết quả khá tốt với tỉ lệ kiểm soát khối u sau 5 năm là 86,9% và tỉ lệ sống là 23,5%. Tác dụng phụ hay gặp nhất là tăng men gan tuy nhiên chỉ có 3% số BN tăng từ mức độ 2 trở lên [71]. Một số tác giả cho rằng các BN có huyết khối TMC có thể thích hợp với phương pháp này. Nghiên cứu của tác giả Sugahara cho thấy tỉ lệ kiểm soát khối u ở nhóm BN này lên đến 45% tại thời điểm 2 năm [72]. Tuy nhiên hiện chưa có sự thống nhất về liều sử dụng giữa các nghiên cứu cũng như khuyến cáo chính thức của các hiệp hội lớn do còn thiếu các nghiên cứu tiền cứu với cỡ mẫu lớn.

#### **1.4.6. Điều trị Sorafenib**

Sự phát triển, biệt hóa và chết theo chương trình của tế bào là một quá trình phức tạp có sự tham gia của các yếu tố tăng trưởng, các thụ thể bề mặt tế bào và con đường dẫn truyền tín hiệu cũng như các yếu tố điều hòa. Bất kì sự

rối loạn một thành phần nào trong quá trình này cũng dẫn đến hình thành các biến đổi ác tính [73]. Hiện nay, việc điều trị nhắm vào các vị trí và cơ chế rối loạn đặc hiệu chính là nền tảng của phương pháp điều trị tế bào đích [74]. UTBMTBG có cơ chế bệnh sinh phức tạp và là một trong những ung thư kháng với hóa chất. Kể từ khi ra đời cho đến nay, Sorafenib đã trở thành phương pháp điều trị toàn thân hiệu quả cho những BN ung thư giai đoạn muộn [75].

Sorafenib có tác dụng ức chế nhiều tyrosine kinase, là thuốc uống đầu tiên và duy nhất cho đến nay chứng minh được hiệu quả đối với sống còn của BN UTBMTBG giai đoạn muộn. Sorafenib tác động đích tới quá trình phát triển, chết theo chương trình của tế bào cả sự tăng sinh mạch máu.

Sau nghiên cứu pha II đầu tiên chứng minh hiệu quả của sorafenib, một thử nghiệm đối đầu pha III được thực hiện ở quần thể BN vùng Châu Á - Thái Bình Dương, cũng chứng minh ích lợi của sorafenib với sống còn của BN. Thời gian sống thêm trung bình ở nhóm dùng thuốc là 6,5 tháng so với nhóm chứng là 4,2 tháng và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [76]. Cục quản lý Dược châu Âu và FDA Hoa Kỳ năm 2007 đều đã chấp thuận sử dụng Sorafenib. EASL đã đưa ra khuyến cáo sorafenib là phác đồ điều trị toàn thân chuẩn được chỉ định cho những BN chức năng gan còn tốt (Child Pugh A) và ung thư ở giai đoạn muộn (BCLC C) hoặc những khối ung thư vượt quá chỉ định điều trị tại chỗ.

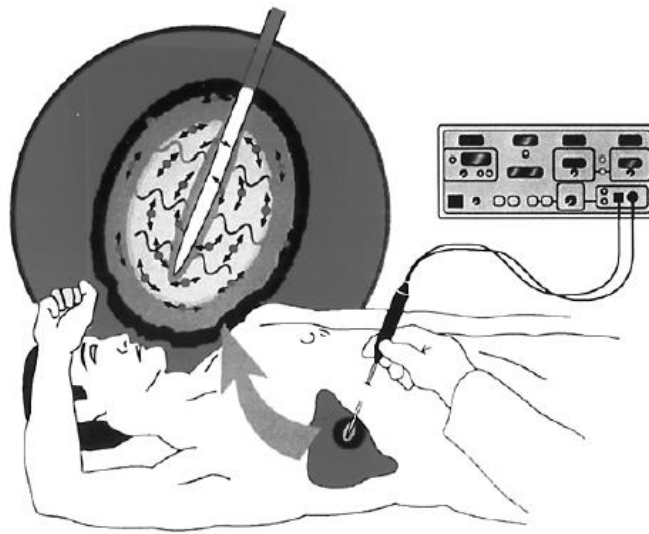
## **1.5. ĐIỀU TRỊ UTBMTBG BẰNG PHƯƠNG PHÁP DNSCT**

### **1.5.1. Nguyên lý**

Các thực nghiệm trên động vật cho thấy, dòng điện xoay chiều có tần số cao an toàn ở động vật do không gây kích thích cơ và rối loạn nhịp tim. Năng lượng sóng cao tần được định nghĩa là dạng sóng điện từ có phổ từ 10kHz đến 2,59 GHz tạo ra được các bước sóng dài. Tần số sóng cao tần sử dụng trong y khoa là từ 200kHz - 20 MHz. Các mô trong cơ thể do chứa dung dịch giàu ion



nên cũng là môi trường dẫn điện. Người ta sử dụng dòng điện xoay chiều để tạo ra nhiệt phá hủy khối u. Một mạch điện khép kín được tạo bởi nguồn phát, điện cực, kim, người bệnh và điện cực phân tán (Hình 1.1). Do điện trở giữa đầu kim (bằng kim loại) và mô trong cơ thể có sự khác biệt rất lớn nên khi dòng điện xoay chiều đi qua, các ion liên tục va đập vào đầu kim với tốc độ rất cao làm cho đầu kim nóng lên và sinh ra nhiệt (Hình 1.2).



**Hình 1.1. Minh họa nguyên lý ĐNSCT trong gan [77]**

Nhiệt năng tập trung ở đầu điện cực được dẫn truyền vào các tổ chức xung quanh cho đến khi đạt được tình trạng cân bằng nhiệt ổn định. Năng lượng càng cao, thể tích tổ chức hoại tử càng lớn. Tuy nhiên khi sử dụng dòng điện cường độ cao sẽ làm khô tổ chức quanh đầu kim nhanh chóng dẫn đến thể tích đốt sẽ bị thu nhỏ. Các tổ chức quanh đầu kim khi bị cháy và khô lại tạo ra  $\text{CO}_2$  sẽ đóng vai trò như lớp cách điện làm giảm bề mặt điện cực tiếp xúc dẫn đến sự ngắt quãng của dòng điện xoay chiều (Hình 1.2). Do vậy để đạt được thể tích đốt rộng, cần điều chỉnh cường độ phù hợp để đạt được nhiệt năng tối ưu và không gây đốt cháy quá mức.

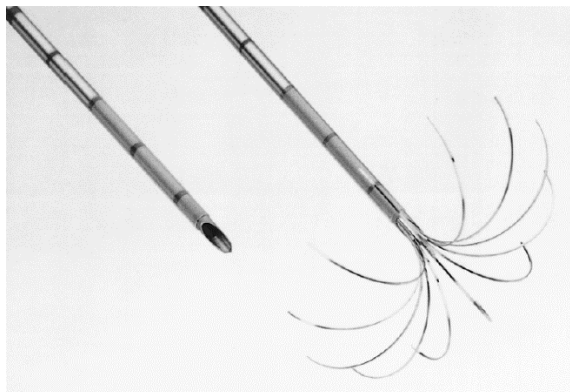


**Hình 1.2. Minh họa sự va đập của ion ở đầu điện cực đốt [78]**

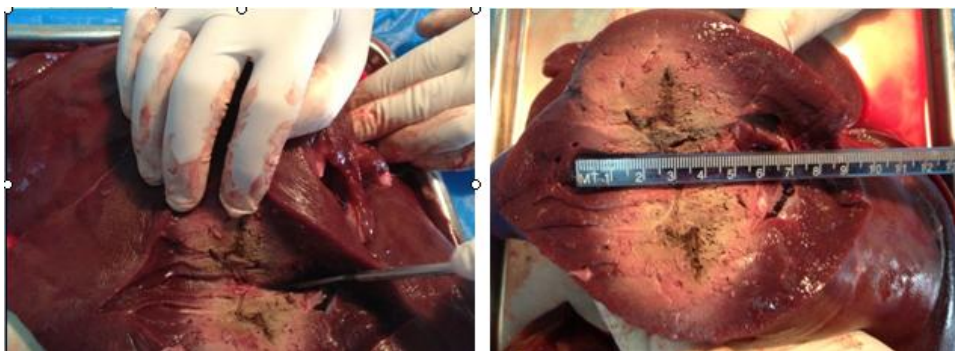
Sự hình thành “hoại tử đông”: Mục tiêu khi tiến hành kỹ thuật này là phá hủy được tổ chức ung thư nhưng không gây tổn thương nhiều các tổ chức lân cận. Để đạt được vùng rìa khối u an toàn và ngăn ngừa vi di căn, cần đốt rộng hơn rìa ngoài khối u từ 0,5 - 1cm. Cosman và cộng sự đã chứng minh nhiệt năng do phương pháp DNSCT tạo ra dẫn đến sự chết tế bào thông qua cơ chế hoại tử đông do nhiệt [79]. Các nghiên cứu cơ bản đã chứng minh cân bằng nội môi trong tế bào bắt đầu thay đổi khi nhiệt độ tăng lên 40°C. Tại mức nhiệt độ cao hơn, từ 42 - 45°C, tế bào sẽ nhạy cảm hơn và dễ bị phá hủy bởi các tác nhân như xạ trị hay hóa trị [80],[81]. Các tế bào bị tổn thương không hồi phục ở mức nhiệt 46°C trong vòng 60 phút và sự phá hủy tế bào nhanh hơn khi nhiệt độ cao dần [82]. Các tế bào bị phá hủy ngay lập tức là do các protein trong bào tương, hệ enzym ty thể và phức hợp nucleic acid bị đông lại. Những tổn thương này cũng thúc đẩy quá trình chết tế bào trong vài ngày tiếp theo. Như vậy “hoại tử đông” là khái niệm sử dụng để mô tả sự tổn thương tế bào do nhiệt mặc dù khi đối chiếu với các tiêu chuẩn mô bệnh học có thể chưa thật sự tương ứng. Nhiệt độ lí tưởng để phá hủy tổ chức ung thư dao động từ 50 - 100°C.

Để khắc phục nhược điểm của kim đốt ban đầu (kim đơn cực) chỉ thích hợp với các khối u nhỏ dưới 2cm cũng như thích hợp với hình dáng của các khối ung thư khác nhau, ngày càng có nhiều cải tiến hơn về mặt kỹ thuật bao gồm:

- Kim chùm nhiều đầu đốt: Việc sử dụng loại kim này giúp tạo được diện tích hoại tử theo kích thước và hình dáng khối u. Khoảng cách giữa các đầu đốt không quá 1,5cm giúp tạo diện hoại tử đồng đều và hiệu quả so với khi dùng kim đơn cực đốt nhiều lần. Loại kim này được thiết kế để khi vào trong khối có thể xòe ra giống như hình dù với nhiều ngạnh mảnh, cong giúp nhiệt năng sẽ lan tỏa theo các ngạnh khi đốt. Kim LeVeen được thiết kế nhiều loại để khi xòe ra ôm trọn được đường kính các khối u từ 2 - 5 cm (Hình 1.3). Thực nghiệm trên gan lợn tại khoa Tiêu hóa Bệnh viện Bạch Mai, khi tiến hành với kim chùm 5.0 sau 15 phút đốt theo protocol hướng dẫn, diện hoại tử đạt được đường kính tới 6cm (Hình 1.4).



**Hình 1.3. Kim LeVeen 4.0 có 10 ngạnh khi xòe có đường kính 4cm [78]**



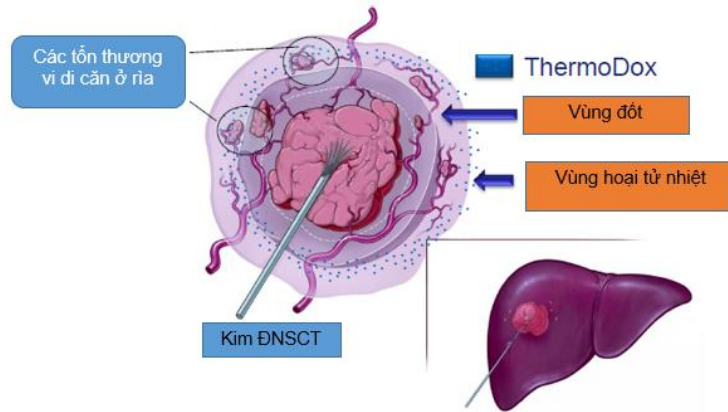
**Hình 1.4. Hình ảnh diện hoại tử sau đốt gan lợn bằng kim LeVeen 5.0**  
(Nguồn: Thực nghiệm gan lợn - Khoa Tiêu hóa Bệnh viện Bạch Mai)

- Kim Cooltip có kênh làm mát bên trong: Một nhược điểm khi sử dụng đốt nhiệt sóng cao tần là khi nhiệt độ lên cao sẽ có hiện tượng than hóa làm tăng điện trở và không thể tăng cường độ cao hơn. Để khắc phục nhược điểm này, các đầu đốt có kênh làm mát bên trong giúp có thể đạt được diện tích hoại tử lớn hơn và kéo dài thời gian đốt.

- Bơm dung dịch NaCl vào khối u trong quá trình đốt nhiệt: dung dịch NaCl được dẫn qua đầu kim điện cực bằng hệ thống bơm tự động vào rãnh dọc thân kim. Dung dịch NaCl sẽ làm thay đổi tính dẫn điện của mô theo hướng đồng nhất hóa, cho phép làm tăng nhiệt lượng tạo ra và làm mát vùng mô xung quanh đầu điện cực hạn chế hiện tượng cacbon hóa và bay hơi. Nhờ vậy làm tăng kích thước vùng hoại tử giúp loại bỏ khối u hiệu quả hơn.

- Làm tắc mạch máu để tăng hiệu quả đốt: Goldberg và cộng sự đã sử dụng các kỹ thuật làm tắc tĩnh mạch cửa, động mạch thân tạng, động mạch gan trước khi đốt và so sánh hiệu quả đốt khi không sử dụng các kỹ thuật này ở mô hình thực nghiệm động vật. Kết quả nghiên cứu cho thấy diện hoại tử lớn hơn một cách có ý nghĩa khi làm tắc tĩnh mạch cửa ( $p < 0,01$ ) [83]. Một số nghiên cứu trên các BN điều trị bằng ĐNSCT có làm tắc tĩnh mạch cửa cho thấy đạt được diện hoại tử sau đốt lớn hơn [84],[85].

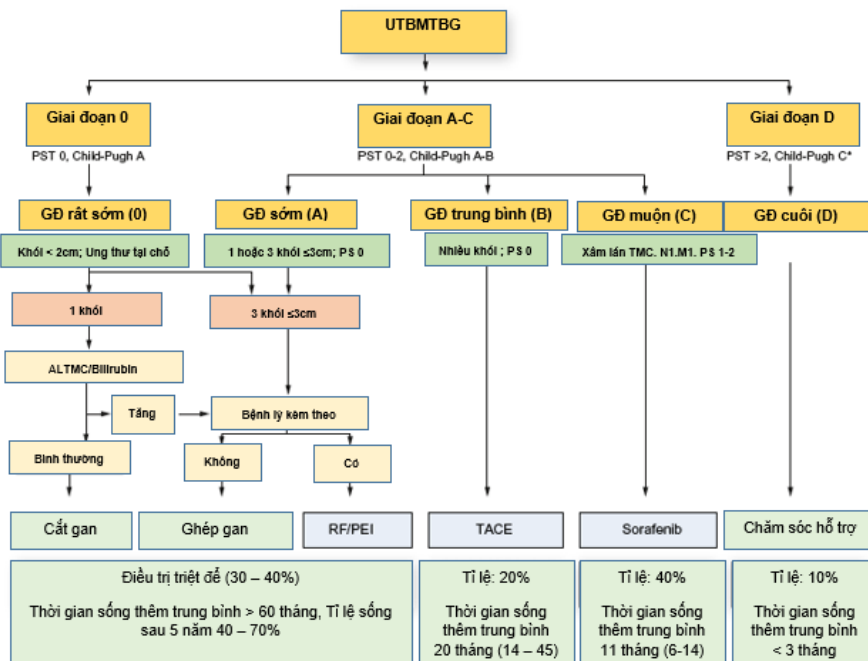
- Kết hợp với ThermoDox: Đây là liệu pháp truyền Doxorubicin trước khi đốt sóng cao tần với mục đích duy trì sự phóng thích ổn định của thuốc. Tại nhiệt độ cơ thể, Doxorubicin sẽ ở trong các liposome, khi nhiệt độ  $\geq 40$  độ C, các liposome của ThermoDox sẽ giải phóng rất nhanh hoạt chất. ThermoDox được truyền tĩnh mạch cho BN 15 phút trước khi tiến hành ĐNSCT với mục đích tăng diện tích vùng hoại tử và phá hủy các tổn thương vi di căn ở rìa khối u (Hình 1.5). Hiện nghiên cứu OPTIMA pha III đang được tiến hành đa trung tâm ở nhiều quốc gia để xác định hiệu quả thật sự của phương pháp này [86].



Hình 1.5. Minh họa phương pháp ĐNSCT kết hợp ThermoDox [86]

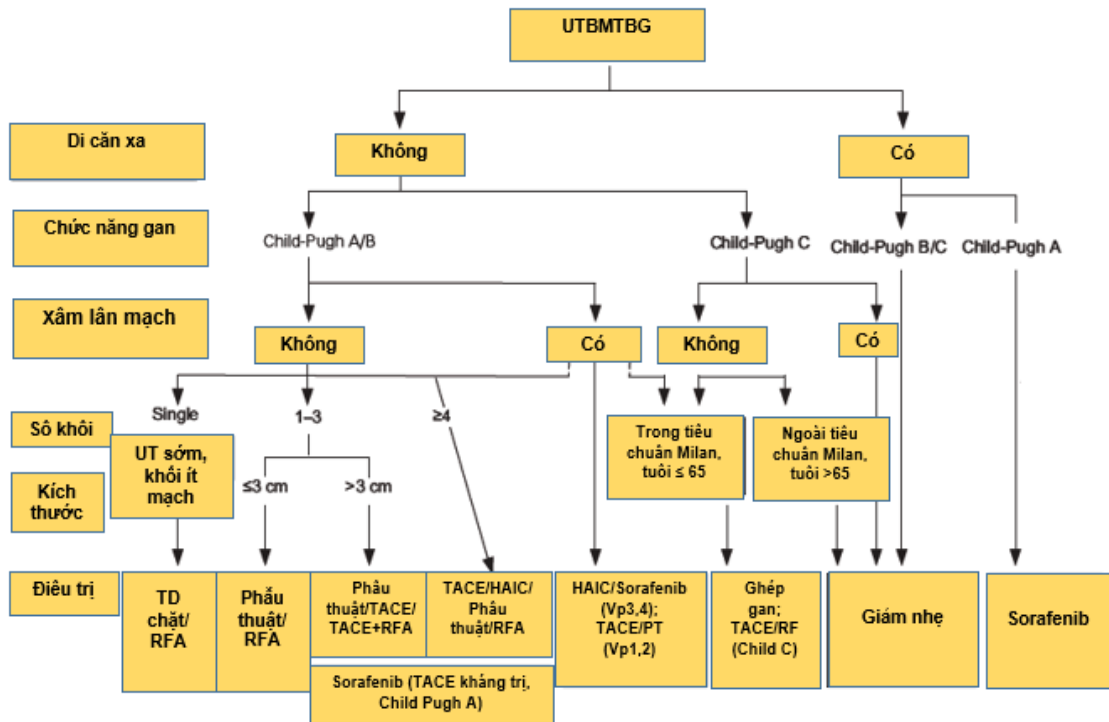
### 1.5.2. Chỉ định, chống chỉ định của phương pháp ĐNSCT

Theo Khuyến cáo của EASL, AASLD và APASL, phương pháp ĐNSCT được chỉ định với những BN giai đoạn Barcelona A nghĩa là có một khối u  $\leq 5$  cm hoặc có  $\leq 3$  khối u, kích thước mỗi khối  $\leq 3$ cm và BN Child Pugh A hoặc B [2],[3],[31]. Phương pháp này thích hợp với những BN không thể phẫu thuật được do kích thước, vị trí, số khối, do chức năng gan không đảm bảo hoặc có bệnh lý kèm theo.



Hình 1.6. Khuyến cáo điều trị UTBMTBG theo EASL 2012 [3]

Trong khi đó ở khuyến cáo của JSH, kỹ thuật này có thể áp dụng phối hợp cùng TACE khi khối > 3cm hoặc khi có > 3 khối. Riêng những BN Child C không còn chỉ định ghép gan nhưng chưa có hội chứng não gan, chưa có cổ chướng khó điều trị và nồng độ bilirubin thấp < 3,0 mg/dl cũng có thể tiến hành ĐNSCT hoặc TACE chọn lọc khối u gan ở hạ phân thùy.



Hình 1.7. Khuyến cáo điều trị UTBMTBG theo JSH năm 2010 [38]

Ngoài ra với BN UTBMTBG khối nhỏ trên nền gan xơ, đây là phương pháp điều trị cầu nối trong lúc chờ ghép gan. Với những BN có 2 khối ở 2 thùy gan, một bên phẫu thuật được, một bên nằm sâu không phẫu thuật được, có thể kết hợp phương pháp đốt sóng này để mở rộng chỉ định phẫu thuật.

Mặc dù chỉ định chính thức là vậy nhưng trong thực hành lâm sàng vẫn có thể áp dụng điều trị những khối u có kích thước lớn hơn khi khối khu trú, nghèo mạch máu và không thể phẫu thuật được. Trong một nghiên cứu của Đào Văn Long và cs đã thực hiện ĐNSCT đơn thuần hoặc phối hợp với nút mạch ở 92 khối u trong đó có 32 khối (34,7%) đường kính trên 5cm [5].

Chống chỉ định của phương pháp này bao gồm [87]:

- Chống chỉ định tuyệt đối: Di căn ngoài gan, thời gian sống thêm ước tính dưới 6 tháng, thay đổi trạng thái về tinh thần, đang nhiễm trùng, khối u xâm lấn đường mật chính.

- Chống chỉ định tương đối: Khối > 5cm ở BN xơ gan nặng, có trên 4 tổn thương, bệnh lý nội khoa nặng (tim mạch, hô hấp), rối loạn đông máu nặng.

### 1.5.3. Các kỹ thuật DNSCT

ĐNSCT có thể được thực hiện qua da dưới hướng dẫn của siêu âm, chụp CLVT hoặc CHT hoặc có thể tiến hành qua mổ nội soi và khi phẫu thuật mổ mở. Dưới hướng dẫn của siêu âm qua da hoặc siêu âm trong mổ, khối u sẽ được quan sát chính xác từ đó giúp định hướng để kim đốt vào được tổn thương đích. Việc lựa chọn ĐNSCT qua da, trong mổ nội soi hay mổ mở phụ thuộc vào nhiều yếu tố. ĐNSCT qua da thích hợp với những trường hợp khối nhỏ < 3cm, giai đoạn sớm, đặc biệt khi khối ở vùng ngoại vi của gan. Các tổn thương ở vòm gan đôi khi rất khó để tiến hành đốt qua da. BN ĐNSCT qua da cần được theo dõi trong quá trình tiền mê và có thể ra viện trong vòng 24 giờ sau khi làm thủ thuật.

Phương pháp ĐNSCT qua mổ nội soi đòi hỏi cần có siêu âm trong mổ để đánh giá chính xác vị trí khối u và phát hiện các mạch máu cạnh khối u. Phương pháp này thích hợp với những BN không có tiền sử phẫu thuật ổ bụng và khối nằm ở trung tâm nhu mô gan, kích thước dưới 4.0 cm.

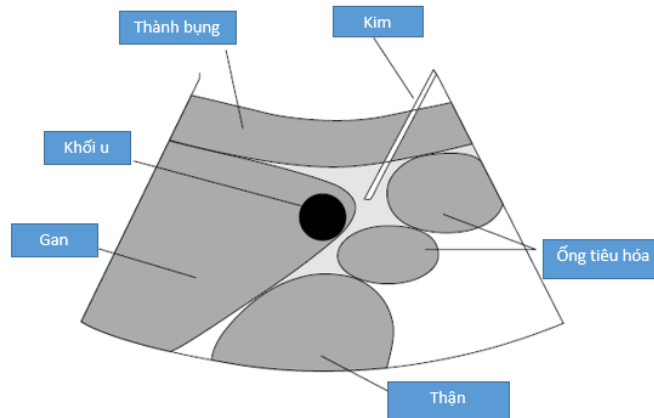
ĐNSCT trong phẫu thuật mổ mở được chỉ định với những BN khối lớn > 4 cm, nhiều khối, khối sát mạch máu lớn hoặc khi dính nhiều không mổ nội soi được. Một ưu điểm của ĐNSCT trong phẫu thuật mổ mở là cho phép làm tắc tạm thời các mạch máu gan. Kỹ thuật này giúp tăng hiệu quả của ĐNSCT

trong những trường hợp u tăng sinh mạch nhiều hoặc sát với các mạch máu lớn. Một ưu điểm khác của ĐNSCT trong phẫu thuật mổ mở là khả năng kết hợp giữa ĐNSCT và phẫu thuật giúp tiếp cận nhiều khối u.

Tác giả Rhim và cs sau khi tiến hành 3000 ca ĐNSCT các khối ung thư gan đã đưa ra kết luận rằng việc lên được kế hoạch điều trị là rất quan trọng. Các điểm mấu chốt cần tính đến bao gồm: đánh giá khả năng thực hiện kỹ thuật bao gồm tiêu chuẩn lựa chọn, loại trừ BN; cách thức tiếp cận (qua da/qua mổ nội soi/mổ mở), loại kim sử dụng, số lần dự kiến đốt và có cần đốt nhiều diện liên tiếp hoặc sử dụng các kỹ thuật như bơm dịch ổ bụng để đảm bảo an toàn và diện hoại tử tối ưu. Có khoảng 9% các trường hợp UTBMTBG không thể tiến hành ĐNSCT qua da được do vị trí khối u sát các tạng lân cận hoặc thành phần TMC hoặc không chọn được đường chọc do vướng xương sườn, màng phổi, cơ hoành [88]. Tuy nhiên, hiện nay, có thể khắc phục các nhược điểm này bằng kỹ thuật bơm dịch màng bụng và bơm dịch màng phổi.

Đối với các khối ung thư sát vòm hoành, rất khó quan sát dưới siêu âm cũng như nguy cơ làm tổn thương cơ hoành cao [89],[90]. Chính vì vậy, việc bơm dịch ổ bụng trong những trường hợp này không chỉ giúp quan sát khối rõ hơn trên siêu âm mà còn giúp tách giữa thành bụng hoặc cơ hoành với vùng đốt từ đó tránh gây các biến chứng. Bên cạnh đó, dịch ổ bụng cũng giúp BN giảm đau hơn từ đó kéo dài được thời gian đốt và giảm thời gian nằm viện cho BN [91]. Trong trường hợp khối sát ống tiêu hóa hoặc thận, đây cũng là một kỹ thuật giúp ĐNSCT có thể được thực hiện an toàn và hiệu quả hơn [92],[93],[94].





**Hình 1.8. Minh họa hình ảnh bơm dịch ổ bụng với mục đích tách u gan ra khỏi các tạng lân cận khi ĐNSCT [94]**

Bơm dịch màng phổi hiện nay cũng là một kỹ thuật hứa hẹn giúp quan sát khối u tốt hơn khi khối u sát màng phổi. Không giống như bơm dịch ổ bụng, kỹ thuật này có thể được thực hiện ở những BN trước đó đã được mổ cắt gan do không bị ảnh hưởng bởi tình trạng dính trong ổ bụng. Các tác dụng phụ như ho và khó thở nhẹ có thể gặp ở một số trường hợp do vậy đây có thể là một lựa chọn tốt. Tuy nhiên, bơm dịch ổ bụng vẫn là lựa chọn ưu tiên khi cần bảo vệ được cơ hoành và các tạng lân cận như ống tiêu hóa, thận.

Năm 2015, trong khuyến cáo của Hội Ung thư gan Đài Loan đã chính thức đề cập đến việc sử dụng kỹ thuật bơm dịch ổ bụng và bơm dịch màng phổi trong ĐNSCT cho những khối u ở vị trí khó sát các tạng lân cận [70].

#### **1.5.4. Biến chứng của phương pháp**

Biến chứng của ĐNSCT có thể được phân chia theo bảng phân loại của Hội can thiệp điện quang (Society of Interventional Radiology - SIR) bao gồm các biến chứng nhỏ khi BN không cần can thiệp điều trị hoặc chỉ cần điều trị thông thường hoặc nằm theo dõi qua đêm và nhóm biến chứng lớn khi BN cần được điều trị, kéo dài thời gian nằm điều trị trong viện, tiến triển các bệnh lý phổi hợp nặng nề hoặc tử vong [95],[96],[97].

Từ năm 2002, đã có các báo cáo về tỉ lệ tai biến khi tiến hành DNSCT ở BN UTBM TBG. Từ 8916 BN trong các nghiên cứu này, tỉ lệ tai biến nói chung dao động từ 2,2 - 10,6% và tỉ lệ tử vong là từ 0,3 - 1,4% [98],[99], [100],[101]. Các tai biến có thể được phân loại thành nhóm tai biến có liên quan tới khối u, tai biến liên quan đến gan, các tai biến khác và các tác dụng phụ. Tác dụng phụ thường gặp ở đây là sốt và đau ở mức độ trung bình.

- Các tai biến có liên quan tới khối u bao gồm: u tiến triển nhanh (0,11 - 4,6%), di căn theo đầu kim (0 - 12,5%), di căn vào phúc mạc (0,11%), vỡ u.

- Các tai biến liên quan đến gan bao gồm: rò mật (0,06 - 0,96%), áp xe gan (0,2 - 2%), huyết khối TMC (0,2 - 0,8%), huyết khối tĩnh mạch gan (0,1 - 0,4%), rối loạn chức năng gan hoặc suy gan (0,08 - 0,78%), hẹp đường mật (0,06 - 0,5%), nhồi máu gan (0,03 - 0,06%), tụ máu dưới bao gan (0,15 - 0,5%).

- Các tai biến khác có thể gặp bao gồm: tràn dịch màng phổi (0,2-2,3%), cổ chướng (1,3%), tràn khí màng phổi (0,15 - 0,8%), nhồi máu phổi (0,06%), viêm phổi (0,1%), nhiễm trùng huyết (0,06 - 0,1%), nhồi máu cơ tim (0,03 - 0,1%), suy thận thoáng qua (0,1 - 0,3%), thủng tạng rỗng.

Một nghiên cứu ở Nhật Bản tổng kết dữ liệu về biến chứng và tỉ lệ tử vong sau DNSCT ở 20 trung tâm trên 16346 khối u ở 13283 BN ghi nhận tỉ lệ tử vong là 0,038% và tỉ lệ biến chứng là 3,54% bao gồm chảy máu ổ bụng (0,48%), tổn thương gan (1,69%), tổn thương tạng ngoài gan (0,69%) [102].

Một cách phân loại khác để sử dụng hơn là phân loại theo thời gian: tai biến xảy ra ngay (6 - 24 giờ sau khi tiến hành thủ thuật), tai biến sau thủ thuật (trong vòng 30 ngày) và tai biến muộn hơn. Những tai biến có thể xảy ra ngay bao gồm chảy máu ổ bụng, nhồi máu gan, tràn dịch màng phổi cần dẫn lưu, tràn máu màng phổi, viêm phúc mạc. Những tai biến có thể xảy ra sau trong vòng 1 tháng bao gồm áp xe gan, rò đường mật, thủng các tạng rỗng. Tai biến xảy ra thì muộn bao gồm di căn theo vết kim, di căn ra ổ bụng.

Nghiên cứu của Lưu Minh Diệp và cộng sự vào năm 2007 trên 76 BN với 254 lần đốt sóng: có 5 trường hợp bị tai biến chiếm tỉ lệ 1,9%. Các tai biến này bao gồm: 1 BN bị bỏng nhẹ, 1 chảy máu dưới bao gan, 1 khối u hoại tử nhiễm trùng thành áp xe, 1 di căn theo vết kim, 1 trường hợp thủng ruột [103].

### **1.5.5. Hình ảnh khối u sau điều trị ĐNSCT**

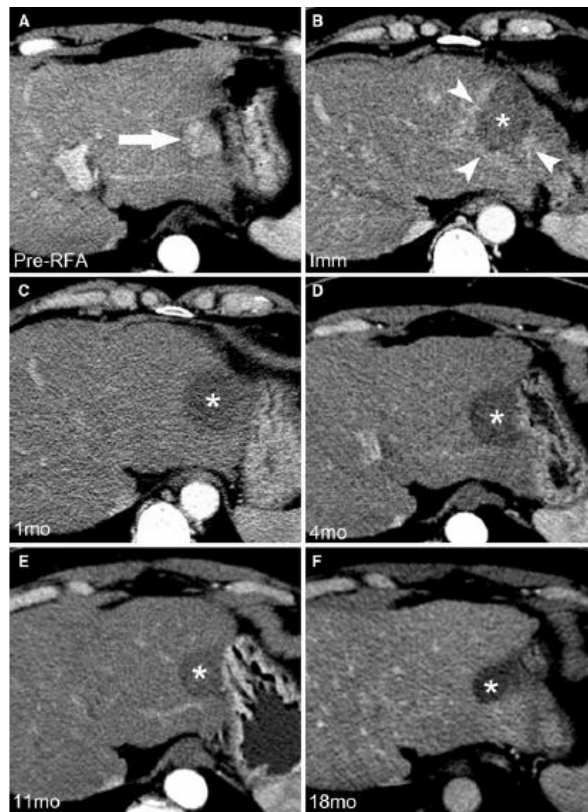
#### ***1.5.5.1. Trên siêu âm***

Trên siêu âm hai chiều, khối u ngay sau khi đốt sóng là vùng tăng âm hỗn hợp. Thường khó phân định được vùng mô u còn tồn tại và vùng mô hoại tử. Vì vậy siêu âm hai chiều ít có giá trị trong đánh giá đáp ứng điều trị và ít được dùng để phát hiện tái phát tại chỗ.

Trên siêu âm Doppler màu, khối u được điều trị thành công sẽ không còn tín hiệu mạch máu. Tuy vậy, siêu âm Doppler màu và siêu âm Doppler năng lượng không phải là phương pháp tối ưu cho việc đánh giá thành công của kỹ thuật do còn kém nhạy trong phát hiện các vi mạch ở mô ung thư còn tồn tại.

#### ***1.5.5.2. Trên chụp CLVT/CHT***

Sử dụng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh trong theo dõi sau ĐNSCT giúp đánh giá hiệu quả điều trị, phát hiện biến chứng và tình trạng tái phát. Phim chụp CLVT có tiêm thuốc cản quang hoặc chụp CHT giúp đánh giá vùng hoại tử không ngấm thuốc và tổ chức ung thư sót lại ngấm thuốc. Vùng hoại tử sau đốt không ngấm thuốc cần phải rộng hơn khối u ban đầu từ 0,5 - 1cm [104]. Sau đó dần dần theo thời gian, thường khá chậm, diện tích vùng hoại tử sau đốt sóng sẽ nhỏ dần lại (Hình 1.9). Chính vì vậy, tiêu chuẩn về kích thước như trong hướng dẫn của WHO và RECIST không thể áp dụng để đánh giá đáp ứng điều trị sau ĐNSCT. Theo dõi liên tục sự biến đổi của vùng hoại tử sau đốt trên các hình ảnh chụp CLVT hoặc CHT là phương pháp có giá trị nhất trong đánh giá hiệu quả điều trị của ĐNSCT [105].



**Hình 1.9. Thay đổi hình ảnh khối u trên các phim chụp CLVT**  
 A: khối ngấm thuốc trước ĐNSCT, B: sau ĐNSCT thấy không còn ngấm thuốc, C-F: khối nhỏ dần về kích thước theo thời gian [106]

Hướng dẫn cụ thể về thời gian giữa các lần chụp CLVT/CHT để theo dõi sau ĐNSCT chưa thật sự rõ ràng. Ở một số trung tâm, chụp ngay sau khi tiến hành thủ thuật giúp đánh giá tổ chức ung thư còn lại và ranh giới của diện đốt để xác định sự thành công về mặt kỹ thuật. Ngoài ra, khi chụp lại ngay sau ĐNSCT giúp đánh giá các biến chứng sớm như chảy máu ổ bụng, tổn thương mạch máu lớn, tràn khí màng phổi hoặc tổn thương các tạng lân cận. Tuy nhiên, chụp lại ngay sau ĐNSCT không được khuyến cáo ở tất cả các nước do việc phân biệt rõ giữa tổ chức viêm lành tính quanh diện đốt cũng có ngấm thuốc và tổ chức ung thư sót lại đôi khi rất khó [107]. Thường sẽ mất 1 tháng để tổ chức viêm lành tính quanh diện đốt hồi phục ở hầu hết các BN do vậy phim chụp CLVT/CHT theo dõi sau 1 tháng là cần thiết để phát hiện tiến triển tại khối u. Sau đó, chỉ

định chụp CLVT/CHT 3 tháng/lần trong vòng 1 năm và sau đó là 6 tháng/lần để theo dõi ở các BN sau điều trị ĐNSCT [107].

Theo dõi trên phim chụp CLVT/CHT có tiêm thuốc giúp đánh giá tái phát tại chỗ, có thể do điều trị chưa hết hoặc xuất hiện khối mới ngay tại vị trí cũ. Có thể chia làm ba thể tái phát tại chỗ bao gồm: thể có viền giảm âm có vòng ngấm thuốc quanh diện đốt dày và bờ không đều, thể nốt có nốt ngấm thuốc ở ngoại vi diện đốt và thể toàn bộ khi cả diện đốt tái phát và tăng kích thước [108],[109]. Thường gặp là thể có viền giảm âm và thể nốt.

### ***1.5.5.3. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị sau ĐNSCT***

Trong ĐNSCT, kích thước vùng hoại tử phải lớn hơn kích thước khối u từ 0.5 - 1cm, điều này gây khó khăn cho việc đánh giá hiệu quả điều trị của phương pháp nếu sử dụng hướng dẫn của WHO và RECIST do hai bảng điểm này chỉ đánh giá thay đổi về kích thước của khối u mà không đánh giá vùng hoại tử. Hiện nay, theo khuyến cáo của EASL sẽ căn cứ vào vùng mô u còn ngấm thuốc để đánh giá là còn mô u và vùng không ngấm thuốc phản ánh sự hoại tử của mô - tiêu chuẩn mRECIST [3]. Theo đó, cụ thể sẽ có 4 mức độ đáp ứng với điều trị khi đánh giá tổn thương đích như sau:

- Đáp ứng hoàn toàn (complete response - CR): không còn hình ảnh ngấm thuốc thì động mạch trong bất kì khối u nào.

- Đáp ứng một phần (partial response - PR): giảm ít nhất 30% tổng kích thước tổn thương đích (vùng ngấm thuốc thì động mạch).

- Bệnh giai đoạn ổn định (stable disease - SD): giữa giai đoạn đáp ứng một phần và giai đoạn tiến triển.

- Bệnh tiến triển (progressive disease - PD): tăng ít nhất 20% kích thước tổn thương đích (vùng ngấm thuốc).

Với các tổn thương khác không phải tổn thương đích, chia làm 3 mức độ:

- Đáp ứng hoàn toàn (CR): không còn hình ảnh ngấm thuốc thì động mạch trong bất kì khối u nào.

- Đáp ứng không hoàn toàn hoặc ổn định (incomplete response- PR, stable disease - SD): vẫn tồn tại ngấm thuốc thì động mạch trong 1 hoặc nhiều hơn các tổn thương không phải tổn thương đích.

- Bệnh tiến triển (PD): xuất hiện 1 hoặc nhiều tổn thương mới và/hoặc các tổn thương không phải tổn thương đích tiếp tục tiến triển.

Cũng theo tiêu chuẩn mRECIST, những trường hợp như sau cần làm theo hướng dẫn:

- Khi có dịch màng phổi hoặc dịch ổ bụng: cần làm chẩn đoán tế bào học để xác định sự có mặt của tế bào ác tính trong các dịch này, nếu có đây là giai đoạn tiến triển.

- Hạch ở vùng rốn gan: các hạch được coi là ác tính khi đường kính  $\geq 2$ cm.

- HKTMC: được xếp vào nhóm tổn thương không phải tổn thương đích.

- Xuất hiện khối mới: Được định nghĩa khi đường kính lớn nhất là 1cm và có tính chất ngấm thuốc điển hình của UTBMTBG.

Hiệp EASL khuyến cáo sử dụng tiêu chuẩn mRECIST trong đánh giá điều trị UTBMTBG do tiêu chuẩn này thích hợp hơn so với tiêu chuẩn RECIST cũ và có tương quan với kết quả mô bệnh học cũng như tiên lượng điều trị [3].

## **1.6. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ UTBMTBG BẰNG ĐNSCT**

### **1.6.1. Trên thế giới**

Năm 1990, hai tác giả Rossi và McGahan đứng đầu hai nhóm nghiên cứu riêng biệt đã chứng minh ĐNSCT là phương pháp gây hoại tử đông tổ chức ung thư và không làm ảnh hưởng đến vùng nhu mô gan lành [110],[111]. Kể từ đó, ĐNSCT ngày càng có nhiều cải tiến về mặt kỹ thuật và đem lại hiệu quả điều trị cao.

Tỉ lệ tái phát sau ĐNSCT theo nghiên cứu của tác giả Takahashi và cs là 9% tại thời điểm 1 năm và 17,7% tại thời điểm 3 năm [112]. Đánh giá hiệu quả điều trị ĐNSCT bằng phim chụp CLVT hoặc CHT có tiêm thuốc ghi

nhận đây là phương pháp điều trị kiểm soát tại chỗ tốt và tỉ lệ tái phát thấp trong những trường hợp diện hoại tử sau đốt lớn hơn rìa ngoài khối u 0,4cm và khối có kích thước < 2,5cm [113].

Tỉ lệ sống sau 5 năm khi điều trị bằng ĐNSCT theo các nghiên cứu dao động từ 40 - 70% [114],[115] và cao hơn nữa ở nhóm BN Child Pugh A, có một khối u nhỏ dưới 2cm [116],[117].

Mặc dù phẫu thuật được coi là phương pháp điều trị triệt để cho những BN không có khả năng ghép gan, tỉ lệ BN còn khả năng phẫu thuật chỉ khoảng 10 - 35%. Khi phẫu thuật không thể đặt ra, ĐNSCT trở thành lựa chọn ít xâm nhập hơn và một số tác giả đã tiến hành những nghiên cứu so sánh hiệu quả của ĐNSCT với phẫu thuật cắt gan. Một phân tích gộp bao gồm 17 nghiên cứu trong vòng 10 năm trên 3996 BN UTBMTBG giai đoạn sớm được phẫu thuật cắt gan và 4424 BN ĐNSCT ghi nhận với những khối ung thư giai đoạn rất sớm bao gồm khối < 2cm, xơ gan Child Pugh A, ĐNSCT cho khoảng thời gian kì vọng sống và chất lượng hiệu chỉnh theo thời gian kì vọng sống tương tự như phẫu thuật nhưng với mức chi phí thấp hơn. Với các BN có một khối u kích thước từ 3 - 5cm, phẫu thuật đem lại khoảng thời gian kì vọng sống dài hơn và chi phí hiệu quả hơn so với ĐNSCT. Khi có hai hoặc ba khối u  $\leq 3$ cm, khoảng thời gian kì vọng sống và chất lượng hiệu chỉnh theo thời gian kì vọng sống của hai phương pháp điều trị là như nhau với chi phí hiệu quả nghiêng về phương pháp ĐNSCT [4].

Một phân tích gộp bao gồm 6 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng bao gồm 1088 BN so sánh hiệu quả điều trị của ĐNSCT và tiêm cồn. Theo đó, ĐNSCT ưu việt hơn tiêm cồn khi phân tích tỉ lệ sống thêm của BN (HR 1,64, 95% CI 1,31 - 2,07) và tỉ lệ tai biến của hai phương pháp điều trị không có sự khác biệt [118]. Do vậy theo khuyến cáo của EASL, với khối u < 2cm, BCLC 0, cả 2 phương pháp đều đạt được đáp ứng hoàn toàn trên

90% số trường hợp và theo dõi lâu dài cho kết quả tốt. Tuy nhiên với khối trên 2cm và dưới 5cm, ĐNSCT được khuyến cáo ở hầu hết các trường hợp do kiểm soát ung thư tại chỗ tốt hơn [3]. Trong những trường hợp ĐNSCT bị hạn chế về mặt kỹ thuật do khó thực hiện, tiêm cồn được khuyến cáo (10 - 15% số trường hợp).

Theo phân loại Barcelona, ĐNSCT hay phẫu thuật được chỉ định cho những BN UTBMTBG giai đoạn sớm còn TACE là lựa chọn đầu tay với những BN giai đoạn trung bình (BCLC giai đoạn B). Tuy nhiên sự kết hợp giữa TACE và ĐNSCT mang lại những lợi ích hơn điều trị đơn thuần từng phương pháp trong trường hợp khối lớn, tăng sinh mạch nhiều. Điều trị TACE trước giúp hạn chế sự lan rộng của khối u, thu nhỏ thể tích khối từ đó tăng hiệu quả của việc ĐNSCT. Một đặc điểm nữa là sau khi đã TACE, động mạch chính cấp máu cho khối u đã bị thu hẹp hoặc nút tắc vì thế những vi động mạch nhỏ từ các nhánh động mạch khác sẽ phát triển khiến việc luân chọn lọc được vào động mạch cấp máu cho tổ chức ung thư còn lại sẽ khó khăn. Lúc này việc sử dụng ĐNSCT để điều trị tổ chức ung thư còn lại sau nút mạch là cần thiết.

Về mặt kỹ thuật, để khắc phục nhược điểm của kim đốt ban đầu (kim đơn cực) chỉ thích hợp với các khối u nhỏ dưới 2cm cũng như thích hợp với hình dáng của các khối ung thư khác nhau, ngày càng có nhiều cải tiến hơn về mặt kỹ thuật bao gồm: sử dụng kim chùm nhiều đầu đốt, sử dụng kim có kênh làm mát bên trong, bơm dung dịch NaCl vào khối u trong quá trình đốt. Nghiên cứu của tác giả Lin và cs so sánh bốn hệ thống ĐNSCT: RF 2000 sử dụng kim LeVein, RF 3000 sử dụng kim LeVein, hệ thống kim RITA và hệ thống kim Cooltip ghi nhận không có sự khác biệt về tỉ lệ hoại tử khối hoàn toàn, tỉ lệ tiến triển bệnh, tỉ lệ sống sau 2 năm nhưng số lần đốt để đạt được hiệu quả của máy RF2000 cao hơn so với 3 hệ thống còn lại [119].



### 1.6.2. Tại Việt Nam

Tại Việt Nam, ĐNSCT là phương pháp được ứng dụng ngày càng nhiều tại các cơ sở y tế lớn và mang lại những kết quả khả quan. Nghiên cứu ban đầu của tác giả Đỗ Nguyệt Ánh trên 40 BN chia làm 2 nhóm điều trị ĐNSCT đơn thuần và phối hợp cùng nút mạch ghi nhận thời gian sống thêm ở nhóm điều trị ĐNSCT đơn thuần là 18,4 tháng, ở nhóm phối hợp là 14,2 tháng [120]. Tiếp theo đó, nghiên cứu của tác giả Đào Văn Long và cs tại Bệnh viện Bạch Mai trên 81 BN ghi nhận thời gian sống thêm của nhóm điều trị bằng ĐNSCT đơn thuần là  $36,8 \pm 4,5$  tháng. Tỷ lệ sống sau 1 năm, 2 năm và 3 năm là 78,6%, 62,8% và 51,4%. Ở nhóm ĐNSCT phối hợp với nút mạch hóa chất, thời gian sống thêm là  $32 \pm 2,3$  tháng. Tỷ lệ sống sau 1 năm, 2 năm và 3 năm là 92,3%, 69,7% và 45% [4]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Tiến Thịnh tại Bệnh viện TƯQĐ 108 trên 121 BN UTBMTBG có kích thước khối u từ 3,1 - 8,0cm được điều trị bằng tắc mạch hóa dầu kết hợp ĐNSCT cho thấy thời gian sống trung bình là  $19,2 \pm 13,9$  tháng cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chỉ TACE đơn thuần [6]. Cả hai nghiên cứu này đều sử dụng kim đơn cực kết hợp với bơm dung dịch NaCl ưu trương vào khối u để tăng diện tích hoại tử. Tại Bệnh viện Chợ Rẫy, nghiên cứu của tác giả Trần Nhật Thị Ánh Phương so sánh hiệu quả giữa ĐNSCT và TACE nhắc lại trên 76 BN UTBMTBG không thể phẫu thuật đã được TACE nhưng không đáp ứng hoàn toàn. Kết quả ghi nhận ĐNSCT có hiệu quả điều trị tốt hơn với tỷ lệ hoại tử khối hoàn toàn, tỷ lệ bệnh ổn định và tỷ lệ sống tại thời điểm 6 tháng cao hơn [121].

Trong những năm gần đây, các loại kim ngày càng được cải tiến để phương pháp thực hiện dễ dàng hơn, diện tích hoại tử lớn hơn và duy trì được thời gian đốt cần thiết. Nghiên cứu của tác giả Lê Thị My tại khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Bạch Mai trên 52 BN với 67 lượt đốt sử dụng kim Cooltip có kênh làm mát cho thấy đây là phương pháp hiệu quả với tỷ lệ hoại tử khối

là 91,9%. Tại thời điểm sau điều trị 6 tháng, có 2 trường hợp tái phát tại chỗ, 2 trường hợp xuất hiện nốt mới và tỉ lệ tai biến thấp với 1 trường hợp có dịch ổ bụng sau đốt [122]. Kim Cooltip đã chứng minh được hiệu quả trong điều trị UTBMTBG giai đoạn sớm và tính ưu việt hơn so với hệ thống kim đơn cũ. Tiếp theo đó, nghiên cứu của tác giả Vương Thu Hà đánh giá hiệu quả của kết hợp nút mạch với ĐNSCT sử dụng kim Cooltip ghi nhận tất cả các BN đạt được đáp ứng hoàn toàn sau lần can thiệp gần nhất với thời gian theo dõi trung bình 9,5 tháng tuy nhiên tỉ lệ tiến triển của BN trong nghiên cứu này cao (3 BN có tái phát tại chỗ, 5 BN xuất hiện nốt mới, 1 BN có HKTMC, 1 BN di căn xa) [123]. Do vậy cần thêm các nghiên cứu theo dõi với thời gian dài để ghi nhận tỉ lệ sống còn và tiến triển lâu dài của những BN được điều trị bằng kim Cooltip tại Việt Nam. Tại khoa Tiêu hóa Bệnh viện Bạch Mai từ năm 2011, chúng tôi triển khai kỹ thuật sử dụng hệ thống máy RF3000 với kim đơn Soloist và kim chùm LeVeen được lựa chọn theo kích thước khối u. Điều nhằm mục đích đạt được diện hoại tử rộng hơn để đốt được triệt để những khối u lớn nhưng mỗi loại kim có những ưu điểm riêng. Kim Cooltip với kênh làm mát bên trong đảm bảo đầu kim không bị than hóa trong quá trình đốt. Việc lựa chọn loại kim theo kích thước khối u bằng hệ thống kim đơn Soloist và kim LeVeen có nhiều ngành cho phép đốt được những khối u lớn kích thước 4 - 5cm do nhiệt năng sẽ tỏa theo các ngành và mỗi ngành đóng vai trò như một đầu đốt nhỏ để tạo được một diện hoại tử lớn.

## CHƯƠNG 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

##### 2.1.1. Tiêu chuẩn chọn

\* Là những BN được *chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan* dựa vào Hướng dẫn chẩn đoán của Bộ Y tế Việt Nam năm 2012 [43]:

- Có bằng chứng giải phẫu bệnh
- Hình ảnh điển hình trên chụp CLVT có tiêm thuốc cản quang hoặc CHT có thuốc cản từ + AFP > 400 ng/ml.
- Hình ảnh điển hình của UTBMTBG trên chụp CLVT ổ bụng có cản quang hoặc CHT có cản từ + AFP tăng cao hơn bình thường (chưa đến 400ng/ml) + nhiễm virus viêm gan B,C.

\* *Tiêu chuẩn lựa chọn điều trị bằng ĐNSCT* dựa theo hướng dẫn của APASL 2010 [31]:

- Giai đoạn Barcelona A:
  - + Có 1 khối u gan  $\leq 5$  cm.
  - + Hoặc số khối  $\leq 3$  và kích thước mỗi khối  $\leq 3$  cm.
  - + Xơ gan giai đoạn Child Pugh A, B.
  - + PS 0.
- BN và gia đình đồng ý điều trị.
- Đối với những BN đã điều trị bằng phương pháp khác (nút mạch, phẫu thuật, tiêm cồn) nhưng không đáp ứng với điều trị và vẫn thuộc giai đoạn Barcelona A vẫn được lựa chọn điều trị ĐNSCT.

##### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Xơ gan giai đoạn Child-Pugh C.
- Có rối loạn đông máu nặng: TC < 50 G/l; PT < 50%.
- Di căn: HKTMC, tĩnh mạch trên gan, di căn hạch và các cơ quan khác.

- Phụ nữ có thai, BN đặt máy tạo nhịp, hoặc mắc các bệnh lý nội khoa nặng (suy thận, suy tim).

- Vị trí khối u gan: Khó quan sát, khó chọn đường chọc kim, hoặc nguy cơ biến chứng (chống chỉ định tương đối).

### 2.1.3. Cách chọn mẫu

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

$$n = Z_{(\alpha,\beta)}^2 \frac{p_1q_1 + p_2q_2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Trong đó mức tin cậy  $\alpha = 0.05$  và lực mẫu  $1 - \beta = 80\%$ , tra bảng hằng số  $Z_{(\alpha,\beta)} = 7,85$ .

$p_1 = 0.3$  (tỉ lệ đáp ứng điều trị thành công của phương pháp điều trị đốt sóng cao tần bằng kim đơn theo nghiên cứu của tác giả Đào Văn Long [4]).

$p_2 = 0.6$  (tỉ lệ đáp ứng điều trị thành công của phương pháp điều trị đốt sóng khối u gan bằng kim chùm LeVeen theo nghiên cứu của tác giả Cabassa [124]).

Áp dụng vào công thức trên, cỡ mẫu cần thiết cho mỗi nhóm  $n_1 = n_2 = 40$  và tổng số BN hai nhóm là 80 BN. Nghiên cứu này theo dõi dọc nhiều năm nên nếu giả sử số lượng bỏ cuộc là 10%, cỡ mẫu tối thiểu là 88 BN.

### 2.1.4. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm nghiên cứu: Khoa Tiêu hóa Bệnh viện Bạch Mai.

- Thời gian nghiên cứu: Tháng 10/2011 - tháng 6/2016.

## 2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu theo phương pháp can thiệp lâm sàng một nhóm không đối chứng.

### 2.2.2. Phương tiện nghiên cứu

- Máy cắt đốt cao tần RF 3000 của hãng Boston Scientific của Mỹ.



**Hình 2.1. Máy đốt sóng cao tần RF 3000**

- Bản điện cực Pad-Guard<sup>TM</sup>: 4 bản điện cực dán mỗi bên đùi 2 miếng và kết nối với máy cắt đốt, mục đích làm giảm nguy cơ biến chứng, nâng cao độ an toàn cho BN.



**Hình 2.2. Minh họa bản điện cực Pad Guard<sup>TM</sup>**

- Các loại kim ĐNSCT:

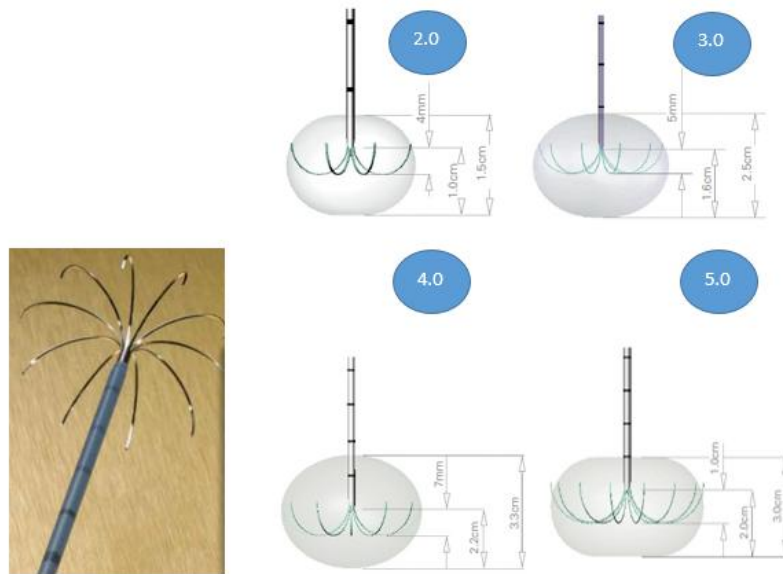
\* *Kim đơn Soloist*: dùng cho u kích thước từ 1 - 1,5 cm.



**Hình 2.3. Kim đơn cực Soloist**

\* *Kim chùm nhiều đầu đốt LeVeen<sup>TM</sup>*

- + Kim chùm 2.0 với 8 đầu đốt dùng cho khối u kích thước 1.5 - 2 cm.
- + Kim chùm 3.0 với 10 đầu đốt dùng cho khối u kích thước 2,1 - 3cm.
- + Kim chùm 4.0 với 12 đầu đốt dùng cho khối u kích thước 3,1 - 4cm.
- + Kim chùm 5.0 với 16 đầu đốt dùng cho khối u kích thước 4 ,1- 5cm.



**Hình 2.4. Các loại kim DNSCT - Kim đơn Soloist và kim chùm LeVeen**

- Kim Veress trong trường hợp cần bơm dịch ổ bụng hoặc màng phổi.
- Máy siêu âm Samsung Acuvix A30, máy siêu âm Hitachi Aloka Arietta V60 với đầu dò Convex có tần số dao động từ 2.5 - 7.5 kHz.
- Monitor theo dõi: mạch, huyết áp, SpO<sub>2</sub>.
- Các dụng cụ vô khuẩn: găng vô trùng, băng vô trùng, bơm kim tiêm, các dung dịch sát khuẩn.
- Hộp cấp cứu.

### 2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

#### 2.2.3.1. Lựa chọn và đánh giá BN trước điều trị

- Lựa chọn BN: tuân theo các chỉ định và chống chỉ định của phương pháp.
- Đánh giá BN trước điều trị.
  - **Khám lâm sàng:** Tất cả các BN được khai thác bệnh sử, tiền sử, khám lâm sàng theo mẫu bệnh án chung.

- **Cận lâm sàng:**

+ Xét nghiệm sinh hóa máu: Bilirubin toàn phần, trực tiếp, AST, ALT, AFP, Albumin, ure, creatinin.

+ Xét nghiệm huyết học: công thức máu, đông máu cơ bản.

+ HBsAg, Anti-HCV.

+ Chụp XQ tim phổi.

+ Nội soi dạ dày đánh giá tình trạng giãn tĩnh mạch thực quản.

+ Chẩn đoán hình ảnh: Siêu âm gan, siêu âm Doppler gan đánh giá số lượng khối u, vị trí, kích thước khối u, tính chất của khối trên siêu âm, sự tăng sinh mạch trong khối.

+ Chụp CLVT ba pha để nhận định đặc điểm khối u: tỷ trọng, mức độ ngấm thuốc ở thì động mạch, thải thuốc thì tĩnh mạch hoặc chụp CHT gan mật đánh giá tín hiệu trên T1, T2, mức độ ngấm thuốc và thải thuốc, hình ảnh trên pha Diffusion.

+ Chọc hút bằng kim nhỏ để làm tế bào hoặc sinh thiết làm mô bệnh học khi chưa đủ tiêu chuẩn chẩn đoán.

+ Đánh giá mức độ xơ gan theo phân độ Child Pugh (bảng 2.1).

**Bảng 2.1. Phân độ Child Pugh**

Các chỉ số đánh giá	1 điểm	2 điểm	3 điểm
Hội chứng não gan	Không	Nhẹ	Nặng
Cổ chướng	Không	Ít	Vừa, nhiều
Bilirubin huyết thanh ( $\mu\text{mol/L}$ )	< 34	34 - 50	> 50
Albumin huyết thanh (g/L)	> 35	28 - 35	< 28
Tỉ lệ prothrombin (%)	> 54	45 - 54	< 45

Xếp loại Child Pugh: A 5 - 6 điểm, B 7 - 9 điểm, C 10 - 15 điểm.

+ Đánh giá ung thư gan theo phân loại Okuda và phân loại Barcelona (bảng 2.2, 2.3).

**Bảng 2.2. Phân loại Okuda**

Các yếu tố cho thấy bệnh ở giai đoạn muộn	
- Kích thước u > 50% gan	
- Cổ chướng	
- Albumin < 3 g/dL	
- Bilirubin > 3mg/dL	
Giai đoạn I	Không có yếu tố nào kể trên
Giai đoạn II	1 - 2 yếu tố
Giai đoạn III	3 - 4 yếu tố

**Bảng 2.3. Phân loại Barcelona**

Giai đoạn BCLC	Thể trạng	Đặc điểm khối u		Phân loại CTP
		Giai đoạn khối u	Giai đoạn Okuda	
0 (Rất sớm)	0	1 khối < 2cm	I	Không TALTMC & Bil bình thường
A1 (Sớm)	0	1 khối < 5cm	I	Không TALTMC & Bil bình thường
A2 (Sớm)	0	1 khối < 5cm	I	TALTMC & Bil bình thường
A3 (Sớm)	0	1 khối < 5cm	I	TALTMC & Bil bình thường
A4 (Sớm)	0	2 hoặc 3 khối, mỗi khối < 3cm	I - II	A - B
B (Trung bình)	0	Khối lớn hoặc nhiều khối	I - II	A - B
C (Muộn)	1 - 2	Xâm lấn TMC hoặc hạch hoặc di căn xa	I - II	A - B
D (Cuối)	3 - 4	Bất kì điểm nào ở trên	III	C



### 2.2.3.2. Kỹ thuật ĐNSCT u gan

#### • Chuẩn bị BN

- Giải thích cho BN về kỹ thuật, ích lợi và những tác dụng không mong muốn trong và sau thủ thuật. BN ký giấy cam đoan đồng ý thực hiện thủ thuật.

- Đặt đường truyền tĩnh mạch. Mắc monitor theo dõi.

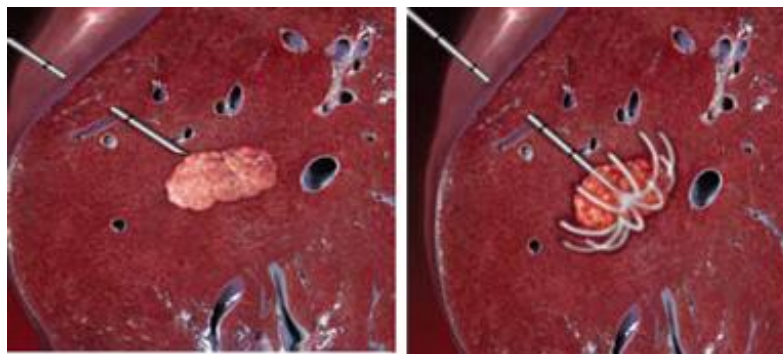
- Tiền mê bằng Midazolam và Fentanyl tiêm tĩnh mạch.

#### • Thực hiện kỹ thuật

- Đo kích thước khối u dưới siêu âm (có tham khảo thêm kích thước đo bằng các phương pháp khác như kết quả chụp CLVT, CHT) để lựa chọn kim. Với các BN có nhiều u thì chọn kim theo kích thước từng khối.

- Xác định vị trí chọc, đường chọc dưới hướng dẫn của siêu âm.

- Tiến hành chọc kim vào khối u dưới sự hướng dẫn của siêu âm. Với kim đơn cực, vị trí đầu kim thường nằm giữa khối u. Với kim chùm khi đầu kim đi được 2/3 - 3/4 đường kính khối u thì bấm để các đầu đốt xòe ra sao cho các đầu kim nằm bên trong và ôm trọn toàn bộ khối u.



**Hình 2.5. Minh họa hình ảnh đưa kim chùm vào khối u [125]**

- Đặt cường độ dòng điện (W) để đốt và điều chỉnh tăng dần theo hướng dẫn đối với từng loại kim (xem phụ lục 7).

- Thời gian đốt sóng: tùy thuộc vị trí, kích thước kim, thông thường qui trình đốt sóng kéo dài 15 phút/ một lần đốt. Mỗi quy trình đốt có thể từ 1 - 3 lần. Hết thời gian máy tự động tắt.

- Rút phần đốc kim để thu các đầu đốt lại với kim chùm.

- Sau khi rút kim quan sát lại khối u trên siêu âm.

- Theo dõi BN trong vòng 24 giờ: mạch, huyết áp, nhiệt độ, mức độ đau và tình trạng bụng.

- Những trường hợp khối ở vị trí khó sát màng phổi, sát vòm hoành hoặc các cơ quan lân cận khác như thận, ống tiêu hóa, BN sẽ được thực hiện kỹ thuật bơm dịch ổ bụng hoặc bơm dịch màng phổi trước khi DNSCT:

+ BN được thực hiện từ tối hôm trước.

+ Sử dụng kim Veress 14 Gauge để bơm dịch vào ổ bụng hoặc màng phổi

+ Lượng dịch bơm vào vừa đủ để tách gan khỏi các cơ quan lân cận, đối với bơm dịch ổ bụng từ 500 - 2500ml, bơm dịch màng phổi từ 500 - 1000ml.

+ Dịch bơm vào ổ bụng hoặc màng phổi là Glucose 5%.

+ BN được sử dụng kháng sinh trước 2 giờ và trong vòng 3 - 5 ngày sau khi tiến hành thủ thuật.



**Hình 2.6. Kim Veress bơm dịch vào ổ bụng hoặc màng phổi**

### **2.2.3.3. Theo dõi tác dụng phụ và biến chứng**

#### **a. Tai biến trong khi làm thủ thuật liên quan đến phương pháp vô cảm**

- Bao gồm: dị ứng thuốc, suy hô hấp, hạ huyết áp, trụy tim mạch.

- Cách phát hiện: BN được theo dõi mạch, điện tim, SpO<sub>2</sub> và huyết áp bằng monitor trong quá trình làm thủ thuật.

- Nếu xảy ra tai biến, hộp chống shock, các dụng cụ cần thiết để cấp cứu đều sẵn sàng để xử trí kịp thời.

#### **b. Tai biến xảy ra sớm trong 6 - 24 giờ sau khi tiến hành thủ thuật**

- Bao gồm chảy máu ổ bụng, nhồi máu gan, tràn dịch màng phổi, tràn máu màng phổi, viêm phúc mạc, hoại tử túi mật, thủng tạng rỗng v.v...

- Cách phát hiện: BN sau DNSCT được chỉ định theo dõi các dấu hiệu sinh tồn bao gồm mạch, nhiệt độ, huyết áp và tình trạng bụng trong vòng 24 giờ đầu. Việc thăm khám lâm sàng kết hợp với các xét nghiệm khác như chụp X quang bụng không chuẩn bị, chụp X quang tim phổi, siêu âm ổ bụng cấp sẽ giúp phát hiện sớm và xử trí kịp thời cho BN.

- Cách xử trí: khi phát hiện có các tai biến, tùy mức độ cụ thể, BN sẽ được tiếp tục điều trị nội khoa hoặc hội chẩn ngoại khoa sớm.

- Các tác dụng phụ không mong muốn bao gồm sốt và đau vùng hạ sườn phải ở mức độ trung bình cũng thường gặp. Những BN có các triệu chứng này sẽ được ghi nhận lại đồng thời điều trị nội khoa để giảm nhẹ triệu chứng.

+ Mức độ đau: nhẹ - không cần dùng thuốc giảm đau, trung bình - cần giảm đau bậc 1 Paracetamol, nặng - cần dùng đến giảm đau bậc 2 opiad.

+ Mức độ sốt: nhẹ ( $37,5 - 38^{\circ}\text{C}$ ), trung bình ( $38,1 - 39^{\circ}\text{C}$ ), cao ( $> 39^{\circ}\text{C}$ )

#### ***c. Tai biến xảy ra muộn hơn trong 30 ngày***

- Bao gồm áp xe gan, rò đường mật, thủng các tạng rỗng v.v..

- Cách phát hiện: BN sau khi làm thủ thuật được theo dõi tại viện tới khi ổn định, thường khoảng 1 - 2 ngày. BN khi ra viện được dặn khám lại sau 1 tháng hoặc khi có bất kì triệu chứng bất thường nào như đau bụng, sốt, mệt mỏi nhiều v.v... Các biến chứng kể trên sẽ được phát hiện bằng thăm khám lâm sàng khi BN có triệu chứng đồng thời BN sẽ được làm thêm các xét nghiệm khác như xét nghiệm máu, chụp X quang bụng không chuẩn bị, siêu âm bụng v.v..

- Cách xử trí: khi phát hiện có các tai biến, tùy mức độ cụ thể, BN sẽ được tiếp tục điều trị nội khoa hoặc hội chẩn ngoại khoa sớm.

#### ***d. Tai biến muộn hơn***

- Bao gồm di căn theo đầu kim, di căn ra ổ bụng.

- Cách phát hiện: BN được khám lại định kì hàng tháng, kiểm tra AFP máu và chụp CLVT mỗi lần tái khám.

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

##### **a. Theo dõi và đánh giá kết quả ĐNSCT định kỳ**

- Thời gian theo dõi: sau ĐNSCT 1 tháng tiếp theo đó định kỳ 3 tháng/lần trong năm đầu tiên, 6 tháng/lần sau năm đầu tiên. Thời điểm đánh giá kết quả điều trị là sau ĐNSCT 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng, 18 tháng, 24 tháng, 36 tháng.

- Lâm sàng: thay đổi chủ yếu về triệu chứng đau HSP, mệt mỏi và cân nặng.

- Cận lâm sàng:

+ Xét nghiệm AFP, các chỉ số đánh giá chức năng gan (Tỉ lệ Prothrombin, Bilirubin máu, Albumin máu), men gan (GOT, GPT), định lượng ure, creatinin.

+ Chụp CLVT/CHT có tiêm thuốc đánh giá kích thước khối, tình trạng tăng sinh mạch và mức độ hoại tử của khối. Ngoài ra xác định xem bệnh có tiến triển không (tái phát tại chỗ, xuất hiện khối mới, di căn mạch máu hoặc di căn xa).

##### **b. Nhận định kết quả**

###### **• Kết quả về kỹ thuật**

- Số lần đốt trung bình, thời gian đốt sóng trung bình và cường độ đốt sóng trung bình theo các loại kim.

- Tỉ lệ hoại tử khối hoàn toàn được định nghĩa là khi không còn tổ chức ngấm thuốc sau khi ĐNSCT.

- Tác dụng phụ và biến chứng của tất cả các lần đốt.

###### **• Kết quả về lâm sàng: đánh giá diễn biến lâm sàng theo các mức độ**

- Tốt: sau điều trị BN hết hoặc đỡ đau, tăng cân, ăn ngon miệng.

- Không thay đổi so với trước điều trị.

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

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

- AFP: đánh giá chỉ số AFP giảm đi, giữ nguyên hay tăng lên sau điều trị.

- AST, ALT, Bilirubin, Albumin, tỉ lệ prothrombin.

### ***c. Thay đổi hình ảnh khối u trên chụp CLVT***

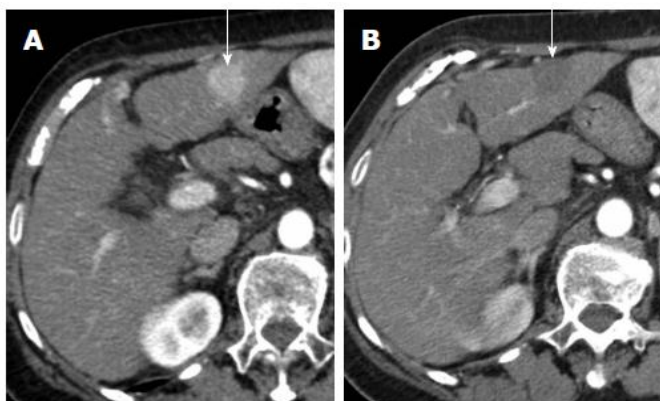
Sử dụng tiêu chuẩn mRECIST (modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) của Hiệp hội Gan mật châu Âu (EASL) dựa vào mức độ ngấm thuốc của mô u trên phim chụp CLVT có tiêm thuốc cản quang để xác định mức độ đáp ứng điều trị [3]:

- Đáp ứng hoàn toàn (complete response - CR): không còn hình ảnh ngấm thuốc thì động mạch trong bất kì khối u nào.

- Đáp ứng một phần (partial response - PR): giảm ít nhất 30% tổng kích thước tổn thương đích (vùng ngấm thuốc thì động mạch).

- Bệnh giai đoạn ổn định (stable disease - SD): giữa giai đoạn đáp ứng một phần và giai đoạn tiến triển.

- Bệnh tiến triển (progressive disease - PD): tăng ít nhất 20% kích thước tổn thương đích (vùng ngấm thuốc).



***Hình 2.7. Đáp ứng hoàn toàn (CR) theo mRECIST sau DNSCT***

*A - Trước điều trị, B - Sau 1 tháng [126]*

*\* Với các tổn thương khác không phải tổn thương đích, chia làm 3 mức độ:*

- Đáp ứng hoàn toàn (CR): không còn hình ảnh ngấm thuốc thì động mạch trong bất kì khối u nào.

- Đáp ứng không hoàn toàn hoặc ổn định (incomplete response- PR, stable disease - SD): vẫn tồn tại ngấm thuốc thì động mạch trong 1 hoặc nhiều hơn các tổn thương không phải tổn thương đích.

- Bệnh tiến triển (PD): xuất hiện 1 hoặc nhiều tổn thương mới và/hoặc các tổn thương không phải tổn thương đích tiếp tục tiến triển.

*\* Các trường hợp sau cần làm theo hướng dẫn:*

- Khi có dịch màng phổi hoặc dịch ổ bụng: cần làm chẩn đoán tế bào học để xác định sự có mặt của tế bào ác tính trong các dịch này, nếu có đây là giai đoạn tiến triển.

- Hạch ở vùng rốn gan: được coi là hạch di căn khi đường kính  $\geq 2$ cm.

- Huyết khối tĩnh mạch cửa (HKTMC): được xếp vào nhóm tổn thương không phải tổn thương đích.

- Xuất hiện khối mới: Được định nghĩa khi đường kính lớn nhất là 1cm và có tính chất ngấm thuốc điển hình của UTBMTBG.

#### ***d. Theo dõi thời gian sống thêm của BN***

- Theo dõi thời gian sống thêm toàn bộ (overall survival - OS) của BN trong nghiên cứu được định nghĩa là khoảng thời gian từ khi bắt đầu điều trị đến thời điểm kết thúc nghiên cứu (nếu BN còn sống) hoặc đến khi BN tử vong (nếu tử vong trước khi kết thúc nghiên cứu). Xác định tỉ lệ sống của BN tại các thời điểm sau 1 năm, 2 năm và 3 năm bắt đầu điều trị ĐNSCT.

- Theo dõi thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (progression free survival - PFS) của BN trong nghiên cứu được định nghĩa là khoảng thời gian từ khi bắt đầu điều trị đến thời điểm bệnh tiến triển (tái phát tại chỗ, xuất hiện nốt mới, di căn mạch máu hoặc cơ quan khác).

#### ***e. Theo dõi các biến cố khác của BN***

Bằng khám lâm sàng + xét nghiệm AFP + các phương tiện chẩn đoán hình ảnh cho BN định kì theo dõi thời điểm xuất hiện tái phát tại chỗ, xuất hiện nốt mới, HKTMC, di căn xa cho các BN.

• *Đánh giá tiến triển trong quá trình theo dõi:*

- Tái phát tại chỗ: là sự xuất hiện tổ chức ung thư mới tại vị trí (hoặc cách vị trí dưới 2cm) khối u gan cũ đã được đánh giá hoại tử hoàn toàn sau điều trị.

- Xuất hiện khối mới: 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 cách xa hơn 2cm so với vị trí khối u gan cũ.

- HKTMC.

- Di căn bao gồm:

+ Di căn hạch rốn gan: dựa trên hình ảnh CLVT - trực tràng của hạch ít nhất 20mm, ngấm thuốc cản quang mạnh sau tiêm, kích thước hạch tăng lên so với phim chụp lần trước.

+ Di căn phổi: dựa trên phim chụp tim phổi quy ước hoặc CLVT lồng ngực

+ Di căn xương: lâm sàng có đau xương, chụp xạ hình xương.

+ Di căn ở các vị trí khác (phức mạch, thành bụng, não...).

#### 2.2.4. Phương pháp tiến hành thu thập số liệu

Các số liệu được thu thập theo mẫu bệnh án chung. Việc tuyển chọn BN và thực hiện ĐNSCT đã được thiết kế theo quy trình. Việc theo dõi BN được thực hiện qua thăm khám định kỳ, kiểm tra các xét nghiệm máu và phim chụp cắt lớp vi tính. Sau khi các kết quả đạt được sẽ chuyển sang khâu xử lý số liệu.

#### 2.2.5. Các chỉ số nghiên cứu

##### 2.2.5.1. Các thông số lâm sàng và cận lâm sàng trước điều trị

**Bảng 2.4. Các biến số lâm sàng**

Tên biến số	Tính chất biến số	Giá trị
Tuổi	Định lượng	Trung bình Chia 6 nhóm tuổi: ≤ 30, 31-40, 41 - 50, 51-60, 61 - 70 và > 70 tuổi
Giới	Nhị phân	Nam/nữ
Các yếu tố nguy cơ	Định tính	Virus viêm gan B, C, nghiện rượu, gan nhiễm mỡ, nguyên nhân phối hợp
Bệnh lý kèm theo	Định tính	Có/không
Tiền sử điều trị u gan	Định tính	Chia các nhóm: phẫu thuật, nút mạch, PEI, hoặc chưa được can thiệp
Triệu chứng cơ năng: đau hạ sườn phải, sốt, gầy sút cân, ăn kém	Định tính	Có/không
Triệu chứng thực thể: gan to, lách to, cổ chướng, phù, vàng da	Định tính	Có/không

**Bảng 2.5. Các biến số cận lâm sàng**

Tên biến số	Tính chất biến số	Giá trị
Nồng độ AFP (ng/ml)	Định lượng, phân bố không chuẩn	Trung vị, tứ phân vị
Mức độ tăng AFP	Định tính	bình thường (< 20 ng/ml), 20 - 199 ng/ml, 200 - 399 ng/ml, 400 - 999 ng/ml, ≥ 1000 ng/ml
AST (U/l)	Định lượng, phân bố không chuẩn	Trung vị, tứ phân vị
ALT (U/l)	Định lượng, phân bố không chuẩn	Trung vị, tứ phân vị
Bilirubin toàn phần (μmol/L)	Định lượng, phân bố không chuẩn	Trung vị, tứ phân vị
Albumin (g/l)	Định lượng, phân bố không chuẩn	Trung vị, tứ phân vị
Tỉ lệ prothrombin (%)	Định lượng, phân bố không chuẩn	Trung vị, tứ phân vị
Child Pugh	Định tính	Không xơ gan, A, B

**2.2.5.2. Đặc điểm khối u**

- Trên hình ảnh

**Bảng 2.6. Các biến số về hình ảnh siêu âm**

Tên biến số	Tính chất biến số	Giá trị
Số khối	Định lượng (không liên tục)	1 khối, 2 khối, 3 khối
Kích thước khối (cm)	Định lượng, phân bố không chuẩn	Trung bình
Nhóm kích thước khối	Định tính	< 2cm, 2-3cm, 3,1-5cm
Vị trí khối	Định tính	Gan phải, gan trái, rốn gan
Đậm độ Echo	Định tính	Tăng âm, giảm âm, hỗn hợp âm
Viền giảm âm	Định tính	Có/không
Tăng sinh mạch	Định tính	Không, ít, nhiều



**Bảng 2.7. Các biến số về hình ảnh chụp CLVT/CHT**

<b>Tên biến số</b>	<b>Tính chất biến số</b>	<b>Giá trị</b>
Số khối	Định lượng (không liên tục)	1 khối, 2 khối, 3 khối
Kích thước khối (cm)	Định lượng, phân bố không chuẩn	Trung bình
Nhóm kích thước khối	Định tính	< 2cm, 2-3cm, 3,1-5cm
Vị trí khối	Định tính	Gan phải, gan trái, rốn gan
Tính chất ngấm thuốc	Định tính	Không ngấm thuốc, ngấm thuốc không điển hình, ngấm thuốc điển hình

- Giải phẫu bệnh: Biến định tính (có/không).

### 2.2.5.3. Đánh giá giai đoạn bệnh

**Bảng 2.8. Các biến số về đánh giá giai đoạn bệnh**

<b>Tên biến số</b>	<b>Tính chất biến số</b>	<b>Giá trị</b>
Giai đoạn Okuda	Định tính	Giai đoạn I, II
Phân loại Barcelona	Định tính	Giai đoạn 0, A

### 2.2.5.4. Đặc điểm về kỹ thuật

**Bảng 2.9. Các biến số về mặt kỹ thuật**

<b>Tên biến số</b>	<b>Tính chất biến số</b>	<b>Giá trị</b>
Số lần đốt	Định lượng	Trung bình
Loại kim	Định tính	Kim 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0
Thời gian đốt (phút)	Định lượng, phân bố không chuẩn	Trung bình, trung vị
Cường độ đốt (W)	Định lượng, phân bố không chuẩn	Trung bình, trung vị

### 2.2.5.5. Theo dõi kết quả đáp ứng điều trị

**Bảng 2.10. Các biến số về đáp ứng điều trị**

<b>Tên biến số</b>	<b>Tính chất biến số</b>	<b>Giá trị</b>
Thay đổi TCLS (tại các thời điểm theo dõi)	Định tính	Tốt lên, giữ nguyên, xấu đi
Thay đổi cân nặng (tại các thời điểm theo dõi)	Định tính	Tăng cân, giữ nguyên, giảm cân
Thay đổi AFP (tại các thời điểm theo dõi)	Định tính	Giảm, giữ nguyên, tăng
Kích thước khối sau điều trị (tại các thời điểm theo dõi - cm)	Định lượng, phân bố không chuẩn	Trung bình
Hoại tử khối hoàn toàn	Định tính	Có, không
Đáp ứng theo phân loại mRECIST (tại các thời điểm theo dõi)	Định tính	CR, PR, SD, PD
Tử vong	Định tính	Có, không
Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng)	Định lượng, phân bố không chuẩn	Trung bình, trung vị
Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (tháng)	Định lượng, phân bố không chuẩn	Trung bình, trung vị
Tái phát tại chỗ	Định tính	Có, không
Thời gian đến tái phát tại chỗ (tháng)	Định lượng, phân bố không chuẩn	Trung bình, trung vị
Xuất hiện nốt mới	Định tính	Có, không
Thời gian đến xuất hiện nốt mới	Định lượng, phân bố không chuẩn	Trung bình, trung vị
Di căn vào mạch máu	Định tính	Có, không
Thời gian đến di căn mạch máu	Định lượng, phân bố không chuẩn	Trung bình, trung vị
Di căn xa	Định tính	Có, không
Thời gian đến di căn xa	Định lượng, phân bố không chuẩn	Trung bình, trung vị

### 2.2.5.6. Đánh giá độ an toàn và ưu nhược điểm của phương pháp

Độ an toàn và ưu nhược điểm của phương pháp được đánh giá trên 3 khía cạnh:

- Tai biến và các tác dụng không mong muốn.
- Sự thay đổi chỉ số sinh hóa sau điều trị.
- Đáp ứng điều trị, tác dụng không mong muốn và tai biến ở nhóm bệnh nhân khối ở vị trí khó được bơm dịch ổ bụng/màng phổi trước khi DNSCT.

**Bảng 2.11. Các biến số về tai biến và tác dụng không mong muốn**

Tên biến số	Tính chất biến số	Giá trị
Tai biến trong quá trình làm thủ thuật	Định tính	Có, không
Tai biến trong 24 giờ đầu	Định tính	Có, không
Đau sau thủ thuật	Định tính	Nặng, vừa, nhẹ, không
Sốt sau thủ thuật	Định tính	Cao, vừa, nhẹ, không
Tai biến trong vòng 30 ngày	Định tính	Có, không
Tai biến muộn hơn	Định tính	Có, không

**Bảng 2.12. Các biến số cận lâm sàng sau điều trị**

Tên biến số	Tính chất biến số	Giá trị
AST (U/l)	Định lượng, phân bố không chuẩn	Trung vị, tứ phân vị
ALT (U/l)	Định lượng, phân bố không chuẩn	Trung vị, tứ phân vị
Bilirubin toàn phần ( $\mu\text{mol/L}$ )	Định lượng, phân bố không chuẩn	Trung vị, tứ phân vị
Albumin (g/l)	Định lượng, phân bố không chuẩn	Trung vị, tứ phân vị
Tỉ lệ prothrombin (%)	Định lượng, phân bố không chuẩn	Trung vị, tứ phân vị

**Bảng 2.13. Các biến số đánh giá độ an toàn ở nhóm bơm dịch**

<b>Tên biến số</b>	<b>Tính chất biến số</b>	<b>Giá trị</b>
Số khối ở vị trí khó	Định lượng	
Số lần bơm dịch	Định lượng	
Loại kim khi bơm dịch	Định tính	Kim 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0
Lượng dịch bơm (ml)	Định lượng, phân bố không chuẩn	Trung bình, trung vị
Thời gian đốt khi bơm dịch (phút)	Định lượng, phân bố không chuẩn	Trung bình, trung vị
Cường độ đốt khi bơm dịch (W)	Định lượng, phân bố không chuẩn	Trung bình, trung vị
Tai biến trong quá trình làm thủ thuật	Định tính	Có, không
Tai biến trong 24 giờ đầu	Định tính	Có, không
Đau sau thủ thuật	Định tính	Nặng, vừa, nhẹ, không
Sốt sau thủ thuật	Định tính	Cao, vừa, nhẹ, không
Tai biến trong vòng 30 ngày	Định tính	Có, không

**Bảng 2.14. Các biến số về đáp ứng điều trị ở nhóm bơm dịch**

<b>Tên biến số</b>	<b>Tính chất biến số</b>	<b>Giá trị</b>
Thay đổi TCLS (tại các thời điểm theo dõi)	Định tính	Tốt lên, giữ nguyên, xấu đi
Thay đổi cân nặng (tại các thời điểm theo dõi)	Định tính	Tăng cân, giữ nguyên, giảm cân
Thay đổi AFP (tại các thời điểm theo dõi)	Định tính	Giảm, giữ nguyên, tăng
Kích thước khối sau điều trị (tại các thời điểm theo dõi - cm)	Định lượng, phân bố không chuẩn	Trung bình
Hoại tử khối hoàn toàn	Định tính	Có, không
Đáp ứng theo phân loại mRECIST (tại các thời điểm theo dõi)	Định tính	CR, PR, SD, PD
Tử vong	Định tính	Có, không

<b>Tên biến số</b>	<b>Tính chất biến số</b>	<b>Giá trị</b>
Thời gian sống thêm (tháng)	Định lượng, phân bố không chuẩn	Trung bình, trung vị
Tái phát tại chỗ	Định tính	Có, không
Thời gian đến tái phát (tháng)	Định lượng, phân bố không chuẩn	Trung bình, trung vị
Xuất hiện nốt mới	Định tính	Có, không
Thời gian đến xuất hiện nốt mới	Định lượng, phân bố không chuẩn	Trung bình, trung vị
Di căn vào mạch máu	Định tính	Có, không
Thời gian di căn mạch máu	Định lượng, phân bố không chuẩn	Trung bình, trung vị
Di căn xa	Định tính	Có, không
Thời gian di căn xa	Định lượng, phân bố không chuẩn	Trung bình, trung vị

### **2.2.6. Xử lý số liệu**

- Số liệu được xử lý bằng phương pháp thống kê y học sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

- Sử dụng các thuật toán kiểm định khi bình phương để phân tích sự khác biệt. Sử dụng các thuật toán t ghép cặp để so sánh sự thay đổi về kích thước khối theo thời gian.

- Phân tích đa biến sử dụng hồi quy Cox để đánh giá mối liên quan giữa các yếu tố tuổi, giới, nguyên nhân, tiền sử điều trị phối hợp, số khối, kích thước khối, nồng độ AFP, phân loại Child Pugh, Okuda, BCLC đến đáp ứng điều trị theo thời gian.

- Phân tích sống còn sử dụng biểu đồ Kaplan- Meier. Phân tích đa yếu tố sử dụng hồi quy Cox xác định các yếu tố liên quan đến tử vong.

- Phân tích tiến triển trong thời gian theo dõi (tái phát tại chỗ, xuất hiện nốt mới, HKTMC, di căn xa) sử dụng biểu đồ Kaplan- Meier. Phân tích đa yếu tố sử dụng hồi quy Cox xác định yếu tố liên quan đến tiến triển bệnh.

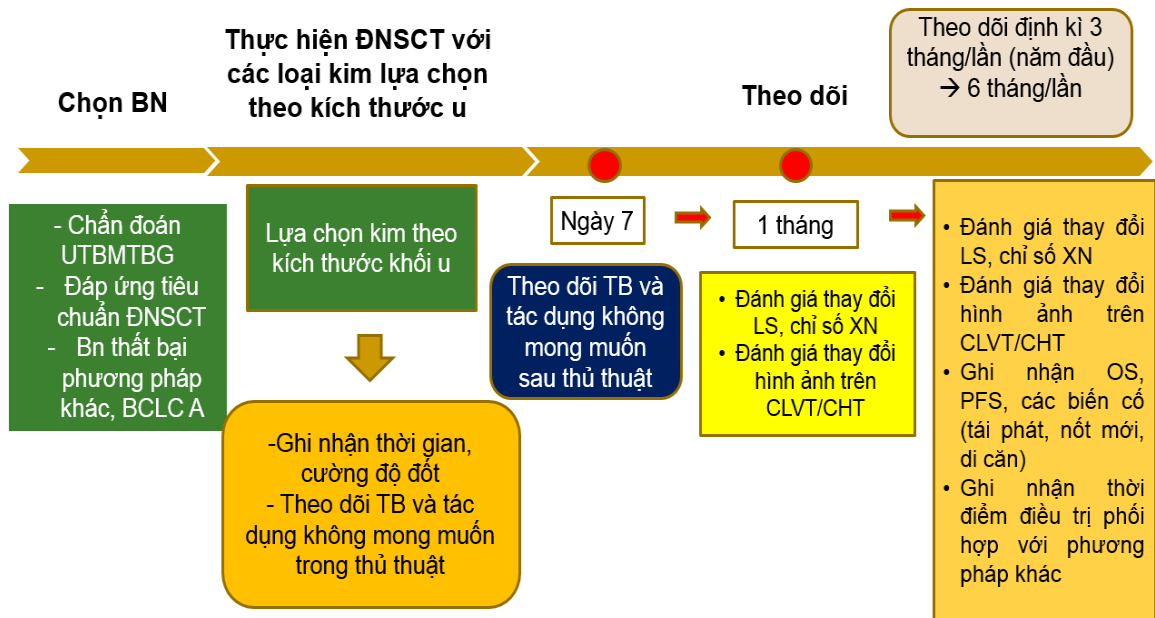
### 2.3. VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

- Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội và quy trình kỹ thuật đã được Bộ Y tế thông qua. Nghiên cứu được sự đồng ý của lãnh đạo Khoa Tiêu hóa, Ban Giám Đốc Bệnh viện Bạch Mai.

- Nghiên cứu này chỉ nhằm mục đích chăm sóc sức khỏe cho nhân dân, không nhằm bất kỳ mục đích nào khác.

- Tất cả các BN được lựa chọn tham gia nghiên cứu được giải thích kỹ lưỡng về chỉ định, chống chỉ định, lợi ích, cũng như những nguy cơ về tai biến có thể gặp. Tất cả các BN sau khi được giải thích đầy đủ sẽ kí vào đơn cam kết đồng ý tham gia nghiên cứu và có thể rút ra khỏi nghiên cứu bất kỳ lúc nào theo nguyện vọng của bản thân.

### 2.4. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



*Hình 2.8. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu*

## CHƯƠNG 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện tại khoa Tiêu hóa Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10/2011 đến tháng 6/2016 trên 130 BN được chẩn đoán xác định là UTBMTBG đáp ứng đủ tiêu chuẩn DNSCT.

#### 3.1. ĐẶC ĐIỂM BN NGHIÊN CỨU

##### 3.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới

*Bảng 3.1. Phân bố tuổi và giới của đối tượng nghiên cứu*

Tuổi	≤ 30	31-40	41-50	51-60	61-70	>70	Tổng số
Số BN (N)	1	9	21	44	45	10	130
Tỉ lệ (%)	0,8	6,9	16,2	33,8	34,6	7,7	100
Tuổi TB	57,5 ± 10,2 (Tuổi trẻ nhất: 30 - Tuổi lớn nhất: 81)						
Giới	Nam		n =107			82,3%	
	Nữ		n =23			18,7%	
	Tỉ lệ nam/nữ: 4,7/1						

*Nhận xét:* Tuổi trung bình của BN trong nghiên cứu là 57,5 ± 10,2 trong đó BN trẻ nhất 30 tuổi, lớn tuổi nhất 81 tuổi. Nhóm tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất là từ 51 - 70 tuổi (68,4%).

Trong nghiên cứu, nam giới chiếm tỉ lệ chủ yếu với 107 BN (82,3%), nữ giới có 23 BN (18,7%). Tỉ lệ nam: nữ là 4,7: 1.

### 3.1.2. Đặc điểm lâm sàng

#### 3.1.2.1. Triệu chứng lâm sàng

**Bảng 3.2. Triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân**

Triệu chứng cơ năng			Triệu chứng thực thể		
	n	Tỉ lệ %		n	Tỉ lệ %
Đau hạ sườn phải	29	22,3	Gan to	15	11,5
Mệt mỏi	39	30,0	Lách to	8	6,2
Gầy sút	18	13,8	Vàng da	7	5,4
Ăn uống kém	20	15,4	Cổ trướng	6	4,6
Sốt	3	2,3	Phù	1	0,8
Xuất huyết tiêu hóa	8	6,2	Xuất huyết dưới da	1	0,8
Đau thượng vị	5	3,8			
Tình cờ đi khám	53	40,8			

*Nhận xét:* Có 40,8% BN trong nghiên cứu đi kiểm tra sức khỏe tình cờ phát hiện. Trong số những BN có triệu chứng, triệu chứng hay gặp nhất là mệt mỏi (30%), đau hạ sườn phải (22,3%), ăn uống kém (15,4%) và gầy sút (13,8%). Ngoài ra còn gặp các triệu chứng khác với tỉ lệ thấp bao gồm xuất huyết tiêu hóa, sốt, đau thượng vị.

Có 29,2% BN trong nghiên cứu có các triệu chứng thực thể khi thăm khám, trong đó gặp nhiều nhất là gan to (11,5%), lách to (6,2%), vàng da (5,4%) và cổ trướng (4,6%).

Tất cả các BN được nội soi dạ dày trước khi điều trị và phát hiện có 7 BN có loét dạ dày, 27 BN (20,8%) có giãn tĩnh mạch thực quản trong đó có 8 trường hợp vào viện vì xuất huyết tiêu hóa do giãn vỡ tĩnh mạch thực quản.



### 3.1.2.2. Các yếu tố nguy cơ

**Bảng 3.3. Các yếu tố nguy cơ của bệnh nhân UTBMTBG**

	<b>Số BN (n)</b>	<b>Tỉ lệ (%)</b>
HBV	60	46,2
HCV	5	3,8
Rượu	17	13,1
HBV + Rượu	37	28,5
HCV + Rượu	4	3,1
HBV + HCV + Rượu	1	0,8
Gan thoái hóa mỡ không do rượu	2	1,5
Không rõ yếu tố nguy cơ	4	3,1
<b>Tổng số</b>	<b>130</b>	<b>100</b>

*Nhận xét:* Có 96 BN trong nghiên cứu (73,5%) có virus viêm gan B, 11 BN (8,5%) có virus viêm gan C, 59 BN (45,4%) sử dụng rượu thường xuyên. Nhóm BN có các yếu tố phối hợp chiếm 32,3%. Có 2 trường hợp mắc UTBMTBG trên nền NAFLD và 4 trường hợp không tìm thấy yếu tố nguy cơ.

### 3.1.2.3. Bệnh lý kèm theo

**Bảng 3.4. Bệnh lý kèm theo của bệnh nhân**

Bệnh lý kèm theo	Số BN (n=130)	Tỉ lệ (%)
<b>Không có</b>	<b>71</b>	<b>54,6</b>
<b>Có bệnh lý kèm theo</b>	<b>59</b>	<b>45,4</b>
- Bệnh lý hô hấp (COPD, rối loạn thông khí tắc nghẽn, viêm phế quản, giãn phế quản, lao phổi).	11	8,5
- Bệnh lý tim mạch (tăng huyết áp, hẹp mạch vành, tiền sử tai biến mạch máu não, nhịp chậm xoang, ngoại tâm thu thất số lượng vừa).	19	14,6
- Đái tháo đường	16	12,3
- Sỏi ống mật chủ	1	0,8
- Bệnh lý nội khoa khác	25	19,2

*Nhận xét:* Có 59 BN trong nghiên cứu (45,4%) có bệnh lý kèm theo bao gồm các bệnh lý về hô hấp, tim mạch, đái tháo đường và một số bệnh lý nội khoa khác. Các trường hợp có bệnh lý kèm theo đều được hội chẩn chuyên khoa để đảm bảo tình trạng BN ổn định trước khi ĐNSCT.

### 3.1.2.4. Tiền sử điều trị u gan trước ĐNSCT

**Bảng 3.5. Tiền sử điều trị trước khi ĐNSCT lần đầu**

Phương pháp	Số BN (n=130)	Tỉ lệ (%)
Nút mạch	28	21,5
Tiêm cồn	1	0,8
Phẫu thuật	1	0,8
Tổng	30	23,1

*Nhận xét:* Có 30 BN trong nghiên cứu (23,1%) đã từng điều trị bằng phương pháp khác trước khi ĐNSCT trong đó 28 BN được nút mạch, 1 BN được tiêm cồn, 1 BN phẫu thuật cắt gan sau đó tái phát điều trị bằng ĐNSCT.

### 3.1.3. Đặc điểm xét nghiệm cận lâm sàng

**Bảng 3.6. Một số xét nghiệm cận lâm sàng trước điều trị**

Các chỉ số XN	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất	$\bar{X} \pm SD$	Giá trị trung vị
Hồng cầu (T/l)	2,7	6,9	$4,4 \pm 0,8$	4,5
Hb (g/l)	75	174	$136,3 \pm 20,1$	139,0
Tiểu cầu (G/l)	46	345	$141 \pm 63,4$	130,0
Bạch cầu (G/l)	1,8	11,9	$6,2 \pm 2,1$	6,1
Tỉ lệ prothrombin (%)	41,6	122,0	$80,1 \pm 16,1$	79,0
INR	0,9	1,7	$1,2 \pm 0,2$	1,1
Bilirubin toàn phần ( $\mu\text{mol/l}$ )	2,2	96,4	$18,7 \pm 15,3$	14,0
Albumin (g/l)	24,3	50,0	$38,7 \pm 6,2$	39,6
AST (U/l)	12	369	$66,9 \pm 56,5$	51,0
ALT (U/l)	10	359	$59,3 \pm 47,8$	47,0

*Nhận xét:* Trong nghiên cứu, các giá trị xét nghiệm trung bình và trung vị của các chỉ số của công thức máu, tỉ lệ prothrombin, Bilirubin toàn phần và Albumin đều nằm trong khoảng giá trị bình thường. Đối với Bilirubin toàn phần có 6 trường hợp xét nghiệm ban đầu  $> 51 \mu\text{mol/l}$ , có 5 BN được điều trị nội khoa để Bilirubin toàn phần giảm xuống  $< 51 \mu\text{mol/l}$  trước ĐNSCT, 1 BN có sỏi ống mật chủ gây vàng da kèm theo được chỉ định ĐNSCT trước khi can thiệp lấy sỏi. Đối với men gan, giá trị trung bình và trung vị tăng so với ngưỡng giá trị bình thường do trong nghiên cứu có 7 trường hợp men gan tăng  $> 5$  lần giới hạn trên của giá trị bình thường tuy nhiên đây không phải là chống chỉ định khi thực hiện kỹ thuật ĐNSCT.

**Bảng 3.7. Tỷ lệ bệnh nhân theo mức độ xơ gan**

	<b>Số BN (N)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Không có xơ gan	3	2,3
Child Pugh A	114	87,7
Child Pugh B	13	10,0
<b>Tổng</b>	<b>130</b>	<b>100</b>

*Nhận xét:* Trong nghiên cứu, chủ yếu các BN xơ gan Child Pugh A (87,7%). Có 3 BN không xơ gan (2,3%) và 13 BN Child Pugh B (10%).

**Bảng 3.8. Giá trị AFP trước điều trị**

<b>Chỉ số AFP trước điều trị (ng/ml)</b>	<b>Số BN (n=130)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
< 20 ng/ml	66	50,8
20 - 199	26	20,0
200 - 399	13	10,0
400 - 999	11	8,5
≥ 1000	14	10,8
Giá trị nhỏ nhất: 0,9 ng/ml - Giá trị lớn nhất: 29112 ng/ml		
Giá trị trung vị: 19,78		

*Nhận xét:* Trong nghiên cứu, 66 BN (50,8%) có nồng độ AFP thấp < 20 ng/ml. Số BN có AFP ≥ 200ng/ml là 38 BN (29,2%) trong đó có 25 BN (19,3%) có nồng độ AFP ≥ 400ng/ml.

### 3.1.4. Đặc điểm của khối u

#### 3.1.4.1. Đặc điểm khối u trên siêu âm

**Bảng 3.9. Số lượng khối u trên siêu âm trước điều trị**

Số BN	Có 1 khối u	Có 2 khối u	Có 3 khối u
N	87	35	8
Tỉ lệ %	66,9	26,9	6,2
Tổng số khối quan sát được trên siêu âm: 181 khối			

*Nhận xét:* Trong nghiên cứu, có 87 BN có 1 khối u (66,9%), 35 BN có 2 khối u (26,9%) và 8 BN có 3 khối u (6,2%). Tổng cộng 130 BN có 181 khối trên siêu âm trước điều trị.

**Bảng 3.10. Đặc điểm khối u trên siêu âm trước điều trị**

Đặc điểm khối u		Số khối (n=181)	Tỉ lệ (%)
Kích thước u (cm)	< 2cm	53	29,3
	2 - 3cm	83	45,9
	3,1 - 5cm	45	24,8
	Kích thước u TB: $2,5 \pm 1,0$ cm		
Vị trí	Gan phải	157	86,7
	Gan trái	24	13,3
Đậm độ echo	Tăng âm	82	45,3
	Giảm âm	73	40,3
	Hỗn hợp âm	26	14,4
Viền giảm âm	Có	28	15,5
	Không	102	84,5
Tăng sinh mạch trên siêu âm Doppler	Nhiều	15	8,3
	Ít	61	33,7
	Không	105	58,0

*Nhận xét:* Trong số 181 khối u trước điều trị, 53 khối có kích thước < 2cm (29,3%), 83 khối có kích thước 2 - 3cm (45,9%) và 45 khối có kích thước > 3 cm (24,8%). Về vị trí, chủ yếu các khối ở gan phải - 157 khối (86,7%). Về đậm độ echo trên siêu âm, 82 khối tăng âm (45,3%), 73 khối giảm âm (40,3%) và 26 khối hỗn hợp âm (14,4%), trong đó 28 khối có viền giảm âm rõ. Trên siêu âm Doppler, 76 khối có tăng sinh mạch (41%) trong đó chủ yếu là tăng sinh mạch ít.

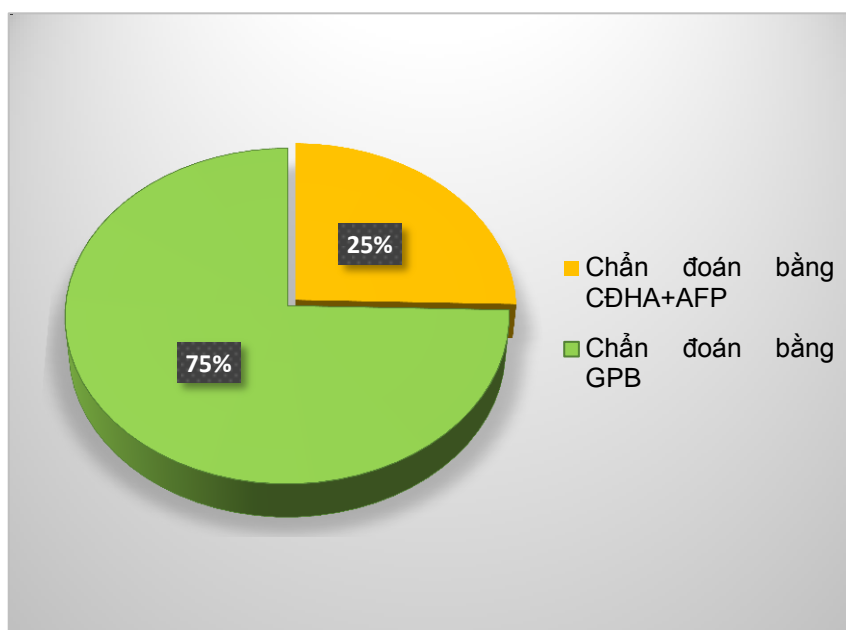
### 3.1.4.2. Đặc điểm khối u trên chụp CLVT/CHT

**Bảng 3.11. Tính chất ngấm thuốc của khối u trên CLVT/CHT**

Phương pháp chụp		Số BN	Tỉ lệ	
Chụp CLVT (n=96)	Số khối	Không thấy khối	8	8,3
		1 khối	71	73,9
		2 khối	14	14,6
		3 khối	3	3,2
	Tính chất ngấm thuốc (n=88)	Không ngấm thuốc	10	11,4
		Không điển hình	28	31,8
		Điển hình	50	56,8
Chụp CHT (n=14)	Số khối	Không thấy khối	1	7,1
		1 khối	11	78,6
		2 khối	2	14,3
		3 khối	0	0
	Tính chất ngấm thuốc (n=13)	Không ngấm thuốc	4	30,7
		Không điển hình	6	46,2
		Điển hình	3	23,1
Kích thước khối trung bình: $2,5 \pm 1,0$ cm				

*Nhận xét:* Trong nghiên cứu, chỉ có 96 BN có kết quả chụp CLVT và 14 BN có kết quả chụp CHT trước điều trị do một số BN nhập viện trong thời gian máy chụp hỏng hoặc BN có kết quả giải phẫu bệnh trước đó. Trong số các BN được chụp CLVT, 8 trường hợp không thấy khối, 71 trường hợp có 1 khối (73,9%), 14 trường hợp có 2 khối (14,6%) và 3 trường hợp có 3 khối (3,2%). Có 50 BN (56,8%) có hình ảnh ngấm thuốc điển hình trên chụp CLVT. Trong số 14 BN được chụp CHT, có 1 trường hợp không thấy khối (7,1%), 11 trường hợp có 1 khối (78,6%) và 2 trường hợp có 2 khối (14,3%). Có 3 BN (23,1%) có hình ảnh điển hình trên chụp CHT.

### 3.1.4.3. Chẩn đoán giải phẫu bệnh



**Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ chẩn đoán UTBMTBG bằng giải phẫu bệnh**

*Nhận xét:* Trong nghiên cứu, có 97 BN (75%) có kết quả chẩn đoán UTBMTBG bằng chọc hút tế bào hoặc sinh thiết, 33 BN (25%) chẩn đoán bằng hình ảnh chụp CLVT/CHT điển hình + AFP  $\geq$  400 ng/ml.

### 3.1.5. Đặc điểm giai đoạn bệnh

**Bảng 3.12. Tỷ lệ bệnh nhân theo phân loại Okuda và Barcelona**

Phân loại		Số BN (n = 130)	Tỷ lệ (%)
Okuda	Giai đoạn I	116	89,2
	Giai đoạn II	14	10,8
Barcelona	Giai đoạn 0	16	12,3
	Giai đoạn A	114	87,7

*Nhận xét:* Trong nghiên cứu, chủ yếu các BN thuộc giai đoạn Okuda I (89,2%). Có 14 BN thuộc giai đoạn Okuda II (10,8%). Theo phân loại Barcelona, chủ yếu các BN thuộc giai đoạn Barcelona A (87,7%). Có 16 BN thuộc giai đoạn Barcelona 0 (12,3%).

## 3.2. ĐẶC ĐIỂM KỸ THUẬT

### 3.2.1. Số lần thực hiện ĐNSCT cho mỗi khối u gan

- Tổng số lần ĐNSCT: 410 lần trong đó 384 lần đốt cho các khối u gan phát hiện từ lúc trước điều trị, 26 lần cho các khối mới xuất hiện trong quá trình theo dõi. Số lần đốt sóng trung bình cho mỗi khối u gan là  $2,0 \pm 1,1$  lần.

**Bảng 3.13. Số lần đốt sóng cho các khối u gan ban đầu**

Khối ban đầu được ĐNSCT	Số lần đốt	Số khối (n=179)	Tỷ lệ (%)
	1 lần	74	41,3
	2 lần	40	22,3
	3 lần	45	25,1
	4 lần	8	4,5
	5 lần	9	5,0
	6 lần	3	1,8
	Tổng	179	100

*Nhận xét:* Tổng số lần ĐNSCT đã thực hiện là 384 lần cho 179 khối ban đầu. Có 2 BN có ba khối trong đó khối bé nhất được tiêm cồn do vậy trên siêu âm phát hiện 181 khối nhưng chỉ thực hiện ĐNSCT lần đầu cho 179 khối. Số khối đốt 1 lần chiếm tỷ lệ cao nhất 41,3%. Số khối đốt > 3 lần thấp chiếm tỷ lệ 20/179 (11,2%).



**Bảng 3.14. Số lần đốt trung bình cho các khối u đầu theo kích thước**

Kích thước u (n=179)	Số lần đốt TB cho mỗi khối u
≤ 2cm	1,9 ± 1,0
2,1 - 3cm	2,2 ± 1,3
3,1 - 5cm	2,8 ± 1,2
$p = 0,003$	

*Nhận xét:* Các khối u lớn > 3cm có số lần đốt sóng trung bình nhiều hơn so với các khối bé < 3cm và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

### 3.2.2. Đặc điểm kỹ thuật theo từng loại kim

**Bảng 3.15. Tỷ lệ các loại kim sử dụng, thời gian và cường độ đốt**

Loại kim	Số lần đốt (n=410)	Tỷ lệ (%)	Thời gian đốt trung bình (phút)	Cường độ đốt trung bình (W)	Số lần đốt trung bình
Kim 1.0	84	20,5	19,6±7,1	5,9±1,3	1,8±1,0
Kim 2.0	18	4,4	17,6±5,8	51,6±12,1	1,2±0,4
Kim 3.0	254	61,9	21,5±7,9	106,6±24,3	2,1±1,3
Kim 4.0	45	11,0	21,7±9,1	131,1±42,4	2,9±1,3
Kim 5.0	9	2,2	20,9±7,8	147,8±39,3	2,3±0,6
p			0,16	< 0,05	0,04

*Nhận xét:*

- Trong 410 lượt ĐNSCT, loại kim được sử dụng nhiều nhất là kim 3.0 - 254 lượt đốt (61,9%), kim đơn được sử dụng 84 lượt đốt (20,5%), kim 4.0 được sử dụng 45 lượt đốt (11%). Kim 2.0 và 5.0 có số lượt đốt ít nhất.

- Không có sự khác biệt về thời gian đốt của các loại kim.

- Cường độ đốt trung bình của mỗi loại kim khác nhau do mỗi loại kim có thuật toán điều chỉnh công suất khác nhau.

- Số lần đốt sóng trung bình của các BN trong nghiên cứu là  $2,0 \pm 1,1$  lần trong đó có sự khác biệt về số lần đốt giữa các loại kim số lần đốt trung bình của kim đơn 1.0 là  $1,8 \pm 1,0$  lần, số lần đốt trung bình của các loại kim chùm LeVeen là  $2,3 \pm 1,3$  lần ( $p < 0,05$ ). Số lần đốt sóng trung bình cao nhất của kim 4.0 và 5.0, lần lượt là 2,9 và 2,3 lần.

### 3.3. ĐÁP ỨNG SAU ĐIỀU TRỊ ĐNSCT

#### 3.3.1. Thay đổi triệu chứng lâm sàng

##### 3.3.1.1. Triệu chứng lâm sàng

*Bảng 3.16. Thay đổi triệu chứng lâm sàng sau điều trị theo thời gian*

Thay đổi triệu chứng lâm sàng	1 tháng (n=130)		3 tháng (n=130)		6 tháng (n=129)	
	n	%	n	%	n	%
Tốt hơn	69	53,1	67	51,5	58	45,0
Không thay đổi	60	46,2	60	4,2	69	53,5
Xấu đi	1	0,8	3	2,3	2	1,5
Thay đổi triệu chứng lâm sàng	1 năm (n=123)		2 năm (n=94)		3 năm (n=36)	
	n	%	n	%	n	%
Tốt hơn	57	46,3	31	33,0	7	19,4
Không thay đổi	64	52,0	59	62,7	27	75,1
Xấu đi	2	1,7	4	4,3	2	5,5

*Nhận xét:* Sau ĐNSCT, tỉ lệ BN cải thiện về triệu chứng lâm sàng bao gồm đau hạ sườn phải, mệt mỏi, ăn uống kém sau 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là 53%, 51,5%, 45%, 46,3%, 33% và 19,4%. Tỉ lệ cải thiện TCLS ở nhóm ban đầu có triệu chứng là 40/59 (67,8%).

## 3.3.1.2. Cân nặng

**Bảng 3.17. Thay đổi cân nặng sau điều trị theo thời gian**

<b>Thay đổi cân nặng</b>	<b>1 tháng</b> (n=130)		<b>3 tháng</b> (n=130)		<b>6 tháng</b> (n=129)	
	n	%	n	%	n	%
Tăng cân	60	46,2	62	47,7	59	45,7
Không thay đổi	68	52,3	64	49,2	66	51,1
Giảm cân	2	1,5	4	3,1	4	3,2
<b>Thay đổi cân nặng</b>	<b>1 năm</b> (n=123)		<b>2 năm</b> (n=94)		<b>3 năm</b> (n=36)	
	n	%	n	%	n	%
Tăng cân	56	45,5	32	34,0	7	19,4
Không thay đổi	62	50,4	55	58,5	27	75,1
Giảm cân	5	4,1	7	7,5	2	5,5

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

### 3.3.2. Thay đổi chỉ số AFP

**Bảng 3.18. Sự thay đổi nồng độ AFP trước và sau điều trị ĐNSCT**

Chỉ số AFP	Giá trị trung bình	Giá trị trung vị	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất	Wilcoxon test
Trước ĐSCT (n=130)	1120,0 ± 3970,1	19,78	0,9	29112	
Sau 1 tháng (n=130)	363,6 ± 1928,8	7,0	0,6	17879	p < 0,001
Sau 3 tháng (n=130)	284,2 ± 1767,2	7,0	0,6	18000	p < 0,001
Sau 6 tháng (n=129)	134,3 ± 400,5	8,0	1,0	2496	p < 0,001
Sau 1 năm (n=123)	117,5 ± 474,9	6,0	0,5	3277	p < 0,001

*Nhận xét:* Sử dụng thuật toán Wilcoxon test cho các biến phi tham số ghi nhận giá trị trung vị của chỉ số AFP sau điều trị 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 1 năm giảm hẳn so với thời điểm trước điều trị và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

**Bảng 3.19. Biến đổi AFP sau điều trị ở phân nhóm có nồng độ AFP ban đầu  $\geq 200$  ng/ml**

Thay đổi chỉ số AFP so với trước điều trị	1 tháng (n=38)		3 tháng (n=38)		6 tháng (n=37)	
	n	%	n	%	n	%
Giảm	33	86,8	33	86,8	29	78,4
Không thay đổi	1	2,6	1	2,6	2	5,4
Tăng	4	10,6	4	10,6	6	16,2
Thay đổi chỉ số AFP so với trước điều trị	1 năm (n=34)		2 năm (n=24)		3 năm (n=6)	
	n	%	n	%	n	%
Giảm	26	76,5	14	58,3	4	66,7
Không thay đổi	2	5,9	3	12,5	0	0
Tăng	6	17,6	7	29,2	2	33,3

*Nhận xét:* Ở phân nhóm có nồng độ AFP ban đầu  $\geq 200$ ng/ml (n=38), tỉ lệ BN giảm AFP sau ĐNSCT 1 tháng là 86,8%. Tỉ lệ giảm AFP so với ban đầu giảm dần theo thời gian, tại thời điểm 1 năm sau điều trị là 76,5% (n=34), tại thời điểm 2 năm và 3 năm lần lượt là 58,3% (n=24) và 66,7% (n=6).

### 3.3.3. Đáp ứng khối u sau điều trị

#### 3.3.3.1. Sự thay đổi kích thước khối u

**Bảng 3.20. Sự thay đổi kích thước khối u sau ĐNSCT 1 tháng**

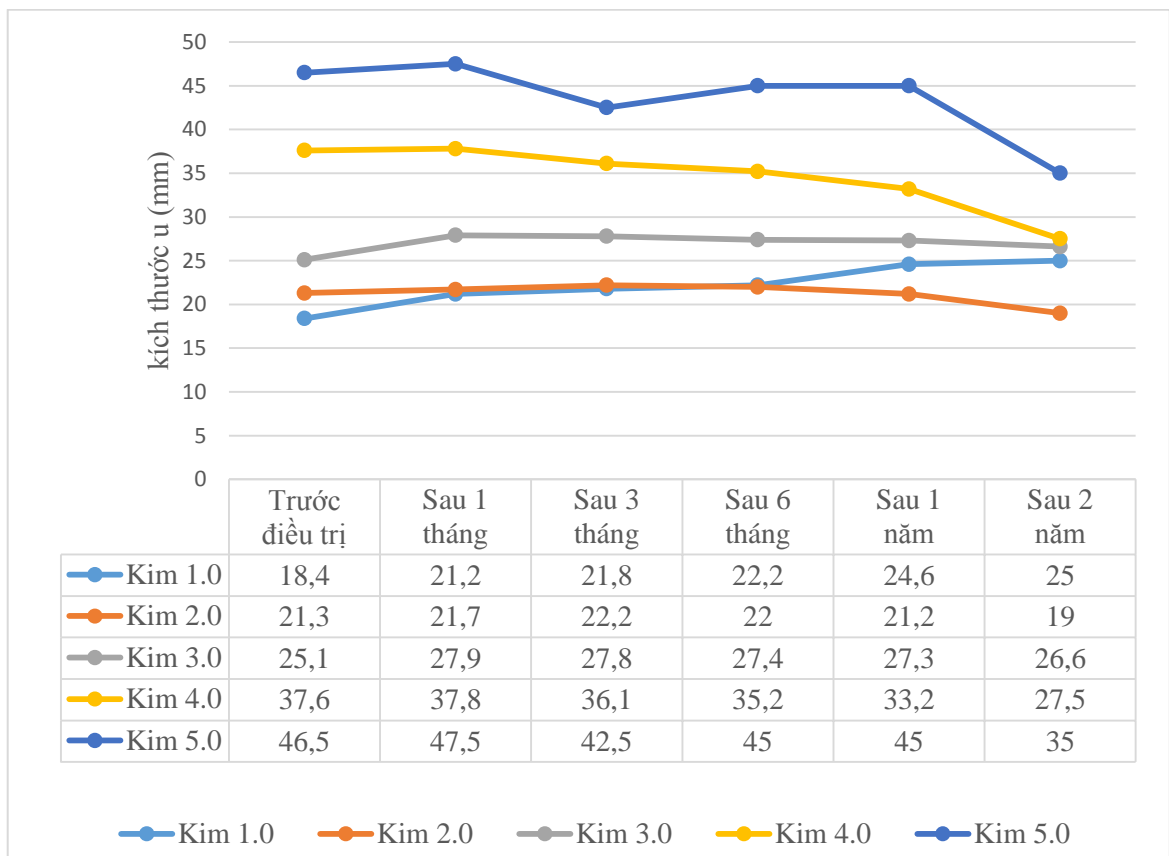
Kích thước khối trung bình trên siêu âm (cm)		Kích thước khối trung bình trên chụp CLVT/CHT (cm)	
Trước ĐNSCT	Sau 1 tháng	Trước ĐNSCT	Sau 1 tháng
2,5 ± 1,0	2,7 ± 0,9	2,5 ± 0,9	2,8 ± 0,9
$p=0,005$		$p=0,003$	

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

**Bảng 3.21. Kích thước khối trước và sau ĐNSCT 1 tháng theo loại kim**

Loại kim	Kích thước khối trước ĐNSCT (cm)	Kích thước khối sau ĐNSCT (cm)	p
Kim 1.0	1,8 ± 0,5	2,1 ± 0,6	0,006
Kim 2.0	2,1 ± 0,3	2,2 ± 0,5	0,1
Kim 3.0	2,5 ± 0,8	2,8 ± 0,7	0,004
Kim 4.0	3,8 ± 0,7	3,8 ± 0,5	0,3
Kim 5.0	4,7 ± 0,1	4,8 ± 0,3	0,3
Kim chùm	2,8 ± 0,9	3,0 ± 0,8	0,02

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



**Biểu đồ 3.2. Thay đổi kích thước u ở từng nhóm điều trị theo loại kim theo thời gian**

*Nhận xét:*

- Tại thời điểm sau DNSCT 1 tháng, kích thước khối tăng lên ở tất cả các loại kim, trong đó kim 3.0 tạo diện đốt rộng hơn so với khối ban đầu nhiều nhất.

- Tại các thời điểm theo dõi sau DNSCT 3 tháng, 6 tháng, 1 năm, 2 năm, chỉ có với nhóm kim đơn 1.0, kích thước khối tăng dần (21,8 - 25mm). Với các loại kim khác, theo thời gian tại các thời điểm 6 tháng, 1 năm, 2 năm, kích thước khối nhỏ dần.

### 3.3.3.2. Hoại tử khối hoàn toàn

**Bảng 3.22. Tỷ lệ hoại tử hoàn toàn theo kích thước u sau ĐNSCT lần 1**

Kích thước u (n=179)	Số khối hoại tử		Tỷ lệ hoại tử hoàn toàn (%)	p
	Hoàn toàn	Không hoàn toàn		
≤ 2cm	64	3	95,5	< 0,05
2,1 - 3cm	54	13	80,6	
3,1 - 5cm	24	21	53,5	
<b>Tổng</b>	<b>142</b>	<b>37</b>	<b>79,3</b>	

*Nhận xét:* Trong số 179 khối được ĐNSCT lần đầu sau 1 tháng, 142 khối có hoại tử hoàn toàn (79,3%) trong đó những khối ≤ 2cm có tỷ lệ hoại tử hoàn toàn cao nhất (95,5%). Khối có kích thước từ 3,1- 5cm có tỷ lệ hoại tử hoàn toàn thấp nhất 53,3% và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.23. Tỷ lệ hoại tử hoàn toàn theo loại kim sau ĐNSCT lần 1**

Loại kim	Hoại tử hoàn toàn	
	Số khối	Tỷ lệ
Kim 1.0 (n=45)	41	91,1
Kim 2.0 (n=6)	5	83,3
Kim 3.0 (n=104)	81	77,9
Kim 4.0 (n=21)	13	61,9
Kim 5.0 (n=3)	2	66,7
$p = 0,09$		

*Nhận xét:* Tỷ lệ hoại tử hoàn toàn thấp hơn ở những loại kim chàm lớn 4.0 và 5.0 tuy nhiên sự khác biệt chưa đạt được ý nghĩa thống kê.



### 3.3.3.3. Đáp ứng điều trị theo phân loại mRECIST

- Thời gian theo dõi BN trong nghiên cứu: thời gian trung bình  $30,0 \pm 11,1$  tháng. BN theo dõi thời gian ngắn nhất 7 tháng (do tử vong), dài nhất 61 tháng. Số BN có thời gian theo dõi trên 2 năm là 86 BN, trên 3 năm là 33 BN.

**Bảng 3.24. Đáp ứng sau DNSCT theo thời gian**

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

#### Nhận xét:

- Sau 1 tháng, có 96,1% BN đáp ứng điều trị trong đó đáp ứng hoàn toàn chiếm 71,5%, đáp ứng một phần chiếm tỉ lệ 24,6%. Có 1,5% số BN ở giai đoạn tiến triển.

- Tại thời điểm 3 tháng, 6 tháng, 1 năm, 2 năm và 3 năm, tỉ lệ đáp ứng điều trị lần lượt là 96,2%, 90,7%, 91,1%, 79,8% và 88,9% trong đó đáp ứng hoàn toàn lần lượt là 80,8%, 78,3%, 86,2%, 75,5% và 83,3%.

**Bảng 3.25. Tỷ lệ đáp ứng mRECIST theo các phân nhóm trong 6 tháng đầu**

Các phân nhóm		Tỷ lệ đáp ứng theo mRECIST (%)					
		Sau 1 tháng (n=130)		Sau 3 tháng (n=130)		Sau 6 tháng (n=129)	
		n	%	n	%	n	%
Tuổi	< 60 (n=69)	66	95,7	67	97,1	64	92,8
	≥ 60 (n=61)	60	98,3	58	95,1	54	90
Giới	Nam (n=107)	104	97,2	103	96,3	96	90,6
	Nữ (n=23)	22	95,7	22	95,7	22	95,7
Số khối	1 (n=87)	84	96,6	83	95,4	78	90,7
	2 (n=35)	35	100	35	100	33	94,3
	3 (n=8)	7	87,5	7	87,5	7	87,5
Kích thước khối	≤ 3cm (n=86)	85	98,8	83	96,5	78	91,8
	> 3cm (n=44)	41	93,2	42	95,5	40	90,9
AFP (ng/ml)	< 200 (n=92)	91	98,9	89	96,7	85	93,4
	≥ 200 (n=38)	35	97,4	36	95,0	33	86,8
Child Pugh	0 (n=3)	3	100	3	100	2	66,7
	A (n=114)	110	96,5	110	96,5	104	92,0
	B (n=13)	13	100	12	92,3	12	92,3
GD BCLC	0 (n=16)	16	100	16	100	16	100
	A (n=114)	110	96,5	109	95,6	102	90,3
TS điều trị	Không (n=100)	97	97	96	96	92	92
	Có (n=30)	29	96,7	29	96,7	26	89,7

*Nhận xét:* Không có sự khác biệt về đáp ứng điều trị sau 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng giữa các phân nhóm khác nhau về tuổi, giới, số khối, kích thước khối, nồng độ AFP ban đầu, phân độ Child Pugh, giai đoạn Barcelona và tiền sử được điều trị bằng phương pháp khác trước đó.

**Bảng 3.26. Tỷ lệ đáp ứng mRECIST lâu dài theo các phân nhóm**

Các phân nhóm		Tỷ lệ đáp ứng theo mRECIST (%)					
		Sau 1 năm (n=123)		Sau 2 năm (n=94)		Sau 3 năm (n=36)	
		n	%	n	%	n	%
Tuổi	< 60 (n=66)	61	92,4	32	71,1	14	77,7
	≥ 60 (n=57)	50	87,7	38	77,6	17	94,4
Giới	Nam (n=101)	93	92,1	56	72,7	24	82,8
	Nữ (n=22)	18	81,8	14	82,4	7	100
Số khối	1 (n=82)	74	90,2	48	77,4	24	85,7
	2 (n=34)	32	94,1	19	73,1	6	85,7
	3 (n=7)	5	71,4	3	50	1	100
Kích thước khối	≤ 3cm(n=82)	76	92,7	46	75,4	25	92,6
	>3cm (n=41)	35	85,4	24	72,7	6	66,7
AFP (ng/ml)	< 200(n=89)	83	93,3	52	75,4	26	86,7
	≥ 200(n=34)	28	82,4	18	72	5	83,3
Child Pugh	0 (n=3)	2	66,7	1	50		
	A (n=108)	98	90,7	64	75,3	29	87,9
	B (n=12)	11	91,7	5	71,4	2	66,7
GD BCLC	0 (n=16)	15	93,8	9	100	4	100
	A (n=107)	96	89,7	61	71,8	27	84,4

*Nhận xét:* Không có sự khác biệt về đáp ứng điều trị theo thời gian lâu dài giữa các phân nhóm khác nhau về tuổi, giới, số khối, kích thước khối, nồng độ AFP ban đầu, phân độ Child Pugh, giai đoạn Barcelona.

**Bảng 3.27. Tỷ lệ đáp ứng mRECIST lâu dài theo tiền sử điều trị bệnh**

mRECIST theo thời gian		Không có tiền sử điều trị	Có tiền sử điều trị	p
1 năm (n=123)	Không đáp ứng	9	3	0,57 (Fisher exact test)
	Có đáp ứng	85	26	
2 năm (n=94)	Không đáp ứng	14	10	<b>0,05</b> (Fisher exact test)
	Có đáp ứng	55	15	
3 năm (n=36)	Không đáp ứng	3	2	0,37 (Fisher exact test)
	Có đáp ứng	24	7	

*Nhận xét:* Có sự khác biệt về đáp ứng điều trị tại thời điểm 2 năm giữa nhóm có tiền sử điều trị (60%) và nhóm không có tiền sử điều trị (79,7%) với  $p=0,05$  (Fisher exact test). Tại thời điểm này, nhóm không có tiền sử điều trị có tỷ lệ đáp ứng cao gấp 1,3 lần so với nhóm có tiền sử điều trị (RR = 1,3 CI 95%: 0,9 - 1,8,  $p=0,03$ ).

Không ghi nhận sự khác biệt về đáp ứng điều trị giữa nhóm có và không có tiền sử điều trị tại thời điểm 1 năm và 3 năm.

**Bảng 3.28. Phân tích đa biến yếu tố tác động đến đáp ứng sau điều trị**

Yếu tố	Đáp ứng điều trị theo mRECIST					
	Sau 1 tháng		Sau 1 năm		Sau 2 năm	
	Tương quan	p	Tương quan	p	Tương quan	p
Child Pugh		0,84		0,47		0,87
Barcelona		0,86		0,78		0,11
Nguyên nhân		0,91		0,18		0,36
Tuổi		0,59		0,20		0,77
Giới		0,99		0,17		0,39
TS điều trị		0,21		0,93	<i>Nghịch</i>	<i>0,03</i>
Số khối		0,32		0,59		0,77
Kích thước u	<i>Nghịch</i>	<i>0,01</i>		0,13		0,71
Nồng độ AFP		0,51		0,06		0,53
mRECIST sau 1 tháng			<i>Thuận</i>	<i>0,04</i>		0,10
Hệ số tương quan r	0,26		0,19		0,23	
Số bước loại trừ nhiều	1 bước		1 bước		1 bước	

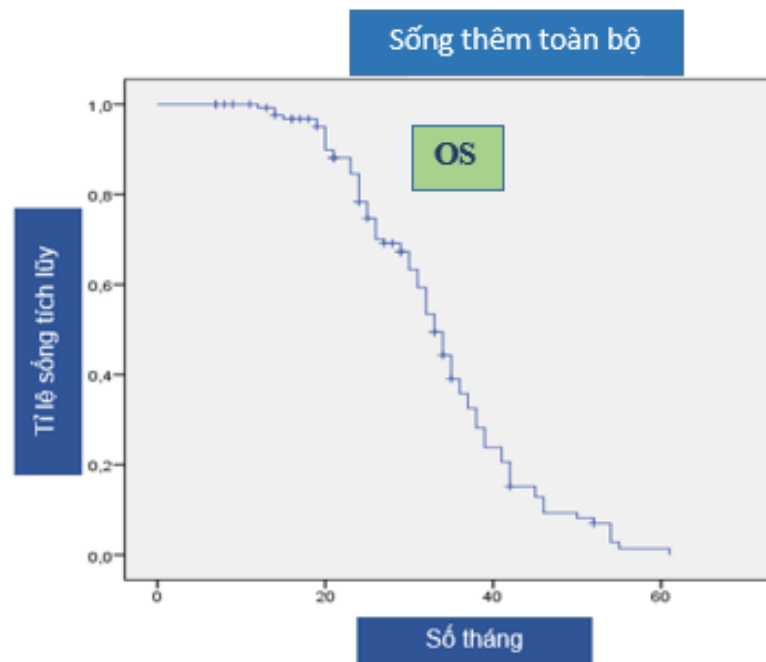
*Nhận xét:* Khi phân tích hồi quy Cox về mối liên quan giữa các yếu tố phân độ Child Pugh, giai đoạn Barcelona, nguyên nhân, tuổi, giới, số khối, kích thước khối, nồng độ AFP ban đầu với đáp ứng sau ĐNSCT 1 tháng, 1 năm và 2 năm ghi nhận:

- Kích thước khối có tương quan nghịch với đáp ứng điều trị sau 1 tháng (khối lớn có tỉ lệ đáp ứng kém hơn) với  $p=0,01$ ,  $r=0,26$ .

- Đáp ứng sau điều trị 1 tháng có tương quan thuận với đáp ứng điều trị sau 1 năm với  $p=0,04$ ,  $r=0,19$ .

- Có tiền sử bằng phương pháp khác trước khi ĐNSCT có tương quan nghịch với đáp ứng điều trị sau 2 năm (có tiền sử điều trị, tỉ lệ không đáp ứng cao hơn) với  $p=0,03$ ,  $r=0,23$ .

### 3.3.4. Thời gian sống thêm của bệnh nhân sau điều trị

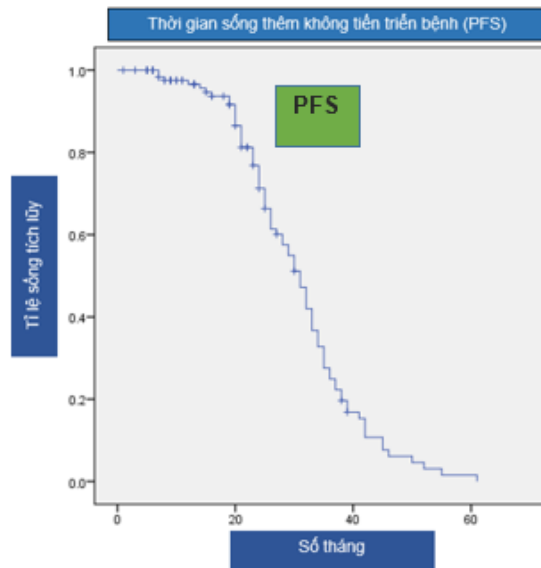


**Biểu đồ 3.3. Thời gian sống thêm toàn bộ của các bệnh nhân trong nghiên cứu**

*Nhận xét:*

- Thời gian sống thêm toàn bộ của tất cả các BN trong nghiên cứu trung bình là 48,5 tháng (CI 95%: 44,7 - 52,4 tháng). Có 31 BN tử vong trong quá trình theo dõi (23,8%) với thời gian sống thêm trung bình của nhóm BN tử vong là 33,6 tháng (CI 95%: 31,7-35,6 tháng). BN có thời gian sống thêm đến khi tử vong ngắn nhất 7 tháng, dài nhất 52 tháng (trung vị 33,0 tháng).

- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là 94,6% (123/130 BN), 72,3% (94/130 BN) và 26,9% (35/130 BN).



**Biểu đồ 3.4. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS)**

*Nhận xét:* Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh của toàn bộ các BN trong nghiên cứu trung bình là 30,9 tháng (CI 95%: 28,7 - 33,0 tháng), trung vị là 31,0 tháng trong đó có 49 BN (37,6%) xuất hiện tiến triển bệnh (tái phát tại chỗ, xuất hiện nốt mới, di căn mạch máu hoặc di căn xa) với thời gian tiến triển trung bình là  $15,2 \pm 8,9$  tháng.

**Bảng 3.29. Nguyên nhân tử vong của các đối tượng trong nghiên cứu**

Nguyên nhân	Số BN	Tỷ lệ (%)
Xuất huyết tiêu hóa	10	32,3
Suy gan	9	29,0
Di căn	7	22,6
U gan vỡ	2	6,5
Không rõ nguyên nhân	3	9,7
<b>Tổng</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

*Nhận xét:* Có 10 trường hợp tử vong do xuất huyết tiêu hóa (32,3%), 9 trường hợp tử vong do suy gan (29,0%), 7 trường hợp tử vong do di căn (22,6%) trong đó 1 trường hợp di căn toàn bộ khắp gan, 2 trường hợp di căn đường mật, 1 trường hợp di căn não, 3 trường hợp di căn phổi), 2 trường hợp do u gan vỡ (6,5%) và 3 trường hợp không rõ nguyên nhân.

**Bảng 3.30. Tỷ lệ tử vong ở một số nhóm bệnh nhân**

<b>Đối tượng</b>	<b>Tổng số BN</b>	<b>Số ca tử vong</b>	<b>Tỷ lệ tử vong (%)</b>
Nhóm 1: 1 khối u $\leq 3\text{cm}$	54	11	20,4
Nhóm 2: 1 khối u $\leq 3\text{cm}$ , Child Pugh A	46	8	17,4
Nhóm 3: 1 khối u $\leq 3\text{cm}$ , Child Pugh B	7	3	42,9
Nhóm 4: 1 khối u kích thước $>3\text{cm}$ hoặc 2 - 3 khối u $\leq 3\text{cm}$	70	20	28,6
HR nhóm 3/2			2,5
HR nhóm 4/1			1,4

*Nhận xét:* Tỷ lệ tử vong ở nhóm có 1 khối u  $\leq 3\text{cm}$ , xơ gan Child Pugh A là 17,4% trong khi tỷ lệ tử vong ở nhóm 1 khối u  $\leq 3\text{cm}$ , xơ gan Child Pugh B hoặc 1 khối kích thước  $> 3\text{cm}$  hoặc 2-3 khối u  $\leq 3\text{cm}$  cao hơn, lần lượt là 42,9% và 28,6%.

- Tỷ số nguy cơ tử vong tích lũy (HR) của nhóm 3 so với nhóm 2 là  $42,9/17,4$  là 2,5. Như vậy trong nhóm các BN có 1 khối u, nguy cơ tử vong tích lũy trong 3 năm của nhóm xơ gan Child B cao gấp 2,5 lần nhóm child A.

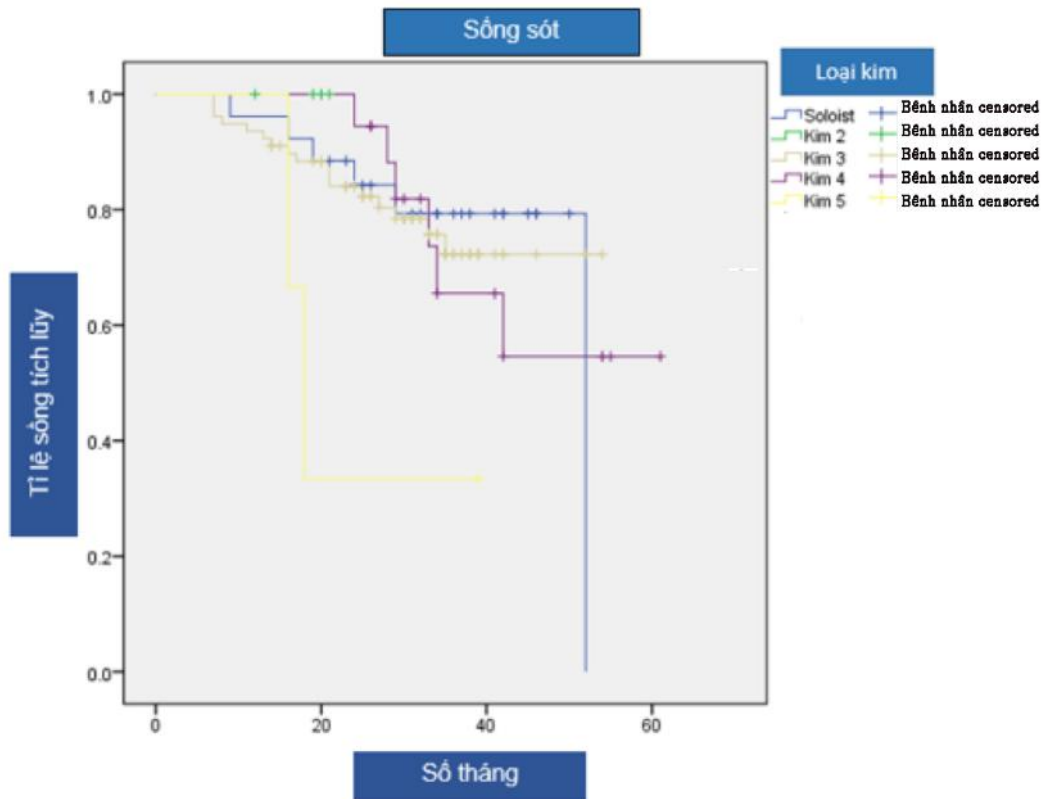
- Tỷ số nguy cơ tích lũy tử vong (HR) của nhóm 4 so với nhóm 1 là  $28,6/20,4$  là 1,4. Như vậy nguy cơ tử vong tích lũy trong 3 năm của nhóm có 1 khối u  $> 3\text{cm}$  hoặc có 2-3 khối u có kích thước  $\leq 3\text{cm}$  cao gấp 1,4 lần nhóm có 1 khối u  $\leq 3\text{cm}$ .



**Bảng 3.31. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) ở các phân nhóm**

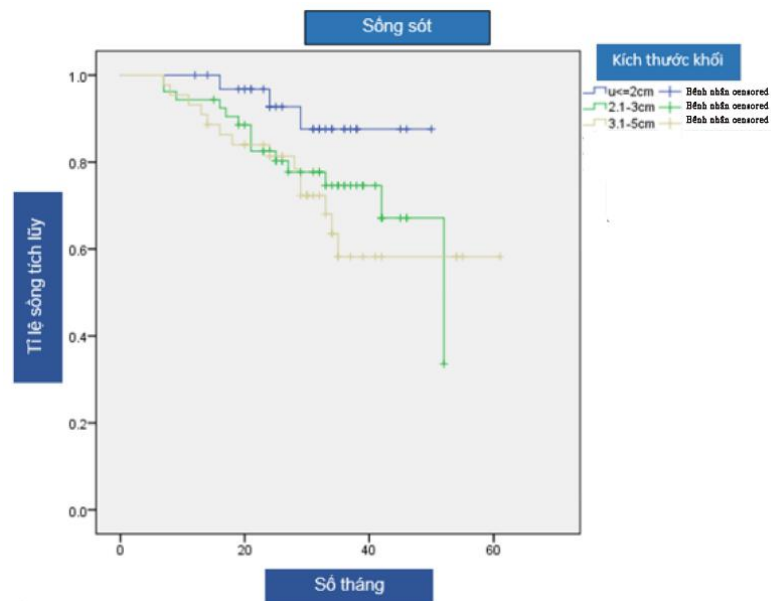
Phân nhóm		OS (tháng)	p	PFS (tháng)	p
Tuổi	< 60 (n=69)	28,4 ± 11,3	>0,05	23,0 ± 12,0	>0,05
	≥ 60 (n=61)	31,6 ± 10,6		25,2 ± 12,1	
Giới	Nam (n=107)	29,8 ± 10,9	>0,05	23,5 ± 11,9	>0,05
	Nữ (n=23)	30,3 ± 12,2		26,7 ± 12,5	
Kích thước khối	≤ 3cm (n=86)	30,0 ± 10,2	>0,05	24,2 ± 11,3	>0,05
	> 3cm (n=44)	29,9 ± 12,7		23,7 ± 13,5	
Số khối	1 (n=87)	30,9 ± 12,1	>0,05	24,7 ± 13,0	>0,05
	2 (n=35)	28,6 ± 8,5		23,7 ± 9,8	
	3 (n=8)	24,6 ± 8,1		19,1 ± 9,5	
AFP (ng/ml)	< 200 (n=92)	31,9 ± 10,6	0,002	26,2 ± 11,1	0,002
	≥ 200 (n=38)	25,5 ± 11,0		19,3 ± 12,7	
Child Pugh	0 (n=3)	29,7 ± 5,9	>0,05	15,0 ± 8,0	>0,05
	A (n=114)	30,3 ± 11,0		24,9 ± 12,2	
	B (n=13)	26,9 ± 12,5		19,1 ± 9,2	
BCLC	0 (n=16)	27,3 ± 9,5	>0,05	23,6 ± 10,7	>0,05
	A (n=114)	30,3 ± 11,3		24,1 ± 12,3	
TS điều trị	Không(n=100)	29,3 ± 11,1	>0,05	23,9 ± 11,8	>0,05
	Có (n=30)	32,0 ± 10,8		24,5 ± 13,1	

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không tiến triển bệnh của nhóm có chỉ số AFP ban đầu ≥ 200 ng/ml ngắn hơn so với nhóm có chỉ số AFP < 200ng/ml và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.



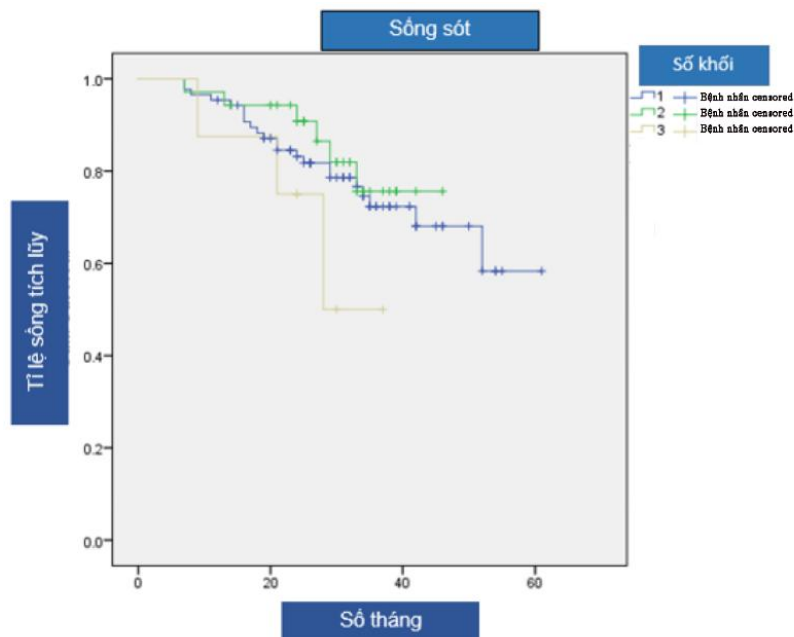
***Biểu đồ 3.5. Thời gian sống thêm theo các loại kim***

*Nhận xét:* Trong vòng 1 năm đầu, có 6 BN tử vong trong đó 1 BN sử dụng kim đơn Soloist, 5 BN sử dụng kim 3.0. Đối với BN dùng kim Soloist tử vong, 3 BN tử vong trong vòng từ 13-24 tháng, 1 BN tại thời điểm 29 tháng và 1 BN tại thời điểm 52 tháng. Kim 3.0 có tổng cộng 17 BN tử vong trong đó thời gian sống thêm  $\leq 12$  tháng có 5 BN, 13 - 24 tháng có 7 BN và từ 25 - 36 tháng có 5 BN. Kim 4.0 có 6 BN tử vong đều có thời gian sống  $\geq 24$  tháng. Kim 5.0 có 2 BN tử vong tại các thời điểm 16 và 18 tháng. Kim 2.0 không có BN tử vong tuy nhiên số BN dùng kim 2.0 ít. Sự khác biệt giữa các loại kim chưa có ý nghĩa thống kê.



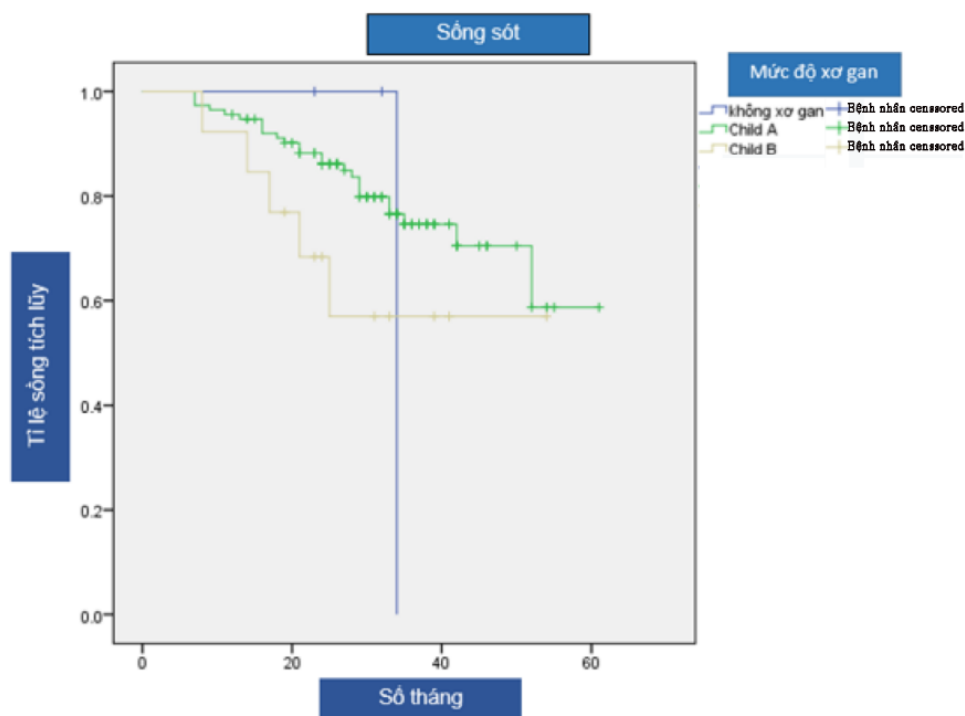
**Biểu đồ 3.6. Thời gian sống thêm theo kích thước khối lớn nhất**

*Nhận xét:* Trong số 31 BN tử vong, có 3 BN có khối lớn nhất  $\leq 2\text{cm}$ , 14 BN có khối lớn nhất kích thước 2,1 - 3cm và 14 BN có khối lớn nhất kích thước 3,1 - 5cm. Trong số 6 BN tử vong sớm trong vòng 12 tháng, tất cả đều có khối  $> 2\text{cm}$ . Trong số các BN tử vong có thời gian sống thêm từ 13 - 24 tháng, 11/13 BN (84,6%) có kích thước khối  $> 2\text{cm}$ . Trong số các BN tử vong có thời gian sống thêm  $> 2$  năm, 11/12 BN (91,7%) có kích thước khối  $> 2\text{cm}$ .



**Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm theo số khối**

*Nhận xét:* Có 22/87 BN (25,3%) với 1 khối u tử vong với thời gian sống thêm trung bình là  $22,4 \pm 11,7$  tháng trong đó 4 BN tử vong trong năm đầu, 10 BN có thời gian sống thêm từ 13-24 tháng và 8 BN có thời gian sống thêm > 2 năm. Đối với nhóm BN có 2 khối u, có 6/35 BN tử vong (17,1%) trong đó 1 BN trong vòng năm đầu, 2 BN có thời gian sống thêm từ 13 - 24 tháng và 3 BN có thời gian sống thêm > 2 năm. Đối với nhóm BN có 3 khối u, có 3/8 BN tử vong (37,5%) trong đó 1 BN trong năm đầu tiên, 1 BN tử vong tại thời điểm 21 tháng và 1 BN tử vong tại thời điểm 28 tháng. Không có sự khác biệt về thời gian sống thêm trung bình giữa các nhóm.



**Biểu đồ 3.8. Thời gian sống thêm theo mức độ xơ gan.**

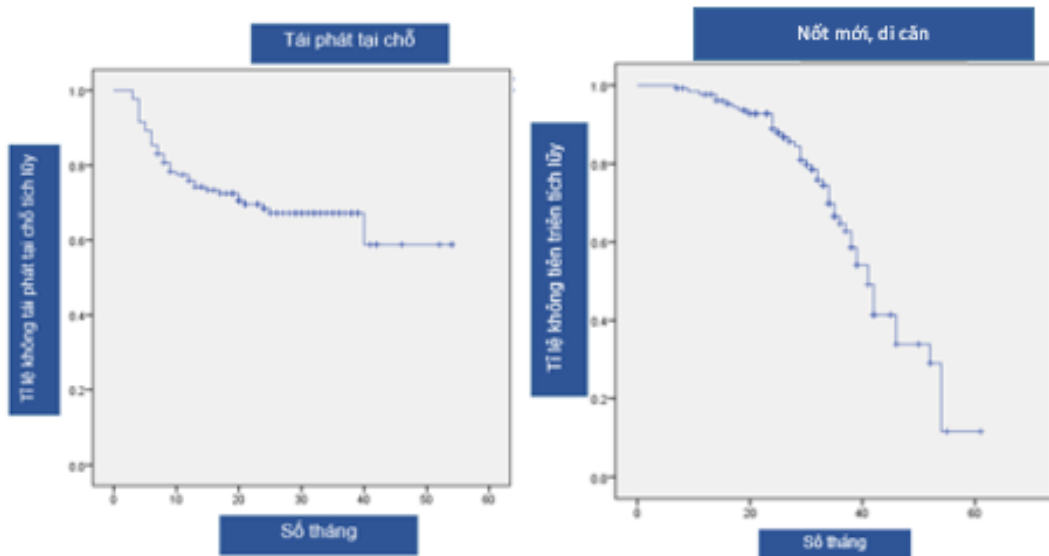
*Nhận xét:* Có 1 BN thuộc nhóm không xơ gan tử vong tại thời điểm 34 tháng. Có 25 BN xơ gan Child Pugh A tử vong với thời gian sống thêm trung bình là  $22,4 \pm 11,6$  tháng, 5 BN xơ gan Child Pugh B với thời gian sống thêm trung bình  $17,0 \pm 6,5$  tháng tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 3.32. Phân tích đa yếu tố tiên lượng tử vong**

Yếu tố	Giá trị p trước loại trừ nhiều	Giá trị p sau loại trừ nhiều	Tương quan
Child Pugh	0,48	0,17	
BCLC	0,04	0,12	
Tuổi	0,89	0,74	
Giới	0,75	0,78	
Số khối	0,73	0,79	
Kích thước khối	0,03	0,71	
AFP ban đầu	0,44	0,84	
Nguyên nhân phối hợp	0,51	0,55	
Tiền sử điều trị phối hợp	0,001	0,001	Thuận
Loại kim	0,18	0,65	
Số lần đốt	0,75	0,16	
Xuất hiện tiến triển	0,004	0,06	
mRECIST sau 1 tháng	0,006	0,02	Nghịch
mRECIST sau 1 năm	0,25	0,20	
Số bước loại trừ nhiều: 2 bước			
Hệ số tương quan $r = 0,37$			

*Nhận xét:* Phân tích đa biến các yếu tố theo mô hình hồi quy Cox Regression loại trừ dần các yếu tố liên quan đến tử vong, sau khi loại trừ nhiều 2 bước chỉ có tiền sử điều trị phối hợp và đáp ứng điều trị sau 1 tháng có liên quan đến tiên lượng tử vong trong đó tiền sử điều trị phối hợp có tương quan thuận, đáp ứng điều trị sau 1 tháng có tương quan nghịch với  $p < 0,05$  và  $r = 0,37$ .

### 3.3.5. Biến cố xuất hiện trong quá trình theo dõi



**Biểu đồ 3.9. Thời gian xuất hiện tiến triển**

*Nhận xét:* Có 41 BN (31,5%) xuất hiện tái phát tại chỗ sau khi khối u đã hoại tử hoàn toàn với thời gian trung bình là  $9,8 \pm 7,7$  tháng, trung vị là 7,0 tháng (95% CI: 7,4 - 12,1 tháng). Trong quá trình theo dõi, 47 BN (36,1%) xuất hiện nốt mới và di căn với thời gian tiến triển trung bình là  $15,4 \pm 9,3$  tháng.

**Bảng 3.33. Các biến cố tiến triển trong quá trình theo dõi**

Biến cố	Số BN (N)	Tỉ lệ (%)	Thời gian xuất hiện (tháng)		
			Thời gian TB	Thời gian ngắn nhất	Thời gian dài nhất
Tái phát tại chỗ	41	31,5	$9,8 \pm 7,7$	3	40
Nốt mới	35	26,9	$14,8 \pm 8,8$	5	39
	Kích thước trung bình nốt mới: $1,6 \pm 0,9$ cm				
HKTMC	6	4,6	$12,0 \pm 7,4$	5	24
Di căn lan tỏa toàn bộ gan	1	0,8	3		
Di căn xa (thành ngực, phổi, não)	5	3,8	$25,5 \pm 6,1$	18	36
Tổng số BN tiến triển	49	37,6	$15,2 \pm 8,9$		

*Nhận xét:* Trong quá trình theo dõi với thời gian trung bình  $30,0 \pm 11,1$  tháng, 49 BN xuất hiện tiến triển bệnh (37,6%) bao gồm:

- Tái phát tại chỗ - 41 BN (31,5) với thời gian xuất hiện trung bình 9,8 tháng.

- Nốt mới - 35 BN (26,9%), thời gian xuất hiện trung bình 14,8 tháng.

- HKTMC - 6 BN (4,6%), thời gian xuất hiện trung bình 12,0 tháng trong đó 1 BN huyết khối toàn bộ thân TMC, 5 BN huyết khối nhánh.

- Di căn khắp gan gặp ở 1 BN (0,8%). Di căn xa gặp ở 5 BN (3,8%), thời gian xuất hiện trung bình 25,7 tháng trong đó 1 trường hợp di căn ra thành ngực sau 20 tháng và 4 trường hợp di căn phổi, não và xương.

**Bảng 3.34. Phân tích đa yếu tố tiên lượng tiến triển bệnh**

Yếu tố	Tái phát tại chỗ		Xuất hiện nốt mới, di căn mạch máu, di căn xa		Tiến triển bệnh	
	p	Tương quan	p	Tương quan	p	Tương quan
Child Pugh	0,15		0,61		0,28	
Barcelona	0,24		0,23		0,30	
Tuổi	0,14		0,58		0,21	
Giới	0,25		<i>0,04</i>	Nghịch	<i>0,007</i>	Nghịch
Số khối	0,37		0,39		0,95	
Kích thước khối	0,39		0,15		0,29	
AFP ban đầu	0,32		0,81		0,42	
Tiền sử điều trị phổi hợp	<i>0,005</i>	<i>Thuận</i>	0,24		0,14	
Nguyên nhân	0,52		0,81		0,64	
Loại kim	0,88		0,91		0,88	
mRECIST sau 1 tháng	0,37		0,09		0,66	
mRECIST sau 1 năm			<i>0,001</i>	Nghịch	<i>0,001</i>	Nghịch
Số lần đốt			<i>0,001</i>	Thuận	<i>0,008</i>	Thuận
Số bước loại trừ nhiều	1		3		3	
Hệ số tương quan r	0,24		0,49		0,46	

*Nhận xét:*

- Phân tích đa biến các yếu tố theo mô hình hồi quy Cox Regression ghi nhận các yếu tố giới, số lần đốt và đáp ứng điều trị mRECIST sau 1 năm có liên quan đến tiến triển của BN với  $p < 0,05$ ,  $r = 0,46$

+ Đối với tái phát tại chỗ, chỉ có tiền sử điều trị bằng phương pháp khác là yếu tố có liên quan với  $p = 0,005$ ,  $r = 0,24$ . Ở nhóm ĐNSCT là điều trị lần đầu, tỉ lệ tái phát tại chỗ là 25% (25/100 BN) thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có tiền sử điều trị bằng phương pháp khác là 53,3% (16/30 BN) (Fisher exact test,  $p = 0,004$ ).

+ Đối với xuất hiện nốt mới và di căn, giới, số lần đốt và đáp ứng điều trị mRECIST sau 1 năm là các yếu tố có liên quan với  $p < 0,05$ ,  $r = 0,24$ . Ở nhóm không đáp ứng với điều trị sau 1 năm, nhóm nam giới và nhóm ĐSCT nhiều lần, tỉ lệ xuất hiện nốt mới và di căn (83,3%, 40,2% và 44,8%) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm đáp ứng điều trị sau 1 năm, nhóm nữ giới và nhóm ĐSCT 1 lần (30,6%, 17,4% và 18,6%) (Fisher exact test,  $p$  lần lượt là 0,001, 0,03 và 0,003).

**3.3.6. Điều trị phối hợp sau ĐNSCT**

Có 34 BN điều trị phối hợp thêm các phương pháp khác trong quá trình theo dõi sau ĐNSCT trong đó:

- 21 BN nút mạch với thời gian trung bình sau ĐNSCT là  $17,7 \pm 10,4$  tháng trong đó có 4 BN sau đó ổn định không phải can thiệp tiếp (thời gian theo dõi và đáp ứng điều trị sau ĐNSCT dừng tại thời điểm trước nút mạch), 17 BN tiếp tục tiến triển được chỉ định ĐNSCT trong những lần điều trị sau.

- 7 BN tiêm cồn những nốt bé xuất hiện mới trong quá trình theo dõi hoặc khi khối ở vị trí khó, có 2 BN vừa phối hợp ĐNSCT và tiêm cồn vị trí kim đốt khó đặt đúng.



- 4 BN phẫu thuật: 1 BN phẫu thuật do di căn ra thành ngực theo vết kim tại thời điểm 20 tháng; 1 BN sau ĐNSCT khối đáp ứng hoàn toàn nhưng do ở vị trí rốn gan, sát các mạch máu lớn nên được chỉ định phẫu thuật sau 6 tháng; 1 BN được phẫu thuật do sau đốt sóng có bom dịch màng phổi khối u gan hoại tử áp xe hóa và 1 BN khối ở vị trí sát túi mật sau đốt sóng 3 lần vẫn còn phần ngấm thuốc sát túi mật sau đó được phẫu thuật tại thời điểm 15 tháng.

- 1 BN ghép gan tại thời điểm 13 tháng. Kết quả mô bệnh học cho thấy khối đã ĐNSCT 4 x 4 x 3cm sát bao gan hoại tử hoàn toàn nhưng trong gan có những ổ loạn sản và ung thư sớm kích thước 0,5cm.

- 2 BN điều trị hóa chất khi có di căn phổi và HKTMC.

### 3.4. ƯU NHƯỢC ĐIỂM VÀ ĐỘ AN TOÀN CỦA PHƯƠNG PHÁP

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

##### 3.4.1.1. Tác dụng không mong muốn trong vòng 24 giờ sau khi ĐNSCT

**Bảng 3.35. Tác dụng không mong muốn sau khi ĐNSCT**

Tác dụng phụ		n	Tỉ lệ %
Sốt	Nhẹ	12	2,9
	Trung bình	1	0,2
	Cao	4	1,0
	Tổng	17	4,1
Đau hạ sườn phải	Ít	63	15,4
	Trung bình	3	0,7
	Tổng	66	16,1
Đau đầu	Nhẹ	1	0,2
<b>Tổng số lượt đốt (n = 410)</b>		<b>84</b>	<b>20,5</b>

*Nhận xét:* Trong số 410 lượt ĐNSCT, có 17 lần BN có sốt sau khi tiến hành thủ thuật (4,1%), trong đó chủ yếu là sốt nhẹ (12 BN), có 4 trường hợp sốt cao 39 độ C. Có 66 lần BN đau hạ sườn phải sau thủ thuật (16,1%), chủ yếu đau mức độ ít và 1 BN đau đầu nhẹ sau thủ thuật. Tất cả các BN đều đáp ứng với điều trị nội khoa.

- Phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố bao gồm kích thước khối u, loại kim, thời gian đốt, cường độ đốt không thấy có sự liên quan đến các tác dụng phụ đau và sốt.

### 3.4.1.3. Tai biến trong và sau thủ thuật

**Bảng 3.36. Các tai biến trong và sau thủ thuật**

Tai biến	Số lần	Tỉ lệ %
<b><i>Trong thủ thuật</i></b>		
- Nhịp chậm	4	0,97
<b><i>Sau thủ thuật</i></b>	7	1,7
Tràn dịch màng phổi phải	2	0,5
Tràn máu màng phổi	1	0,3
Chảy máu dưới bao gan	2	0,5
Áp xe hóa	1	0,3
Di căn theo vết kim	1	0,3
Tổng số lượt đốt	7	1,5

*Nhận xét:* Trong số 410 lượt ĐNSCT

- Có 4 trường hợp (0,97%) xuất hiện nhịp chậm trong quá trình đốt, sau tiêm atropin 2 - 4 ống, nhịp tim trở lại bình thường, không phải dừng thủ thuật.

- Có 7 trường hợp xuất hiện tai biến sau khi làm thủ thuật (1,7%) bao gồm  
+ 1 trường hợp tràn máu màng phổi sau khi ĐNSCT khối u gan 4,5cm sát màng phổi, BN không khó thở, không sốt, được điều trị nội khoa bằng chọc tháo dịch màng phổi, điều trị kháng sinh tình trạng ổn định ra viện sau 7 ngày.

+ 2 trường hợp chảy máu dưới bao gan, lớp dịch 3 - 5mm, đáp ứng điều trị nội khoa.

+ 2 trường hợp có tràn dịch màng phổi phải sau khi ĐNSCT có bơm dịch ổ bụng, BN không có khó thở trên lâm sàng.

+ 1 trường hợp sau bơm dịch màng phổi phải 4 tuần có biến chứng áp xe hóa đã được điều trị kháng sinh, giảm đau sau 2 tuần khi tình trạng nhiễm trùng và chức năng gan ổn định BN được tiến hành phẫu thuật cắt gan.

+ Có 1 trường hợp xuất hiện di căn theo vết kim sau 20 tháng (0,3%).

### 3.4.2. Thay đổi chỉ số xét nghiệm sau điều trị

**Bảng 3.37. Các chỉ số xét nghiệm trước ĐNSCT và sau ĐNSCT 1 tháng**

Các chỉ số XN	Giá trị	Trước ĐNSCT	Sau 1 tháng	p
Tiểu cầu (G/l)	Trung bình	141 ± 63,4	146,2 ± 55,5	>0,05
Tỉ lệ prothrombin (%)	Trung bình	80,1 ± 16,1	83,7 ± 16,3	0,016
Bilirubin toàn phần (μmol/l)	Trung bình	18,7 ± 15,3	18,3 ± 20,5	>0,05
Albumin (g/l)	Trung bình	38,7 ± 6,2	40,1 ± 5,6	>0,05
AST (U/l)	Trung bình	66,9 ± 56,5	57,1 ± 49,8	>0,05
	Trung vị	51,0	42,0	
ALT (U/l)	Trung bình	59,3 ± 47,8	56,5 ± 76,5	>0,05
	Trung vị	47,0	40,0	

*Nhận xét:* Các chỉ số xét nghiệm trừ tỉ lệ prothrombin (vẫn nằm trong ngưỡng trị bình thường) so với trước điều trị không có khác biệt có ý nghĩa thống kê.

### 3.4.3. Kỹ thuật DNSCT có bơm dịch ở bụng hoặc màng phổi phải

#### 3.4.3.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân bơm dịch

Có 16 BN khối u nằm ở vị trí khó sát các tạng lân cận được thực hiện bơm dịch ổ bụng hoặc màng phổi phải trước khi DNSCT u gan.

**Bảng 3.38. Đặc điểm nhóm bệnh nhân được bơm dịch**

Đặc điểm		Số BN	Tỉ lệ %
TS điều trị	Không có	7	43,8
	TACE/DNSCT	9	56,2
Child Pugh	A	15	93,8
	B	1	6,2
BCLC	A	16	100
Vị trí khối cần bơm dịch	Gan trái	1	6,2
	Hạ phân thùy V	2	12,5
	Hạ phân thùy VI	7	43,8
	Hạ phân thùy VII	4	25
	Hạ phân thùy VIII	2	12,5
Kích thước khối	Kích thước TB: $3,0 \pm 0,9$ cm (Min 1,8cm - Max 4,5 cm)		

*Nhận xét:* Trong số 16 BN được bơm dịch, có 7 BN (43,8%) bơm dịch ngay lần DNSCT đầu tiên, chưa có tiền sử điều trị khối u gan trước đó. Các BN còn lại đã từng được TACE hoặc DNSCT nhưng không hiệu quả. Chỉ có 1 BN xơ gan Child Pugh B (6,2%), tất cả các BN còn lại xơ gan Child Pugh A. Tất cả các BN được bơm dịch đều thuộc phân loại Barcelona A. Về vị trí khối, hay gặp nhất ở hạ phân thùy VI sát thận, ống tiêu hóa, tiếp đến là các khối ở hpt VII, VIII sát vòm hoành, sát màng phổi. Kích thước TB của khối u là 3,0cm trong đó khối nhỏ nhất 1,8cm hpt VI sát thận, khối lớn nhất 4,5cm hpt VII sát màng phổi.

### 3.4.3.2. Đặc điểm kỹ thuật ở nhóm có bơm dịch

**Bảng 3.39. Kỹ thuật ĐNSCT có bơm dịch ổ bụng hoặc màng phổi phải**

Kỹ thuật ĐNSCT		Bơm dịch ổ bụng	Bơm dịch màng phổi phải
Loại kim	Kim 3.0	12	1
		Thời gian: 27,4 ± 9,1 phút Cường độ: 106,2 ± 17,1 W	
	Kim 4.0	1	2
		Thời gian: 32,7 ± 19,4 phút Cường độ: 136,7 ± 35,2 W	
Lượng dịch (ml)		1904 ± 474	900 ± 173

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

### 3.4.3.3. Đáp ứng điều trị ở nhóm ĐNSCT có bơm dịch

**Bảng 3.40. Kích thước khối u trước và sau ĐNSCT có bơm dịch**

Kích thước khối trung bình (cm)	
Trước ĐNSCT	Sau 1 tháng
3,0 ± 0,9	3,2 ± 0,6
p=0,36	

*Nhận xét:* Sau ĐNSCT có bơm dịch ổ bụng hoặc màng phổi, kích thước khối sau 1 tháng lớn hơn kích thước khối ban đầu tuy nhiên do số lượng BN ít sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 3.41. Đáp ứng điều trị sau ĐNSCT có bơm dịch 1 tháng**

<b>Đáp ứng theo mRECIST</b>	<b>Số BN</b>	<b>Tỉ lệ (%)</b>
Đáp ứng hoàn toàn (CR)	14	87,5
Đáp ứng 1 phần (PR)	1	6,25
Bệnh ổn định (SD)	1	6,25
<b>Tổng</b>	<b>16</b>	<b>100</b>

*Nhận xét:* Sau ĐNSCT có bơm dịch, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn tại thời điểm 1 tháng là 87,5%, đáp ứng một phần là 6,25%, không đáp ứng là 6,25%.

#### **3.4.2.4. Tác dụng không mong muốn và tai biến khi tiến hành bơm dịch**

- Tác dụng không mong muốn: 1 trường hợp đau sau khi tiến hành thủ thuật (6,3%), không có trường hợp nào sốt.

- 2 trường hợp xuất hiện dịch màng phổi phải sau bơm dịch ổ bụng (12,5%). Dịch ổ bụng và dịch màng phổi hết sau 3 ngày, BN không có triệu chứng lâm sàng.

- 1 trường hợp khối u sau đốt và bơm dịch màng phổi áp xe hóa đã tiến hành phẫu thuật khi tình trạng nhiễm trùng và chức năng gan ổn định.

#### **3.4.2.5. Biến cố trong quá trình theo dõi**

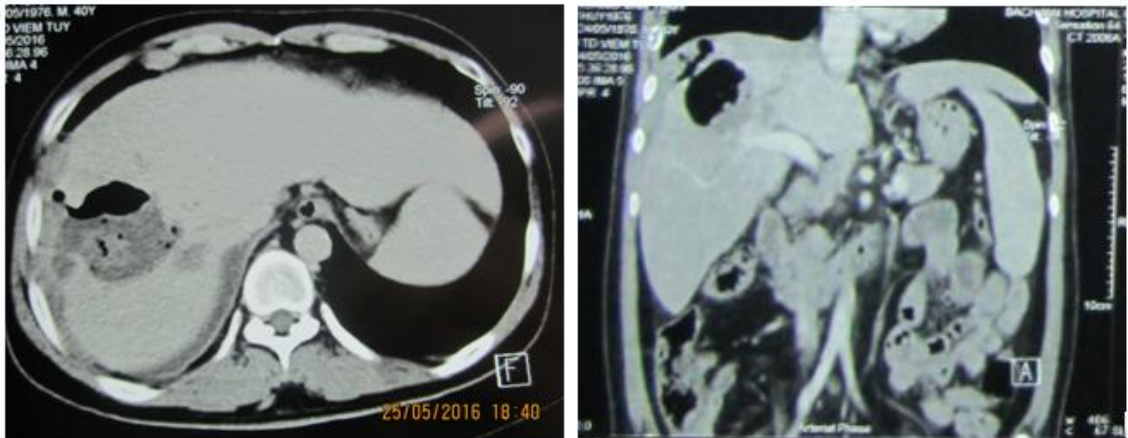
- Trong quá trình theo dõi nhóm BN điều trị ĐNSCT có bơm dịch, có 3 BN tử vong trong đó 2 BN bơm dịch ổ bụng, 1 BN bơm dịch màng phổi. BN bơm dịch màng phổi tử vong tại thời điểm 28 tháng do di căn não. Hai BN

bơm dịch ổ bụng tử vong tại thời điểm 7 tháng do suy gan và 21 tháng do xuất huyết tiêu hóa. Cả 3 BN đều có kết quả kiểm tra sau ĐNSCT 1 tháng thấy đáp ứng hoàn toàn. Hai BN tử vong do suy gan và di căn đều có chỉ số AFP ban đầu cao > 400ng/ml.

- Có 1 BN tái phát tại chỗ sau 21 tháng theo dõi.

- Có 3 BN xuất hiện nốt mới đều trước khi bơm dịch ổ bụng trong đó 2 BN được chỉ định ĐNSCT cho nốt mới, 1 BN được tiêm cồn cho nốt mới.

- Có 1 BN tiền sử đã ĐNSCT 3 lần sau đó tái phát, được bơm dịch màng phổi, sau bơm dịch 4 tuần xuất hiện đau, sốt, kết quả chụp CLVT là hình ảnh khối u gan áp xe hóa nghi ngờ có đường vỡ vào màng phổi, đã điều trị kháng sinh, giảm đau. Khi tình trạng nhiễm trùng và chức năng gan ổn định sau 2 tuần đã được phẫu thuật cắt toàn bộ khối áp xe và kết quả sau mổ đã có huyết khối bán phần nhánh phải tĩnh mạch cửa.



**Hình 3.1. Hình ảnh khối u gan sau ĐNSCT có bơm dịch màng phổi áp xe hóa**

**Bảng 3.42. Phân tích đa yếu tố tiên lượng tử vong ở nhóm bơm dịch**

Yếu tố	Giá trị p trước loại trừ nhiều	Giá trị p sau loại trừ nhiều	Tương quan
Child Pugh	0,03	0,004	Thuận
Tuổi	0,66	0,60	
Giới	0,71	0,90	
Số khối	0,38	0,78	
Kích thước khối	0,71	0,98	
AFP ban đầu	0,06	0,009	Thuận
Nguyên nhân phối hợp	0,14	0,99	
Tiền sử điều trị phối hợp	0,47	0,68	
mRECIST sau 1 tháng	0,03	0,01	Nghịch
Thể tích dịch	0,69	0,98	
Loại kim	0,47	0,96	
Số bước loại trừ nhiều: 4 bước			
Hệ số tương quan $r = 0,79$			

**Nhận xét:**

- Phân tích đa biến các yếu tố theo mô hình hồi quy Cox Regression loại trừ dần các yếu tố liên quan đến tử vong, sau khi loại trừ nhiều 4 bước các yếu tố phân độ Child Pugh, chỉ số AFP trước điều trị và đáp ứng điều trị sau 1 tháng có liên quan đến tiên lượng tử vong trong đó phân độ Child Pugh và chỉ số AFP có tương quan thuận, đáp ứng điều trị sau 1 tháng có tương quan nghịch với tử vong với  $p < 0,05$  và hệ số tương quan  $r = 0,37$ .



## CHƯƠNG 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

##### 4.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới

Như đã trình bày, tuổi mắc UTBMTBG thay đổi tùy theo từng khu vực, phụ thuộc vào tỉ lệ mắc, phân bố giới và cả nguyên nhân gây bệnh [9]. Trong nghiên cứu này, tuổi trung bình của BN là  $57,5 \pm 10,2$ , trong đó BN trẻ nhất 30 tuổi, lớn tuổi nhất 81 tuổi. Như vậy BN có lứa tuổi khá đa dạng với cả những BN lớn tuổi > 70 tuổi và cả những BN còn khá trẻ. Nhóm tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất là từ 61 - 70 tuổi (34,6%), tiếp đến là nhóm tuổi từ 51 - 60 tuổi (33,8%). Kết quả này tương tự như các nghiên cứu về UTBMTBG ở Việt Nam nhưng có sự khác biệt so với các nghiên cứu trên thế giới. Ở các nước phương Tây có nguy cơ thấp, tỉ lệ mắc bệnh cao nhất ở những người từ 75 tuổi trở lên. Ở Anh, tỉ lệ mắc UTBMTBG cao nhất ở nhóm tuổi 70 - 80 tuổi [127]. Sự khác biệt về tuổi mắc bệnh có vẻ như có liên quan tới nguyên nhân thường gặp gây ung thư gan trong cộng đồng do loại virus viêm gan nào, tuổi nhiễm virus và sự tác động của các yếu tố nguy cơ khác. HCV thường bị nhiễm ở người trưởng thành trong khi hầu hết những người mang HBV bị nhiễm từ lúc còn nhỏ. Tại Nhật Bản, tuổi mắc UTBMTBG trung bình do HCV đạt đỉnh ở tuổi 65 trong khi ở Hàn Quốc, nước có tỉ lệ mắc ung thư gan chủ yếu do HBV, độ tuổi trung bình mắc bệnh là 55 [8]. Một nghiên cứu tại Đài Loan ghi nhận tuổi mắc UTBMTBG trung bình do HBV là 49 tuổi trong khi ở nhóm do HCV là 61 tuổi [128]. Ở Việt Nam, nghiên cứu trong 10 năm từ 1990 đến 1999 của tác giả Trần Văn Hợp và cs trên 562 BN UTBMTBG ghi nhận nhóm tuổi từ 41 - 50 chiếm 25,8%, từ 51 - 60 chiếm 26,5% [129]. Tại Bệnh viện Trung ương Huế, trong một nghiên cứu tổng kết dữ liệu tỉ lệ các loại ung thư từ

2001 - 2009, đỉnh của độ tuổi mắc ung thư gan ở nam từ 60 - 64 trong khi ở nữ từ 65 - 69 [130]. Nghiên cứu của tác giả Lê Thị My năm 2014 trên các BN UTBMTBG được điều trị bằng ĐNSCT tại khoa Chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Bạch Mai cũng có kết quả tương tự với độ tuổi trung bình của BN  $57,8 \pm 10,1$  và nhóm tuổi có tỉ lệ mắc bệnh cao nhất cũng từ 51 - 70 tuổi (51%) [122].

Về phân bố giới, nghiên cứu này có 107 BN nam giới với tỉ lệ nam: nữ là 4,7:1. Sự chiếm ưu thế của nam giới trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như trong nghiên cứu của tác giả trong và ngoài nước. Ở hầu hết các khu vực trên thế giới, nam giới được ghi nhận có tỉ lệ mắc bệnh cao hơn nữ giới với tỉ lệ nam: nữ dao động từ 3:1 đến 4:1 [132],[131]. Trong nghiên cứu của tác giả Trần Văn Hợp từ 1990 - 1999, tỉ lệ nam: nữ bằng 5,17 [129]. Năm 2007, tác giả Lê Trần Ngoan và cs đã thống kê tỉ lệ tử vong do các bệnh lý ung thư tại 638/671 quận huyện ở 64 tỉnh thành cả nước trong hai năm 2005 - 2006 trong đó tỉ lệ nam/nữ là 2,8:1 [16]. Nghiên cứu của tác giả Lê Thị My năm 2014 cũng trên đối tượng BN được ĐNSCT ghi nhận tỉ lệ nam: nữ là 6,7: 1 [122]. Trong nghiên cứu của tác giả Thái Doãn Kỳ năm 2015 trên đối tượng BN UTBMTBG được nút mạch bằng hạt vi cầu ở Viện 108, tỉ lệ nam giới cao hơn nữa chiếm 95,2% [133]. Nguyên nhân tỉ lệ mắc ung thư gan cao hơn ở nam có thể do nam giới tiếp xúc với nhiều yếu tố nguy cơ hơn. Nam giới có tỉ lệ nhiễm virus viêm gan B và C cao hơn, uống rượu, hút thuốc lá nhiều hơn, có chỉ số khối cơ thể (BMI) cao hơn và có dự trữ sắt nhiều hơn so với nữ giới. Giả thuyết về sự liên quan giữa hormone sinh dục với sự tiến triển của ung thư gan cũng đã được đề cập trong một vài nghiên cứu. Các tác giả đã đưa ra giả thuyết estrogen có tác dụng ức chế quá trình viêm thông qua interleukin 6 do đó làm giảm sự tổn thương của tế bào gan và testosterone làm tăng các con đường dẫn truyền thông qua thụ thể androgen từ đó thúc đẩy sự phát triển của tế bào gan. Tuy nhiên cần thêm nhiều dữ liệu để khẳng định các giả thuyết này [134],[135].

## 4.1.2. Đặc điểm lâm sàng

### 4.1.2.1. Triệu chứng cơ năng và thực thể

Trong nghiên cứu này, 59,2% số BN có triệu chứng và 40,8% BN đi kiểm tra sức khỏe tình cờ phát hiện. Trong số những BN có triệu chứng, triệu chứng hay gặp nhất là mệt mỏi (30%) tiếp đến là đau hạ sườn phải (22,3%). Điều này có thể được giải thích là do UTBMTBG là bệnh tiến triển thầm lặng, giai đoạn sớm, phần lớn các BN không có triệu chứng rõ rệt hoặc biểu hiện dễ nhầm với các triệu chứng của bệnh gan mạn tính như: mệt mỏi, chán ăn, đầy bụng, khó tiêu, đau nhẹ hạ sườn phải, sốt nhẹ, đau xương khớp. Nghiên cứu tại khoa Tiêu hóa Bệnh viện Bạch Mai trên 81 BN được DNSCT bằng kim đơn cực từ năm 2002 - 2008 ghi nhận triệu chứng hay gặp nhất là đau hạ sườn phải (74,1%), tiếp theo là mệt mỏi (25,9%). Chỉ có 14,8% BN phát hiện tình cờ. Sự khác biệt này là do nghiên cứu từ năm 2002 thu thập cả những BN có khối u lớn > 5cm (32,8%) điều trị phối hợp cả TACE và DNSCT do vậy có nhiều BN ở giai đoạn muộn hơn so với trong nghiên cứu của chúng tôi [5]. Tuy nhiên sự tăng lên đáng kể những trường hợp phát hiện tình cờ đòi hỏi các nhà lâm sàng quan tâm nhiều hơn tới công tác sàng lọc ung thư gan đặc biệt trên những đối tượng BN nguy cơ cao có bệnh lý gan mạn tính. Năm 2014, nghiên cứu của tác giả Lê Thị My trên 52 BN được DNSCT cũng ghi nhận triệu chứng cơ năng thường gặp nhất là mệt mỏi, đau hạ sườn phải với tỷ lệ lần lượt là 44.2% và 30.8% và có khoảng 32.7% số BN phát hiện bệnh tình cờ khi đi khám sức khỏe định kỳ [122].

Có 8 BN (6,2%) trong nghiên cứu nhập viện vì xuất huyết tiêu hóa do giãn vỡ tĩnh mạch thực quản. Như vậy đối với BN có bệnh lý gan mạn tính, đặc biệt khi đã có xơ gan, việc quản lý, theo dõi để phát hiện sớm các biến chứng là điều vô cùng cần thiết.

Có 29,2% BN trong nghiên cứu có các triệu chứng thực thể khi thăm khám, trong đó gặp nhiều nhất là gan to (11,5%) sau đó đến các triệu chứng

lách to (6,2%), vàng da (5,4%) và cổ chướng (4,6%). Tỷ lệ BN có triệu chứng thực thể trong nghiên cứu này thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Thái Doãn Kỳ với 46,7% BN có gan to, nghiên cứu của tác giả Lê Thị My với 28,8% BN có gan to và 50% số BN có lách to [122],[123]. Đó là do trong nghiên cứu này, tỷ lệ BN tình cờ phát hiện khối u cao (40,8%) nên các triệu chứng thực thể ít. Tuy nhiên nghiên cứu cũng ghi nhận 7 BN có triệu chứng vàng da (5,4%), 6 BN có cổ chướng (4,6%) trong đó 1 BN vàng da do sỏi ống mật chủ, các BN khác được điều trị nội khoa ổn định đảm bảo Bilirubin toàn phần < 51  $\mu\text{mol/l}$  và hết dịch ổ bụng trước khi điều trị.

Tất cả các BN trong nghiên cứu đều được nội soi dạ dày trước khi ĐNSCT và phát hiện 27 BN có giãn tĩnh mạch thực quản (20,8%) trong đó 8 BN có giãn vỡ phải nhập viện vì xuất huyết tiêu hóa. Điều này cho thấy việc quản lý, theo dõi toàn diện các biến chứng của bệnh lý gan mạn tính, xơ gan cần được chú trọng nhiều hơn. Bên cạnh đó, tình trạng tăng áp lực tĩnh mạch cửa cũng khiến chỉ định phẫu thuật ở những BN này bị hạn chế do nguy cơ biến chứng sau mổ cao vì vậy ĐNSCT là lựa chọn tối ưu.

#### **4.1.2.2. Các yếu tố nguy cơ của UTBMTBG**

Có 96 BN trong nghiên cứu (73,5%) có HBV, 11 BN (8,5%) có HCV, 59 BN (45,4%) sử dụng rượu thường xuyên. Những BN có nhiều yếu tố phối hợp chiếm 32,3%. Có 2 trường hợp mắc UTBMTBG trên nền gan nhiễm mỡ và 4 trường hợp không tìm thấy yếu tố nguy cơ. Viêm gan virus B chiếm ưu thế trong hầu hết các nghiên cứu về ung thư gan ở Việt Nam tuy nhiên nghiên cứu này ghi nhận tỷ lệ BN mắc HCV và sử dụng rượu cao hơn so với các nghiên cứu khác. Nghiên cứu của tác giả Lê Thị My có 86,5% BN có HBV, 29% BN sử dụng rượu thường xuyên [122]. Nghiên cứu của tác giả Thái Doãn Kỳ có tỷ lệ BN uống rượu rất thấp (1%) trong khi tỷ lệ nhiễm HBV rất cao 90,5% [133]. Như vậy mặc dù HBV vẫn là yếu tố nguy cơ chủ yếu, kết quả nghiên cứu này gợi ý rằng ngày càng ghi nhận nhiều yếu tố nguy cơ khác

nữa như HCV, rượu, gan nhiễm mỡ và sự tác động qua lại giữa các yếu tố này trong cơ chế hình thành ung thư gan.

Trong số 96 BN nhiễm HBV, tại thời điểm phát hiện ung thư gan, 48 BN đang được điều trị thuốc ức chế virus (50%), các BN khác hoặc mới phát hiện nhiễm HBV hoặc đã biết nhiễm HBV từ trước nhưng không điều trị. Như vậy vấn đề quản lý BN virus viêm gan B mạn tính và sàng lọc ung thư gan ở đối tượng này hiện vẫn còn nhiều thách thức.

Việc ghi nhận 2 trường hợp BN mắc UTBMTBG trên nền bệnh lý gan nhiễm mỡ không kèm theo yếu tố nguy cơ khác trong nghiên cứu này cũng phản ánh một xu hướng hiện ngày càng rõ ở nhiều nước phương Tây và Nhật Bản. Đó là tỉ lệ ung thư gan do virus viêm gan ngày càng giảm dần và tỉ lệ ung thư gan không phải do virus viêm gan đang có xu hướng tăng. Theo một nghiên cứu hồi cứu toàn Nhật Bản về nguyên nhân gây xơ gan, NAFLD chiếm tỉ lệ 2,7% các trường hợp và xơ gan do NAFLD chiếm tỉ lệ 1,6% các trường hợp ung thư gan [136]. Năm 2009, có 15,8% số BN ung thư gan ở Nhật không phải do virus trong số đó do rượu chiếm 7,2%, không rõ nguyên nhân là 5,1% và do NAFLD là 2% [137]. Sự phát triển của NAFLD được giải thích do sự tăng của tình trạng béo phì và đái tháo đường.

#### **4.1.2.3. Bệnh lý kèm theo**

Có 59 BN trong nghiên cứu (45,4%) có bệnh lý kèm theo bao gồm các bệnh lý về hô hấp, tim mạch, đái tháo đường và một số bệnh lý nội khoa khác. Các trường hợp có bệnh lý kèm theo đều được hội chẩn chuyên khoa để đảm bảo tình trạng BN ổn định trước khi DNSCT. Điều này cũng giải thích lí do chỉ định DNSCT được lựa chọn thay vì phẫu thuật hoặc ghép gan mặc dù có một số BN trong nghiên cứu có khối đơn độc kích thước < 2cm có chỉ định phẫu thuật (BCLC 0 - 16 BN) hoặc BN nằm trong tiêu chuẩn Milan. Điều này rất có ý nghĩa trong thực hành lâm sàng tại Việt Nam vì ghép gan là một phương pháp hiệu quả điều trị được cả ung thư gan và tình trạng bệnh lý gan

nên tuy nhiên nguồn tạng ghép còn ít và vấn đề chi phí cao khiến việc lựa chọn BN trở nên khó khăn. Một phân tích gộp bao gồm 17 nghiên cứu trong vòng 10 năm trên 3996 BN UTBMTBG giai đoạn sớm được phẫu thuật cắt gan và 4424 BN ĐNSCT ghi nhận với những khối ung thư giai đoạn rất sớm bao gồm khối < 2cm, xơ gan Child Pugh A, ĐNSCT cho khoảng thời gian kỳ vọng sống và chất lượng hiệu chỉnh theo thời gian kỳ vọng sống tương tự như phẫu thuật nhưng với mức chi phí thấp hơn [4]. Do vậy trong hoàn cảnh Việt Nam, với đối tượng BN mắc nhiều bệnh lý phối hợp, việc lựa chọn ĐNSCT thay vì phẫu thuật đảm bảo được hiệu quả điều trị và an toàn cho người bệnh.

#### ***4.1.2.4. Tiền sử điều trị u gan trước ĐNSCT***

Có 30 BN trong nghiên cứu (23,1%) đã từng điều trị bằng phương pháp khác trước khi ĐNSCT trong đó 28 BN được nút mạch, 1 BN được tiêm cồn, 1 BN phẫu thuật cắt gan sau đó tái phát điều trị bằng ĐNSCT. Trong số 28 BN nút mạch, có 8 BN được phối hợp nút mạch ngay trước khi ĐNSCT nhằm nâng cao hiệu quả điều trị, 20 BN đã nút mạch nhiều lần từ khi được chẩn đoán ung thư gan nhưng khối vẫn tăng sinh mạch hoặc AFP cao do vậy được chỉ định ĐNSCT.

Theo phân loại Barcelona, ĐNSCT được chỉ định cho những BN UTBMTBG giai đoạn sớm trong khi nút tắc mạch hóa chất qua động mạch (transcatheter arterial chemoembolization - TACE) là lựa chọn đầu tay với những BN giai đoạn trung bình (BCLC giai đoạn B). Tuy phương pháp này đã chứng minh được khả năng làm chậm tiến triển của bệnh và cải thiện sống còn cho BN nhưng rất khó để đạt được hoại tử tổn thương đích hoàn toàn nếu chỉ TACE đơn thuần. Do vậy đối với khối u lớn, điều trị TACE trước giúp hạn chế sự lan rộng của khối u, thu nhỏ thể tích khối từ đó tăng hiệu quả của việc ĐNSCT sau đó. Một đặc điểm nữa là sau khi đã TACE, động mạch chính cấp máu cho khối u đã bị thu hẹp hoặc nút tắc vì thế những vi động mạch nhỏ từ các nhánh động mạch khác sẽ phát triển khiến việc luân chọn lọc được vào

động mạch cấp máu cho tổ chức ung thư còn lại sẽ khó khăn. Lúc này việc sử dụng DNSCT để điều trị tổ chức ung thư còn lại sau nút mạch là cần thiết. Trong nghiên cứu này, có những BN có tiền sử điều trị TACE nhưng không đáp ứng được chỉ định DNSCT hoặc có khối lớn 4-5cm, tăng sinh mạch nhiều được phối hợp TACE trước khi DNSCT.

#### **4.1.3. Đặc điểm xét nghiệm cận lâm sàng**

Trong nghiên cứu, các giá trị xét nghiệm trung bình và trung vị của BN hầu hết nằm trong khoảng giá trị bình thường. Đối với Bilirubin toàn phần có 6 trường hợp xét nghiệm ban đầu  $> 51 \mu\text{mol/l}$  đều được điều trị nội khoa trước DNSCT để làm giảm nồng độ Bilirubin. Có 1 trường hợp Bilirubin tăng do sỏi ống mật chủ được chỉ định DNSCT trước sau đó làm ERCP (Endoscopic retrograde cholangiopancreatography - nội soi mật tụy ngược dòng) lấy sỏi tụy nhiên sau khi DNSCT, BN từ chối làm ERCP. Hiện BN vẫn theo dõi định kỳ sau DNSCT, không có triệu chứng lâm sàng, nồng độ bilirubin giảm và BN chưa cần thiệp lấy sỏi.

Có 3 BN không có xơ gan (2,7%), 13 BN xơ gan Child Pugh B (10%) còn chủ yếu các BN trong nghiên cứu là xơ gan Child Pugh A (87,7%). Như vậy hầu hết các BN UTBMTBG trong nghiên cứu có bệnh lý gan mạn tính. Kết quả này cũng tương tự như các nghiên cứu khác trên thế giới sử dụng phương pháp DNSCT điều trị UTBMTBG. Trong nghiên cứu của tác giả Shiina trên 1170 BN UTBMTBG điều trị bằng DNSCT, 74,2% số BN là xơ gan Child Pugh A, 24,9% xơ gan Child Pugh B và 0,9% xơ gan Child Pugh C [138]. Nghiên cứu thuần tập của tác giả Rossi trên 706 BN UTBMTBG điều trị bằng DNSCT cũng ghi nhận 76,2% số BN xơ gan Child Pugh A, 23,8% số BN xơ gan Child Pugh B [139]. Theo khuyến cáo của AASLD, EASL và APASL, DNSCT là phương pháp được lựa chọn cho những BN có chức năng gan còn tương đối ổn định - xơ gan Child Pugh A và B [2],[3],[31]. Mặc dù

cũng đã có một số tác giả áp dụng ĐNSCT cho những BN xơ gan Child Pugh C, tuy nhiên nguy cơ suy gan cần được cân nhắc cẩn trọng [140]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm BN xơ gan Child Pugh B (13 BN) chiếm tỉ lệ 10% cao hơn so với trong nghiên cứu của tác giả Lê Thị My (4%) và tác giả Vương Thu Hà (3%) cũng nghiên cứu về ĐNSCT điều trị UTBMTBG [122],[123]. Đây là nhóm BN khi chỉ định ĐNSCT cần theo dõi điều trị nội khoa ổn định đảm bảo hết dịch ổ bụng, giảm nồng độ Bilirubin toàn phần nếu tăng  $> 51\mu\text{mol/l}$ . Những BN này không thể lựa chọn phương pháp phẫu thuật do nguy cơ biến chứng cao. Chính ở nhóm đối tượng này, ĐNSCT là một lựa chọn an toàn, hữu hiệu.

Trong nghiên cứu, 66 BN (50,8%) có nồng độ AFP thấp  $< 20\text{ ng/ml}$ , chỉ có 38 BN (28,3%) có nồng độ AFP  $\geq 200\text{ ng/ml}$  trong đó 25 BN (19,3%) có nồng độ AFP cao  $\geq 400\text{ ng/ml}$ . Trong nghiên cứu của tác giả Đào Văn Long có 25,9% BN có nồng độ AFP thấp  $< 20\text{ ng/ml}$  và 35,8% BN có nồng độ AFP cao  $> 500\text{ ng/ml}$  [5]. Một nghiên cứu thực hiện năm 2012 của tác giả Hoàng Thị Quyên khảo sát nồng độ AFP ở các BN UTBMTG và BN mắc các bệnh lý gan mạn tính khác ghi nhận ở 66 BN UTBMTG, có 24,3% BN có AFP thấp  $< 20\text{ ng/ml}$  và 45,5% BN có nồng độ AFP cao  $> 350\text{ ng/ml}$  [141]. Như vậy nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ BN với nồng độ AFP thấp  $< 20\text{ ng/ml}$  cao hơn so với các nghiên cứu khác trong nước. Hiện AASLD và EASL không còn khuyến cáo sử dụng AFP trong chẩn đoán UTBMTBG do có độ đặc hiệu thấp hơn mong đợi. AFP cũng tăng trong trường hợp ung thư đường mật trong gan hoặc trong một số trường hợp di căn từ ung thư đại tràng. Việc chẩn đoán UTBMTBG hiện nay sẽ dựa vào hình ảnh trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh và trên mô bệnh học [2],[3]. Khuyến cáo của APASL năm 2010 cũng đưa ra nhận định rằng AFP đơn thuần không được sử dụng để chẩn đoán UTBMTBG và khi phối hợp, ngưỡng chẩn đoán của AFP là  $200\text{ ng/ml}$  [31].



#### 4.1.4. Đặc điểm của khối u

##### 4.1.4.1. Đặc điểm khối u trên siêu âm

Trong nghiên cứu, 130 BN có 181 khối quan sát thấy trên siêu âm trong đó 87 BN có 1 khối u (66,9%), 35 BN có 2 khối u (26,9%) và 8 BN có 3 khối u (6,2%). Kết quả này tương tự như trong các nghiên cứu về ĐNSCT của các tác giả nước ngoài. Số BN có  $\geq 2$  khối u trong nghiên cứu của tác giả Shiina là 37,2%, trong nghiên cứu của tác giả Rossi là 21,7% [138],[139]. Trong các nghiên cứu về ĐNSCT của các tác giả trong nước, chủ yếu nhóm BN được điều trị có 1 khối u, số BN có 2-3 khối u ít. Nghiên cứu của tác giả Đào Văn Long có 88,9% số BN chỉ có 1 khối u [5]. Tương tự như vậy, nghiên cứu của tác giả Lê Thị My có 83% số BN có 1 khối u, 15% số BN có 2 khối u và duy nhất 1 BN có 3 khối u [122]. Như vậy trong nghiên cứu này, nhóm BN có 2-3 khối u nhiều hơn so với các nghiên cứu trong nước khác. Đối với nhóm BN này, việc phẫu thuật rất khó khăn đặc biệt khi các khối nằm ở những hạ phân thùy khác nhau. Chỉ định ghép gan là một lựa chọn hiệu quả tuy nhiên chi phí đắt và nguồn tạng ghép khan hiếm ở nước ta khiến nhóm BN này không đủ điều kiện để vào danh sách ghép. Vì thế, ĐNSCT trở thành lựa chọn ưu thế trong những trường hợp này.

Trong số 181 khối u trước điều trị, 53 khối có kích thước  $< 2\text{cm}$  (29,3%), 83 khối có kích thước 2 - 3cm (45,9%) và 45 khối có kích thước từ 3,1 - 5 cm (24,8%). Như vậy số khối có kích thước  $\leq 3\text{cm}$  chiếm 75,2%. Kích thước trung bình của khối u  $2,5 \pm 1,0$  cm trong đó khối có kích thước nhỏ nhất là 0,7 cm, khối có kích thước lớn nhất là 5cm. Kết quả này tương tự như trong nghiên cứu của tác giả Shiina trên 1170 BN, số khối kích thước  $\leq 3\text{cm}$  chiếm 76% [142]. Một nghiên cứu gộp gồm 17 thử nghiệm lâm sàng do tác giả Salhab công bố năm 2011 cũng đưa ra kết luận ĐNSCT nên được lựa chọn là phương pháp điều trị đầu tay đối với các khối u  $< 3\text{cm}$  [142]. Trong nghiên cứu của tác giả Lê Thị My, số khối  $\leq 3\text{cm}$  chiếm 80,6% và số khối có kích thước  $> 3\text{cm}$  chiếm

19,4% trong đó khối lớn nhất có kích thước 4,4cm [122]. Như vậy trong nghiên cứu của chúng tôi, số khối có kích thước > 3cm chiếm tỉ lệ nhiều hơn. Đó là do kim LeVeen được thiết kế có loại kim 4.0 và 5.0 khi xòe ra các ngành có thể bao trọn và đốt được những khối u lớn kích thước > 3cm.

Về vị trí, chủ yếu các khối ở gan phải - 157 khối (86,7%). Kết quả này tương tự như trong các nghiên cứu của tác giả Lê Thị My và Vương Thu Hà trong đó đa số các khối u gan xuất hiện ở gan phải với tỉ lệ lần lượt là 91,3% và 85% [122],[123]. Nghiên cứu về vai trò của CHT trong chẩn đoán UTBMTG của tác giả Huỳnh Quang Huy cũng ghi nhận phần lớn các khối u ở vị trí gan phải 82,6% [143].

Về đậm độ echo trên siêu âm, 82 khối tăng âm (45,3%), 73 khối giảm âm (40,3%) và 26 khối hỗn hợp âm (14,4%), trong đó 28 khối có viền giảm âm rõ. Trên siêu âm Doppler, 76 khối có tăng sinh mạch (41%). Đặc điểm siêu âm của UTBMTBG có liên quan tới kích thước khối u. Các khối u nhỏ < 3cm, biệt hóa cao thường tương đối đồng nhất và giảm âm trong khi các khối u lớn mật độ âm có thể thay đổi rất khác nhau do có thể có hoại tử trung tâm, thay đổi về mỡ, chảy máu, xơ hóa hoặc calci hóa [144]. Ebara và cộng sự đã tìm thấy mối liên quan giữa hình ảnh siêu âm và kích thước khối u [145]. Theo đó, khối u sẽ có xu hướng phát triển từ khối giảm âm thành khối có viền giảm âm (vỏ khối u) và mật độ bên trong tăng âm hơn sau đó thành khối u lớn tăng âm ở giai đoạn muộn. Viền giảm âm bao xung quanh khối u trên siêu âm có kích thước 1-2mm. Trên mô bệnh học viền giảm âm này tương ứng với vỏ xơ và nhu mô gan lành bị ép khi khối u phát triển. Cấu trúc giảm âm và đồng nhất của phần lớn các khối ung thư nhỏ có thể sẽ khó phân biệt với các nốt tân tạo trên nền gan xơ. Do vậy những trường hợp này nếu trên chụp CLVT hoặc CHT không điển hình, chẩn đoán giải phẫu bệnh là cần thiết để xác định UTBMTBG.

Nghiên cứu của tác giả Đào Văn Long và cs ghi nhận có 74 BN được làm siêu âm Doppler và tỉ lệ khối u tăng sinh mạch nhiều (69,3%) cao hơn tăng sinh mạch ít và không có mạch. Tỉ lệ các khối tăng sinh mạch nhiều hơn so với trong nghiên cứu của chúng tôi có thể do trong nghiên cứu của tác giả Đào Văn Long có 32,8% số BN có khối u lớn với kích thước > 5cm [5].

#### **4.1.4.2. Đặc điểm khối u trên chụp CLVT/CHT**

Trong nghiên cứu, có 96 BN có kết quả chụp CLVT và 14 BN có kết quả chụp CHT trước điều trị. Trong số các BN được chụp CLVT, 8 trường hợp không thấy khối, chủ yếu các trường hợp có 1 khối (73,9%), 14 trường hợp có 2 khối (14,6%) và 3 trường hợp có 3 khối (3,2%). Chỉ có 50 BN (56,8%) có hình ảnh ngấm thuốc điển hình trên chụp CLVT. Trong số 14 BN được chụp CHT, có 1 trường hợp không thấy khối (7,1%), 11 trường hợp có 1 khối (78,6%) và 2 trường hợp có 2 khối (14,3%). Chỉ có 3 BN (23,1%) có hình ảnh điển hình trên chụp CHT. Trong nghiên cứu này, do số lượng BN có hình ảnh điển hình trên chụp CLVT/CHT không cao do vậy tỉ lệ BN được chẩn đoán bằng GPB cao.

#### **4.1.4.3. Chẩn đoán giải phẫu bệnh**

Trong nghiên cứu, có 97 BN (75%) có kết quả chẩn đoán UTBMTBG bằng chọc hút tế bào hoặc sinh thiết trong đó chủ yếu là chọc hút tế bào. Do số lượng BN có hình ảnh điển hình trên chụp CLVT/CHT cũng như số lượng BN có nồng độ AFP cao trong nghiên cứu thấp do đó với những trường hợp còn nghi ngờ, chưa đủ tiêu chuẩn chẩn đoán, xác định bằng giải phẫu bệnh trước khi điều trị là cần thiết.

#### **4.1.5. Đặc điểm giai đoạn bệnh**

Trong nghiên cứu, chủ yếu các BN thuộc giai đoạn Okuda I (89,2%). Có 14 BN thuộc giai đoạn Okuda II (10,8%). Theo phân loại Barcelona, chủ yếu các BN thuộc giai đoạn BCLC A (87,7%). Có 16 BN thuộc giai đoạn BCLC 0 (12,3%). Giai đoạn BCLC 0 được định nghĩa khi khối u <

2cm, chưa có xâm lấn mạch máu/nốt vệ tinh, thể trạng BN và chức năng gan tốt. Ở các nước phương Tây, chỉ có 5 - 10% BN phát hiện được trong giai đoạn này trong khi ở Nhật, tỉ lệ này là 30% [146]. Nghiên cứu của tác giả Kiều Thị Việt Hà đánh giá tất cả các BN UTBMTBG tại khoa Tiêu hóa Bệnh viện Bạch Mai năm 2012 theo phân loại Barcelona ghi nhận có 3,8% số BN thuộc giai đoạn BCLC 0 (8/208BN) [147]. Theo EASL, tỉ lệ sống sau 5 năm của BN giai đoạn này là 80 - 90% sau mổ cắt gan hoặc ghép gan và 70% sau ĐNSCT [3].

## **4.2. ĐẶC ĐIỂM KỸ THUẬT**

### **4.2.1. Số lần thực hiện ĐNSCT cho mỗi khối u gan**

Trong nghiên cứu, tổng số lần ĐNSCT đã thực hiện là 410 lần trong đó 384 lần đốt cho các khối u gan phát hiện từ đầu trước điều trị, 26 lần cho các khối mới xuất hiện trong quá trình theo dõi. Số lần đốt sóng trung bình cho mỗi khối u gan là  $2,0 \pm 1,1$  lần. Có 2 BN có ba khối trong đó khối bé nhất được tiêm cồn do vậy trên siêu âm phát hiện 181 khối nhưng chỉ thực hiện ĐNSCT lần đầu cho 179 khối. Số khối đốt 1 lần chiếm tỉ lệ cao nhất 41,3%. Có 22,3% số khối phải đốt 2 lần, 25,1% số khối phải đốt 3 lần. Số khối phải đốt > 3 lần thấp chiếm tỉ lệ thấp 20/179 (11,2%).

Để khắc phục nhược điểm của kim đốt ban đầu (kim đơn cực) chỉ thích hợp với các khối u nhỏ dưới 2cm cũng như để phù hợp với hình dáng đa dạng của các khối ung thư khác nhau, ngày càng có nhiều cải tiến hơn về mặt kỹ thuật bao gồm sử dụng kim đa cực nhiều đầu đốt, kim Cool tip có kênh làm mát bên trong hoặc bơm dung dịch NaCl vào khối u trong quá trình đốt nhiệt. Nghiên cứu của tác giả Lin và cs so sánh bốn hệ thống ĐNSCT: RF 2000 sử dụng kim LeVeen, RF 3000 sử dụng kim LeVeen, hệ thống kim RITA và hệ thống kim Cool tip thấy ưu điểm vượt trội của ba hệ thống máy còn lại trong giảm thiểu số lần ĐNSCT so với hệ thống máy RF2000 [119]. Curley và cs khi nghiên cứu về kỹ thuật ĐNSCT sử dụng loại kim chùm có nhiều ngành

cũng đã kết luận với những khối  $u < 2\text{cm}$ , chỉ cần 1 - 2 lần đốt để đạt được diện hoại tử đông hoàn toàn. Khi kích thước  $u$  tăng, số lần đốt trung bình để đạt được diện hoại tử hoàn toàn cũng tăng và với những khối lớn cần sử dụng các kỹ thuật mới như kim chùm nhiều đầu đốt lớn hoặc kim hai cực [148]. Nghiên cứu của Tateishi và cs trên 2140 khối  $u$  ở 664 BN UTBMTBG điều trị bằng ĐNSCT sử dụng kim có đầu đốt được làm mát Radionics loại 2cm, 3cm ghi nhận số lần đốt trung bình tăng dần theo kích thước  $u$ : 1,5 lần với khối  $< 2\text{cm}$ , 2,3 lần với khối 2,1 - 3cm và 4,2 lần với khối 3,1 - 5cm [149]. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa số lần đốt giữa khối  $> 3\text{cm}$  và khối  $\leq 3\text{cm}$ . Tuy nhiên với các khối  $> 3\text{cm}$ , số lần đốt của chúng tôi thấp hơn so với trong nghiên cứu của tác giả Tateishi. Nghiên cứu theo dõi dọc trong 10 năm của tác giả Shiina trên 1170 BN UTBMTBG cũng ghi nhận số lượt đốt trung bình là 1,5 lần và có 485 BN đốt 1 lần (41,5%), 247 BN đốt 2 lần (21,1%), 177 BN đốt 3 lần (15,1%), 261 BN đốt  $> 3$  lần (22,3%) với BN đốt nhiều lần nhất là 14 lần [138].

Khi so sánh với các nghiên cứu về ĐNSCT sử dụng kim LeVeen của các tác giả trên thế giới, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận số lần đốt sóng trung bình cho mỗi khối  $u$  cao hơn. Nghiên cứu của tác giả Cho và cs trên 28 BN UTBMTBG với 43 khối  $u$  được điều trị ĐNSCT bằng kim LeVeen có số lần đốt trung bình là 1,1 lần. Sự khác biệt này là do trong nghiên cứu của tác giả này, chủ yếu là các khối có kích thước  $\leq 3\text{cm}$  (93%) [150]. Nghiên cứu của tác giả Cabassa và cs trên 59 BN với 68 khối  $u$  sử dụng kim LeVeen có số lần đốt trung bình là 1,4 lần và chỉ có 64,7% số khối kích thước  $\leq 3\text{cm}$  [124]. Sự khác biệt giữa kết quả nghiên cứu của chúng tôi với tác giả này có thể giải thích là do trong nghiên cứu này, tác giả có sử dụng một số thay đổi về mặt kỹ thuật như: sử dụng kim 3.5 cho tất cả các khối kích thước  $\geq 3\text{cm}$  và đốt nhiều diện trong một lần. Ngoài ra tác giả này cũng đã sử dụng thao tác chỉnh cường độ đốt hơi khác so với thuật toán chuẩn đó là nếu trong 10 phút không xảy ra

Roll off sẽ rút kim lại một phần để tạo sự thay đổi về diện tích đốt sau đó bung lại kim và đốt tiếp [124].

Khi so sánh với các nghiên cứu khác về ĐNSCT đã thực hiện ở Việt Nam, chúng tôi nhận thấy số lần đốt trung bình của chúng tôi thấp hơn so với trong nghiên cứu của tác giả Đỗ Nguyệt Ánh (trung bình là 3,5 lần) và tác giả Đào Văn Long (trung bình 3,4 lần) [5],[120]. Đó là do nghiên cứu của các tác giả này sử dụng kim đơn đơn thuần do vậy với khối u >3cm sẽ phải đốt nhiều lần. Một điểm nữa là nghiên cứu của tác giả Đào Văn Long có số khối u > 5cm chiếm 34,8% do vậy khi sử dụng kim đơn cực, trong quá trình đốt phải rút dần kim để tạo nhiều diện đốt và số lần đốt cũng nhiều hơn. Số BN đốt 1 - 2 lần chiếm 39,5% trong khi ở nghiên cứu của chúng tôi sử dụng cả kim đơn cực và kim chùm lựa chọn phù hợp theo kích thước khối u, số khối chỉ phải đốt 1 lần chiếm tỉ lệ 45,3%. Nghiên cứu của tác giả Lê Thị My năm 2014 sử dụng kim Cool tip để ĐNSCT cho 62 khối u gan ghi nhận chỉ cần thực hiện 1 lần cho 91,9% các trường hợp, chỉ có 5 khối cần thực hiện tiếp lần 2. Đây có thể là do trong nghiên cứu này, chủ yếu là các khối có kích thước  $\leq 3\text{cm}$  (80,6%) và thời gian theo dõi ngắn (6 tháng) [122]. Nghiên cứu của tác giả Vương Thu Hà năm 2015 trên 33 BN có khối u với kích thước > 3cm, có 27 khối u được điều trị can thiệp 2 lần (1 lần TACE và 1 lần RFA), 4 trường hợp được can thiệp 3 lần (2 lần TACE và 1 lần RFA), 1 trường hợp can thiệp 3 lần (2 lần RFA và 1 lần TACE) và 1 trường hợp được can thiệp 5 lần (3 lần TACE và 2 lần RFA) [123]. Như vậy nghiên cứu của chúng tôi cũng giống như các tác giả trong nước ở đặc điểm khối càng lớn, số lần can thiệp điều trị cho khối càng tăng.

#### **4.2.2. Đặc điểm kỹ thuật theo từng loại kim**

Trong 410 lượt ĐNSCT, loại kim được sử dụng nhiều nhất là kim 3.0 - 254 lượt đốt (61,9%), kim đơn được sử dụng 84 lượt đốt (20,5%), kim 4.0 được sử dụng 45 lượt đốt (11,0%). Kim 2.0 và 5.0 có số lượt đốt ít nhất.

Không có sự khác biệt về thời gian đốt của các loại kim. Đây là một điểm khác so với trong nghiên cứu của tác giả Đào Văn Long sử dụng kim đơn cực, tổng thời gian đốt sóng ở mỗi BN khác nhau phụ thuộc vào kích thước khối u. Khối u < 3cm có thời gian đốt trung bình là  $22 \pm 9,5$  phút, khối 3 - 5cm có thời gian đốt nhiệt là  $30 \pm 18,6$  phút [5]. Đối với kim chùm LeVeen, việc lựa chọn kim phù hợp với kích thước khối u giúp rút ngắn thời gian đốt so với sử dụng kim đơn cực như trước. Nghiên cứu sử dụng kim Cool tip của tác giả Lê Thị My ghi nhận thời gian đốt trung bình ngắn  $12,3 \pm 2,7$  phút và không có sự khác biệt giữa nhóm có kích thước khối  $\leq 3$ cm và nhóm có kích thước khối  $> 3$ cm [122]. Sự khác biệt này liên quan tới sự khác biệt về thời gian đốt của từng loại kim, từng chế độ máy khác nhau.

Cường độ đốt trung bình của mỗi loại kim khác nhau do mỗi loại kim có thuật toán điều chỉnh công suất khác nhau (xem thêm phụ lục 7). Một số tác giả đưa ra đề xuất cải tiến thuật toán đốt như rút kim lại thay đổi vị trí nếu không đạt được Roll off trong 10 phút hoặc thay đổi vị trí của đầu kim nếu trở kháng không đổi sau 8 phút của thì đốt đầu và 4 phút của thì đốt thứ 2 [124],[151]. Tuy nhiên cần thêm nhiều những nghiên cứu để chứng minh hiệu quả thật sự của các việc thay đổi thuật toán điều chỉnh cường độ đốt này. Và đây cũng là một hướng nghiên cứu mới để đạt được diện tích hoại tử tốt nhất đặc biệt cho những khối u lớn.

Số lần đốt sóng trung bình của các BN trong nghiên cứu là  $2,0 \pm 1,1$  lần trong đó số lần đốt trung bình của kim đơn 1.0 là 1,8 lần, của các loại kim chùm LeVeen là 2,3 lần. Số lần đốt sóng trung bình cao nhất của kim 4.0 và 5.0, lần lượt là 2,9 và 2,3 lần. Sự khác biệt về số lần đốt trung bình giữa các loại kim có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Sự khác biệt này là do các loại kim được lựa chọn theo kích thước khối u và số lần đốt sóng để đạt được diện hoại tử hoàn toàn tăng dần theo kích thước khối.

### **4.3. ĐÁP ỨNG SAU ĐIỀU TRỊ ĐNSCT**

#### **4.3.1. Thay đổi triệu chứng lâm sàng**

Sau ĐNSCT, tỉ lệ BN cải thiện về triệu chứng lâm sàng và tăng cân sau 1 tháng lần lượt là 53,1% và 46,2%. Tỉ lệ BN cải thiện triệu chứng lâm sàng khi theo dõi định kì 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là 46,3%, 33,0% và 19,4%. Hầu hết các BN sau điều trị giữ nguyên hoặc tăng cân. Tỉ lệ BN tăng cân sau ĐNSCT 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là 45,5%, 34,0% và 19,4%. Trong số 130 BN, 40,8% là tình cờ phát hiện, không có triệu chứng. Trong số những BN có triệu chứng, triệu chứng hay gặp nhất là mệt mỏi (30%) tiếp đến là đau hạ sườn phải (22,3%) và gầy sút (13,8%). Do vậy tỉ lệ cải thiện triệu chứng mệt mỏi, đau hạ sườn phải và ăn kém ở nhóm ban đầu có triệu chứng là 40/59 (67,8%). Kết quả này tương tự như trong nghiên cứu của tác giả Đào Văn Long, ở nhóm điều trị ĐNSCT đơn thuần (n=32), tỉ lệ BN giảm và không đau sau 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng lần lượt là 68,8%, 80% và 76,5%; tỉ lệ BN tăng cân sau 1, 3, 6 tháng lần lượt là 53,1%, 72% và 64,7% [5]. Một số tác giả hiện đang đi sâu vào hướng nghiên cứu thay đổi chất lượng cuộc sống trước và sau điều trị ở các BN UTBMTBG. Wang và cs đã tiến hành một nghiên cứu so sánh chất lượng cuộc sống giữa nhóm BN điều trị bằng ĐNSCT đơn thuần, nhóm BN điều trị bằng TACE và nhóm phối hợp cả hai phương pháp với bảng điểm QOL-LC V2.0. Kết quả cho thấy ĐNSCT là một phương pháp điều trị hiệu quả, ít xâm lấn và BN thuộc nhóm này có điểm chất lượng cuộc sống cao hơn [152]. Cân nặng là 1 chỉ tiêu về lâm sàng đánh giá kết quả điều trị đặc biệt là ở những BN được chẩn đoán là ung thư. Giữ cân và tăng cân là biểu hiện tốt trên lâm sàng. Tỉ lệ giữ và tăng cân sau 1 tháng điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi là 98,5% và tỉ lệ này tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là 95,9%, 92,5% và 94,5%. Điều này giúp tạo cho BN tâm lý phấn khởi và góp phần cải thiện chất lượng cuộc sống.



### 4.3.2. Thay đổi chỉ số xét nghiệm AFP

Giá trị trung bình và trung vị của chỉ số AFP giảm hẳn sau điều trị tại các thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 1 năm và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (Wilcoxon test,  $p < 0,05$ ). Bên cạnh giá trị sàng lọc, AFP còn được sử dụng đánh giá tiên lượng sau điều trị. Các trường hợp đáp ứng với điều trị như sau ĐNSCT, tiêm cồn, nút mạch bằng hóa chất, hạt vi cầu, điều trị đích nếu đạt kết quả tốt, nồng độ AFP giảm xuống và sự tăng trở lại báo trước thất bại của điều trị. Nghiên cứu của Lưu Minh Diệp và cs về nồng độ AFP trước và sau điều trị bằng ĐNSCT đơn thuần và nút mạch hóa chất kết hợp ĐNSCT cho thấy ở nhóm ĐNSCT đơn thuần, tỉ lệ BN giảm AFP sau 1, 6 và 12 tháng lần lượt là 25,9%, 38,5% và 50% [103]. Nghiên cứu của Lê Thị My cũng ghi nhận nồng độ AFP giảm dần theo thời gian sau điều trị 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng [122].

Ở nhóm BN có nồng độ AFP ban đầu  $\geq 200\text{ng/ml}$  ( $n=38$ ), tỉ lệ BN giảm AFP sau ĐNSCT 1 tháng là 86,8%. Tỉ lệ giảm AFP so với ban đầu tại thời điểm 1 năm sau điều trị là 76,5% ( $n=34$ ), tại thời điểm 2 năm và 3 năm lần lượt là 58,3% ( $n=24$ ) và 66,7% ( $n=6$ ). Tỉ lệ tăng AFP tại thời điểm 1 tháng sau điều trị là 10,6% gợi ý đây là nhóm BN điều trị ĐNSCT chưa hiệu quả cần phải điều trị tiếp hoặc vẫn còn tổn thương khác chưa điều trị. Theo thời gian, tỉ lệ những BN có AFP tăng lên cao dần theo thời gian - tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là 17,6%, 29,2% và 33,3%. Điều này cho thấy đây là nhóm có đáp ứng điều trị kém. Giảm chỉ số AFP ở những BN có tăng nồng độ AFP ban đầu là một yếu tố tiên lượng tốt trong quá trình theo dõi. Nghiên cứu của Wang và cs về các dấu ấn ung thư AFP, AFP-L3 và GP73 trong theo dõi đáp ứng và tái phát sau ĐNSCT cũng ghi nhận ở những bệnh nhân tỉ lệ tái phát sớm ở những BN ban đầu AFP tăng cao hơn so với những BN không tăng AFP và chỉ số AFP sau 1 tháng là yếu tố tiên lượng tái phát sớm tốt [153].

### 4.3.3. Đáp ứng khối u sau điều trị

#### 4.3.3.1. Sự thay đổi kích thước khối u

Không có sự khác biệt về kích thước khối trung bình trên siêu âm và trên chụp CLVT/CHT. Kích thước khối trung bình sau ĐNSCT 1 tháng cả trên siêu âm ( $2,7 \pm 0,9\text{cm}$ ) và chụp CLVT/CHT ( $2,8 \pm 0,9\text{cm}$ ) lớn hơn kích thước khối TB ban đầu ( $2,5 \pm 0,9\text{cm}$ ) và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Đó là do mục tiêu khi tiến hành kỹ thuật này là đạt được diện hoại tử lớn hơn khối ban đầu ít nhất 0,5cm. Theo nghiên cứu của các tác giả Nhật Bản về mối liên quan giữa kích thước khối và tình trạng xâm lấn mạch máu, di căn, với khối có kích thước 1,1 - 2cm, 2,1 - 3cm và 3,1 - 5,0 cm tỉ lệ xâm lấn TMC lần lượt là 28,3%, 33,3% và 49%, tỉ lệ có khối di căn khác trong gan lần lượt là 6,7%, 17,1% và 29,6% [38]. Do vậy việc đốt rộng hơn giúp tạo được vùng rìa khối u an toàn và ngăn ngừa vi di căn.

Khi so sánh với các nghiên cứu về ĐNSCT ở trong nước, kết quả của chúng tôi có những nét tương đồng. Cụ thể, trong nghiên cứu của tác giả Đào Văn Long và cs sử dụng kim đơn cực, ở nhóm điều trị đơn thuần ĐNSCT, kích thước khối trước điều trị là 4,4 cm và sau 1 tháng là 4,8cm tuy nhiên chỉ có 33% số khối không ngấm thuốc sau điều trị [5]. Điều này cũng giải thích đối với ung thư gan, sự thay đổi kích thước khối sau điều trị không phải tiêu chuẩn để đánh giá đáp ứng với điều trị. Do vậy, EASL năm 2012 đã khuyến cáo sử dụng thang điểm mRECIST đánh giá diện hoại tử của khối u gan sau điều trị thay vì dùng các thang điểm cũ của WHO hay RECIST đánh giá sự thay đổi kích thước u. Nghiên cứu của tác giả Lê Thị My cũng ghi nhận sau ĐNSCT 1 tháng, kích thước khối TB là 3,3 cm lớn hơn so với kích thước khối TB ban đầu là 2,4 cm. Kết quả này rất khả quan có thể do phần lớn các khối trong nghiên cứu của tác giả Lê Thị My có kích thước  $\leq 3\text{cm}$  [122]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi phân tích sự khác biệt về kích thước khối trước và sau điều trị ở từng loại kim, kim đơn Soloist và kim LeVeen 3.0 đạt được

sự khác biệt về kích thước sau điều trị rõ rệt nhất. Khi tính chung đối với các loại kim chùm cũng thấy đạt được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh kích thước khối trước và sau đốt. Đối với kim 2.0 và 5.0 do số lần đốt ít nên chưa ghi nhận được chính xác diện hoại tử tạo ra được sau đốt. Khi tiến hành thực nghiệm trên gan lợn được tiến hành tại khoa Tiêu Hóa bệnh viện Bạch Mai, với kim 5.0 sau DNSCT đạt được diện hoại tử 6cm. Tuy nhiên sự chênh lệch ít về kích thước sau điều trị ở nhóm những kim lớn 4.0 và 5.0 phản ánh sự khó khăn trong điều trị những khối u kích thước lớn 4-5 cm. Đối với những khối này, cần đốt nhiều diện và khó đạt được diện hoại tử lớn đồng đều vượt ra ngoài viền ngoại vi ít nhất 0,5cm do nhiều yếu tố tác động như: bản chất khối không đồng nhất, phân bố mạch trong khối không đồng đều, khối sát các mạch máu gây tản nhiệt và quá trình than hóa ở đầu kim trong khi đốt. Các yếu tố này trở nên khó kiểm soát và tính toán hơn khi khối lớn do vậy tỉ lệ đốt được hoàn toàn và rộng hơn so với kích thước ban đầu thấp hơn so với những khối < 3cm.

Khi đánh giá sự thay đổi kích thước khối theo thời gian, tại các thời điểm sau DNSCT 3 tháng, 6 tháng, 1 năm, 2 năm, chỉ có với nhóm kim đơn 1.0, kích thước khối tăng dần (21,8 - 25mm). Với các loại kim chùm, theo thời gian tại các thời điểm 6 tháng, 1 năm, 2 năm, kích thước khối nhỏ dần. Đó là do ngay sau đốt vùng hoại tử cần phải rộng hơn khối u ban đầu từ ít nhất 0,5cm nhưng sau đó theo thời gian, vùng hoại tử sau đốt sẽ hình thành các sẹo xơ và nhỏ dần lại. Nghiên cứu của tác giả Lê Thị My theo dõi các BN DNSCT bằng kim Cool tip sau 6 tháng, kích thước diện hoại tử nhỏ dần lại gần trở về kích thước khối ban đầu [122]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tại thời điểm 3 tháng, các khối đốt bằng kim 3.0, 4.0 và 5.0 kích thước vùng hoại tử bắt đầu nhỏ lại và đến thời điểm 6 tháng, đối với các khối đốt bằng kim lớn 4.0 và 5.0, kích thước diện hoại tử co lại nhỏ hơn kích thước khối ban đầu. Riêng đối với kim đơn Soloist, do kích thước của khối đốt bằng kim đơn

trung bình là 1,8cm nên sau khi đốt 1 tháng đạt được diện hoại tử 2,1 cm nhưng những trường hợp tái phát hoặc đốt không hoại tử hoàn toàn, khi đốt lại phải sử dụng kim chùm kích thước lớn hơn do đó theo thời gian kích thước khối có xu hướng tăng dần.

#### **4.3.3.2. Hoại tử khối hoàn toàn**

Sau lần ĐNSCT đầu tiên, 142 khối có hoại tử hoàn toàn (79,3%) trong đó những khối  $\leq 2$ cm có tỉ lệ hoại tử hoàn toàn cao nhất (95,5%). Tỉ lệ hoại tử hoàn toàn giảm dần theo sự tăng của kích thước khối và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Khối có kích thước từ 3,1- 5cm có tỉ lệ hoại tử hoàn toàn thấp nhất 53,3%. Kết quả này tương tự như trong nghiên cứu của tác giả Cabassa và cs sử dụng kim LeVeen 2.0, 3.0 và 3.5cm ĐNSCT cho 68 khối u trên 59 BN UTBMTBG, tỉ lệ hoại tử hoàn toàn sau 1 tháng là 73,5%. Nghiên cứu này cũng nhận thấy đường kính khối có liên quan trực tiếp tới tỉ lệ hoại tử khối hoàn toàn. Tỉ lệ hoại tử hoàn toàn sau một tháng đối với các khối  $\leq 3$ cm và khối kích thước 3,1 - 5cm lần lượt là 88,6% và 52,6%. Sự tương đồng về kết quả là do nghiên cứu này có 27,9% số khối có kích thước 3-5 cm, tương tự như phân bố về kích thước khối trong nghiên cứu của chúng tôi [124]. Nghiên cứu của tác giả Lin và cs sử dụng kim LeVeen 2.0 - 3.5cm trên 112 khối u ở 97 BN UTBMTBG ghi nhận tỉ lệ hoại tử khối hoàn toàn sau 1 tháng là 90% trong đó tỉ lệ cao nhất 97,7% ở nhóm có kích thước khối  $\leq 2$ cm và giảm xuống 85,2% khi khối  $> 2$ cm [151]. Trong nghiên cứu này, tác giả có một nhóm điều chỉnh cường độ đốt theo thuật toán mới dựa vào sự thay đổi của trở kháng giúp nâng cao tỉ lệ hoại tử khi so sánh với thuật toán chuẩn. Cần thêm nhiều nghiên cứu để chứng minh hiệu quả của sự cải tiến thuật toán chỉnh cường độ trong khi đốt này. Nghiên cứu của tác giả Solmi sử dụng kim LeVeen ĐNSCT trên 56 BN UTBMTBG với 63 khối u thực hiện tại Ý ghi nhận tỉ lệ hoại tử khối hoàn toàn sau lần đốt đầu là 85,5% trong đó với những khối có kích thước 3 - 5cm, tỉ lệ này chỉ đạt 64,7% [154].

Nghiên cứu của Đào Văn Long và cs sử dụng kim đơn cực, ở nhóm điều trị ĐNSCT đơn thuần, trước điều trị, tất cả các khối đều ngấm thuốc và sau ĐNSCT 1 tháng, chỉ có 33% số khối không còn ngấm thuốc [5]. Như vậy việc sử dụng kim chùy cho những khối > 2cm vừa khắc phục được nhược điểm của kim đơn cực phải đốt nhiều lần vừa đạt được tỉ lệ hoại tử khối hoàn toàn cao hơn. Nghiên cứu của tác giả Lê Thị My sử dụng thang điểm RECIL đánh giá đáp ứng sau ĐNSCT sử dụng kim Cool tip 1 tháng của 62 khối u ghi nhận 91,9% hoại tử hoàn toàn [122]. Kết quả này rất khả quan tuy nhiên do trong nghiên cứu này số khối >3cm còn ít (12 khối) do vậy cần thêm nhiều nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá chính xác tỉ lệ hoại tử hoàn toàn của kim Cool tip đối với các khối u 3-5cm. Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có độ ichứng của Shibata và cs so sánh giữa hai hệ thống kim Cool tip và LeVein trên 74 BN có không quá 3 khối u  $\leq 3$ cm ghi nhận không có sự khác biệt về tỉ lệ hoại tử khối hoàn toàn [155].

Khi phân tích từng loại kim, tỉ lệ hoại tử hoàn toàn thấp hơn ở những loại kim chùy lớn 4.0 và 5.0 tuy nhiên sự khác biệt chưa đạt được ý nghĩa thống kê. Điều này cũng phù hợp do các loại kim được lựa chọn theo kích thước khối và như đã phân tích, khối càng lớn, tỉ lệ khối hoại tử hoàn toàn càng giảm.

#### **4.3.3.3. Đáp ứng điều trị theo phân loại mRECIST**

Xuất phát từ mục tiêu của kỹ thuật ĐNSCT - đạt được diện hoại tử lớn hơn kích thước khối u từ 0.5 - 1cm, các tác giả trên thế giới nhận thấy hai bảng điểm WHO và RECIST không còn phù hợp để đánh giá đáp ứng điều trị đối với ung thư gan do chỉ quan tâm đến sự thay đổi kích thước khối. Nghiên cứu của Forner và cs năm 2009 cho thấy thang điểm RECIST bỏ sót tất cả các trường hợp đáp ứng hoàn toàn điều trị bằng các phương pháp tại chỗ và đánh giá không chính xác những trường hợp đáp ứng một phần [156]. Hiện nay, Hiệp hội gan mật Châu Âu khuyến cáo sử dụng tiêu chuẩn mRECIST để đánh giá đáp ứng sau điều trị đối với các phương pháp điều trị tại chỗ, nút mạch và

dùng thuốc tế bào đích. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau 1 tháng, có 96,1% BN đáp ứng điều trị trong đó đáp ứng hoàn toàn chiếm 71,5%. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn thấp hơn tỷ lệ hoại tử khối hoàn toàn (79,3%) do đáp ứng hoàn toàn (CR) được định nghĩa là khi tất cả các khối đều phải hoại tử, không còn tổ chức ngấm thuốc. Nghiên cứu của tác giả Wang và cs sử dụng tiêu chuẩn mRECIST đánh giá 32 BN UTBMTBG sau ĐNSCT ghi nhận tại thời điểm 1 tháng, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt 75% tương tự trong nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên sau 6 tháng tỷ lệ CR giảm xuống 62,5% thấp hơn so với trong nghiên cứu của chúng tôi (78,7%) [153]. Điều này có thể do những BN chưa đạt được đáp ứng hoàn toàn sau lần ĐNSCT đầu tiên sẽ tiếp tục được chỉ định can thiệp điều trị vì thế khi theo dõi định kỳ 3 tháng/lần trong năm đầu, tỷ lệ CR tại thời điểm 3 tháng, 6 tháng và 1 năm (lần lượt là 80,8%, 78,3% và 86,2%) cao hơn so với tại thời điểm 1 tháng. Khi theo dõi lâu dài, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn tại thời điểm năm thứ 2 và năm thứ 3 khá cao lần lượt là 75,5% và 83,3%. Nghiên cứu của Vương Thu Hà trên 33 BN điều trị bằng TACE phối hợp ĐNSCT cho kết quả rất tốt với 100% các BN đạt CR theo mRECIST với số lần can thiệp tối thiểu là 2 lần trong 27 trường hợp (81,8%), 3 lần ở 5 BN và can thiệp 5 lần ở 1 BN. Tuy nhiên trong nghiên cứu này, tác giả không đánh giá đáp ứng điều trị theo thời gian mà chỉ tính đáp ứng sau lần điều trị gần nhất và thời gian theo dõi còn ngắn (TB 9,5 tháng) [123]. Trong các nghiên cứu có cỡ mẫu lớn sử dụng kim LeVein ở nước ngoài, các tác giả chủ yếu đánh giá đáp ứng điều trị sau ĐNSCT 1 tháng bằng tỷ lệ hoại tử khối hoàn toàn. Bên cạnh tổn thương đích, tiêu chuẩn mRECIST có đề cập chi tiết đến những tổn thương khác (không phải tổn thương đích) bao gồm: HKTMC, hạch ổ bụng, dịch màng phổi, dịch ổ bụng. Do vậy cần có thêm nhiều nghiên cứu phân tích giá trị của tiêu chuẩn này trong theo dõi đáp ứng điều trị sau ĐNSCT đặc biệt ở Việt Nam để có hướng dẫn chung trong thực hành lâm sàng.

Không có sự khác biệt về đáp ứng điều trị theo thời gian sau 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 1 năm, 2 năm và 3 năm giữa các phân nhóm khác nhau về tuổi, giới, số khối, kích thước khối, nồng độ AFP ban đầu, phân độ Child Pugh, giai đoạn Barcelona. Có sự khác biệt về đáp ứng điều trị tại thời điểm 2 năm giữa nhóm có tiền sử điều trị trước đây bằng các phương pháp khác (chủ yếu là nút mạch) (60%) so với nhóm không có tiền sử điều trị (79,7%). Tại các thời điểm khác giữa hai nhóm này không ghi nhận sự khác biệt. Khi phân tích hồi quy logistic đa biến về mối liên quan giữa các yếu tố này với đáp ứng điều trị theo thời gian ghi nhận kích thước khối có tương quan nghịch với đáp ứng điều trị sau 1 tháng (khối lớn có tỉ lệ đáp ứng kém hơn) ( $p=0,01$ ,  $r=0,26$ ); mRECIST sau 1 tháng có mối tương quan thuận với đáp ứng điều trị sau 1 năm ( $p=0,04$  và  $r=0,19$ ); tiền sử điều trị có tương quan nghịch với đáp ứng điều trị sau 2 năm ( $p=0,03$  và  $r=0,23$ ). Kết quả này của chúng tôi tương đồng với nhiều nghiên cứu khác trên thế giới. Nghiên cứu của Guglielmi và cs ghi nhận đáp ứng điều trị phụ thuộc vào kích thước khối ( $\leq 3\text{cm}$  - 98,1%,  $> 3\text{ cm}$  - 78,7%,  $p<0,05$ ), khoảng cách tới mạch máu lớn ( $p<0,05$ ) và nồng độ AFP ( $\leq 100\text{ ng/ml}$  - 89,2%,  $<100\text{ ng/ml}$  - 58,8%,  $p<0,05$ ) [157]. Nghiên cứu của Cabassa và cs sử dụng kim LeVeen DNSCT cũng ghi nhận đây là phương pháp hiệu quả trong kiểm soát khối u tại chỗ và kích thước khối là yếu tố quan trọng nhất quyết định sự thành công của phương pháp [124]. Lu và cs khi sử dụng DNSCT là phương pháp cầu nối trước khi ghép gan đã ghi nhận tỉ lệ hoại tử khối hoàn toàn trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh là 85,1%. Trên mô bệnh học, tỉ lệ này là 83% với khối  $\leq 3\text{cm}$  và 50% với khối  $> 3\text{cm}$  ( $p=0,05$ ) [158]. Trong nghiên cứu của tác giả Morimoto và cs trên 110 BN UTBMTBG điều trị bằng DNSCT, đáp ứng điều trị sớm đã được chứng minh có liên quan đến sống còn của BN. Các yếu tố có liên quan đến đáp ứng điều trị sớm bao gồm số khối, kích thước khối, nồng độ AFP, nồng độ PIVKA-II [159].

Nghiên cứu của các tác giả trong nước về ĐNSCT hiện chưa phân tích sâu về các yếu tố tương quan ảnh hưởng đến đáp ứng sau điều trị. Nghiên cứu của Thái Doãn Kỳ sử dụng DcBead điều trị UTBMTBG đánh giá theo thang điểm mRECIST nhận thấy tỉ lệ không đáp ứng sau 1 - 3 tháng cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê ở nhóm những BN có kích thước u lớn  $\geq 8\text{cm}$ , nhiều khối, u thể lan tỏa, Okuda giai đoạn II, BCLC giai đoạn B, C, những BN có xâm lấn TMC [133]. Tuy nhiên do chỉ định của ĐNSCT khác với điều trị sử dụng Dc Bead, kích thước khối nhỏ hơn, số khối ít hơn, không có BN thể lan tỏa, giai đoạn BCLC 0-A nên trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ mới chứng minh được mối liên quan giữa kích thước khối lớn nhất, tiền sử điều trị và đáp ứng điều trị sớm sau 1 tháng với đáp ứng điều trị theo thời gian. Như vậy, mRECIST là một tiêu chuẩn có thể sử dụng để theo dõi đáp ứng cho các BN UTBMTBG sau điều trị ở nước ta tuy nhiên cần thêm nhiều nghiên cứu để đánh giá giá trị và khả năng áp dụng của tiêu chuẩn này.

#### **4.3.4. Thời gian sống thêm của bệnh nhân sau điều trị**

Trong nghiên cứu, có 31 BN tử vong trong quá trình theo dõi (23,8%) với thời gian sống thêm toàn bộ của tất cả các BN trong nghiên cứu là 48,5 tháng (CI 95%: 44,7 - 52,4 tháng) và thời gian sống thêm trung bình của nhóm BN tử vong là 33,6 tháng (CI 95% là CI95%: 31,7-35,6 tháng, trung vị là 33,0 tháng). Về nguyên nhân tử vong, chiếm tỉ lệ cao nhất là xuất huyết tiêu hóa (32,3%), tiếp theo là suy gan (29,0%) và di căn của ung thư (22,6%), 2 trường hợp do u gan vỡ (6,5%) và 3 trường hợp không rõ nguyên nhân. Tỉ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là 94,6%, 72,3% và 26,9%. Tỉ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 1 năm và 2 năm của chúng tôi tương tự với công bố trong nhiều nghiên cứu về ĐNSCT trên thế giới nhưng tỉ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 3 năm của chúng tôi thấp hơn do số BN có thời gian theo dõi dọc trên 3 năm của chúng tôi còn ít (33 BN). Nghiên cứu của Tateishi và cs trên 664 BN UTBMTBG với 1000 lượt



ĐNSCT ghi nhận với thời gian theo dõi với trung vị là 2,3 năm (khoảng thời gian theo dõi 0,17 - 5,1 năm), tỉ lệ sống tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là 94,7%, 86,1% và 67,4% với những BN không có tiền sử điều trị trước đó và 91,8%, 75,6% và 62,4% với những BN tái phát sau điều trị bằng các phương pháp khác. Trong số 203 BN tử vong, nguyên nhân chiếm tỉ lệ nhiều nhất là do tiến triển của ung thư, tiếp đến là suy gan (17,7%), xuất huyết tiêu hóa chỉ gặp trong 2,3% các trường hợp [149]. Một phân tích gộp gồm 43 nghiên cứu trong đó có 928 BN thuộc tiêu chuẩn Milan được ĐNSCT ghi nhận tỉ lệ sống tại thời điểm 1 năm, 3 năm lần lượt là 96 - 100% và 53 - 92%. Khi so sánh với nhóm BN thuộc tiêu chuẩn Milan được phẫu thuật (708 BN), không thấy sự khác biệt về tỉ lệ sống nhưng ở nhóm ĐNSCT, tỉ lệ tái phát tại chỗ cao hơn [160]. Nghiên cứu lớn nhất sử dụng kim LeVeen ĐNSCT hiện công bố là nghiên cứu của tác giả Curley và cs trong đó BN được ĐNSCT cả trong mổ và qua da (76 BN qua da, 34 BN qua mổ). Sau thời gian theo dõi với trung vị là 19 tháng, 28 BN tử vong do tiến triển của ung thư (25,4%) trong đó 14 BN ĐNSCT qua da, 14 BN ĐNSCT trong mổ và 3 BN tử vong do các nguyên nhân khác bao gồm nhồi máu cơ tim, xuất huyết tiêu hóa và suy gan [161]. Nghiên cứu của Cabassa và cs với thời gian theo dõi trung bình là 24 tháng trên 59 BN UTBMTBG được ĐNSCT bằng kim LeVeen ghi nhận tỉ lệ sống tại thời điểm 1 năm và 3 năm là 94,4% và 65% [124]. Trong nghiên cứu của Solmi và cs ĐNSCT bằng kim LeVeen cho 56 BN UTBMTBG với thời gian theo dõi trung bình 32,3 tháng ghi nhận 57,1% BN tử vong trong đó số BN tử vong do tiến triển trực tiếp của ung thư chiếm 46,8%, do suy gan và xuất huyết tiêu hóa chiếm 43,8%. Tác giả cũng đưa ra nhận định để cải thiện tiên lượng sống cho BN cần chú ý tới điều trị bệnh lý gan nền [154]. Như vậy, tỉ lệ sống trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như các tác giả nước ngoài nhưng nguyên nhân tử vong là xuất huyết tiêu hóa và suy gan gặp với tỉ lệ cao hơn. Điều này một phần là do tỉ lệ những BN có giãn tĩnh mạch thực quản

trong nghiên cứu của chúng tôi cao (20,8%). Ngoài ra việc quản lý theo dõi để phòng ngừa biến chứng xuất huyết tiêu hóa ở những đối tượng BN ung thư gan còn chưa được chặt chẽ. Điều này gợi ý bên cạnh quan tâm đến tiến triển để phát hiện sớm tái phát của bệnh lý ung thư cũng cần chú ý tới kiểm soát các biến chứng khác của bệnh lý gan mạn tính.

Trong nghiên cứu của tác giả Đào Văn Long và cs, ở nhóm ĐNSCT đơn thuần sử dụng kim đơn cực, tỉ lệ sống sau 12 tháng, 24 tháng lần lượt là 78,6% và 54,4% [5]. Trong nghiên cứu của tác giả Trần Nhật Thị Ánh Phượng tại Bệnh viện Chợ Rẫy trên 37 BN được ĐNSCT khi thất bại với phương pháp điều trị trước đó là TACE ghi nhận tỉ lệ sống tại thời điểm 6 tháng là 97% [121]. Như vậy nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ sống sau 1 năm và 2 năm cao hơn khi so sánh với nghiên cứu sử dụng kim đơn cực trước đây. Điều này cho thấy ưu điểm của việc lựa chọn loại kim theo kích thước khối u so với kim đơn cực truyền thống trong cải thiện sống còn của BN. Đối với kim Cooltip, hiện ở nước ta vẫn chưa có nghiên cứu theo dõi dọc để đánh giá hiệu quả đối với cải thiện sống còn của BN do đó chưa có bằng chứng khách quan để so sánh giữa hai hệ thống kim.

Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS) trong nghiên cứu của chúng tôi trung bình là 30,9 tháng (CI 95% 28,7 - 33,0 tháng) và trung vị là 31 tháng. Kết quả này có sự khác biệt so với trong nghiên cứu cũng sử dụng kim LeVeen của tác giả Cabassa với thời gian PFS trung vị là 6 tháng và tỉ lệ sống thêm không tiến triển bệnh tại thời điểm 1 năm là 32,1%. Trong nghiên cứu này hầu hết các biến cố tiến triển của bệnh xảy ra trong vòng 12 tháng đầu sau điều trị trong khi nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ tiến triển bệnh trong năm đầu tiên rất thấp (2,3%). Sự khác biệt này có thể lí giải là do trong nghiên cứu của tác giả Cabassa thu nhận cả một số BN có kích thước khối > 5cm vì vậy tỉ lệ tiến triển bệnh trong vòng 12 tháng cao hơn [124]. Khi phân tích sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm

không tiến triển bệnh giữa các phân nhóm khác nhau về tuổi, giới, chỉ số AFP, chức năng gan, giai đoạn BCLC, số khối, kích thước khối và tiền sử điều trị, chúng tôi ghi nhận cả OS và PFS của nhóm có AFP ban đầu  $\geq 200\text{ng/ml}$  đều ngắn hơn so với nhóm có AFP  $< 200\text{ng/ml}$  và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Điều này phù hợp với nhiều nghiên cứu của các tác giả nước ngoài ghi nhận nồng độ AFP cao có liên quan đến tử vong và tiến triển bệnh [138],[162].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ tử vong không khác biệt giữa nhóm có 1 hay 2 - 3 khối u  $\leq 3\text{cm}$  nhưng nguy cơ tử vong tích lũy trong 3 năm của nhóm có 1 khối u  $> 3\text{cm}$  hoặc có 2-3 khối u cao gấp 1,4 lần nhóm có 1 khối u  $\leq 3\text{cm}$ . Trong nhóm BN có 1 khối u, nguy cơ tử vong tích lũy trong 3 năm những BN xơ gan Child Pugh B cao gấp 2,5 lần những BN Child Pugh A.

Khi tính tỉ lệ sống theo thời gian ở các phân nhóm khác nhau về số lượng, kích thước khối, loại kim, chức năng gan và tiền sử điều trị bệnh không ghi nhận sự khác biệt. Phân tích thời gian sống thêm theo biểu đồ Kaplan Meier, cũng không ghi nhận sự khác biệt giữa các loại kim sử dụng, giữa nhóm BN khác nhau về số khối, kích thước khối lớn nhất, chức năng gan theo Child Pugh. Khi phân tích hồi quy Cox, sau khi loại trừ nhiễu 2 bước, ghi nhận tiền sử điều trị phối hợp có tương quan thuận (có tiền sử điều trị tỉ lệ tử vong cao hơn) ( $p=0,001$ ) và đáp ứng điều trị sau 1 tháng có tương quan nghịch với tử vong (có đáp ứng điều trị sau 1 tháng thì tỉ lệ tử vong thấp hơn) ( $p=0,02$ ) với  $r=0,37$ . Kết quả này tương tự như kết quả của tác giả Tateishi và có sự khác biệt với kết quả nghiên cứu của một số tác giả nước ngoài khác. Theo nghiên cứu của Tateishi trên 664 BN UTBMTBG tỉ lệ sống tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm của nhóm không có tiền sử điều trị (94,7%, 86,1% và 67,4%) cao hơn so với những BN có tiền sử điều trị trước đó (91,8%, 75,6% và 62,4%) [149]. Nghiên cứu của Cabassa và cs ghi nhận kích thước khối lớn nhất có liên quan đến sống còn của BN: tỉ lệ sống khi khối  $< 3\text{cm}$  là 73%, khi khối 3-5cm là

76,5% và tỉ lệ này giảm xuống chỉ còn 40% khi khối > 5cm. Chính vì vậy những BN có khối > 5cm không phải là đối tượng lựa chọn cho phương pháp ĐNSCT [124]. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến tiên lượng tử vong trong nghiên cứu theo dõi dọc trong 10 năm của tác giả Shiina trên 1170 BN cho thấy tuổi, có HCV, phân độ Child Pugh, kích thước khối, số khối và nồng độ các marker DCP và AFP-L3 có liên quan đến tử vong [138]. Tỉ lệ sống khác biệt rõ rệt ở những nhóm khác nhau về kích thước khối, số khối và phân độ Child Pugh. Trong nghiên cứu của Guglillemi và cs, những BN Child Pugh A, nồng độ AFP < 100ng/ml có thời gian sống thêm trung bình là 38 tháng trong khi Child Pugh B, nồng độ AFP < 100ng/ml, thời gian sống thêm trung bình là 22 tháng và Child Pugh A, nồng độ AFP > 100ng/ml, thời gian sống thêm trung bình là 9 tháng ( $p < 0,01$ ) [162]. Tương tự như vậy, nghiên cứu của tác giả Lencioni và cs đã chỉ ra sự sống còn của BN UTBMTBG điều trị bằng ĐNSCT phụ thuộc vào độ Child Pugh ( $p < 0,05$ ) và số khối ban đầu ( $p < 0,05$ ). Những BN xơ gan Child Pugh A và có một khối được điều trị bằng ĐNSCT có thời gian sống thêm trung bình là 65 tháng và tỉ lệ sống sau 5 năm là 61% [163]. Lin và cs khi so sánh 4 hệ thống máy ĐNSCT khác nhau hiện đang sử dụng ghi nhận không có sự khác biệt về tỉ lệ sống, tỉ lệ tái phát tại thời điểm 1 năm và 2 năm giữa hệ thống kim LeVeen RF3000 với ba hệ thống máy còn lại (LeVeen RF2000, RITA, Cool tip) [119].

#### **4.3.5. Biến cố xuất hiện trong quá trình theo dõi**

Trong quá trình theo dõi, 49 BN (37,6%) xuất hiện tiến triển bệnh trong đó 41 BN (31,5%) xuất hiện tái phát tại chỗ sau khi khối u đã hoại tử hoàn toàn, 35 BN (26,9%) xuất hiện nốt mới và tỉ lệ di căn mạch máu và các cơ quan khác thấp (4,6 và 4,6%). Phân tích đa biến theo hồi quy Cox ghi nhận chỉ có tiền sử có điều trị bằng phương pháp khác có liên quan đến sự xuất hiện tái phát tại chỗ của BN với  $p = 0,005$ ,  $r = 0,24$ . Nghiên cứu của tác giả Tateishi và cs mặc dù không đi sâu vào phân tích sự khác biệt giữa nhóm có

tiền sử điều trị khác trước ĐNSCT và ĐNSCT lần đầu nhưng cũng đã nhân mạnh ở nhóm đã từng điều trị có tiên lượng xấu hơn [149]. Phân tích đa biến các yếu tố theo mô hình hồi quy Cox Regression ghi nhận giới, số lần đốt và đáp ứng điều trị tại thời điểm 1 năm có liên quan đến tiến triển của BN (p lần lượt =0,007; 0,008 và 0,001) với  $r=0,46$ . Ở các nhóm nam giới, đốt nhiều lần và không đáp ứng tại thời điểm 1 năm, tỉ lệ tiến triển đều cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của Tateishi và cs theo dõi 303 BN UTBMTBG điều trị ĐNSCT lần đầu trung bình 2,3 năm ghi nhận tỉ lệ xuất hiện nốt mới tại gan là 66,3% và các yếu tố liên quan đến xuất hiện nốt mới bao gồm kích thước u, nồng độ AFP và tiểu cầu [164]. Trong nghiên cứu của tác giả Shinna và cs theo dõi trong 10 năm, khi phân tích đa biến, chỉ có nồng độ DCP liên quan đến tái phát tại chỗ trong khi đó với xuất hiện nốt mới, nhiều yếu tố có liên quan bao gồm anti HCV, phân độ Child Pugh, tiểu cầu, kích thước khối, số khối, nồng độ AFP và DCP [138]. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới về tỉ lệ xuất hiện nốt mới tuy nhiên lại gặp tỉ lệ tái phát tại chỗ cao hơn. Nghiên cứu của N'Kontchou và cs trên 235 BN UTBMTBG điều trị ĐNSCT ghi nhận tỉ lệ tái phát tại chỗ là 11,5%, tỉ lệ xuất hiện nốt mới là 42,1% [165]. Nghiên cứu của tác giả Shiina cũng ghi nhận tỉ lệ tái phát tại chỗ tại thời điểm 1 năm và 3 năm thấp (lần lượt là 1,4% và 3,2%), tỉ lệ xuất hiện nốt mới tại thời điểm 1 năm và 3 năm lần lượt là 25,6% và 63,3% [138]. Một số tác giả đề cập đến mối liên quan giữa các yếu tố như vị trí khối sát mạch máu lớn, sát bề mặt gan và sự hoại tử khối có liên quan đến tiến triển bệnh nhưng đa số đều thống nhất những khối lớn > 3cm, nồng độ AFP cao cần được điều trị triệt để từ đầu do nguy cơ tái phát cao [166],[167].

Trong nghiên cứu sử dụng kim đơn cực của tác giả Đào Văn Long và cs, nhóm ĐNSCT đơn thuần trong thời gian theo dõi, có 11/32 (34,4%) BN xuất hiện thêm khối mới trong đó 5 BN xuất hiện trong 6 tháng đầu. Tỉ lệ xuất hiện

nốt mới trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn (26,9%) có thể do tỉ lệ hoại tử khối đạt được sau ĐNSCT của chúng tôi cao hơn khi sử dụng các loại kim theo kích thước u trong đó kim chùm được sử dụng cho những khối > 2cm thay vì phải sử dụng kim đơn cực đốt nhiều điện [5]. Nghiên cứu của tác giả Lê Thị My sử dụng kim Cool tip trong thời gian theo dõi trung bình 9,5 tháng ghi nhận tỉ lệ xuất hiện nốt mới thấp (3,2%) và không có trường hợp nào có tổn thương xâm lấn mạch máu, di căn xa [122]. Sự khác biệt này có thể do nghiên cứu của chúng tôi có thời gian theo dõi dài hơn, tỉ lệ BN có khối > 3cm và 2-3 khối cao hơn nên ghi nhận được nhiều biến cố tiến triển hơn.

#### **4.3.6. Điều trị phối hợp sau ĐNSCT**

Có 34 BN điều trị phối hợp thêm các phương pháp khác trong quá trình theo dõi sau ĐNSCT bao gồm 21 BN nút mạch (12 BN sau đó vẫn phải điều trị lại ĐNSCT), 7 BN tiêm cồn, 4 BN phẫu thuật, 1 BN ghép gan và 2 BN điều trị hóa chất toàn thân. Đây chính là nhóm đối tượng gặp nhiều khó khăn trong điều trị và phải phối hợp nhiều phương thức. Đây cũng là một hướng mới trong điều trị UTBMTBG được nhắc đến nhiều trong thời gian gần đây - điều trị đa mô thức.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 1 BN được ĐNSCT 1 lần sau đó theo dõi định kỳ và ghép gan tại thời điểm 13 tháng. Kết quả mô bệnh học cho thấy khối đã ĐNSCT hoại tử hoàn toàn nhưng trong gan có những ổ loạn sản và ung thư sớm kích thước 0,5cm. Đối với những BN ngoài tiêu chuẩn Milan, hiện nay việc ứng dụng các phương pháp điều trị khác như ĐNSCT, nút mạch hay phẫu thuật để làm nhỏ kích thước khối u, hạ bậc giai đoạn ung thư qua đó giúp đưa BN quay trở lại danh sách chờ ghép gan. Những nghiên cứu bước đầu cho thấy việc hạ bậc giai đoạn này có thể đạt được ở 70% số BN đã vượt quá các chỉ định ghép gan truyền thống và có khoảng 50% có thể thật sự đáp ứng được tiêu chuẩn ghép gan [168]. Mazzaferro và cộng sự đã điều trị ĐNSCT cho 60 khối u ở 50 BN UTBMTBG trong danh sách chờ ghép và sau khoảng thời gian chờ trung bình là 9,5 tháng, không BN nào bị loại do tiến triển của u và tỉ lệ sống sau 1 năm là 95%, sau 3 năm là 83% [169].

#### **4.4. ƯU NHƯỢC ĐIỂM VÀ ĐỘ AN TOÀN CỦA PHƯƠNG PHÁP**

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

Trong số 410 lượt ĐNSCT, có 17 lần BN có sốt sau khi tiến hành thủ thuật (4,1%), trong đó chủ yếu là sốt nhẹ (12 BN), có 4 trường hợp sốt cao 39 độ C. Có 66 lần BN đau hạ sườn phải sau thủ thuật (16,1%), chủ yếu đau mức độ ít và 1 BN đau đầu nhẹ sau thủ thuật. Các tác dụng phụ thường chỉ kéo dài 1 - 3 ngày sau thủ thuật và đáp ứng với điều trị nội khoa. Có duy nhất 1 trường hợp sốt và đau hạ sườn phải sau ĐNSCT có bơm dịch màng phổi sau đó được chẩn đoán là khối u gan hoại tử áp xe hóa và có chỉ định phẫu thuật. Kết quả này tương tự như trong nghiên cứu của tác giả Lee ghi nhận 22,8% số BN có đau sau ĐNSCT cần sử dụng thuốc giảm đau tuy nhiên tất cả những BN này đều có thể ra viện trong vòng 24 giờ và không có trường hợp nào phải nhập viện lại do đau [170]. Trong các nghiên cứu sử dụng kim đơn cực của tác giả Đỗ Nguyệt Ánh, Đào Văn Long, tỉ lệ đau sau ĐNSCT khá cao, lần lượt là 79,4% và 53,9% [5],[120]. Không có sự khác biệt về tác dụng phụ giữa các loại kim sử dụng trong nghiên cứu nhưng có vẻ như sử dụng kim đơn và chùm LeVeen phù hợp với kích thước u làm giảm được tác dụng không mong muốn là đau sau thủ thuật. Có thể lý giải do khi dùng kim đơn cực cho khối > 2cm sẽ phải đốt nhiều diện nhiều lần để đạt được diện hoại tử cần thiết. Tỉ lệ sốt trong nghiên cứu của chúng tôi cũng thấp hơn so với trong nghiên cứu của tác giả Đỗ Nguyệt Ánh (68,8%) và Đào Văn Long (15,9%) [5],[120]. Sự khác biệt này có thể do trước và sau khi tiến hành thủ thuật, BN của chúng tôi đều được dùng kháng sinh dự phòng. Phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố bao gồm kích thước khối u, loại kim, thời gian đốt, cường độ đốt không thấy có sự liên quan đến các tác dụng phụ đau và sốt. Trong số 16 BN được bơm dịch, ngoài 1 BN áp xe hóa khối hoại tử có đau và sốt, chỉ ghi nhận thêm 1 trường hợp có đau hạ sườn phải (6,3%). Bơm dịch ổ bụng/màng phổi không chỉ giúp bảo vệ các tạng lân cận mà còn giảm cảm giác đau cho BN

trong và sau quá trình đốt do vậy đây là một thủ thuật tương đối an toàn và giúp nâng cao hiệu quả điều trị.

Trong quá trình làm thủ thuật, có 4 trường hợp (0,97%) xuất hiện nhịp chậm sau khi tiêm atropin 2 - 4 ống, nhịp tim trở lại bình thường, không phải dừng thủ thuật. Trong nghiên cứu của tác giả Lee và cs trên 145 BN được ĐNSCT qua da tiền mê bằng pethidine và gây tê tại chỗ bằng lidocain, có 2 trường hợp xuất hiện nhịp chậm trong đó 1 trường hợp phải dừng thủ thuật [170]. Nakamura và cs cũng đã gặp 3 trường hợp nhịp tim chậm trong quá trình ĐNSCT và đề xuất gây tê bao Glisson bằng lidocain giúp kiểm soát đau và nhịp chậm do cường phế vị [171].

Có 7 trường hợp xuất hiện tai biến sau khi làm thủ thuật (1,7%) trong đó 1 trường hợp tràn máu màng phổi, 2 trường hợp chảy máu dưới bao gan, 2 trường hợp tràn dịch màng phổi phải sau bơm dịch ổ bụng, 1 trường hợp áp xe hóa ổ hoại tử và 1 trường hợp di căn theo vết kim. Từ năm 2002, đã có các báo cáo về tỉ lệ tai biến khi tiến hành ĐNSCT ở BN UTBMTBG. Từ 8916 BN trong các nghiên cứu này, tỉ lệ tai biến nói chung dao động từ 2,2 - 10,6% và tỉ lệ tử vong là từ 0,3 - 1,4% [98],[99],[100],[101]. Trong các nghiên cứu này, tỉ lệ tụ máu dưới bao gan gặp 0,15 - 0,5% và tràn dịch màng phổi 0,2-2,3%. Tỉ lệ gặp tràn máu màng phổi sau ĐNSCT khá thấp, dao động từ 0,1 - 0,3% theo các nghiên cứu và chủ yếu xảy ra do tổn thương các động mạch gian sườn với triệu chứng chủ yếu là đau ngực, khó thở [98],[100],[172]. BN tràn máu màng phổi trong nghiên cứu của chúng tôi không đau ngực, không khó thở, không sốt nhưng có triệu chứng ho và sau điều trị kháng sinh kết hợp hút dịch màng phổi, BN ra viện ổn định. Từ 2 trường hợp tràn dịch màng phổi sau bơm dịch ổ bụng và trên lâm sàng BN không có triệu chứng, chúng tôi nhận thấy có thể áp dụng bơm dịch ổ bụng để tạo dịch màng phổi nhân tạo trong trường hợp bơm dịch màng phổi khó khăn. Trong nghiên cứu của tác giả Curley sử dụng kim LeVein trên 110 BN xơ gan, tỉ lệ biến chứng liên quan



đến thủ thuật chiếm 12,7% trong đó chủ yếu gặp ở nhóm có chức năng gan không ổn định. Trong số các trường hợp có tai biến sau thủ thuật ĐNSCT qua da (76 BN) cũng gặp 1 trường hợp chảy máu dưới bao gan, 1 trường hợp tràn dịch màng phổi. Ngoài ra ghi nhận các tai biến khác như chảy máu vào khối u sau đốt, tràn khí màng phổi, dịch ổ bụng, rung thất [161].

Khi theo dõi lâu dài, chúng tôi gặp 1 trường hợp di căn theo vết kim ra thành ngực sau 20 tháng mặc dù khối u hoại tử tốt hoàn toàn và đây là BN có chọc hút tế bào trước điều trị. Một nghiên cứu tổng quan thống kê các trường hợp di căn theo vết kim từ năm 1983 - 2007 ghi nhận 22 trường hợp di căn theo vết kim sau ĐNSCT và nguy cơ này ở những BN sau đốt sóng có chọc hút tế bào từ trước là 0,95% (0 - 12,5%) [173]. Nghiên cứu của tác giả Imamura và cs trên 1031 BN với 3837 khối u ghi nhận tỉ lệ di căn theo vết kim sau ĐNSCT là 3,2%/BN với thời gian trung vị là 15,2 tháng. Tuy nhiên khi phân tích đa yếu tố chỉ ghi nhận tính chất biệt hóa kém có liên quan đến di căn theo vết kim [174]. Nghiên cứu của Đào Văn Long và cs sử dụng kim đơn cực cũng ghi nhận 1 trường hợp di căn theo vết kim sau 9 tháng [5]. Nghiên cứu của tác giả Jaskolka về tỉ lệ di căn vết kim khi sử dụng kim LeVein trên 200 BN u gan trong đó 153 BN là UTBMTBG ghi nhận tỉ lệ di căn theo vết kim là 4% tính theo BN và 2,7% tính theo lượt đốt. Các yếu tố nguy cơ bao gồm khối sát vỏ gan, điều trị nhiều lần và đốt nhiều diện trong một lần. Tỉ lệ này cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi có thể do trong nghiên cứu này không đốt đường ra thường quy [175]. Hiện nay để khắc phục biến cố này, chúng tôi tiến hành đốt đường ra cho tất cả các trường hợp ĐNSCT.

#### **4.4.2. Thay đổi chỉ số xét nghiệm sau điều trị**

Không ghi nhận sự khác biệt về các chỉ số xét nghiệm khác trước và sau ĐNSCT 1 tháng. Kết quả này tương tự như trong các nghiên cứu về ĐNSCT sử dụng các loại kim khác đã tiến hành ở Việt Nam. Trong nghiên cứu của Đào Văn Long và cs, ở nhóm ĐNSCT đơn thuần, Bilirubin lúc đầu tăng nhẹ

nhưng sau 1 tuần, giảm gần về bình thường và sau 1 tháng tiếp tục giảm hoặc giữ nguyên. Sau DNSCT 1-3 ngày, ALT và AST tăng so với trước điều trị nhưng sau 1 tuần giảm gần về mức trước điều trị [5]. Trong nghiên cứu của Lê Thị My, AST và ALT sau DNSCT 1 tháng tăng lên so với trước điều trị và trở về bình thường tại thời điểm 3 tháng, 6 tháng [122]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chủ yếu các BN là xơ gan Child Pugh A, 10% BN xơ gan Child Pugh B do đó chức năng gan tương đối ổn định. Điều này giải thích lí do các chỉ số chức năng gan và men gan không có nhiều biến đổi sau điều trị. Một điểm nữa là tất cả các BN đang có dịch ổ bụng, đang có Bilirubin tăng đều được điều trị nội khoa ổn định để hết dịch ổ bụng, giảm Bilirubin < 51 umol/l mới được thực hiện điều trị do vậy giảm thiểu nguy cơ suy gan sau DNSCT. Theo tổng hợp của tác giả Nguyen và cs, tỉ lệ các biến chứng có liên quan đến rối loạn chức năng gan hoặc suy gan sau DNSCT thấp 0,08 - 0,78% [87]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã góp phần chứng minh đây là phương pháp điều trị hiệu quả, ít xâm lấn và tương đối an toàn.

#### **4.4.3. Kỹ thuật DNSCT có bơm dịch ổ bụng hoặc màng phổi**

##### **4.4.3.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân bơm dịch**

Trong nghiên cứu có 16 BN được bơm dịch trước khi DNSCT (12,3%) trong đó 13 BN bơm dịch ổ bụng, 3 BN bơm dịch màng phổi. Với những khối u sát các tạng lân cận như vòm hoành, màng phổi, thận, ống tiêu hóa, túi mật, đôi khi rất khó để quan sát rõ khối, chọn đường chọc và nguy cơ tai biến cao. Chính vì vậy khối u ở những vị trí này thường ít đạt được hoại tử hoàn toàn sau DNSCT do không đốt được thời gian đủ dài, cường độ đốt không lên được quá cao và BN hay bị đau trong quá trình đốt. Nghiên cứu của tác giả Uehara và cs trên 36 BN với 43 khối u gan được điều trị bằng DNSCT có bơm dịch ổ bụng và/hoặc màng phổi ghi nhận trong tất cả các lần đốt, việc bơm dịch giúp tiến hành DNSCT dễ dàng hơn do quan sát được u rõ hơn và lớp dịch giữa bề mặt gan với da hoặc vòm hoành giúp ngăn các biến chứng

như bông, thủng vòm hoành, tổn thương màng phổi, phúc mạc. Khi sử dụng kỹ thuật bơm dịch, BN cũng đỡ đau hơn do vậy thủ thuật tiến hành an toàn và hiệu quả hơn [176]. Nghiên cứu của tác giả Choi và cs trên 41 BN có khối ung thư gan sát ống tiêu hóa (dạ dày, đại tràng) kích thước từ 1,2 - 4,3 cm có bơm dịch ổ bụng, sử dụng cả kim Cooltip và kim LeVeen cho kết quả rất khả quan với 82,9% đạt được hoại tử khối hoàn toàn [177]. Đối với các khối sát màng phổi, nghiên cứu của tác giả Koda và cs trên 23 BN với 25 khối u cho thấy kỹ thuật bơm dịch giúp quan sát rõ toàn bộ khối trong 88% các trường hợp từ đó chọn được đường chọc dễ dàng hơn [178].

Trong nghiên cứu của tác giả Lê Thị My sử dụng kim Cool tip có 8 trường hợp được bơm dịch ổ bụng và 3 trường hợp được bơm dịch màng phổi. Với 3 trường hợp này, tác giả cũng ghi nhận kỹ thuật giúp quan sát toàn bộ khối u trong 2 trường hợp và quan sát được 70% khối u trong 1 trường hợp từ đó việc tiến hành DNSCT dễ dàng hơn [122].

#### **4.4.3.2. Đặc điểm kỹ thuật ở nhóm có bơm dịch**

Loại dịch mà chúng tôi sử dụng là dung dịch glucose 5%. Laeseke và cs đã so sánh giữa hai loại dung dịch glucose 5% và dung dịch NaCl 0,9% và ghi nhận dung dịch glucose 5% có tác dụng bảo vệ, giảm nguy cơ tổn thương cho vòm hoành và phổi tốt hơn so với dung dịch nước muối [179]. Vì vậy hiện nay đối với kỹ thuật bơm dịch ổ bụng và màng phổi, hầu hết sử dụng dung dịch glucose 5%.

Có 13 BN được bơm dịch ổ bụng với lượng dịch trung bình là  $1904 \pm 474$  ml, 3 BN được bơm dịch màng phổi phải với lượng dịch trung bình là  $900 \pm 173$  ml. Lượng dịch bơm vào màng phổi của chúng tôi tương tự như trong nghiên cứu của Koda và cs ( $920 \pm 194$ ml) và nhiều hơn so với trong nghiên cứu của tác giả Lê Thị My ( $676 \pm 222$  ml) [178],[122]. Có thể giải thích là do trong nghiên cứu của chúng tôi, 3 BN được bơm dịch màng phổi có kích thước khối đều  $\geq 3$ cm do vậy lượng dịch chúng tôi bơm vào cần đủ nhiều để

quan sát rõ khối mà không gây khó chịu cho người bệnh. Một nghiên cứu lớn trên 587 BN có bơm dịch màng phổi khi ĐNSCT của Kondo và cs cũng ghi nhận lượng dịch bơm vào khoang màng phổi phải từ 500 - 1000ml tùy theo mức độ quan sát rõ khối trên siêu âm [180]. Đối với bơm dịch ổ bụng, các nghiên cứu trên thế giới hiện chưa có sự thống nhất về thể tích dịch tối thiểu cần sử dụng. Theo một số tác giả, lượng dịch tối thiểu phải đủ để tách gan với các tạng lân cận ít nhất 0,5cm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, BN có lượng dịch bơm ổ bụng tối thiểu là 1000ml và tối đa là 2500ml và không có BN nào ghi nhận cảm giác đau hay khó chịu. Lượng dịch bơm ổ bụng trung bình trong nghiên cứu của tác giả Lê Thị My (678ml) thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi [122]. Nghiên cứu của tác giả Nishimura và cs có 35 BN bơm < 1000ml dịch ổ bụng và 67 BN bơm > 1000ml dịch ổ bụng ghi nhận lượng dịch tối thiểu là 500ml, lượng dịch tối ưu để quan sát rõ khối tách hẳn các cơ quan lân cận là 2000ml và không có sự khác biệt về đáp ứng sau điều trị cũng như biến chứng giữa hai nhóm này [181].

Có 13 BN được dùng kim 3.0, 3 BN dùng kim 4.0. Khi so sánh với thời gian và cường độ ĐNSCT của kim 3.0 và 4.0 khi không có bơm dịch, không thấy có sự khác biệt về thời gian và cường độ đốt. Như vậy kỹ thuật bơm dịch ổ bụng/màng phổi đã khắc phục được nhược điểm khi khối ở vị trí khó không kéo dài được thời gian đốt hay đảm bảo được cường độ đốt do sợ nguy cơ tai biến và BN đau.

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

Sau ĐNSCT có bơm dịch, 93,8% BN đáp ứng điều trị trong đó 87,5% đáp ứng hoàn toàn, chỉ có 1 BN (6,3%) không đáp ứng. Như vậy bơm dịch trong những trường hợp khối lớn, nằm ở vị trí khó dễ gây tổn thương các cơ quan lân cận là một biện pháp an toàn, hiệu quả. Kết quả của chúng tôi tương tự như trong nghiên cứu của các tác giả trên thế giới với tỉ lệ hoại tử khối dao động từ 88 - 100% [176],[177],[178]. Nghiên cứu của tác giả Lê Thị My sử dụng kim Cool tip ĐNSCT có bơm dịch ổ bụng/màng phổi ở 11 BN cũng ghi

nhận tỉ lệ hoại tử hoàn toàn là 100% [122]. Tuy nhiên trong quá trình theo dõi, có 3 BN (18,8%) tử vong trong đó 2 BN bom dịch ổ bụng và 1 BN bom dịch màng phổi. BN bom dịch màng phổi tử vong tại thời điểm 28 tháng do di căn não và 2 BN bom dịch ổ bụng tử vong tại thời điểm 7 tháng do suy gan và 21 tháng do XHTH. Cả 3 BN đều có đáp ứng sau 1 tháng là hoàn toàn trong đó BN tử vong do suy gan và di căn có chỉ số AFP ban đầu cao. Phân tích đa biến các yếu tố theo mô hình hồi quy Cox loại trừ nhiều sau 4 bước ghi nhận phân độ Child Pugh, chỉ số AFP trước điều trị và đáp ứng điều trị có liên quan đến tiên lượng tử vong trong đó Child Pugh và chỉ số AFP có tương quan thuận ( $p$  lần lượt là 0,004;0,009), đáp ứng sau 1 tháng có tương quan nghịch ( $p=0,01$ ) với hệ số  $r=0,37$ . Điều này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác trên thế giới ghi nhận phân độ Child Pugh, nồng độ AFP và đáp ứng điều trị sớm có liên quan đến tiên lượng tử vong của BN [138],[157],[159],[162]. Có 1 BN (6,3%) tái phát tại chỗ sau 21 tháng theo dõi. Không có BN nào ghi nhận xuất hiện thêm nốt mới sau khi bom dịch kết hợp ĐNSCT. Kết quả của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của Choi và cs bom dịch ổ bụng ĐNSCT 38 khối u sát ống tiêu hóa ghi nhận tỉ lệ tái phát tại chỗ là 11% với 2 BN tái phát sau 4 tháng, 2 BN tái phát sau 7 tháng [177]. Có 1 BN xuất hiện áp xe sau bom dịch 4 tuần và kết quả mổ cho thấy bên cạnh tổn thương ung thư đã hoại tử và áp xe hóa có huyết khối bán phần nhánh TMC phải. Một nghiên cứu đa trung tâm gồm 1139 BN ở Hàn Quốc đã ghi nhận tỉ lệ hình thành áp xe gan sau ĐNSCT là 0,7% và các tác giả đã đưa ra nhận định khi BN sốt kéo dài sau ĐNSCT cần theo dõi sát để chẩn đoán sớm được hình ảnh áp xe hóa [182]. Chụp CLVT có thể giúp phân biệt tình trạng này với sốt do hội chứng sau đốt. Như vậy về hiệu quả điều trị, bom dịch ổ bụng và màng phổi khắc phục được nhược điểm của ĐNSCT khi khối ở vị trí khó sát các tạng lân cận. Đây là một hướng phát triển kỹ thuật hứa hẹn và cần thêm những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn tại Việt Nam để đánh giá hiệu quả lâu dài cũng như những tai biến có thể xảy ra khi sử dụng kỹ thuật này với những u nằm ở vị trí khó.

#### **4.4.4. Ưu nhược điểm của phương pháp**

##### **4.4.3.1. Ưu điểm**

- Là phương pháp điều trị hiệu quả cho khối u kích thước  $\leq 3\text{cm}$ , có thể thay thế cho phẫu thuật cắt gan và tiêm cồn tuyệt đối.
- Việc lựa chọn loại kim phù hợp kích thước khối u giúp giảm số lần đốt trung bình từ đó giảm thời gian đốt, giảm tỉ lệ đau sau đốt cho BN.
- Tỉ lệ hoại tử khối hoàn toàn cao hơn so với kim đơn cực truyền thống
- Sau điều trị, BN gặp ít tác dụng không mong muốn, thời gian nằm viện ngắn và khi ra viện, BN vẫn sinh hoạt và làm việc bình thường. Sau 1 tháng BN tăng cân, đỡ đau tác động tốt đến tâm lý BN, nâng cao chất lượng cuộc sống.
- Tỉ lệ tai biến thấp, kĩ thuật được coi là tương đối an toàn.
- Có những cải tiến mới về mặt kĩ thuật như bơm dịch ổ bụng, dịch màng phổi khi khối ở vị trí khó, sát các tạng lân cận để nâng cao hiệu quả điều trị và bảo đảm an toàn; đốt đường ra để hạn chế di căn theo vết kim.

##### **4.4.3.2. Nhược điểm**

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

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 130 BN được điều trị bằng ĐNSCT với 410 lần đốt từ tháng 10/2011 đến tháng 6/2016 với thời gian theo dõi trung bình  $30,0 \pm 11,1$  tháng chúng tôi rút ra các kết luận sau:

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

- Tỷ lệ BN cải thiện về triệu chứng lâm sàng sau 1 tháng ở nhóm ban đầu có triệu chứng là 67,8%. Tỷ lệ BN tăng cân sau 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là 46,2%, 47,7%, 45,7%, 45,5%, 34% và 19,4%.

- Giá trị trung vị của chỉ số AFP sau điều trị 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 1 năm giảm hẳn so với trước điều trị và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

- Sau ĐNSCT 1 tháng, tỷ lệ hoại tử khối hoàn toàn là 79,3%.

- Tại thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 1 năm, 2 năm và 3 năm, tỷ lệ đáp ứng điều trị theo mRECIST lần lượt là 96,1%, 96,2%, 90,7%, 91,1%, 79,8% và 88,9% trong đó tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn lần lượt là 71,5%, 80,8%, 78,3%, 86,2%, 75,5% và 83,3%. Kích thước khối, đáp ứng sau 1 tháng và tiền sử điều trị là những yếu tố có liên quan đến đáp ứng điều trị theo thời gian.

- Có 31 BN tử vong trong quá trình theo dõi (23,8%) với thời gian sống thêm trung bình là 33,6 tháng (CI95%: 31,7-35,6 tháng). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là 94,6%, 72,3% và 26,9%. Nguy cơ tử vong tăng ở BN xơ gan Child Pugh B, khối  $> 3\text{cm}$  hoặc có nhiều khối. Tiền sử điều trị phối hợp và đáp ứng điều trị sau 1 tháng có liên quan đến tiên lượng tử vong với  $p < 0,05$  và  $r = 0,37$ .

- Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh trung bình là 30,9 tháng (CI95%: 28,7-33,0 tháng). Có 49 BN (37,6%) có tiến triển bệnh trong quá trình theo dõi trong đó 41 BN (31,5%) có tái phát tại chỗ, 35 BN (26,9%) xuất hiện, 6 BN có HKTMC (4,6%) và 6 BN có di căn xa (4,6%). Tiền sử điều trị trước đó là yếu tố có liên quan đến tái phát tại chỗ ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,24$ ). Nam giới, đốt nhiều lần và không đáp ứng tại thời điểm 1 năm là các yếu tố liên quan đến tiến triển bệnh ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,46$ ).

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

- Tác dụng không mong muốn sau DNSCT bao gồm đau hạ sườn phải (16,1%), sốt (4,1%) kéo dài 1 - 3 ngày và đều đáp ứng với điều trị nội khoa.

- Trong 410 lần DNSCT, có 4 trường hợp (0,97%) xuất hiện nhịp chậm. Tỉ lệ tai biến thấp (1,7%) trong đó 1 trường hợp tràn máu màng phổi, 2 trường hợp chảy máu dưới bao gan, 2 trường hợp tràn dịch màng phổi phải sau bơm dịch ổ bụng, 1 trường hợp áp xe hóa và 1 trường hợp di căn theo vết kim.

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

- Có 16 BN khối ở vị trí khó được bơm dịch ổ bụng hoặc màng phổi: Sau 1 tháng, 93,8% BN đáp ứng điều trị trong đó 87,5% đáp ứng hoàn toàn. Trong quá trình theo dõi, 3 BN tử vong, 1 BN tái phát tại chỗ và 1 BN có biến chứng áp xe hóa. Phân độ Child Pugh, chỉ số AFP trước điều trị và đáp ứng điều trị sau 1 tháng có liên quan đến tiên lượng tử vong ( $p < 0,05$ ,  $r = 0,37$ ).



## **KHUYẾN NGHỊ**

### **Qua nghiên cứu này chúng tôi xin khuyến nghị:**

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

## **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Đào Việt Hằng, Lưu Ngọc Diệp, Đào Văn Long (2014). Kỹ thuật điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng sóng cao tần với các loại kim lựa chọn theo kích thước khối u dưới sự hướng dẫn của siêu âm. *Tạp chí khoa học Tiêu hóa Việt Nam*, IX (37), 2422 - 31.
2. Hang Dao Viet, Long Dao Van, Diep Luu Ngoc (2014). Primary evaluation of echo-guided percutaneous radiofrequency ablation treatment with Soloist and LeVeen needle for hepatocellular carcinoma patients. *Vietnam Journal of Medicine & Pharmacy*, 6(3), 8 - 16.
3. Đào Việt Hằng, Đào Văn Long (2015). Giá trị của phương pháp đốt nhiệt sóng cao tần trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan khối nhỏ dưới 3cm. *Y học lâm sàng*, 83, 43 - 51.
4. Đào Việt Hằng, Lưu Thị Minh Diệp, Đào Văn Long (2016). Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn BCLC 0 bằng phương pháp đốt sóng cao tần. *Y học Việt Nam*, 445 (1): 70 - 75.
5. Dao Viet Hang. Initial assessment of percutaneous radiofrequency ablation treatment with needle chosen suitably to tumor size for hepatocellular carcinoma. *Asia-Pacific Organization for cancer prevention regional conference (APOCP)*. Hanoi, 2 - 3<sup>rd</sup> Nov, 2014. Oral presentation.
6. Dao Viet Hang. Assessment of percutaneous radiofrequency ablation treatment with Soloist and LeVeen needles for hepatocellular carcinoma. *24<sup>th</sup> Conference of APASL (Asian Pacific Association for the Study of Liver)*. Istanbul, 12 - 15<sup>th</sup> March, 2015. Oral presentation.

7. Hang Dao. The efficacy of percutaneous radiofrequency ablation in treatment of small hepatocellular carcinoma tumors less than 3cm. *International Digestive Disease Forum 2015*. Hong Kong 6 - 7<sup>th</sup> June, 2015. Poster presentation.
8. Hang V Dao, Dao Long. Assessment of percutaneous radiofrequency ablation treatment with Soloist and LeVeen needles for hepatocellular carcinoma patients in Bach Mai hospital, Hanoi. 9<sup>th</sup> *International Liver Cancer Association (ILCA)*. Paris 4 - 6<sup>th</sup> Sep, 2015. Poster presentation.
9. D.V.Hang, L.T.M.Diep, D.V.Long. The long term survival of hepatocellular carcinoma patients treated by radiofrequency ablation. *International Digestive Disease Forum 2016*. Hong Kong 4 - 5<sup>th</sup> June, 2016. Poster presentation.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. GLOBOCAN 2012 [online] Available at, [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx) [Accessed 27th July 2015]
2. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases (2011). Management of hepatocellular carcinoma, an update. *Hepatology*, 53(3), 1020 -2
3. European Association for Study of Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (2012). EASL- EORTC clinical practice guidelines, management of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer*, 48(5), 599 - 641
4. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M et al (2013). Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 59(2), 300 - 7
5. Đào Văn Long (2009). Đánh giá kết quả điều trị ung thư gan bằng phương pháp đốt nhiệt sóng cao tần. *Báo cáo kết quả nghiên cứu đề tài cấp bộ*. Bộ Y tế. Hà Nội, năm 2009.
6. Nguyễn Tiến Thịnh (2012). *Nghiên cứu hiệu quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp tắc mạch hóa dầu đơn thuần và tắc mạch hóa dầu kết hợp đốt nhiệt sóng cao tần*, Luận án tiến sỹ, Viện nghiên cứu Khoa học Y dược lâm sàng 108.
7. Parkin DM (2001). Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol*, 2, 533 - 43.
8. Bosch FX, Ribes J, Diaz M et al (2004). Primary liver cancer, worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*, 127 (5 Suppl 1), S5 - 16.
9. Parkin DM (2002). Cancer incidence in five continents. *IARC scientific publications volume VIII*, No.155. Lyon, IARC Press.

10. Chang MH, Chen CJ, Lai MS et al (1997). Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hematoma Study Group. *N Engl J Med*, 336, 1855-9.
11. Yeung YP, Lo CM, Liu CL et al (2005). Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*, 100 (9), 1995 - 2004.
12. Nguyễn Bá Đức (2006). Nghiên cứu dịch tễ học, chẩn đoán, điều trị, phòng chống một số bệnh ung thư ở Việt Nam ( vú, gan, dạ dày, phổi, máu). *Báo cáo tổng kết khoa học kỹ thuật đề tài cấp nhà nước*. Bệnh viện K.
13. Vuong DA, Velasco-Garrido M, Lai TD et al (2010). Temporal trends of cancer incidence in Vietnam, 1993 - 2007. *Asian Pac J Cancer Prev*, 11(3), 739 - 45.
14. Nguyen VT, Mclaws ML, Dore GJ (2007). Highly endemic hepatitis B infection in rural Vietnam. *J Gastroenterol Hepatol*, 22, 2093 - 100.
15. Duong TH, Nguyen PH, Henley K et al (2009). Risk factors for hepatitis B infection in rural Vietnam. *Asian Pac J Cancer Prev*, 10, 97 - 102.
16. Ngoan Le T, Lua N T, Hang LT (2007). Cancer mortality pattern in Vietnam. *Asian Pac J Cancer Prev*, 8(4): 535 - 8.
17. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I et al (2004). Hepatocellular carcinoma in cirrhosis, incidence and risk factors. *Gastroenterology*, 127 Suppl 1, S35 - S50.
18. WHO (2012). Department of Communicable Diseases, Surveillance and Response, WHO. Hepatitis B, 2002.
19. Michhielsen PP, Francque SM, van Dongen JL (2005). Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol*, 3, 27.

20. Beasley RP (1988). Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 61, 1942 - 56.
21. Bonilla Guerrero R, Roberts LR (2005). The role of hepatitis B virus integrations in the pathogenesis of human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 42, 760 - 77.
22. Kremsdorf D, Soussan P, Paterlini-Brechot P et al (2006). Hepatitis virus-related hepatocellular carcinoma, paradigms for viral-related human carcinogenesis. *Oncogene*, 25, 3823 - 33.
23. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR et al (2009). Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology*, 136, 138 - 48.
24. Roebuck BD, Liu YL, Rogers AE et al (1991). Protection against aflatoxin B1-induced hepatocarcinogenesis in F344 rats by 5-(2-pyrazinyl)-4-methyl-1,2-dithiole-3-thione (oltipraz), predictive role for short-term molecular dosimetry. *Cancer Res*, 51(20), 5501 - 6.
25. Kensler TW, Egner PA, Davidson NE et al (1986). Modulation of aflatoxin metabolism, aflatoxin-N7-guanine formation and hepatic tumorigenesis in rats fed ethoxyquin, role of induction of glutathione S-transferases. *Cancer Res*, 46(8), 3924 - 31.
26. IARC (WHO) (2012). A review of human carcinogens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 100, 377 - 503
27. Testino G, Leone S, Borro P (2014). Alcohol and hepatocellular carcinoma, A review and a point of view. *World J Gastroenterol*, 20(43), 15943 - 54.
28. Sun CA, Wu DM, Lin CC et al (2003). Incidence and cofactors of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma, a prospective study of 12,008 men in Taiwan. *Am J Epidemiol*, 157, 674 - 82.

29. W.Y.Lau (2008). Hepatocellular carcinoma. World Scientific. Chapter 7. Tumor markers.
30. Bandar Al Knawy (2009). Hepatocellular carcinoma - A practical approach. Informa UK Ltd. Chapter 3. HCC Screening and Surveillance.
31. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R et al (2010). Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int*, 4(2), 439 -74
32. Colli A, Fraquelli M, Casazza G et al (2006). Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol*, 101: 513 - 23.
33. Rode A, Bancel B, Douek P et al (2001). Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *J Comput Assist Tomogr*, 25: 327 - 36.
34. De Ledinghen V, Laharie D, Lecesne R et al (2002). Detection of nodules in liver cirrhosis: spiral computed tomography or magnetic resonance imaging? A prospective study of 88 nodules in 34 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 14: 159 - 65.
35. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C et al (2003). Barcelona Clinic Liver Cancer Group. MRI angiography superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology*, 38: 1034 - 42.
36. Valls C, Cos M, Figueras J et al (2004). Pretransplantation diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: value of dual-phase helical CT. *AJR Am J Roentgenol*, 182: 1011 - 7.

37. Ronzoni A, Artioli D, Scardina R et al (2007). Role of MDCT in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis undergoing orthotopic liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol*, 189: 792 - 8.
38. Kudo M, Izumi N, Kokudo N et al (2011). Management of hepatocellular carcinoma in Japan, Consensus-Based Clinical Practice Guidelines proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 updated version. *Dig Dis*, 29(3), 339 -64.
39. Nakayama A, Imamura H, Matsuyama Y et al (2001). Value of lipiodol computed tomography and digital subtraction angiography in the era of helical biphasic computed tomography as preoperative assessment of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*, 234: 56 - 62.
40. W.Y.Lau (2008). Hepatocellular carcinoma. World Scientific. Chapter 8. Imaging.
41. Đào Văn Long, Phạm Thị Thu Hồ, Nguyễn Khánh Trạch, Trần Văn Hợp (1993). Kết quả chẩn đoán tế bào học và mô bệnh học đối với ung thư gan từ các mẫu bệnh phẩm thu được bằng chọc hút kim nhỏ dưới hướng dẫn của siêu âm. *Y học Việt nam*, Chuyên đề bệnh ung thư, 177, 77- 82.
42. Forner A, Vilana R, Ayso C et al (2008). Diagnosis of hepatic nodules 20mm or smaller in cirrhosis, prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 42, 27 - 34.
43. Bộ y tế (2012). *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư tế bào gan nguyên phát*. Hà Nội, năm 2012.
44. Yau T, Tang VY, Yao TJ et al (2014). Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 146(7) 1691 - 700.



45. Mansour A, Walson W, Shayani V et al (1997). Abdominal operations in patients with cirrhosis, still a major surgical challenge. *Surgery* 122, 730 - 5.
46. Llovet JM, Schwatz M, Mazzaferro V (2005). Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*, 25, 181 - 200.
47. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S et al (2000). Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s, an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg*, 191, 38 - 46.
48. Lang H, Sotiropoulos GC, Domland M et al (2005). Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *Br J Surg*, 92, 198 - 202.
49. Poon RT, Fan ST, Lo CM et al (2002). Extended hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis, is it justified? *Ann Surg*, 236, 602 - 11.
50. Llovet JM, Bruix J (2008). Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol*, 48, S 20 - 37.
51. Lê Văn Thành (2012). *Nghiên cứu chỉ định và kết quả phẫu thuật cắt gan kết hợp phương pháp Tôn Thất Tùng và Lortat-Jacob trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan*, Luận án tiến sĩ y học, Viện Nghiên cứu khoa học y dược lâm sàng 108.
52. Huỳnh Thị Nhung (2015). *BN ung thư biểu mô tế bào gan điều trị bằng phẫu thuật có tiêm cồn vào diện cắt, Thời gian sống thêm 3 năm và một số yếu tố ảnh hưởng*. Hội nghị khoa học Nghiên cứu sinh. Trường Đại học Y Hà Nội ngày 11-12/11/2015.
53. ELTR - European Liver Transplant Registry [online] Available at, [www.eltr.org](http://www.eltr.org) 2011 [Accessed 27th July 2015]

54. Đặng Kim Khuê (2015). Đánh giá kết quả ghép gan trên người lớn tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. *Hội nghị khoa học thường niên lần thứ IV*. Tổng hội y học Việt Nam. Hà Nội, ngày 27/11/2015.
55. Pierre Alain Clavien (2010). *Malignant Liver tumors Current and emerging therapies*. Wiley Blackwell. 3rd edition. Chapter 22. Ethanol and Other percutaneous injection modalities in the treatment of liver tumors.
56. Mai Hồng Bằng (1995). *Nghiên cứu điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp tiêm ethanol qua da vào khối u gan dưới sự hướng dẫn của siêu âm*, Luận án phó tiến sỹ khoa học Y Dược, Học Viện Quân y, Bộ quốc phòng.
57. Mai Hồng Bằng (2005). Ứng dụng tiến bộ khoa học kỹ thuật nâng cao khả năng chẩn đoán, chẩn đoán sớm và áp dụng một số phương pháp thích hợp điều trị ung thư biểu mô tế bào gan. *Báo cáo nghiệm thu đề tài nghiên cứu khoa học*. Viện nghiên cứu khoa học Y-Dược lâm sàng 108.
58. Ohnishi K, Yoshioka H, Ito S et al (1998). Prospective randomized controlled trial comparing percutaneous acetic acid injection and percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 27, 67 - 72.
59. Schoppmeyer K, Weis S, Mossner J et al (2009). Percutaneous ethanol injection or percutaneous acetic acid injection for early hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, CD006745
60. Liang P, Dong B, Yu X et al (2005). Prognostic factors for survival in patients with hepatocellular carcinoma after percutaneous microwave ablation. *Radiology*, 235, 299 - 307.
61. Wang C, Wang H, Yang W et al (2015). Multicentre randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 61(5), 1579 - 90.

62. Pierre Alain Clavien (2010). *Malignant Liver tumors Current and emerging therapies*. Wiley Blackwell. 3rd edition. Chapter 21. Thermal ablation of liver tumors by radiofrequency, microwave and laser therapy.
63. Llovet JM, Real MI, Montana X et al (2002). Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma, a randomized controlled trial. *Lancet*, 1, 1734 - 9.
64. Llovet JM, Bruix J (2003). Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma, chemoembolization improves survival. *Hepatology*, 1, 429 - 42.
65. Valera M, Real MI, Burrel M et al (2007). Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads, efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol*, 46, 474 - 81.
66. Thái Doãn Kỳ, Mai Hồng Bằng, Nguyễn Tiên Thịnh và cs (2015). Kết quả sống thêm lâu dài của BN ung thư biểu mô tế bào gan được điều trị bằng phương pháp hóa tắc mạch với hạt vi cầu tải hóa chất. *Hội nghị tiêu hóa toàn quốc*. Vinh ngày 13-14/11/2015.
67. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF et al (2010). Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres; a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology*, 138, 52 - 64.
68. Hilgard P, Hamani M, Fouly AE et al (2010). Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma, European experience on safety and long-term survival. *Hepatology*, 52, 1741 - 9.
69. Sangro B, Bilbao JI et al, Inarrairaegui M (2009). Treatment of hepatocellular carcinoma by radioembolization using 90Y microspheres. *Dig Dis*, 27, 164 - 9.

70. Taiwan Liver Cancer Association [online] Available at [http://www.tlcaweb.org.tw/DB/Upload/News\\_2015491130449728.pdf](http://www.tlcaweb.org.tw/DB/Upload/News_2015491130449728.pdf) [Accessed 20th June 2016].
71. Chiba T, Tokuuye K, Matsuzaki K et al (2005). Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a retrospective review of 162 patients. *Clin Cancer Res*, 11: 3799 - 805.
72. Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K et al (2009). Proton-beam therapy for hepatocellular carcinoma associated with portal vein tumor thrombosis. *Strahlenther Onkol*, 185: 782 - 8.
73. Piere Alain Clavien (2009). *Malignant Liver Tumors, Current and emerging therapies*. Wiley Blackwell. 3<sup>rd</sup> edition. Singapore. Chapter 32. Novel therapies targeted at signal transduction in liver tumors.
74. Chen J, Gao J (2014). Advances in the study of molecularly targeted agents to treat hepatocellular carcinoma. *Drug Discov Ther*, 8(4), 154 - 64.
75. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al (2008). SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 359, 378 - 90.
76. Cheng AL, Kang YK, Chen Z et al (2009). Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma, a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*, 10, 25 - 34.
77. Lee M Ellis, Steven A Curley, Kenneth K Tanabe (2004). *Radiofrequency ablation for cancer Current indications, techniques and outcomes*. Springer. 1st edition. Chapter 1. Radiofrequency tissue ablation, principles and techniques.
78. Lee M Ellis, Steven A Curley, Kenneth K Tanabe (2004). *Radiofrequency ablation for cancer Current indications, techniques and outcomes*. Springer. 1st edition. Chapter 6. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma.

79. Cosman ER, Nashold BS, Ovelman-Levitt J (1984). Theoretical aspects of radiofrequency lesions in the dorsal root entry zone. *Neurosurgery*, 15, 945 - 50.
80. Seegenschmiedt MH, Brady LW, Sauer R (1990). Interstitial thermoradiotherapy, review on technical and clinical aspects. *Am J Clin Oncol*, 13, 352 - 63.
81. Trembley BS, Ryan TP, Strohbehn JW (1992). Interstitial hyperthermia, physics, biology, and clinical aspects. In, Urano M, Douple E, *Hyperthermia and Oncology*, vol 3. Utrecht, VSP, 11 - 98.
82. Larson TR, Bostwick DG, Corcia A (1996). Temperature-correlated histopathologic changes following microwave thermoablation of obstructive tissue in patients with benign prostatic hyperplasia. *Urology*, 47, 463 - 9.
83. Goldberg SN, Hahn F, Tanabe KK et al (1998). Percutaneous radiofrequency tissue ablation, does perfusion-mediated cooling limit coagulation necrosis? *J Vasc Intervent Radiol*, 9, 101-11.
84. Goldberg SN, Gazelle GS, Comptom CC et al (2000). Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation, radiologic-pathologic correlation. *Cancer*, 88, 2452 - 63.
85. De Baere T, Bessoud B, Dromain C et al (2002). Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors during temporary venous occlusion. *AJR*, 178, 53 - 9.
86. Celsion Corporation [online] Available at, [http://celsion.com/docs/pipeline\\_liver\\_cancer](http://celsion.com/docs/pipeline_liver_cancer) [Accessed 20th June 2016]
87. Brian I.Carr (2010). *Hepatocellular carcinoma diagnosis and treatment*. 2<sup>nd</sup> edition. New York, Humana Press. Chapter 16. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma.

88. Rhim H, Lim HK, Kim Y et al (2008). Radiofrequency ablation of hepatic tumors: Lessons learned from 3000 procedures. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 23: 1492 - 500.
89. Koda M, Ueki M, Maeda N et al (2003). Diaphragmatic perforation and hernia after hepatic radiofrequency ablation. *AJR Am J Roentgenol*, 180, 1561 - 2.
90. Rhim H (2005). Complications of radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *Abdom Imaging*, 30, 409 - 18.
91. Hinshaw JL, Laeseke PF, Winter TC III et al (2006). Radiofrequency ablation of peripheral liver tumors, intraperitoneal 5% dextrose in water decreases postprocedural pain. *AJR Am J Roentgenol*, 186, S306 - 10.
92. Park SY, Tak WY, Jeon SW et al (2010). The efficacy of intraperitoneal saline infusion of percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol*, 74, 536 - 40.
93. Song I, Rhim H, Lim HK et al (2009). Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma abutting the diaphragm and gastrointestinal tracts with the use of artificial ascite, safety and technical efficacy in 143 patients. *Eur J Radiol*, 19, 2630 - 40.
94. Kondo Y, Yoshida H, Shiina S et al (2006). Artificial ascites technique for percutaneous radiofrequency ablation of liver cancer adjacent to the gastrointestinal tract. *Br J Surg*, 93, 1277 - 82.
95. Crocetti L, de Baere T, Lencioni R (2010). Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 33, 11 - 7.
96. Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF et al (2005). Image-guided tumor ablation, standardization of terminology and reporting criteria. *Radiology*, 235, 728 - 39.

97. Omary RA, Bettmann MA, Cardella JF et al (2003). Quality improvement guidelines for the reporting and archiving of interventional radiology procedures. *J Vasc Interv Radiol*, 14, S293 - 5.
98. Mulier S, Mulier P, Ni Y et al (2002). Complications of radiofrequency coagulation of liver tumors. *Br J Surg*, 89, 1206 - 22.
99. De Baere T, Risse O, Kuoch V et al (2003). Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumours. *Am J Roentgenol*, 181, 695 - 700.
100. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF et al (2003). Treatment of focal liver tumors with percutaneous radiofrequency ablation, complications encountered in a multicenter study. *Radiology*, 26, 441 - 51.
101. Kasugai H, Osaki Y, Oka Hiroko et al (2007). Severe complications of radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma, an analysis on 3891 ablations in 2614 patients. *Oncology*, 72 (Suppl 1), 72 - 5.
102. Koda M, Murawaki Y, Hirooka Y et al (2012). Complications of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in a multicenter study, An analysis of 16346 treated nodules in 13283 patients. *Hepatol Res*, 42(11), 1058 - 64.
103. Lưu Minh Diệp, Đào Văn Long, Trần Minh Phương (2007). Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, alphafetoprotein và hình ảnh ung thư biểu mô tế bào gan sau điều trị bằng nhiệt tần số radio. *TCNCYH Phụ truong*, 53(5), 23 - 8.
104. Goldberg SN, Gazelle GS, Compton CC et al (2000). Treatment of intrahepatic malignancy with radiofrequency ablation, radiologic-pathologic correlation. *Cancer*, 88, 2452 - 68.
105. Dromain C, de Baere T, Elias D et al (2002). Hepatic tumors treated with percutaneous radio-frequency ablation, CT and MR imaging follow-up. *Radiology*, 223, 255 - 62.

106. Kyung Won Kim, Jeong Min Lee, Byung Ihn Choi (2011). Assessment of the treatment response of HCC. *Abdom Imaging*, 36, 300 - 14.
107. Gervais DA, Kalva S, Thabet A (2009). Percutaneous image-guided therapy of intra-abdominal malignancy, imaging evaluation of treatment response. *Abdom Imaging*, 34, 593 - 609.
108. Chopra S, Dodd GD III, Chintapalli KN et al (2001). Tumor recurrence after radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors, spectrum of findings on dual-phase contrast-enhanced CT. *AJR Am J Roentgenol*, 177, 381 - 7.
109. Assumpcao L, Choti M, Pawlik TM (2009). Functional MR imaging as a new paradigm for image guidance. *Abdom Imaging*, 34, 675 - 85.
110. McGahan JP, Browning PD, Brock JM et al (1990). Hepatic ablation using radiofrequency electrocautery. *Invest Radiol*, 25, 267 - 70.
111. Rossi S, Fornari F, Pathies C et al (1990). Thermal lesions induced by 480 KHz localized current field in guinea pig and pig liver. *Tumori*, 76, 54 - 7.
112. Takahashi S, Kudo M, Chung H et al (2007). Initial treatment response is essential to improve survival in patients with hepatocellular carcinoma who underwent curative radiofrequency ablation therapy. *Oncology*, 72S, 98 - 103.
113. Liu CH, Arellano RS, Upport RN et al (2010). Radiofrequency ablation of hepatic tumors, effect of post-ablation margin on local tumor progression. *Eur Radiol*, 20, 877 - 85.
114. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L et al (2005). Early-stage hepatocellular carcinoma in cirrhosis, long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology*, 234, 961 - 6.



115. Omata M, Tateishi R, Yoshida H et al (2004). Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods, ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. *Gastroenterology*, 127, S159 - S166.
116. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M et al (2008). Sustained complete response and complication rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis, is resection still the treatment of choice? *Hepatology*, 47, 82 - 9.
117. Sala M, Llovet JM, Vilana R et al (2004). Barcelona Clinic Liver Cancer Group. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 40, 1352 - 60.
118. Weis S, Franke A, Mossner J et al (2013). Radiofrequency (thermal) ablation versus no intervention or other interventions for hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 12, CD003046.
119. Lin SM, Lin CC, Chen WT et al (2007). Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma, a prospective comparison of four radiofrequency devices. *J Vasc Interv Radiol*, 18, 1118 - 25.
120. Đỗ Nguyệt Ánh (2005). *Bước đầu đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng đốt sóng cao tần ( RF) tại khoa tiêu hóa Bệnh viện Bạch Mai*, Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
121. Trần Nhựt Thị Ánh Phương, Lê Thành Lý, Nguyễn Đình Song Huy và cs (2015). Hiệu quả của đốt nhiệt sóng cao tần trên ung thư biểu mô tế bào gan đáp ứng không hoàn toàn với thuyên tắc hóa trị qua động mạch. *Hội nghị Hội Khoa học tiêu hóa Việt Nam*. Vinh, ngày 13 - 14/11/2015.

122. Lê Thị My (2014). *Nghiên cứu hiệu quả bước đầu điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng đốt sóng cao tần tại khoa chẩn đoán hình ảnh bệnh viện Bạch Mai*, Luận văn bác sỹ nội trú, Bệnh viện Bạch Mai.
123. Vương Thu Hà (2015). *Nghiên cứu hiệu quả bước đầu điều trị ung thư biểu mô tế bào gan kích thước trên 3cm bằng phương pháp nút mạch hóa chất kết hợp đốt sóng cao tần*, Luận văn bác sỹ nội trú, Trường Đại học Y Hà Nội.
124. Cabassa P, Donato F, Simeone F et al (2006). Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma, long-term experience with expandable needle electrodes. *AJR Am J Roentgenol*, 186 (5 Suppl), S316 - 21.
125. CPMC [online] Available at, <http://www.cpmc.org/advanced/liver/patients/topics/tranliv-radioablation-profile.html> [Accessed 27th July 2015].
126. Agnello F, Salvaggio G, Cabibbo G et al (2013). Imaging appearance of treated hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*, 5(8): 417 - 24.
127. Joe West, Guruprasad P. Aithal (2014). Epidemiology of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *GI Epidemiology Diseases and Clinical Methodology*. Wiley Blackwell. 2<sup>nd</sup> edition.
128. Lee WC, Jeng LB, Chen MF et al (2000). Hepatectomy for hepatitis B, hepatitis C and dual hepatitis B- and C-related hepatocellular carcinoma in Taiwan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 7, 265 - 9.
129. Trần Văn Hợp, Đào Văn Long, Hà Văn Mạo và cộng sự (2000). Kết quả chẩn đoán tế bào học ung thư biểu mô gan bằng chọc hút kim nhỏ có hướng dẫn của siêu âm trong 10 năm (1990 - 1999). *Thông tin y dược, số chuyên đề gan mật*, 80 - 83.
130. Nguyen Dinh Tung (2010). Cancer incidence in the population of Thua Thien Hue province, Vietnam, 2001-2009. *Journal of Science*, Hue University, 61.

131. Sherman M (2005). Hepatocellular carcinoma, epidemiology, risk factors and screening. *Semin Liver Dis*, 25, 143 - 54.
132. El-Serag HB, Rudolph KL (2007). Hepatocellular carcinoma, epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*, 132, 2557 - 76.
133. Thái Doãn Kỳ (2015). *Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp tắc mạch hóa dầu sử dụng hạt vi cầu Dc Beads*. Viện nghiên cứu khoa học y dược lâm sàng 108.
134. Yu MW, Chen CJ (1993). Elevated serum testosterone levels and risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*, 53, 790 - 4.
135. Yu MW, Yang YC, Yang SY et al (2001). Hormonal markers and hepatitis B virus - related hepatocellular carcinoma risk, a nested case - control study among men. *J Natl Cancer Inst*, 93, 1644 - 51.
136. Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y et al (2010). Etiology of liver cirrhosis in Japan, a nationwide survey. *J Gastroenterol*, 45, 86 - 94.
137. Tokushige K, Hashimoto E, Horie Y et al (2011). Hepatocellular carcinoma in Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease and chronic liver disease of unknown etiology, report of the nationwide survey. *J Gastroenterol*, 46(10), 1230 - 7.
138. Shiina S, Tateishi R, Arano T et al (2012). Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma, 10-year outcome and prognostic factors. *Am J Gastroenterol*, 107(4), 569 - 77.
139. Rossi S, Ravetta V, Rosa L et al (2011). Repeated radiofrequency ablation for management of patients with cirrhosis with small hepatocellular carcinomas, a long-term cohort study. *Hepatology*, 53(1), 136 - 47.

140. Kim YK, Kim CS, Chung GH et al (2006). Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma in patients with decompensated cirrhosis, evaluation of therapeutic efficacy and safety. *AJR Am J Roentgenol*, 186 (5 Suppl), S261 - 8.
141. Hoàng Thị Quyên (2012). *Khảo sát nồng độ alpha-fetoprotein và một số chỉ số hóa sinh ở BN ung thư biểu mô tế bào gan tại bệnh viện 103*, Luận văn thạc sỹ dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội.
142. Salhab M, Canelo R (2011). An overview of evidence-based management of hepatocellular carcinoma, a meta-analysis. *J Cancer Res Ther*, 7(4), 463 - 75.
143. Huỳnh Quang Huy (2015). *Nghiên cứu vai trò cộng hưởng từ trong chẩn đoán và đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp nút mạch hóa dầu*, Luận án tiến sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
144. W.Y.Lau (2008). *Hepatocellular carcinoma*. World Scientific. Chapter 8. Imaging.
145. Ebara M, Ohto M, Shinagawa T et al (1986). Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis, a study in 22 patients. *Gastroenterology*, 90, 289 - 98.
146. Kudo M (2007). Review of 4<sup>th</sup> Single Topic Conference on HCC. Hepatocellular carcinoma, international consensus and controversies. *Hepatol Res*, 37, S83 - 7.
147. Kiều Thị Việt Hà (2012). *Nghiên cứu ứng dụng phân loại Barcelona trong ung thư biểu mô tế bào gan tại khoa Tiêu hóa Bệnh viện Bạch Mai*, Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
148. Curley SA, Izzo F et al (2002). Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *Minerva Chir*, 57(2), 165 - 76.

149. Tateishi R, Shiina S, Teratani T et al (2005). Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer*, 103(6), 1201 - 9.
150. Cho YK, Rhim H, Ahn YS et al (2005). Percutaneous radiofrequency ablation therapy of hepatocellular carcinoma using multined expandable electrodes, comparison of subcapsular and nonsubcapsular tumor. *AJR Am J Roentgenol*, 186 (5 Suppl), S269 - 74.
151. Lin SM, Lin CJ, Chung HJ et al (2003). Power rolloff during interactive radiofrequency ablation can enhance necrosis when treating hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*, 180(1), 151 - 7.
152. Wang YB, Chen MH, Yan K et al (2005). Quality of life of primary hepatocellular carcinoma patients after radiofrequency ablation. *Ai Zheng*, 24(7), 827 - 33.
153. Wang NY, Wang C, Li W et al (2014). Prognostic value of serum AFP, AFP-L3 and GP73 in monitoring short-term treatment response and recurrence of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15(4), 1539 - 44.
154. Solmi L, Nigro G, Roda E (2006). Therapeutic effectiveness of echo-guided percutaneous radiofrequency ablation therapy with a LeVein needle electrode in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 12(7), 1098 - 104.
155. Shibata T, Maetani Y, Isoda H et al (2006). Radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma, prospective comparison of internally cooled electrode and expandable electrode. *Radiology*, 238, 346 - 53.
156. Forner A, Ayuso C, Valera M et al (2009). Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma, are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer*, 115(3), 616 - 23.

157. Guglielmi A, Ruzzenente A, Pachera S et al (2008). Comparison of seven staging systems in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in a cohort of patients who underwent radiofrequency ablation with complete response. *Am J Gastroenterol*, 103(3), 597 - 604.
158. Lu DS, Yu NC, Raman SS et al (2005). Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology*, 41(5), 1130 - 7.
159. Morimoto M, Numata K, Sugimori K et al (2007). Successful initial ablation therapy contributes to survival in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*, 13(7), 1003 - 9.
160. Tiong L, Maddern G J (2011). Systematic review and meta-analysis of survival and disease recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*, 98(9), 1210 - 24.
161. Curley SA, Izzo F, Ellis LM et al (2000). Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surg*, 232(3), 381 - 91.
162. Guglielmi A, Ruzzenente A, Sandri M et al (2007). Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients, prognostic factors for survival. *J Gastrointest Surg*, 11(2), 143 - 9.
163. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L et al (2005). Early-stage hepatocellular carcinoma in cirrhosis, long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology*, 234, 961 - 6.
164. Tateisi R, Shiina S, Akahane M et al (2013). Frequency, risk factors and survival associated with an intrasubsegmental recurrence after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *PloS One*, 8(4), e59040.

165. N’Kontchou G, Mahamoudi A, Aout M et al (2009). Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma, long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis. *Hepatology*, 50(5), 1475 - 83.
166. Hori T, Nagata K, Hasuike S et al (2003). Risk factors for local recurrence of hepatocellular carcinoma after a single session of percutaneous radiofrequency ablation. *J Gastroenterol*, 38, 977 - 81.
167. Kim YS, Rhim H, Cho OK et al (2006). Intrahepatic recurrence after percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma, Analysis of the pattern and risk factors. *Eur J Radiol*, 59(3), 432 - 41.
168. Yao FY, Hirose R, LaBerge JM et al (2005). A prospective study on downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Liver Transpl*, 11, 1505 - 14.
169. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S et al (2004). Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation, a prospective study. *Ann Surg*, 240(5), 900 - 9.
170. Lee S, Rhim H, Kim YS et al (2008). Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinomas, factors related to intraprocedural and postprocedural pain. *Am J Roentgenol*, 192, 1064 - 70.
171. Nakamura S, Nouse K, Onishi H et al (2014). Prevention of vagotonia and pain during radiofrequency ablation of liver tumors. *Hepatol Res*, 44(13), 1367 - 70.
172. Goto E, Tateishi R, Shiina S et al (2010). Hemorrhagic complications of percutaneous radiofrequency ablation for liver tumors. *J Clin Gastroenterol*, 44, 374 - 80.
173. Stigliano R, Marrell L, Yu D (2007). Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC. *Cancer Treat Rev*. 33(5), 437 - 47.

174. Imamura J, Tateishi R, Shiina S et al (2008). Neoplastic seeding after radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*, 103, 3057 - 62.
175. Jaskolka JD, Asch MR, Kachura JR et al (2005). Needle tract seeding after radiofrequency ablation for hepatic tumors. *J Vasc Interv Radiol*, 16(4): 485 - 91.
176. Uehara T, Hirooka M, Ishida K et al (2007). Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma with artificial induced pleural effusion and ascites. *J Gastroenterol*, 42(4), 306 - 11.
177. Choi D, Lim HK, Kim MJ et al (2004). Therapeutic efficacy and safety of percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma abutting the gastrointestinal tract. *AJR Am J Roentgenol*, 183(5), 1417 - 24.
178. Koda M, Ueki M, Maeda Y et al (2004). Percutaneous sonographically guided radiofrequency ablation with artificial pleural effusion for hepatocellular carcinoma located under the diaphragm. *AJR Am J Roentgenol*, 183(3), 583 - 8.
179. Laeseke PF, Sampson LA, Brace CL et al (2006). Unintended thermal injuries from radiofrequency ablation, protection with 5% dextrose in water. *AJR Am J Roentgenol*, 186 (5 Suppl), S249 - 54.
180. Kondo Y, Yoshida H, Tateishi R et al (2008). Percutaneous radiofrequency ablation of liver cancer in the hepatic dome using the intrapleural fluid infusion technique. *Br J Surg*, 95(8), 996 - 1004.
181. Nishimura M, Nouse K, Kariyama K et al (2012). Safety and efficacy of radiofrequency ablation with artificial ascites for hepatocellular carcinoma. *Acta Med Okayama*, 66(3), 279 - 84.



182. Rhim H, Yoon KH, Lee JM et al (2003). Major complications after radio-frequency thermal ablation of hepatic tumors: spectrum of imaging findings. *Radiographics*, 23(1): 123 - 34
  183. Duffy JP, Vardanian A, Benjamin E et al (2007). Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded, a 22-year experience with 467 patients at UCLA. *Ann Surg*, 246, 502 - 9.
  184. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C et al (2011). Milan criteria in liver transplantation for HCC, an evidence-based analysis on 15 years of experience. *Liver Transpl*, 17, S44 - 57.
  185. Sun CA, Wu DM, Lin CC et al (2003). Incidence and cofactors of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma, a prospective study of 12,008 men in Taiwan. *Am J Epidemiol*, 157, 674 - 82.
  186. Yao FY, Ferrell L, Bass NM et al (2001). Liver transplantation for hepatocellular carcinoma, expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*, 33, 1394 - 403.
- .

**PHỤ LỤC**  
**PHỤ LỤC 1 - BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU**

**1. Hành chính:**

Họ và tên: \_\_\_\_\_ Tuổi: \_\_\_\_\_ Giới: \_\_\_\_\_ Nghề: \_\_\_\_\_

Địa chỉ: \_\_\_\_\_

Địa chỉ liên lạc: \_\_\_\_\_

Điện thoại: \_\_\_\_\_

Lần điều trị thứ: \_\_\_\_\_

<b>Lần</b>	<b>Thời gian</b>	<b>Phương pháp điều trị</b>	<b>Mã bệnh án</b>

**2. Bệnh sử:**

**3. Tiền sử:** Nghiện rượu

Viêm gan B  - Định lượng HBV DNA

- Điều trị thuốc:

Viêm gan C  - Định lượng HCV RNA

- Điều trị thuốc:

Khác

#### 4. Khám lâm sàng:

Cân nặng/chiều cao:

BMI:

Gãy sút cân:      kg/      tháng

Đau HSP (đánh giá trên thang điểm VAS)

Phù                       Sao mạch       Cứng mạc vàng     

Cổ trướng               Vừa               Nhiều               ít     

Tuần hoàn bàng hệ

Gan to                       Cứng               Chắc               Lách to     

#### 5. Xét nghiệm:

Hồng cầu:

Hb:

Ht:

Bạch cầu:

Bạch cầu đa nhân trung tính:

Tiểu cầu:

Tỉ lệ prothrombin:

INR

Bilirubin toàn phần:

Bilirubin trực tiếp:

Albumin:      ALT:

AST:      LDH:      GGT:

AFP:

Ure:              Creatinin

Marker viêm gan:

HBsAg

Anti HCV

Định lượng VR nếu có:

Các xét nghiệm khác:

Đánh giá Child Pugh:

Soi dạ dày:

#### 6. Siêu âm

Số khối:.....

Khối thứ	Vị trí	Kích thước	Echo	Phổ Doppler

Tĩnh mạch cửa:

cm.

Huyết khối:

Đảo chiều  Lách to





**Xét nghiệm trước và sau điều trị:**

Chỉ số	ALT		AST		Bilirubin		PT		Albumin		AFP	
	T	S	T	S	T	S	T	S	T	S	T	S
<b>Lần 1</b>												
<b>Lần 2</b>												
<b>Lần 3</b>												
<b>Lần 4</b>												
<b>Lần 5</b>												
<b>Lần 6</b>												
<b>Lần 7</b>												

**Thay đổi khối u trên siêu âm Doppler sau điều trị:**

Siêu âm	Kích thước u	Echo	Mạch u (nhiều, vừa,ít)	Xung động mạch	Huyết khối TMC	Xuất hiện u mới.	Tái phát
Trước đốt							
Sau 1 ngày							
Sau 1 tháng							
Sau 3 tháng							
Sau 6 tháng							
Sau 9 tháng							
Sau 12 tháng							
Sau 18 tháng							
Sau 24 tháng							

### Thay đổi khối u trên CLVT

CLVT	KT u	Số khối	Tỉ trọng	Ngâm thuốc	mRECIST			
					0	1	2	3
Trước ĐT								
Sau điều trị					0	1	2	3
1 tháng								
3 tháng								
6 tháng								
9 tháng								
12 tháng								
18 tháng								
24 tháng								
36 tháng								

### Các hình ảnh khác trên CLVT

CLVT	Xuất hiện u mới (vị trí, kích thước)	Di căn (vị trí)	Các hình ảnh khác
Sau 1 tháng			
Sau 3 tháng			
Sau 6 tháng			
Sau 9 tháng			
Sau 12 tháng			
Sau 18 tháng			
Sau 24 tháng			
Sau 36 tháng			

## **PHỤ LỤC 2 - QUI TRÌNH THỰC HÀNH**

### **Hướng dẫn việc tuyển chọn đối tượng tham gia nghiên cứu**

-----

**Tên đề tài:** Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng đốt nhiệt sóng cao tần với các loại kim được lựa chọn theo kích thước khối u

**Người soạn thảo:** Bác sỹ Đào Việt Hằng – Bộ môn Nội tổng hợp Trường Đại Học Y Hà Nội

#### **MỤC ĐÍCH:**

Mục đích của Quy trình thực hành chuẩn (SOP) này là hướng dẫn cho các Bác sỹ/ điều dưỡng ở Khoa Tiêu hóa Bệnh viện Bạch Mai trong việc tuyển chọn đối tượng tham gia vào đề tài nghiên cứu.

#### **PHẠM VI ÁP DỤNG**

Các cán bộ tham gia nghiên cứu.

#### **ĐỊNH NGHĨA VÀ CÁC THUẬT NGỮ VIẾT TẮT:**

***Phiếu cung cấp thông tin - Bản thỏa thuận tham gia nghiên cứu:*** Là thỏa thuận tự nguyện của đối tượng đồng ý tham gia vào nghiên cứu sau khi đã được cung cấp đầy đủ thông tin liên quan đến nghiên cứu.

***Các đối tượng tham gia vào nghiên cứu này là*** bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan được điều trị bằng phương pháp đốt sóng cao tần khối u gan.

#### **QUI TRÌNH XEM XÉT**

##### **1. Quy trình tuyển chọn:**

- Thông báo tuyển chọn đối tượng nghiên cứu theo hình thức tờ rơi dán tại các phòng khám ngoại trú của viện, tại khoa Tiêu hóa Bệnh viện Bạch Mai
- Bác sỹ nghiên cứu/ điều dưỡng giới thiệu cho gia đình bệnh nhân: mục đích của nghiên cứu, tại sao đối tượng được chọn vào nghiên cứu; các quyền lợi



của đối tượng, nghĩa vụ của đối tượng. Số lần và thời gian bệnh nhân được Bác sỹ phỏng vấn, khám lâm sàng, xét nghiệm máu, siêu âm ổ bụng.

- Giải thích cho người nhà bệnh nhân mỗi lần khám lại định kỳ, mỗi lần bệnh nhân cần được thăm khám lâm sàng, lấy máu xét nghiệm (2ml) và chụp cắt lớp vi tính ổ bụng để đánh giá hiệu quả điều trị.

- Gia đình sẽ hỏi lại bác sỹ/ điều dưỡng nghiên cứu về những rủi ro có thể xảy ra khi tham gia vào nghiên cứu.

- Gia đình đồng ý và tự nguyện tham gia vào nghiên cứu sẽ ký và ghi ngày tháng năm vào bản đồng thuận tham gia nghiên cứu.

**2. Phiếu cung cấp thông tin và phiếu chấp thuận tự nguyện tham gia nghiên cứu phải đảm bảo tuân thủ theo các qui định hiện hành.**

# **PHỤ LỤC 3 - QUY TRÌNH KỸ THUẬT ĐỐT SÓNG CAO TẦN KHỐI U GAN DƯỚI HƯỚNG DẪN CỦA SIÊU ÂM SỬ DỤNG KIM ĐƠN SOLOIST VÀ KIM CHÙM ĐA CỰC LEEVEN™**

## **I. MỤC ĐÍCH VÀ PHẠM VI ÁP DỤNG**

Nhằm quy định thống nhất các công việc cần thực hiện cho các bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có chỉ định đốt sóng cao tần khối u gan.

Áp dụng đối với tất cả các trường hợp nằm điều trị tại các viện, khoa lâm sàng tại Bệnh viện Bạch Mai.

Kỹ thuật được tiến hành tại Khoa Tiêu hóa – Bệnh viện Bạch Mai

## **II. THUẬT NGỮ VÀ TỪ VIẾT TẮT**

**2.1 Giải thích thuật ngữ:** không

**2.2 Từ viết tắt:**

- BN: bệnh nhân.
- BS: Bác sỹ
- CCD: chống chỉ định
- CTM: công thức máu
- ĐMCB: đông máu cơ bản
- HA: huyết áp
- SA: siêu âm.
- XN: xét nghiệm

## **III. CHỈ ĐỊNH**

Những bệnh nhân đã được chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan có:

- Kích thước khối u  $\leq 3$  cm (bệnh nhân có số khối  $\leq 3$ )
- Hiện tại được mở rộng chỉ định cho u gan  $\leq 5$  cm
- Xơ gan giai đoạn Child Pugh A, B
- Bệnh nhân và gia đình đồng ý điều trị

## **IV. CHỐNG CHỈ ĐỊNH**

- Xơ gan giai đoạn Child-Pugh C
- Có rối loạn đông máu nặng: TC<50.000; PT < 50%
- Di căn nhiều nơi: huyết khối tĩnh mạch cửa, tĩnh mạch trên gan, di căn hạch và các cơ quan khác
- Phụ nữ có thai, bệnh nhân đặt máy tạo nhịp, hoặc mắc các bệnh lý nội khoa nặng (suy thận, suy tim)
- Vị trí khối u gan: Khó quan sát, khó chọn đường chọc kim, hoặc nguy cơ biến chứng (CCĐ tương đối)

## **V. NỘI DUNG QUY TRÌNH**

### **5.1 Chuẩn bị**

#### **5.1.1 Cán bộ chuyên khoa:**

- 02 BS: 01 điều khiển máy siêu âm, 01 thực hiện thủ thuật đốt sóng.
- 01 y tá (điều dưỡng)

#### **5.1.2 Phương tiện**

##### **a. Dụng cụ:**

- Máy siêu âm đầu dò quét thẳng hoặc quét hình quạt
- Máy đốt sóng Boston Scientific RF 3000
- Kim đốt sóng: Kim đơn cực Soloist (dùng cho khối u kích thước 1-2 cm), kim chùm đa cực Leeven<sup>TM</sup> 2.0, 3.0, 4.0, 5.0.
- Bản điện cực Pad Guard: 4 bản
- Monitor theo dõi
- Găng, bông, gạc vô khuẩn
- Các dụng cụ vô khuẩn khác: bơm và kim tiêm, khay men, khay quả đậu, khăn trải có lỗ.

##### **b. Thuốc:**

- Thuốc tiền mê: Midazolam 5mg, Fentanyl 100 mcg
- Thuốc sát khuẩn, thuốc gây tê lidocain 2%

### 5.1.3 Người bệnh:

Giải thích cho người bệnh về phương pháp điều trị, lợi ích cũng như nguy cơ, động viên người bệnh an tâm và hợp tác với thầy thuốc.

### 5.1.4 Hồ sơ bệnh án:

Theo qui định chung, có đủ xét nghiệm máu chảy, máu đông, đông máu cơ bản nằm trong giới hạn bình thường và một số xét nghiệm vi sinh khác.

## 5.2 Sơ đồ quá trình thực hiện

Trách nhiệm	Các bước thực hiện	Mô tả/ Tài liệu liên quan
BS điều trị	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Khám, làm XN cần thiết và ra y lệnh</div>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Khám BN, ra chỉ định phù hợp với chẩn đoán;</li><li>- Chuẩn bị XN cần thiết: CTM, ĐMCB, HIV;</li><li>- Kiểm tra không có chống chỉ định</li><li>- Giải thích BN: mục đích, tai biến của thủ thuật;</li><li>- Ghi chỉ định, đưa y tá buồng bàn giao y tá phòng SA.</li></ul>
Y tá phụ thủ thuật (phòng siêu âm)	<p style="text-align: center;">↓</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Chuẩn bị bệnh nhân, kiểm tra hồ sơ bệnh án, chuẩn bị dụng cụ</div> <p style="text-align: center;">↓</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Kiểm tra đủ XN cần thiết, BN có người nhà đi cùng</li><li>- Hướng dẫn người nhà BN viết cam đoan làm thủ thuật theo mẫu</li><li>- Chuẩn bị dụng cụ: kim đốt sóng, bản điện cực Pad guard, dung dịch sát khuẩn, thuốc tê, cồn tuyệt đối, khăn có lỗ, găng, gạc, khay quả đậu, panh.</li><li>- Chuẩn bị BN: nằm ngửa, hai tay đưa</li></ul>

		<p>lên đầu, bộc lộ bụng;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Đặt đường truyền tĩnh mạch cho bệnh nhân</li> <li>- Mắc monitor theo dõi, dán bản điện cực</li> </ul>
Bác sỹ làm thủ thuật	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Kiểm tra chống chỉ định</div> <p style="text-align: center;">↓</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kiểm tra các xét nghiệm không có chống chỉ định</li> <li>- Trường hợp có chỉ định đột sóng nhưng xét nghiệm tiêu cầu, đông máu cơ bản dưới mức cho phép, phải xin ý kiến ban chủ nhiệm khoa</li> </ul>
BS siêu âm	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Xác định vị trí chọc</div> <p style="text-align: center;">↓</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Xác định vị trí chọc kim, đường vào của kim chọc (đường đi ngắn nhất có qua nhu mô gan lành, không đi qua các mạch máu lớn, túi mật, không bị hơi nhu mô phổi, ruột che lấp không quan sát được kim).</li> <li>- Trong trường hợp khó, cần hội chẩn ban chủ nhiệm khoa xin ý kiến.</li> </ul>
Y tá phụ thủ thuật	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Sát khuẩn, phụ giúp bác sỹ làm thủ thuật</div> <p style="text-align: center;">↓</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sát trùng vị trí chọc kim;</li> <li>- Chuẩn bị dụng cụ, phối hợp phụ theo hướng dẫn của bác sỹ trong quá trình làm thủ thuật;</li> <li>- Bắt đầu tiền mê theo y lệnh của bác sỹ</li> <li>- Quan sát BN trong quá trình làm thủ thuật.</li> </ul>

<p>BS làm thủ thuật</p>	<div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Tiến hành làm thủ thuật</div> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">↓</div> </div>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sát trùng tay, đi găng vô khuẩn, trải khăn vô khuẩn;</li> <li>- Gây tê tại chỗ chọc kim: da, cơ, màng bụng;</li> <li>- Chọc kim đốt sóng qua da, đi vào khối u gan.</li> <li>- Kim chùm: khi kim vào 2/3 khối u, xoay đầu kim</li> <li>- Nối kim vào máy.</li> <li>- Tăng dần cường độ đốt theo từng thuật toán với từng loại kim.</li> <li>- Hết thời gian đốt, với kim chùm, thu đầu kim lại trước khi rút.</li> </ul>
<p>Y tá phụ thủ thuật</p>	<div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Kết thúc thủ thuật</div> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">↓</div> </div>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sát trùng, băng chỗ chọc</li> <li>- Dặn BN nằm bất động tại giường tối thiểu 6 giờ.</li> <li>- Bàn giao hồ lý đưa BN về giường bệnh hoặc y tá đưa đi trong trường hợp BN khoa khác.</li> <li>- Lên bảng theo dõi BN tại khoa</li> </ul>
<p>BS trực, BS điều trị</p>	<div style="text-align: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">Theo dõi sau thủ thuật</div> </div>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Theo dõi mạch, HA, tình trạng bụng của BN trong 24h sau làm thủ thuật;</li> <li>- Phát hiện và xử trí biến chứng, ghi hồ sơ BA.</li> </ul>

### 5.3 Theo dõi và xử trí tai biến

- Chảy máu: cầm máu
- Viêm phúc mạc, thủng tạng rỗng: chuyển ngoại khoa

- Tràn khí màng phổi: chọc hút, dẫn lưu khí và theo dõi
- Tràn dịch màng phổi: chọc hút dẫn lưu nếu cần, theo dõi
- Đau nhiều, sốt: điều trị nội khoa, theo dõi

## **VI. TÀI LIỆU THAM KHẢO:**

1. Bộ Y tế, Quy trình kỹ thuật bệnh viện
2. M. B. Majella Doyle et al. Thermal Ablation of Liver tumors by Radiofrequency, Microwave and Laser therapy. *Malignant Liver Tumors Current and Emerging Therapies* 3<sup>rd</sup> edition. Wiley Blackwell 2010. 244 - 265

## **VII. HỒ SƠ**

<b>STT</b>	<b>Tên hồ sơ lưu</b>	<b>Người lưu</b>	<b>Nơi lưu</b>	<b>Thời gian lưu</b>
1.	Giấy cam đoan đồng ý làm thủ thuật	Y tá phòng siêu âm	Phòng siêu âm	1 năm

## **VIII. PHỤ LỤC**

- Giấy cam đoan đồng ý làm thủ thuật





## PHỤ LỤC 4 - BẢN CUNG CẤP THÔNG TIN CHO ĐỐI TƯỢNG THAM GIA NGHIÊN CỨU

**Tên nghiên cứu:** Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng đốt nhiệt sóng cao tần với các loại kim được lựa chọn theo kích thước khối u

**Mã số đối tượng:**

*Tài liệu này được thông báo đầy đủ đến các đối tượng tham gia nghiên cứu, không có trang hay phần nào trong tài liệu này được bỏ qua. Những nội dung trong tài liệu này được giải thích rõ bằng miệng với các đối tượng tham gia nghiên cứu.*

### **1. Các vấn đề liên quan đến nghiên cứu**

- Mục đích của nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành với hai mục tiêu :

+Xác định hiệu quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng đốt nhiệt sóng cao tần với các loại kim lựa chọn theo kích thước khối u

+Xác định ưu nhược điểm và độ an toàn bằng đốt nhiệt sóng cao tần với các loại kim lựa chọn theo kích thước khối u.

- Khoảng thời gian dự kiến

Từ tháng 10 năm 2011 – tháng 6 năm 2016

- Phương pháp tiến hành :

+ Bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư biểu mô tế bào gan sẽ được lựa chọn tham gia vào nghiên cứu tuân theo các chỉ định và chống chỉ định của phương pháp đốt sóng cao tần.

+ Tùy theo kích thước khối u, loại kim được sử dụng để đốt sóng sẽ là kim đơn cực Soloist 1.0 hoặc kim chùm LeVeen<sup>TM</sup> 2.0, 3.0, 4.0, 5.0.

+ Bệnh nhân được đốt sóng cao tần khối u gan với loại kim được lựa chọn theo kích thước khối u dưới sự hướng dẫn của siêu âm.

+ Sau thủ thuật, bệnh nhân được theo dõi trong thời gian nằm viện để phát hiện các tác dụng phụ không mong muốn hoặc tai biến nếu có.

+ Bệnh nhân được hẹn khám lại và theo dõi định kỳ hàng tháng bao gồm: thăm khám lâm sàng, chụp cắt lớp vi tính đánh giá mức độ đáp ứng điều trị của khối u, xét nghiệm chỉ số AFP.

+ Tất cả các dữ liệu được ghi chép và lưu lại theo mẫu bệnh án chung.

## **2. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng vào nghiên cứu**

\* Là những bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan dựa vào:

Những bệnh nhân có hình ảnh khối u gan trên siêu âm hai chiều kèm theo một trong các tiêu chuẩn sau:

- Có kết quả tế bào học hoặc mô bệnh học là ung thư biểu mô tế bào gan
- Có AFP huyết thanh  $\geq 400$  ng/ml và hình ảnh điển hình của khối ung thư biểu mô tế bào gan trên CLVT, hoặc MRI.

\* Tiêu chuẩn lựa chọn phương pháp đốt sóng cao tần để điều trị:

- Kích thước khối u  $\leq 3$  cm (bệnh nhân có số khối  $\leq 3$ )
- Hiện tại được mở rộng chỉ định cho u gan  $\leq 5$  cm
- Xơ gan giai đoạn Child Pugh A, B
- Bệnh nhân và gia đình đồng ý điều trị

## **3. Tiêu chuẩn loại trừ khỏi nghiên cứu**

- Xơ gan giai đoạn Child-Pugh C
- Có rối loạn đông máu nặng: TC  $< 50.000$ ; PT  $< 50\%$
- Di căn nhiều nơi: huyết khối tĩnh mạch cửa, tĩnh mạch trên gan, di căn hạch và các cơ quan khác
- Phụ nữ có thai, bệnh nhân đặt máy tạo nhịp, hoặc mắc các bệnh lý nội khoa nặng (suy thận, suy tim)
- Vị trí khối u gan: Khó quan sát, khó chọn đường chọc kim, hoặc nguy cơ biến chứng (CCĐ tương đối)

#### **4. Ai sẽ là người đánh giá các thông tin cá nhân và y khoa để chọn lọc bạn tham gia vào nghiên cứu này ?**

Bác sỹ điều trị, Bác sỹ tiến hành nghiên cứu, Bác sỹ tiến hành siêu âm và trực tiếp làm thủ thuật. Những trường hợp cần cân nhắc sẽ có ý kiến của Ban chủ nhiệm Khoa tiêu hóa Bệnh viện Bạch Mai

#### **5. Số người sẽ tham gia vào nghiên cứu**

Dự kiến là 88 bệnh nhân

#### **6. Miêu tả những rủi ro hoặc bất lợi có thể xảy ra**

##### ***a. Tai biến trong khi làm thủ thuật liên quan đến phương pháp vô cảm***

- Bao gồm các tai biến dị ứng thuốc, suy hô hấp, hạ huyết áp, trụy tim mạch...

- Cách phát hiện: bệnh nhân được theo dõi mạch, SpO<sub>2</sub> bằng monitor. Kíp kỹ thuật bao gồm 2 bác sỹ, 2 điều dưỡng đồng thời theo dõi các dấu hiệu sinh tồn của bệnh nhân trong quá trình làm thủ thuật.

- Nếu xảy ra tai biến, hộp chống shock, các dụng cụ cần thiết đề cấp cứu đều sẵn sàng để xử trí kịp thời.

##### ***b. Tai biến xảy ra sớm trong vòng từ 6 – 24 giờ sau khi tiến hành thủ thuật***

- Bao gồm chảy máu ổ bụng, nhồi máu gan, tràn dịch màng phổi cần dẫn lưu, tràn máu màng phổi, viêm phúc mạc, hoại tử túi mật, thủng tạng rỗng v.v...

- Cách phát hiện: Bệnh nhân sau RF được chỉ định theo dõi các dấu hiệu sinh tồn bao gồm mạch, nhiệt độ, huyết áp, và tình trạng bụng trong vòng 24 giờ đầu. Việc thăm khám lâm sàng kết hợp với các xét nghiệm khác như chụp X quang bụng không chuẩn bị, chụp X quang tim phổi, siêu âm ổ bụng cấp sẽ giúp phát hiện sớm và xử trí kịp thời cho bệnh nhân.

- Cách xử trí: khi phát hiện có các tai biến, tùy mức độ cụ thể, bệnh nhân sẽ được tiếp tục điều trị nội khoa hoặc hội chẩn ngoại khoa sớm.

- Các tác dụng phụ không mong muốn bao gồm sốt và đau vùng hạ sườn phải ở mức độ trung bình cũng thường gặp. Những bệnh nhân có các triệu chứng này sẽ được ghi nhận lại, đánh giá đau theo thang điểm (/10) đồng thời điều trị nội khoa để giảm nhẹ triệu chứng.

#### ***c. Tai biến xảy ra muộn hơn trong vòng 30 ngày***

- Bao gồm áp xe gan, rò đường mật, thủng các tạng rỗng v.v..

- Cách phát hiện: bệnh nhân sau khi làm thủ thuật được theo dõi tại viện tới khi ổn định, thường khoảng 1 – 2 ngày. Bệnh nhân khi ra viện được dặn khám lại sau 1 tháng hoặc khi có bất kì triệu chứng bất thường nào như đau bụng, sốt, mệt mỏi nhiều v.v.. Các biến chứng kể trên sẽ được phát hiện bằng thăm khám lâm sàng khi bệnh nhân có triệu chứng đồng thời bệnh nhân sẽ được làm thêm các xét nghiệm khác như xét nghiệm máu, chụp X quang bụng không chuẩn bị, siêu âm bụng v.v..

- Cách xử trí: khi phát hiện có các tai biến, tùy mức độ cụ thể, bệnh nhân sẽ được tiếp tục điều trị nội khoa hoặc hội chẩn ngoại khoa sớm.

#### ***d. Tai biến muộn hơn:***

- Bao gồm di căn theo đầu kim, di căn ra ổ bụng

- Cách phát hiện: bệnh nhân được khám lại định kì hàng tháng, kiểm tra AFP máu và chụp CLVT mỗi lần tái khám.

### **7. Miêu tả lợi ích của đối tượng và cộng đồng từ nghiên cứu**

- Bệnh nhân sẽ được chăm sóc và tư vấn đầy đủ về bệnh tật, các phương pháp điều trị có thể thực hiện, lợi ích và nguy cơ của từng phương pháp.

- Khi có tai biến hoặc các tác dụng phụ không mong muốn xảy ra, bệnh nhân sẽ được phát hiện và xử trí kịp thời.

- Sau khi ra viện, bệnh nhân sẽ được theo dõi chặt chẽ, cẩn thận định kì hàng tháng từ đó có thể sớm phát hiện thời điểm xảy ra tái phát, xuất hiện khối u mới, huyết khối tĩnh mạch cửa hoặc di căn xa. Việc theo dõi dọc bệnh

nhân từ thời điểm bắt đầu sẽ giúp phát hiện các biến chứng cũng như tiến triển bệnh sớm hơn từ đó có phương thức điều trị phù hợp.

### **8. Những khoản nào được chi trả trong nghiên cứu**

Nghiên cứu được thực hiện không bao gồm bất kì chi trả nào cho bệnh nhân.

### **9. Công bố phương pháp hoặc cách điều trị thay thế**

- Những trường hợp bệnh nhân có thể có các phương pháp điều trị khác như ngoại khoa, nút mạch, tiêm cồn v.v...bệnh nhân sẽ được tư vấn và giải thích kĩ ưu nhược điểm, lợi ích và nguy cơ của từng phương pháp.

**10. Cơ quản lý có thể kiểm tra hồ sơ của đối tượng:** Khoa Tiêu hóa Bệnh viện Bạch Mai

### **11. Vấn đề bồi thường/ hoặc điều trị y tế nếu có thương tích xảy ra:**

Nếu xảy ra tai biến trong quá trình điều trị, bác sỹ và điều dưỡng đã thực hiện thủ thuật phải ngay lập tức thông báo với Ban chủ nhiệm khoa. Đồng thời bệnh nhân tùy mức độ có thể sẽ phải phẫu thuật hoặc tiếp tục điều trị nội khoa.

### **12. Người để liên hệ khi có câu hỏi**

i. Về nghiên cứu: BS Đào Việt Hằng – Khoa tiêu hóa Bệnh viện Bạch Mai

ii. Về quyền của đối tượng nghiên cứu: BS Đào Việt Hằng – Khoa tiêu hóa Bệnh viện Bạch Mai

iii. Trong trường hợp có thương tích liên quan đến nghiên cứu: Ban chủ nhiệm Khoa tiêu hóa Bệnh viện Bạch Mai

Bệnh nhân được giải thích rõ rằng sự tham gia là tình nguyện, không bị phạt nếu từ chối tham gia và chủ thể có thể dừng không tiếp tục tham gia vào bất kỳ thời điểm nào mà không bị mất quyền lợi.

*Hà Nội, ngày ..... tháng ..... năm*

**Họ tên và chữ ký của Nhà nghiên cứu**

**PHỤ LỤC 5 - ĐƠN TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU**

*(Áp dụng cho đối tượng tình nguyện tham gia nghiên cứu không cần  
bí mật vô danh)*

Họ và tên đối tượng:.....

Tuổi : .....

Địa chỉ :.....

Sau khi được bác sỹ thông báo về mục đích, quyền lợi, nghĩa vụ, những nguy cơ tiềm tàng và lợi ích của đối tượng tham gia vào nghiên cứu :

.....  
.....  
.....  
.....

Tôi (hoặc người đại diện trong gia đình) đồng ý tự nguyện tham gia vào nghiên cứu này. Tôi xin tuân thủ các quy định của nghiên cứu

Hà Nội, ngày ..... tháng ..... năm

Họ tên của người làm chứng

*(Ký và ghi rõ họ tên)*

Họ tên của Đối tượng

*(Ký và ghi rõ họ tên)*

**PHỤ LỤC 6 - BẢN CAM KẾT THỰC HIỆN ĐÚNG NGUYÊN TẮC VỀ  
ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU CỦA NHÀ NGHIÊN CỨU**

Kính gửi: **Hội đồng đánh giá đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học  
Trường Đại học Y Hà Nội**

Họ tên nghiên cứu sinh: Đào Việt Hằng

Đơn vị công tác: Bộ môn Nội tổng hợp Trường Đại học Y Hà Nội

Tên đề tài: Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng đốt  
nhiệt sóng cao tần với các loại kim được lựa chọn theo kích thước khối u

Tôi xin cam kết thực hiện theo đúng các nguyên tắc đạo đức đã được ghi  
trong đề cương nghiên cứu.

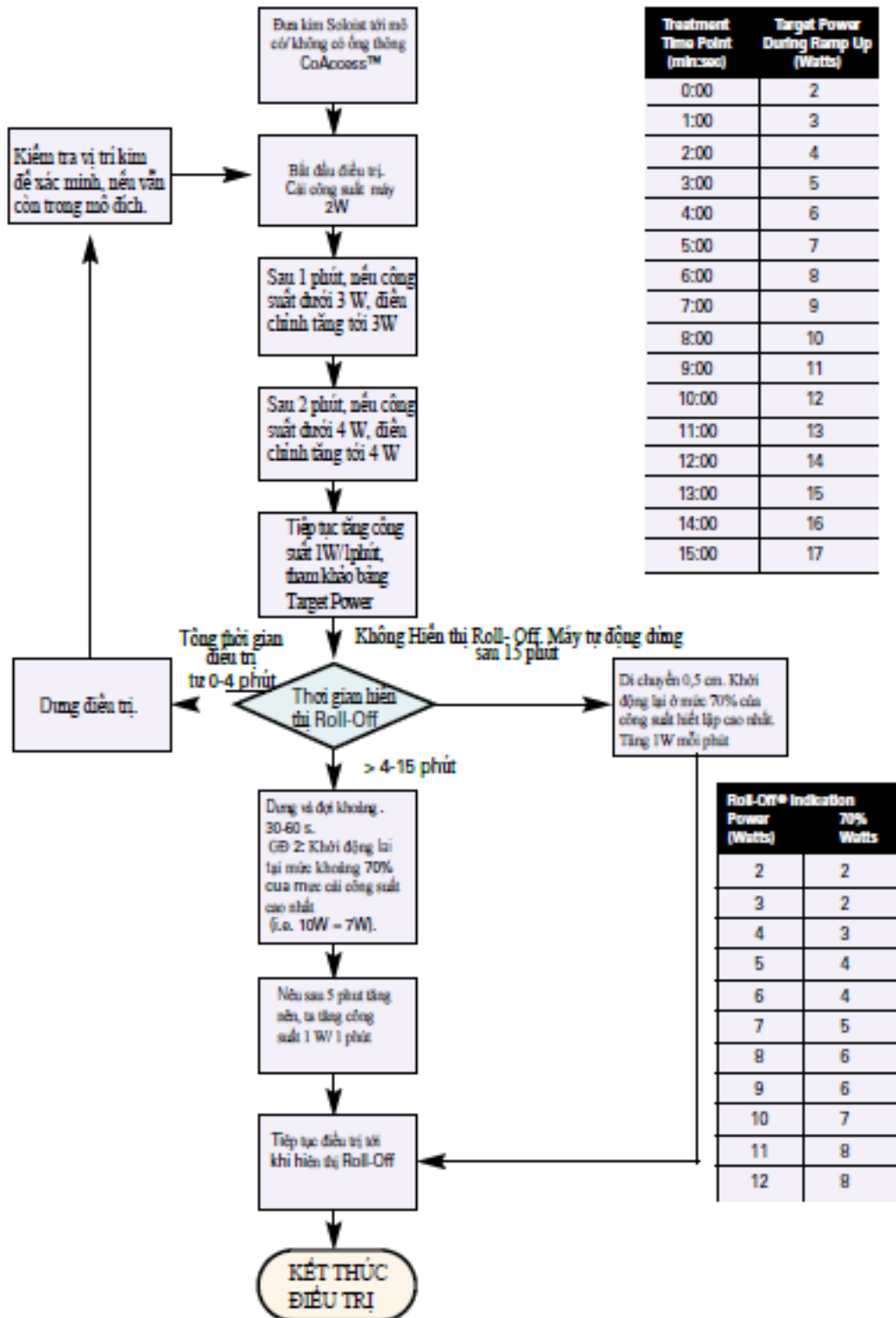
*Hà Nội, ngày 20 tháng 8 năm 2013*

**Người viết bản cam kết**  
*(Họ tên và chữ ký)*

*Đào Việt Hằng*

## PHỤ LỤC 7 – THUẬT TOÁN CHO TỪNG LOẠI KIM

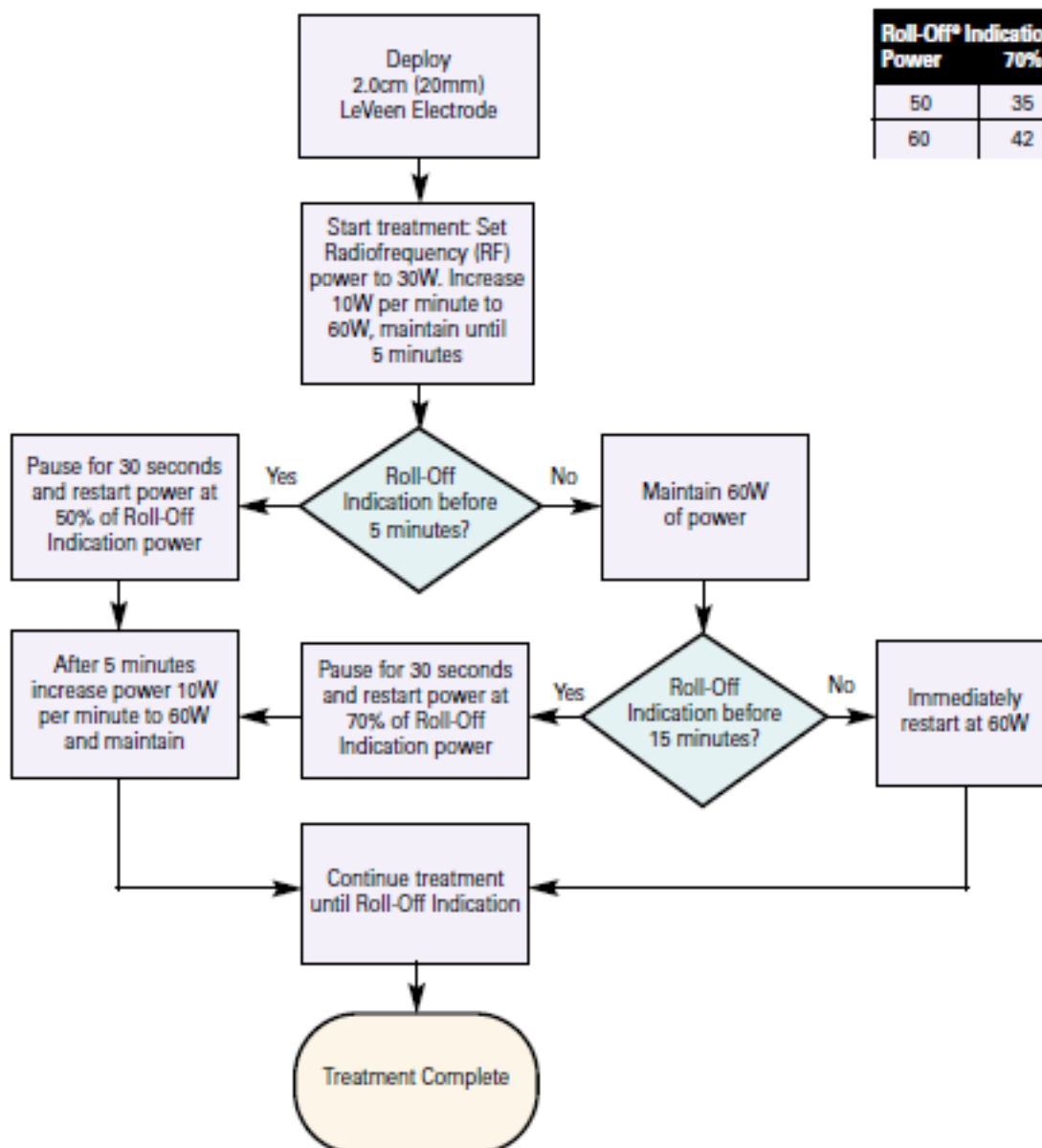
### Soloist™ Single Needle Electrode



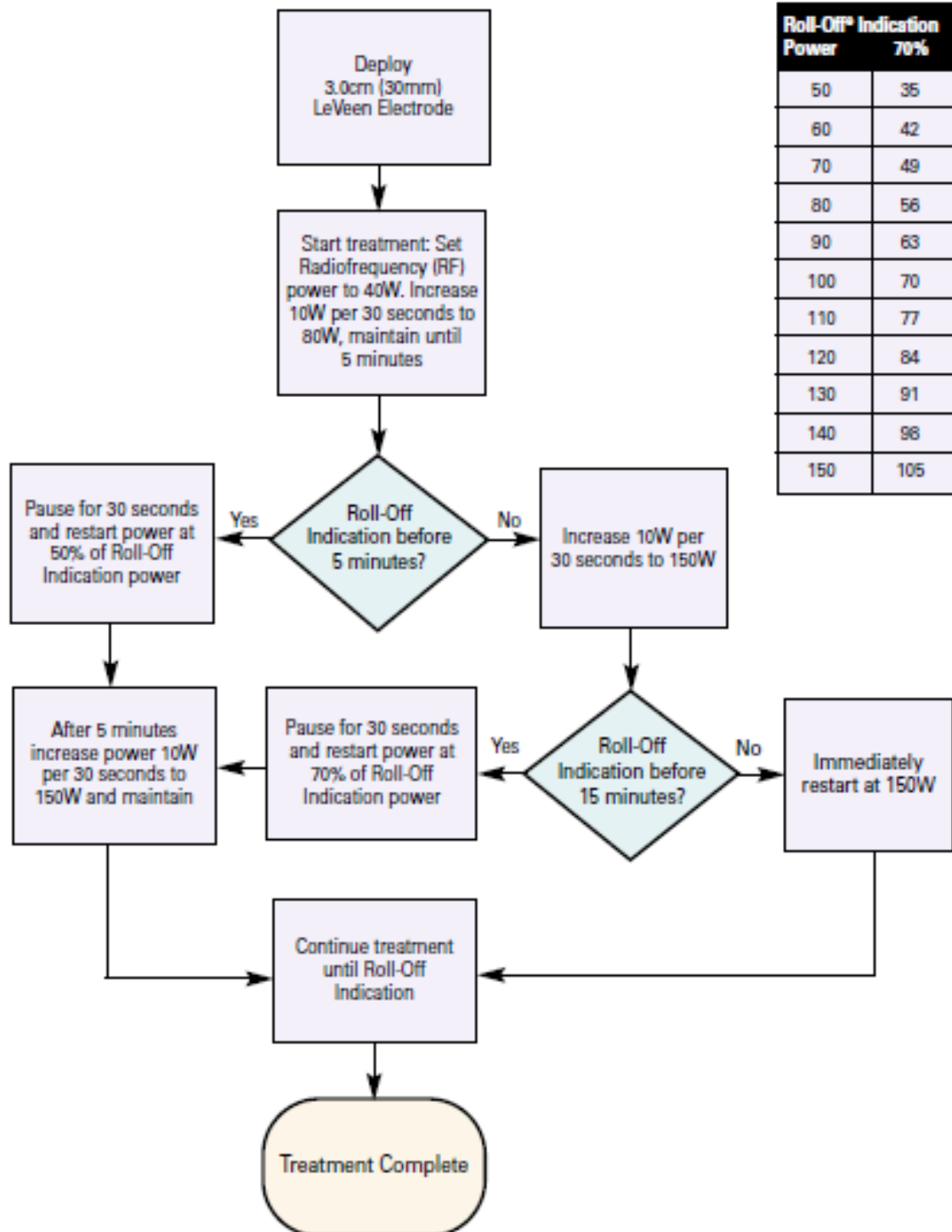


# LeVeen™ Needle Electrode 2.0cm Treatment Algorithm

Roll-Off <sup>®</sup> Indication Power	70%
50	35
60	42

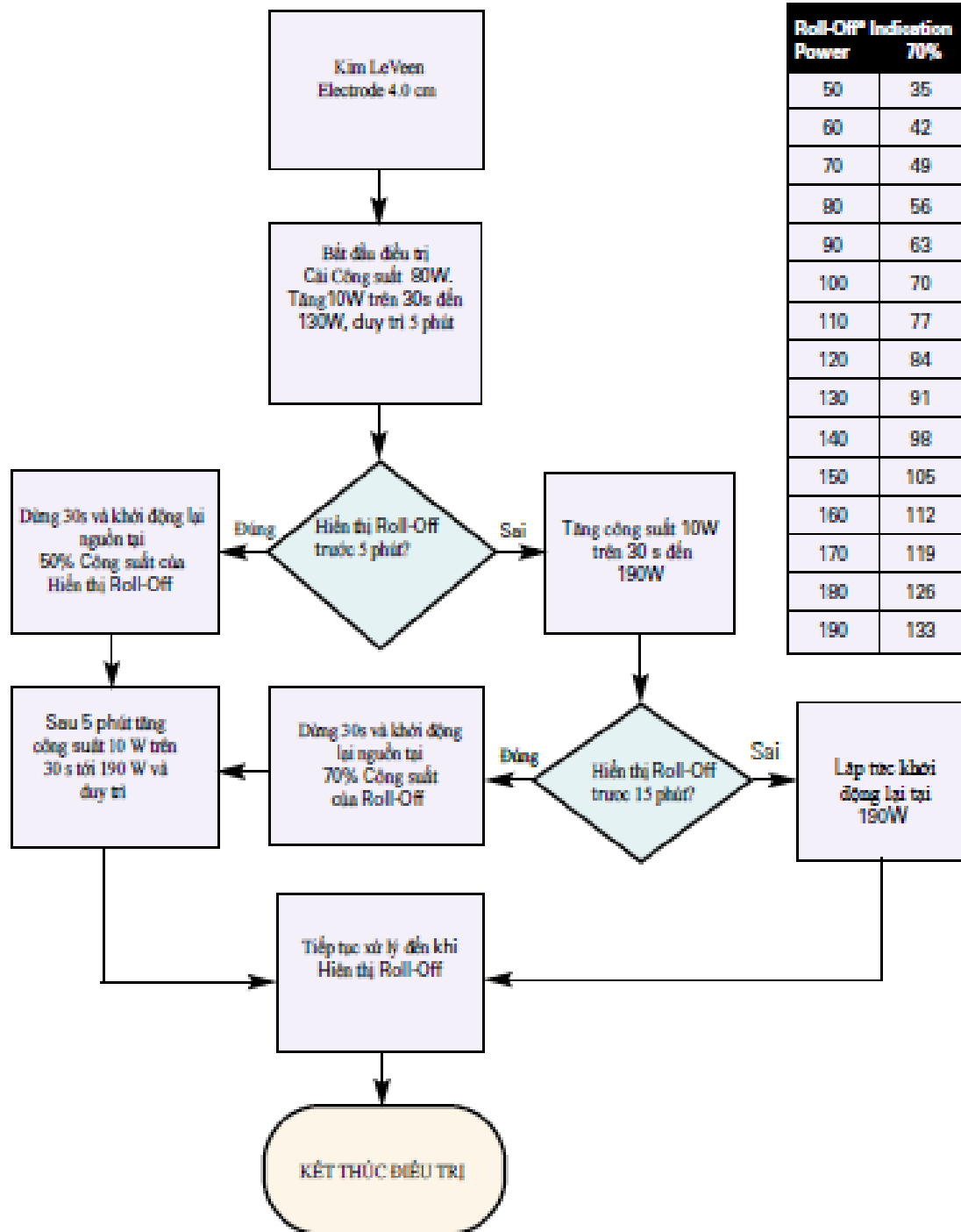


# LeVeen™ Needle Electrode 3.0cm Treatment Algorithm



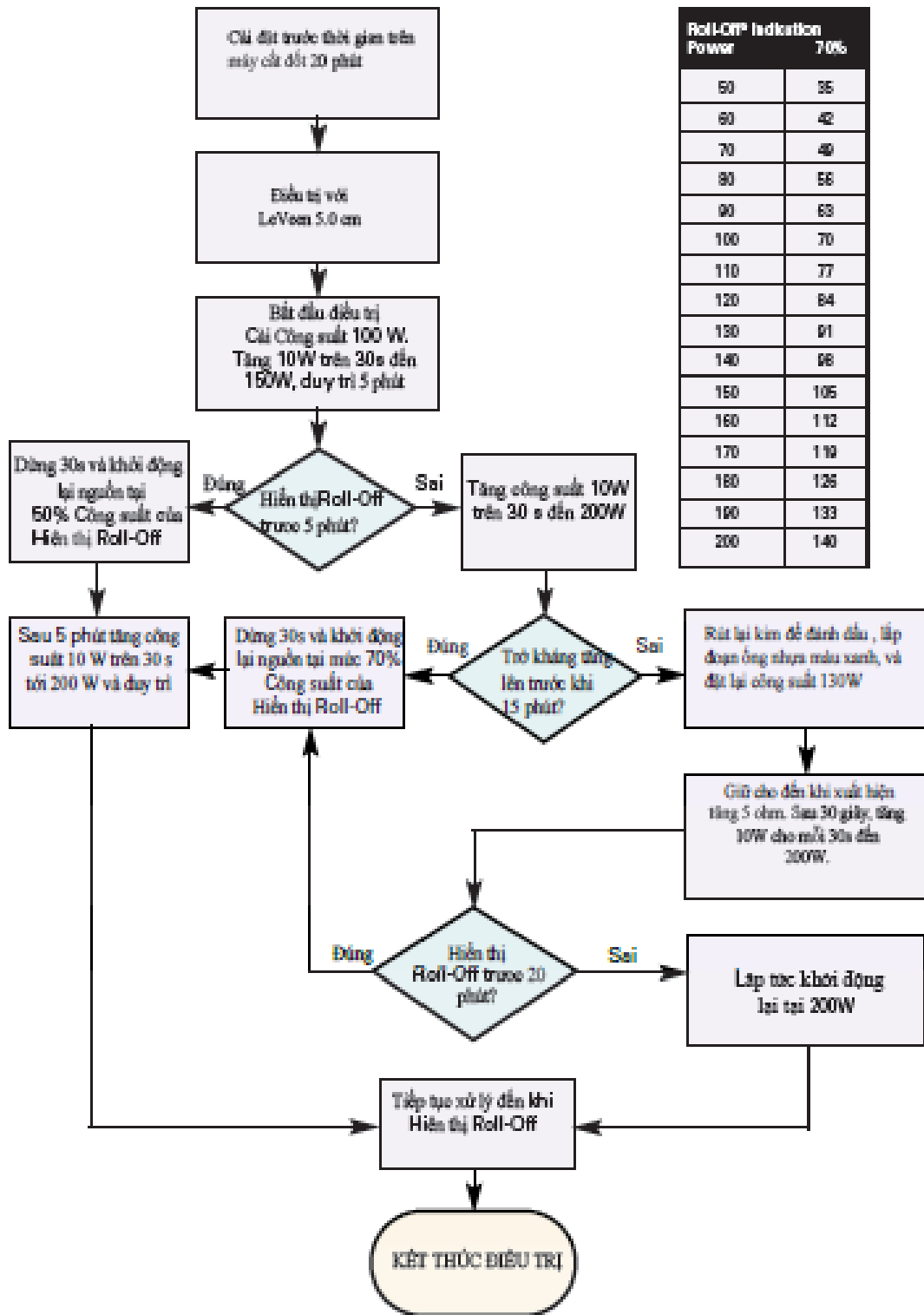
Roll-Off® Indication Power	70%
50	35
60	42
70	49
80	56
90	63
100	70
110	77
120	84
130	91
140	98
150	105

# THUẬT TOÁN ĐIỀU TRỊ LeVeen™ Needle Electrode 4.0cm



Roll-Off® Indication Power	70%
50	35
60	42
70	49
80	56
90	63
100	70
110	77
120	84
130	91
140	98
150	105
160	112
170	119
180	126
190	133

# LeVeen™ Needle Electrode 5.0cm Treatment Algorithm



Roll-Off™ Indication Power	70%
50	35
60	42
70	49
80	56
90	63
100	70
110	77
120	84
130	91
140	98
150	105
160	112
170	119
180	126
190	133
200	140