

ĐIỀU TRỊ UNG THƯ GAN NGUYÊN PHÁT QUÁ GIAI ĐOẠN PHẪU THUẬT BẰNG PHƯƠNG PHÁP TẮC MẠCH HÓA DẦU (TOCE) VÀ ĐỐT NHIỆT CAO TẦN (RFA)

Trần Sĩ Doãn Diễm¹, Phạm Như Hiệp¹, Hồ Hữu Thiện¹, Phạm Anh Vũ², Phan Hải Thanh¹, Nguyễn Thanh Xuân¹, Trần Nghiêm Trung¹, Phạm Trung Vy¹, Văn Tiến Nhân¹, Phạm Xuân Đông¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả của phương pháp tắc mạch hóa dầu (TOCE) và đốt nhiệt cao tần (RFA) trong điều trị ung thư gan quá giai đoạn phẫu thuật

Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu: 104 bệnh nhân ung thư gan nguyên phát, trong đó 60 bệnh nhân được điều trị bằng phương pháp tắc mạch hóa dầu (TOCE) dưới X-quang tăng sáng, 44 bệnh nhân làm bằng phương pháp đốt nhiệt cao tần (RFA) qua phẫu thuật và dưới hướng dẫn của siêu âm.

Kết quả: Tỷ lệ sống trên 1 năm chiếm trên 70% ở cả 2 nhóm, riêng TOCE là 81,7% và RFA là 72,7%. Ngoài biến chứng tụ máu động mạch đùi 3 bệnh nhân (2,9%) là đặc trưng của TOCE, các biến chứng khác nhìn chung khá giống nhau ở cả 2 nhóm, đặc biệt là sốt và đau hạ sườn phải. Không có tử vong trong khi điều trị tại bệnh viện.

Kết luận: Đốt u gan bằng sóng cao tần và tắc mạch hóa dầu có hiệu quả tốt và an toàn đối với điều trị ung thư gan nguyên phát quá giai đoạn phẫu thuật.

ABSTRACT

TREATMENT OF ADVANCE HEPATIC CELLULAR CARCINOMA BY TRANSCATHETER CHEMO EMBOLISATION (TOCE) AND RADIOFREQUENCY ABLATION (RFA)

Tran Si Doan Diem¹, Pham Nhu Hiep¹, Ho Huu Thien¹, Pham Anh Vu², Phan Hai Thanh¹, Nguyen Thanh Xuan¹, Tran Nghiem Trung¹, Pham Trung Vy¹, Van Tien Nhan¹, Pham Xuan Dong¹

Objective: To access the therapeutic effects of radiofrequency ablation and transcatheter chemo-embolisation in treatment advance hepatic cellular carcinoma.

Methods: 104 patients of liver cancer (60 patients treatment by TOCE and 44 Patients treatment by RFA) within operation and ultrasound

Results: There was no death while radiofrequency ablation and transcatheter chemo-embolisation. There were 3 patients (2.9%) had liver failure. There were 3 patients (2.9%) had hematoma in femoral artery catheter insert-site. The rate of general complications was 5.8%

Conclusions: The radiofrequency ablation and transcatheter chemo-embolisation were effective and safe for advance hepatic cellular carcinoma.

1: BVTW Huế, 2: ĐHY Dược Huế

- Ngày nhận bài (received): 15/7/2014; Ngày phản biện (revised): 15/8/2014;
- Ngày đăng bài (Accepted): 26/8/2014
- Người phản biện: TS. Phạm Đình Tùng, TS. Phạm Nguyên Tường
- Người phản hồi (Corresponding author):
- Email: phancanhduy@yahoo.com ĐT: 0914239524

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan là một bệnh lý ác tính phổ biến nhất thế giới, ước tính một năm gây chết một triệu người [12]. Ở Việt Nam, hàng năm có ít nhất 20.000 bệnh nhân ung thư gan tuy nhiên hầu hết phát hiện muộn, tiên lượng xấu, tỷ lệ tử vong cao [3, 4]. Cho đến nay cắt gan và ghép gan có thể được xem là hai phương pháp điều trị triệt để và tốt nhất đối với các khối u ác tính ở gan. Tuy nhiên chỉ có chưa đến 20% bệnh nhân ung thư gan có thể điều trị bằng phẫu thuật do các hạn chế về vị trí, kích thước, độ xâm lấn của u vào các mạch máu lớn, thể trạng suy kiệt [3].

Để điều trị các khối u gan vượt quá giai đoạn phẫu thuật cho đến nay đã có nhiều phương pháp điều trị mới được nghiên cứu và ứng dụng nhằm tiêu diệt khối u như tiêm cồn vào khối u, đốt nhiệt khối u, laser... Trong đó, điều trị bằng phương pháp nhiệt cao tần (RFA) và bơm tắc mạch hóa dầu (TOCE) được áp dụng rộng rãi ở nhiều nước trên thế giới [1,2,12].

Mục tiêu: đánh giá hiệu quả của hai phương pháp trên trong điều trị ung thư gan nguyên phát quá giai đoạn phẫu thuật.

II. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Từ 1.2012 đến 6.2014, 104 bệnh nhân ung thư gan (HCC) vượt quá giai đoạn phẫu thuật, có 60 bệnh nhân điều trị bằng phương pháp TOCE, 44 bệnh nhân được điều trị bằng phương pháp RFA dưới hướng dẫn siêu âm và phẫu thuật.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Khối u lan tỏa cả hai thùy gan
- U gan lớn không thể cắt bỏ được
- U gan trên nền xơ gan
- Các khối u gan nằm cạnh các mạch máu lớn
- Các u gan trên bệnh nhân thể trạng kém

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Ung thư gan đã di căn nhiều cơ quan
- U gan quá lớn chiếm trên 70% thể tích gan
- Những bệnh nhân truyền tắc tĩnh mạch cửa

hoàn toàn (TOCE)

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Chẩn đoán ung thư gan:

- + Lâm sàng
- + Chẩn đoán hình ảnh (siêu âm, CT scanner) để xác định vị trí kích thước khối u cũng như các hình ảnh di căn
- + Sinh thiết dưới hướng dẫn siêu âm để chẩn đoán xác định.

+ Alpha foetoprotein

2.2.2. Đánh giá tình trạng xơ gan: theo Child – Pugh.

2.2.3. Kỹ thuật:

RF với điện cực được làm lạnh

TOCE: được thực hiện dưới máy số hóa xóa nền hiện đại của hãng Philip và các Catheter để đặt vào các mạch máu nuôi u một cách chọn lọc.

2.2.4. Đánh giá kết quả sau điều trị:

Xét nghiệm đánh giá chức năng gan.

Theo dõi định lượng Alpha Phetoprotein,

Siêu âm, CT scanner sau 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và một năm sau điều trị

III. KẾT QUẢ

Bảng 1: Phân loại xơ gan theo CHILD – PUGH

Xếp loại	N	(%)
Child A	58	55,8
Child B	44	42,3
Child C	2	1,9
Tổng	104	100

Đa số bệnh nhân mức độ xơ gan còn ở giai đoạn A

Bảng 2: Liên quan giữa ung thư gan và viêm gan virus

Loại virus	B	C	B và C	Không	Tổng
N	57	17	4	26	104
%	54,8	16,4	3,8	25,0	100

Viêm gan virus B chiếm đa số trong các trường hợp ung thư gan nguyên phát.

Bảng 3: Số lần thực hiện TOCE và RFA

Số lần	1	2	3	Tổng (%)
TOCE	43 (41,3)	16 (15,4)	1 (1,0)	60 (57,7)
RFA*	26 (25,0)	18 (17,3)	0	44 (42,3)

*: Có 15 BN (14,4%) được thực hiện RFA trong mổ (1 lần).

Có 66,3% số bệnh nhân được thực hiện 1 lần, 32,7% được thực hiện 2 lần tính chung cho cả 2 nhóm.

Bảng 4: Biến chứng sau khi thực hiện TOCE và RFA

Phương pháp Biến chứng	TOCE	RFA
Tụ máu chọc động mạch đùi	3 (2,9)	0 (0)
Áp xe gan	0 (0)	1 (1,0)
Suy gan	1 (1,0)	2 (1,9)
Sốt > 38°C	42 (40,4)	25 (24,0)
Đau vùng hạ sườn phải	41 (39,4)	35 (33,7)
Tử vong	0 (0)	0 (0)

Trong nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào tử vong.

Biến chứng thường gặp là đau hạ sườn phải (73,1%) và sốt (64,4%).

Bảng 5: Thời gian sống thêm sau khi thực hiện TOCE và RFA

Phương pháp Thời gian (tháng)	TOCE		RFA	
	N	%	N	%
3	60	100	44	100
6	57	95	36	81,8
12	49	81,7	32	72,7

Tỷ lệ sống thêm sau khi thực hiện TOCE và RFA chiếm trên 70% ở cả 2 nhóm.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Chỉ định

Cho đến nay phẫu thuật cắt bỏ khối u gan vẫn là phương pháp hữu hiệu nhất trong điều trị ung thư gan. Tuy nhiên không phải lúc nào cũng thực hiện phẫu thuật cắt bỏ khối u được, vì ung thư gan thường xuất hiện trên nền gan xơ, kích thước khối u lớn lan tỏa cả gan phải và trái, thể trạng bệnh nhân suy kiệt không cho phép tiến hành phẫu thuật. Do đó trên thực tế phẫu thuật cắt gan chỉ thực hiện được khoảng 20% [3]. Ngoài ra có nhiều phương pháp khác để điều trị u gan vượt quá giai đoạn phẫu thuật đã được áp dụng trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Tiêm cồn trực tiếp vào khối u của gan: chỉ thực hiện có hiệu quả đối với u gan có kích thước nhỏ và phải thực hiện nhiều lần, vì vậy dễ xảy ra nhiều biến chứng, chảy máu, suy gan, dò mật [2]

Ghép gan: là phương pháp thực sự có hiệu quả đối với bệnh nhân u gan trên gan xơ, nhưng phương pháp này khó khả thi trong điều kiện Việt Nam, mặc dù trong những năm gần đây ghép gan có thể chỉ định cả trên bệnh nhân HCC lẫn viêm gan do virus.

Từ những thập niên 70 của thế kỷ XX đã có nhiều công trình nghiên cứu trên thế giới đã báo cáo kết quả của phương pháp RFA và TOCE trong điều trị u gan với nhiều ưu điểm vượt trội so với các phương pháp trước đây, đặc biệt là về kích thước và vị trí.

Về mặt chỉ định RFA và TOCE được chỉ định đối với những bệnh nhân u gan vượt quá giai đoạn phẫu thuật do khối u to, chức năng gan kém, nằm gần các mạch máu lớn mà khi tiến hành phẫu thuật không đảm bảo an toàn. Về kích thước của khối u nhiều tác giả thống nhất chỉ định RFA tốt nhất đối với khối u có kích thước < 5 cm. Đối với những khối u lớn > 5 cm, khả năng làm hoại tử tế bào u của RFA là hạn chế. Tuy nhiên chúng ta có thể đốt nhiều vị trí đến khi đạt kết quả mong muốn. [9,13]. Đối với phương pháp TOCE khả năng làm hoại tử khối u ít phụ thuộc vào kích thước mà phụ thuộc vào số lượng mạch máu nuôi dưỡng và tuần hoàn bàng hệ quanh u [12,14]. Eleni Liapi đã báo cáo khả năng làm hoại tử của u lên đến 80% nếu u chỉ có một mạch máu nuôi dưỡng và không có tuần hoàn bàng hệ quanh u [7]. Vị trí giải phẫu của u ảnh hưởng nhiều đến hiệu

quả của RFA, khối u nằm ở cạnh mạch máu lớn, các đường mật lớn sẽ làm giảm nhiệt độ của RFA dẫn đến hiệu quả không như mong muốn. Ngoài ra khi khối u nằm cạnh các đường mật lớn khả năng làm dò mật là rất lớn. [6]. Andrea Veltri đã chỉ ra rằng có tỉ lệ gieo rắc tế bào ung thư trên đường đi của kim [5].

4.2. Kỹ thuật thực hiện

4.2.1. Đối với RFA

Thực hiện RFA có nhiều cách khác nhau, có thể qua phẫu thuật nội soi, phẫu thuật mở hay dưới hướng dẫn của siêu âm. Trong đó thực hiện dưới hướng dẫn của siêu âm là đơn giản và ít xâm nhập, thời gian nằm viện ngắn. Tuy nhiên chỉ đạt hiệu quả cao khi khối u nhỏ và ít [10]. Leanne đã nghiên cứu 1325 bệnh nhân RFA có biến chứng là 3% trong đó tử vong do thủng ruột, suy gan, dò mật là 0,7%. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào tử vong.

Thực hiện RFA qua nội soi ổ bụng có nhiều ưu điểm, chúng ta kiểm soát được đường đi của kim cũng như phát hiện sự di căn trong ổ phúc mạc.

4.2.2. Đối với TOCE

Chúng tôi tiến hành làm TOCE dưới máy DSA đi vào từ động mạch đùi qua đó đưa thuốc diệt tế bào ung thư và làm tắc mạch nuôi u. TOCE có ưu điểm là không cần gây mê có thể thực hiện nhiều lần. Tuy nhiên Lu Wu đã nghiên cứu trên 243 bệnh nhân trong đó tỷ lệ thành công đối với những u có một mạch máu nuôi dưỡng là 84% và đối với những u có tuần hoàn bàng hệ quanh u tốt tỷ lệ tái phát là 42% sau 3 tháng.

Các biến chứng thường gặp của TOCE thường nhẹ. Sốt sau TOCE do hoại tử khối u và do phản ứng của cơ thể với Doxorubicin thường bệnh nhân sốt cao trên 38 độ. Trong nghiên cứu của chúng tôi gặp 70% sốt tuy nhiên sau hai đến ba ngày sốt sẽ giảm và chỉ cần lau mát cho bệnh nhân. Jia Palia nghiên cứu 560 bệnh nhân sốt sau TOCE gặp 76% Đau tức vùng hạ sườn phải cũng hay gặp sau TOCE do khối u bị tắc mạch hoại tử tuy vậy chỉ cần dùng các thuốc giảm đau thông thường không thuộc nhóm paracetamol là có thể giảm đau hiệu quả [14].

Hematom vị trí chọc động mạch đùi cũng thường gặp do bệnh nhân co chân sớm và băng ép không chặt, trong nghiên cứu của chúng tôi gặp 3 trường hợp nhưng không cần sẽ tháo máu tụ mà tự hấp thu hết. Ngoài ra các biến chứng khác có thể có là buồn nôn, nôn mửa.

Cũng như các phương pháp khác RFA cũng hay gặp một số biến chứng. Chảy máu ổ phúc mạc là biến chứng nguy hiểm có thể dẫn đến tử vong, nếu không phát hiện và xử trí kịp thời. Chảy máu do đốt cháy khối u không hoàn toàn, do kim chọc vào các mạch máu. Các bệnh nhân làm RFA chức năng gan thường giảm, tỷ prothombin thấp, tiểu cầu giảm. Để dự phòng chảy máu chúng ta vừa đốt vừa rút kim để tăng cường. Một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ chảy máu 0,75% [8,11]. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào chảy máu.

Tổn thương đường mật và túi mật cũng có thể gặp trong khi làm thủ thuật, tuy nhiên chúng tôi thực hiện RFA dưới hướng dẫn siêu âm bốn chiều có độ phân giải cao và trong phẫu thuật nội soi nên quan sát tốt, hơn nữa các đường mật được làm mát bởi lưu lượng và dòng chảy của dịch mật nên chúng tôi không có trường hợp nào tổn thương đường mật và túi mật.

Suy gan hay gặp sau RFA hơn là TOCE do đốt ngoài tổ chức u còn có tổ chức gan bình thường, kèm theo các bệnh nhân u gan quá giai đoạn phẫu thuật thường u lớn, chức năng gan ở Child C. Ngoài ra một số biến chứng khác mà trong nghiên cứu của chúng tôi không gặp nhưng các tác giả khác gặp phải như, thủng tá tràng, thủng đại tràng...

4.3. Kết quả

Trong quá trình điều trị tại bệnh viện, có 3 bệnh nhân (1 TOCE) có biểu hiện suy gan, tuy nhiên chúng tôi không xác định được là suy gan do kỹ thuật TOCE, RFA hoặc do tiến triển của bệnh. Sau khi điều trị nội khoa thì bệnh nhân tạm ổn.

Qua thời gian theo dõi 12 tháng chúng tôi nhận thấy khả năng tái phát sau TOCE là 28,33%, có một bệnh nhân chúng tôi làm đến lần thứ 3 do vị trí nút mạch bị trôi và có hiện tượng tuần hoàn bàng hệ

nuôi u. Còn đối với RFA tỷ lệ tái phát cao do khối u lớn và nhiều khối u trên một bệnh nhân. Thời gian sống 12 tháng sau RFA và TOCE gần như bằng nhau 72,73% so với 81,67%.

V. KẾT LUẬN

1. Có 44,2% bệnh nhân bị xơ gan giai đoạn Child B và C, 75% bệnh nhân bị nhiễm virus viêm gan B và C. Có 66,3% tổng số bệnh nhân được thực hiện 1 lần, 32,7% được thực hiện 2 lần tính chung cho cả 2 nhóm, chỉ có 1 bệnh nhân (1%) được thực hiện

TOCE lần 3.

2. Phương pháp điều trị khối u gan nguyên phát bằng RFA và TOCE đã đem lại những kết quả nhất định đối với bệnh nhân quá giai đoạn phẫu thuật. Không có tử vong trong thời gian nằm viện. Tỷ lệ sống trên 1 năm chiếm trên 70% ở cả 2 nhóm, riêng TOCE là 81,7% và RFA là 72,7%.

3. Ngoài biến chứng tụ máu động mạch đùi 3 bệnh nhân (2,9%) là đặc trưng của TOCE, các biến chứng khác nhìn chung khá giống nhau ở cả 2 nhóm, đặc biệt là sốt và đau hạ sườn phải.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Duy Cát, "Bài giảng chuyên khoa cấp II chẩn đoán hình ảnh", ĐHY Dược Huế.
2. Phan Hiền (2005), "Nghiên cứu điều trị ung thư tế bào gan bằng phương pháp tiêm Ethanol qua da tại Bệnh viện trường Đại học Y Dược Huế", Luận án chuyên khoa cấp II, ĐHY Dược Huế, tr.1 - 8.
3. Lê Lộc (2006), "Điều trị ung thư gan bằng phương pháp đốt nhiệt cao tần", *Ung thư gan nguyên phát*, NXB Y học, Hà Nội, tr. 363-366
4. Lê Văn Trường, Hà Văn Mạo (2006), "Phân chia giai đoạn bệnh ung thư biểu mô tế bào gan", *Ung thư gan nguyên phát*, NXB Y học, Hà Nội, tr. 167 - 175.
5. Andrea Veltri (2006), "Radiofrequency thermal ablation (RFA) after transarterial chemoembolization (TACE) as a combined therapy for unresectable non - early hepatocellular carcinoma (HCC)", *Euro Radiol*, pp.661 - 669.
6. Chhabra D.G. (2006), "Radiofrequency ablation of liver tumors: experience with open and percutaneous approach", *Indian J Gastroenterol*, 25(2), pp.65 - 69.
7. Eleni Liapi (2010), "Transcatheter Arterial chemoembolization for Liver Cancer: Is it Time to Distinguish Conventional from Drug - Eluting Chemoembolization", *Cardiovasc Intervent Radiol*, pp. 128-139.
8. Jansen M.C. (2003), "Adverse effects of radiofrequency ablation of liver tumours in the Netherlands", *Br J Surg*, 92(10), pp.1248 - 1254.
9. Kim S.K. (2003), "Hepatocellular carcinoma treated with radio -frequency ablation: spectrum of imaging findings", *Radiographics*, 23(1), pp.107 - 121.
10. Leanne M.S. (2006), "Radiofrequency ablation of liver tumors", *Arch surg*, 141, pp.181 - 190.
11. Lin S.M. (2009), "Recent Advances in Radiofrequency Ablation in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma and Metastatic Liver Cancers", *Chang Gung Med J*, 32(1), pp.22 - 31.
12. Pietro E. Majno, MD (1997), "Influence of Preoperative Transarterial Lipiodol Chemoembolization on Resection and Transplantation for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis", *Annals of surgery*, pp.688 - 703.
13. Salmi A. (2008), "Efficacy of Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma Associated with Chronic Liver Disease without Cirrhosis", *Int J Med Sci*, 5(6), pp.327 - 332.
14. T.U. Haq, "Transcatheter Chemoembolization for Hepatocellular carcinoma and certain Hepatic Metastasis", *Department of Radiology, Aga Khan University Hospital, Karachi*, pp. 325-332.