

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG DI CĂN GAN BẰNG HÓA CHẤT PHỐI HỢP ĐỐT SÓNG CAO TẦN TẠI BỆNH VIỆN K

Trần Thắng^{1*}, Vũ Đức Quân², Hoàng Thị Cúc¹

DOI: 10.38103/jcmhch.76.9

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị UTĐTT di căn gan không còn chỉ định phẫu thuật triệt căn bằng hóa chất phối hợp đốt nhiệt sóng cao tần tại bệnh viện K.

Phương pháp: Gồm 30 bệnh nhân UTĐTT di căn gan, được điều trị ĐNSCT kết hợp với hóa chất tại Bệnh viện K từ tháng 1/2017 đến tháng 8/2020.

Kết quả: Tỷ lệ đáp ứng hóa chất sau 4 và 8 chu kỳ lần lượt là 73,3% và 85,2%. 100% các bệnh nhân có đáp ứng khối u sau đốt nhiệt sóng cao tần trong đó đáp ứng hoàn toàn 63,3% và đáp ứng một phần là 36,7% theo tiêu chuẩn của hội diện quang can thiệp quốc tế. Thời gian sống thêm không tiến triển là 16,7 ± 1,42 tháng. Sau ĐNSCT: tất cả các bệnh nhân có đau vùng gan ở mức độ nhẹ và trung bình, 10% bệnh nhân có sốt, tăng men gan gặp ở 90% bệnh nhân.

Kết luận: ĐNSCT kết hợp hóa chất toàn thân là phương pháp an toàn và có hiệu quả trong điều trị ung thư đại trực tràng di căn gan không còn chỉ định phẫu thuật.

Từ khóa: Ung thư đại trực tràng, hóa chất, đốt sóng cao tần.

ABSTRACT

OUTCOMES OF COLORECTAL CANCER WITH LIVER METASTASIS TREATED BY RADIOFREQUENCY ABLATION PLUS SYSTEMIC CHEMOTHERAPY AT K HOSPITAL

Tran Thang^{1*}, Vu Duc Quan², Hoang Thi Cuc¹

Purpose: In this study, we evaluated the effectiveness of radiofrequency ablation with systemic chemotherapy in the treatment of colorectal cancer with liver metastasis at K hospital.

Methods: 30 patients with colorectal cancer liver metastasis in K hospital were retrospectively evaluated the effectiveness of radiofrequency ablation with systemic chemotherapy from January 2017 to August 2020.

Results: The response rate after 4 cycles and 8 cycles of chemotherapy was 73.3% and 85.2%, respectively. 100% of the patients had a tumor response after radiofrequency ablation. A complete response was 63.3%, and a partial response was 36.7% according to the International Intervention Photovoltaic Society standards. The progression - free survival was 16.7 ± 1.42 months. After radiofrequency ablation: all patients with mild to moderate hepatic pain, 10% of patients have fever, increased liver enzymes encountered in 90% of patients.

¹Khoa nội 4, Bệnh viện K, Hà Nội

²Bác sỹ nội trú ung thư

- Ngày nhận bài: 13/11/2021; Ngày phản biện: 17/12/2021;

- Ngày đăng bài: 01/02/2022

- Tác giả liên hệ: Trần Thắng

- Email: tranthangncc@gmail.com; SĐT: 0913064307

Conclusion: Radiofrequency ablation combination with systemic chemotherapy was safe; it showed efficacy in patients with liver metastasis after surgery for colorectal cancer and can be a preferred treatment.

Keywords: Colorectal cancer, chemotherapy, radiofrequency ablation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Di căn gan là vị trí di căn hay gặp nhất của ung thư đại trực tràng (UTĐTT) bởi vì hầu hết máu của đường tiêu hóa sẽ về gan thông qua hệ thống tĩnh mạch cửa. Tại thời điểm chẩn đoán có khoảng 20% đến 30 % bệnh nhân đã có di căn gan và trên 50% bệnh nhân UTĐTT sẽ phát triển di căn gan trong cả quá trình. Ung thư đại trực tràng di căn gan được chia thành 2 nhóm phẫu thuật được và không phẫu thuật được. Nhóm không phẫu thuật được lại chia thành có tiềm năng phẫu thuật và không có tiềm năng phẫu thuật. Phẫu thuật là lựa chọn điều trị triệt căn cho bệnh nhân, đem lại tiên lượng và chất lượng cuộc sống tốt cho bệnh nhân UTĐTT di căn gan. Tuy nhiên, chỉ 10 - 20% bệnh nhân UTĐTT di căn gan có khả năng phẫu thuật triệt căn [1] .

Hóa chất toàn thân là điều trị chuẩn cho bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn gan không có chỉ định phẫu thuật triệt căn. Các phác đồ sử dụng Oxaliplatin hoặc Irinotecan phối hợp với 5 - fluorouracil và Leucovorin đã cải thiện tỷ lệ đáp ứng từ 20% lên 50%. Các thuốc điều trị đích như Bevacizumab hoặc Cetuximab làm tăng tỷ lệ đáp ứng lên khoảng 70% [1].

Đốt nhiệt sóng cao tần (Radiofrequency ablation - RFA): được giới thiệu ở đầu những năm 1990. Đây là một kỹ thuật ít xâm lấn, an toàn và được sử dụng ngày càng nhiều để điều trị ung thư đại trực tràng di căn gan. Kết hợp ĐNSCT với hóa chất toàn thân là một phương pháp điều trị đa mô thức, phối hợp điều trị tại chỗ và toàn thân. Sự phối hợp này đã được chứng minh trong một số nghiên cứu về tính an toàn, cải thiện đáp ứng và kéo dài thời gian sống thêm so với điều trị hóa chất đơn thuần [2, 3]. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “Đánh giá kết quả điều trị ung thư đại trực tràng di căn gan không còn chỉ định phẫu thuật triệt căn bằng hóa chất phối hợp đốt sóng cao tần tại bệnh viện K”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu gồm 30 bệnh nhân UTĐTT di căn gan, được điều trị ĐNSCT kết hợp với hóa chất tại Bệnh viện K từ 1/2017 đến 8/2020.

Tiêu chuẩn lựa chọn: (1) BN được chẩn đoán là ung thư đại tràng hoặc trực tràng bằng mô bệnh học. (2) Tái phát di căn gan sau điều trị triệt căn hoặc di căn gan mới được chẩn đoán dựa trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh: CLVT/CHT ổ bụng, PET/CT. (3) BN đã được phẫu thuật cắt bỏ khối u nguyên phát và không có chỉ định phẫu thuật cắt bỏ khối u gan. (4) Đã được điều trị bằng hóa chất tối thiểu 4 chu kỳ XELOX hoặc XELIRI (có hoặc không có bevacizumab), sau đó được ĐNSCT tổn thương di căn gan. (4) Khi tiến hành ĐNSCT: đường kính lớn nhất của các tổn thương di căn gan không quá 3 cm, số lượng tổn thương di căn gan không quá 3 sau khi đáp ứng với điều trị hóa chất.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng với phương pháp chọn mẫu thuận tiện

III. KẾT QUẢ

Bảng 1: Đặc điểm di căn gan trước điều trị

Đặc điểm u gan		Số lượng bệnh nhân (n = 30)	Tỷ lệ
(%)	Thùy phải	22	73,3
	Thùy trái	3	10
	Cả hai thùy	5	16,7
Số lượng u gan	1 - 3	28	93,3
	> 3	2	6,7
Đường kính u lớn nhất	≤ 3 cm	19	63,3
	> 3 cm	11	36,7

Tỷ lệ bệnh nhân di căn thùy gan phải chiếm đa số 73,3%; di căn hai thùy là 16,7%. Có 6,7% bệnh nhân có > 3 khối di căn gan; 36,7% bệnh nhân có khối di căn gan > 3 cm trước điều trị.

Đánh giá kết quả điều trị ung thư đại trực tràng di căn gan...

Bảng 2: Đặc điểm về điều trị hóa chất

		Số bệnh nhân (n = 30)	Tỷ lệ (%)
Điểm CHA ₂ DS ₂ -VASC	XELOX ± Bevacizumab	14	46,67
	XELIRI ± Bevacizumab	16	53,33
Điểm CHA ₂ DS ₂ -VASC	4 chu kỳ	3	10
	8 chu kỳ	27	90

46,67% BN được điều trị bằng phác đồ XELOX ± Bevacizumab, 53,33% BN được điều trị bằng phác đồ XELIRI ± Bevacizumab. 90% bệnh nhân được điều trị 8 chu kỳ hóa chất, 10% bệnh nhân được điều trị 4 chu kỳ.

Bảng 3: Một số đặc điểm về kỹ thuật đốt nhiệt sóng cao tần

		Số BN (n = 30)	Tỷ lệ (%)
Phương pháp tiến hành ĐNSCT	Qua da	29	96,7
	Qua nội soi ổ bụng	1	3,3
Thời gian ĐNSCT trung bình (phút)		16,33 ± 5,37	

Đa số bệnh nhân được tiến hành ĐNSCT qua da với 29 BN (96,7%), chỉ có 1 BN được tiến hành qua nội soi ổ bụng (3,3%). Thời gian ĐNSCT trung bình trên 1 BN là 16,33 ± 5,37 phút.

Bảng 4: Đáp ứng sau điều trị hóa chất

	Sau 4 chu kỳ (%)			Sau 8 chu kỳ (%)		
	Đáp ứng	Ổn định	p	Đáp ứng	Ổn định	p
XELOX	78,6%	21,4%	p = 0,689	91,7%	8,3%	p = 0,605
XELIRI	68,8%	31,2%		80%	20%	
Tổng	73,3%	26,7%		85,2%	14,8%	

Tỷ lệ đáp ứng sau 4 chu kỳ điều trị hóa chất là 73,3% và sau 8 chu kỳ là 85,2%. Tỷ lệ đáp ứng giữa hai phác đồ XELOX và XELIRI là như nhau.

Bảng 5: Đánh giá đáp ứng sau ĐNSCT

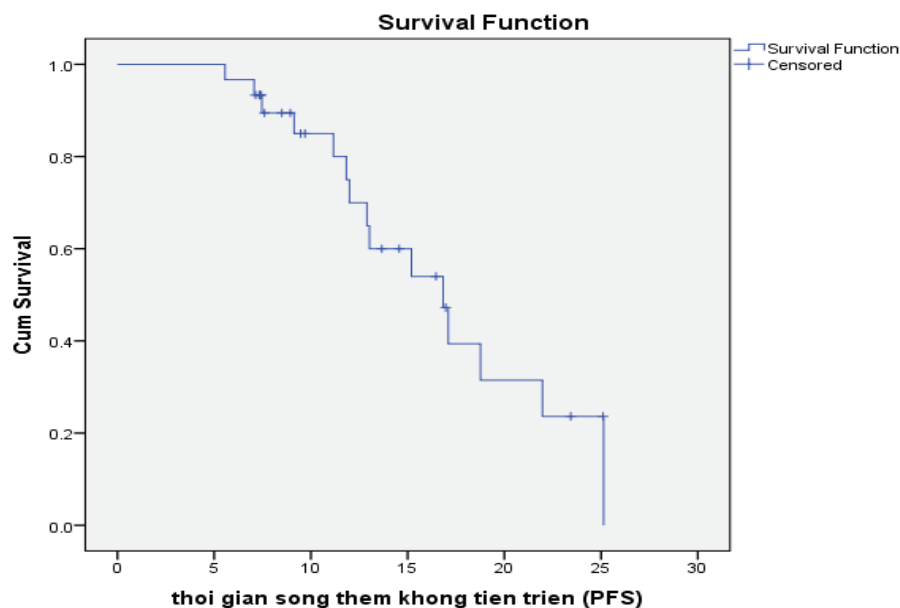
	Số bệnh nhân (n = 30)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	19	63,3
Đáp ứng một phần	11	36,7

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 63,3% và tỷ lệ đáp ứng một phần là 36,7%.

Bảng 6: Đáp ứng sau ĐNSCT theo một số yếu tố

Yếu tố		Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (%)	Tỷ lệ đáp ứng một phần (%)	Tổng (%)	p
Số lượng tổn thương gan	1	72,2	27,8	100	0,181
	2	60	40	100	
	3	0	100	100	

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn không phụ thuộc vào số lượng tổn thương gan.



Biểu đồ 1: Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS)

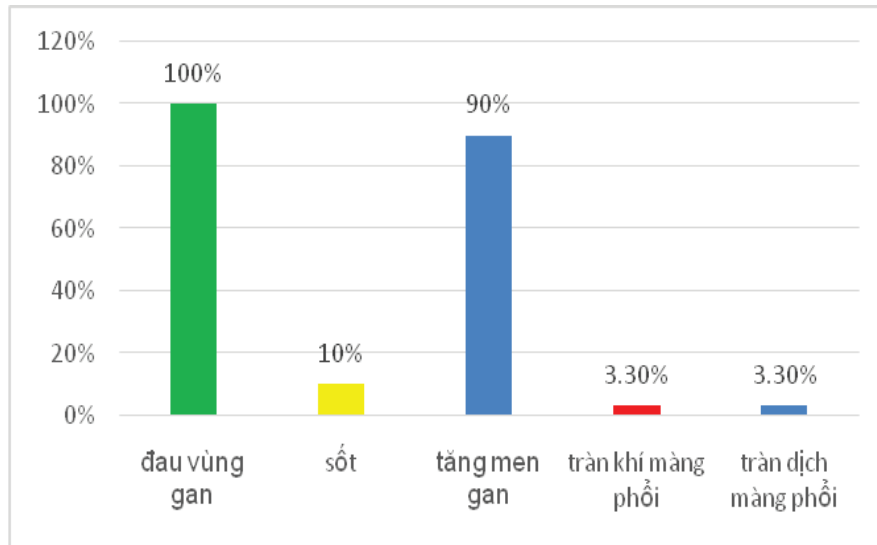
với thời gian theo dõi trung bình $12,96 \pm 5,7$ tháng

Thời gian sống thêm không tiến triển của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $16,7 \pm 1,42$ tháng.

Bảng 7: Một số yếu tố ảnh hưởng thời gian sống thêm không tiến triển

Phân nhóm		Sống thêm không tiến triển trung bình (tháng)	p
Tuổi	≤ 70 (n=26)	$17,9 \pm 1,43$	0,000
	> 70 (n=4)	$7,62 \pm 0,91$	
ECOG	0 (n=25)	$18,05 \pm 1,54$	0,002
	1 (n=5)	$10,38 \pm 1,33$	
Số lượng u gan ban đầu	1-2 (n=23)	$17,12 \pm 1,85$	0,56
	≥ 3 (n=7)	$16,18 \pm 1,92$	
Kích thước u gan lớn nhất ban đầu	≤ 3 cm (n=19)	$17,21 \pm 2,21$	0,872
	> 3 cm (n=11)	$16,6 \pm 1,59$	
Kích thước u gan khi ĐNSCT	≤ 2 cm (n=22)	$17,17 \pm 1,79$	0,572
	2-3 cm (n=8)	$15,09 \pm 1,56$	
CEA lúc ban đầu	≤ 30 ng/ml	$18,35 \pm 1,61$	0,023
	> 30 ng/ml	$12,09 \pm 1,83$	

Có sự khác biệt về thời gian sống thêm không tiến triển giữa các phân nhóm: tuổi, điểm số toàn trạng ECOG, chỉ số CEA lúc ban đầu.



Biểu đồ 2: Các tác dụng phụ và biến chứng sau khi tiến hành ĐNSCT

Tất cả các bệnh nhân có đau vùng gan sau ĐNSCT. Tăng men gan gặp ở 90% bệnh nhân sau ĐNSCT. Sốt gặp ở 10% bệnh nhân sau ĐNSCT

IV. BÀN LUẬN

Vị trí các khối u gan trong nghiên cứu thường gặp ở thùy phải hơn thùy trái, cụ thể là thùy phải chiếm 73,3%; thùy trái chiếm 10% và cả hai thùy chiếm 16,7%. Các khối u gan xuất hiện nhiều ở gan phải cũng góp phần tạo điều kiện cho việc tiến hành ĐNSCT dễ dàng hơn khối u gan trái. Lý do là vì khối u gan phải thường quan sát dễ dàng hơn, thêm vào đó tổ chức nhu mô gan lành làm mô đệm cho quá trình chọc kim vào khối u gan cũng nhiều hơn so với u gan ở bên trái. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân có > 3 khối u gan lúc ban đầu là 6,7% và sau khi điều trị hóa chất thì tất cả các bệnh nhân có đều có ≤ 3 khối u gan. Hiệu quả của ĐNSCT u gan đạt tốt nhất khi các khối u ≤ 3 cm và ≤ 3 ổ di căn gan, nên các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều thích hợp để tiến hành ĐNSCT [4, 5].

Tỷ lệ đáp ứng sau 4 chu kỳ điều trị hóa chất là 73,3% và sau 8 chu kỳ là 85,2%. Đỗ Huyền Nga (2018) nghiên cứu trên 48 bệnh nhân ung thư đại tràng di căn điều trị bằng phác đồ FOLFOX4 + Bevacizumab, cho tỷ lệ đáp ứng sau 3 và 6 chu kỳ lần lượt là 72,9% và 68,8% [2].

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau ĐNSCT là 63,3% và tỷ lệ đáp ứng không hoàn toàn là 36,7%. Chúng

tôi đánh giá đáp ứng khối u theo tiêu chuẩn của Hội diện quang can thiệp quốc tế áp dụng cho đánh giá đáp ứng khối u gan sau ĐNSCT. Theo đó, mức độ đáp ứng sau điều trị được chia thành đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần dựa vào dấu hiệu tăng sinh mạch trên chụp CLVT có tiêm thuốc cản quang. Các nghiên cứu về ĐNSCT kết hợp hóa chất trên thế giới đều đánh giá đáp ứng khối u theo tiêu chuẩn này. ĐNSCT thường chỉ định cho các BN có 1 - 3 tổn thương di căn gan và kích thước các tổn thương gan < 5 cm, kết quả đạt tốt nhất khi các tổn thương gan < 3 cm. Các BN trong nghiên cứu của chúng tôi khi tiến hành ĐNSCT đều có 1 - 3 khối u gan và có 29 BN có tổn thương gan < 3 cm, chỉ có 1 BN có kích thước di căn gan là 4 cm khi tiến hành ĐNSCT. Phân tích của chúng tôi về mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng và số lượng tổn thương di căn gan 1 u, 2 u và 3 u không cho thấy sự khác biệt. Có nhiều nghiên cứu phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng sau ĐNSCT, các nghiên cứu này đã tiến hành trên số lượng u gan nhiều hơn và kích thước u gan lớn hơn nghiên cứu của chúng tôi như nghiên cứu của T. Ruers (2012) tiến hành ĐNSCT cho các BN có từ 1 - 9 khối u gan, nghiên

cứu của Jung - Hye Choi (2004) tiến hành ĐNSCT với các BN có kích thước u gan từ 1,7 - 13 cm; các nghiên cứu này đã cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở BN có kích thước u ≤ 3 cm cao hơn BN có kích thước u > 3 cm và không thấy có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn giữa các nhóm có số lượng u khác nhau. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau ĐNSCT tổn thương di căn gan trong một số nghiên cứu khác đạt từ 52% đến 98% [6 - 8]. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn khác nhau giữa các nghiên cứu không chỉ do sự khác nhau về kích thước tổn thương gan của các BN trong các nghiên cứu như đã nói ở trên, mà còn liên quan đến trang thiết bị kỹ thuật và kinh nghiệm của bác sĩ tiến hành ĐNSCT, ngoài ra một số nghiên cứu có cỡ mẫu còn nhỏ cũng gây ra sự khác nhau về kết quả giữa các nghiên cứu.

Thời gian sống thêm không tiến triển phản ánh hiệu quả kiểm soát bệnh của phương pháp điều trị. Nghiên cứu của T. Ruers (2012) so sánh ngẫu nhiên thời gian sống thêm không tiến triển bệnh của hai nhóm bệnh nhân. Kết quả, thời gian sống thêm không tiến triển ở nhóm ĐNSCT kết hợp hóa chất là 16,8 tháng, trong khi đó nhóm hóa chất đơn thuần chỉ đạt 9,9 tháng ($p = 0,025$). Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là $16,7 \pm 1,42$ tháng. Nghiên cứu của Nguyễn Việt Long (2018) tiến hành trên 61 bệnh nhân, số lượng u gan của mỗi bệnh nhân 1 - 5, kích thước u gan tối đa là 5 cm, có thời gian sống thêm không tiến triển bệnh là $14,21 \pm 1,34$ tháng. Nghiên cứu của L. Solbiati (2001) tiến hành trên 117 bệnh nhân với số

lượng u gan từ 1 - 4, kích thước u gan 0,9 - 9,6 cm, có thời gian sống thêm không tiến triển bệnh là 12 tháng. Khi phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không tiến triển bệnh. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm không tiến triển bệnh giữa bệnh nhân ≤ 70 và > 70 tuổi, điểm số ECOG 0 và 1, chỉ số CEA lúc ban đầu ≤ 30 ng/ml và > 30 ng/ml [4, 8].

Hội chứng sau ĐNSCT gồm sốt, đau vùng gan, nôn là một hội chứng hay gặp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% bệnh nhân có đau vùng gan mức độ nhẹ và trung bình, 10% bệnh nhân có sốt và không có bệnh nhân nào nôn sau ĐNSCT. Chúng tôi đánh giá mức độ đau theo thang điểm đau của WHO, tất cả các bệnh nhân đều đau vùng gan ở mức độ nhẹ và trung bình. Các triệu chứng này đều tự hết hoặc sau khi điều trị nội khoa bằng thuốc hạ sốt, giảm đau thông thường. Kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi cũng như nhiều nghiên cứu khác đã nêu bên trên, cho thấy ĐNSCT qua da và qua nội soi là một thủ thuật ít xâm nhập, an toàn. Một phân tích tổng hợp trên 3670 bệnh nhân được tiến hành ĐNSCT qua da, qua nội soi ổ bụng và qua phẫu thuật mở có tỷ lệ tai biến và tác dụng không mong muốn tương ứng với từng phương pháp là: 7,2%, 9,5% và 9,9% [8].

V. KẾT LUẬN

ĐNSCT kết hợp hóa chất toàn thân là phương pháp an toàn và có hiệu quả trong điều trị ung thư đại trực tràng di căn gan không còn chỉ định phẫu thuật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abdalla EK, Vauthey J-N, Ellis LM, et al. Recurrence and Outcomes Following Hepatic Resection, Radiofrequency Ablation, and Combined Resection/Ablation for Colorectal Liver Metastases: Ann Surg. 2004;239(6):818-827.
2. Nguyễn Việt Long. Nghiên cứu kết quả bước đầu điều trị di căn gan trong ung thư đại trực tràng bằng đốt nhiệt sóng cao tần kết hợp hóa chất toàn thân, luận án tiến sĩ y học. 2018
3. Goldberg SN, Charboneau JW, Dodd GD, et al. Image - guided Tumor Ablation: Proposal for Standardization of Terms and Reporting Criteria. Radiology. 2003;228(2):335-345.
4. Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, et al. Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC

- Intergroup phase II study (EORTC 40004). Ann Oncol. 2012;23(10):2619-2626.
5. Shady W, Petre EN, Gonen M, et al. Percutaneous Radiofrequency Ablation of Colorectal Cancer Liver Metastases: Factors Affecting Outcomes - A 10 - year Experience at a Single Center. Radiology. 2016;278(2):601-611.
6. Mulier S, Mulier P, Ni Y, et al. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours: Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. Br J Surg. 2002;89(10):1206-1222.
7. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, et al. Percutaneous Radio - frequency Ablation of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer: Long - term Results in 117 Patients. Radiology. 2001;221(1):159-166. doi:10.1148/radiol.2211001624
8. Van Tilborg AAJM, Meijerink MR, Sietses C, et al. Long - term results of radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases: a potentially curative intervention. Br J Radiol. 2011;84(1002):556-565.