

SỞ KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ TP.HCM
TRUNG TÂM THÔNG TIN VÀ THỐNG KÊ KH&CN



BÁO CÁO PHÂN TÍCH XU HƯỚNG CÔNG NGHỆ

Chuyên đề:

**XU HƯỚNG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ
BẰNG PHƯƠNG PHÁP ĐỐT VI SÓNG**



Biên soạn: Trung tâm Thông tin và Thống kê Khoa học và Công nghệ

Với sự cộng tác của:

- BS.NCS Võ Hội Trung Trực

TP.Hồ Chí Minh, 04/2019

MỤC LỤC

I. TỔNG QUAN TÌNH HÌNH ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BẰNG PHƯƠNG PHÁP ĐỐT VI SÓNG TRÊN THẾ GIỚI VÀ TẠI VIỆT NAM.....	4
1. Các phương pháp và hiệu quả điều trị ung thư hiện nay	4
1.1 Nhóm phương pháp điều trị triệt để	4
1.1.1 Ghép	4
1.1.2 Phẫu thuật cắt	4
1.1.3 Các phương pháp phá hủy khối u tại chỗ.....	4
1.2 Các phương pháp điều trị tạm thời.....	5
1.3 Các phương pháp điều trị hệ thống	5
2. Nguyên lý hoạt động của phương pháp đốt vi sóng và ứng dụng trong điều trị ung thư	6
II. PHÂN TÍCH XU HƯỚNG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BẰNG PHƯƠNG PHÁP ĐỐT VI SÓNG TRÊN CƠ SỞ SỐ LIỆU SÁNG CHẾ QUỐC TẾ.....	8
1. Tình hình công bố sáng chế về điều trị ung thư bằng phương pháp đốt vi sóng theo thời gian.....	9
2. Tình hình công bố sáng chế về điều trị ung thư bằng phương pháp đốt vi sóng theo quốc gia	9
3. Tình hình công bố sáng chế về điều trị ung thư bằng phương pháp đốt vi sóng theo các hướng nghiên cứu	10
4. Các đơn vị dẫn đầu sở hữu sáng chế về điều trị ung thư bằng phương pháp đốt vi sóng	10
5. Một số sáng chế tiêu biểu.....	11
6. Kết luận.....	12
III. GIỚI THIỆU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BẰNG PHƯƠNG PHÁP ĐỐT VI SÓNG TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẨY.....	12
1. Hiệu quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp đốt vi sóng	12

1.1	Hiệu quả phá hủy tại chỗ	13
1.2	Tái phát tại chỗ và u mới tại gan sau phá hủy vi sóng	13
1.3	Thời gian sống sau phá hủy vi sóng	14
1.4	Thay đổi giải phẫu bệnh sau đốt vi sóng	15
2.	Tình hình áp dụng tại khoa u gan Bệnh viện Chợ Rẫy.....	15
2.1	Thời gian theo dõi	15
2.2	Chuyển chỉ định điều trị.....	16
2.3	Thay đổi AFP sau điều trị 1 tháng	16
2.4	Phá hủy u hoàn toàn	17
2.4.1	Phá hủy hoàn toàn sau đốt vi sóng.....	17
2.4.2	Phá hủy hoàn toàn giữa đốt vi sóng và đốt nhiệt cao tần.....	17
2.4.3	Yếu tố ảnh hưởng đến phá hủy hoàn toàn.....	18
2.5	Tái phát tại chỗ sau điều trị	19
2.5.1	Tái phát tại chỗ sau đốt vi sóng.....	19
2.5.2	Tái phát tại chỗ sau điều trị giữa đốt vi sóng và đốt nhiệt cao tần	20
2.5.3	Yếu tố nguy cơ tái phát tại chỗ	21
2.6	Xuất hiện u mới tại gan	22
2.6.1	Xuất hiện mới tại gan sau phá hủy u.....	22
2.6.2	Yếu tố nguy cơ của u mới tại gan sau thủ thuật.....	23
2.7	Xuất hiện huyết khối	23
2.8	Di căn xa.....	24
3.	Hướng dẫn điều trị ung thư biểu mô tế bào gan hiện nay	24
	TÀI LIỆU THAM KHẢO.....	26

I. TỔNG QUAN TÌNH HÌNH ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BẰNG PHƯƠNG PHÁP ĐÓT VI SÓNG TRÊN THẾ GIỚI VÀ TẠI VIỆT NAM

1. Các phương pháp và hiệu quả điều trị ung thư hiện nay

1.1 Nhóm phương pháp điều trị triệt để

1.1.1 Ghép

Ghép tối ưu được thực hiện theo tiêu chuẩn Milan khi áp dụng cho bệnh nhân có 1 khối u $\leq 5\text{cm}$ hay 3 khối u $\leq 3\text{cm}$ chưa có di căn ngoài và xâm nhập mạch máu. Squires M. H. theo dõi sau ghép ở bệnh nhân ung thư theo tiêu chuẩn Milan ghi nhận tỉ lệ sống thêm và thời gian sống không tái phát 5 năm là 67,7% và 85,3%.

Tiêu chuẩn UCSF (University of California San Francisco) có thể được áp dụng cho bệnh nhân có 1 khối u $\leq 6,5\text{cm}$ hay 3 khối u $\leq 4,5\text{cm}$. Thời gian sống thêm 1 năm và 5 năm sau ghép là 90% và 75,2%.

Sự khan hiếm về nguồn hiến tạng và chi phí lớn là trở ngại lớn của ghép. Thời gian chờ đợi ghép cũng là 1 yếu tố rất quan trọng đặc biệt ở những bệnh nhân suy gan. Ngoài ra, các vấn đề khác cần chú ý như: mất chức năng ghép, thải ghép, tái phát virus viêm, nhiễm khuẩn, nhiễm nấm, nhiễm virus do sử dụng thuốc ức chế miễn dịch. Các biến chứng này cũng là nguyên nhân gây tử vong sau ghép.

1.1.2 Phẫu thuật cắt

Phẫu thuật cắt trong điều trị triệt để được áp dụng cho khối u không quá 5 cm hay không quá 3 u không quá 3 cm chưa có di căn và không có tăng áp tĩnh mạch cửa.

Phẫu thuật cắt gan chỉ áp dụng được cho khoảng 5% ở phương Tây và 30% ở Châu Á. Bệnh nhân có thể được phẫu thuật cắt hở hay nội soi. Bệnh nhân có thể được cắt 1 hạ phân thùy, nhiều hạ phân thùy, cắt thùy trái, cắt gan trái, cắt gan phải.

Squires M. H. theo dõi sau phẫu thuật cắt ung thư theo tiêu chuẩn Milan ghi nhận tỉ lệ sống thêm và thời gian sống không tái phát 5 năm là 43,8% và 22,7%.

Jin S. ghi nhận tỉ lệ thương tật và tử vong khá cao sau cắt. Các biến chứng thường gặp sau phẫu thuật cắt là chảy máu, dò mật, nhiễm trùng, tràn dịch màng phổi. Tại Việt Nam, Vương Nhất Phương nghiên cứu 141 bệnh nhân ung thư được phẫu thuật ghi nhận biến chứng là 11% và tử vong hậu phẫu 0,85%.

1.1.3 Các phương pháp phá hủy khối u tại chỗ

Các phương pháp phá hủy khối u tại chỗ được chỉ định cho ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) giai đoạn rất sớm và giai đoạn sớm. Phương pháp này chỉ phá hủy khối u mục tiêu. Đây là nhóm điều trị ít xâm lấn, có hiệu quả tốt và tương đối an toàn. Đa số các phương pháp này được thực hiện qua da dưới hướng dẫn của siêu âm. Tuy nhiên, các phương pháp này có thể được thực hiện qua mổ bụng hay nội soi ổ bụng và dưới hướng dẫn của chụp cắt lớp vi tính hay cộng hưởng từ. Ưu tiên trong những trường hợp có tăng áp tĩnh mạch cửa và có bệnh nặng phổi hợp.

1.2 Các phương pháp điều trị tạm thời

Ung thư biểu mô tế bào gan được nuôi dưỡng chủ yếu bởi động mạch. Dựa vào đặc điểm này người ta tiến hành bơm hóa chất vào động mạch nuôi khối u để tác động trực tiếp tới các tế bào ung thư đồng thời tắc động mạch này, từ đó dẫn tới hoại tử khối u. Nếu sử dụng ống thông nhỏ đưa sát tận khối u có thể hạn chế những tổn thương mô lành.

Nút mạch hóa chất tiêu chuẩn hay là nút mạch hoá chất với lipiodol được áp dụng cho những khối u lớn, đa u không thể phẫu thuật, ghép và đốt nhiệt cao tần, chưa di căn ngoài. Nhiều tác giả đã ghi nhận hiệu quả điều trị nút mạch hoá chất. Dương Quang Huy và cộng sự ghi nhận 60% bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan giảm kích thước và có mức lắng đọng lipiodol $\geq 50\%$ khối u là 55% sau 1 tháng nút mạch hoá chất. Nút mạch hóa chất với hạt vi cầu gắn thuốc là một cải tiến sử dụng các hạt vi cầu gắn kết các chất hóa trị và phóng thích chúng trong thời gian hai tuần. Hóa chất được phóng thích một cách bền vững và tạo tắc mạch vĩnh viễn ngăn thuốc phóng thích ra ngoài vi. Nghiên cứu so sánh giữa DEB-TACE và TACE qui ước cho thấy các lợi điểm của DEB-TACE so với TACE là độc tính thấp và tỉ lệ đáp ứng khối u cao hơn. Đặc biệt trong các phân nhóm như Child-Pugh B, PS >0 và những bệnh nhân có u tái phát hay có u cả 2 thùy .

Xạ trong là phương pháp đưa đồng vị phóng xạ như Lipiodol gắn Iodine-131 hay vi cầu chứa Yttrium-90 đến khối u qua động mạch nuôi khối u. Yttrium-90 có khả năng phóng tia β và khá phổ biến. Hilgard P. và cộng sự khi nghiên cứu vi cầu chứa Yttrium-90 ghi nhận tỉ lệ đáp ứng một phần, bệnh ổn định, bệnh tiến triển sau 3 tháng là 16%, 74% và 10%.

1.3 Các phương pháp điều trị hệ thống

1.3.1 Điều trị trúng đích

Sorafenib có tác dụng ức chế tăng sinh tế bào bursu và ức chế tăng sinh mạch máu, làm tăng tốc độ chết theo lập trình bằng cách ức chế các kinase như Raf kinase và receptor tyrosine kinase của VEGF (vascular endothelial growth factor) và PDGF (platelet-derived growth Factor) được chỉ định điều trị ở bệnh nhân UTBMTBG có huyết khối tĩnh mạch cửa, di căn hạch hay di căn xa, Child A hay B và có chỉ số toàn trạng theo ECOG 1 hay 2. Nghiên cứu SHARP (Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol) so sánh nhóm điều trị Sorafenib với nhóm không điều trị bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn tiến triển, Child-Pugh A cho thấy Sorafenib cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ trung vị (10,7 tháng so với 7,9 tháng) và thời gian tới tiến triển trung vị (5,5 tháng so với 2,8 tháng). Tuy nhiên, Sorafenib có nhiều tác dụng phụ như: tiêu chảy, sụt cân, hội chứng tay chân. Hiện nay, bên cạnh Sorafenib, Lenvatinib là thuốc điều trị bậc 1 và Regorafenib là thuốc điều trị bậc 2 ở những bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn tiến triển, Child A, toàn trạng tốt đã được FDA chấp thuận.

1.3.2 Hóa trị toàn thân

UTBMTBG được xem là kháng với hóa trị thông thường. Doxorubicin cho đáp ứng toàn bộ khoảng 10%. Các công thức phối hợp khác như PIAF (Cisplatin, Interferon alpha 2b, Doxorubicin, Fluorouracil), FOLFOX (5-fluorouracil, folinic acid, oxaliplatin) chưa chứng tỏ lợi ích điều trị và có nhiều tác dụng phụ.

1.3.3 Liệu pháp miễn dịch

Nivolumab tác động lên thụ thể PD-1 (programmed death receptor 1) nhằm khôi phục hoạt động chống khối u qua trung gian tế bào T. Nghiên cứu bệnh nhân UTBMTBG tiến triển liều leo thang và liều mở rộng cho thấy tỉ lệ đáp ứng tương ứng là 18,9% và 14,5%. Thời gian sống thêm toàn bộ trung vị tương ứng là 15 và 13,2 tháng. Pembrolizumab cũng tác động lên thụ thể PD-1 và được FDA chấp thuận. Pembrolizumab có tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và ổn định lần lượt là 1%, 16% và 44%.

2. Nguyên lý hoạt động của phương pháp đốt vi sóng và ứng dụng trong điều trị ung thư

Đốt vi sóng lần đầu tiên được Tabuse sử dụng năm 1979 để cầm máu mặt cắt gan trong quá trình phẫu thuật cắt gan. Vào thời điểm này, thời gian cầm máu bằng vi sóng chậm hơn hệ thống đốt cầm máu điện và lan sâu hơn nên không được sử dụng rộng rãi để cầm máu trong cắt gan.

Năm 1991, Seki T. và cộng sự sử dụng thiết bị tương tự để thực hiện đốt vi sóng trong phẫu thuật và trong nội soi ổ bụng các ung thư biểu mô tế bào gan kích thước nhỏ. Hệ thống đốt vi sóng đầu tiên này là hệ thống Microtaze 2450 MHz sử dụng ăng-ten đường kính 1,6mm có hiệu quả kém. Đốt gan bình thường với công suất 60W trong 120 giây chỉ tạo ra vùng hoại tử đông $2,4 \pm 0,4 \times 1,6 \pm 0,3$ cm. Vì vậy, hệ thống này chủ yếu áp dụng cho khối u nhỏ hơn 2cm. Thế hệ đốt vi sóng thứ hai UMC-I có khả năng tạo vùng phá hủy lớn $3,7 \times 2,6 \times 2,6$ cm trên gan lợn. Tuy nhiên, hệ thống đốt này có nhược điểm chủ yếu là phản hồi năng lượng lớn làm nóng thân ăng-ten gây bỏng da và có nguy cơ tổn thương mô kế cận. Năm 2003, hệ thống đốt vi sóng Evident Microwave Ablation System của Covidien, Mỹ khắc phục được nhược điểm này bằng cách giảm phản hồi năng lượng và tăng năng lượng phát tán vào khối u do đó có khả năng phá hủy lớn hơn. Hệ thống 915MHz này sử dụng ăng-ten 13G hay 14G, đầu đốt 3,7cm có thể tạo ra vùng đốt lớn bằng cách đặt 3 ăng-ten cách nhau. Vi sóng là bức xạ không ion hóa, không có đủ năng lượng mỗi lượng tử để ion hóa các nguyên tử hoặc phân tử. Vì vậy, vi sóng không làm tổn thương DNA của nhân tế bào. Vi sóng tác động bằng cách gây hiện tượng ma sát do sự tương tác với phân tử lưỡng cực chủ yếu là nước. Khi bức xạ vi sóng tương tác với phân tử, các phân tử nước tích điện dao động từ 2 đến 5 tỷ lần mỗi giây, tùy vào tần số của năng lượng vi sóng. Sự dao động phân tử nước gây ma sát và sinh nhiệt, từ đó gây hoại tử đông và chết tế bào. Mô u và nhu mô gan chứa nhiều nước rất thích hợp cho đốt vi sóng. Phần lớn các ứng dụng lâm sàng điều trị u gan bằng đốt vi sóng sử dụng máy phát vi sóng tần số 2450 MHz với công suất từ 60

đến 80W. Đốt vi sóng ở tần số 915 MHz với công suất 45W có thời gian đốt kéo dài hơn. Về mặt lý thuyết, đốt vi sóng 915 MHz có thể xâm nhập sâu hơn và dẫn đến vùng đốt rộng hơn đốt vi sóng 2450 MHz. Sự đốt trực tiếp làm gia tăng nhiệt độ đồng thời và đồng nhất trong vài phút ở vùng phủ vi sóng. Ở ngoài trường vi sóng, nhiệt độ có thể lan truyền ra mô xung quanh theo cơ chế dẫn truyền nhiệt nhưng kém hiệu quả ở mô chứa nhiều nước như mô gan.

Về cơ bản, khi nhiệt độ tăng nhẹ 42-45°C tế bào dễ tổn thương với hóa trị và tia xạ. Tổn thương tế bào không hồi phục khi tế bào bị đốt nóng đến 46°C trong 60 phút. Nhiệt độ càng cao, tổn thương tế bào không hồi phục càng nhanh. Khi nhiệt độ tăng 50-52°C thời gian gây độc tế bào chỉ sẽ rút ngắn 4-6 phút. Nhiệt độ 60°C-100°C sẽ gây ra gây hoại tử đông ngay lập tức với tổn thương không hồi phục men của ty lạp thể và tế bào chất. Nhiệt độ tăng hơn 105°C, mô sẽ sôi, bốc hơi và than hóa. Do đó, tiêu chí hoạt động của máy là nâng nhiệt độ vùng đốt hơn 60°C. Nguyên tắc này áp dụng cho tất cả các máy đốt dùng nhiệt. Đốt vi sóng có thể được thực hiện qua da, nội soi ổ bụng hay phẫu thuật. Mỗi cách tiếp cận đều có ưu và khuyết điểm. Đốt vi sóng qua da có thể được thực hiện ở phòng phẫu thuật, ít xâm lấn, chỉ cần gây tê và an thần. Trong khi đó, đốt vi sóng qua nội soi ổ bụng và mở bụng cần gây mê nội khí quản và phải được thực hiện ở phòng mổ. Ưu điểm tốt nhất của đốt vi sóng qua nội soi ổ bụng là có thể đánh giá rất tốt nhu mô và bề mặt gan. Đốt vi sóng qua nội soi ổ bụng và mở bụng được ưu tiên chỉ định ở khối u ở mặt trước gan hay nhô vào ống tiêu hóa. Tuy nhiên, đốt vi sóng qua nội soi ổ bụng và mở bụng ít được lựa chọn ở trường hợp suy gan nặng. Đốt vi sóng qua mở bụng thường được thực hiện phối hợp với phẫu thuật cắt gan ở bệnh nhân có khối u ở cả 2 thùy gan. Đốt vi sóng qua da có thể được thực hiện dưới hướng dẫn siêu âm, siêu âm với chất tương phản, cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ. Ưu điểm của đốt vi sóng dưới hướng dẫn siêu âm là có thể đưa ăng-ten vào khối u bằng mọi góc độ, giá thành rẻ, theo sát quá trình đốt với thời gian thật. Đây là lý do thực hiện dưới hướng dẫn siêu âm phổ biến hơn thực hiện dưới hướng dẫn cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ. Tuy nhiên, các đám mây khí hình thành trong quá trình đốt khiến cho người làm thủ thuật dưới hướng dẫn siêu âm khó phân biệt vùng đã đốt và vùng chưa đốt, khó quan sát và thay đổi vị trí ăng-ten. Ngoài ra, siêu âm không thể đánh giá chính xác hiệu quả đốt vi sóng. Trong quá trình phá hủy dưới hướng dẫn siêu âm, các vi bóng khí tạo thành từ hơi nước và các sản phẩm tế bào khác. Các vi bóng khí tạo thành đám mây phản âm dày tạm thời, bao phủ vùng đã phá hủy. Vùng phản âm dày này giúp xác định vùng đã đốt và vùng chưa đốt. Thủ thuật được tiến hành cho đến khi vùng khí bao trùm toàn bộ khối u mục tiêu. Tuy nhiên, lý tưởng là vùng phá hủy phải bao trùm mép phá hủy. Mép phá hủy là vùng cách bờ khối u từ 5-10 mm. Người ta có thể đánh giá chính xác hơn bằng cách sử dụng dụng cụ thăm dò nhiệt độ cách mép đốt ngoài 0,5cm. Nếu nhiệt độ mục tiêu đạt được thì quá trình đốt hoàn thành. Nhiệt độ mục tiêu là nhiệt độ hơn 54°C trong ít nhất 3 phút hay hơn 60°C. Tuy nhiên, phương pháp thăm dò nhiệt mép u này rất hiếm khi áp dụng trên thực tế. Cắt lớp vi tính có khả năng phân biệt rất tốt ranh giới vùng đã phá hủy và chưa phá hủy nên được sử dụng để đánh giá hiệu quả phá

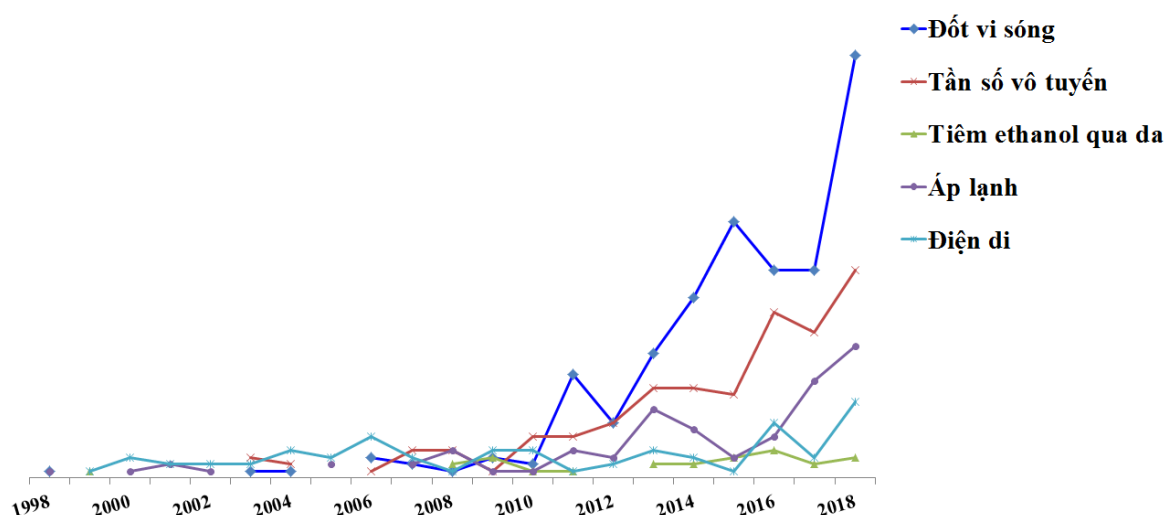
hủy u khá tin cậy. Tuy nhiên, một số khối u gan giàu mạch máu chỉ có thể quan sát rõ ở thì động mạch trong một thời gian ngắn. Cách thức đưa ăng-ten là song song với tia do đó trong 1 số trường hợp khó tiếp cận khối u. Bất lợi lớn nhất là đốt vi sóng dưới hướng dẫn cắt lớp vi tính gây nhiễm xạ cho người làm thủ thuật và bệnh nhân. Phối hợp siêu âm để đưa ăng-ten vào khối u và sử dụng cắt lớp vi tính để đánh giá quá trình đốt giúp giảm được thời gian tiếp xúc tia xạ.

II. PHÂN TÍCH XU HƯỚNG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BẰNG PHƯƠNG PHÁP ĐỐT VI SÓNG TRÊN CƠ SỞ SỐ LIỆU SÁNG CHẾ QUỐC TẾ

Theo tài liệu “*Adult primary liver cancer treatment (PDQ®)–Patient version*” truy cập từ <https://www.cancer.gov/>, có 7 nhóm điều trị bệnh ung thư tiêu chuẩn, đó là: giám sát, phẫu thuật, ghép, đốt trị liệu, điều trị thuyên tắc, liệu pháp nhắm mục tiêu, xạ trị.

Trong nhóm đốt trị liệu, có 5 phương pháp, đó là:

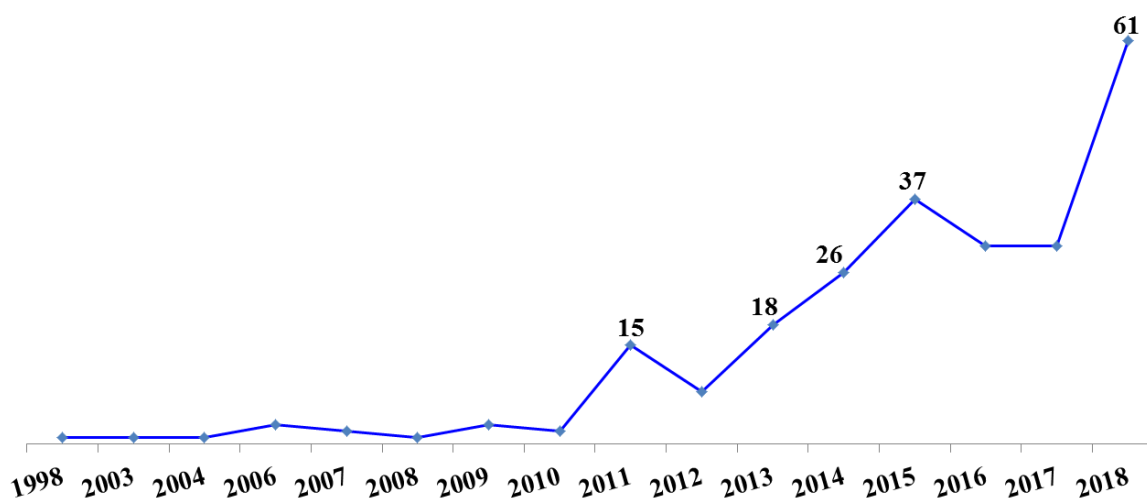
- Tần số vô tuyến (radiofrequency ablation)
- Đốt vi sóng (microwave ablation)
- Tiêm ethanol qua da (percutaneous ethanol injection)
- Áp lạnh (cryoablation)
- Điện di (electroporation therapy)



Biểu đồ 1. Tình hình công bố sáng chế của nhóm phương pháp đốt trị liệu trong điều trị ung thư

Sáng chế về các phương pháp điều trị ung thư bằng phương pháp đốt trị liệu bắt đầu được công bố từ năm 1998. Phương pháp điều trị bằng áp lạnh và vi sóng là 2 phương pháp đầu tiên có sáng chế được công bố trong năm 1998. Đến nay, sử dụng đốt vi sóng trong điều trị ung thư là phương pháp hiện có số lượng sáng chế được công bố cao nhất trong tất cả 5 phương pháp trên.

1. Tình hình công bố sáng chế về điều trị ung thư bằng phương pháp đốt vi sóng theo thời gian



Biểu đồ 2. Tình hình công bố sáng chế về điều trị ung thư bằng phương pháp đốt vi sóng theo thời gian

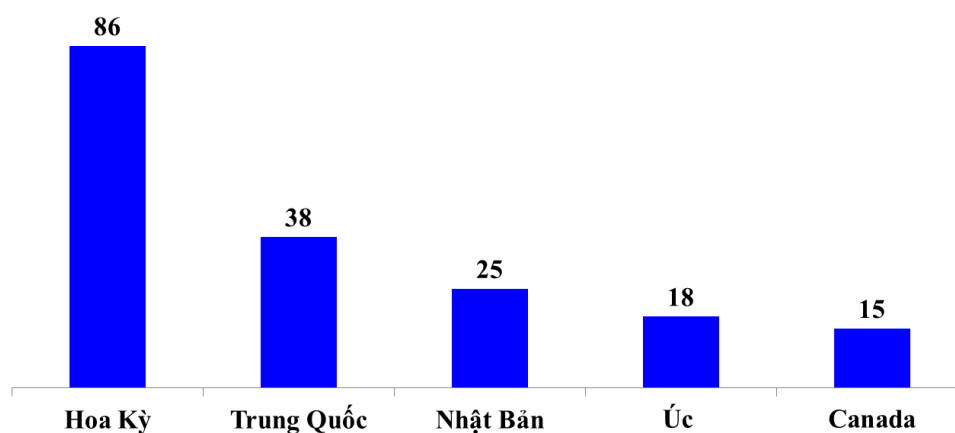
Đến tháng 12/2018, có 239 sáng chế về nghiên cứu và ứng dụng phương pháp đốt vi sóng trong điều trị ung thư, có thể chia làm 2 giai đoạn.

- Giai đoạn 1998 – 2013: có 55 sáng chế được công bố. Năm 1998 là năm đầu tiên có sáng chế được công bố và năm 2011 có số lượng công bố cao nhất với 15 sáng chế.

- Giai đoạn 2014 – 2018: có 184 sáng chế được công bố. Số lượng sáng chế công bố tăng nhanh và gấp 3,3 lần so với giai đoạn đầu. Năm 2018 là năm có số lượng sáng chế được công bố cao nhất.

Qua đó cho thấy, trong những năm gần đây, điều trị ung thư bằng phương pháp đốt vi sóng đang nhận được nhiều quan tâm trên thế giới.

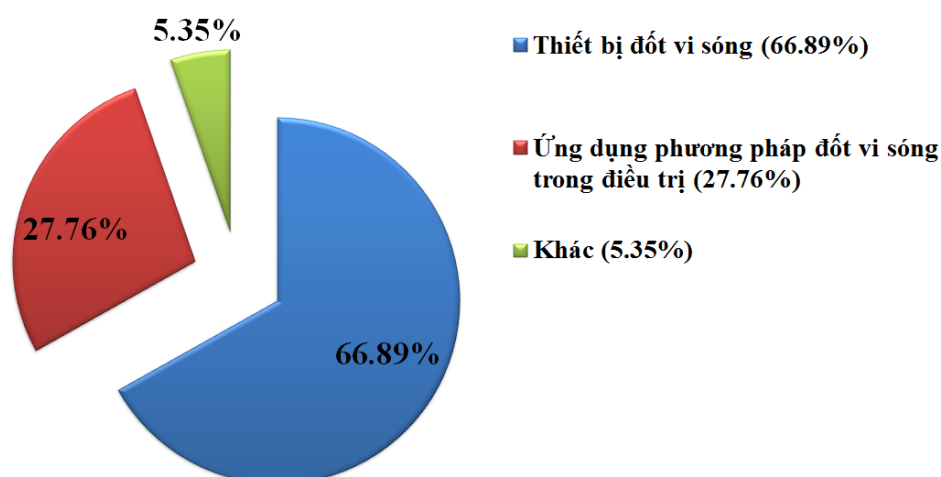
2. Tình hình công bố sáng chế về điều trị ung thư bằng phương pháp đốt vi sóng theo quốc gia



Biểu đồ 3. Tình hình công bố sáng chế về điều trị ung thư bằng phương pháp đốt vi sóng theo quốc gia

Trên cơ sở dữ liệu sáng chế tiếp cận được, sáng chế về điều trị ung thư bằng phương pháp đốt vi sóng được công bố tại 10 quốc gia và 2 tổ chức (WO và EP). Trong đó, Hoa Kỳ, Trung Quốc, Nhật Bản, Úc và Canada là 5 quốc gia dẫn đầu công bố sáng chế về điều trị ung thư bằng phương pháp đốt vi sóng. Qua đó cho thấy, điều trị ung thư bằng phương pháp đốt vi sóng đang rất phát triển tại các quốc gia này. Hoa Kỳ là quốc gia có số lượng sáng chế được công bố cao nhất.

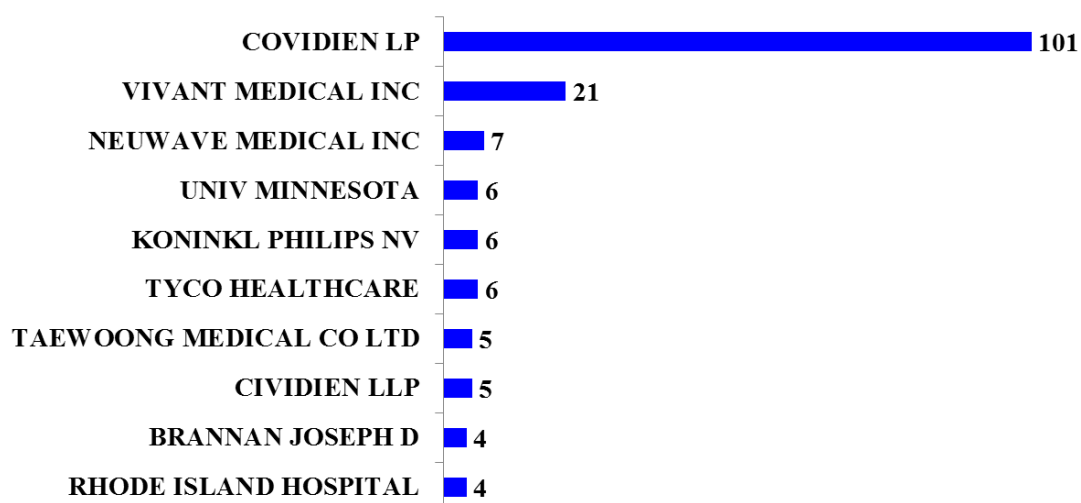
3. Tình hình công bố sáng chế về điều trị ung thư bằng phương pháp đốt vi sóng theo các hướng nghiên cứu



Biểu đồ 4. Tình hình công bố sáng chế về điều trị ung thư bằng phương pháp đốt vi sóng theo các hướng nghiên cứu

Trên cơ sở dữ liệu tiếp cận được thì việc điều trị ung thư bằng phương pháp đốt vi sóng tập trung vào 2 hướng chính, đó là: hướng nghiên cứu thiết bị đốt vi sóng và hướng ứng dụng phương pháp đốt vi sóng trong điều trị. Trong đó, hướng nghiên cứu về thiết bị đốt vi sóng chiếm tỷ lệ công bố cao nhất, chứng tỏ đây là hướng nghiên cứu và ứng dụng nhận được nhiều sự quan tâm từ các nhà sáng chế.

4. Các đơn vị dẫn đầu sở hữu sáng chế về điều trị ung thư bằng phương pháp đốt vi sóng



Biểu đồ 5. Các đơn vị dẫn đầu điều trị ung thư bằng phương pháp đốt vi sóng

Trong các đơn vị dẫn đầu sở hữu sáng chế về điều trị ung thư bằng phương pháp đốt vi sóng, có các tên tuổi lớn trên thế giới như Covidien LP, Vivant Medical Inc,... Các sáng chế đã công bố đa phần tập trung tại Hoa Kỳ. Trong đó, Covidien LP là đơn vị có số lượng sáng chế được công bố nhiều nhất với 101 sáng chế.

5. Một số sáng chế tiêu biểu

A microwave energy transfer apparatus and a system

(Hệ thống và thiết bị truyền năng lượng vi sóng)

- Tác giả: Brannan J D; Case J A; Casse J A; Dickhans W J; Ladtkow C M; Larsen E W; Larson E W; Peterson D R; Radterko C M; Villead R A; Willyard R A
- Năm công bố: 2018
- Số công bố: JP06437728B2
- Quốc gia công bố: Nhật Bản
- Đơn vị sở hữu: Covidien LLP

Sáng chế đề cập đến hệ thống điều trị ung thư phổi và các bệnh phổi khác, cung cấp năng lượng vi sóng cho thiết bị cắt bỏ và hệ thống điều hướng xác định vị trí cắt bỏ khối u.

Microwave ablation devices including expandable antennas and methods of use

(Thiết bị vi sóng có ăng-ten và phương pháp sử dụng)

- Tác giả: Rusin Christopher T., Minneapolis, Peterson Darion, Boulder, Nguyen Tao D.
- Năm công bố: 2018
- Số công bố: US9949794B2
- Quốc gia công bố: Hoa Kỳ
- Đơn vị sở hữu: Covidien LP

Sáng chế đề cập đến thiết bị vi sóng sử dụng trong điều trị mô ung thư, có đầu xa di chuyển dọc theo trục dọc đối với dây dẫn bên ngoài, để một phần của dây dẫn bên trong được di chuyển ra khỏi trục dọc.

System and method for monitoring ablation size

(Hệ thống và phương pháp theo dõi cắt bỏ khối mô)

- Tác giả: Brannan Joseph D.
- Năm công bố: 2018
- Số công bố: US10004559B2
- Quốc gia công bố: Hoa Kỳ
- Đơn vị sở hữu: Covidien LP

Sáng chế đề cập đến phương pháp theo dõi cắt bỏ mô bằng vi sóng để điều trị ung thư, liên quan đến việc điều chỉnh tính chất của năng lượng vi sóng truyền từ nguồn điện sang ăng ten vi sóng.

Dual-band dipole microwave ablation antenna

(Ăng-ten vi sóng lưỡng cực băng tần kép)

- Tác giả: Rosseto F
- Năm công bố: 2018
- Số công bố: AU2017219068B2
- Quốc gia công bố: Úc
- Đơn vị sở hữu: Covidien PLC

Sáng chế đề cập đến việc lắp ráp ăng ten vi sóng ba trục cho hệ thống cắt bỏ khối u bằng phương pháp vi sóng để sử dụng trong điều trị ung thư, có phần bức xạ tần số cao và tần số thấp.

6. Kết luận

Đến tháng 12/2018, có 239 sáng chế về điều trị ung thư bằng phương pháp đốt vi sóng được công bố tại 10 quốc gia và 2 tổ chức.

Hoa Kỳ, Trung Quốc, Nhật Bản, Úc và Canada là 5 quốc gia dẫn đầu công bố sáng chế về điều trị ung thư bằng phương pháp đốt vi sóng. Qua đó cho thấy, điều trị ung thư bằng phương pháp đốt vi sóng đang rất phát triển tại các quốc gia này. Trong đó, Hoa Kỳ là quốc gia có số lượng sáng chế được công bố cao nhất.

Điều trị ung thư bằng phương pháp đốt vi sóng tập trung vào 2 hướng chính, đó là: Thiết bị đốt vi sóng, Ứng dụng phương pháp đốt vi sóng trong điều trị. Trong đó, Thiết bị đốt vi sóng chiếm tỷ lệ công bố cao nhất, chứng tỏ đây là hướng nghiên cứu và ứng dụng nhận được nhiều sự quan tâm từ các nhà sáng chế.

III. GIỚI THIỆU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BẰNG PHƯƠNG PHÁP ĐỐT VI SÓNG TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẨY

1. Hiệu quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp đốt vi sóng

Hầu hết các nghiên cứu hiện nay đều đánh giá hiệu quả phá hủy sau 1 tháng làm đốt vi sóng. Awad M.M. và cộng sự ghi nhận kích thước khối u sau đốt 14, 28 ngày nhận thấy khối u co nhỏ dần theo thời gian. Hiện nay, tiêu chuẩn đáp ứng được sửa đổi mRESIST được áp dụng cho u tăng sinh mạch máu, giới hạn rõ. Trên hình ảnh cắt lớp vi tính hay cộng hưởng từ sau đốt vi sóng: vùng phá hủy là vùng giảm đậm độ trên ở tất cả các thì chụp phim. Vùng giảm đậm độ này thường đồng nhất. Tuy nhiên, có thể xuất hiện vùng tăng sáng ngoại vi lành tính, có thể tồn tại đến 6 tháng sau đốt vi sóng. Vùng sáng đồng nhất bao quanh vùng đốt này thường dày 1-2 mm, cá biệt có thể đến 5 mm. Cần phân biệt với vùng phá hủy còn sót. Đây là vùng tăng sáng dạng nốt, rải rác ở ngoại vi.

1.1 Hiệu quả phá hủy tại chỗ

Kích thước và hình dạng vùng phá hủy tùy thuộc vào thiết kế ăng-ten, bản chất mô, hiện tượng tản nhiệt khi khối u gần mạch máu lớn. Đốt vi sóng tần số 915 MHz có khả năng xâm nhập sâu hơn và phá hủy rộng hơn đốt vi sóng tần số 2450 MHz. Liu F.Y. và cộng sự thấy số lần đưa ăng-ten vào khối u ở nhóm đốt vi sóng 915MHz ít hơn so với nhóm đốt vi sóng 2450MHz ($P=0,01$). Nhiều tác giả ghi nhận tỉ lệ phá hủy từ 90-100%.

Liu F. và cộng sự nghiên cứu đốt vi sóng dưới hướng dẫn siêu âm với chất tương phản ghi nhận tỉ lệ hiệu quả kỹ thuật là 99,05%. Martin R.C. và cộng sự nghiên cứu đốt vi sóng qua nội soi ổ bụng hay mổ bụng và ghi nhận tỉ lệ phá hủy thành công 100%.

Lu M.D. và cộng sự nhận thấy điều trị ung thư biểu mô tế bào gan có kích thước $\leq 3\text{cm}$ bằng đốt vi sóng tỉ lệ phá hủy hoàn toàn đạt 98,6% cao hơn khi điều trị khối u $> 3\text{cm}$, tỉ lệ này chỉ 83,3% ($P=0,01$). Jiao D.C. và cộng sự nghiên cứu đốt vi sóng 2450 MHz ghi nhận tỉ lệ phá hủy hoàn toàn ung thư biểu mô tế bào gan theo các nhóm u có kích thước $\leq 3\text{cm}$: 3,1-5 cm và 5,1-8cm lần lượt là 97,06%, 93,34% và 81,82%.

Kuang M. và cộng sự cũng nhận thấy tỉ lệ phá hủy không khác biệt giữa nhóm có xơ gan và không xơ gan ($P=0,58$).

1.2 Tái phát tại chỗ và u mới tại gan sau phá hủy vi sóng

Tái phát tại chỗ phản ánh hiện tượng phá hủy không hoàn toàn vi thể. Các tế bào ung thư còn sống trong vùng đốt tăng sinh trở lại. Điều này thể hiện hạn chế của kỹ thuật phá hủy u tại chỗ. Xuất hiện khối u mới cách xa vùng đốt, nếu không phải do di căn theo đường kim thì do bệnh lý gan từ trước. Trong trường hợp này, các khối u mới này không liên quan đến kỹ thuật phá hủy.

Brunello F. và cộng sự ghi nhận tỉ lệ tái phát tại chỗ thời điểm 1 năm là 36,4%, 2 năm là 57,6%.

Swan R.Z. và cộng sự ghi nhận tỉ lệ tái phát tại chỗ sau đốt vi sóng qua phẫu thuật là 2,9 %. Liu F. và cộng sự xác nhận tỉ lệ tái phát tại chỗ sau đốt vi sóng dưới hướng dẫn siêu âm với chất tương phản 1,9%.

Shirley L.A. và cộng sự ghi nhận tỉ lệ tái phát tại chỗ 1 năm là 14% năm sau đốt vi sóng điều trị ung thư biểu mô tế bào gan theo tiêu chuẩn Milan.

Liu F.Y. và cộng sự nhận thấy tỉ lệ tái phát tại chỗ ở nhóm đốt vi sóng 915MHz là 14,3% và ở nhóm 2450MHz là 26,3% ($P=0,44$).

Kuang M. và cộng sự ghi nhận có sự khác biệt về tỉ lệ tái phát tại chỗ giữa nhóm xơ gan và không xơ gan ($P=0,03$).

Kawamoto C. và cộng sự nhận thấy tỉ lệ tái phát tại chỗ chiếm 17,4%. Trong đó, tỉ lệ này ở ung thư biểu mô tế bào gan biệt hóa vừa hay kém (28,6%) cao hơn ung thư biểu mô tế bào gan biệt hóa cao (15%).

Lu M.D. và cộng sự nhận tỉ lệ tái phát tại chỗ của nhóm $u \leq 3\text{cm}$ là 6,8% thấp hơn hẳn nhóm $u > 3\text{cm}$, tỉ lệ này đến 30%.

Dong B. và cộng sự ghi nhận tỉ lệ tái phát tại chỗ cao ở bệnh nhân có kích thước $u > 5\text{cm}$ so với $\leq 5\text{cm}$, Tuy nhiên tỉ lệ này không có khác biệt có ý nghĩa giữa khối $u < 3\text{cm}$ với khối u từ 3-5cm.

Sun A.X. và cộng sự nhận thấy tuổi ($P=0,017$) và kích thước khối u ($P=0,029$) là yếu tố độc lập tái phát tại chỗ theo phân tích đa biến.

Huang S. và cộng sự không thấy sự khác biệt về tỉ lệ u tái phát tại chỗ 1 năm, 3 năm và 5 năm giữa nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có u gần mạch máu lớn và xa mạch máu lớn.

Izumi N. và cộng sự nhận thấy nồng độ AFP cao có ý nghĩa thống kê ở nhóm tái phát xa trong gan so với nhóm không có tái phát xa.

1.3 Thời gian sống sau phá hủy vi sóng

Xu H.X. và cộng sự ghi nhận tỉ lệ sống toàn bộ tích lũy sau 1 năm, 2 năm và 3 năm lần lượt là 75,6%, 58,5% và 50%.

Nghiên cứu của Lu M.D. và cộng sự ghi nhận tỉ lệ sống không bệnh của nhóm đốt vi sóng ở 1, 2, 3 và 4 năm lần lượt là 45,9%, 26,9%, 26,9% và 13,4%. Tỉ lệ sống tích lũy 1, 2, 3, 4 năm của nhóm đốt vi sóng là 81,6%, 61,2%, 50,5%, 36,8%.

Liang P. và cộng sự ghi nhận tỉ lệ sống 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm và 5 năm ở 288 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan là 93%, 82%, 72%, 63% và 51% trong thời gian theo dõi trung bình $31,41 \pm 20,43$ tháng.

Huang S. và cộng sự không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ sống tích lũy 1 năm, 3 năm và 5 năm giữa nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có u gần mạch máu lớn và xa mạch máu lớn.

Sun A.X. và cộng sự phân tích đa biến và nhận thấy nồng độ albumin huyết thanh và khối u mới liên quan độc lập với tỉ lệ sống toàn bộ.

Liang P. và cộng sự ghi nhận tỉ lệ sống tích lũy 1 năm, 3 năm và 5 năm là của bệnh nhân có 1 khối u cao hơn có ý nghĩa thống kê so với tỉ lệ sống tích lũy 1 năm, 3 năm và 5 năm của bệnh nhân có đa u .

Kawamoto C. và cộng sự nhận thấy tỉ lệ sống tích lũy 5 năm của ung thư biểu mô tế bào gan biệt hóa cao là 78,9% và ở nhóm biệt hóa vừa hay kém là 38,9% ($P=0,019$). Tỉ lệ sống không u 3 năm của bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan ở nhóm biệt hóa cao là 44,4% và nhóm biệt hóa vừa hay kém là 12,2% ($P=0,0043$).

Liang P. và cộng sự phân tích đa biến nhận thấy kích thước khối u ($p=0,001$), số lượng khối u ($p=0,005$) và phân loại Child-Pugh ($p=0,01$) có tác động đến thời gian sống.

1.4 Thay đổi giải phẫu bệnh sau đốt vi sóng

Mặc dù sự thay đổi giải phẫu bệnh có sự khác biệt đôi chút giữa các phương pháp phá hủy nhiệt khác nhau, hình ảnh giải phẫu bệnh sau đốt khá giống nhau bất chấp phương pháp phá hủy. Vùng phá hủy bao gồm hai vùng đồng tâm; vùng trung tâm hoại tử đông hoàn toàn và vùng ngoại vi bị viêm, xung huyết, xuất huyết và nhồi máu. Vùng trung tâm hoại tử đông bao gồm toàn tế bào chết và các chất vô định hình. Vùng ngoại vi vẫn còn tế bào sống trong điều kiện bất lợi do tình trạng viêm và cuối cùng có thể tái phát. Ở vùng này, các tế bào bộc lộ protein sốc nhiệt và chết theo chương trình. Hiện tượng này đạt cực điểm trong 6 giờ sau đốt và làm vùng hoại tử lan rộng. Ngoài ra, hiện tượng thuyên tắc vi thể mao mạch và co thắt mạch máu góp phần làm vùng hoại tử lan rộng thêm.

Nghiên cứu trên gan chuột nhằm so sánh khả năng phá hủy hoàn toàn khối u bằng đốt vi sóng, đốt nhiệt cao tần và đốt lạnh; Bhardwaj N. và cộng sự nhận thấy các khác biệt trên vi thể sau các thủ thuật khác nhau. Ảnh hưởng sau đốt vi sóng có giới hạn rõ nhất, không thấy tế bào gan ở vùng tiếp giáp vùng đốt và chưa đốt, tất cả mạch máu và đường mật đều hoại tử hoàn toàn. Trong khi đó, mẫu mô sau hủy lạnh vẫn còn tế bào gan gần mép đốt đặc biệt khi có mạch máu gần mép đốt. Mẫu mô sau đốt nhiệt cao tần có giới hạn không đều và vẫn còn tế bào gan sống trong vùng đốt cũng như quanh mạch máu, đặc biệt vùng khoảng cửa.

2. Tình hình áp dụng tại khoa u gan Bệnh viện Chợ Rẫy

Tại Việt Nam, kỹ thuật đốt vi sóng được ứng dụng đầu tiên vào năm 2012 tại khoa U gan của bệnh viện Chợ Rẫy. Nhóm bác sĩ khoa u gan thực hiện nghiên cứu đốt vi sóng trên 56 bệnh nhân với 64 khối u với kết quả như sau: tỉ lệ phá hủy hoàn toàn sau lần 1 là 92,2% và lần 2 là 95,3%; triệu chứng sau thủ thuật gồm sốt 62,5%, mệt 54,7 %, đau 34,7 % và nôn/buồn nôn 12,5%; biến chứng nhẹ chiếm 15,6%. Dựa trên kết quả sơ bộ này, Bộ Y tế cho phép đốt vi sóng được hiện tại khoa u gan song song với đốt nhiệt cao tần. Sau đó, đốt vi sóng được triển khai tại bệnh viện 19.8 vào năm 2015 và bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh vào năm 2017.

2.1 Thời gian theo dõi

Theo thiết kế nghiên cứu, chúng tôi sẽ theo dõi bệnh nhân trong 2,5 năm. Nếu bệnh nhân phải chuyển sang phương pháp điều trị khác chúng tôi sẽ ngưng theo dõi. Thời gian theo dõi trung vị ở nhóm đốt vi sóng là 6 tháng và nhóm đốt nhiệt cao tần là 6 tháng. Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhiều bệnh nhân không tái khám và mất liên lạc qua điện thoại. Tuy nhiên, chúng tôi không loại trừ khỏi nghiên cứu các bệnh nhân này và vẫn đánh giá hiệu quả phá hủy u (được đánh giá 1 tháng sau thủ thuật), cũng như các chỉ tiêu

nghiên cứu khác theo khoảng thời gian theo dõi được như tái phát tại chỗ, xuất hiện u mới, xuất hiện di căn, xuất hiện huyết khối, giai đoạn không tiến triển.

2.2 Chuyển chỉ định điều trị

Trong quá trình theo dõi, phương pháp điều trị khác với đốt vi sóng hay đốt nhiệt cao tần như phẫu thuật, nút mạch hoá chất được áp dụng tùy theo đặc điểm của các khối u vào thời điểm đó. chúng tôi ghi nhận 41,2% bệnh nhân nhóm đốt vi sóng và 38,7% nhóm đốt nhiệt cao tần chuyển sang chỉ định điều trị khác. khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm. ở nhóm đốt vi sóng; 29,4% chuyển nút mạch hoá chất; 3,6% chuyển phẫu thuật; 5,7% chuyển đốt nhiệt cao tần; 2,6% chuyển điều trị triệu chứng. ở nhóm đốt nhiệt cao tần; 28,4% chuyển nút mạch hoá chất; 3,6% chuyển phẫu thuật; 1,5% chuyển đốt vi sóng, 5,2% chuyển điều trị triệu chứng. nhiều nghiên cứu cũng đề cập đến vấn đề chuyển đổi chỉ định khi tính chất khối u thay đổi không thích hợp để phá hủy tại chỗ. nghiên cứu cho thấy nút mạch hoá chất là chỉ định được chuyển sang nhiều nhất do sự xuất hiện u mới đa ổ hoặc tái phát u ở vị trí khó tiếp cận. chúng tôi cũng ghi nhận không có khác biệt về thời gian chuyển chỉ định trung vị giữa 2 nhóm điều trị. nhóm đốt vi sóng là 5 tháng và nhóm đốt là 3 tháng.

2.3 Thay đổi AFP sau điều trị 1 tháng

Trên thực tế, AFP là dấu ấn ung thư để đánh giá hiệu quả điều trị tại hầu hết các bệnh viện lớn ở Việt Nam. Trong trường hợp trước điều trị nồng độ AFP tăng, AFP giảm nhiều hay trở về bình thường sau điều trị gợi ý đáp ứng điều trị tốt. Và ngược lại, nếu AFP không giảm sau điều trị sẽ gợi ý đáp ứng không hoàn toàn hay xuất hiện u mới, có huyết khối tĩnh mạch, có di căn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, AFP trung vị sau đốt vi sóng 1 tháng giảm từ 63 ng/ml xuống 19,8 ng/ml. Mức giảm này khác biệt có ý nghĩa thống kê... AFP trung vị sau đốt nhiệt cao tần 1 tháng giảm từ 44,6 ng/ml xuống 17,9 ng/ml. Mức giảm này khác biệt có ý nghĩa thống kê. Giảm rõ rệt nồng độ AFP sau đốt cho thấy hiệu quả gián tiếp của đốt vi sóng và đốt nhiệt cao tần. Nhiều nghiên cứu cũng ghi nhận hiện tượng giảm AFP sau điều trị phá hủy u tại chỗ. Hetta O. và cộng sự nhận thấy 39/40 bệnh nhân có AFP trước đốt vi sóng >200ng/ml trở về bình thường. Một bệnh nhân có AFP giảm nhưng vẫn trên mức bình thường, chỉ về dưới mức bình thường sau 7 tháng. So sánh AFP trước đốt vi sóng và AFP trong quá trình theo dõi sau đốt vi sóng, AFP giảm có ý nghĩa thống kê ($P<0,001$). Dong B. và cộng sự ghi nhận 2-4 tuần sau thủ thuật 72,66% bệnh nhân có AFP giảm về mức bình thường; 20,14% bệnh nhân có AFP giảm nhưng chưa về mức bình thường và 7,19% bệnh nhân có AFP không đổi. Li M. và cộng sự nhận thấy sau đốt vi sóng 1 tháng nhóm u gần cơ hoành 47,2 % bệnh nhân có AFP âm tính và 34% bệnh nhân có nồng độ AFP giảm hơn 50%. Trong khi đó sau đốt vi sóng 1 tháng, nhóm có u không gần cơ hoành 54,1% bệnh nhân có AFP âm tính và 27,9% bệnh nhân có nồng độ AFP giảm hơn 50%. Tuy nhiên, không có khác biệt về tỉ lệ giảm AFP giữa 2 nhóm ($P>0,05$).

2.4 Phá hủy u hoàn toàn

2.4.1 Phá hủy hoàn toàn sau đốt vi sóng

Phá hủy u hoàn toàn rất quan trọng là tiêu chí chính để đánh giá hiệu quả điều trị. Thời điểm để đánh giá thay đổi trên phương tiện chẩn đoán hình ảnh là 1 tháng sau thủ thuật. ung thư biểu mô tế bào gan là u tăng sinh mạch máu. Các phương pháp phá hủy tại chỗ sẽ tạo vùng hoại tử đông không còn tăng sinh mạch máu trên cắt lớp vi tính hay cộng hưởng từ. Đốt vi sóng qua da dưới hướng dẫn siêu âm của chúng tôi có tỉ lệ phá hủy hoàn toàn sau lần 1 là 90,7%; sau lần 2 là 1,5%; tổng cộng 92,2%. Tỉ lệ này không khác biệt gì so với nhiều nghiên cứu trên thế giới. Theo kinh nghiệm thực tế, phá hủy u khối u hoàn toàn phụ thuộc khá nhiều vào kỹ thuật viên như kinh nghiệm, tuân thủ các nguyên tắc cơ bản (như mép đốt an toàn, thời gian đốt) cũng như một số kỹ thuật phá hủy u lớn (kỹ thuật đốt nhiều vùng chồng lấp để tạo thành một vùng đốt đồng nhất ở khối u lớn, sử dụng kim chùm) sẽ tạo được vùng phá hủy tốt hơn. Kết quả phá hủy u rất khả quan. Hầu hết, đều ghi nhận khả năng phá hủy hơn 90%.

Kuang M. và cộng sự ghi nhận hiệu quả phá hủy hoàn toàn sau đốt vi sóng lần 1 và lần 2 là 93,2% và 100%. Brunello F. và cộng sự nghiên cứu đốt vi sóng 2450MHz và ghi nhận tỉ lệ hiệu quả sớm là 90,9%.

Martin R.C. và cộng sự nghiên cứu đốt vi sóng 915 MHz tiếp cận bằng nội soi ổ bụng hay mở bụng ghi nhận tỉ lệ phá hủy hoàn toàn là 100%.

Swan R.Z. và cộng sự nghiên cứu đốt vi sóng trong phẫu thuật ghi nhận tỉ lệ phát hủy không hoàn toàn là 5,9 %.

Liu F. và cộng sự ghi nhận tỉ lệ hiệu quả kỹ thuật của đốt vi sóng dưới hướng dẫn siêu âm với chất tương phản là 99,05%.

Qian G.J. và cộng sự ghi nhận tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn của đốt vi sóng ở khối u gan kích thước nhỏ (1,2-3cm) là 95,5%.

Sun A.X. và cộng sự nghiên cứu ung thư biểu mô tế bào gan có kích thước u trung bình (3,02-5 cm) và nhận thấy tỉ lệ thành công kỹ thuật là 93%.

2.4.2 Phá hủy hoàn toàn giữa đốt vi sóng và đốt nhiệt cao tần

Về mặt lý thuyết, đốt vi sóng tỏ ra vượt trội hơn đốt nhiệt cao tần trong 1 số mặt như: nhiệt độ khối u cao hơn, tránh hiện tượng tản nhiệt khi khối u ở gần mạch máu lớn, thời gian đốt nhanh hơn, vùng đốt rộng hơn. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ phá hủy hoàn toàn của đốt vi sóng là 92,2%, tỉ lệ phá hủy hoàn toàn của nhóm đốt nhiệt cao tần là 93,6%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự các nghiên cứu hiện nay về khả năng tương tự nhau của đốt vi sóng và đốt nhiệt cao tần trong khả năng kiểm soát khối u tại chỗ.

Xu Y. và cộng sự nghiên cứu ung thư gan giai đoạn rất sớm (đơn u $\leq$ 2cm) và ghi nhận hiệu quả phá hủy u của nhóm đốt vi sóng là 98,3% và nhóm đốt nhiệt cao tần là 98,1% (P=0,860). Các nghiên cứu sử dụng máy đốt vi sóng thế hệ cũ ghi nhận tỉ

lệ phá hủy hoàn toàn sau đốt vi sóng thấp hơn đốt nhiệt cao tần như sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Shibata T. và cộng sự nhận thấy tỉ lệ phá hủy hoàn toàn sau nhóm đốt vi sóng là 89% và sau đốt nhiệt cao tần là 96% ($P=0,26$). Đa số các nghiên cứu trên thế giới dù ghi nhận tỉ lệ phá hủy hoàn toàn của đốt vi sóng cao hơn của đốt nhiệt cao tần nhưng không có ý nghĩa thống kê.

Xu H.X. và cộng sự nhận thấy tỉ lệ hủy u hoàn toàn ở nhóm đốt vi sóng là 94,6% và ở nhóm đốt nhiệt cao tần là 89,7%. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Zhang và cộng sự thì ghi nhận tỉ lệ phá hủy hoàn toàn nhóm đốt vi sóng là 86,7% và đốt nhiệt cao tần là 83,7%. Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm ($P=0,957$).

Qian J.L. và cộng sự nghiên cứu khối u nhỏ $<3\text{cm}$ xác định tỷ lệ phá hủy hoàn toàn đạt 95,5% ở nhóm đốt vi sóng, 95% ở nhóm đốt nhiệt cao tần và khác biệt này không có ý nghĩa ($P=0,78$).

Vogl T.J. và cộng sự ghi nhận tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn ở khối u $\leq 5\text{cm}$ (theo tiêu chuẩn BCLC) thực hiện dưới hướng dẫn cắt lớp vi tính ở nhóm đốt vi sóng là 88,9% và ở nhóm đốt nhiệt cao tần là 84,4%. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($P=0,6$). Ngoài ra, tất cả khối u $\leq 2\text{ cm}$ ở cả 2 nhóm đều đạt đáp ứng hoàn toàn.

Lu M.D. và cộng sự nhận thấy không có khác biệt giữa tỉ lệ phá hủy hoàn toàn của đốt vi sóng và đốt nhiệt cao tần ở nhóm bệnh nhân có u $\leq 3\text{cm}$ ($P=1,00$) và ở nhóm bệnh nhân có u $>3\text{cm}$ ($P=1,00$). Lý giải cho sự tương tự này là do nhà sản xuất máy đốt nhiệt cao tần có thời gian dài phát triển và không ngừng cải tiến để tăng hiệu quả. Trong khi đó đốt vi sóng thì mới được quan tâm trở lại.

2.4.3 Yếu tố ảnh hưởng đến phá hủy hoàn toàn

Về mặt kỹ năng, đốt khối u lớn sẽ khó hơn đốt 1 khối u nhỏ. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ phá hủy hoàn toàn sau đốt vi sóng ở khối u $\leq 3\text{cm}$ sau lần 1 là 93,5%. Tỉ lệ phá hủy hoàn toàn ở khối u $>3\text{cm}$ sau lần 1 là 87,6%, lần 2 là 3,1%, tổng cộng là 90,7%. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ phá hủy hoàn toàn sau đốt nhiệt cao tần lần 1 ở khối u $\leq 3\text{cm}$, $>3\text{ cm}$ và toàn bộ lần lượt là 95,1%, 90,4% và 93,6%. Như vậy, tất cả khối u $\leq 3\text{cm}$ ở cả 2 nhóm chỉ đốt 1 lần. Chỉ có 3 khối u $> 3\text{cm}$ ở nhóm đốt vi sóng phải đốt lần 2. Tuy nhiên, theo nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn không khác biệt giữa nhóm kích thước khối u ($\leq 3\text{cm}$ và $>3\text{cm}$) và giữa 2 nhóm điều trị (đốt vi sóng và đốt nhiệt cao tần). Các nghiên cứu cũng đưa ra các kết quả trái chiều về ảnh hưởng của kích thước khối u đến hiệu quả phá hủy.

Hetta O.M. và cộng sự nghiên cứu đốt vi sóng 2450 Mhz qua da với ăng-ten có thân làm mát và ghi nhận tỉ lệ phá hủy hoàn toàn các khối u $\leq 3\text{ cm}$ là 98,3% và khối u $>3\text{cm}$ là 92,5%. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($P=0,301$).

Lu M.D. và cộng sự ghi nhận tỉ lệ phá hủy hoàn toàn của đốt vi sóng ở nhóm bệnh nhân có u $\leq 3\text{cm}$ là 98,6% cao hơn so với nhóm có u $>3\text{cm}$ là 83,3% (P

= 0,01) và tỉ lệ phá hủy hoàn toàn của đốt nhiệt cao tần ở nhóm bệnh nhân có $u \leq 3\text{cm}$ là 98% cao hơn so với nhóm có $u > 3\text{cm}$ là 81% ($P = 0,02$).

Liu Y. và cộng sự nhận thấy tỉ lệ phá hủy hoàn toàn ở nhóm u 3-5cm cao hơn nhóm u 5-8cm ($P=0,033$).

Wang T. và cộng sự nhận thấy kích thước khối $u > 5\text{cm}$ làm giảm hiệu quả phá hủy hoàn toàn khối u hơn kích thước khối $u \leq 3\text{cm}$ hay 3-5cm. Đường như vị trí hơn là kích thước khối ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi do các khối u nằm ở nhiều vị trí khác nhau với số lượng u từng nhóm rất ít nên chúng tôi không thể thống kê được ảnh hưởng của vị trí u đến tỉ lệ đáp ứng. Tuy nhiên, dưới góc độ kinh nghiệm của người trực tiếp làm thủ thuật chúng tôi nhận thấy rằng các khối u ở vị trí sau sẽ khó tiếp cận và phá hủy hết mô u như khi khối u lớn ở hạ phân thùy VII, VIII (u nằm khuất 1 phần trong vòm hoành), hạ phân thùy IVa (nằm sau bờ sườn phải và/ hoặc sát tim), hạ phân thùy II (1 số u nằm khuất sau bờ sườn trái).

Huang S. và cộng sự ghi nhận tỉ lệ phá hủy hoàn toàn ở nhóm gần mạch máu lớn là 96,3% và nhóm không gần mạch máu là 97,1%. Tuy nhiên, khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($P>0,05$). Chứng tỏ hiệu quả của đốt vi sóng không bị ảnh hưởng bởi hiện tượng hồ nhiệt.

Li M. và cộng sự ghi nhận tỉ lệ phá hủy hoàn toàn ở nhóm gần cơ hoành là 94,8% và nhóm xa cơ hoành là 96,9%. Không có khác biệt về hiệu quả ở 2 nhóm này ($P>0,05$).

Zhou P. và cộng sự ghi nhận tỉ lệ phá hủy hoàn toàn là 88,7% ở 47 khối u ung thư biểu mô tế bào gan nhô vào ống tiêu hóa và 92,1% ở 116 khối u không nhô vào ống tiêu hóa. Sự khác biệt này không có nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Kuang M. và cộng sự cũng nhận thấy tỉ lệ phá hủy hoàn toàn không có khác biệt giữa nhóm có xơ gan và không xơ gan ($P=0,58$). Một số nghiên cứu so sánh đốt vi sóng 915 MHz và 2450 MHz.

Liu F. và cộng sự cho thấy tỉ lệ phá hủy hoàn toàn của đốt vi sóng 2450 MHz là 73.7% và đốt vi sóng 915 MHz là 85,7%. Tuy vậy, khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

2.5 Tái phát tại chỗ sau điều trị

2.5.1 Tái phát tại chỗ sau đốt vi sóng

Tái phát tại chỗ được định nghĩa là sự phát hiện khối u tại vị trí cũ bằng chẩn đoán hình ảnh như cắt lớp vi tính, cộng hưởng từ hoặc siêu âm có cản âm và/hoặc mô học sau khi hoàn thành các lần điều trị hay trong quá trình theo dõi. Cộng hưởng từ có chút ưu việt hơn cắt lớp vi tính nhờ vào khả năng phát hiện vùng tái phát tốt hơn ở thì T 2. Tái phát tại chỗ thường xảy ra sớm và là sự phát triển từ tế bào ung thư còn sót. Về mặt lý thuyết, tỉ lệ tái phát tại chỗ sẽ tỉ lệ thuận theo thời gian theo dõi. Chúng tôi ghi nhận tỉ lệ tái phát tại chỗ sau đốt vi sóng là 24,8% với

thời gian tái phát trung vị 6 tháng. Tỷ lệ này cao so với thời gian theo dõi và so với các nghiên cứu khác. Tỷ lệ tái phát cao trong nghiên cứu của chúng tôi có thể do chưa tuân thủ đúng mép đốt 5-10mm.

Hetta O.M. và cộng sự không phát hiện tái phát tại chỗ trong thời gian theo dõi trung bình 162 ± 81 ngày.

Liu F. và cộng sự ghi nhận tỉ lệ tái phát tại chỗ là 1,9% sau đốt vi sóng dưới hướng dẫn siêu âm sử dụng chất tương phản trong thời gian theo dõi trung vị là 18 tháng.

Swan. và cộng sự ghi nhận tỉ lệ tái phát tại chỗ sau đốt vi sóng trong phẫu thuật là 2,9% trong thời gian theo dõi trung vị 9 tháng.

Liang P. và cộng sự theo dõi trong thời gian trung bình $31,41 \pm 20,43$ tháng chỉ phát hiện 8% tái phát tại chỗ. Tuy nhiên cũng có nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ tái phát tại chỗ cao.

Liu Y. và cộng sự theo dõi trong thời gian trung bình 32 tháng ghi nhận tỉ lệ tái phát tại chỗ của khối u 3-5cm là 14%.

Shirley L.A. và cộng sự nghiên cứu bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan thỏa tiêu chuẩn Milan ghi nhận tỉ lệ tái phát tại chỗ 1 năm là 14% năm.

Sun A.X. và cộng sự nhận thấy tỉ lệ tái phát tại chỗ tích lũy tại thời điểm 1, 2 và 3 năm là 23%, 25% và 25%.

Brunello F. và cộng sự theo dõi trong 2 năm và nhận thấy tỉ lệ tích lũy tái phát tại chỗ khá cao, thời điểm 1 năm là 36,4% và 2 năm là 57,6%. Dù có nhiều cải tiến, tỉ lệ tái phát tại chỗ của đốt nhiệt cao tần vẫn cao hơn phẫu thuật cắt gan. Điều này được lý giải là cắt gan thường lấy u gan kèm toàn bộ hạ phân thùy trong khi đốt nhiệt cao tần chỉ phá hủy u gan kèm với mép an toàn hẹp.

2.5.2 Tái phát tại chỗ sau điều trị giữa đốt vi sóng và đốt nhiệt cao tần

Chúng tôi ghi nhận tỉ lệ tái phát tại chỗ sau đốt vi sóng là 24,8% và sau đốt nhiệt cao tần là 28,1%. Tuy nhiên không khác biệt về tỉ lệ tái phát tại chỗ giữa 2 nhóm. Chúng tôi cũng không ghi nhận khác biệt về thời gian tái phát tại chỗ trung vị ở 2 nhóm điều trị. Nhiều nghiên cứu cũng không nhận thấy sự khác biệt tỉ lệ tái phát của 2 nhóm này.

Lu M.D. và cộng sự nhận thấy không có khác biệt giữa tỉ lệ tái phát tại chỗ sau đốt vi sóng và đốt nhiệt cao tần ở nhóm bệnh nhân có $u \leq 3\text{cm}$ ($P=0,36$) và ở nhóm bệnh nhân có $u > 3\text{cm}$ ($P=0,82$).

Lu M.D. và cộng sự ghi nhận tỉ lệ tái phát tại chỗ của nhóm đốt vi sóng là 11,8% trong thời gian theo dõi trung bình $25,1 \pm 12,7$ tháng và của nhóm đốt nhiệt cao tần là 20,9% trong thời gian theo dõi trung bình $24,8 \pm 14,6$ tháng ($P=0,12$).

Xu H.X. và cộng sự ghi nhận tỉ lệ tái phát tại chỗ sau đốt vi sóng và đốt nhiệt cao tần là 7,1 % và 12,8% trong thời gian theo dõi trung bình 27,4 tháng ($P>0,05$).

Zhang L. và cộng sự ghi nhận tỉ lệ tái phát tại chỗ của nhóm đốt vi sóng là 10,5% trong thời gian theo dõi $24,5 \pm 12,9$ tháng và của nhóm đốt nhiệt cao tần là 11,8% trong thời gian theo dõi $26,3 \pm 11,5$ tháng ($P=0,977$).

Vogl T.J. và cộng sự nghiên cứu khối $u \leq 5\text{cm}$ ghi nhận tỉ lệ tái phát 3, 6, 9, 12 tháng sau đốt vi sóng là 0%; 5,6%; 2,8%; 2,8% với thời gian tiến triển trung bình 8,3 tháng và sau đốt nhiệt cao tần là 6,3%; 3,1%; 3,1%; 3,1% với thời gian tiến triển trung bình 6,6 tháng ($P=0,15$).

2.5.3 Yếu tố nguy cơ tái phát tại chỗ

Chúng tôi ghi nhận tỉ lệ tái phát tại chỗ sau đốt vi sóng ở nhóm khối $u \leq 3\text{cm}$ là 21,8% và nhóm có khối u hơn 3 cm là 28,4%. Tỉ lệ tái phát tại chỗ sau đốt nhiệt cao tần ở nhóm khối $u \leq 3\text{cm}$ là 23,4% và nhóm có khối u hơn 3cm là 37,9%. Không có khác biệt về tỉ lệ tái phát tại chỗ theo kích thước u giữa 2 nhóm điều trị.

Nhiều tác giả cũng đề cập đến các yếu tố có thể ảnh hưởng đến khả năng tái phát tại chỗ. Đa số tác giả chú ý đến kích thước khối u có ảnh hưởng đến tái phát tại chỗ.

Xu H.X. và cộng sự cũng ghi nhận có sự khác biệt tỉ lệ tái phát tại chỗ của nhóm khối $u \geq 4\text{ cm}$ và nhóm 2,1-3,9cm ($P<0,05$) cũng như với nhóm $u \leq 2\text{ cm}$ ($P<0,001$). Tuy nhiên không có sự khác biệt giữa nhóm u 2,1-3,9 cm và nhóm $u \leq 2\text{ cm}$ ($P>0,05$).

Lu M.D. và cộng sự ghi nhận tỉ lệ tái phát tại chỗ sau đốt vi sóng ở nhóm bệnh nhân có $u \leq 3\text{cm}$ là 6,8% thấp hơn so với nhóm có $u > 3\text{cm}$ là 30% ($P = 0,01$). Một số nghiên cứu ghi nhận vị trí khối u có ảnh hưởng đến tỉ lệ tái phát tại chỗ.

Head H.W. và cộng sự nghiên cứu bệnh nhân có khối u gan nhô vào cơ hoành và ghi nhận tỉ lệ tái phát tại chỗ sau đốt nhiệt cao tần khối $u \leq 3\text{cm}$ (12,5%) thấp hơn nhiều so với tỉ lệ tái phát tại chỗ ở khối $u > 3\text{cm}$ (70,6%).

Smolock A.R. và cộng sự nghiên cứu khối u ở ngoại vi nhô vào cơ hoành và khối u ở trung tâm điều trị bằng đốt vi sóng nhận thấy nhóm nhô vào cơ hoành có tỉ lệ tái phát tại chỗ cao hơn nhóm u trung tâm (5,5% so với 0%). Tỉ lệ này tăng cao hơn nếu không sử dụng kỹ thuật tách gan và cơ hoành với dịch báng nhân tạo.

Kuang M. và cộng sự nhận thấy có sự khác biệt về tỉ lệ tái phát tại chỗ giữa nhóm xơ gan và không xơ gan ($P=0,03$). Tuân thủ mép đốt an toàn khá quan trọng trong kỹ thuật phá hủy u nhằm tiêu diệt toàn bộ tế bào ung thư. Mép đốt an toàn không đầy đủ sẽ khiến khối u dễ tái phát.

Zytoon A.A. và cộng sự ghi nhận tỉ lệ tái phát tại chỗ cao ở nhóm có mép an toàn đầy đủ thấp hơn ở nhóm có mép an toàn không đầy đủ (17%; 57,1%, $P=0,0313$).

Sun A.X. và cộng sự nhận thấy tuổi, đường kính u là yếu tố độc lập liên quan đến tái phát tại chỗ.

Mulier S. và cộng sự phân tích đơn biến cho thấy yếu tố ít tái phát tại chỗ là kích thước nhỏ ($\leq 3\text{cm}$), không gần mạch máu lớn (xa hơn 5mm với mạch máu hơn 3mm), không phải u bề mặt ($< 1\text{cm}$ cách bề mặt gan), tiếp cận u bằng mở bụng hay

soi ổ bụng, mép đốt 1cm, bác sĩ có nhiều kinh nghiệm hơn. Phân tích đa biến cho thấy cho thấy yếu tố ít tái phát tại chỗ là kích thước u nhỏ và tiếp cận u bằng mở bụng hay soi ổ bụng.

Liu Y. và cộng sự cũng nhận thấy bệnh nhân có khối u lớn (40,9% ở khối u 5-8cm so với 14% ở khối u 3-5cm) và u cạnh đường mật lớn có tỉ lệ tái phát cao hơn. Ở vị trí này khó đạt mép đốt an toàn tốt mà không ảnh hưởng đến đường mật.

Zytoon A.A. và cộng sự chứng minh được đường kính u $\geq 2,3$ cm, u ở hạ phân thùy V, VIII và tuổi >65 là các yếu tố nguy cơ tái phát tại chỗ sau đốt nhiệt cao tần.

2.6 Xuất hiện u mới tại gan

2.6.1 Xuất hiện mới tại gan sau phá hủy u

Về mặt lý thuyết, sự phát hiện u mới sau đốt vi sóng hay đốt nhiệt cao tần có thể là hiện tượng di căn vi thể trong gan của u nguyên phát nhưng không thể phát hiện trên chẩn đoán hình ảnh trước thủ thuật hay có thể là di căn xảy ra sau thủ thuật. Ngoài ra, u mới phát hiện cũng có thể do hiện tượng hiện đa u nguyên phát. Khác với tái phát tại chỗ, tái phát u mới trong gan thường liên quan đến yếu tố toàn thể hơn là yếu tố tại chỗ. Theo nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ xuất hiện u mới ở nhóm đốt vi sóng là 30,7% với thời gian tái phát trung vị 5 tháng.

Liang P. và cộng sự ghi nhận 9% khối u mới trong cùng phân thùy nhưng xa vùng đốt và 12% khối u mới khác phân thùy với khối u đã phá hủy trong thời gian theo dõi $31,41 \pm 20,43$ tháng.

Swan R.Z. và cộng sự ghi nhận tỉ lệ tái phát tại gan sau đốt vi sóng trong phẫu thuật các khối u có kích thước trung bình 2,6 cm là 27,5%.

Izumi N. và cộng sự ghi nhận có 26% bệnh nhân tái phát xa trong gan trong thời gian theo dõi trung vị 22 tháng.

Sun A.X. và cộng sự ghi nhận tỉ lệ tái phát trong gan sau đốt vi sóng bệnh nhân có một khối 3-5cm tại thời điểm 1, 2 và 3 năm là 48%, 61 và 73%.

Liang P. và cộng sự trong nghiên cứu lớn 1007 bệnh nhân với 1363 khối u ≤ 8 cm trong thời gian theo dõi 17,3 tháng ghi nhận tỉ lệ phát hiện di căn trong gan sau đốt vi sóng 40,8%. Tỉ lệ xuất hiện u mới ở nhóm đốt nhiệt cao tần trong nghiên cứu chúng tôi là 28,3% với thời gian tái phát trung vị 3 tháng. Không có khác biệt tỉ lệ xuất hiện u mới và thời gian xuất hiện u mới trung bình giữa 2 đốt vi sóng và đốt nhiệt cao tần. Kết quả này cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của Qian G.J. và cộng sự. Nghiên cứu này ghi nhận tỉ lệ u mới trong gan của nhóm đốt vi sóng là 4,5% và nhóm đốt nhiệt cao tần là 20%. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,268$).

2.6.2 Yếu tố nguy cơ của u mới tại gan sau thủ thuật

Chúng tôi nhận thấy AFP > 10ng/ml, nam giới và bệnh nhân đã có điều trị trước đó là yếu tố nguy cơ xuất hiện u mới tại gan. Nhiều tác giả cố gắng xác định yếu tố nguy cơ có u mới trong gan.

Izumi N. và cộng sự ghi nhận nồng độ AFP cao có ý nghĩa thống kê ở nhóm tái phát trong gan.

Masuda T. và cộng sự nhận thấy u cạnh tĩnh mạch cửa chính hay nhánh (<5mm) có thể là yếu tố nguy cơ tái phát lan toả trong gan sau điều trị phá hủy tại chỗ.

Liu Y. và cộng sự phát hiện 45,6% bệnh nhân có u mới tại gan nhưng nhóm bệnh nhân có tái phát tại chỗ tỉ lệ này là 79,9% (P=0,022). Vậy tái phát tại chỗ có thể là yếu tố nguy cơ xuất hiện u mới.

2.7 Xuất hiện huyết khối

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm đốt vi sóng có 4 bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch cửa chiếm 2,1% với thời gian xuất hiện huyết khối trung vị 2,5 tháng. Nhóm đốt nhiệt cao tần có 8 bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch cửa chiếm 4,1% với thời gian xuất hiện huyết khối trung vị 3 tháng. Trong đó, 6 bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch cửa và 2 bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch chủ. Không có khác biệt giữa tỉ lệ huyết khối và thời gian xuất hiện huyết khối giữa 2 nhóm. Huyết khối tĩnh mạch sau đốt có thể do diễn tiến của bệnh hay do thủ thuật. Huyết khối tĩnh mạch do thủ thuật định nghĩa huyết khối không quá 2cm từ mép đốt do tổn thương nhiệt. Theo định nghĩa này tất cả 12 bệnh nhân của chúng tôi đều là huyết khối do diễn tiến của bệnh. Tỉ lệ phát hiện huyết khối của chúng tôi cũng không quá khác biệt so với nghiên cứu khác.

Kim A.Y. và cộng sự nghiên cứu 1046 bệnh nhân với lượt 1379 đốt nhiệt cao tần ghi nhận 103 bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch. Trong đó, 1,08% là huyết khối tĩnh mạch sau đốt nhiệt cao tần với thời gian trung bình 37 ngày (0-128 ngày) và 8,41% có huyết khối tĩnh mạch không do thủ thuật phá hủy.

Fonseca A.Z. và cộng sự tổng kết nhiều nghiên cứu và ghi nhận biến chứng mạch máu của đốt nhiệt cao tần như huyết khối tĩnh mạch cửa, huyết khối tĩnh mạch gan, tổn thương động mạch và giả phình mạch chiếm 0,5-1%.

Chiang J. và cộng sự đánh giá nguy cơ huyết khối mạch máu gan trong quá trình thực hiện đốt vi sóng trong thực nghiệm gan heo nhận thấy huyết khối tĩnh mạch cửa thường gặp hơn huyết khối tĩnh mạch gan.

Asaoka Y. và cộng sự nhận thấy kích thước u (>3 cm), số lượng u (≥ 2 u), DCP (>100 mAU/mL), AFP-L3 (>10 %) là yếu tố tiên đoán xâm nhập mạch máu của ung thư biểu mô tế bào gan. Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy nguy cơ huyết khối tĩnh mạch: albumin <3,5.

2.8 Di căn xa

Katyal S. và cộng sự phát hiện 148 di căn xa khi nghiên cứu vị trí di căn xa trên 403 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan. Ông nhận thấy di căn phổi đứng đầu, chiếm 55%, là vị trí thường nhất lần đầu phát hiện di căn. Kế tiếp là hạch (hạch vùng, hạch xa), cơ xương, thượng thận, phúc mạc/mạc treo, não, trực tràng, lách, cơ hoành, tá tràng, trực tràng, tụy, túi tinh, bàng quang lần lượt chiếm 41%, 12%, 28%, 11%, 11%, 2%, 2%, 1%, 1%, 1%, 1%, 1%. Nghiên cứu cũng nhận thấy di căn xa có khuynh hướng xảy ra ở bệnh nhân có u ở gan ở giai đoạn IVA (76%) và III (11%) theo phân loại TMN.

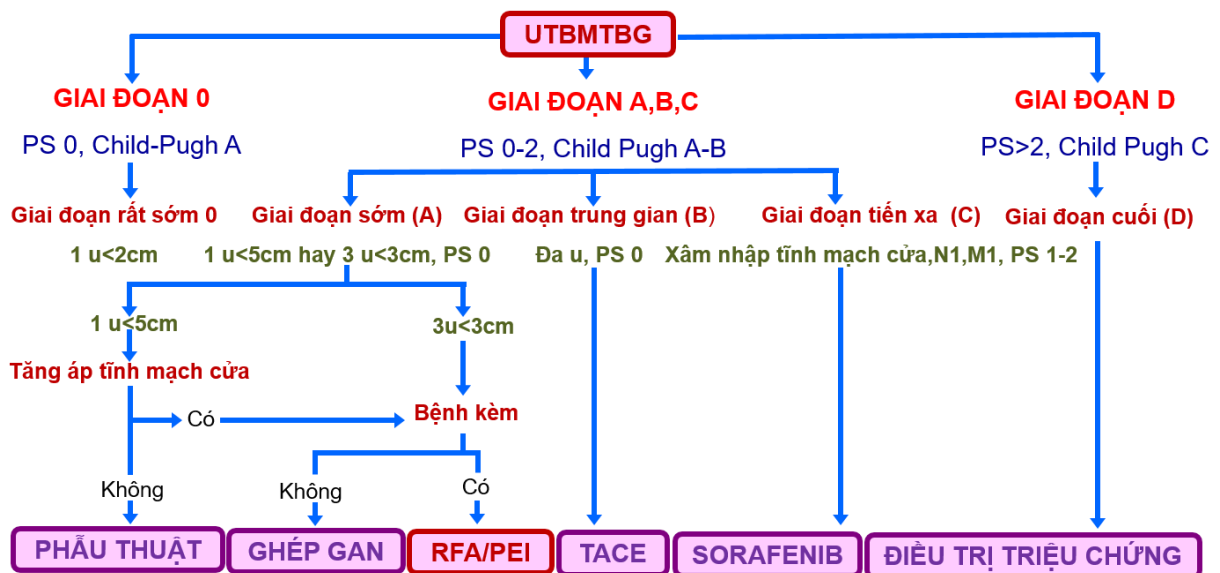
Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ di căn xa của nhóm đốt vi sóng là 2,1% (4 bệnh nhân), với thời gian di căn xa trung vị là 5 tháng. Tỷ lệ di căn xa của nhóm đốt nhiệt cao tần là 5,2% (10 bệnh nhân) với thời gian trung vị là 2 tháng. Tuy nhiên, không có khác biệt về tỷ lệ và thời gian di căn giữa 2 nhóm.

Một số nghiên cứu khác ghi nhận tỷ lệ di căn cao hơn. Liu Y. và cộng sự khi nghiên cứu các khối u 3-8 cm phát hiện 8 (10%) trường hợp di căn phổi trong 80 bệnh nhân sau trong thời gian theo dõi trung bình 32 tháng đốt vi sóng.

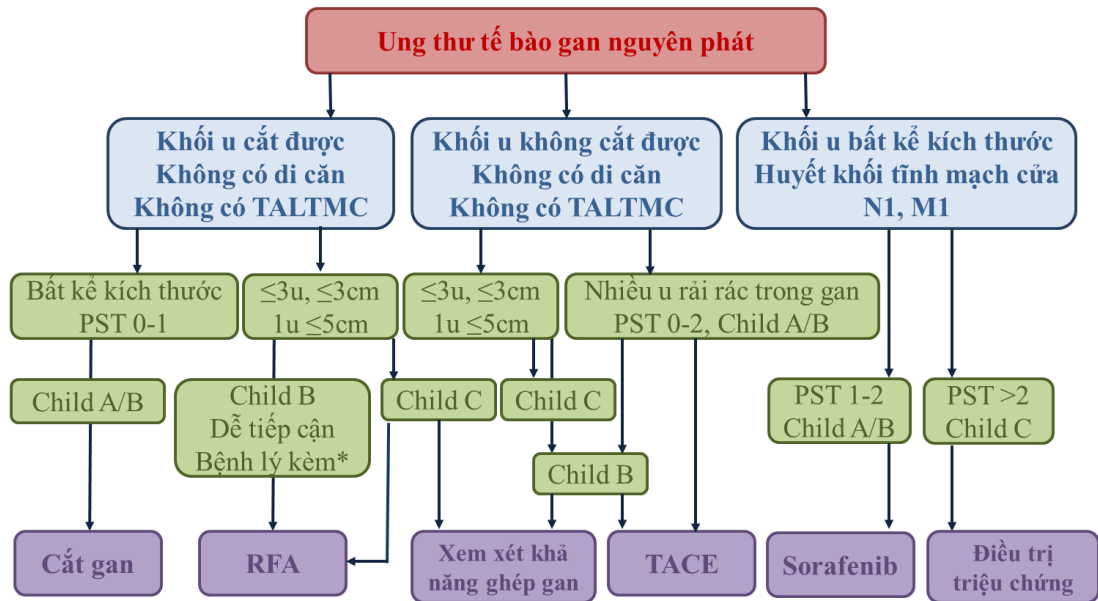
Lu M.D. và cộng sự ghi nhận tái phát xa, bao gồm cả trong gan và ngoài gan khá cao 69,4% ở nhóm đốt vi sóng và 75,6% ở nhóm đốt nhiệt cao tần ($P=0,49$). Thời gian tái phát xa trung bình $8,2 \pm 6,9$ tháng ở nhóm đốt vi sóng và $7,2 \pm 6,4$ tháng ở nhóm đốt nhiệt cao tần ($P=0,53$). Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy u đã điều trị trước đốt vi sóng và đốt nhiệt cao tần là yếu tố nguy cơ di căn xa.

3. Hướng dẫn điều trị ung thư biểu mô tế bào gan hiện nay

Trên thế giới, hướng dẫn điều trị BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) là phổ biến nhất. Sau đây là sơ đồ hướng dẫn điều trị.



Tại Việt Nam, một số bệnh viện áp dụng hướng dẫn điều trị của Bộ Y tế Việt Nam. Sau đây là sơ đồ hướng dẫn điều trị.



*Bệnh lý đi kèm có nguy cơ cao khi phẫu thuật
TALTMC: tăng áp lực tĩnh mạch cửa

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Hồng Bằng and Hà Văn Mạo, *Điều trị ung biểu mô tế bào gan bằng phương pháp tiêm ethanol qua da dưới sự hướng dẫn siêu âm*. Ung thư gan nguyên phát, 2006(25): p. tr.331-351.
2. Trần Thị Kim Phượng, Vi Trần Doanh, and Nguyễn Thành Trung, *Ghi nhận ung thư quần thể ở Thái Nguyên giai đoạn 2006-2010*. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, 2012. 2: p. tr.17-18.
3. Lê Hoàng Minh, Phạm Xuân Dũng, and Đặng Huy Quốc Thịnh, *Báo cáo ghi nhận ung thư quần thể thành phố Hồ Chí Minh năm 2009*. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, 2012. 2: p. tr.26-30.
4. Nguyễn Lam Hòa, Cao Thúy Loan, and Nguyễn Thị Thu Phương, *Kết quả ghi nhận ung thư quần thể 10 năm tại Hải Phòng (từ 2001 đến 2010)*. Ung thư học Việt Nam, 2012. 2: p. tr.31-36.
5. Torre, L.A., et al., *Global cancer statistics, 2012*. A Cancer Journal for Clinicians, 2015. 65(2): p. 87-108.
6. Bruix, J. and M. Sherman, *Management of hepatocellular carcinoma: an update*. Hepatology, 2011. 53(3): p. 1020-2.
7. Islam, M., et al., *Percutaneous ethanol injection for ablation of hepatocellular carcinoma*. Bangladesh Medical Journal Khulna, 2012. 43(1-2): p. 12-17.
8. Cucchetti, A., et al., *Systematic review of surgical resection vs radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma*. World J Gastroenterol, 2013. 19(26): p. 4106-18.
9. Organisation, W.H., *Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. 2012.