

hiện Candida spp. bằng kỹ thuật multiplex PCR từ mẫu bệnh phẩm cho thấy phương pháp truyền thống như lên men đường không cho kết quả ổn định chỉ có 43/185 mẫu có kết quả tương đồng với hướng dẫn định danh và thời gian đọc kết quả từ 7 – 10 ngày. Phản ứng tạo ống mầm chỉ phân biệt C. albicans và C. non-albicans và phụ thuộc vào quan sát chủ quan của kỹ thuật viên. Phân lập trên môi trường CHROMagar Candida phụ thuộc vào khả năng phân biệt màu sắc, khó xác định các loại nấm cùng dải màu sắc. Kỹ thuật multiplex PCR có kết quả phát hiện Candida spp. chính xác và khách quan hơn, có thể phân biệt 2 loài C. parapsilosis và C. glabrata dựa vào kích thước sản phẩm multiplex PCR. Quy trình multiplex PCR phát hiện 4 loài Candida spp. đã được đánh giá các chỉ tiêu, có 5 chỉ tiêu đạt yêu cầu theo hướng dẫn của Bộ Y tế (2016). Kết quả nghiên cứu là tiền đề cho việc phát triển các kỹ thuật sinh học phân tử để phát hiện nhanh Candida spp. từ các mẫu bệnh phẩm.

VI. LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được thực hiện dựa trên nguồn kinh phí của Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh cấp cho PGS. TS. Nguyễn Tú Anh theo hợp đồng nghiên cứu khoa học số 223/2020/HĐ-ĐHYD và các anh chị đồng nghiệp cùng tham gia xây dựng nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y Tế - Cục Y tế dự phòng**, (2018), Sổ tay xét nghiệm bệnh truyền nhiễm II, pp.
2. **Bộ Y Tế - Cục Y tế Dự Phòng**, (2016), Sổ tay xét nghiệm bệnh truyền nhiễm Tập 1, pp. 5-7.
3. **Nguyễn Thị Hoài Thu**, (2019), "Định danh Candida trên môi trường CHROMagar Candida ở người bệnh bị viêm quanh móng đến khám tại Bệnh viện Da Liễu Đà Nẵng", Tạp chí Y học Dự phòng, 29 (6), pp. 259.
4. **Amy L. Leber**, (2016), Clinical Microbiology Procedures Handbook, pp. 1303-1308.
5. **Deorukhkar S. C, Roushani S**, (2018), "Identification of Candida Species: Conventional Methods in the Era of Molecular Diagnosis", Identification of Candida Species: Conventional Methods in the Era of Molecular Diagnosis, 1 (1), pp. 1-6.
6. **Kimura M, Araoka H, Yamamoto H, Asano-Mori Y, et al**, (2017), "Clinical and Microbiological Characteristics of Breakthrough Candidemia in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients in a Japanese Hospital.", Antimicrob Agents Chemother, 61 (4), pp. pii: e01791-01716.
7. **Singh A., Goering RV., Simjee S e a**, (2006), "Application of Molecular Techniques to the Study of Hospital Infection", Clinical Microbiology Reviews, 19 (3), pp. 512-530.
8. **Sobel JD**, (2010), "Changing trends in the epidemiology of Candida bloodstream infections: a matter for concern", Crit Care Med, 38 (3), pp. 990-992.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN BẰNG ĐỐT SÓNG CAO TẦN TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Trần Thanh Thủy Nhân¹, Phạm Minh Thông^{2,3}, Lê Văn Kháng³

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: đánh giá hiệu quả điều trị, độ an toàn và các yếu tố liên quan đến hiệu quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp sóng cao tần (RFA). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiền cứu khảo sát 67 u trên 58 bệnh nhân có chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan được điều trị bằng phương pháp RFA tại Bệnh viện Bạch mai 2021-2022. Hiệu quả điều trị bước đầu được đánh giá bằng tỉ lệ đáp ứng điều trị hoàn toàn trên

phim CHT gan, mật sau 1-3 tháng và 6 tháng điều trị. **Kết quả:** Có 67 u trên 58 bệnh nhân được điều trị bằng phương pháp RFA qua da. Kích thước u trung bình là $31,2 \pm 7,4$ mm. Tỉ lệ đáp ứng điều trị hoàn toàn sau 3 tháng điều trị chiếm 95.5% và sau 6 tháng là 91.0%. Các khối u kích thước lớn hơn 30mm cần kết hợp điều trị TACE và RFA trong điều trị bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan. **Kết luận:** Đốt sóng cao tần là phương pháp an toàn và hiệu quả trong điều trị bệnh nhân HCC

Từ khóa: đốt sóng cao tần (RFA), ung thư biểu mô tế bào gan.

SUMMARY

ASSESSMENT OF FIRST STEP RESULTS IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA TREATMENT USING RADIOFREQUENCY ABLATION AT BACH MAI HOSPITAL

Background and aims: Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most common

¹Bệnh viện Đa khoa tỉnh Điện Biên

²Trường Đại học Y Hà Nội

³Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thanh Thủy Nhân

Email: tranthanhthuyhancdha@gmail.com

Ngày nhận bài: 26.9.2022

Ngày phản biện khoa học: 21.11.2022

Ngày duyệt bài: 28.11.2022

malignant diseases with many treatment options available. Our aims are to evaluate the efficacy, safety and identify factors associated with the efficacy of radiofrequency ablation (RFA) in HCC. **Results:** There were 67 tumors in 58 patients treated with percutaneous RFA. The average tumor diameter was 31.2 ± 7.4 mm. The rate of complete treatment response after 3 months of treatment accounted for 95.5% and after 6 months was 91.0%. Tumors larger than 30 mm require a combination of TACE and RFA in the treatment of HCC patients. **Conclusion:** RFA is a relatively safe and effective treatment for HCC patients.

Keywords: Radio Frequency Ablation (RFA), HCC (hepatocellular carcinoma)

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư gan nguyên phát, trong đó kiểu mô học chủ yếu là ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG), là bệnh lý ác tính đứng hàng thứ sáu trong các loại ung thư trên toàn thế giới và là nguyên nhân tử vong xếp thứ ba trong các nguyên nhân tử vong do ung thư⁽⁹⁾. Tỷ lệ UTBMTBG cao ở Châu Á, Châu Phi, nhất là những vùng có xuất độ nhiễm vi rút viêm gan B và vi rút viêm gan C cao. Việt Nam hiện vẫn là nước có tỷ lệ UTBMTBG rất cao. Theo nghiên cứu của Nguyễn Chấn Hùng và cộng sự tại thành phố Hồ Chí Minh vào năm 1997, ung thư biểu mô tế bào gan đứng hàng thứ nhất ở nam và đứng hàng thứ 6 ở nữ trong 10 loại ung thư thường gặp nhất. Do đó, UTBMTBG hiện là vấn đề đáng quan tâm trên thế giới nói chung và tại Việt Nam nói riêng đồng thời việc điều trị UTBMTBG hiện đang đặt ra nhiều thách thức cho ngành y tế.

Hiện tại, có nhiều phương pháp điều trị UTBMTBG như phẫu thuật, ghép gan, các phương pháp điều trị tại chỗ như tiêm chất hóa học (axít acetic, ethanol) hoặc hủy khối u bằng nhiệt (dùng sóng cao tần, vi sóng, tia laser, liệu pháp đông lạnh)⁽³⁾. Cho đến hiện nay, đáp ứng điều trị bằng sóng cao tần (RFA) là lựa chọn đầu tiên trong các phương pháp điều trị tại chỗ xuyên gan qua da dưới hướng dẫn của siêu âm hay CT scan⁽³⁾. Tại Việt Nam nói chung và tại Bệnh viện Bạch Mai nói riêng việc điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp RFA được áp dụng trong thời gian qua. Điều trị ung thư gan bằng đốt sóng cao tần được ứng dụng ở nhiều bệnh viện truy nhiên chưa có nhiều báo cáo về hiệu quả điều trị của phương pháp này là thật sự cần thiết nhằm giúp cho người thầy thuốc có những quyết định xử trí thích hợp. Do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá bước đầu hiệu quả điều trị của phương pháp RFA trong điều trị ung thư gan nguyên phát.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Gồm 58 bệnh nhân điều trị ung thư gan nguyên phát với 67 khối u gan được can thiệp bằng phương pháp đốt sóng cao tần tại Trung tâm Điện quang bệnh viện Bạch Mai từ tháng 7/2021 đến tháng 9/2022.

Loại khỏi nghiên cứu các bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu. Bệnh nhân có chất lượng hình ảnh không đảm bảo.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang.

- Cỡ mẫu: Chọn cỡ mẫu thuận tiện.

- Nội dung nghiên cứu:

+ Tất cả các bệnh nhân được khai thác các thông tin về bệnh bằng bộ câu hỏi.

Bệnh nhân được khám, chẩn đoán, điều trị bằng phương pháp RFA. Sau đó được chụp kiểm tra lại sau 1-3, 6 tháng bằng máy chụp Cộng hưởng từ, từ lực 1,5 T hãng Siemens hoặc Phillips, GE có sử dụng thuốc cản từ và được đánh giá mức độ đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST (Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver) của hội nghiên cứu ung thư Nhật Bản 2009 đã kế thừa và phát triển 2 tiêu chuẩn được sử dụng phổ biến trước đó là WHO năm 1980 và RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Group - 1998):

Đáp ứng hoàn toàn (TE4): toàn bộ khối u không ngấm thuốc, tổ chức hoại tử 100%

Đáp ứng gần như hoàn toàn (TE3): >50% khối u không ngấm thuốc

Đáp ứng một phần (TE2): ≤ 50% khối u không ngấm thuốc

Không đáp ứng (TE1): phần không ngấm thuốc của khối u là rất ít

Các bệnh nhân được đánh giá trên 2 nhóm phương pháp điều trị: RFA đơn thuần và TACE kết hợp RFA

2.3. Xử lý và phân tích số liệu: Phần mềm SPSS 22.0.

2.4. Đạo đức nghiên cứu. Bệnh nhân tự nguyện tham gia nghiên cứu. Các thông tin về bệnh nhân được giữ bí mật. Dữ liệu thu thập chỉ phục vụ cho nghiên cứu và chẩn đoán, giúp cho việc điều trị bệnh được tốt hơn.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu

- Tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là: 60.1 ± 8.8 . Độ tuổi thường gặp nhất từ từ 41-60 tuổi, chiếm 44.8%.

- Bệnh gặp chủ yếu ở nam giới, chiếm 91.4%. Tỷ lệ nam/nữ là: 11/1

- Có 65.5% bệnh nhân có xơ gan tại thời điểm phát hiện bệnh với 16 trường hợp ChildPugh A và 22 trường hợp ChildPugh B.

- Nguyên nhân gây bệnh chính đa phần là viêm gan đặc biệt là viêm gan B chiếm tỷ lệ 79.3%

Bảng 1: Đặc điểm chung của 2 nhóm bệnh nhân

Đặc điểm	RFA đơn thuần	TACE+ RFA	Chung
Kích thước U	28.7±6.1	33.0±7.6	31.2±7.4
Tuổi trung bình	60.3 ± 8.3	59.17 ± 9.0	60.1 ± 8.8
Nồng độ AFP	628.3 ± 143.7	629.5 ± 149.2	629.3 ± 147.2

3.2. Đặc điểm ung thư biểu mô tế bào gan. Trong 58 bệnh nhân ngẫu nhiên, 49 bệnh nhân có 1 u, 9 bệnh nhân có 2 u. Kích thước u trung bình là 31.2±7.4 mm. Nhóm bệnh nhân được điều trị bằng phương pháp TACE kết hợp RFA có kích thước khối u là 33.0±7.6 mm cao hơn nhóm bệnh nhân điều trị RFA đơn thuần (Bảng 2). Các u gan phân bố theo nhiều thùy khác nhau được thể hiện ở bảng 3. Hình ảnh ung thư gan điển hình là 65 khối và 2 khối là ung thư gan không điển hình.

Bảng 2: Vị trí khối u

Đặc điểm vị trí phân bố khối u	Số lượng	Tỷ lệ	
Vị trí hạ phân thùy	I	0	0%
	II	10	14.9%
	III	6	9.0%
	IV	7	10.4%
	V	4	6.0%
	VI	15	22.4%
	VII	18	26.9%
	VIII	7	10.4%
Tổng	67	100%	

Nhận xét: Không có bệnh nhân nào có vị trí u ở hạ phân thùy I. Có 18 khối u có vị trí u là hạ phân thùy VII trong đó 10 khối u được RFA đơn thuần. Có 22.4% khối u nằm ở vị trí hạ phân thùy VI và 14.9% khối u nằm ở vị trí hạ phân thùy II. Còn lại là các hạ phân thùy còn lại. U gan phải nhiều hơn khối u gan trái.

3.3. Kết quả điều trị UTBMTBG. Trong 67 u được điều trị bằng phương pháp RFA có 64 u đạt kết quả đáp ứng u hoàn toàn trên phim MRI sau 3 tháng làm RFA chiếm tỉ lệ 95.5%. Tổng 64 u có kết quả đáp ứng điều trị hoàn toàn được tiếp tục theo dõi đến thời điểm 6 tháng còn 61/64 u đạt kết quả đáp ứng hoàn toàn sau RFA. Tổng kết đến thời điểm 6 tháng sau điều trị có 91,0% u đạt kết quả đáp ứng điều trị hoàn toàn sau RFA. Các bệnh nhân sử dụng phương pháp điều trị TACE kết hợp RFA có tỷ lệ không đáp ứng điều trị cao hơn nhóm RFA đơn thuần với tỷ lệ

13.7% so với 5.3% (Bảng 3). Tại thời điểm 6 tháng sau can thiệp có 04 bệnh nhân xuất hiện nốt mới trên gan và 02 bệnh nhân xuất hiện tái phát tại vị trí u can thiệp chiếm tỉ lệ 10.2% (6/58 bệnh nhân). Trong đó có 03 bệnh nhân không đáp ứng điều trị được phát hiện tại thời điểm 3 tháng đã tử vong.

Bảng 3: Kết quả đáp ứng điều trị sau RFA.

Đặc điểm	RFA đơn thuần	TACE+ RFA	Chung
TE1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
TE2	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
TE3	2 (5.3%)	4 (13.7%)	6 (9.0%)
TE4	36(94.8%)	25 (86.3%)	61 (91.0%)
Tổng	38	29	67(100%)

Sự thay đổi giá trị AFP và kích thước trước và sau điều trị

- Tại thời điểm 6 tháng kích thước u giảm đi so với trước can thiệp 0.8mm và so với thời điểm 3 tháng 2.2mm

- Nồng độ αFP giảm rõ rệt tại thời điểm sau điều trị 3 tháng từ 629.3ng/ml xuống 428.3ng/ml. Tại thời điểm 6 tháng sau điều trị nồng độ αFP lại tăng nhẹ so với thời điểm 3 tháng lên 443.5ng/ml.

Bảng 4: Thay đổi các chỉ số xét nghiệm máu sau điều trị RFA

Chỉ số	Trước ĐT	3 tháng	Sau 6 tháng
αFP	629.3 ± 147.2	428.3 ± 118.5	443.5 ± 127.1

3.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị. Sau 6 tháng có bệnh nhân điều trị bằng phương pháp RFA đơn thuần có tỷ lệ đáp ứng điều trị cao hơn ở nhóm bệnh nhân được điều trị bằng TACE sau đó RFA. Sự khác biệt này là có ý nghĩa về mặt thống kê. Các bệnh nhân có nồng độ αFP thấp hơn 500ng/ml có tỷ lệ đáp ứng điều trị cao hơn nhóm có nồng độ αFP cao hơn 500ng/ml. Sự khác biệt này là có ý nghĩa về mặt thống kê.

Bảng 4: Các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị

Đặc điểm	Đáp ứng (TE4)	Không đáp ứng (TE1,2,3)	p
----------	---------------	-------------------------	---

Phương pháp điều trị	RFA đơn thuần	30 (93.8%)	2 (6.2%)	0.000
	TACE + RFA	22 (84.6%)	4 (15.4%)	
αFP	≤500 ng/ml	12 (92.3%)	1 (7.7%)	0.000
	>500 ng/ml	40 (88.9%)	5 (11.1%)	

IV. BÀN LUẬN

Kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan. Mục tiêu của phương pháp điều trị RFA là đạt được sự đáp ứng điều trị hoàn toàn, không còn mô u tiến triển trong vùng điều trị. Chúng tôi ghi nhận tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn sau 3 tháng điều trị là 95.5%, sau 6 tháng là 91.0%. Nghiên cứu của Ahmet Ayav tại Pháp⁽²⁾ điều trị 311 u, 226 u được điều trị RFA qua da, 85 u được điều trị RFA qua nội soi hay mổ hở, tỉ lệ đáp ứng điều trị hoàn toàn là 86%, trong đó tỉ lệ đáp ứng điều trị hoàn toàn ở nhóm u có đường kính ≤ 30mm là 89,2% và ở nhóm u có đường kính > 30 mm là 76%. Nghiên cứu của Vincent Wai-To Lam tại Hồng Kông, Trung Quốc⁽⁶⁾ điều trị 393 u, 47% điều trị RFA qua da, 10% điều trị RFA qua nội soi, 41% điều trị RFA qua mổ hở và 2% điều trị RFA qua mổ ngực nội soi, tỉ lệ đáp ứng điều trị hoàn toàn đạt 91,6%, trong đó tỉ lệ đáp ứng điều trị hoàn toàn ở nhóm u có đường kính ≤ 30mm là 94,5% và ở nhóm u có đường kính >30mm là 87%. Nghiên cứu của Takuma Teratani tại Nhật điều trị 1419 u bằng phương pháp điều trị RFA qua da, tỉ lệ đáp ứng điều trị hoàn toàn là 99,9%. Sự khác nhau về tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn giữa các nghiên cứu có thể do kích thước u trong các nghiên cứu khác nhau, đường tiếp cận u để điều trị khác nhau, kinh nghiệm điều trị của bác sĩ làm RFA khác nhau và sự khác nhau của các loại kim đốt.

Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Trong việc điều trị u gan bằng RFA, sự lựa chọn kích thước u phù hợp là rất quan trọng. Trong nghiên cứu của Ahmet Ayav tại Pháp⁽²⁾, phân tích đa biến cho thấy nhóm u có đường kính > 30mm có tỉ lệ đáp ứng điều trị không hoàn toàn cao hơn nhóm u ≤30mm. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,004$, $OR = 2,8$, khoảng tin cậy 95% là 1,4- 5,7. Nghiên cứu của Vincent Wai- To Lam tại Hồng Kông (Trung Quốc)⁽⁶⁾ qua phân tích đa biến cũng cho thấy chỉ có yếu tố kích thước u > 30mm có ảnh hưởng đến tỉ lệ đáp ứng điều trị hoàn toàn với $p = 0,049$, $OR = 2,351$, khoảng tin cậy 95% là 1,002-5,515. Hầu hết các nghiên cứu về điều trị RFA khác cũng cho kết quả tương tự. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả nhóm u có đường kính >30mm để điều trị bằng phương pháp TACE kết hợp RFA, và cần theo dõi sát hơn đối với

những bệnh nhân thuộc nhóm u này nhằm phát hiện sớm sự tiến triển của u cũng như sự tái phát để can thiệp kịp thời. Để cải thiện kết quả điều trị những u có đường kính > 30mm, Masatoshi Kudo⁽⁵⁾ đã cho thấy rằng việc điều trị nhóm bệnh nhân này nên kết hợp phương pháp TACE bằng lipiodol trước khi đốt bằng RFA. Điều này cũng đã được khẳng định trong cuộc họp hội nghị đồng thuận về điều trị UTBMTBG tổ chức lần thứ 45 của Hội Gan Học Nhật Bản (JSH: Japan Society of Hepatology) tại Kobe năm 2009⁽¹⁾.

V. KẾT LUẬN

RFA là phương pháp điều trị HCC khá an toàn và hiệu quả. Với những u trên 30mm cần kết hợp TACE và RFA để có được kết quả điều trị tốt nhất. Mỗi liên quan về phương pháp điều trị và nồng độ αFP với đáp ứng điều trị u hoàn toàn cần được đánh giá thêm qua những nghiên cứu lớn hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Arii S et al** (2010), "Management of hepatocellular carcinoma: Report of Consensus Meeting in the 45th Annual Meeting of the Japan Society of Hepatology (2009)". *Hepatology*, 40(7): pp. 667-85.
2. **Ayav A et al** (2010), "Radiofrequency ablation of unresectable liver tumors: factors associated with incomplete ablation or local recurrence". *Am J Surg*, 200(4): pp. 435-9.
3. **Bruix J, Sherman M** (2011), "Management of hepatocellular carcinoma: an update". *Hepatology*, 53(3): pp. 1020-2
4. **Goldberg SN et al** (2005), "Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria". *Radiology*, 235(3): pp. 728-39.
5. **Kudo M** (2010), "Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: updated review in 2010". *Oncology*, 78 Suppl 1: pp. 113-24.
6. **Lam VW et al** (2008), "Incomplete ablation after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: analysis of risk factors and prognostic factors". *Ann Surg Oncol*, 15(3): pp. 782-90.
7. **Lê Lộc** (2003). "Kết quả bước đầu điều trị ung thư gan bằng phương pháp nhiệt cao tần (Radiofrequency Ablation)". *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, tập 7, phụ bản số 4, tr. 226- 230.
8. **Livraghi T et al** (2003), "Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study". *Radiology*, 226(2): pp. 441-51.