

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

VŨ TRƯỜNG NHÂN

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BUỚU WILMS

Ở TRẺ EM GIAI ĐOẠN II - IV

BẰNG CHIẾN LƯỢC HÓA - PHẪU TRỊ

Chuyên ngành: Ngoại thận và Tiết niệu

Mã số: 62720126

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. Hồ Chí Minh, năm 2021

Công trình được hoàn thành tại:

Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học: PGS.TS. LÊ TẤN SƠN

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường
hợp tại Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

vào hồi giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp TP. HCM
- Thư viện Đại học Y Dược TP. HCM

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

Bướu Wilms là loại bướu phôi thai ác tính của thận, được tạo thành từ sự tân sinh ác tính của các tế bào thận còn non, chiếm khoảng 80 - 90% các trường hợp bướu thận ác tính trẻ em và xếp thứ 4 trong các loại bướu đặc thường gặp ở trẻ em sau bướu ác não, limphôm và bướu nguyên bào thần kinh.

Có hai chiến lược điều trị hiện đang được áp dụng rộng rãi là phác đồ NWTS-5 của Nhóm nghiên cứu bướu Wilms quốc gia của Hoa Kỳ (National Wilms' Tumor Study Group - NWTSG) với chủ trương phẫu thuật cắt thận mang bướu trước rồi hóa trị sau và phác đồ SIOP-2001 của Hiệp hội ung thư nhi khoa quốc tế của Châu Âu (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique - SIOP) với chủ trương hóa trị trước rồi phẫu thuật cắt thận mang bướu sau. Tỷ lệ sống còn sau 5 năm của hai chiến lược đều trên 90%. Tuy nhiên, ở các trường hợp bướu có kích thước lớn, xâm lấn các cơ quan và mạch máu lớn xung quanh, hoặc đã di căn xa (giai đoạn II - IV), can thiệp hóa trị trước sẽ làm bướu co nhỏ lại, giảm được sự xâm lấn tại chỗ và di căn xa âm thầm của bướu, nhờ đó phẫu thuật cắt thận mang bướu sẽ an toàn hơn, giảm tỷ lệ vỡ bướu lúc mổ, giảm nguy cơ lan tràn tế bào bướu và tái phát bướu.

Trong điều kiện Việt Nam, phần lớn bệnh nhi mắc bướu Wilms được phát hiện ở giai đoạn muộn, có khối bướu lớn, xâm lấn xung quanh và di căn, tương tự ở các nước đang phát triển khác. Việc điều trị bướu Wilms trước năm 2008 chủ yếu là

phẫu thuật cắt bỏ hoặc sinh thiết bướu trước rồi hóa trị sau, kết quả điều trị thấp với tỉ lệ sống còn sau 3 năm khoảng 78%. Chiến lược hóa trị trước rồi phẫu thuật sau trong điều trị bướu Wilms bắt đầu được áp dụng tại Bệnh viện Nhi Trung ương ở Hà Nội từ năm 2008 và tại Bệnh viện Nhi Đồng 2 ở Thành phố Hồ Chí Minh từ năm 2013. Các nghiên cứu báo cáo kết quả điều trị bướu Wilms trẻ em theo chiến lược hóa trị trước rồi phẫu thuật sau vẫn còn rất ít và chưa có nghiên cứu nào đánh giá kết quả điều trị các trường hợp bướu Wilms giai đoạn II - IV được can thiệp hóa trị trước rồi phẫu thuật sau. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá kết quả điều trị cho bệnh nhi mắc bướu Wilms giai đoạn II - IV theo chiến lược hóa - phẫu.

2. Mục tiêu nghiên cứu

- 2.1. Phân tích đặc điểm nhóm bệnh nhi nghiên cứu.
- 2.2. Đánh giá kết quả điều trị và các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị cho bệnh nhi mắc bướu Wilms giai đoạn II - IV theo chiến lược hóa - phẫu.
- 2.3. Phân tích các biến chứng và tác dụng ngoại ý của chiến lược hóa - phẫu.

3. Những đóng góp mới của luận án

Nghiên cứu về điều trị bướu Wilms theo phác đồ SIOP-2001 tới thời điểm này tại Việt Nam không nhiều, chỉ có một nghiên cứu tiên cứu của tác giả Trần Đức Hậu được thực hiện tại Bệnh viện Nhi Trung ương và một nghiên cứu hồi cứu của tác giả Ngô Thụy Minh Nhi được thực hiện tại Bệnh viện Nhi Đồng 2.

Hai nghiên cứu này đều phân tích các trường hợp bướu Wilms được hóa trị ban đầu cũng như được phẫu thuật tức thì. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu sâu hơn là can thiệp hóa trị ban đầu cho các trường hợp bướu Wilms ở giai đoạn II - IV. Kết quả nghiên cứu cho thấy các trường hợp này có tỉ lệ tái phát thấp và tỉ lệ sống còn cao. Điều này được xem là điểm mới của nghiên cứu này.

4. Bố cục luận án

Luận án gồm 129 trang với các phần đặt vấn đề và mục tiêu nghiên cứu 3 trang, tổng quan tài liệu 35 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 25 trang, kết quả nghiên cứu 31 trang, bàn luận 32 trang, kết luận và kiến nghị 3 trang.

Luận án có 32 bảng, 18 biểu đồ, 4 sơ đồ, 34 hình và 135 tài liệu tham khảo (12 tài liệu tiếng Việt, 123 tài liệu tiếng Anh).

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Dịch tễ học

Bướu Wilms chiếm tỉ lệ trên 80% các loại bướu thận trẻ em ác tính, khoảng 5-7% các loại ung thư trẻ em. Tỉ lệ bướu Wilms ở nam và nữ tương tự nhau. Tuổi thường gặp nhất là 2 - 5 tuổi chiếm tỉ lệ khoảng 75%, rất ít gặp ở trẻ dưới 6 tháng tuổi và trên 10 tuổi. Vị trí bướu Wilms đa số ở một bên thận, khoảng 5 - 6% ở hai bên thận. Bướu Wilms ở thận hình móng ngựa hoặc ở ngoài thận cũng được ghi nhận nhưng rất hiếm gặp.

1.2. Sinh học phân tử

Ngày nay, các gen có liên quan đến việc phát sinh bướu Wilms được hiểu rõ nhất là các gen nằm trên nhánh ngắn nhiễm sắc thể 11, đó là gen *WT1* (*Wilms Tumor 1*) ở vị trí 13 (11p13) và gen *WT2* (*Wilms Tumor 2*) ở vị trí 15 (11p15). Ngoài ra, đột biến ở hai gen này cũng gây ra các hội chứng bất thường bẩm sinh như sự mất gen *WT1* gây ra hội chứng WAGR, sự đột biến gen *WT1* gây ra hội chứng Denys-Drash, sự rối loạn điều hòa trong vùng gen *WT2* gây ra hội chứng Beckwith-Wiedemann. Nguy cơ mắc bướu Wilms ở trẻ có hội chứng WAGR là 50%, có hội chứng Denys-Drash là 90% và có hội chứng Beckwith-Wiedemann là 10%.

1.3. Chẩn đoán bướu Wilms

1.3.1. Lâm sàng, cận lâm sàng

Bướu Wilms không có triệu chứng lâm sàng cũng như xét nghiệm cận lâm sàng đặc hiệu. Bệnh thường được phát hiện với các triệu chứng lâm sàng như khối bướu vùng hông lưng, bụng to, đau bụng, tiểu máu... Các xét nghiệm cận lâm sàng chủ yếu giúp phân biệt với các bướu ác tính khác.

1.3.2. Chụp cắt lớp vi tính

Vai trò của chụp cắt lớp vi tính có căn quan trọng trong chẩn đoán và điều trị bướu Wilms có khác nhau theo chiến lược điều trị. Với chiến lược hóa trị trước rồi phẫu thuật sau, chụp cắt lớp vi tính có vai trò rất lớn trong quyết định hóa trị trước phẫu thuật. Nếu chẩn đoán hình ảnh là bướu Wilms, bệnh nhân sẽ được tiến hành hóa trị ngay. Vì vậy, đòi hỏi chất lượng hình

ảnh của chụp cắt lớp vi tính phải cao. Với chiến lược phẫu thuật trước rồi hóa trị sau, chụp cắt lớp vi tính có vai trò tạo thuận lợi cho việc phẫu thuật nhờ xác định được vị trí, kích thước, mức độ xâm lấn các cơ quan lân cận và di căn xa trước khi tiến hành phẫu thuật.

1.4. Các chiến lược điều trị

1.4.1. Chiến lược theo SIOP

Hiện đang được áp dụng ở Châu Âu và các nước đang phát triển. Nguyên tắc điều trị theo SIOP là chủ trương hóa trị trước phẫu thuật. Điểm đặc biệt là việc hóa trị được tiến hành dựa trên chẩn đoán hình ảnh. Cơ sở lý luận của nguyên tắc điều trị này là sự đáp ứng rất tốt với hóa trị của bướu Wilms. Hiệu quả của hóa trị trước phẫu thuật là làm khối bướu co nhỏ lại nên giảm thiểu khả năng vỡ bướu và tai biến trong phẫu thuật, nhờ đó giảm tỉ lệ bệnh nhân ở giai đoạn III; làm thay đổi đặc tính mô bệnh học của tổ chức khối bướu, qua đó giảm tỉ lệ bướu nguy cơ cao. Từ đó giảm tỉ lệ bệnh nhân cần điều trị Doxorubicin và xạ trị sau phẫu thuật nên giảm được tỉ lệ bệnh nhân bị các biến chứng muộn.

1.4.2. Chiến lược theo NWTs

Hiện đang được áp dụng ở Hoa Kỳ và các nước Bắc Mỹ. Nguyên tắc điều trị theo NWTs là chủ trương phẫu thuật ngay nếu có thể, kể cả khi có di căn. Bởi vì quan điểm điều trị theo NWTs là cần xác định rõ chẩn đoán về giai đoạn, tính chất mô bệnh học và biến đổi di truyền trước khi hóa trị, xạ trị để tránh điều trị không phù hợp cho các trường hợp không phải

bướu Wilms, cũng như giúp điều trị đúng với tình trạng bệnh, từ đó giảm được liều điều trị của Doxorubicin và xạ trị nên giảm được các biến chứng muộn do điều trị.

1.4.3. So sánh hai chiến lược

Cả hai chiến lược SIOP và NWTS đều có kết quả rất tốt, không khác biệt nhau, với tỉ lệ bệnh nhân bướu Wilms khỏi bệnh khoảng 90%. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu đã chứng minh can thiệp hóa trị trước phẫu thuật của chiến lược SIOP có hiệu quả, làm giảm giai đoạn bướu cũng như giảm tỉ lệ vỡ bướu và tai biến khi phẫu thuật so với can thiệp phẫu thuật ngay của chiến lược NWTS. Theo Fuchs và cộng sự, tỉ lệ bướu giai đoạn III của SIOP là 14,2% thấp hơn so với NWTS là 30,4% ($p < 0,001$), tỉ lệ vỡ bướu lúc mổ của SIOP là 2,2%, thấp hơn so với NWTS là 15,3% ($p < 0,001$). Do đó tỉ lệ bệnh nhân cần điều trị Doxorubicin và xạ trị sau phẫu thuật trong chiến lược SIOP thấp hơn NWTS khoảng 15 - 20%.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu mô tả loạt trường hợp.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Tiêu chuẩn nhận vào

Tất cả bệnh nhi được chẩn đoán bướu Wilms giai đoạn II - IV và điều trị theo chiến lược hóa - phẫu ở khoa Ung Bướu Huyết Học, Bệnh viện Nhi Đồng 2 từ tháng 04/2013 đến tháng 06/2016.

Được chẩn đoán giải phẫu bệnh là bướu Wilms.

Được điều trị đầy đủ theo chiến lược hóa - phẫu cho đến kết thúc nghiên cứu.

Cha mẹ bệnh nhi đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Các trường hợp có sinh thiết hoặc phẫu thuật cắt bướu trước đó.

Các trường hợp đã được hóa trị tại cơ sở khác.

Các trường hợp có kết quả giải phẫu bệnh là các bướu thận khác.

Các trường hợp không tuân thủ điều trị.

Cha mẹ bệnh nhi không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Bệnh nhi được chọn vào nghiên cứu từ tháng 04/2013 đến tháng 06/2016 và được theo dõi điều trị đến tháng 06/2019 tại khoa Ung Bướu Huyết Học, Bệnh viện Nhi Đồng 2.

2.4. Cỡ mẫu

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu của nghiên cứu sống còn:

$$n = \frac{C(h + 1)^2}{(2 - p_1 - p_2)(h - 1)^2}$$

Với $\alpha = 0,05$ và $\beta = 0,2$ thì $C = 7,85$.

Tác giả Trần Đức Hậu (2014) nghiên cứu điều trị theo SIOP-2001 trên 60 trường hợp bướu Wilms tại Bệnh viện Nhi Trung ương cho kết quả tỉ lệ sống còn không bệnh 5 năm là 71,5% (p_1). Tác giả Pritchard-Jones (2015) nghiên cứu điều trị theo SIOP-2001 trên 583 trường hợp bướu Wilms giai đoạn II -

III ở 251 bệnh viện cho kết quả tỉ lệ sống còn không bệnh 5 năm là 92,6% (p_2).

Thế vào công thức trên, tính được $n = 55,75$. Vậy cỡ mẫu nghiên cứu tối thiểu là 56 trường hợp.

2.5. Quy trình nghiên cứu

- Bước 1: Chẩn đoán xác định bướu Wilms dựa vào chụp cắt lớp vi tính.

- Bước 2: Phân giai đoạn bướu dựa vào hình ảnh cắt lớp vi tính. Tiến hành hóa trị trước phẫu thuật.

- Bước 3: Phẫu thuật cắt thận mang bướu.

- Bước 4: Chẩn đoán giải phẫu bệnh. Loại khỏi nghiên cứu nếu chẩn đoán không phải bướu Wilms. Phân nhóm nguy cơ theo mô bệnh học.

- Bước 5: Hóa trị sau phẫu thuật.

- Bước 6: Tái khám định kỳ đến khi kết thúc nghiên cứu. Theo dõi các tác dụng ngoại ý liên quan hóa trị, các biến chứng liên quan phẫu thuật và tình trạng bệnh.

2.6. Xử lý và phân tích số liệu

Sử dụng phần mềm thống kê SPSS 20.0 để quản lý, tính toán, xử lý các dữ liệu thống kê.

Chương 3. KẾT QUẢ

Trong thời gian từ tháng 04/2013 đến tháng 06/2016 tại khoa Ung Bướu Huyết Học, Bệnh viện Nhi Đồng 2 có 75 trường hợp bướu Wilms giai đoạn II - IV được chẩn đoán trên chụp cắt lớp vi tính và được hóa trị trước phẫu thuật. Chẩn đoán giải phẫu bệnh sau phẫu thuật có 11 trường hợp không phải là

bướu Wilms nên số liệu của các trường hợp này không phân tích trong kết quả nghiên cứu.

3.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhi nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm dịch tễ

Bảng 3.6. Các đặc điểm dịch tễ của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Số trường hợp (n = 64)	%
Giới		
Nam	35	54,7
Nữ	29	45,3
Phân bố theo nhóm tuổi		
< 6 tháng	5	7,8
6 - < 24 tháng	27	42,2
24 - 60 tháng	29	45,3
> 60 tháng	3	4,7
Tiền căn gia đình		
Có bướu Wilms	0	0
Có dị tật bẩm sinh phối hợp	0	0
Tuổi phát hiện bệnh (tháng)	28,9 (21,6) ^a 23,8 (12,6-41,8) ^b	1,5-115 ^c

^aTrung bình (Độ lệch chuẩn) ^bTrung vị (Khoảng tứ vị) ^cNhỏ nhất-Lớn nhất

3.1.2. Đặc điểm chẩn đoán hình ảnh trước hóa trị

Bảng 3.8. Các đặc điểm chẩn đoán hình ảnh trước hóa trị

Đặc điểm	Số trường hợp (n = 64)	%
Vị trí bướu		
Phải	34	53,1
Trái	30	46,9

Đặc điểm	Số trường hợp (n = 64)	%
Hoại tử trong bướu	3	4,7
Xuất huyết trong bướu	10	15,6
Vỡ bướu	6	9,4
Sau phúc mạc	4	6,3
Trong phúc mạc	2	3,1
Xâm lấn lớp mỡ quanh thận	55	85,9
Xâm lấn mạch máu	13	20,3
Tĩnh mạch thận	10	15,6
Tĩnh mạch chủ dưới	3	4,7
Di căn hạch rốn thận	13	20,3
Di căn phúc mạc	1	1,6
Di căn phổi	1	1,6
Di căn gan	1	1,6
Thể tích bướu (cm ³)	487,9 (365,3) ^a 375,9 (294,1-555,6) ^b	124,9-2757 ^c
^a Trung bình (Độ lệch chuẩn) ^b Trung vị (Khoảng tứ vị) ^c Nhỏ nhất-Lớn nhất		

Bảng 3.9. Phân giai đoạn bướu trước hóa trị

Giai đoạn	Số trường hợp	%
II	50	78,1
III	12	18,8
IV	2	3,1
Tổng	64	100

3.1.3. Đặc điểm chẩn đoán giải phẫu bệnh

Bảng 3.15. Nhóm nguy cơ và loại mô bệnh học sau hóa trị

Nguy cơ	Loại mô bệnh học	Số trường hợp	%
Thấp	Hoại tử hoàn toàn	7	10,9
Trung bình		48	75
	Biểu mô	3	4,7
	Mô đệm	9	14,1
	Hỗn hợp	31	48,4
	Thoái triển	5	7,8
Cao	Nguyên bào	9	14,1
Tổng		64	100

3.1.4. So sánh đặc điểm của bướu trước và sau hóa trị

Tỉ lệ bướu hoại tử tăng từ 4,7% lên 10,9%. Tỉ lệ bướu vỡ đáp ứng với điều trị bảo tồn giảm từ 9,4% xuống 3,2%. Tỉ lệ xâm lấn quanh thận giảm từ 85,9% xuống 43,8%. Tỉ lệ xâm lấn mạch máu giảm từ 20,3% xuống 6,3%, trong đó tỉ lệ xâm lấn tĩnh mạch chủ dưới giảm từ 4,7% xuống 1,6%. Tỉ lệ di căn hạch rốn thận giảm từ 20,3% xuống 4,7%. Các tổn thương di căn xa đều thoái triển.

Thể tích bướu giảm từ $487,9 \pm 365,3 \text{ cm}^3$ xuống $206,8 \pm 135 \text{ cm}^3$ ($p < 0,001$). Thể tích bướu giai đoạn III, IV giảm nhiều hơn giai đoạn II ($p = 0,006$).

Giai đoạn I tăng từ 0% lên 56,3%, giai đoạn II giảm từ 78,1% xuống 37,5%, giai đoạn III giảm từ 18,8% xuống 6,3% và giai đoạn IV giảm từ 3,1% xuống 0% ($p = 0,002$).

Mức độ đáp ứng hóa trị: Tốt 64,1%, trung bình 25% và kém 10,9%.

3.2. Kết quả điều trị bướu Wilms giai đoạn II - IV theo chiến lược hóa - phẫu

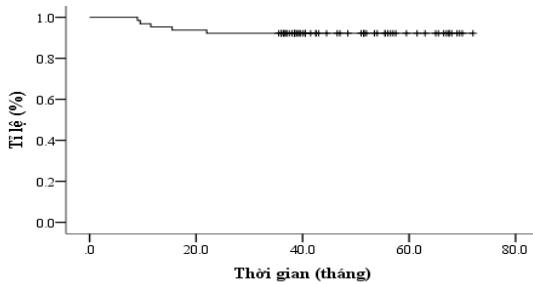
3.2.1. Tỷ lệ tái phát

Trong 60 trường hợp được điều trị đầy đủ theo chiến lược hóa - phẫu, có 4 trường hợp tái phát. Tỷ lệ tái phát là 6,7%. Các trường hợp đều tái phát tại chỗ. Không có trường hợp nào tái phát tại nơi di căn. Thời gian từ sau phẫu thuật đến khi tái phát trung bình là 11,8 tháng, ngắn nhất là 4 tháng và dài nhất là 22 tháng. Các trường hợp này đều được điều trị theo phác đồ tái phát, 3 trường hợp tử vong do không đáp ứng và 1 trường hợp còn sống đến khi kết thúc nghiên cứu.

3.2.2. Tỷ lệ tử vong

Trong 60 trường hợp được điều trị đầy đủ theo chiến lược hóa - phẫu, có 4 trường hợp tử vong. Tỷ lệ tử vong là 6,7%. Thời gian từ sau phẫu thuật đến khi tử vong trung bình là 11,4 tháng, ngắn nhất là 9 tháng và dài nhất là 15,5 tháng.

3.2.3. Tỷ lệ sống còn không sự kiện

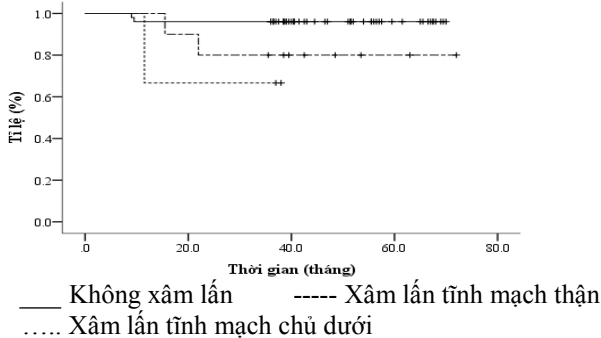


Biểu đồ 3.9. Tỷ lệ sống còn không sự kiện theo thời gian

Trong 64 trường hợp bướu Wilms được điều trị theo chiến lược hóa - phẫu với thời gian theo dõi trung bình là $46,9 \pm 14,6$ tháng, có 5 trường hợp xảy ra sự kiện tái phát hoặc tử vong. Biểu đồ Kaplan - Meier cho thấy tại thời điểm 4 năm, tỉ lệ còn sống không sự kiện trong nhóm nghiên cứu là 92,2%.

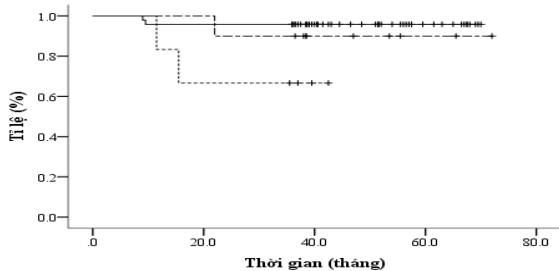
3.2.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị

3.2.4.1. Sống còn không sự kiện theo xâm lấn mạch máu



Biểu đồ 3.14. Sống còn không sự kiện theo xâm lấn mạch máu

3.2.4.2. Sống còn không sự kiện theo tình trạng vỡ bướu

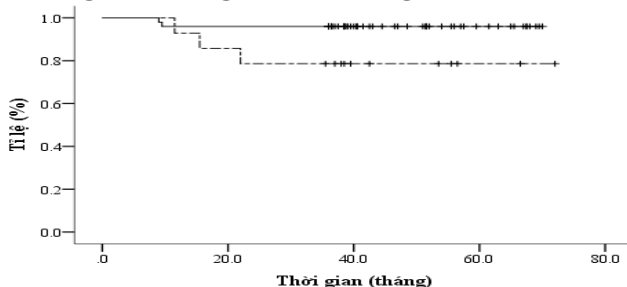


----- Xuất huyết trong bướu

Kiểm định Log-rank: $\chi^2 = 6,52$ và $p = 0,038 < 0,05$

Biểu đồ 3.15. Sống còn không sự kiện theo tình trạng vỡ bướu

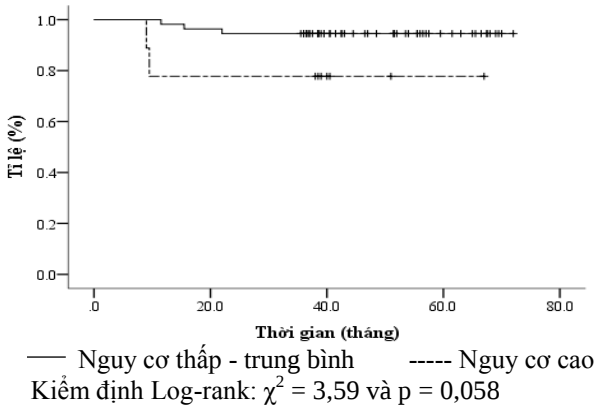
3.2.4.3. Sống còn không sự kiện theo giai đoạn bệnh



Kiểm định Log-rank: $\chi^2 = 4.36$ và $p = 0.037 < 0.05$

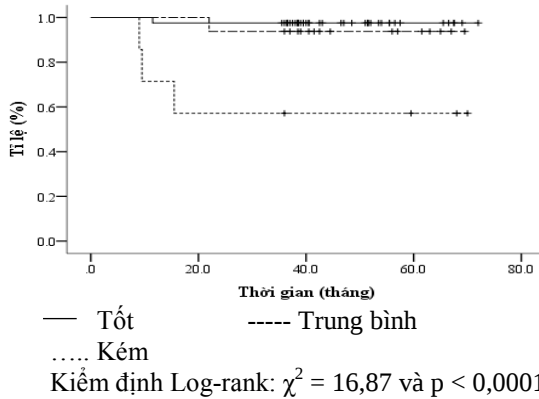
Biểu đồ 3.16. Sống còn không sự kiện theo giai đoạn bệnh

3.2.4.4. Sống còn không sự kiện theo nhóm nguy cơ



Biểu đồ 3.17. Sống còn không sự kiện theo nhóm nguy cơ

3.2.4.5. Sống còn không sự kiện theo mức độ đáp ứng hóa trị



Biểu đồ 3.18. Sống còn không sự kiện theo mức độ đáp ứng hóa trị

3.2.4.6. Phân tích hồi qui đa biến các yếu tố liên quan

Bảng 3.25. Phân tích hồi qui đa biến các yếu tố liên quan

Yếu tố	HR*	KTC 95%	p**
Xâm lấn mạch máu	5,9	0,2 - 219,7	0,3
Tình trạng vỡ bướu	2,5	0,04 - 165,3	0,7
Giai đoạn bệnh	0,5	0,01 - 3779,3	0,9
Nhóm nguy cơ	17,3	1,1 - 285,1	0,046
Mức độ đáp ứng hóa trị	12,7	1,8 - 88,6	0,01

*Ti số nguy cơ Hazard Risk

**Kiểm định hồi qui Cox

KTC: Khoảng tin cậy

3.3. Các biến chứng và tác dụng ngoại ý của chiến lược hóa - phẫu

3.3.1. Các biến chứng phẫu thuật

Bảng 3.26. Các biến chứng do phẫu thuật cắt thận mang bướu

Biến chứng	Số trường hợp (n = 64)	%
Sốt bướu	4	6,3
Chảy máu phải truyền máu	2	3,1
Tổn thương mạch máu	2	3,1
Tổn thương cơ quan khác	1	1,6
Vỡ bướu	1	1,6

3.2.2. Các tác dụng ngoại ý của hóa trị

Bảng 3.27. Các tác dụng ngoại ý của hóa trị

Tác dụng ngoại ý	Số trường hợp (n = 64)	%
Giảm bạch cầu	17	26,6
Giảm hồng cầu	7	10,9
Giảm tiểu cầu	7	10,9

Tác dụng ngoại ý	Số trường hợp (n = 64)	%
Sốt không do nhiễm trùng	13	20,3
Viêm da	25	39,1
Viêm loét miệng	23	35,9
Táo bón	9	14,1
Tăng men gan	7	10,9
Giảm thanh thải creatinin	3	4,7

Trong quá trình hóa trị sau phẫu thuật, có 1 trường hợp biến chứng tử vong (1,6%) do giảm bạch cầu hạt nặng và suy chức năng gan, thận nặng. Trường hợp này kém đáp ứng hóa trị trước phẫu thuật, thể tích tăng gấp 2 lần sau hóa trị và thuộc nhóm nguy cơ cao.

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhi nghiên cứu

4.1.1. So sánh đặc điểm chẩn đoán hình ảnh của bướu trước và sau hóa trị

Hóa trị trước phẫu thuật đã tác động làm bướu bị hoại tử và co nhỏ lại. Kết quả của chúng tôi có tỉ lệ bướu hoại tử sau hóa trị là 10,9%, tương tự của tác giả Vujanic là 10%.

Các trường hợp bướu Wilms vỡ, có đáp ứng với điều trị bảo tồn, vẫn đáp ứng tốt với hóa trị trước phẫu thuật. Chúng tôi có tỉ lệ vỡ bướu sau và trong phúc mạc đáp ứng với điều trị bảo tồn trước hóa trị là 9,4%, sau hóa trị giảm còn 1,6% xuất huyết trong bướu và 1,6% vỡ bướu sau phúc mạc. Brisse và cộng sự

cho thấy sau hóa trị có 54,2% trường hợp giai đoạn III do vỡ bướu giảm xuống giai đoạn I, II.

Hóa trị trước phẫu thuật đã tác động làm giảm mô bướu xâm lấn trong lòng tĩnh mạch thận và tĩnh mạch chủ dưới. Tỷ lệ xâm lấn tĩnh mạch chủ dưới của chúng tôi giảm từ 4,7% xuống 1,6% sau hóa trị. Lall và cộng sự cũng cho thấy có 80% trường hợp mô bướu xâm lấn trong lòng tĩnh mạch và tâm nhĩ bị co nhỏ lại hay biến mất sau khi hóa trị ban đầu.

Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ di căn hạch rốn thận giảm từ 20,3% xuống 4,7% sau hóa trị. Nghiên cứu của Ng Y. Y. và cộng sự cũng cho thấy tỷ lệ này sau hóa trị giảm từ 44% xuống 11%. Điều này cho thấy các hạch rốn thận di căn đáp ứng tốt với hóa trị trước phẫu thuật.

Tổn thương di căn trong 3 trường hợp có di căn ở phổi, gan và phúc mạc đều biến mất sau hóa trị. Theo tác giả Dix, đa số trường hợp tổn thương di căn sẽ biến mất sau hóa trị và không cần thiết phải phẫu thuật cắt các tổn thương di căn này.

4.1.2. Sự giảm giai đoạn bướu

Kết quả của chúng tôi có tỷ lệ giai đoạn I tăng từ 0% lên 56,3%, giai đoạn II giảm từ 78,1% xuống 37,5%, giai đoạn III giảm từ 18,8% xuống 6,2% và giai đoạn IV giảm từ 3,1% xuống 0%, tương tự với các nghiên cứu SIOP đã được công bố. Như vậy hóa trị ban đầu đã làm giảm giai đoạn bướu rõ rệt, tăng tỷ lệ giai đoạn I là giai đoạn có tiên lượng tốt và giảm tỷ lệ các giai đoạn III và IV là các giai đoạn có tiên lượng xấu đòi hỏi phải điều trị tăng cường Doxorubicin và xạ trị sau phẫu

thuật. Từ đó, giảm được tỉ lệ bệnh nhi cần được sử dụng Doxorubicin và xạ trị sau phẫu thuật.

4.1.3. Sự giảm thể tích bướu

Theo Graf và cộng sự, thể tích bướu lúc chẩn đoán là 439 cm³ giảm xuống còn 163 cm³ sau hóa trị trước phẫu thuật. Nghiên cứu của Trần Đức Hậu cho thấy thể tích bướu sau hóa trị giảm so với trước hóa trị là 166,8 cm³ so với 318,8 cm³. Nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả phù hợp với các nghiên cứu trên, thể tích bướu trung bình trước hóa trị là 487,9 cm³ giảm xuống sau hóa trị trước phẫu thuật là 206,8 cm³. Như vậy hóa trị ban đầu đã tác động làm co lại thể tích bướu.

4.1.4. Mức độ đáp ứng hóa trị của bướu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 41 trường hợp đáp ứng tốt với hóa trị trước phẫu thuật chiếm 64,1%, 16 trường hợp đáp ứng trung bình chiếm 25% và 7 trường hợp đáp ứng. Các nghiên cứu của SIOP cũng cho thấy đa số đáp ứng với hóa trị trước phẫu thuật, chỉ khoảng 10% đáp ứng kém và tăng thể tích so với trước hóa trị. Điều này chứng tỏ can thiệp hóa trị trước phẫu thuật có hiệu quả tác động lên đa số bướu Wilms, làm cho bướu hoại tử và co lại.

4.2. Kết quả điều trị bướu Wilms giai đoạn II - IV theo chiến lược hóa - phẫu

Tỉ lệ tái phát trong nghiên cứu của chúng tôi tại thời điểm kết thúc nghiên cứu là 6,7%, tương đương với các nghiên cứu theo SIOP (6 - 8%).

Tỉ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi tại thời điểm kết thúc nghiên cứu là 6,7%, gần tương của tác giả Graf là 5%, thấp hơn của tác giả Trần Đức Hậu là 15,5% do tác giả này nghiên cứu tất cả các trường hợp được hóa trị trước phẫu thuật cũng như phẫu thuật ngay.

Tỉ lệ sống còn theo thời gian của các nghiên cứu theo chiến lược hóa - phẫu được báo cáo rất tốt trong đa số nghiên cứu gần đây ở Châu Âu với tỉ lệ bệnh nhi sống còn khoảng 90%. Tỉ lệ bệnh nhi bướu Wilms giai đoạn II - IV sống còn không sự kiện ở thời điểm 4 năm trong nghiên cứu của chúng tôi là 92,2%. Kết quả này tương đối tương đồng với nhiều tác giả ở Châu Âu, đặc biệt là kết quả điều trị bướu Wilms giai đoạn II - III trong nghiên cứu của tác giả Graf có tỉ lệ sống còn không bệnh ở thời điểm 5 năm là 90% và của tác giả Pritchard-Jones có tỉ lệ sống còn không sự kiện ở thời điểm 2 năm là 92,6%. Khi so sánh với các nghiên cứu ở các nước đang phát triển cũng như các nghiên cứu trong nước, kết quả của chúng tôi tốt hơn.

4.3. Các biến chứng và tác dụng ngoại ý của chiến lược hóa - phẫu

4.3.1. Các biến chứng phẫu thuật

Biến chứng vỡ bướu trong lúc mổ được xem là một yếu tố nguy cơ làm tăng tỉ lệ tái phát và tăng giai đoạn bướu lên giai đoạn III, đồng nghĩa với việc cần phải điều trị tăng cường Doxorubicin và xạ trị sau phẫu thuật. Tỉ lệ vỡ bướu trong lúc mổ của chúng tôi tương đương các nhóm có hóa trị trước phẫu

thuật (1,6% so với 0 - 2,6%) và thấp hơn nhiều với các nhóm phẫu thuật ngay sau chẩn đoán (1,6% so với 13,3 - 15,3%). Như vậy hóa trị ban đầu giúp phẫu thuật cắt thận mang bước an toàn hơn.

4.3.2. Các tác dụng ngoại ý của hóa trị và xạ trị

Các tác dụng ngoại ý do hóa trị và xạ trị trong kết quả của chúng tôi đa số ở mức độ nhẹ và đều hồi phục sau điều trị hỗ trợ, tương tự kết quả của các tác giả trong và ngoài nước. Điều này cho thấy hiệu quả của hóa trị ban đầu làm giảm tỉ lệ bệnh nhi cần phải điều trị tăng cường sau phẫu thuật với các thuốc hóa trị mới, kéo dài và kết hợp xạ trị. Tuy nhiên, trong quá trình hóa trị sau phẫu thuật, chúng tôi ghi nhận có 1 trường hợp biến chứng tử vong tương tự báo cáo của các tác giả Tournade, Trần Đức Hậu.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 64 trường hợp bướu Wilms giai đoạn II - IV được điều trị và theo dõi theo chiến lược hóa - phẫu tại khoa Ung Bướu Huyết Học của Bệnh viện Nhi Đồng 2 từ tháng 04/2013 đến tháng 06/2019, chúng tôi rút ra các kết luận

1. Đặc điểm nhóm bệnh nhi nghiên cứu

Tuổi phát hiện bệnh trung bình là 28,9 tháng. Tỉ lệ nam so với nữ là 1,2 : 1. 84,4% có triệu chứng lâm sàng là khối u bụng vùng hông lưng. Thể tích bướu ban đầu trung bình là 487,9 cm³. Tỉ lệ các giai đoạn II, III và IV là 78,1%, 18,8% và 3,1%. Tỉ lệ các nhóm nguy cơ thấp, trung bình và cao là 10,9%, 75% và 14,1%.

Sau can thiệp hóa trị ban đầu:

Tỉ lệ bướu hoại tử tăng từ 4,7% lên 10,9%. Tỉ lệ bướu vỡ đáp ứng với điều trị bảo tồn giảm từ 9,4% xuống 3,2%. Tỉ lệ xâm lấn quanh thận giảm từ 85,9% xuống 43,8%. Tỉ lệ xâm lấn mạch máu giảm từ 20,3% xuống 6,3%, trong đó tỉ lệ xâm lấn tĩnh mạch chủ dưới giảm từ 4,7% xuống 1,6%. Tỉ lệ di căn hạch rốn thận giảm từ 20,3% xuống 4,7%. Các tổn thương di căn xa đều thoái triển.

Thể tích bướu giảm từ $487,9 \pm 365,3 \text{ cm}^3$ xuống $206,8 \pm 135 \text{ cm}^3$ ($p < 0,001$). Thể tích bướu giai đoạn III, IV giảm nhiều hơn giai đoạn II ($p = 0,006$).

Giai đoạn I tăng từ 0% lên 56,3%, giai đoạn II giảm từ 78,1% xuống 37,5%, giai đoạn III giảm từ 18,8% xuống 6,3% và giai đoạn IV giảm từ 3,1% xuống 0% ($p = 0,002$).

Mức độ đáp ứng hóa trị: Tốt 64,1%, trung bình 25% và kém 10,9%.

2. Kết quả điều trị bướu Wilms giai đoạn II - IV theo chiến lược hóa - phẫu

Tỉ lệ tái phát là 6,7%. Thời gian từ sau phẫu thuật đến khi tái phát trung bình là 11,8 tháng. Các trường hợp đều tái phát tại chỗ, trong đó 3 trường hợp tử vong và 1 trường hợp còn sống đến khi kết thúc nghiên cứu.

Tỉ lệ tử vong là 6,7%. Thời gian từ sau phẫu thuật đến khi tử vong trung bình là 11,4 tháng. 3 trường hợp tử vong do tái phát sau phẫu thuật và không đáp ứng với phác đồ điều trị

tái phát, 1 trường hợp tử vong do biến chứng của hóa trị sau phẫu thuật.

Tỉ lệ sống còn không sự kiện là 92,2% với thời gian theo dõi trung bình $46,9 \pm 14,6$ tháng.

Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị

Bướu Wilms nguy cơ cao sẽ có nguy cơ tái phát hoặc tử vong cao gấp 17,3 lần so với nguy cơ thấp và trung bình ($p = 0,046$).

Bướu Wilms đáp ứng hóa trị kém sẽ có nguy cơ tái phát hoặc tử vong cao gấp 12,7 lần so với đáp ứng hóa trị tốt và trung bình ($p = 0,01$).

3. Các biến chứng và tác dụng ngoại ý của chiến lược hóa - phẫu

Các tác dụng ngoại ý của hóa trị trước và sau phẫu thuật là viêm da 39,1%, loét miệng 35,9%, giảm bạch cầu hạt 26,6%, sốt không do nhiễm trùng 20,3%. Tất cả tác dụng ngoại ý này đều hồi phục sau điều trị hỗ trợ.

Có 1 trường hợp biến chứng tử vong do giảm bạch cầu hạt nặng và suy chức năng gan, thận nặng trong quá trình hóa trị sau phẫu thuật theo phác đồ nguy cơ cao.

KIẾN NGHỊ

Từ các kết quả nghiên cứu trên, chúng tôi có một số kiến nghị

1. Chiến lược hóa - phẫu cho kết quả tốt trong điều trị bướu Wilms ở trẻ em, đặc biệt là các trường hợp giai đoạn II - IV như tỉ lệ biến chứng phẫu thuật thấp, tỉ lệ tái phát thấp, tỉ lệ sống

còn cao..., vì vậy có thể áp dụng tại các bệnh viện nhi chuyên sâu, có đầy đủ các chuyên khoa, đặc biệt là khoa ung bướu nhi.

2. Hạn chế của chiến lược hóa - phẫu là vấn đề cần chẩn đoán chính xác bướu Wilms trước khi hóa trị. Do đó để giảm tối đa những sai sót này cần tổ chức nhóm ung bướu nhi bao gồm các bác sĩ của nhiều chuyên khoa như ngoại nhi, ung bướu nhi, chẩn đoán hình ảnh và giải phẫu bệnh nhằm thảo luận và hội chẩn với nhau trong quá trình chẩn đoán và điều trị bướu Wilms. Mặt khác cần có những nghiên cứu chuyên sâu về sinh thiết chẩn đoán bướu Wilms trước khi tiến hành hóa trị trước phẫu thuật.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN

1. Vũ Trường Nhân, Nguyễn Trần Việt Tánh, Lê Sĩ Phong, Lê Tấn Sơn (2018), "Kết quả điều trị phẫu thuật cắt thận trĩ hoãn sau hóa trị trong điều trị bướu nguyên bào thận ở trẻ em", *Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh*, 22 (4), tr. 82-86.
2. Vũ Trường Nhân, Nguyễn Trần Việt Tánh, Lê Sĩ Phong, Lê Tấn Sơn (2018), "Kết quả phẫu thuật cắt thận tức thì và trĩ hoãn sau hóa trị trong điều trị bướu thận ở trẻ em", *Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh*, 22 (4), tr. 26-30.