

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

TRƯƠNG ĐÌNH KHẢI

**KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ
BUỚU NGUYÊN BÀO GAN Ở TRẺ EM
BẰNG PHẪU THUẬT KẾT HỢP VỚI HÓA TRỊ**

Chuyên ngành: Ngoại Tiêu hóa

Mã số: 62720125

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Thành phố Hồ Chí Minh – Năm 2015

Công trình được hoàn thành tại:

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. ĐỖ ĐÌNH CÔNG

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Trường họp tại:
Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh

Vào lúc giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu luận án tại:

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

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1/ Đặt vấn đề

Đa số các khối u gan của trẻ em thuộc loại ác tính, thường gặp nhất là bướu nguyên bào gan (BNBG) và ung thư tế bào gan (UTTBG). Ở Việt Nam, BNBG hiếm gặp chiếm 4,2% trong tổng số các bệnh ung thư trẻ em. Những tiến bộ của y học cho biết BNBG nhạy với hóa chất, sau đó Douglass sử dụng đa hóa trị trong đó có Cisplatin. Từ SIOPEL I (1990-1994) đến SIOPEL IV, kết hợp hóa trị và phẫu trị đã giúp tiên lượng sống thêm sau 5 năm là 75% so với phẫu trị đơn thuần là 10-20%.

Ở Việt Nam, nhận xét ban đầu của các thầy thuốc cho thấy kết quả điều trị BNBG còn thấp so với kết quả của các hội nghiên cứu BNBG thế giới (2013) và chưa có số liệu báo cáo. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài: “Kết quả điều trị bướu nguyên bào gan ở trẻ em bằng phẫu thuật kết hợp với hóa trị” với câu hỏi nghiên cứu: Tỷ lệ thành công điều trị bướu nguyên bào gan trẻ em bằng phẫu thuật kết hợp với hóa trị theo thời gian thêm 48 tháng tại Bệnh viện Nhi Đồng là bao nhiêu? và với các mục tiêu:

(1). Mô tả những đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bướu nguyên bào gan trẻ em.

(2). Đánh giá kết quả điều trị bướu nguyên bào gan trẻ em bằng phẫu thuật kết hợp với hóa trị theo thời gian sống thêm 48 tháng.

(3). Xác định các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị bướu nguyên bào gan trẻ em bằng phẫu thuật kết hợp với hóa trị.

2/ Tính cấp thiết của đề tài

Trước tháng 1/2002, trong hoàn cảnh thực tế Việt Nam, phẫu thuật cắt bỏ BNBG hoặc chỉ sinh thiết bướu và không áp dụng điều trị đa mô thức. Từ năm 2002, điều trị BNBG bằng hóa chất với Cisplatin và

Doxorubicin vì phù hợp với hoàn cảnh kinh tế lúc bấy giờ và theo nghiên cứu của thế giới. Do đó đánh giá kết quả điều trị BNBG trẻ em bằng phẫu thuật kết hợp với hóa trị cũng như các yếu tố liên quan đến kết quả là cần thiết trong việc phát triển của chuyên ngành mới là Ung bướu Nhi.

3/ Những đóng góp mới của luận án: Đây là nghiên cứu đầu tiên về điều trị BNBG trẻ em bằng phẫu thuật và phối hợp hóa trị. Nghiên cứu này cho thấy thời gian sống còn được cải thiện và an toàn cho bệnh nhi. Kết quả giúp khẳng định hiệu quả kết hợp phẫu và hóa trị và là bước đầu giúp cho bác sĩ phẫu thuật và hóa trị có thêm kinh nghiệm trong áp dụng phác đồ điều trị của các nhóm nghiên cứu trên thế giới.

4/ Bố cục của luận án

Luận án gồm 129 trang, đặt vấn đề và mục tiêu nghiên cứu 3 trang, tổng quan tài liệu 41 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 17 trang, kết quả 25 trang, bàn luận 41 trang, kết luận và kiến nghị 2 trang. Có 32 bảng, 14 biểu đồ, 50 hình và 122 tài liệu tham khảo.

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. ĐẠI CƯƠNG

1.1.3.5. Các tĩnh mạch gan

- **Tĩnh mạch gan giữa:** tương ứng với khe giữa và nhận máu của phân thùy trước và phân thùy giữa.

- **Tĩnh mạch gan phải:** tương ứng khe bên - phải và là tĩnh mạch lớn nhất và nhận hầu hết máu của gan phải. Các tĩnh mạch gan phụ ngắn đổ vào tĩnh mạch chủ dưới để rạch khi lôi kéo và làm rạch luôn tĩnh mạch chủ dưới.

- **Tĩnh mạch gan trái:** Nhận máu toàn bộ phân thùy bên của gan và đổ vào tĩnh mạch chủ dưới. Tĩnh mạch gan trái thường hợp với tĩnh

mạch gan giữa thành một thân chung dễ bị rách ngang chỗ bám dây chằng liềm.

- **Tĩnh mạch gan của thùy đuôi:** là thùy gan duy nhất có hệ thống tĩnh mạch nhận máu đổ về tĩnh mạch chủ dưới và nhóm tĩnh mạch này giúp lập lại đường về của hệ cửa sau khi thất một hoặc hai tĩnh mạch gan.

1.1.3.6. Các cuống Glisson

Cuống phải: Cuống phải ngắn và chia làm hai cuống: cuống ngang cho phân thùy sau của gan và cuống thẳng đứng cho phân thùy trước.

Cuống trái: với mốc tìm là thùy đuôi và dài hơn cuống phải bốn lần. Tận cùng cuống trái là chỗ bám của dây chằng tròn và đi ra trước chia nhánh phải và trái.

1.2. VAI TRÒ PHẪU THUẬT

Phẫu thuật có vai trò chính trong điều trị đa mô thức trong BNBG. Douglass (1985), von Schweinitz (1997) nhắc lại vai trò chính của phẫu thuật. Phẫu thuật cắt bướng được xem là hoàn toàn khi bờ phẫu thuật không tìm thấy tế bào ác tính, cũng như không làm vỡ bướng. Blumgart (2003) đã ghi nhận bờ phẫu thuật an toàn khi cách khối bướng trên 1cm.

1.3. BƯỚU NGUYÊN BÀO GAN

1.3.1. Lịch sử: Misisk (1898) mô tả bướng quái của gan và dùng tên gọi BNBG (1962). Ishak và Glunz (1967) đưa tiêu chuẩn phân biệt UTTBG và BNBG.

1.3.2. Bệnh lý kết hợp: Dị tật bẩm sinh chiếm 5 – 6% gồm thận móng ngựa, chẻ vòm, thoát vị rốn và các hội chứng như Beckwith – Wiedemann, bệnh đa polyp gia đình. Tiên lượng tùy thuộc vào BNBG.

1.3.3. Chẩn đoán

1.3.3.1. Chẩn đoán bướng nguyên bào gan: Dựa vào khám lâm sàng, siêu âm, chụp C.T, định lượng AFP trong máu và các xét nghiệm khác.

1.3.3.2. Alpha-fetoprotein (AFP): AFP giúp đánh giá tiên lượng và theo dõi. AFP là α_1 – globulin được sản xuất từ túi noãn hoàng, và sau đó là tế bào gan và ống tiêu hóa. Thời gian bán hủy 5 – 7 ngày. AFP tăng trong thời kỳ thai và cao nhất từ tuần 12 – 14 của thai kỳ và giảm dần theo thời gian, dưới 20ng/mL ở người trưởng thành hay trẻ em 1 tuổi.

1.3.3.3. Xét nghiệm huyết học: Thiếu máu đẳng sắc, đẳng bào thường gặp, chiếm 70%. Số lượng tiểu cầu tăng cao hơn $500 \times 10^9/L$ được ghi nhận 35% và trên $800.10^9/L$ với tỉ lệ 29%.

1.3.3.4. Chẩn đoán hình ảnh

Siêu âm màu: một bướu dạng đặc kèm xuất huyết, hoại tử của gan.

Chụp cắt lớp điện toán có cản quang: Phát hiện số ổ, kích thước, liên quan với mạch máu, hạch vùng và xếp giai đoạn của bướu.

1.3.4. Chẩn đoán xác định: theo kết quả mô học và xếp giai đoạn

Giai đoạn PRETEXT: 3 mặt cắt gan theo tĩnh mạch gan chia thể tích gan thành 4 phần. Giai đoạn II, mô “lành” còn lại 2 phần; Giai đoạn III, mô “lành còn lại 1 phần; N: hạch vùng (N1, N2). M: di căn xa (M1, M1s, M1c, M1m, M1p, M1x). H1: dịch máu ổ bụng do bướu vỡ. E: di căn phúc mạc. V: tĩnh mạch gan (V1, V2, V3). P: tĩnh mạch cửa (P1, P2).

1.3.5. Hình ảnh mô học bướu nguyên bào gan

1.3.5.2. Chẩn đoán giải phẫu bệnh theo AFIP và theo Dolores khi thực hiện phân loại mô học BNBG đề cập đến phân tích sinh học phân tử.

1.4. QUAN ĐIỂM ĐIỀU TRỊ

1.4.1. Phẫu thuật: Magololowkin nhấn mạnh vai trò chính của phẫu thuật trong suốt quá trình điều trị. Finegold cũng nêu trong thực hành, hóa trị trước mổ khi nghi BNBG mà không cố gắng thực hiện phẫu thuật trước là thực hành kém.

1.4.3. Hóa trị BNBG sau phẫu thuật: theo Klaus Herdrich

Bảng 1.5. Phác đồ điều trị BNBG chuẩn

Cisplatin	80mg/m ²	TTM 24h	N1
Doxorubicin	30mg/m ²	TTM 24h	N1, 2

Hóa trị thực hiện 4 chu kỳ và thời gian nghỉ giữa 2 chu kỳ liên tiếp là 14 ngày.

Bảng 1.6. Phác đồ điều trị BNBG nhóm nguy cơ cao

Carboplatin	500mg/m ²	TTM 1h	N1
Doxorubicin	30mg/m ²	TTM 24h	N1, 2
Xen giữa mỗi 2 tuần là:			
Cisplatin	80mg/m ²	TTM 24h	N1

Bảng 1.7. Phác đồ điều trị BNBG tái phát theo GPOH

Etoposide	100mg/m ²	TTM	N1-4
Carboplatin	200mg/m ²	TTM	N1-4

1.4.4. Phẫu thuật lần hai sau hóa trị: nhằm cắt bỏ khối bướu còn sót, tái phát, hạch vùng di căn hay thùy phổi bị di căn và có cải thiện thời gian sống.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU: Báo cáo loạt ca tiến cứu.

2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.2.2. Dân số nghiên cứu: Tất cả các bệnh nhi vào nhập viện tại khoa Ngoại – Bệnh viện Nhi đồng I, II có chẩn đoán xác định bướu nguyên bào gan, muốn được điều trị bằng phẫu thuật kết hợp với hóa trị.

2.3. CỜ MẪU: Cờ mẫu nghiên cứu được thực hiện bằng cách chọn tất cả bệnh nhi BNBG nhập viện được phẫu thuật kết hợp hóa trị và theo dõi. Cờ mẫu thuận tiện do đặc điểm hiếm gặp của BNBG.

2.4. PHƯƠNG PHÁP CHỌN MẪU: Chọn mẫu theo phương pháp toàn bộ trong thời gian nghiên cứu, tuần tự kế tiếp theo thời gian nhập viện, thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu, đồng ý tham gia và không nằm trong tiêu chuẩn loại trừ.

2.4.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán và điều trị

Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định khi kết quả mô học trả lời là BNBG.

Tiêu chuẩn xếp giai đoạn dựa theo phân loại SIOPEL 2005.

Tiêu chuẩn điều trị bao gồm phẫu thuật và hóa trị.

2.5. NHÂN SỰ

2.5.1. Nhóm cộng tác nghiên cứu gồm tác giả đề tài, 1 bác sĩ ngoại, 1 bác sĩ chẩn đoán hình ảnh, 1 bác sĩ giải phẫu bệnh và nhóm bác sĩ hóa trị.

2.6. PHƯƠNG PHÁP TIẾN HÀNH

2.6.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Thời gian nghiên cứu: tháng 1/2002 đến 4/2014. Địa điểm: thành phố Hồ Chí Minh có 3 bệnh viện. Bệnh viện Nhi đồng I, II đảm nhận phẫu thuật và bệnh viện Ung bướu đảm nhận hóa trị, theo dõi.

2.6.2. Chuẩn bị cho gia đình bệnh nhi: Gia đình bệnh nhi được giải thích từng bước tiến hành và có thời gian suy nghĩ trước khi quyết định.

2.7. CÁC BƯỚC TIẾN HÀNH

2.7.1. Trình tự thực hiện

Bước 1: Chẩn đoán BNBG

- Siêu âm nhằm phát hiện thương tổn.

- Nồng độ AFP trong máu: AFP dưới 20ng/mL là bình thường ở trẻ em ≥ 1 tuổi và AFP trên 20ng/mL là bất thường. Trẻ em < 1 tuổi: Nồng

độ AFP ở trẻ bình thường cao hơn rất nhiều so với 20ng/mL và bất thường khi cao hơn trị số bình thường của bảng 1.1, theo Wu và Sudar.

- *Khảo sát 5 yếu tố liên quan đến BNBG.*

- *Chẩn đoán phân biệt:* thường gặp là UTTBG, bướu máu gan, hamartoma trung mô gan và bướu nguyên bào thần kinh.

Bước 2: Chẩn đoán giai đoạn theo PRETEXT

Chụp C.T cản quang cho tất cả bệnh nhi được siêu âm màu chẩn đoán BNBG. Từ năm 2002-2005, các trường hợp nghiên cứu của luận án được hồi cứu. Từ năm 2005, tất cả các trường hợp được xếp theo PRETEXT.

X quang phổi thẳng: phát hiện bất thường ở phổi.

Bước 3: Phẫu thuật: quan trọng nhất trong tiên lượng. Tất cả đối tượng được cắt bỏ bướu với bờ phẫu thuật cách bướu ≥ 1 cm. Kỹ thuật cắt gan Lortat- Jacob, Bismuth hoặc Tôn Thất Tùng được áp dụng tùy vị trí liên quan tĩnh mạch chủ dưới và tĩnh mạch cửa nhằm kiểm soát chảy máu.

Bước 4: Chẩn đoán xác định BNBG: gồm các chi tiết: dạng mô học, bờ giải phẫu khối bướu, xâm lấn mạch máu và tính chất hạch limphô.

Bước 5: Kết hợp hóa trị sau mổ: Hóa trị được thực hiện cho tất cả bệnh nhi sau phẫu thuật.

- Phác đồ theo SIOPEL II với PLADO được thực hiện 6 chu kỳ cho nhóm không sót bướu trong lúc phẫu thuật và AFP giảm $\geq 10^2$.

- Phác đồ SIOPEL II với CARBO/DOXO và Cisplatin dùng cho nhóm có nguy cơ: còn sót bướu trong lúc phẫu thuật và AFP giảm dưới 10^2 .

- Phác đồ GOPH –HB 94, được dùng cho trường hợp tái phát sau phẫu thuật và hóa trị. Kết quả chụp C.T và AFP chứng minh BNBG tái phát.

Bước 6: Theo dõi và tái khám định kỳ

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong tất cả trường hợp nhập viện, chúng tôi thu thập được 31 bệnh nhi chọn vào nghiên cứu do cùng một phẫu thuật viên chính thực hiện và theo một trình tự thống nhất khi thu thập dữ liệu nhằm đảm bảo tính đồng nhất của mẫu nghiên cứu.

3.1. ĐẶC ĐIỂM NHÓM NGHIÊN CỨU

Nhóm bệnh nhi từ 1- 5 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất là 80,6%, trong đó có một trường hợp sơ sinh chiếm tỉ lệ 3,2%. Tỉ số nam: nữ là 1,8: 1. Không có hội chứng Beckwith-Weidemann hoặc đa polyp gia đình.

3.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG BNBG

3.2.1. Đặc điểm lâm sàng

3.2.1.1. Kích thước, vị trí và giai đoạn BNBG

Kích thước > 5cm chiếm tỉ lệ 84%. Vị trí thường gặp theo thứ tự là hạ phân thùy **IV**, **VIII**, **VII**, **V**, **VI**, **III**, **II**, do đó hai tĩnh mạch gan giữa và gan phải thường gặp khi phẫu thuật. BNBG thùy phải thường gặp hơn thùy trái. Xếp giai đoạn PRETEXT: giai đoạn **II** (64,5%), **III** (35,5%).

3.2.1.2. Kỹ thuật cắt gan: Trong 31 bệnh nhi có 17 cắt gan liên quan phân thùy giữa và 14 cắt gan không liên quan phân thùy giữa. Có 13/17 cắt gan với mô bướu lấn sang phân thùy giữa. Vị trí bướu với tĩnh mạch gan và tĩnh mạch cửa là cơ sở chọn kỹ thuật nhằm giảm lượng máu mất.

3.2.1.3. Kết quả mô học

- Kỹ thuật cắt gan và bờ phẫu thuật sót bướu: 3 trường hợp sót bướu (9,6%) do ở hạ phân thùy **VIII**, **IV**, gần chỗ đổ vào tĩnh mạch chủ dưới.

- Hạch limphô vùng rốn gan: Có 5 trường hợp (16,1%) tăng sản hạch limphô. Không có trường hợp nào có hạch limphô do di căn.

- Kết quả mô học: Loại biểu mô chiếm 70,9% và loại hỗn hợp biểu mô - trung mô: 29,1%. Không có trường hợp nào có dạng tế bào nhỏ.

3.2.1.4. Kết quả theo dõi điều trị

Có 20 bệnh nhi giai đoạn II được phẫu thuật kết hợp hóa trị theo phác đồ chuẩn sau đó được theo dõi với 19 đáp ứng điều trị hoàn toàn và 1 tái phát. Bệnh nhi tái phát này được hóa trị theo phác đồ tái phát và phẫu thuật cắt bướu tái phát theo bờ phẫu thuật và vẫn còn sống.

Có 11 bệnh nhi giai đoạn III được phẫu thuật kết hợp hóa trị theo phác đồ nguy cơ cao và theo dõi sau điều trị với 3 tử vong và 8 tái phát. Tám bệnh nhi tái phát được hóa trị theo phác đồ tái phát và cắt bướu theo bờ phẫu thuật. Tiếp tục theo dõi điều trị, có 7 tử vong và 1 vẫn còn sống.

3.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng

3.2.2.1. Các chỉ số huyết học trước phẫu thuật

- Trung vị của Hct 32,5%, Hb 11,2 g/dL, số lượng tiểu cầu 480 K/uL

- Số lượng tiểu cầu (K/uL) ≤ 500 có tỉ lệ 70,96%, từ 500 – 800 có tỉ lệ 22,58% và trên 800 có tỉ lệ 6,46%

3.2.2.2. Kết quả nồng độ AFP trước và sau phẫu thuật

- **Nồng độ AFP trước phẫu thuật và sau phẫu thuật hai tuần:** Nồng độ AFP giảm có ý nghĩa với $p < 0,001$ (Kiểm định phi tham số Wilcoxon).

- **Nồng độ AFP trước phẫu thuật giữa hai nhóm sống và tử vong:** Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (Kiểm định phi tham số Mann- Whitney).

- **Nồng độ AFP sau phẫu thuật hai tuần giữa 2 nhóm sống và tử vong:** Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,050$ (Kiểm định phi tham số Mann- Whitney).

3.3. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚU NGUYÊN BÀO GAN CỦA TRẺ EM BẰNG PHẪU TRỊ KẾT HỢP VỚI HÓA TRỊ

3.3.1. Kết quả điều trị: Kết quả điều trị đến thời điểm 4/2014 với đáp ứng điều trị hoàn toàn có được 61,2% và đáp ứng một phần là 38,8%. Kết quả sống còn đến thời điểm 4/2014 với kết quả tử vong là 32,3% và còn sống là 67,7%.

3.3.2. Mối liên quan giữa AFP với kết quả điều trị BNBG bằng phẫu trị kết hợp với hóa trị

3.3.2.1. Khảo sát kết quả trung vị AFP qua các chu kỳ hóa trị

Trung vị giảm dần từ 121.000 trước mổ đến trị số 11 của chu kỳ 3 và 24 của chu kỳ 4. Trung vị AFP giảm nhiều từ chu kỳ 1 nói lên vai trò của phẫu thuật và đáp ứng tốt với hóa trị được chứng minh bằng trung vị sau mỗi chu kỳ.

3.3.2.2. Khảo sát trung vị AFP bốn chu kỳ đầu hóa trị giữa hai nhóm sống và tử vong: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê chu kỳ 1 với $p > 0,05$. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở chu kỳ 2, 3 và 4 với $p < 0,05$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về AFP bắt đầu từ chu kỳ 2 phản ánh sự khác biệt trong điều trị giữa 2 nhóm bệnh nhân (*Kiểm định phi tham số Mann-Whitney*).

3.4. HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚU NGUYÊN BÀO GAN BẰNG PHẪU THUẬT KẾT HỢP HÓA TRỊ

3.4.1. Thời gian sống thêm bệnh nhi sau phẫu thuật kết hợp hóa trị: biểu thị qua đồ thị Kaplan- Meier. 97% bệnh nhi còn sống đến hết tháng thứ 3 sau phẫu thuật. 66% bệnh nhi sống đến tháng 50 và dự kiến tiếp tục sống 144 tháng.

3.4.2. Mối liên quan tuổi và giới với thời gian sống thêm

- Theo tuổi: biểu thị bằng đồ thị Kaplan-Meier. Có sự khác biệt giữa thời gian sống thêm và nhóm tuổi (<1 tuổi, 1-5 tuổi và >5 tuổi).

Nhóm tuổi nhỏ có kết quả tốt hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p=0,97$).

- Theo giới: biểu thị bằng đồ thị Kaplan-Meier. Nhóm nam có kết quả tốt hơn nữ nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,48$).

3.4.3. Mối liên quan giữa tình trạng dinh dưỡng và thời gian sống thêm: biểu thị bằng đồ thị Kaplan-Meier. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,034$). Trẻ không suy dinh dưỡng có thời gian sống lâu hơn trẻ suy dinh dưỡng.

3.4.4. Kích thước bướu và thời gian sống thêm: biểu thị bằng đồ thị Kaplan-Meier. Kích thước bướu $\leq 5\text{cm}$ có thời gian sống thêm cao hơn bướu $> 5\text{cm}$ nhưng khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p=0,17$).

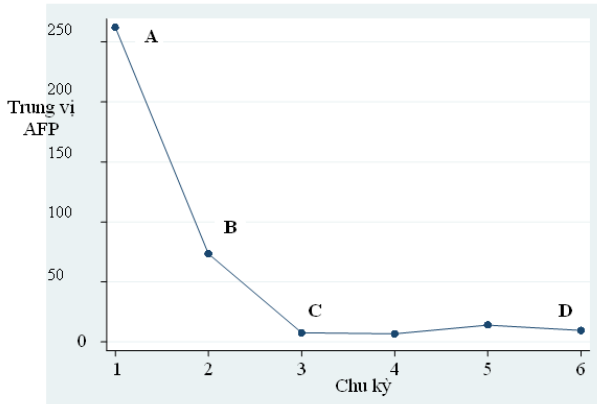
3.4.5. Giai đoạn II, III của BNBG và thời gian sống thêm: biểu thị bằng đồ thị Kaplan-Meier. Có sự khác biệt khi thời gian sống của bệnh nhi giai đoạn II dài hơn giai đoạn III và có ý nghĩa thống kê ($p=0,0001$).

3.4.6. Phân thùy giữa có bướu và thời gian sống thêm: biểu thị bằng đồ thị Kaplan-Meier. Có sự khác biệt với nhóm liên quan phân thùy giữa có kết quả tốt hơn nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,71$).

3.4.7. Bờ phẫu thuật và thời gian sống thêm: được biểu thị bằng đồ thị Kaplan-Meier. Nhóm không sót bướu có thời gian sống còn tốt hơn nhóm còn sót bướu và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p=0,000$).

3.4.8. Liên quan giữa hạch limphô tăng sản vùng rốn gan và thời gian sống thêm: Thời gian sống thêm ở nhóm không hạch limphô tốt hơn so với hạch limphô tăng sản nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,58$).

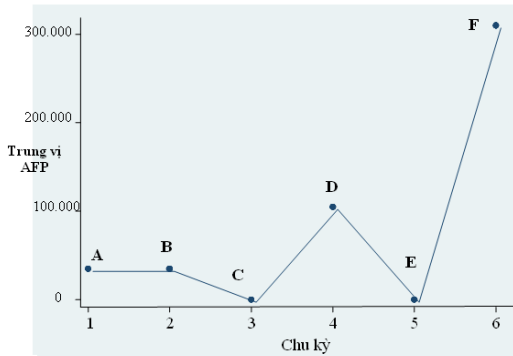
3.4.9. Trung vị của AFP ở nhóm trẻ sống sau 6 chu kỳ



Biểu đồ 3.12. Trung vị của AFP ở nhóm trẻ sống sau 6 chu kỳ.

Đặc điểm trung vị AFP ở nhóm trẻ này là giảm xuống 100 lần và dao động quanh trị số bình thường (20ng/mL). Đường biểu diễn AD mô tả trung vị AFP qua 6 chu kỳ gồm: Đoạn AB mô tả nồng độ AFP giảm nhanh từ chu kỳ 1 đến chu kỳ 2 nhưng chưa về mức bình thường. Đoạn BC mô tả nồng độ AFP tiếp tục giảm và trở về mức bình thường ở chu kỳ 3 và đoạn CD mô tả nồng độ AFP về trị số bình thường sau 6 chu kỳ.

3.4.10. Trung vị của AFP ở nhóm trẻ tử vong sau 6 chu kỳ



Biểu đồ 3.13. Trung vị của AFP ở nhóm trẻ tử vong sau 6 chu kỳ.

Đặc điểm trung vị ở nhóm trẻ này là giảm chậm và tăng lại trên 100 lần. Đường biểu diễn AF mô tả trung vị qua 6 chu kỳ: Đoạn AB mô tả trung vị AFP từ chu kỳ 1 đến chu kỳ 2 không giảm và cao hơn mức bình thường. Đoạn BC mô tả trung vị AFP giảm dần từ chu kỳ 2 và đến chu kỳ 3 thì trong giới hạn bình thường. Đoạn CD mô tả trung vị AFP tăng nhanh ở chu kỳ 4. Đoạn DE và EF mô tả trung vị AFP giảm nhưng tăng nhanh ở chu kỳ sau.

3.4.11. Mối liên quan giữa đặc tính mẫu nghiên cứu và tử vong trong phân tích đa biến:

Hồi qui Cox được sử dụng để tính độ lớn với mối liên quan giữa đặc tính mẫu và biến số kết cục. Mặc dù khoảng tin cậy HR□ rộng và mẫu nghiên cứu nhỏ nhưng $p < 0,05$ có giá trị mạnh trong phân tích đa biến. Bệnh nhi có cùng giai đoạn nhưng kèm thêm suy dinh dưỡng sẽ có nguy cơ tử vong cao gấp 6,23 lần so với không suy dinh dưỡng. Bệnh nhi có cùng tình trạng dinh dưỡng nhưng ở giai đoạn III có nguy cơ tử vong cao gấp 37,29 lần so với giai đoạn II.

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC TÍNH NHÓM NGHIÊN CỨU

4.1.1. Chẩn đoán xác định và chẩn đoán phân biệt: Tất cả bệnh nhi đều có chẩn đoán xác định mô học là BNBG. Chẩn đoán phân biệt với BNBG như UTTBG, bứu máu gan, Hamartoma trung mô và bứu nguyên bào thần kinh.

4.1.2. Theo tuổi: 90,3% BNBG trẻ ≤ 5 tuổi, 1 trường hợp sơ sinh đủ tháng với tỉ lệ 3,2% và 9,7% trẻ > 5 tuổi. Kết quả phù hợp với Stocker 90% BNBG trẻ ≤ 5 tuổi và 4% ở trẻ sơ sinh và 10% ở trẻ lớn. Angela hồi cứu 25 trường hợp BNBG trẻ sơ sinh hoặc BNBG bẩm sinh (1985-

2002) tại hai trung tâm Đức và Mỹ nhận thấy tiên lượng tốt hơn ở trẻ lớn

4.1.3. Theo giới: Nam gặp nhiều hơn nữ tỉ lệ 1,8: 1 phù hợp với Stocker 1,5: 1 đến 2: 1. Stocker: không có sự khác biệt về tỉ lệ BNBG giữa các chủng tộc.

Tại Châu Á, Shukla hồi cứu 30 bệnh nhi Ấn Độ có BNBG gồm 8 (1963- 1980) và 22 (1981- 1998). Nam gặp nhiều hơn nữ tỉ lệ 2: 1. Tuổi trung bình của phẫu thuật là 16 tháng (3,5 tháng đến 66 tháng). Suk-Bae Moon nghiên cứu 27 bệnh nhi Hàn Quốc (10/1994 - 10/2009) tỉ lệ nam/nữ là 2: 1 và tuổi trung bình là 18 tháng (2 tháng đến 12,6 tuổi). Tại Châu Âu, Carceller hồi cứu 30 bệnh nhi (1963-1980); tỉ lệ nam: nữ là 2: 1 và tuổi trung bình của phẫu thuật là 16 tháng.

4.1.4. Hội chứng di truyền liên quan với BNBG: Không phát hiện biểu hiện hội chứng di truyền. Tần suất BNBG kết hợp các hội chứng di truyền theo y văn 5% - 6%. Suk-Bae Moon với 27 trường hợp BNBG, có 2 (hội chứng Beckwick- Wiedemann) và 1 (bệnh đa polyp gia đình).

4.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG BUỒU NGUYÊN BÀO GAN NGHIÊN CỨU

4.2.1. Đặc điểm lâm sàng

4.2.1.1. Kích thước bướu, vị trí và giai đoạn BNBG: Kích thước bướu $\leq 5\text{cm}$ tỉ lệ 16% và $>5\text{cm}$ tỉ lệ 84%. Kích thước lớn nhất là 12cm. Kích thước trung bình là 8,74cm phù hợp với 8,1cm của Trần Ngọc Sơn. Kết quả phù hợp với Ishak với kích thước 5cm- 22cm. Carceller ghi nhận 67% kích thước $>10\text{cm}$. BNBG được phát hiện thường to do mô học của gan không có mô sợi chắc và gan nằm khuất vào ô dưới hoành.

4.2.1.2. Vị trí khối bướu: thường gặp theo thứ tự là hạ phân thùy IV, VIII, VII, V, VI, III, II. Carceller cũng phù hợp: phân thùy giữa 45,8%, phân thùy trước và sau 29,2% và phân thùy bên 25%. Thùy phải thường gặp hơn thùy trái phù hợp với Ikshak: thùy phải (57%), thùy trái (15%);

Suk-Bae Moon: thùy phải (81%), thùy trái (19%), Carceller: thùy phải (42%), thùy trái (29%) và Trần Ngọc Sơn: thùy phải (61,3%) và thùy trái (28,7%). Do thường gặp phân thùy giữa, trước hoặc kết hợp cả hai, khi cắt gan lưu ý tránh tổn thương cả 2 nhánh tĩnh mạch gan phải và gan giữa

4.2.1.3. Giai đoạn BNBG theo PRETEXT: Có 20 trường hợp giai đoạn II (64,5%) và 11 trường hợp giai đoạn III (33,5%).

4.2.1.4. Kết quả kỹ thuật cắt gan: Mục đích chính là cắt bỏ khối bướu với bờ phẫu thuật an toàn ≥ 1 cm. Nhằm hạn chế máu mất lúc mổ bằng cách kiểm soát nhánh cửa hoặc tĩnh mạch chủ dưới, tác giả thực hiện:

- Cắt gan phải: 14 bệnh nhi. Kỹ thuật Lortat- Jacob. Sau khi di động gan phải, nhánh cửa phải và nhánh tĩnh mạch gan phải được tìm và triệt mạch. Khi tìm nhánh cửa phải, cuống Glisson được phẫu tích cẩn thận. Khi tìm tĩnh mạch gan phải, do phần ngoài gan quá ngắn nên triệt mạch thực hiện xuyên qua chủ mô gan. Bướu gan sẫm màu. Túi mật được cắt bỏ cùng với gan phải mang bướu.

- Cắt gan trái: 4 bệnh nhi. Kỹ thuật Lortat- Jacob. Sau khi hạ gan trái, nhánh cửa trái và nhánh tĩnh mạch gan trái được tìm và triệt mạch. Phẫu tích cuống Glisson tìm nhánh cửa trái. Tìm nhánh tĩnh mạch gan trái và triệt mạch được thực hiện xuyên qua nhu mô gan. Bướu gan sẫm màu. Theo đường Cantlie, tìm tĩnh mạch gan giữa và triệt 3- 4 nhánh từ phân thùy IV đổ về tĩnh mạch gan giữa. Gan trái có bướu được cắt.

- Cắt bướu phân thùy giữa: 2 bệnh nhi. Kỹ thuật cắt xuyên nhu mô gan của Tôn Thất Tùng. Liên quan của nhánh cửa phải và nhánh cửa trái so với khối bướu được đánh giá. Khối bướu được cắt bỏ kèm với một phần hạ phân thùy IV và V.

- Kỹ thuật Bismuth cho 11 bệnh nhi nhằm hạn chế máu mất từ hệ cửa. Trong 11 trường hợp, có 3 cắt phân thùy giữa mở rộng sang hạ phân thùy VIII và 8 cắt gan phải mở rộng sang hạ phân thùy IV. Phẫu

thuật khó khăn do phải bảo vệ một trong hai nhánh tĩnh mạch gan và do khoảng cách giữa 2 tĩnh mạch thu hẹp lại khi đổ vào tĩnh mạch chủ dưới.

4.2.1.5. Kết quả mô học: 3 trường hợp sót bướu do lỗi kỹ thuật. 5 ca tăng sản hạch limphô vùng rốn gan. Y văn: hạch limphô bị di căn thường do bướu vỡ hoặc gieo rắc lên phúc mạc. Conran: hạch vùng không do di căn là một yếu tố xếp vào giai đoạn II. PRETEXT xếp di căn hạch là nhóm nguy cơ cao.

Loại hỗn hợp biểu mô-trung mô và biểu mô kiểu hỗn hợp phôi-thai thường gặp. Không có kiểu dài bè lớn hay tế bào nhỏ không biệt hóa.

4.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng

4.2.2.1. Các chỉ số huyết học trước phẫu thuật: Có 29% bệnh nhi thiếu máu và được truyền máu trước. Theo Ishak, Novak tỉ lệ thiếu máu đẳng sắc đẳng bào của BNBG là 50%. Pritchard ghi nhận số lượng tiểu cầu tăng dẫn đến nguy cơ tăng kết dính tế bào và diễn tiến xấu của bệnh. Luận án chỉ ghi nhận có sự bất thường về kết quả từ 500 – 800 có tỉ lệ 22,58% và trên 800 có tỉ lệ 6,46%.

4.2.2.2. Kết quả nồng độ AFP trước và sau phẫu thuật

- **Nồng độ AFP trước phẫu thuật và 2 tuần sau phẫu thuật:** AFP trước phẫu thuật tăng cao (100%) với trung vị 121.000 và sau phẫu thuật 2 tuần, AFP giảm với trung vị 10.350 với $p=0,001$, nói lên kết quả tốt của phẫu thuật. Sau 2 tuần, AFP do BNBG phóng thích vào máu trong lúc phẫu thuật hay trước đó sẽ bị phân hủy hết vì thời gian bán hủy của AFP từ 5-7 ngày, nhưng vẫn còn cao là 10.350, có thể được giải thích theo Ishak do còn sót bướu về vi thể, xâm lấn lòng mạch máu hay còn ổ di căn tiềm ẩn thường là ở phổi.

- **So sánh AFP trước phẫu thuật giữa hai nhóm sống hoặc tử vong:** sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,03$. von Schweinitz ghi nhận AFP tăng cao $> 1.000.000\text{ng/mL}$ là yếu tố tiên lượng xấu của

bệnh. Nhóm tử vong, AFP trước phẫu thuật tăng cao trên 10^6 so với nhóm sống là 121 nhân 10^3 .

- **So sánh AFP sau phẫu thuật 2 tuần giữa hai nhóm sống hoặc tử vong:** sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,054$. Tuy nhiên, trung vị của nhóm tử vong là 35.000 mặc dù khối bướu đã được cố gắng cắt bỏ triệt để. Điều này nói lên bệnh diễn tiến hoặc di căn xa âm thầm. Nồng độ AFP của nhóm tử vong giảm đi một số mũ và nhóm sống giảm đi hai số mũ đều chứng minh vai trò của phẫu thuật trong điều trị.

4.3. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚU NGUYÊN BÀO GAN CỦA TRẺ EM BẰNG PHẪU TRỊ KẾT HỢP VỚI HÓA TRỊ

4.3.1. Kết quả điều trị

Kết quả có được là 61,2% đáp ứng hoàn toàn và 38,8% đáp ứng một phần. 12 bệnh nhi đáp ứng một phần (38,8%) có 11 giai đoạn III và 1 giai đoạn II. Tử vong xảy ra trong nhóm 12 bệnh nhi đáp ứng một phần.

4.3.2. Mối liên quan giữa AFP với kết quả điều trị BNBG bằng phẫu trị kết hợp với hóa trị

4.3.2.1. Khảo sát trung vị AFP qua các chu kỳ hóa trị

- Trung vị AFP sau phẫu thuật 2 tuần và 2 tuần sau hóa trị chu kỳ 1.

Trung vị AFP sau phẫu thuật là 10.350 nói lên cần thiết của hóa trị. Trung vị AFP sau hóa trị chu kỳ 1 là 407. AFP giảm nhanh sau hóa trị chu kỳ 1 phản ánh hiệu quả hóa trị trong điều trị BNBG. Hóa trị không diệt hoàn toàn tổng số các tế bào bướu do một nhóm tế bào đang ở giai đoạn “im lặng”.

- Trung vị AFP sau hóa trị chu kỳ 1 là 407 và sau chu kỳ 2 là 209 tiếp tục phản ánh hiệu quả của thuốc hóa trị. Sau hóa trị chu kỳ 2, trung vị AFP là 209 nên hóa trị chu kỳ 3 tiếp theo là cần thiết.

- Trung vị AFP sau hóa trị chu kỳ 3 là 11 trở về giới hạn bình thường. Phẫu thuật kết hợp hóa trị sau 3 chu kỳ đã tiêu diệt nhóm tế bào bướu sản xuất AFP và nhạy với hóa chất. Có 10 bệnh nhi với nồng độ AFP < 220 vẫn cao hơn trị số bình thường được chú ý về mức độ đáp ứng hóa trị và lưu ý có 3 trường hợp sót bướu.

- Trung vị AFP sau hóa trị chu kỳ 4 là 24 gần như bình thường. Nhóm 10 bệnh nhi với AFP < 70.275 cao hơn bình thường. Sau chu kỳ 4, số bệnh nhi còn điều trị là 28 và 1 bệnh nhi tử vong. Nghiên cứu của von Schweinitz ghi nhận tái phát có từ chu kỳ 4.

- Trung vị AFP sau hóa trị chu kỳ 5 là 16 và chu kỳ 6 là 18 bình thường.

4.3.2.2. Khảo sát trung vị AFP qua bốn chu kỳ đầu hóa trị giữa hai nhóm sống và tử vong

- Trung vị AFP nhóm bệnh tử vong: Chu kỳ 1: 35.000; chu kỳ 2: 35.000; chu kỳ 3: 112; chu kỳ 4: 105.000. So sánh trung vị giữa chu kỳ 2 và 3, nhận thấy AFP giảm do số lượng lớn tế bào bướu bị tiêu diệt do nhạy với thuốc hóa trị. So sánh trung vị giữa chu kỳ 3 và 4, nhận thấy có một nhóm tế bào đang “im lặng” và không nhạy với thuốc hóa trị, Thời gian tế bào “im lặng” là thời gian giữa 2 chu kỳ hóa trị. Trung vị AFP của chu kỳ 2 tăng cao hơn nhiều so với trị số bình thường nêu lên khả năng vẫn còn hiện diện một lượng lớn tế bào ác tính và có khả năng kháng thuốc. Năm 2007, Warmann đề cập sự kháng thuốc của tế bào ác tính và vẫn khẳng định vai trò cắt bướu hoàn toàn.

- Trung vị AFP của nhóm sống: đặc điểm không tăng, giảm dần và trở về trị số bình thường từ chu kỳ 3. Trung vị chu kỳ 3, 4 có trị số dưới 10ng/ mL. Nhóm sống đáp ứng hoàn toàn với phẫu trị kết hợp hóa trị.

- So sánh AFP trong từng chu kỳ giữa hai nhóm sống và tử vong.

Có sự khác biệt ở cả hai nhóm với trung vị nhóm sống là 1084 và nhóm tử vong là 35.000, nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê với

$p= 0,0543$. Giữa hai nhóm nhận thấy khác biệt không có ý nghĩa thống kê sau hóa trị chu kỳ 1 với $p= 0,06$, nhưng khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa sau hóa trị chu kỳ 2, 3 với $p < 0,05$ và đặc biệt ý nghĩa ở chu kỳ 4 với $p= 0,000$. Nhóm sống: AFP giảm nhanh từ chu kỳ 1 đến chu kỳ 2, trở về bình thường ở chu kỳ 3 và luôn ổn định ở các chu kỳ sau có ý nghĩa. Nhóm tử vong: AFP giảm chậm chu kỳ 1, 2, trung vị AFP vẫn còn cao hơn 100 lần và tăng nhanh ở chu kỳ 4, 6. Hóa trị chỉ đáp ứng một phần ngay từ chu kỳ 2 và cũng là thời điểm lưu ý đến khả năng kháng thuốc.

4.4. HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚU NGUYÊN BÀO GAN BẰNG PHẪU THUẬT KẾT HỢP HÓA TRỊ

4.4.1. Thời gian sống thêm bệnh nhi sau phẫu thuật kết hợp hóa trị: 97% bệnh nhi sống thêm đến tháng thứ 3 sau phẫu thuật. 66% bệnh nhi sống đến 48 tháng. 66% bệnh nhi sống thêm dự kiến đến tháng 144.

Shukla (2008) (01/01/2000- 31/02/2007), 18 bệnh nhi với thời gian sống thêm 80 tháng là 67%. Tsay (2011), (2/1990- 6/2009), 27 hóa trị trước (78%) và 8 phẫu thuật trước (22%) với thời gian sống thêm 5 năm của nghiên cứu là 67,7%.

Carceller (2001), thời gian sống còn 8 năm của nghiên cứu (1963-1980) chỉ có phẫu thuật là 60% và 82% (1981-1990) có phẫu thuật kết hợp hóa trị. Sasaki (2002), (3/1991- 12/1999), thời gian sống thêm 3 năm và 6 năm giai đoạn II là 76,6%; 73,8% và giai đoạn III là 50,3%; 50,3%. Haeberle (2012), (1989-2008), thời gian sống thêm được cải thiện từ 75% của nghiên cứu HB89, 77% của HB94 và 89% của HB99.

- Nhận xét thời gian sống thêm của chúng tôi từ tháng 50 và dự kiến đến tháng 144 là 66%, nêu được hiệu quả điều trị BNBG khi so sánh với hai tác giả châu Á là Shukla với thời gian sống còn 80 tháng là 67% và Tsay với thời gian sống còn 5 năm của nghiên cứu là 67,7%. Kết quả nghiên cứu thấp hơn khi so sánh với Carceller, Haeberle (châu

Âu), Sasaki (Nhật) với kết quả trên 70%. Yếu tố ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu liên quan đến nhóm tử vong do hóa trị không tiêu diệt được hoàn toàn nhóm tế bào ác tính.

4.4.2. Môi liên quan tuổi và giới với thời gian sống thêm

- Theo tuổi: có 3 bệnh nhi < 1 tuổi, 25 bệnh nhi từ 1- 5 tuổi và 3 bệnh nhi > 5 tuổi.

Có 66 % bệnh nhi sống thêm sau 50 tháng ở các lứa tuổi. Tuy nhiên có 29% bệnh nhi < 1 tuổi có thời gian sống thêm 50 tháng. Có sự khác biệt: nhóm tuổi nhỏ có kết quả tốt hơn so với nhóm tuổi cao nhưng không ý nghĩa với $p > 0,05$. Nghiên cứu đa trung tâm CHIC với 1605 bệnh nhi, cũng như Angela đề cập đến nhóm <1 tuổi có tiên lượng tốt nhưng chú ý độc tính của thuốc hóa trị.

- Theo giới: Có sự khác biệt giữa hai giới với 74% nam so với 52% nữ có thời gian sống trên 50 tháng, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

4.4.3. Mối liên quan giữa tình trạng dinh dưỡng và thời gian sống thêm:

Tình trạng dinh dưỡng được đánh giá theo theo đường chuẩn phát triển của tổ chức y tế thế giới. Có 9 bệnh nhi suy dinh dưỡng, trong đó có 3 có thời gian sống dưới 7 tháng, 1 sống 12 tháng và 3 sống dưới 20 tháng. Suy dinh dưỡng làm giảm đề kháng cơ thể với các tác nhân gây bệnh như siêu vi, vi trùng. Suy dinh dưỡng còn giảm thêm ăn ở trẻ. Tiêu chảy thường gặp trên trẻ suy dinh dưỡng và làm nặng thêm tình trạng suy dinh dưỡng. Phẫu thuật làm bệnh nhi chậm hồi phục do mất máu và do sang chấn phẫu thuật. Thuốc hóa trị làm bệnh nhi chán ăn và kém hấp thu. Những yếu tố trên ảnh hưởng đến hồi phục bệnh nhi góp phần làm xấu thêm mối quan hệ chủ- bours và giảm thời gian sống còn.

4.4.4. Giai đoạn II, III của BNBG và thời gian sống thêm

Thời gian sống thêm trên 50 tháng ở nhóm bệnh nhi giai đoạn II là 77% và nhóm giai đoạn III là 26% và khác biệt này có ý nghĩa

($p= 0,0001$). Thời gian sống thêm trên 48 tháng theo HB-94: giai đoạn II (100%), giai đoạn III (76%) và theo INT0098: giai đoạn I, II (100%), giai đoạn III (68%).

Kết quả nghiên cứu có tăng thời gian sống thêm nhưng vẫn thấp hơn của các tác giả Đức và Mỹ. Sự khác biệt kết quả ở giai đoạn III do bệnh diễn tiến xa với vai trò của hóa trị đầu tiên hơn là vai trò điều trị tại chỗ và tại vùng của phẫu thuật với nguy cơ sót bướu.

4.4.5. Mối liên quan giữa đặc tính mẫu nghiên cứu và tử vong trong phân tích đa biến: Suy dinh dưỡng và giai đoạn là hai yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm, có ý nghĩa thống kê trong phân tích đơn biến. Bệnh nhi có cùng giai đoạn BNBG nhưng kèm thêm suy dinh dưỡng sẽ có nguy cơ tử vong cao gấp 6,23 lần so với bệnh nhi không suy dinh dưỡng. Bệnh nhi có cùng tình trạng dinh dưỡng nhưng ở giai đoạn III BNBG sẽ có nguy cơ tử vong cao gấp 37,29 lần so với bệnh nhi giai đoạn II. Tình trạng nôn ói, chán ăn hoặc tiêu chảy có thể diễn tiến xấu hơn khi bệnh nhi <5 tuổi là lứa tuổi không hợp tác điều trị. Nhóm nghiên cứu đã đặt buồng tiêm dưới da nuôi ăn qua đường tĩnh mạch, mở dạ dày ra da 2 trường hợp và chưa khảo sát ý nghĩa của việc mở dạ dày ra da nhưng theo Hendricks việc nuôi ăn qua đường miệng, đặc biệt qua chỗ mở dạ dày ra da là cần thiết.

4.4.6. Mối liên quan kết quả phẫu thuật và thời gian sống thêm

- Kích thước bướu: Trong 5 bệnh nhi có kích thước bướu ≤ 5 cm, có 2 bệnh nhi được cắt bướu phân thùy giữa. Thời gian sống thêm của nhóm này theo biểu đồ dự kiến là 144 tháng với tỉ lệ 100%. Trong 26 bệnh nhi có kích thước >5 cm, phẫu thuật khó khăn, có 60% bệnh nhi dự kiến sống 144 tháng và 40% bệnh nhi sống ≤ 50 tháng. Tuy nhiên sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p= 0,17$).

- Phân thùy giữa: 17 bệnh nhi có liên quan và 14 bệnh nhi không liên quan phân thùy giữa. Khoảng 66% bệnh nhi của cả hai nhóm có

thời gian sống như nhau là 144 tháng. Kết quả này nói lên khả năng của nhóm phẫu thuật khi cắt bướu có liên quan đến phân thùy giữa. Thời gian sống thêm và liên quan phân thùy giữa có kết quả tốt hơn nhưng khác biệt không có ý nghĩa ($p=0,71$).

- Bờ phẫu thuật: có 3 bệnh nhi sót bướu với thời gian sống là 10 tháng và 28 bệnh nhi không sót bướu với 75% sống dự kiến 144 tháng và 25% sống ≤ 50 tháng. Nhóm không sót bướu có thời gian sống thêm tốt hơn nhóm còn sót bướu và khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,000$). Dicken (2004), Roebuck (2011) với tiêu chuẩn an toàn khi bờ phẫu thuật cách bướu ≥ 1 cm. Ang (2007), Czauderna (2012), Kremer (2014) đã nhấn mạnh vai trò của phẫu thuật không làm sót bướu như là chìa khóa cho thành công trong điều trị BNBG.

- Hạch vùng rốn gan: có 26 bệnh nhi có hạch limphô tăng sản và 5 không có hạch. Trong cả 2 nhóm có thời gian sống dự kiến là 144 tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,58$). Trong Y văn, các tác giả đồng ý xếp nhóm có hạch di căn vào nhóm có nguy cơ cao và luôn yêu cầu phải sinh thiết hạch nếu có trong lúc phẫu thuật. Trong luận án, không có trường hợp nào là hạch di căn. Giải thích kết quả có thể do đặc tính mô học của mẫu nghiên cứu không thường di căn hạch hạch do bướu chưa ăn lan ra ngoài bao Glisson.

4.4.7. Ý nghĩa của nồng độ AFP trong điều trị BNBG: Van Tornout (1997), khảo sát trung vị AFP 31 bệnh nhi BNBG được phẫu thuật lần hai và đã thực hiện hóa trị 4 chu kỳ trước phẫu thuật. Khi khảo sát 4 chu kỳ hóa trị trước phẫu thuật lần hai, Van Tornout ghi nhận AFP (theo logarit) tăng ≥ 1 log và đặc biệt khi tăng ≥ 2 logs là yếu tố độc lập trong dự đoán đáp ứng tốt với điều trị với $p < 0,0001$. Van Tornout đã cho số liệu cụ thể về mức giảm/ tăng của AFP trong đáp ứng hóa trị cũng như đề nghị thay đổi hướng điều trị khi tăng nồng độ AFP. Koh khảo sát AFP của 43 bệnh nhi (1991-2010) trước và sau phẫu thuật. Koh ghi

nhận AFP giảm <1 log sau hóa trị chu kỳ 1 kết hợp tăng cao AFP trước và sau phẫu thuật có ý nghĩa trong thất bại điều trị. Theo bảng 3.14, khi quy ngược từ logarit thành số mũ, nhận thấy ở nhóm trẻ sống có số mũ giảm đi 1 và tăng 1 ở nhóm trẻ tử vong phù hợp với Van Tornout và Koh.

4.4.8. Thời điểm chấm dứt điều trị, thay đổi phác đồ hóa trị hoặc phẫu thuật lần hai

Trong phạm vi nghiên cứu với 31 bệnh nhi giai đoạn II, III, có thể rút ra một vài đề nghị sau khi đánh giá toàn bộ các yếu tố tiên lượng:

- Chấm dứt điều trị sau khi thực hiện 4 chu kỳ hóa trị thật sự là một quyết định khó khăn và cân nhắc. Bệnh nhi được xếp giai đoạn II, kết quả phẫu thuật tốt, không có yếu tố nguy cơ, AFP giảm theo số mũ, không tăng từ chu kỳ 2 tới chu kỳ 4 và AFP trong giới hạn bình thường ở hai chu kỳ liên tiếp 3, 4.

- Thay đổi phác đồ hóa trị: AFP có giá trị ≥ 20 nhân 10^2 và có thể dao động quanh trị số này ở hai chu kỳ liên tiếp và đặc biệt ở chu kỳ 1, 2 là gợi ý sớm cho hướng thay đổi phác đồ do sự hiện diện nhóm tế bào kháng thuốc.

- Phẫu thuật lần hai: AFP tăng cao so với chu kỳ trước là yếu tố gợi ý tái phát diện cắt gan, một ổ khác trong gan, có di căn phổi hoặc não.

KẾT LUẬN

1. Mô tả lâm sàng và cận lâm sàng của bướu nguyên bào gan

Tuổi thường gặp của BNBG là 0-5 tuổi, nhiều nhất là dưới 3 tuổi và không phát hiện bệnh nhi mang hội chứng di truyền liên quan BNBG.

Phần lớn bệnh nhi mang khối bướu to trên 5cm khi phát hiện. Đại thể khối bướu chỉ có một ổ hoặc có dạng hai thùy, có xuất huyết và hoại tử trong lòng bướu và không có trường hợp nào có hai ổ riêng biệt.

Nồng độ AFP tăng cao hơn nhiều so với bình thường chiếm 100%.

2. Đánh giá kết quả điều trị bướu nguyên bào gan của trẻ em ở giai đoạn II và III bằng phẫu trị kết hợp với hóa trị

Bệnh nhi BNBG giai đoạn II, III được điều trị theo phác đồ phẫu trị kết hợp hóa trị có tỷ lệ thành công sống đến 48 tháng là 66%.

Thời gian sống thêm đến 48 tháng ở nhóm bệnh nhi giai đoạn II là 77% và nhóm bệnh nhi giai đoạn III là 26%. Có sự khác biệt ở giai đoạn III với thời gian sống thêm 3 năm thấp hơn nhiều khi so sánh với các tác giả khác.

Nồng độ AFP trong điều trị giảm đi ≥ 2 số mũ (100 lần) so với chu kỳ trước có ý nghĩa đáp ứng tốt với điều trị.

3. Xác định các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị BNBG trẻ em

Các yếu tố gồm giai đoạn, bờ phẫu thuật và suy dinh dưỡng có liên quan đến kết quả điều trị. Phẫu thuật cần tránh sót bướu về đại thể cũng như vi thể. Dinh dưỡng cần được cải thiện trong quá trình điều trị.

KIẾN NGHỊ

1. Phẫu thuật trong điều trị đa mô thức BNBG có vai trò chính nhưng ở giai đoạn III hóa trị trước cần được thực hiện nhằm tránh lỗi kỹ thuật là làm sót bướu. Dinh dưỡng của bệnh nhi cần phải được bác sĩ dinh dưỡng thực hiện trong suốt quá trình điều trị.
2. Tổ chức nhóm ung bướu nhi bao gồm ngoại khoa, nội khoa, xạ trị, chẩn đoán hình ảnh và giải phẫu bệnh tại các bệnh viện chuyên khoa nhằm hội chẩn đảm bảo tính liên tục trong quá trình điều trị.
3. Cung cấp thiết bị CUSA (Cavitron Ultrasonic Surgery Aspiration) và khí Argon cầm máu nhu mô gan cho bệnh viện có phẫu thuật gan mật nhằm bóc tách loại bỏ khối bướu nhưng không làm tổn thương mạch máu và hạn chế máu mất trong lúc phẫu thuật.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU

1. Trương Đình Khải (2011), “Đánh giá hiệu quả phẫu thuật trong bướu nguyên bào gan ở trẻ em”, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 3, tr. 619-621.
2. Trương Đình Khải (2011), “Ý nghĩa lâm sàng của α - foetoprotein trong bướu nguyên bào gan ở trẻ em”, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 3, tr. 321-323.