

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 BƯỚU WILMS Ở TRẺ EM
GIAI ĐOẠN II - IV BẰNG CHIẾN LƯỢC HÓA - PHẪU TRỊ**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Thành phố Hồ Chí Minh - Năm 2020

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 BUỒU WILMS Ở TRẺ EM
GIAI ĐOẠN II - IV BẰNG CHIẾN LƯỢC HÓA - PHẪU TRỊ**

Chuyên ngành: Ngoại thận và Tiết niệu

Mã số: 62720126

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. LÊ TẤN SƠN

Thành phố Hồ Chí Minh - Năm 2020

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi, các kết quả nghiên cứu được trình bày trong luận án là trung thực và chưa từng được công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Tác giả

VŨ TRƯỜNG NHÂN

MỤC LỤC

Trang

Lời cam đoan	
Danh mục chữ viết tắt	i
Danh mục đối chiếu thuật ngữ	ii
Danh mục bảng	iii
Danh mục biểu đồ	v
Danh mục sơ đồ.....	vi
Danh mục hình	vii
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU	3
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	4
1.1. Các vấn đề cơ bản trong nghiên cứu bướu Wilms	4
1.2. Chẩn đoán bướu Wilms.....	8
1.3. Điều trị bướu Wilms	22
1.4. Chiến lược điều trị bướu Wilms theo SIOP-2001.....	36
1.5. Nghiên cứu về điều trị bướu Wilms trẻ em tại Việt Nam	37
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	39
2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	39
2.2. Đối tượng nghiên cứu.....	39
2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.....	39
2.4. Cỡ mẫu	40
2.5. Phương pháp chọn mẫu.....	40
2.6. Biến số nghiên cứu	40
2.7. Phương pháp thu thập số liệu	47
2.8. Phương pháp phân tích số liệu	62
2.9. Vấn đề y đức của nghiên cứu	62

Chương 3. KẾT QUẢ	64
3.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhi nghiên cứu	65
3.2. Kết quả điều trị bướu Wilms giai đoạn II - IV theo chiến lược hóa - phẫu	82
3.3. Các biến chứng và tác dụng ngoại ý của chiến lược hóa - phẫu	92
Chương 4. BÀN LUẬN	95
4.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhi nghiên cứu	95
4.2. Kết quả điều trị bướu Wilms giai đoạn II - IV theo chiến lược hóa - phẫu	112
4.3. Các biến chứng và tác dụng ngoại ý của chiến lược hóa - phẫu	121
4.4. Điểm mạnh và điểm yếu của nghiên cứu	125
KẾT LUẬN	127
KIẾN NGHỊ	129

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN

TÀI LIỆU THAM KHẢO

PHỤ LỤC

1. Phiếu thu thập số liệu
2. Bảng đồng thuận tham gia nghiên cứu
3. Các phác đồ hóa trị sau phẫu thuật theo SIOP-2001
4. Danh sách bệnh nhi tham gia nghiên cứu
5. Chấp thuận của Hội đồng Y đức

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Tiếng Anh

COG	Children's Oncology Group
NWTSG	National Wilms' Tumor Study Group
UKCCSG	United Kingdom Children's Cancer Study Group
WAGR	Wilms tumor - Aniridia - Genitourinary anomalies - mental Retardation

Tiếng Pháp

SIOP	Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique
------	--

DANH MỤC ĐỐI CHIẾU THUẬT NGỮ

Tiếng Anh

Anaplastic histology
 Angiomyolipoma
 Aniridia
 Children's Oncology Group
 Clear cell sarcoma
 Event-free survival
 Hemihypertrophy
 Heterozygosity
 Hypospadias
 Mesoblastic nephroma
 National Wilms' Tumor
 Study Group
 Nephroblastoma
 Nephrogenic rest
 Neuroblastoma
 Primitive neuroectodermal tumor
 Renal cell carcinoma
 Trucut biopsy
 United Kingdom Children's Cancer
 Study Group

Tiếng Pháp

Société Internationale d'Oncologie
 Pédiatrique

Tiếng Việt

Mô học bất sản
 Bướu mỡ - cơ - mạch máu
 Tật không mống mắt
 Nhóm nghiên cứu ung thư trẻ em
 Sarcôm tế bào sáng
 Sống còn không sự kiện
 Tật phì đại nửa người
 Dị hợp tử
 Miệng niệu đạo thấp
 Bướu nguyên trung bì thận
 Nhóm nghiên cứu bướu Wilms
 quốc gia của Hoa Kỳ
 Bướu nguyên bào thận
 Tồn tại mô sinh thận
 Bướu nguyên bào thần kinh
 Bướu ngoại bì thần kinh nguyên thủy
 Carcinôm tế bào thận
 Sinh thiết lõi
 Nhóm nghiên cứu ung thư trẻ em
 của Vương quốc Anh
 Hiệp hội ung thư nhi khoa
 quốc tế

DANH MỤC BẢNG

	Trang
Bảng 1.1. Phân loại giai đoạn theo SIOP và NWTS.....	20
Bảng 1.2. Phân nhóm nguy cơ theo SIOP và NWTS.....	21
Bảng 1.3. Nghiên cứu về bướu Wilms của hai nhóm SIOP và NWTS	30
Bảng 1.4. So sánh kết quả điều trị của SIOP 93-01 và NWTS-5	34
Bảng 2.5. Các biến số trong nghiên cứu	40
Bảng 3.6. Các đặc điểm dịch tễ của nhóm nghiên cứu	65
Bảng 3.7. Các đặc điểm lâm sàng của nhóm nghiên cứu.....	66
Bảng 3.8. Các đặc điểm chẩn đoán hình ảnh của bướu trước hóa trị	67
Bảng 3.9. Phân giai đoạn bướu dựa vào chụp cắt lớp vi tính trước hóa trị	68
Bảng 3.10. Môi liên quan giữa các yếu tố dịch tễ và giai đoạn bướu.....	68
Bảng 3.11. Các đặc điểm chẩn đoán hình ảnh của bướu sau hóa trị.....	69
Bảng 3.12. Phân giai đoạn bướu dựa vào chụp cắt lớp vi tính sau hóa trị.....	70
Bảng 3.13. Mô bệnh học của các bướu thận khác.....	71
Bảng 3.14. Kết quả sinh thiết hạch rốn thận	72
Bảng 3.15. Phân nhóm nguy cơ và loại mô bệnh học của bướu sau hóa trị	72
Bảng 3.16. So sánh thể tích bướu trước và sau hóa trị.....	76
Bảng 3.17. Môi liên quan giữa giai đoạn bướu và thay đổi thể tích bướu.....	77
Bảng 3.18. Môi liên quan giữa nhóm nguy cơ và thay đổi thể tích bướu.....	78
Bảng 3.19. Đánh giá mức độ đáp ứng hóa trị trước phẫu thuật của bướu	79
Bảng 3.20. So sánh thể tích trung bình ban đầu giữa các mức độ đáp ứng	80
Bảng 3.21. Môi liên quan giữa giai đoạn bướu và mức độ đáp ứng hóa trị	81
Bảng 3.22. Môi liên quan giữa nhóm nguy cơ và mức độ đáp ứng hóa trị	81
Bảng 3.23. Đặc điểm các trường hợp tử vong	82
Bảng 3.24. Tỷ lệ sống còn không sự kiện theo thời gian.....	84
Bảng 3.25. Phân tích hồi qui đa biến các yếu tố liên quan kết quả điều trị	92
Bảng 3.26. Các biến chứng do phẫu thuật cắt thận mang bướu.....	92
Bảng 3.27. Các tác dụng ngoại ý của hóa trị.....	93

Bảng 3.28. Các tác dụng ngoại ý của xạ trị.....	94
Bảng 4.29. So sánh tỉ lệ giới giữa các nghiên cứu	96
Bảng 4.30. So sánh tỉ lệ các loại mô bệnh học giữa các nghiên cứu	102
Bảng 4.31. So sánh tỉ lệ sống còn với các nghiên cứu khác	115
Bảng 4.32. Đối chiếu tỉ lệ vỡ bứu trong lúc mổ của một số tác giả khác	123

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

	Trang
Biểu đồ 3.1. Kết quả giải phẫu bệnh	71
Biểu đồ 3.2. So sánh tỉ lệ bướu hoại tử trước và sau hóa trị	73
Biểu đồ 3.3. So sánh tỉ lệ bướu vỡ trước và sau hóa trị	73
Biểu đồ 3.4. So sánh tỉ lệ bướu xâm lấn quanh thận trước và sau hóa trị	74
Biểu đồ 3.5. So sánh tỉ lệ bướu xâm lấn mạch máu trước và sau hóa trị	75
Biểu đồ 3.6. So sánh tỉ lệ bướu di căn hạch rốn thận trước và sau hóa trị	75
Biểu đồ 3.7. So sánh tỉ lệ bướu di căn các cơ quan trước và sau hóa trị	76
Biểu đồ 3.8. Sự giảm giai đoạn bướu sau hóa trị so với trước hóa trị	77
Biểu đồ 3.9. Tỉ lệ sống còn không sự kiện theo thời gian	84
Biểu đồ 3.10. Sống còn không sự kiện theo tuổi	85
Biểu đồ 3.11. Sống còn không sự kiện theo giới	86
Biểu đồ 3.12. Sống còn không sự kiện theo thể tích bướu ban đầu	86
Biểu đồ 3.13. Sống còn không sự kiện theo di căn hạch rốn thận	87
Biểu đồ 3.14. Sống còn không sự kiện theo xâm lấn mạch máu	88
Biểu đồ 3.15. Sống còn không sự kiện theo tình trạng vỡ bướu	89
Biểu đồ 3.16. Sống còn không sự kiện theo giai đoạn bệnh	89
Biểu đồ 3.17. Sống còn không sự kiện theo nhóm nguy cơ	90
Biểu đồ 3.18. Sống còn không sự kiện theo mức độ đáp ứng hóa trị	91

DANH MỤC SƠ ĐỒ

	Trang
Sơ đồ 2.1. Hóa trị trước mổ cho bướu Wilms không di căn	50
Sơ đồ 2.2. Hóa trị trước mổ cho bướu Wilms có di căn	50
Sơ đồ 2.3. Quy trình nghiên cứu	60
Sơ đồ 3.4. Số bệnh nhi nghiên cứu	64

DANH MỤC HÌNH

	Trang
Hình 1.1. Các ổ hoại tử trong bướu Wilms trên hình ảnh siêu âm	11
Hình 1.2. Chẩn đoán bướu Wilms trên chụp cắt lớp vi tính	12
Hình 1.3. Bướu Wilms trái xâm lấn ra khỏi bao thận	12
Hình 1.4. Di căn hạch vùng rốn thận phải	13
Hình 1.5. Bướu Wilms phải xâm lấn vào tĩnh mạch chủ dưới	13
Hình 1.6. Bướu Wilms phải vỡ sau phúc mạc	14
Hình 1.7. Bướu Wilms hai bên	15
Hình 1.8. Bướu Wilms di căn xa vào phổi và gan	15
Hình 1.9. Hình ảnh đại thể của bướu Wilms.....	17
Hình 1.10. Hình ảnh mô bệnh học bất sản	18
Hình 1.11. Các loại tế bào mô bệnh học sau hóa trị	19
Hình 1.12. Phẫu thuật cắt thận có bướu, lớp mỡ quanh thận, niệu quản	23
Hình 1.13. Bướu Wilms xâm lấn niệu quản.....	24
Hình 1.14. Bướu xâm lấn tĩnh mạch chủ dưới và nhĩ phải	25
Hình 2.15. Cách tính thể tích bướu trên chụp cắt lớp vi tính.....	45
Hình 2.16. Hình ảnh hạch di căn trên chụp cắt lớp vi tính	45
Hình 2.17. Các ổ hoại tử trong bướu Wilms trái.....	48
Hình 2.18. Bướu Wilms phải vỡ trong phúc mạc	48
Hình 2.19. Bướu Wilms phải xâm lấn qua bao thận	49
Hình 2.20. Bướu Wilms trái xâm lấn tĩnh mạch chủ dưới.....	49
Hình 2.21. Bướu Wilms trái di căn hạch rốn thận	49
Hình 2.22. Tư thế bệnh nhi	51
Hình 2.23. Đường rạch da	52
Hình 2.24. Bộc lộ động - tĩnh mạch thận	52
Hình 2.25. Cắt bỏ thận mang bướu	53
Hình 2.26. Lấy huyết khối ở tĩnh mạch chủ dưới	54
Hình 2.27. Bướu Wilms loại hoại tử hoàn toàn	55

Hình 2.28. Bướu Wilms loại biểu mô	55
Hình 2.29. Bướu Wilms loại mô đệm	56
Hình 2.30. Bướu Wilms loại hỗn hợp	56
Hình 2.31. Bướu Wilms loại thoái triển.....	56
Hình 2.32. Bướu Wilms loại nguyên bào.....	57
Hình 3.33. Bướu Wilms trái đáp ứng tốt với hóa trị.....	79
Hình 3.34. Bướu Wilms trái kém đáp ứng với hóa trị	80

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bướu Wilms còn được gọi là bướu nguyên bào thận, 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 [27], [121].

Việc nghiên cứu bướu Wilms trên thế giới trong nhiều năm qua đã đạt được nhiều thành tựu rất lớn, nhất là phương pháp điều trị bướu đã có nhiều tiến bộ với các chiến lược đa mô thức kết hợp giữa phẫu thuật, hóa trị và xạ trị [49], [115], giúp tăng tỉ lệ sống còn của bệnh sau 5 năm lên trên 90% [50], [52]. Có hai chiến lược điều trị hiện đang được áp dụng rộng rãi là phác đồ NWTSS-5 của Nhóm nghiên cứu bướu Wilms quốc gia của Hoa Kỳ (National Wilms' Tumor Study Group - NWTSS) với chủ trương phẫu thuật cắt thận mang bướu trước rồi hóa trị sau [34], [56] 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 [53], [81]. Việc áp dụng chiến lược nào để điều trị cũng như so sánh chiến lược nào tốt hơn cho tới nay vẫn là các vấn đề đang được tranh cãi [57], [132]. Các nghiên cứu gần đây cho thấy tỉ lệ sống còn sau 5 năm của hai chiến lược không khác biệt nhau [17], [35]. Ở các trường hợp bướu có kích thước nhỏ và khu trú trong nhu mô thận (giai đoạn I), tỉ lệ biến chứng phẫu thuật và vỡ bướu lúc mổ của hai chiến lược gần tương tự nhau [59]. 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), phẫu thuật cắt thận mang bướu ngay sẽ khó khăn và có nhiều biến chứng hơn, tỉ lệ biến chứng phẫu thuật tăng 20% và vỡ bướu lúc mổ tăng 14,6% so với phẫu thuật cắt thận mang bướu sau hóa trị [93], [102]. Điều này được các tác giả lý giải là do bướu Wilms đáp ứng tốt với hóa trị nên 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 tỉ lệ vỡ buồng lúc mổ, giảm nguy cơ lan tràn tế bào buồng và tái phát buồng [99], [117]. Vì vậy trên thế giới, đặc biệt ở các nước đang phát triển, chiến lược hóa trị trước rồi phẫu thuật cắt thận mang buồng sau là xu thế hiện nay trong điều trị buồng Wilms giai đoạn II - IV [50], [66]. Nhiều nghiên cứu cho thấy chiến lược này đã giúp cải thiện tỉ lệ sống còn toàn bộ 5 năm của các bệnh nhi mắc buồng Wilms ở các nước thu nhập thấp, có tỉ lệ phát hiện bệnh ở giai đoạn muộn cao [39], [40], [89], [131].

Trong điều kiện Việt Nam, phần lớn bệnh nhi mắc buồng Wilms được phát hiện ở giai đoạn muộn, có khối buồng lớn, xâm lấn xung quanh và di căn, tương tự ở các nước đang phát triển khác [1], [2]. Việc điều trị buồng Wilms trước năm 2008 chủ yếu là phẫu thuật cắt bỏ hoặc sinh thiết buồng trước rồi hóa trị sau, kết quả điều trị thấp với tỉ lệ sống còn sau 3 năm khoảng 78% [3], [10]. Chiến lược hóa trị trước rồi phẫu thuật sau trong điều trị buồng Wilms bắt đầu được áp dụng tại Bệnh viện Nhi Trung ương ở Hà Nội từ năm 2008 [5] và tại Bệnh viện Nhi Đồng 2 ở Thành phố Hồ Chí Minh từ năm 2013 [9]. Các nghiên cứu báo cáo kết quả điều trị buồng Wilms trẻ em theo chiến lược hóa trị trước rồi phẫu thuật sau vẫn còn rất ít, cho tới nay mới có 2 nghiên cứu được công bố. Hai nghiên cứu này đều phân tích kết quả điều trị buồng Wilms giai đoạn I - III, bao gồm các trường hợp được can thiệp hóa trị trước rồi phẫu thuật sau và can thiệp phẫu thuật ngay [6], [9]. Chưa có nghiên cứu nào báo cáo kết quả điều trị các trường hợp buồng Wilms giai đoạn II - IV được can thiệp hóa trị trước rồi phẫu thuật sau. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu “Đánh giá kết quả điều trị buồng Wilms ở trẻ em giai đoạn II - IV bằng chiến lược hóa - phẫu trị” với câu hỏi nghiên cứu là Tỉ lệ sống còn của các bệnh nhi mắc buồng Wilms giai đoạn II - IV được điều trị theo chiến lược hóa - phẫu tại Bệnh viện Nhi Đồng 2 là bao nhiêu và các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống còn của các bệnh nhi này là gì?

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Mục tiêu tổng quát

Đánh giá kết quả điều trị bướu Wilms ở trẻ em giai đoạn II - IV theo chiến lược hóa - phẫu.

Mục tiêu chuyên biệt

1. Phân tích đặc điểm nhóm bệnh nhi nghiên cứu.
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.
3. Phân tích các biến chứng và tác dụng ngoại ý của chiến lược hóa - phẫu.

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Các vấn đề cơ bản trong nghiên cứu bướu Wilms

1.1.1. Dịch tễ học

Bướu nguyên bào thận trẻ em được mô tả lần đầu tiên vào năm 1899 bởi Max Wilms, một bác sĩ phẫu thuật người Đức. Ông đã mô tả rõ ràng về bệnh cảnh lâm sàng và mô bệnh học của bướu nguyên bào thận. Vì vậy, bướu nguyên bào thận còn được gọi là bướu Wilms [44].

Bướu Wilms chiếm tỉ lệ trên 80% các loại bướu thận trẻ em ác tính, khoảng 5 - 7% các loại ung thư trẻ em và xếp hàng thứ 4 trong các loại bướu đặc thường gặp ở trẻ em sau bướu ác não, limphôm, bướu nguyên bào thần kinh [27], [121]. Theo thống kê về bướu Wilms của viện Ung thư quốc gia của Mỹ, mỗi năm trung bình có khoảng 500 trường hợp mới được chẩn đoán với tần suất bệnh là 8,1/1 triệu trẻ em da trắng dưới 15 tuổi. Tỉ lệ mắc bệnh ở trẻ em da đen cao hơn da trắng, ở vùng Bắc Mỹ gần bằng Châu Âu nhưng cao hơn Châu Á [20]. Ở Việt Nam, bướu Wilms chiếm tỉ lệ khoảng 70% các bướu thận ác tính [1], [11]. Nguyễn Hữu Dũng ghi nhận có 38 trường hợp được điều trị tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 từ 1993 đến 1998 [3]. Trần Tấn Quang ghi nhận có 80 trường hợp được điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ 2000 đến 2004 [10]. Trần Đức Hậu ghi nhận có 60 trường hợp được điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 2008 đến 2012 [5].

Tỉ lệ bướu Wilms ở nam và nữ tương tự nhau, tuy nhiên Breslow ghi nhận tỉ lệ nam mắc bệnh ít hơn so với nữ là 0,9 : 1 [21], ngược lại, các tác giả trong nước ghi nhận tỉ lệ nam mắc bệnh nhiều hơn so với nữ là 1,2 : 1 [4], [10].

Tuổi chẩn đoán bướu Wilms trung bình ở nam là 41,5 tháng và ở nữ là 46,9 tháng. 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 [21]. Các nghiên cứu trong nước cũng ghi nhận tuổi chẩn đoán trung bình là 36 tháng và tỉ lệ trẻ dưới 5 tuổi chiếm tỉ lệ khoảng 80% [4], [10].

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. Ở Việt Nam, Trần Đức Hậu cũng ghi nhận tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 2008 đến 2012 chỉ có 3 trường hợp ở hai bên thận, 1 trường hợp ở thận hình móng ngựa và 1 trường hợp ở ngoài thận [6].

1.1.2. Các dị tật bẩm sinh phối hợp

Theo Dumoucel và cộng sự, có khoảng 10% trường hợp bướu Wilms phối hợp với các dị tật và hội chứng bẩm sinh [37]. Các dị tật bẩm sinh thường đi kèm bướu Wilms là tật không móng mắt (0,8%), tật phì đại nửa người (3,3%), tinh hoàn ẩn (3,3%), miệng niệu đạo thấp (2,3%),...[37].

Hội chứng WAGR (Wilms tumor - Aniridia - Genitourinary anomaly - mental Retardation) bao gồm bướu Wilms, tật không móng mắt, bất thường niệu dục và thiếu năng trí tuệ, có liên quan đến mất gen ở vị trí 13 trên nhánh ngắn nhiễm sắc thể 11, chiếm tỉ lệ 0,4% trẻ có bướu Wilms [72], [120].

Hội chứng Denys-Drash và Frasier bao gồm viêm cầu thận cấp, hội chứng thận hư, tinh hoàn ẩn và miệng niệu đạo thấp, có liên quan đến đột biến gen ở vị trí 13 trên nhánh ngắn nhiễm sắc thể 11, chiếm tỉ lệ 8 - 10% trẻ có bướu Wilms [72], [120].

Hội chứng Beckwith-Wiedemann là hội chứng tăng trưởng quá mức bao gồm lưỡi to, phì đại các tạng và thoát vị rốn, có liên quan đến rối loạn điều hòa gen ở vị trí 15 trên nhánh ngắn nhiễm sắc thể 11, chiếm tỉ lệ 1% trẻ có bướu Wilms [72], [73].

1.1.3. Sinh học phân tử

Khi phân tích gen ở những trường hợp bướu Wilms có các dị tật bẩm sinh phối hợp, các nhà nghiên cứu đã phát hiện có mối liên quan giữa rối loạn di truyền xảy ra trên một số gen với khả năng mắc bướu Wilms. Các rối loạn di truyền này có thể xảy ra trong quá trình phát triển phôi do sự di truyền từ một alen của cha hoặc mẹ hoặc xảy ra sau sinh do một yếu tố thúc đẩy nào đó mà cho đến nay chưa được hiểu rõ [37].

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). Hai gen này có chức năng bảo đảm hoạt động bình thường cho sự phát triển của hệ niệu dục và sự biệt hóa của tế bào mầm thận, vì vậy khi xảy ra biến đổi di truyền trên hai gen này sẽ phát sinh bướu Wilms [120]. 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 [120]. Nguy cơ mắc bướu Wilms ở trẻ có hội chứng WAGR là 50%, có hội chứng Denys-Drash là 90% [77] và có hội chứng Beckwith-Wiedemann là 10% [84].

Các nghiên cứu về di truyền cũng ghi nhận khoảng 2% trường hợp bướu Wilms có tiền sử gia đình, nguy cơ mắc bệnh ở anh chị em ruột của trẻ bị bướu Wilms là 1% và ở con cháu của bệnh nhân bị bướu Wilms là 2%. Các tác giả cũng đã xác định được hai gen có liên quan đến bướu Wilms có tính chất gia đình là gen *FWT1* (*Familial Wilms Tumor 1*) nằm ở vị trí 12, 21 nhánh dài nhiễm sắc thể 17 (17q12-q21) và gen *FWT2* (*Familial Wilms Tumor 2*) nằm ở vị trí 13 nhánh dài nhiễm sắc thể 19 (19q13.4) [120].

Các nghiên cứu về di truyền gần đây đang tập trung phân tích các gen có liên quan đến kết quả điều trị. Các nghiên cứu của Nhóm nghiên cứu ung thư trẻ em (Children's Oncology Group - COG) cho thấy rối loạn thêm đoạn của nhánh dài nhiễm sắc thể 1 (1q) là yếu tố tiên lượng xấu, xảy ra trong khoảng 30% trường hợp bướu Wilms [25]. Tỷ lệ sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ 8 năm ở bệnh nhân có rối loạn thêm đoạn 1q là 77% và 88%, thấp hơn so với bệnh nhân không có là 90% và 96% ($p < 0,001$) [55]. Các nghiên cứu của Nhóm nghiên cứu bướu Wilms quốc gia của Hoa Kỳ cho thấy rối loạn mất tính dị hợp tử trên nhánh dài nhiễm sắc thể 16 (16q) và nhánh ngắn nhiễm sắc thể 1 (1p) xảy ra trong 17% và 11% trường hợp bướu Wilms và có tiên lượng xấu, tỷ lệ sống còn không tái phát và

sống còn toàn bộ khi có rối loạn mất tính dị hợp tử 16q hoặc 1p đều thấp có ý nghĩa thống kê [32].

1.1.4. Bệnh học

Thận phôi thai gồm các tế bào gốc biểu mô từ niệu quản, các tế bào gốc trung mô từ mầm hậu thận và các tế bào mô đệm có chức năng nâng đỡ. Các tế bào này vẫn tồn tại một thời gian sau sanh. Sự tân sinh quá mức của các tế bào này sẽ hình thành bướu Wilms. Chính vì vậy, bướu Wilms gặp nhiều nhất ở trẻ 2 - 3 tuổi, hiếm gặp ở trẻ sơ sinh và người lớn. Ở người lớn, do các tế bào thận đã biệt hóa cao nên bướu thận thường gặp là carcinôm hay sarcôm. Tuy nhiên, một vài trường hợp bướu Wilms vẫn được ghi nhận ở người lớn [125].

Bướu Wilms thường ở một cực của thận, có dạng hình cầu và thường có ranh giới rõ với nhu mô thận xung quanh. Đường ranh giới này là vỏ bao giả được hình thành do bướu phát triển theo dạng “chèn đẩy” làm nhu mô thận bị đè ép và thoái hóa. Đặc điểm này giúp phân biệt với các bướu thận phát triển dạng “xâm lấn” như sarcôm tế bào sáng, bướu ác dạng cơ vân và lymphôm thận [125].

Ở giai đoạn xâm lấn tại chỗ, bướu thường phát triển âm thầm, phá vỡ vỏ bao giả và xóa ranh giới với mô thận bình thường, xâm lấn bề thận hoặc mạch máu thận gây tiểu máu. Khi bướu phát triển càng to, mô bướu càng mềm nhũn và xuất huyết, phẫu thuật cắt bướu sẽ khó khăn, dễ làm vỡ bướu và chảy máu trong lúc mổ [7]. Bướu có thể phá vỡ vỏ bao thận ăn lan tại chỗ vào lớp mỡ quanh thận và các cơ quan lân cận như nhóm cơ sau thận, cơ hoành, rốn lách, tụy, mạc treo đại tràng... [7] Bướu có thể xâm lấn hạch limphô vùng rốn thận (15 - 20%) [135], xâm lấn vào lòng tĩnh mạch chủ dưới (4 - 10%), hiếm gặp hơn là xâm lấn vùng chậu hoặc ăn lan vào tâm nhĩ phải [76].

Ở giai đoạn di căn xa, tế bào bướu theo đường máu, thường di căn vào phổi (80%), gan (15%) và hiếm hơn là xương, não, tinh hoàn. Đặc điểm này giúp phân biệt với bướu ác dạng cơ vân thường di căn đến não, sarcôm tế bào sáng thường di căn đến xương [42], [61].

1.2. Chẩn đoán bướu Wilms

1.2.1. Đặc điểm 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 như Canxi máu tăng gặp trong bướu ác dạng cơ vân của thận, Catecholamin niệu tăng gặp trong bướu nguyên bào thần kinh, Lactate dehydrogenase niệu tăng trong các bướu ác thận đã di căn [74], [92], [115].

1.2.1.1. Bướu vùng hông lưng

Đây là triệu chứng thường gặp nhất và nhiều khi là triệu chứng duy nhất [72]. Khi khám vùng hông lưng, thường sờ thấy khối bướu đặc không đau, chắc nhưng vài chỗ căng mềm, giới hạn tương đối rõ, có khuynh hướng phát triển ra phía trước và có thể lún qua đường giữa. Bướu thường di động theo nhịp thở nhưng có những trường hợp bướu ít di động do bị vùi sâu vào ổ thận hoặc đã xâm lấn các cơ quan kế cận và dính với nhau thành một khối. Bướu hiếm khi chèn ép gây tắc ruột nhưng đôi khi gây tình trạng táo bón trầm trọng [7]. Vị trí và tính chất di động của bướu giúp phân biệt với bướu nguyên bào thần kinh vì bướu nguyên bào thần kinh thường phát triển theo trục tạng hoặc theo bề ngang qua đường giữa bởi vì có nguồn gốc với hạch thần kinh giao cảm, nên thường nằm ở giữa bụng và không di động [36].

Khi bướu vỡ sẽ có các triệu chứng bụng to đột ngột, thiếu máu, tụt huyết áp hoặc sốc mất máu [23].

1.2.1.2. Đau bụng

Xảy ra ở 25% trường hợp. Khi bướu chưa có biến chứng thường chỉ gây cho trẻ khó chịu, thờ mệt. Triệu chứng đau bụng thường do kích thích bướu quá lớn gây căng ổ thận, vỡ bướu gây xuất huyết làm kích thích phúc mạc hoặc bướu xâm lấn làm tắc niệu quản, tạo huyết khối tĩnh mạch thận và tĩnh mạch chủ dưới [7].

1.2.1.3. Tiểu máu

Đa số bệnh nhi đi tiểu bình thường. Triệu chứng thận niệu thường gặp là tiểu khó do bướu chèn ép làm biến dạng bể thận - niệu quản. Tiểu máu là dấu hiệu bất thường báo hiệu tiên lượng nặng, xảy ra ở 15 - 20% trường hợp và thường là tiểu máu vi thể. Dấu hiệu này xảy ra khi bướu xâm lấn bể thận hoặc mạch máu thận [7].

1.2.1.4. Tăng huyết áp

Xảy ra ở 10% trường hợp. Nguyên nhân gây tăng huyết áp trong bướu Wilms chưa được giải thích rõ, có thể do tắc tĩnh mạch thận hoặc do vỏ thận bị tổn thương tiết ra chất kích thích làm tăng huyết áp. Huyết áp có thể về bình thường sau cắt thận mang bướu. Không có sự liên quan giữa độ tăng huyết áp với kích thước và cấu trúc mô bệnh học của bướu. Các trường hợp kèm hội chứng tăng huyết áp kéo dài và không giảm xuống sau cắt thận mang bướu đều có tiên lượng rất xấu [7].

1.2.1.5. Sốt

Xảy ra ở 10% trường hợp. Sốt có thể do các Protein của bướu được phóng vào máu gây hiện tượng phản vệ, nhiễm trùng hoặc hoại tử bướu. Sốt thường đi kèm với các dấu hiệu toàn thân như chán ăn, mệt mỏi, sụt cân, thể trạng suy kiệt. Sốt cao trong bướu Wilms không liên quan đến cấu trúc mô bệnh học của bướu. Dấu hiệu sốt mất hẳn sau cắt thận mang bướu [7].

1.2.1.6. Giãn tĩnh mạch thừng tinh

Nguyên nhân là do bướu chèn ép tĩnh mạch thận hay tĩnh mạch chủ dưới gây tắc nghẽn tĩnh mạch thừng tinh, phân biệt với nguyên nhân tắc nghẽn thực thể là khi trẻ nằm ngửa thì triệu chứng sẽ giảm hay mất [7].

1.2.1.7. Các triệu chứng khác

Các triệu chứng về hô hấp như khó thở, suy hô hấp xảy ra khi bướu đã di căn phổi [33].

Các dị tật và hội chứng bẩm sinh phối hợp như tật không móng mắt, phì đại nửa người, tinh hoàn ẩn, miệng niệu đạo thấp, hội chứng WAGR (bướu Wilms, tật không móng mắt, bất thường niệu dục, thiếu năng trí tuệ), hội chứng Denys-Drash

(viêm cầu thận cấp, hội chứng thận hư, tinh hoàn ẩn, miệng niệu đạo thấp), hội chứng Beckwith-Wiedemann (lưỡi to, phì đại các tạng, thoát vị rốn) [37].

1.2.2. Chẩn đoán hình ảnh

Do bướu Wilms không có đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng đặc hiệu nên chẩn đoán hình ảnh có vai trò quan trọng trong chẩn đoán và phân giai đoạn của bướu. Chẩn đoán hình ảnh gồm có siêu âm Doppler màu, X quang ngực - bụng, chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ và chụp xạ hình cắt lớp vi tính [108].

X quang ngực và bụng có giá trị đánh giá ban đầu bướu Wilms, phát hiện các di căn ở phổi, xương và các biến chứng ở phổi xảy ra trong quá trình hóa trị hoặc xạ trị. Trên X quang bụng không sửa soạn, bướu Wilms có hình ảnh đẩy lệch các tạng trong ổ bụng và vài nốt vôi hóa ở vùng ngoại biên của bướu, đặc điểm này giúp phân biệt với bướu nguyên bào thần kinh có hình ảnh nhiều nốt vôi hóa trong bướu [36].

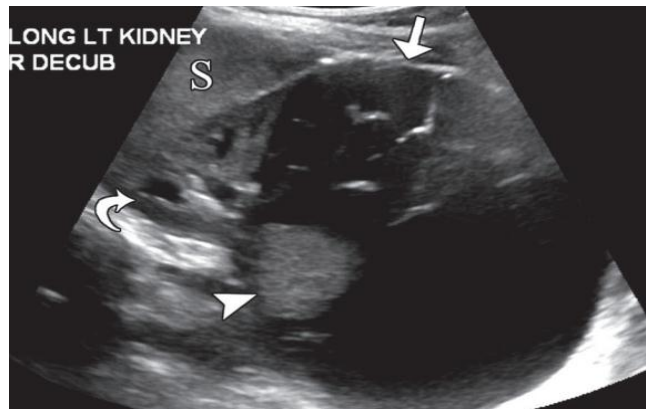
Chụp cộng hưởng từ (MRI: Magnetic Resonance Imaging) không có nhiều giá trị trong chẩn đoán và phân giai đoạn bướu Wilms, chỉ có giá trị giúp phân biệt bướu Wilms với tồn tại mô sinh thận nhưng bệnh nhi cần phải được an thần bằng gây mê toàn thân. Chụp cộng hưởng từ sọ não có giá trị xác định di căn não [106].

Chụp xạ hình cắt lớp vi tính (PET-CT: Positron Emission Tomography - Computerised Tomography) được sử dụng ngày càng nhiều trong chẩn đoán phân biệt bướu Wilms với các bướu thận khác do bướu Wilms hấp thụ mạnh ^{18}F -fluorodeoxyglucose, nhất là bướu Wilms bắt sản lan tỏa, từ đó giúp định hướng điều trị tốt hơn. Ngoài ra, chụp xạ hình cắt lớp vi tính còn giúp đánh giá tình trạng sót bướu khi kết thúc quá trình điều trị và mức độ lan rộng của bướu khi tái phát [122].

Trong thời điểm hiện tại, siêu âm Doppler màu và chụp cắt lớp vi tính (CT: Computed Tomography) là hai phương tiện chẩn đoán hình ảnh đang được sử dụng phổ biến trong chẩn đoán bướu Wilms ở đa số các nước trên thế giới, nhất là ở các nước đang phát triển. Siêu âm Doppler màu kết hợp chụp cắt lớp vi tính có can quang giúp đánh giá chính xác vị trí, kích thước, mức độ xâm lấn và di căn của bướu Wilms [108].

1.2.2.1. Siêu âm

Siêu âm được thực hiện đầu tiên khi nghi ngờ bệnh nhi có khối u bụng. Siêu âm Doppler màu xác định được phần lớn bướu có nguồn gốc từ thận với hình ảnh xoắn thận mang bướu và giúp phân biệt khối bướu ngoài thận khi thận bị đẩy làm thay đổi vị trí. Hình ảnh bướu Wilms dưới siêu âm có dạng một khối hỗn hợp với phần đặc và phần nang có kèm xuất huyết với echo kém hoặc không phản âm (Hình 1.1) [47]. Siêu âm Doppler màu có thể phát hiện huyết khối do bướu xâm lấn vào lòng tĩnh mạch thận và tĩnh mạch chủ dưới, hạch di căn ở rốn thận, vỡ bướu gây xuất huyết sau phúc mạc hoặc vỡ vào ổ bụng [108].



Hình 1.1. Các ổ hoại tử trong bướu Wilms trên hình ảnh siêu âm

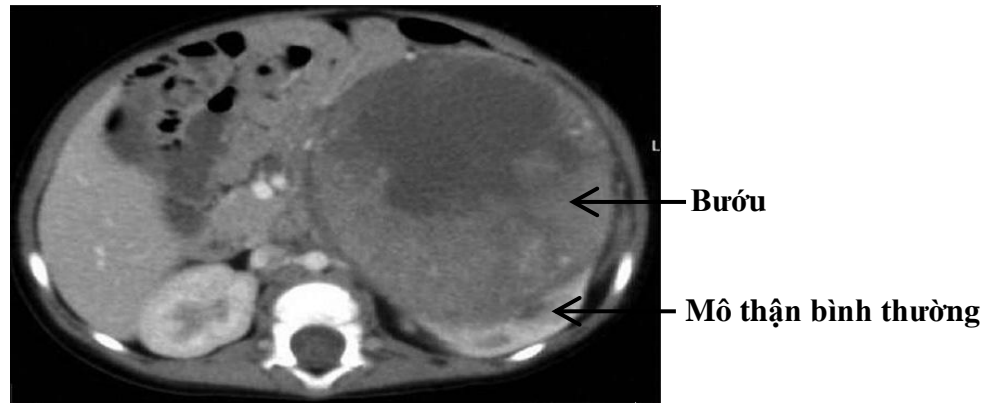
“Nguồn: Fufezan O., 2011” [47].

1.2.2.2. Chụp cắt lớp vi tính

Nhiều nghiên cứu cho thấy chụp cắt lớp vi tính ngày nay có vai trò quan trọng trong chẩn đoán và định hướng điều trị bướu Wilms. Chụp cắt lớp vi tính có cản quang giúp xác định được vị trí, thể tích bướu, mức độ ăn lan tại chỗ vào tĩnh mạch thận, tĩnh mạch chủ dưới, hạch vùng rốn thận, nhóm cơ sau thận, cơ hoành, rốn lách, tụy, mạc treo đại tràng... hoặc di căn xa vào phổi [1], [12], [108].

Bướu Wilms phát triển theo dạng chèn đẩy nên trên chụp cắt lớp vi tính thường có hình cầu ép vào chủ mô thận hình thành vỏ bao giả, tạo nên dấu “claw sign”. Bướu thường có ranh giới rõ với các tổ chức xung quanh và không bao quanh các mạch máu lớn, thường có hoại tử bên trong nhưng ít khi có vôi hoá (9%) (Hình 1.2). Các đặc điểm này giúp chẩn đoán phân biệt với bướu nguyên bào thần kinh,

cũng xuất phát từ sau phúc mạc nhưng đa số có nhiều nốt vôi hóa trong bướu (80%) và bao quanh các mạch máu lớn [108].

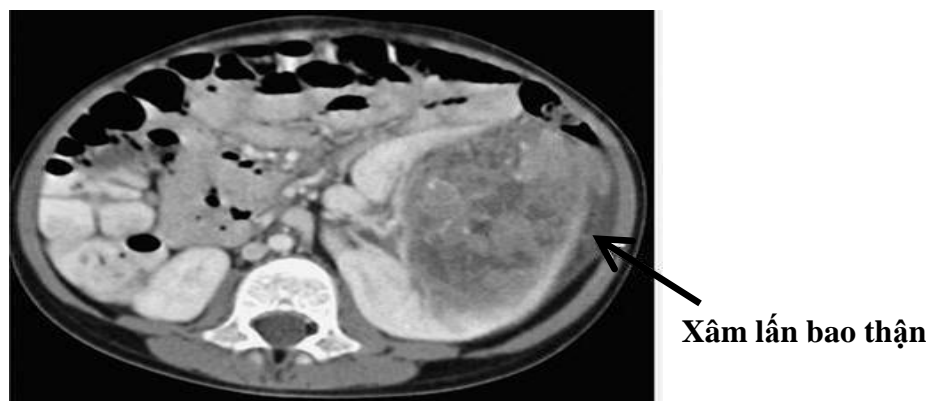


Hình 1.2. Chẩn đoán bướu Wilms trên chụp cắt lớp vi tính

“Nguồn: Saltzman A.F., 2018” [105].

Nghiên cứu của Miniati và cộng sự cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của chụp cắt lớp vi tính trong chẩn đoán bướu Wilms là 92% và 75%. Các bướu thận có hình ảnh giống bướu Wilms trên chụp cắt lớp vi tính là carcinôm tế bào thận và bướu ác dạng cơ vân, nên rất khó phân biệt nếu chỉ dựa vào chẩn đoán hình ảnh [79]. Theo nghiên cứu SIOP 93-01, có khoảng 5 - 10% trường hợp được chẩn đoán bướu Wilms trên chụp cắt lớp vi tính nhưng kết quả giải phẫu bệnh lại là các bướu thận khác [100].

Đánh giá sự xâm lấn bao thận và lớp mỡ quanh thận của bướu Wilms rất quan trọng trong phân giai đoạn, vì nếu bướu xâm lấn qua bao thận thì sẽ được xếp từ giai đoạn II trở lên.

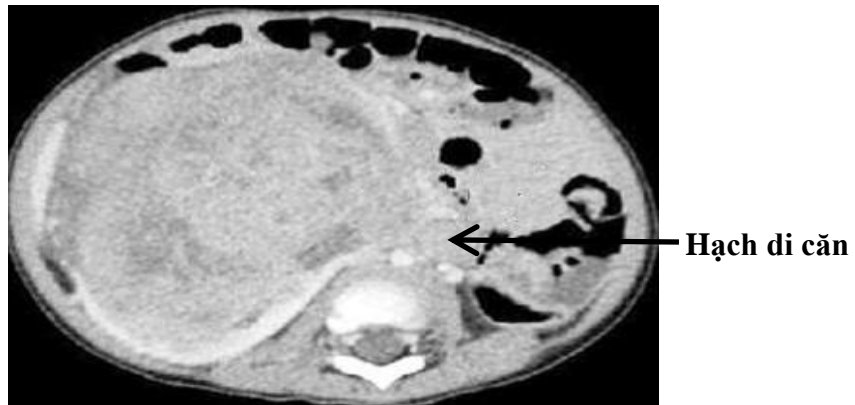


Hình 1.3. Bướu Wilms trái xâm lấn ra khỏi bao thận

“Nguồn: Saltzman A.F., 2018” [105].

Hình ảnh bướu ăn lan tới bao thận và lớp mỡ quanh thận là bao thận dày lên, bờ bướu không đều, nốt tăng đậm độ ở mô mỡ quanh thận, lớp mỡ giữa thận mang bướu và cơ quan lân cận bị xóa mờ (Hình 1.3) [108].

Di căn hạch vùng rốn thận được xem là một yếu tố tiên lượng nguy cơ tái phát và thời gian sống còn của bướu Wilms. Bướu có di căn hạch sẽ được xếp vào giai đoạn III. Tiêu chuẩn xác định hạch di căn trên chụp cắt lớp vi tính là kích thước trục ngắn ≥ 10 mm (Hình 1.4). Tuy nhiên, không phải tất cả hạch có kích thước lớn đều có sự hiện diện của tế bào bướu trong hạch mà có thể chỉ là hạch tăng sinh phản ứng. Chính vì vậy, sinh thiết hạch vùng rốn thận là thường quy trong phẫu thuật cắt thận mang bướu ở trẻ em [108].



Hình 1.4. Di căn hạch vùng rốn thận phải

“Nguồn: Saltzman A.F., 2018” [105].

Bướu Wilms xâm lấn vào lòng tĩnh mạch thận, tĩnh mạch chủ dưới chiếm tỉ lệ 4 - 8%, hiếm khi ăn lan vào tâm nhĩ phải.

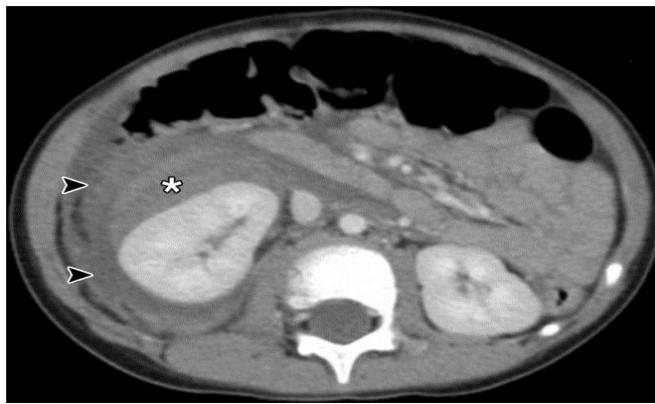


Hình 1.5. Bướu Wilms phải xâm lấn vào tĩnh mạch chủ dưới

“Nguồn: Saltzman A.F., 2018” [105].

Hình ảnh thuyên tắc mạch máu trên chụp cắt lớp vi tính là khối đậm độ thấp nằm bên trong tĩnh mạch thận hay tĩnh mạch chủ dưới kèm giãn các tĩnh mạch bàng hệ cạnh cột sống (Hình 1.5). Mức độ xâm lấn mạch máu tuy không ảnh hưởng nhiều đến tiên lượng sống còn của bệnh, nhưng gây khó khăn khi phẫu thuật cắt thận mang bướu [108].

Các trường hợp bướu vỡ ngay lúc chẩn đoán đều làm tăng nguy cơ lan tràn tế bào bướu và tái phát tại chỗ nên được xếp vào giai đoạn III. Theo Brisse và cộng sự, tỉ lệ phát hiện vỡ bướu trên chụp cắt lớp vi tính là 96% [23].

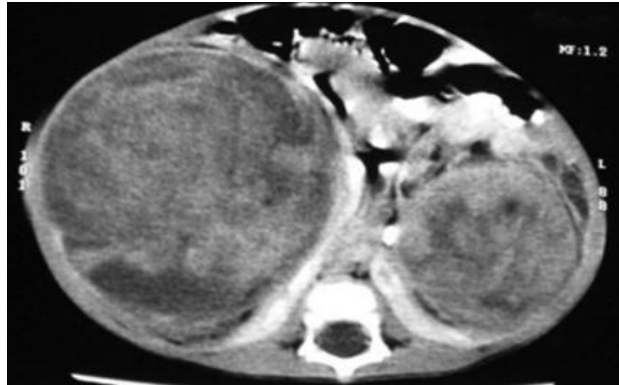


Hình 1.6. Bướu Wilms phải vỡ sau phúc mạc

“Nguồn: Saltzman A.F., 2018” [105].

Hình ảnh bướu vỡ trên chụp cắt lớp vi tính (Hình 1.6) là bờ không rõ, thâm nhiễm mỡ xung quanh, xóa mờ lớp mỡ quanh thận, dịch sau phúc mạc ngoài bao thận, dịch túi cùng, dịch màng phổi cùng bên, trong đó dấu hiệu dịch túi cùng với bất kể đậm độ nào đều có giá trị tiên đoán vỡ bướu. Chụp cắt lớp vi tính còn giúp tiên lượng được khả năng vỡ bướu trong phẫu thuật bằng cách tính tỉ lệ thể tích của bướu so với bụng, nếu tỉ lệ này $> 0,5$ là có nguy cơ, qua đó giúp định hướng điều trị [108].

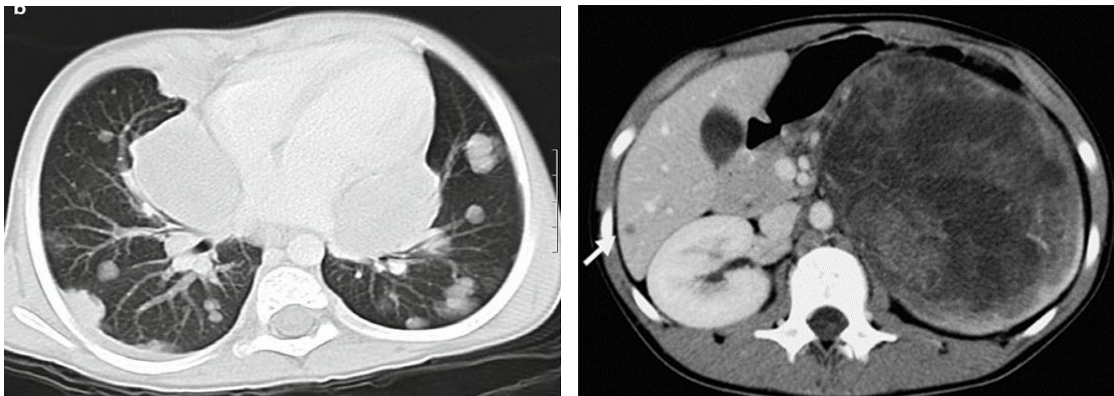
Chụp cắt lớp vi tính còn giúp kiểm tra sự nguyên vẹn của thận đối bên trong trường hợp bướu Wilms một bên, hoặc đánh giá thể tích bướu và phân nhu mô thận bình thường mỗi bên trong trường hợp bướu Wilms hai bên để có định hướng điều trị thích hợp (Hình 1.7) [108].



Hình 1.7. Bướu Wilms hai bên

“Nguồn: Saltzman A.F., 2018” [105].

Ngoài ra, với các trường hợp bướu Wilms có di căn xa, chụp cắt lớp vi tính giúp phát hiện các nốt di căn phổi và gan với độ chính xác cao (Hình 1.8), tuy nhiên cần phân biệt với các tổn thương dạng nốt khác ở phổi như xơ phổi, viêm phổi [108]. Với các trường hợp có nguy cơ tái phát cao như phẫu thuật không cắt bướu hoàn toàn, có hạch di căn hoặc bướu xâm lấn mạch máu, chụp cắt lớp vi tính được sử dụng để phát hiện bướu tái phát tại chỗ với các hình ảnh là khối đậm độ thấp ở vùng hố thận, hạch lớn và cơ thắt lưng chậu cùng bên lớn [108].



Hình 1.8. Bướu Wilms di căn xa vào phổi và gan

“Nguồn: Saltzman A.F., 2018” [105].

Trong một số trường hợp, nếu chỉ dựa trên chụp cắt lớp vi tính thì rất khó phân biệt bướu Wilms với các bướu thận khác ở trẻ em. Vì vậy, cần phải kết hợp chẩn đoán hình ảnh với các yếu tố như tuổi phát hiện bệnh, tính chất di căn, các đặc điểm lâm sàng, các dị tật bẩm sinh phối hợp... để có thể chẩn đoán phân biệt [105]: Bướu nguyên trung bì thận thường gặp ở trẻ dưới 6 tháng tuổi, sarcôm tế

bào sáng của thận thường di căn xa vào xương, bướu ác dạng cơ vân của thận thường kết hợp với bướu ác não tại thời điểm chẩn đoán, carcinôm tế bào thận thường gặp ở trẻ trên 10 tuổi và có liên quan đến hội chứng Von Hippel-Lindau, bướu mỡ-cơ-mạch máu ở thận thường chứa thành phần mỡ trong bướu và liên quan đến hội chứng xơ củ [105].

Vai trò của chụp cắt lớp vi tính 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 [127]. 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 [35].

1.2.3. Vai trò của sinh thiết bướu trong chẩn đoán bướu Wilms

Theo chiến lược hóa trị trước rồi phẫu thuật sau, chẩn đoán bướu Wilms dựa hoàn toàn vào chẩn đoán hình ảnh để quyết định tiến hành hóa trị, do đó trong một số trường hợp lại có kết quả giải phẫu bệnh là các bướu thận khác, dẫn đến việc hóa trị quá mức nếu là u thận lành tính hay không phù hợp nếu là bướu thận ác tính khác [17]. Tuy nhiên, việc sinh thiết bướu để xác định chẩn đoán bướu Wilms trước khi hóa trị vẫn còn nhiều tranh cãi. Nhóm nghiên cứu ung thư trẻ em của Vương quốc Anh khuyến cáo nên thực hiện sinh thiết kim thường quy nhằm chẩn đoán xác định bướu Wilms trước khi hóa trị, giúp điều trị đúng bệnh và giảm được độc tính của các hóa chất điều trị trong trường hợp là các bướu thận khác [126]. Ngược lại, Hiệp hội ung thư nhi khoa quốc tế của Châu Âu và Nhóm nghiên cứu bướu Wilms quốc gia của Hoa Kỳ đều hạn chế tối đa sinh thiết kim để chẩn đoán bướu Wilms do không đảm bảo chính xác chẩn đoán và tính chất của bướu về giai đoạn, mô bệnh học và biến đổi di truyền. Kết quả nghiên cứu tại Đức và Anh cho thấy, trong một số trường hợp, sinh thiết kim không đảm bảo được chẩn đoán vì không lấy được mẫu bệnh phẩm đại diện cho tổ chức cần sinh thiết. Ngoài ra, sinh thiết kim có hạn

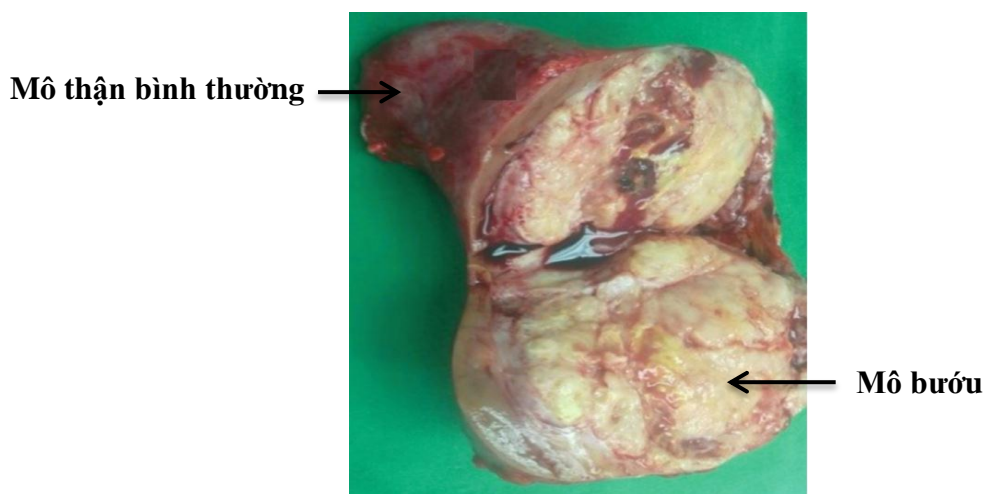
chế là có thể làm cho tế bào ung thư đi theo đường chọc kim sinh thiết ra các tổ chức bên ngoài thận, dẫn đến làm tăng giai đoạn bứu. Nghiên cứu của Irtan và cộng sự cho thấy tỉ lệ tái phát tại chỗ và tái phát chung của các trường hợp có sinh thiết bứu trước khi điều trị hóa chất là 6,5% và 16,9% cao hơn so với các trường hợp không sinh thiết là 3,8% và 12,8%. [64].

Tuy nhiên, với các nghiên cứu gần đây, Hiệp hội ung thư nhi khoa quốc tế của Châu Âu khuyến cáo có thể sử dụng sinh thiết lõi theo lối sau trước khi hóa trị trong một số trường hợp mà chẩn đoán hình ảnh khó xác định là bứu Wilms như tuổi lúc chẩn đoán dưới 6 tháng tuổi hoặc trên 10 tuổi, có di căn phổi ở trẻ dưới 2 tuổi hoặc di căn ở các vị trí khác phổi và gan, nhiễm trùng tiểu, canxi máu tăng, LDH niệu tăng, có hình ảnh viêm cơ psoas, nhiều nốt vôi hóa trong bứu, các khối hạch limphô to, không thấy nhu mô thận, khối bứu hoàn toàn ngoài thận [31], [67], [117].

1.2.4. Chẩn đoán giải phẫu bệnh

Chẩn đoán giải phẫu bệnh là chẩn đoán xác định của bứu Wilms, trong đó không chỉ khẳng định bứu Wilms mà còn bao gồm giai đoạn và tính chất mô bệnh học [124].

Về đại thể, khối bứu thường có ranh giới rõ với mô thận bình thường, mật độ hơi chắc nhưng đôi khi mềm và dễ vỡ.



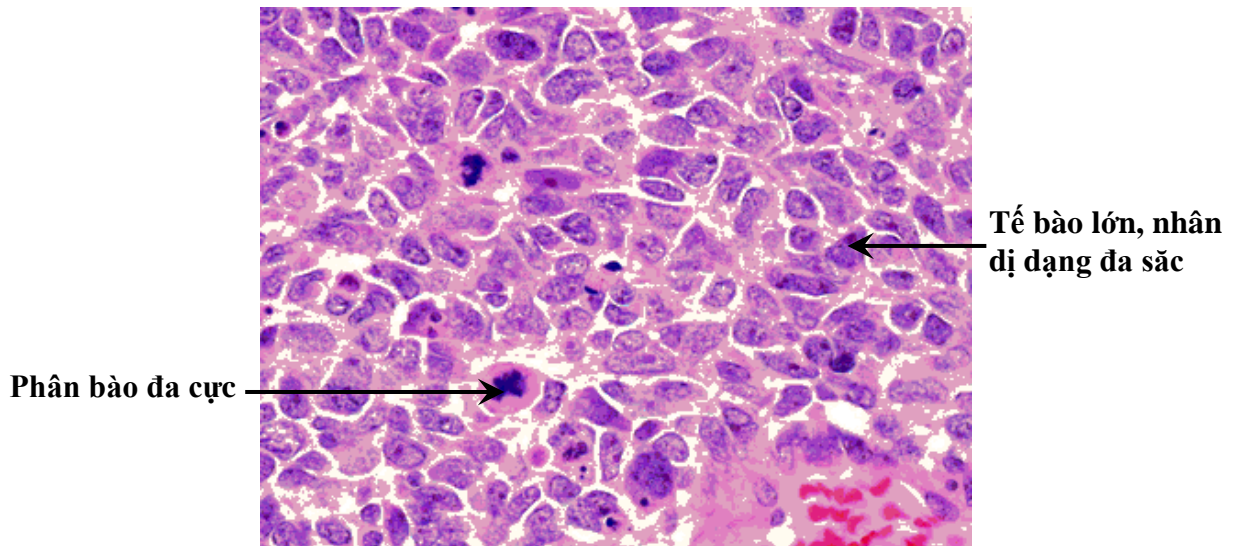
Hình 1.9. Hình ảnh đại thể của bứu Wilms

“Nguồn: Dome J.S., 2014” [35].

Trên mặt cắt ngang, mô bướu có màu xám nhạt hoặc nâu vàng, có thể có những vùng xuất huyết, hoại tử hoặc thoái hóa dạng nang (Hình 1.9) [8], [35].

Về vi thể, tính chất mô bệnh học có khác nhau theo chiến lược điều trị. Nếu can thiệp ban đầu là phẫu thuật thì mẫu bệnh phẩm là mô bệnh học ban đầu. Nếu can thiệp ban đầu là hóa trị thì mẫu bệnh phẩm là mô bệnh học bị thay đổi đặc tính do tác động của hóa trị [124]. Vì vậy, mô bệnh học của bướu Wilms được phân loại theo hai cách riêng biệt:

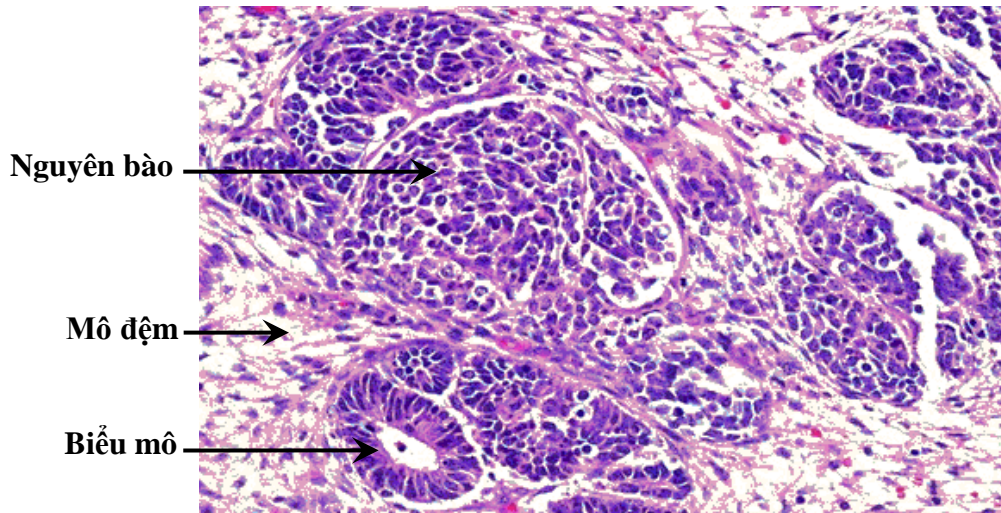
- Phân loại theo mô bệnh học ban đầu dựa vào hiện tượng bất sản (anaplasia) với các tiêu chuẩn là nhân có đường kính to hơn nhân của các tế bào xung quanh ít nhất 3 lần, có hình ảnh phân bào đa bội hoặc đa cực và nhân dị dạng đa sắc của các tế bào ung thư (Hình 1.10). Nếu không có hình ảnh bất sản thì được xếp vào nhóm mô bệnh học thuận lợi (favorable histology) hay không bất sản. Nếu có hình ảnh bất sản thì được xếp vào nhóm mô bệnh học không thuận lợi (unfavorable histology) hay bất sản, trong đó chia làm hai nhóm nhỏ là bất sản từng ổ và bất sản lan tỏa [35].



Hình 1.10. Hình ảnh mô bệnh học bất sản

“Nguồn: Dome J.S., 2014” [35].

- Phân loại theo mô bệnh học sau hóa trị dựa vào tỉ lệ hoại tử của bướu sau hóa trị và tỉ lệ ba loại tế bào của bướu là nguyên bào, biểu mô và mô đệm (Hình 1.11).



Hình 1.11. Các loại tế bào mô bệnh học sau hóa trị

“Nguồn: Vujanic G.M., 2018” [125].

Nếu bướu hoại tử hoàn toàn (100%), tức là không còn tế bào bướu và chỉ thấy các tổ chức bướu hoại tử, thì được xếp vào loại hoại tử hoàn toàn. Nếu bướu hoại tử từ 2/3 trở lên nhưng không hoại tử hoàn toàn (66 - 99%) thì được xếp vào loại thoái triển. Nếu bướu hoại tử dưới 2/3 (< 66%) thì xếp loại bướu dựa vào tỉ lệ các loại tế bào trong bướu. Nếu bướu có loại tế bào nào chiếm ưu thế > 2/3 thì được xếp vào loại đó (biểu mô, mô đệm hoặc nguyên bào). Nếu bướu không có loại tế bào nào chiếm ưu thế > 2/3 thì được xếp vào loại hỗn hợp [124].

1.2.5. Phân giai đoạn

Hiện nay, các chiến lược theo SIOP và theo NWTS có tiêu chí phân giai đoạn bướu Wilms gần giống nhau (Bảng 1.1). Trong phác đồ SIOP-2001, có những cập nhật mới trong phân giai đoạn là các trường hợp bướu Wilms có di căn hạch trước đây được xếp vào giai đoạn II với No (không di căn hạch) và N+ (có di căn hạch) nhưng từ năm 2001 thì được xếp vào giai đoạn III giống trong phác đồ NWTS-5 [127]. Phân giai đoạn theo phác đồ NWTS-5 không thay đổi, được áp dụng từ năm 1996 đến nay [35].

Bảng 1.1. Phân loại giai đoạn theo SIOP và NWTS

Giai đoạn	SIOP-2001 [127]	NWTS-5 [35]
I	Bướu giới hạn trong thận, được cắt bỏ hoàn toàn.	Bướu giới hạn trong thận, được cắt bỏ hoàn toàn.
II	Bướu xâm lấn ra ngoài thận, được cắt bỏ hoàn toàn. Xâm lấn vỏ bao thận và lớp mỡ quanh thận. Xâm lấn mạch máu thận. Xâm lấn niệu quản.	Bướu xâm lấn ra ngoài thận, được cắt bỏ hoàn toàn. Xâm lấn mạch máu thận. Không vỡ bướu trong lúc mổ Không sót tế bào bướu ở các diện cắt.
III	Bướu xâm lấn ra ngoài thận, không cắt được hoàn toàn. Sinh thiết trước hay trong mổ. Bị vỡ trước hay trong mổ. Di căn phúc mạc. Xâm lấn hạch vùng (hạch rốn thận và/hoặc hạch quanh động mạch chủ bụng ngay gốc động mạch thận). Sót tế bào bướu ở các diện cắt.	Bướu xâm lấn một hay nhiều hạch vùng (hạch rốn thận, hạch dọc động mạch chủ bụng), không cắt được hoàn toàn. Di căn phúc mạc. Vỡ trước hay trong mổ. Sót tế bào bướu ở các diện cắt.
IV	Bướu di căn xa (phổi, gan).	Bướu di căn xa (phổi, gan).
V	Bướu thận 2 bên.	Bướu thận 2 bên.

1.2.6. Phân nhóm nguy cơ theo mô bệnh học

Chiến lược theo NWTS phân nhóm nguy cơ dựa vào phân loại mô bệnh học ban đầu của bướu Wilms, tức là có hay không có hiện tượng bất sản. Các trường hợp không có hình ảnh bất sản được xếp vào loại không bất sản, có tiên lượng tốt vì đáp ứng tốt với hóa trị sau phẫu thuật. Các trường hợp có hình ảnh bất sản được xếp vào loại bất sản, trong đó chia làm hai loại là bất sản từng ổ có tiên lượng trung

bình vì đáp ứng hóa trị trung bình và bất sản lan tỏa có tiên lượng xấu vì kém đáp ứng hóa trị (Bảng 1.2) [35].

Chiến lược theo SIOP phân nhóm nguy cơ dựa vào phân loại mô bệnh học sau hóa trị của bướu Wilms, tức là dựa vào tỉ lệ phần trăm khối bướu hoại tử và loại tế bào chiếm ưu thế trong bướu sau tác động của hóa trị ban đầu. Mặc dù không biết được hình thái của tổ chức bướu trước khi điều trị nhưng chiến lược SIOP ghi nhận sự biến đổi của tổ chức bướu sau hóa trị khi so sánh với các trường hợp phẫu thuật ngay nhằm đánh giá đáp ứng của bướu với hóa trị và dựa trên yếu tố này để xếp loại nguy cơ và xây dựng phác đồ điều trị [116]. Nếu tổ chức khối bướu bị hoại tử hoàn toàn (100%) thì được xem là đáp ứng rất tốt với hóa trị và xếp vào nhóm nguy cơ thấp. Nếu hoại tử từ 2/3 trở lên (66 - 99%) thì được xem là thoái triển, có đáp ứng trung bình với hóa trị và xếp vào nhóm nguy cơ trung bình. Nếu hoại tử dưới 2/3 (< 66%) thì phân nhóm nguy cơ theo loại tế bào chiếm ưu thế trong bướu. Trong ba loại tế bào, nguyên bào đáp ứng rất tốt với hóa trị nhưng thành phần nguyên bào còn lại sau hóa trị ban đầu được xem là kháng hóa trị và có tiên lượng rất xấu nên được xếp vào nhóm nguy cơ cao, mô đệm và biểu mô không đáp ứng tốt với hóa trị nhưng nếu phẫu thuật cắt bỏ được hoàn toàn khối bướu thì sẽ có tiên lượng tốt hơn vì vậy được xếp vào nhóm nguy cơ trung bình. Nếu trong bướu không có loại tế bào nào chiếm ưu thế thì được xem là loại hỗn hợp và xếp vào nhóm nguy cơ trung bình (Bảng 1.2) [124].

Bảng 1.2. Phân nhóm nguy cơ theo SIOP và NWTS

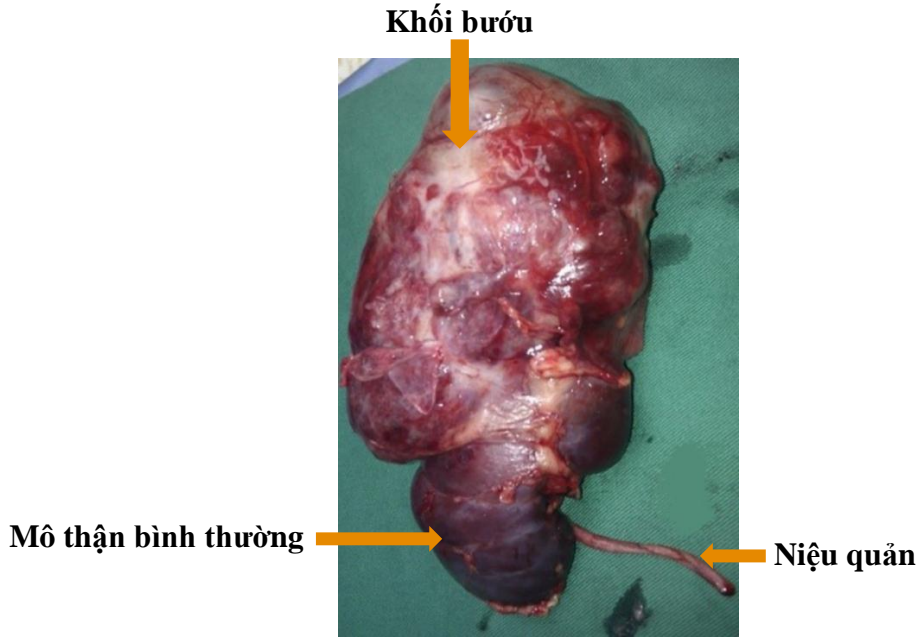
Nhóm nguy cơ	SIOP-2001 [127]	NWTS-5 [35]
Thấp	Loại hoại tử hoàn toàn	Loại biệt hóa một phần dạng nang
Trung bình	Các loại biểu mô, mô đệm, hỗn hợp và thoái triển	Tất cả các loại không bất sản Loại bất sản từng ổ
Cao	Loại nguyên bào	Loại bất sản lan tỏa

1.3. Điều trị bướu Wilms

Cũng giống như các loại bướu đặc khác ở trẻ em, điều trị bướu Wilms bao gồm phẫu thuật, hóa trị và xạ trị. Tuy nhiên, ngoài can thiệp phẫu thuật trước rồi hóa trị hoặc xạ trị sau, trong điều trị bướu Wilms còn có can thiệp hóa trị hoặc xạ trị trước phẫu thuật. Việc điều trị trước phẫu thuật đã được đề xuất và nghiên cứu từ rất sớm. Năm 1963, Schweisguth và Bamberger thực hiện nghiên cứu xạ trị trước phẫu thuật trên 205 trường hợp bướu Wilms cho thấy kích thước khối bướu nhỏ lại và tình trạng lâm sàng bệnh nhân tốt lên. Đây là cơ sở cho các nghiên cứu điều trị trước phẫu thuật trong điều trị bướu Wilms ở Châu Âu. Năm 1966, Farber công bố kết quả ứng dụng hóa chất Actinomycin-D trong điều trị bướu Wilms cho thấy bướu đáp ứng tốt với hóa chất này. Từ kết quả nghiên cứu này, hóa trị dần thay thế xạ trị trong điều trị trước phẫu thuật vì ít độc tính hơn và xạ trị được chuyển thành điều trị sau phẫu thuật cho các bệnh nhân ở giai đoạn muộn hoặc nguy cơ cao [44]. Hiện tại có hai cách tiếp cận điều trị bướu Wilms được áp dụng rộng rãi trên thế giới là hóa trị trước phẫu thuật theo SIOP và phẫu thuật ngay theo NWTS. Ngoài ra, một số biện pháp điều trị mới đang được nghiên cứu trong điều trị các trường hợp bướu Wilms nguy cơ cao hay tái phát như ghép tế bào gốc, liệu pháp gen (gentherapy) hoặc kháng thể đơn dòng...[120]

1.3.1. Phẫu thuật

Các nguyên tắc cần được tôn trọng khi phẫu thuật trong điều trị bướu Wilms là cắt bỏ toàn bộ khối bướu (Hình 1.12), tức là cắt trọn thận mang bướu và lớp mỡ quanh thận, cắt xa niệu quản gần tới bàng quang, sinh thiết hạch vùng rốn thận và dọc tĩnh mạch chủ dưới để đảm bảo bờ phẫu thuật an toàn và đánh giá đúng giai đoạn bệnh [133].



Hình 1.12. Phẫu thuật cắt thận có bướu, lớp mỡ quanh thận, niệu quản

“Nguồn: Dome J.S., 2014” [35].

Đường mổ thường được các phẫu thuật viên chọn là đường ngang trên rốn, xuyên phúc mạc. Thăm sát toàn bộ ổ bụng là bắt buộc, đặc biệt ở gan, tĩnh mạch thận và tĩnh mạch chủ dưới để tìm dấu hiệu xâm lấn của bướu. Thăm sát thận đối bên ngày nay không bắt buộc nhờ sự tiến bộ của chẩn đoán hình ảnh, đặc biệt là chụp cắt lớp vi tính xoắn ốc, có thể khảo sát được có hay không có tổn thương ở thận đối bên [28], [133].

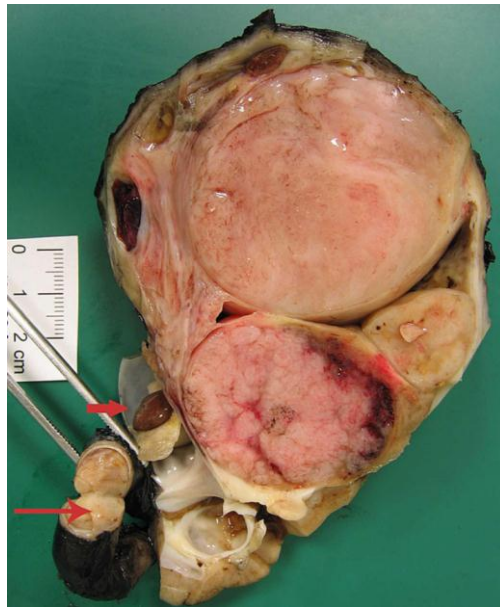
Cột cắt các mạch máu cuống thận được khuyến cáo nên thực hiện sớm nhưng không bắt buộc trong những trường hợp bướu có kích thước quá lớn vì có nguy cơ làm vỡ bướu và tổn thương mạch máu cao [48]. Nghiên cứu NWT-4 cho thấy các biến chứng vỡ bướu và tổn thương mạch máu trong lúc mổ liên quan có ý nghĩa thống kê với kích thước bướu > 15 cm [111]. Hiện nay vẫn còn nhiều tranh cãi về trình tự cột cắt động mạch và tĩnh mạch thận. Nghiên cứu SIOP 93-01 khuyến cáo các phẫu thuật viên nên cột cắt sớm động mạch thận nhằm giảm nguy cơ tích tụ máu trong bướu gây vỡ bướu [46].

Cắt tuyến thượng thận cùng bên hiện nay không còn được xem là một tiêu chuẩn của cắt bỏ toàn bộ khối bướu. Nghiên cứu NWT-4 cho thấy tỉ lệ sống còn toàn bộ của hai nhóm cắt và không cắt tuyến thượng thận trong điều trị bướu

Wilms không khác biệt nhau, cũng như ghi nhận không có trường hợp nào bị suy tuyến thượng thận [111]. Vì vậy, các tác giả khuyến cáo nên bảo tồn tuyến thượng thận cùng bên nếu đảm bảo được bờ phẫu thuật an toàn và không làm vỡ bướu trong lúc mổ [28], [78].

Sinh thiết hạch ở vùng rốn thận để xác định có hay không có di căn hạch rất quan trọng trong việc xếp giai đoạn và định hướng điều trị thích hợp. Không sinh thiết hạch được xem là lỗi của phẫu thuật viên, có thể dẫn đến sai lầm về phân giai đoạn bệnh dẫn đến tăng nguy cơ tái phát và kết quả điều trị xấu. Chỉ định nạo vét hạch không cần thiết do không làm tăng thời gian sống còn nhưng làm tăng phù nề do tổn thương hệ bạch mạch [45], [85], [97].

Bướu xâm lấn niệu quản (Hình 1.13): Nếu có nghi ngờ nên soi bàng quang để khảo sát trước khi phẫu thuật. Tuy nhiên trong phẫu thuật cắt thận mang bướu, dù có hay không có xâm lấn niệu quản cũng nên cắt xa niệu quản gần tới bàng quang để đảm bảo an toàn không sót tế bào bướu [28], [110].



Hình 1.13. Bướu Wilms xâm lấn niệu quản

“Nguồn: Seseke F., 2004” [110].

Bướu xâm lấn các cơ quan xung quanh: Bướu dính một phần nhỏ cơ hoành thì cần cắt bỏ phần cơ hoành này cùng với bướu trong quá trình phẫu thuật.

Tuy nhiên, khi bướu xâm lấn dính gan, ruột thì không cần thiết phải cắt phần gan hay ruột dính vào bướu vì tăng nguy cơ xảy ra các biến chứng nhưng không làm tăng thêm tỉ lệ sống còn [110].

Bướu xâm lấn mạch máu (Hình 1.14): Khoảng 4 - 10% bướu Wilms xâm lấn tĩnh mạch thận và tĩnh mạch chủ dưới, rất hiếm xâm lấn đến nhĩ phải. Trong phẫu thuật, nên kiểm tra tĩnh mạch thận bằng tay để đảm bảo không có mô bướu bên trong. Kết quả điều trị tương tự nhau giữa hai nhóm phẫu thuật ngay lúc đầu và phẫu thuật sau hóa trị trong trường hợp bướu lan vào tĩnh mạch chủ dưới [98], [130]. Tuy nhiên nhóm phẫu thuật sau hóa trị có tỉ lệ biến chứng phẫu thuật giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm phẫu thuật ngay lúc đầu trong trường hợp bướu lan vào tĩnh mạch chủ dưới từ mức tĩnh mạch gan lên trên [14], [41], [98]. Nghiên cứu NWTS-4 cho thấy tỉ lệ biến chứng phẫu thuật có liên quan với mức độ lan tràn vào mạch máu của bướu (tỉ lệ biến chứng phẫu thuật khi bướu lan vào tĩnh mạch chủ dưới là 17,3% thấp hơn so với lan vào nhĩ phải là 36,7%) và can thiệp ban đầu (tỉ lệ biến chứng phẫu thuật ở nhóm phẫu thuật sau hóa trị là 13,2%, thấp hơn so với nhóm phẫu thuật ngay là 26%) [16], [76].



Hình 1.14. Bướu xâm lấn tĩnh mạch chủ dưới và nhĩ phải

“Nguồn: McMahon S., 2014” [76].

Bướu di căn vào phổi và gan: Sự hiện diện của di căn phổi không tương ứng với tình trạng của bướu nguyên phát, có những trường hợp bướu còn khu trú

trong thận nhưng vẫn cho di căn phổi, vì vậy di căn phổi không phải là chống chỉ định của phẫu thuật cắt thận mang bướu ngay lúc đầu [42]. Phẫu thuật cắt các nốt di căn ở phổi và gan là không cần thiết vì các nốt di căn này đáp ứng rất tốt với hóa trị [33], [68], [78].

Bướu trên thận hình móng ngựa: Vẫn được xem là ở một bên thận mặc dù nhu mô thận dính với nhau ở cực dưới. Phẫu thuật được thực hiện là cắt bỏ phần thận mang bướu và phần eo nối giữa hai thận. Tuy nhiên, sự thay đổi về giải phẫu đòi hỏi cần phải phẫu thuật cẩn trọng vì rất dễ tổn thương mạch máu cũng như hệ thống thu thập nước tiểu. Cần cầm máu cẩn thận chỗ cắt đôi phần eo thận [52].

Bướu ở hai bên thận: Chiếm tỉ lệ 5 - 6% và thường phối hợp với các hội chứng bất thường bẩm sinh như hội chứng WAGR, hội chứng Denys-Drash và hội chứng Beckwith-Wiedemann. Bướu Wilms ở hai bên có nguy cơ xảy ra suy thận cao hơn so với ở một bên (10% so với 0,7%). Nguy cơ tiến triển đến suy thận khi phẫu thuật cắt thận mang bướu một bên và cắt bướu bảo tồn thận đối bên cao gấp 5 lần so với trường hợp chưa điều trị xuất hiện cùng thời điểm (19,3% so với 4%). Hiện tại, phẫu thuật cắt bướu tiết kiệm nhu mô thận được xem là lựa chọn tốt nhất nhằm đảm bảo chức năng thận [26], nhưng nguy cơ tái phát cao do khó đảm bảo được bờ phẫu thuật an toàn. Các biến chứng phẫu thuật thường gặp trong phẫu thuật này là rò nước tiểu, viêm đài bể thận, tắc khúc nối bể thận niệu quản, suy thận và không cắt hết bướu [15], [113]. Sinh thiết bướu trước hóa trị không cần thiết trừ trường hợp có các biểu hiện không điển hình trên chẩn đoán hình ảnh. Có khoảng 20% trường hợp có mô bệnh học hai bên không giống nhau, vì vậy chẩn đoán giải phẫu bệnh cần lấy mẫu cả hai thận. Các tác giả khuyến cáo nên hóa trị trước phẫu thuật và áp dụng theo phác đồ nguy cơ cao trong 6 tuần nhằm bảo tồn tối đa phần nhu mô thận bình thường. Sau 6 tuần hóa trị, nếu đáp ứng tốt (thể tích bướu hai bên giảm > 50%) thì có thể phẫu thuật, nếu đáp ứng kém thì xem xét sinh thiết bướu và có thể tiếp tục hóa trị 6 tuần nữa trước khi thực hiện phẫu thuật. Khi phát hiện diện cắt còn sót tế bào bướu nên thực hiện ngay hóa trị kết hợp xạ trị [13], [83].

Bướu trên thận độc nhất: Được khuyến cáo nên hóa trị trước rồi thực hiện phẫu thuật nhằm bảo tồn tối đa nhu mô thận bình thường. Tuy nhiên việc điều trị này có nguy cơ tái phát cao và nguy cơ độc tính kéo dài do hóa trị và xạ trị sau mổ [13], [86].

Bướu tái phát: Thời điểm tái phát thường gặp sau phẫu thuật cắt bướu 18 tháng. Vị trí tái phát thường là tại chỗ và ở phổi. Phẫu thuật có thể được thực hiện nếu khối bướu tái phát được đánh giá trên chẩn đoán hình ảnh là có thể cắt bỏ hoàn toàn. Nếu bướu tái phát sau phẫu thuật cắt bướu tiết kiệm nhu mô thận, không cần thiết cắt toàn bộ thận ngay mà vẫn có thể tiếp tục cắt bướu tiết kiệm nhu mô thận lại. Phẫu thuật cắt bướu tiết kiệm nhu mô thận lại không gây suy thận nhưng gây tăng huyết áp được ghi nhận ở 25% trường hợp và tỉ lệ diện cắt còn sót tế bào bướu tăng gấp 3 lần so với lần phẫu thuật ban đầu (37,5% so với 12,5%) [111].

Phẫu thuật nội soi hay robot cắt thận mang bướu: Được các tác giả khuyến cáo nên cân nhắc kỹ giữa các nguy cơ và lợi ích mang lại khi thực hiện. Phẫu thuật phải đảm bảo cắt bỏ toàn bộ bướu, không làm vỡ bướu hoặc rơi vãi tế bào bướu và sinh thiết hạch đủ mẫu. Vì vậy sử dụng nội soi hay robot cắt thận mang bướu được khuyến cáo chỉ nên thực hiện với bướu Wilms có thể tích nhỏ và khu trú trong thận [24], [90], [107].

Phẫu thuật thám sát sinh thiết bướu: Hiện nay các tác giả khuyến cáo không nên thực hiện vì làm tăng giai đoạn bướu và có nguy cơ tái phát tại chỗ cao. Với các trường hợp khó phân biệt trên chẩn đoán hình ảnh thì có thể sinh thiết lõi theo lối sau [31].

Các biến chứng phẫu thuật: Theo nghiên cứu của Fuchs và cộng sự, tỉ lệ biến chứng xảy ra trong phẫu thuật cắt thận mang bướu ngay cao hơn so với phẫu thuật cắt thận mang bướu sau hóa trị [46]. Các biến chứng thường gặp là vỡ bướu (9%), tắc ruột non (5,1%), chảy máu (1,9%), nhiễm trùng (1,9%) và tổn thương mạch máu (1,5%)... Các phẫu thuật viên còn ghi nhận khi cắt bỏ thận trái chứa bướu thì tổn thương mạch máu thường gặp là động mạch chủ, động mạch mạc treo

tràng trên và động mạch thận phải và khi cắt bỏ thận phải chứa bướu thì tổn thương mạch máu thường gặp là tĩnh mạch chủ dưới và tĩnh mạch thận trái [46], [114].

1.3.2. Hóa trị

Năm 1966, Sidney Farber là người đầu tiên sử dụng hóa chất Actinomycin-D điều trị bướu Wilms ở trẻ em và cho kết quả đáp ứng tốt [44]. Đây là cơ sở cho hóa trị trước phẫu thuật trong điều trị bướu Wilms, với mục đích làm giảm thể tích bướu để việc phẫu thuật dễ dàng hơn, giảm tỉ lệ vỡ bướu và tai biến khi phẫu thuật [53].

Hóa trị có vai trò khác nhau trong mỗi chiến lược điều trị bướu Wilms. Đối với chiến lược theo SIOP, hóa trị được sử dụng chủ yếu trong điều trị trước phẫu thuật. Ngược lại, đối với chiến lược theo NWTS, hóa trị được sử dụng chủ yếu trong điều trị sau phẫu thuật. Các phác đồ hóa trị thường được phối hợp nhiều loại thuốc, trong đó số loại thuốc, liều và thời gian sử dụng phụ thuộc vào giai đoạn và nguy cơ theo mô bệnh học của bướu [50]. Các thuốc được sử dụng thường xuyên trong điều trị bướu Wilms là Actinomycin-D ($45 \mu\text{g}/\text{kg}$), Vincristine ($1,5 \text{ mg}/\text{m}^2$), Doxorubicin ($50 \text{ mg}/\text{m}^2$). Các thuốc ít được sử dụng hơn bao gồm Cyclophosphamide ($450 \text{ mg}/\text{m}^2$), Carboplatin ($200 \text{ mg}/\text{m}^2$), Etoposide ($150 \text{ mg}/\text{m}^2$). Sử dụng giảm liều ở những trường hợp đặc biệt như trẻ dưới 6 tháng tuổi được sử dụng 50% liều và trẻ cân nặng dưới 12 kg được sử dụng 2/3 liều [104], [116].

Các tác dụng ngoại ý và biến chứng muộn do hóa trị thường gặp là suy tim sung huyết do Doxorubicin [75], suy thận khi hóa trị trong các trường hợp bướu Wilms phối hợp các hội chứng bẩm sinh [101], độc gan và tắc tĩnh mạch gan do sử dụng Actinomycin-D [58], phát triển ung thư thứ hai, suy tủy, liệt thần kinh ngoại biên, suy giảm chức năng sinh sản, rối loạn tiêu hóa...[65]. Trong đó, cả hai chiến lược điều trị theo SIOP và NWTS đều quan tâm đến biến chứng suy tim sung huyết do Doxorubicin. Biến chứng này xảy ra khi liều tích lũy Doxorubicin vượt quá $250 - 300 \text{ mg}/\text{m}^2$ [75]. Mục đích của các nghiên cứu SIOP và NWTS là giảm liều sử dụng hoặc tỉ lệ bệnh nhân cần điều trị bằng Doxorubicin đến mức thấp nhất có thể mà không ảnh hưởng đến kết quả điều trị [116].

1.3.3. Xạ trị

Trong những nghiên cứu SIOP đầu tiên, xạ trị được sử dụng điều trị trước phẫu thuật cho bướu Wilms. Tuy nhiên, nghiên cứu SIOP-5 so sánh hóa trị với xạ trị trong điều trị trước phẫu thuật, kết quả cho thấy cả hai đều có hiệu quả tương tự nhau nhưng hóa trị có ít tác dụng ngoại ý và biến chứng muộn hơn [91]. Do đó, hiện nay xạ trị chỉ được sử dụng tăng cường cho hóa trị trong điều trị sau phẫu thuật ở một số trường hợp bướu Wilms giai đoạn muộn hoặc nguy cơ cao [43], [132]. Liều sử dụng và vị trí xạ trị được xác định bởi giai đoạn và nguy cơ theo mô bệnh học của bướu. Hiện tại liều xạ trị trong phác đồ SIOP-2001 là 15 Gy và phác đồ NWTS-5 là 10,8 Gy [123].

Tuy xạ trị trong điều trị bướu Wilms không được sử dụng liều cao như trong một số bệnh ác tính khác nhưng vẫn có các biến chứng muộn được ghi nhận như có biểu hiện loãng xương, cong vẹo cột sống, hạn chế chiều cao, sảy thai hoặc sanh non, thiếu sản cơ và các di chứng khác [91]. Phần lớn các biến chứng này là nhẹ và không để lại di chứng lâu dài cho tình trạng sức khỏe của bệnh nhân nhưng vẫn có những biến chứng nặng nề cần theo dõi lâu dài sau điều trị, vì vậy cả hai chiến lược SIOP và NWTS đều quan tâm đến việc giảm liều xạ trị hoặc tỉ lệ bệnh nhân cần xạ trị thấp nhất có thể mà vẫn đảm bảo kết quả điều trị [65].

1.3.4. Các chiến lược điều trị

Các chiến lược điều trị bướu Wilms từ trước tới nay có sự tham gia của nhiều nhóm nghiên cứu ung thư trẻ em trên thế giới. Tuy nhiên, hiện tại có hai chiến lược đang được áp dụng rộng rãi trên thế giới với sự khác biệt lớn nhất trong can thiệp ban đầu là hóa trị trước phẫu thuật (theo SIOP) hoặc không (theo NWTS). Hai nhóm SIOP và NWTS đã tiến hành nhiều nghiên cứu về bướu Wilms (Bảng 1.3) và kết quả gần đây cho thấy tỉ lệ sống còn của bệnh nhân được điều trị theo hai chiến lược trên là tương đương nhau, lên đến khoảng 90% [17]. Hiện tại SIOP và NWTS đang áp dụng các phác đồ SIOP-2001 và NWTS-5 với các phiên bản cập nhật dựa trên các phác đồ này [132].

Bảng 1.3. Nghiên cứu về bướu Wilms của hai nhóm SIOP và NWTS

SIOP	NWTS
SIOP 1 (1971 - 1974) Xạ trị trước phẫu thuật ngăn ngừa vỡ bướu trong lúc mổ và làm giảm giai đoạn bướu.	NWTS-1 (1969 - 1975) Hiệu quả của phẫu thuật ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Xạ trị không cần thiết đối với bướu Wilms giai đoạn I. Hóa trị kết hợp Actinomycin-D và Vincristine
SIOP 2 (1974 - 1976) Khẳng định lợi ích của xạ trị trước phẫu thuật. Hóa trị sau phẫu thuật cắt thận thực hiện trong 6 tháng.	có hiệu quả hơn đơn hóa trị. Phân loại mô bệnh học thuận lợi và không thuận lợi.
SIOP 5 (1977 - 1979) Hóa trị trước phẫu thuật với hai thuốc có hiệu quả tương đương với xạ trị trước phẫu thuật trong ngăn ngừa vỡ bướu trong lúc mổ và làm giảm giai đoạn bướu.	NWTS-2 (1975 - 1979) Giảm thời gian điều trị bướu Wilms giai đoạn I từ 15 tháng xuống 6 tháng và giảm 50% liều thuốc hóa trị. Doxorubicin có hiệu quả cho bướu Wilms giai đoạn II, III, IV. Tiên lượng khác nhau giữa mô bệnh học thuận lợi và không thuận lợi. Phân giai đoạn bướu Wilms.
SIOP 6 (1980 - 1987) Giai đoạn I được điều trị với Actinomycin-D và Vincristine trong 17 tuần có hiệu quả như 38 tuần. Giai đoạn II với hạch vùng (-) không được xạ trị có tỉ lệ tái phát cao hơn.	NWTS-3 (1979 -1986) Phân nhóm mô bệnh học thuận lợi và không thuận lợi trước điều trị. Giai đoạn I mô bệnh học thuận lợi hoặc bất sản điều trị như nhau và không cần xạ trị vùng hông. Giai đoạn III mô bệnh học thuận lợi cần kết hợp thêm Doxorubicin. Giai đoạn II, IV mô bệnh học bất sản cần kết hợp thêm thuốc thứ tư là Cyclophosphamide.

SIOP	NWTS
<p>SIOP 9 (1987 - 1992)</p> <p>Giai đoạn I, II, III được hóa trị trước phẫu thuật với Actinomycin-D và Vincristine trong 8 tuần không có hiệu quả hơn so với 4 tuần. Giai đoạn II với hạch vùng (-) được điều trị với Epirubicin mà không cần xạ trị có tỉ lệ tái phát giảm.</p>	<p>NWTS-4 (1986 - 1995)</p> <p>Đánh giá hiệu quả, độc tính và chi phí điều trị của các phác đồ điều trị bướu Wilms.</p>
<p>SIOP 93-01 (1993 - 2000)</p> <p>Giảm hóa trị sau phẫu thuật cho bướu Wilms có nguy cơ trung bình xuống bốn liều Vincristine và một liều Actinomycin-D thì hiệu quả tương đương so với điều trị chuẩn.</p>	<p>NWTS-5 (1995 - 2002)</p> <p>Phẫu thuật đơn thuần được áp dụng cho trẻ dưới 2 tuổi, bướu giai đoạn I, mô bệnh học thuận lợi và có cân nặng dưới 550g. Di căn phổi được chẩn đoán trên chụp cắt lớp vi tính có cản quang chỉ cần kết hợp thêm Doxorubicin mà không cần phẫu thuật. Yếu tố mất tính dị hợp tử nhiễm sắc thể 1p, 16q có liên quan đến tiên lượng xấu.</p>

“*Nguồn: Bhatnagar S., 2009*” [17].

1.3.4.1. 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. Cho đến nay, điều này chỉ có SIOP sử dụng và cũng chỉ đối với bướu Wilms, còn với các bướu đặc khác SIOP chỉ tiến hành hóa trị sau khi có chẩn đoán xác định bởi kết quả giải phẫu bệnh. Cơ sở lý luận của nguyên tắc điều trị này là sự đáp ứng rất tốt với hóa trị của bướu Wilms [53].

Mục đích chính của hóa trị trước phẫu thuật là khối bướu sẽ co nhỏ lại, đặc biệt các tế bào di căn sẽ bị hoại tử hoàn toàn dưới tác động của hóa trị, qua đó làm giảm thể tích bướu giúp phẫu thuật đơn giản hơn, giảm tỉ lệ vỡ bướu và tai biến khi phẫu thuật, đồng thời làm giảm mức độ di căn, xâm lấn của bướu ra các cơ quan xung quanh và mạch máu lớn, giảm được việc phải mở tĩnh mạch chủ dưới và phẫu thuật tim hở do huyết khối [53]. Do đó nếu xếp giai đoạn để điều trị sau phẫu thuật thì bướu sẽ ở giai đoạn thấp hơn so với ban đầu. Như vậy, quan điểm điều trị theo SIOP là sau khi hóa trị trước phẫu thuật, bướu sẽ được giảm giai đoạn (downstaging), 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. Ngoài ra, sự thay đổi của tổ chức khối bướu dưới tác động của hóa trị cũng là yếu tố tiên lượng và có vai trò trong việc lựa chọn phác đồ điều trị sau phẫu thuật. Để đạt được mục đích này, một trong những vấn đề quan trọng là chẩn đoán hình ảnh cần phải phù hợp với chẩn đoán giải phẫu bệnh ở mức độ cao nhất có thể [124].

1.3.4.2. 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 [35]. Theo chiến lược NWTs mặc dù khi phẫu thuật ngay, bướu có thể bị vỡ và tế bào ung thư có thể ra phúc mạc hoặc các tổ chức xung quanh nhưng nếu được hóa trị và xạ trị đầy đủ vẫn có kết quả điều trị tốt [48].

Gần đây, NWTs có một số thay đổi về chủ trương là tiến hành hóa trị trước phẫu thuật giống như SIOP đối với các trường hợp mà phẫu thuật không thể cắt bỏ khối bướu hoặc nếu cắt bỏ sẽ gây nguy hiểm như thể tích bướu quá lớn, bướu xâm lấn tĩnh mạch chủ dưới trên mức tĩnh mạch gan, bướu xâm lấn các cơ quan xung

quanh [93]. Hiện tại NWTs đã đưa các biến đổi di truyền ở các nhiễm sắc thể 1 (1p) và 16 (16q) làm yếu tố có vai trò xác định phác đồ điều trị tương tự như giai đoạn và tính chất mô bệnh học [120].

1.3.4.3. So sánh hai chiến lược

Về phương diện chẩn đoán, chiến lược theo SIOP với hướng điều trị ban đầu là hóa trị dựa vào chẩn đoán hình ảnh nên sẽ có những bất lợi là không biết chính xác giai đoạn và tính chất mô bệnh học ban đầu của bướu để điều trị đúng với tình trạng bệnh, cũng như có trường hợp không phải bướu Wilms sẽ bị hóa trị trước phẫu thuật. Tuy nhiên, chiến lược này có lợi điểm là đánh giá được sự đáp ứng của bướu với hóa trị, đây là một yếu tố tiên lượng giúp xác định phác đồ điều trị sau phẫu thuật [17]. Ngược lại, chiến lược theo NWTs với hướng điều trị ban đầu là phẫu thuật ngay giúp xác định đúng chẩn đoán ban đầu của bướu về giai đoạn, tính chất mô bệnh học và biến đổi di truyền, nhờ đó đảm bảo bệnh nhân được điều trị đúng bệnh nhưng không đánh giá được sự thay đổi của khối bướu do tác động của hóa trị [17]. Ngoài ra, việc phân giai đoạn bướu trong thời điểm hiện tại của hai chiến lược gần giống nhau nhưng phân loại mô bệnh học thì khác hẳn nhau. Cách phân loại mô bệnh học của NWTs đơn giản trong khi của SIOP phức tạp do phải ước tính tỉ lệ % thể tích các loại tế bào trong khối bướu dựa trên các mẫu tiêu bản [112], [117].

Về phương diện điều trị, trong thời điểm hiện tại, 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% [132]. 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. Fuchs và cộng sự so sánh kết quả điều trị bướu Wilms của SIOP 93-01 và NWTs-5 cho thấy 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% ($p < 0,001$). Tỉ lệ các biến chứng khác như tắc ruột, tổn thương các cơ quan xung quanh của SIOP cũng

thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với NWST (Bảng 1.4) [46]. 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%. Ngược lại, liều Doxorubicin và xạ trị được sử dụng trong chiến lược SIOP cao hơn so với chiến lược NWTS. Hiện tại, liều tích lũy của Doxorubicin trong phác đồ SIOP-2001 là 250 mg/m^2 , cao hơn so với phác đồ NWTS-5 là 150 mg/m^2 (Liều Doxorubicin có thể gây biến chứng suy tim sung huyết là $250 - 300 \text{ mg/m}^2$) và liều xạ trị trong phác đồ SIOP-2001 là 15 Gy cao hơn so với phác đồ NWTS-5 là 10,8 Gy (Liều xạ trị có thể tránh cong vẹo cột sống là 10,8 Gy) [48].

Bảng 1.4. So sánh kết quả điều trị của SIOP 93-01 và NWTS-5

Kết quả	SIOP 93-01	NWTS-5	p
N	360	362	
Bướu giai đoạn III	14,2%	34,4%	< 0,001
Biến chứng chung	6,4%	9,8%	0,12
Vỡ bướu trong mổ	2,2%	15,3%	< 0,001
Tắc ruột	1,1%	4,3%	0,002
Tổn thương cơ quan xung quanh	6,9%	15%	< 0,001

“Nguồn: Fuchs J., 2009” [46].

1.3.5. Các yếu tố tiên lượng

Tuổi lúc chẩn đoán: Yếu tố tuổi đã được chứng minh có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với nguy cơ tái phát và tỉ lệ sống còn của bướu Wilms. Tuổi càng lớn thì tỉ lệ tái phát càng tăng và tỉ lệ sống còn càng giảm. Theo Pritchard-Jones, tỉ lệ sống còn không bệnh và tỉ lệ sống còn toàn bộ sau 4 năm ở trẻ dưới 2 tuổi, 2 - 4 tuổi, trên 4 tuổi lần lượt là 93,2%, 87,2%, 71,3% và 98%, 95%, 87%. Điều này được giải thích là do tuổi lúc chẩn đoán có liên quan với mô bệnh học bất sản. Tỉ lệ mô bệnh học thoái sản ở trẻ dưới 2 tuổi là 3%, thấp hơn ở trẻ trên 5 tuổi là 13%. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây với các phác đồ điều trị ngày càng cải thiện hơn đã chứng minh yếu tố tuổi ảnh hưởng đến tỉ lệ sống còn là do có liên quan với yếu tố mô bệnh học [21], [60], [69], [95].

Loại mô bệnh học: Đây là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất của bướu Wilms [2]. Nghiên cứu NWT5-5 chia mô bệnh học làm 2 loại là không bắt sản và bắt sản, trong đó loại không bắt sản có tiên lượng tốt, bắt sản từng ổ có tiên lượng trung bình và bắt sản lan tỏa có tiên lượng xấu. Tỷ lệ sống còn sau 4 năm của mỗi loại mô bệnh học là 98%, 82,4%, và 60,4% [34]. Nghiên cứu SIOP-2001 chia mô bệnh học thành 3 nhóm nguy cơ thấp, trung bình và cao tương ứng với tiên lượng tốt, trung bình và xấu. Tỷ lệ sống còn sau 5 năm của mỗi nhóm nguy cơ thấp là 94,6%, 86,6%, 69,5% [88].

Giai đoạn bướu: Hiện nay vẫn là yếu tố tiên lượng quan trọng, liên quan đến nguy cơ tái phát tại chỗ và tỷ lệ sống còn [2]. Bướu Wilms giai đoạn III - IV có nguy cơ tái phát tại chỗ cao gấp 1,5 lần so với giai đoạn I - II. Tỷ lệ sống còn không bệnh sau 5 năm của giai đoạn I, II, III và IV theo SIOP là 90%, 86%, 81% và 72% [56].

Thể tích bướu: Bướu Wilms phát triển càng lớn thì tiên lượng càng xấu vì mức độ xâm lấn nhu mô và mạch máu thận càng nhiều. Thể tích bướu ban đầu < 500 cm³ hoặc sau hóa trị giảm > 50% là yếu tố tiên lượng tốt. Thể tích bướu sau hóa trị lớn hơn ban đầu là yếu tố tiên lượng xấu [63], [71].

Tình trạng bất thường nhiễm sắc thể: Yếu tố này đang được nghiên cứu nhằm từ đó đưa ra chiến lược điều trị mới, giúp giảm biến chứng muộn của hóa trị và xạ trị nhưng không ảnh hưởng lên tỷ lệ sống còn và nguy cơ tái phát. Nghiên cứu của COG cho thấy nhóm bướu Wilms có đột biến thêm đoạn trên nhánh dài nhiễm sắc thể 1 (1q) có tỷ lệ sống còn toàn bộ 8 năm là 88%, thấp hơn so với nhóm không có đột biến là 96% ($p < 0,001$). Tỷ lệ sống còn toàn bộ thấp có ý nghĩa thống kê ở các trường hợp giai đoạn I ($p < 0,0015$) và giai đoạn IV ($p = 0,011$) [55]. Các nghiên cứu NWT5 cho thấy tỷ lệ sống còn không tái phát và tỷ lệ sống còn toàn bộ của bệnh nhân bướu Wilms có mất tính dị hợp tử 16q hoặc 1p đều thấp có ý nghĩa thống kê và sử dụng phác đồ tấn công cho các bệnh nhân bướu Wilms có mất tính dị hợp tử kết hợp 1p và 16q [120].

1.4. Chiến lược điều trị bướu Wilms theo SIOP-2001

Chẩn đoán và phân giai đoạn bướu: Dựa vào chẩn đoán hình ảnh, chủ yếu là chụp cắt lớp vi tính [62].

Hóa trị trước phẫu thuật: Các trường hợp bướu giai đoạn I - III được hóa trị với 2 thuốc Actinomycin-D và Vincristine trong 4 tuần. Trường hợp bướu giai đoạn IV với chẩn đoán hình ảnh có di căn gan, phổi hoặc di căn xa khác, sẽ được hóa trị với 3 thuốc Actinomycin-D, Vincristine và Doxorubicin trong 6 tuần [33]. Trường hợp bướu giai đoạn V sẽ được điều trị theo bên bướu có giai đoạn cao nhất với 1 trong 2 phác đồ trên [38].

Hóa trị sau phẫu thuật: Dựa vào giai đoạn và nhóm nguy cơ theo mô bệnh học của bướu để xác định phác đồ điều trị. Thời điểm bắt đầu thực hiện là 14 ngày sau phẫu thuật. Các trường hợp giai đoạn I nguy cơ thấp không cần hóa trị sau phẫu thuật. Xạ trị chỉ sử dụng tăng cường cho hóa trị sau phẫu thuật trong một số trường hợp giai đoạn II nguy cơ cao, giai đoạn III nguy cơ trung bình và cao [62].

Các cập nhật trong phác đồ SIOP-2001: Thời gian hóa trị trước phẫu thuật cho bướu Wilms không di căn giảm xuống 4 tuần có hiệu quả tương tự 8 tuần về tỉ lệ bướu giai đoạn I (64% và 62%), tỉ lệ vỡ bướu lúc mổ (1% và 3%), tỉ lệ sống còn 2 năm không bệnh (84% và 83%) và tỉ lệ sống còn toàn bộ (92% và 87%) [119]. Thời gian hóa trị sau phẫu thuật cho bướu giai đoạn I nguy cơ trung bình giảm xuống 4 tuần có hiệu quả tương tự 18 tuần (tỉ lệ sống còn là 91% so với 90%) [29]. Tổn thương di căn phổi đáp ứng rất tốt với hóa trị và biến mất hoàn toàn khi hóa trị trước phẫu thuật với 3 loại thuốc trong 6 tuần nên không cần xạ trị ở phổi sau phẫu thuật [129]. Doxorubicin hiện tại chỉ sử dụng cho các trường hợp nguy cơ cao trong hóa trị sau phẫu thuật [116]. Các trường hợp vỡ bướu lúc chẩn đoán nhưng đáp ứng với điều trị bảo tồn vẫn tiến hành hóa trị trước phẫu thuật [104].

Hiệu quả của hóa trị trước phẫu thuật: Hóa trị trước phẫu thuật được xem là ưu điểm của chiến lược SIOP, có hiệu quả 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. Ngoài ra, hóa trị trước phẫu thuật còn tác động làm thay đổi đặc tính

mô bệnh học của tổ chức khối bướu, qua đó giảm tỉ lệ bướu nguy cơ cao [124]. Nghiên cứu của Mitchell và cộng sự cho thấy tỉ lệ bướu giai đoạn I, II, III là 54,3%, 14,9%, 29,8% ở nhóm phẫu thuật ban đầu và 65,2%, 23,9%, 9,8% ở nhóm hóa trị ban đầu. Như vậy, tỉ lệ bướu giai đoạn III của nhóm hóa trị giảm 20% so với nhóm phẫu thuật ban đầu ($p = 0,008$) [81]. Theo Powis và cộng sự, tỉ lệ biến chứng phẫu thuật chung của nhóm hóa trị ban đầu là 1% thấp hơn nhóm phẫu thuật ban đầu là 20,4% ($p < 0,001$), tỉ lệ vỡ bướu trong lúc mổ của nhóm hóa trị ban đầu là 0% trong khi của nhóm phẫu thuật ban đầu là 14,6% [93]. Taskinen và cộng sự tiến hành so sánh các mẫu mô trước hóa trị và sau hóa trị của 59 trường hợp bướu Wilms cho thấy tỉ lệ các loại nguyên bào, mô đệm và biểu mô trước hóa trị là 55%, 28%, 2% và sau hóa trị là 5%, 15%, 15%. Như vậy sau hóa trị loại nguyên bào có tiên lượng xấu giảm có ý nghĩa thống kê ($p = 0,002$) [117].

1.5. Nghiên cứu về điều trị bướu Wilms trẻ em tại Việt Nam

Chiến lược hóa trị trước rồi phẫu thuật sau hiện nay đang là xu hướng điều trị cho các trường hợp bướu Wilms có kích thước lớn, xâm lấn các cơ quan và mạch máu lớn lân cận hoặc di căn xa [50]. Theo Hiệp hội ung thư nhi khoa quốc tế của Châu Âu (SIOP), hóa trị trước phẫu thuật có hiệu quả làm giảm kích thước bướu, giảm mức độ xâm lấn của bướu và làm thoái triển các tổn thương di căn, từ đó giúp phẫu thuật dễ dàng cắt được toàn bộ khối bướu và giảm nguy cơ sót bướu hoặc lan tràn tế bào bướu [54], [94]. Gần đây, Nhóm nghiên cứu bướu Wilms quốc gia của Hoa Kỳ (NWTSG) cũng thay đổi quan điểm điều trị là sử dụng hóa trị ban đầu dựa trên chẩn đoán hình ảnh trong các trường hợp mà nếu phẫu thuật ngay sẽ có nguy cơ tai biến và tử vong cao như bướu quá lớn, xâm lấn các cơ quan quan trọng lân cận, di căn tạo huyết khối tĩnh mạch chủ dưới hoặc nhĩ phải [93], [109], [114].

Trong điều kiện Việt Nam, các trường hợp bướu Wilms đa số được phát hiện ở giai đoạn muộn. Theo kết quả khảo sát của Nguyễn Hữu Dũng tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 và Trần Tấn Quang tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh, tỉ lệ bướu Wilms giai đoạn II - IV tại thời điểm chẩn đoán chiếm khoảng 75 - 95% [3], [10]. Trước năm 2008, tại các bệnh viện nhi ở Thành phố Hồ Chí Minh cũng như

trong cả nước, điều trị bướu Wilms chủ yếu là phẫu thuật cắt bướu hoặc sinh thiết bướu nếu không cắt được trước rồi hóa trị sau, với tỉ lệ sống còn sau 3 năm khoảng 78% [10]. Trong khuôn khổ hợp tác với Bệnh viện Trường Đại học Lund, Thụy Điển, chiến lược hóa trị trước rồi phẫu thuật sau được áp dụng trong điều trị bướu Wilms tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ năm 2008 [5] và Bệnh viện Nhi Đồng 2 từ năm 2013 [9]. Tuy nhiên các nghiên cứu về chiến lược điều trị này chưa nhiều, cho tới nay mới có 2 nghiên cứu được công bố. Nghiên cứu của Trần Đức Hậu (2014) mô tả tiên cứu kết quả điều trị 60 trường hợp bướu Wilms giai đoạn I - III tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 07/2008 đến 06/2013, trong đó có 47 trường hợp được hóa trị ban đầu và 13 trường hợp được phẫu thuật ngay, cho thấy có 75,9% bệnh nhi còn sống khỏe mạnh, không bệnh với thời gian theo dõi trung bình là 27 tháng, tỉ lệ sống còn không bệnh và tỉ lệ sống còn toàn bộ ở thời điểm 5 năm lần lượt là 71,5% và 80,9% [6]. Nghiên cứu của Ngô Thụy Minh Nhi (2015) phân tích hồi cứu kết quả điều trị 44 trường hợp bướu Wilms tại Bệnh viện Nhi Đồng 2 từ 06/2011 đến 06/2015, trong đó có 23 trường hợp được hóa trị ban đầu và 21 trường hợp được phẫu thuật ngay, cho thấy tỉ lệ sống còn không bệnh và tỉ lệ sống còn toàn bộ ở thời điểm 2 năm lần lượt là 88,7% và 89,5% [9]. Chưa có nghiên cứu nào đánh giá kết quả điều trị bướu Wilms giai đoạn muộn bằng chiến lược hóa trị trước rồi phẫu thuật sau.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiền cứu mô tả loạt trường hợp.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Dân số nghiên cứu

Tất cả bệnh nhi được chẩn đoán bướu Wilms và điều trị ở khoa Ung Bướu Huyết Học, Bệnh viện Nhi Đồng 2.

2.2.2. Dân số chọn mẫu

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.

2.2.3. Tiêu chuẩn chọn mẫu

2.2.3.1. Tiêu chuẩn nhận vào

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.

2.2.3.2. 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

2.3.1. Thời gian

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.

2.3.2. Địa điểm

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) [6]. 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) [94]. Như vậy $h = \ln(p_1)/\ln(p_2) = 4,35$.

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

2.5. Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu theo kiểu thuận tiện, tuần tự kế tiếp theo thời gian nhập viện. Lấy tất cả bệnh nhi mắc bướu Wilms thỏa các tiêu chuẩn chọn mẫu nhập viện vào khoa Ung Bướu Huyết Học, Bệnh viện Nhi Đồng 2 trong thời gian từ tháng 04/2013 đến tháng 06/2016.

2.6. Biến số nghiên cứu

Bảng 2.5. Các biến số trong nghiên cứu

STT	Biến số	Định nghĩa	Phân loại	Các giá trị
1	Giới	Giới tính của bệnh nhi	Nhị giá	1.Nam 2.Nữ
2	Tuổi	Tuổi bệnh nhi lúc phát hiện bệnh	Định lượng liên tục	Tính theo tháng

STT	Biến số	Định nghĩa	Phân loại	Các giá trị
3	Tiền căn gia đình	Gia đình có người mắc bướu Wilms	Nhị giá	1.Không 2.Có
4	Lý do nhập viện	Nguyên nhân bệnh nhi đến khám bệnh	Định danh	1.Bụng to 2.Đau bụng 3.Tiểu khó 4.Mệt mỏi, kém ăn
5	Triệu chứng lâm sàng	Các triệu chứng phát hiện khi thăm khám bệnh nhi	Định danh	1.Khối u bụng 2.Tiểu máu 3.Sốt 4.Tăng huyết áp 5.Giãn tĩnh mạch thừng tinh 6.Các dị tật và hội chứng bẩm sinh phổi hợp
6	Vị trí bướu	Vị trí của thận mang bướu	Nhị giá	1.Phải 2.Trái
7	Thể tích bướu	Thể tích khối của bướu tính theo 3 số đo trên chụp cắt lớp vi tính	Định lượng liên tục	Tính bằng cm^3
8	Bướu hoại tử	Có hình ảnh các cấu trúc dạng nang trong bướu trên chụp cắt lớp vi tính	Nhị giá	1.Có 2.Không

STT	Biến số	Định nghĩa	Phân loại	Các giá trị
9	Bướu xâm lấn lớp mỡ quanh thận	Có hình ảnh xóa ranh giới giữa bướu và lớp mỡ quanh thận, các nốt tăng đậm độ ở lớp mỡ quanh thận trên chụp cắt lớp vi tính	Nhị giá	1.Có 2.Không
10	Bướu xâm lấn mạch máu	Có hình ảnh tĩnh mạch thận hay tĩnh mạch chủ dưới có khẩu kính lớn bất thường và có hình khuyết thuốc cản quang trong lòng mạch trên chụp cắt lớp vi tính	Nhị giá	1.Có 2.Không
11	Xuất huyết trong bướu	Có hình ảnh các vùng tăng đậm độ không ngấm thuốc cản quang trên chụp cắt lớp vi tính	Nhị giá	1.Có 2.Không
12	Vỡ bướu	Có hình ảnh vỏ bao giả của bướu mất liên tục và tụ dịch đậm độ cao quanh thận hoặc trong phúc mạc trên chụp cắt lớp vi tính	Định tính thứ tự	1.Không vỡ 2.Vỡ bướu sau phúc mạc 3.Vỡ bướu trong phúc mạc
13	Di căn hạch vùng	Hạch vùng rốn thận hoặc dọc động mạch và tĩnh mạch chủ dưới có đường kính trục ngắn ≥ 10 mm trên chụp cắt lớp vi tính	Nhị giá	1.Có 2.Không

STT	Biến số	Định nghĩa	Phân loại	Các giá trị
14	Di căn phổi, gan	Có hình ảnh các nốt bờ đều và giới hạn rõ trong phổi, hoặc các nốt đậm độ thấp trong gan	Định danh	1.Không 2.Phổi 3.Gan
15	Giai đoạn	Phân giai đoạn bướu dựa trên hình ảnh chụp cắt lớp vi tính	Định tính thứ tự	1. II 2. III 3. IV
16	Nhóm nguy cơ	Phân nhóm nguy cơ theo mô bệnh học của bướu	Định tính thứ tự	1.Thấp 2.Trung bình 3.Cao
17	Mức độ đáp ứng với hóa trị trước phẫu thuật	Đánh giá đáp ứng hóa trị trước phẫu thuật của bướu theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng bướu đặc biệt	Định tính thứ tự	1.Tốt 2.Trung bình 3.Kém
18	Các biến chứng liên quan hóa trị	Các tác dụng ngoại ý và biến chứng muộn xảy ra trong quá trình hóa trị	Định danh	1.Giảm bạch cầu 2.Giảm hồng cầu 3.Giảm tiểu cầu 4.Sốt do giảm bạch cầu hạt 5.Viêm da 6.Loét miệng 7.Rối loạn tiêu hóa 8.Rối loạn thần kinh 9.Suy gan 10.Suy thận 11.Suy tim

STT	Biến số	Định nghĩa	Phân loại	Các giá trị
19	Các biến chứng liên quan phẫu thuật	Các biến chứng phẫu thuật xảy ra trong thời gian theo dõi sau mổ	Định danh	1.Mất máu nhiều phải truyền máu 2. Vỡ bướu 3.Tổn thương mạch máu lớn 4.Tổn thương các cơ quan 5.Nhiễm trùng vết mổ 6. Tắc ruột
20	Tái phát tại chỗ	Trên chụp cắt lớp vi tính có bướu xuất hiện lại ở vị trí thận đã cắt sau phẫu thuật trước thời điểm kết thúc nghiên cứu	Nhị giá	1.Có 2.Không
21	Tái phát ở cơ quan di căn	Trên chụp cắt lớp vi tính có tổn thương xuất hiện lại ở phổi, gan hoặc tạng khác trước thời điểm kết thúc nghiên cứu	Nhị giá	1.Có 2.Không
22	Tử vong	Bệnh nhi tử vong liên quan đến quá trình điều trị trước thời điểm kết thúc nghiên cứu	Nhị giá	1.Có 2.Không
23	Thời gian sống còn không kiện	Tính từ lúc bắt đầu điều trị đến khi xảy ra 1 trong các sự kiện nghiên cứu hoặc kết thúc nghiên cứu	Định lượng liên tục	Tính bằng tháng

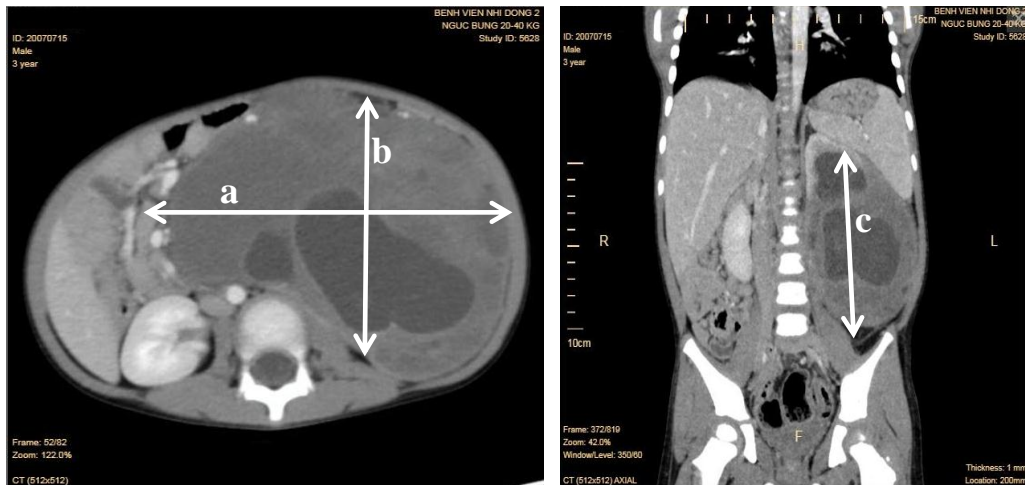
Tiêu chuẩn xác định một số biến số

Thể tích bướu

Tính theo công thức thể tích khối elip (Hình 2.15)

$$V (\text{cm}^3) = a \times b \times c \times 0,523 [80].$$

Trong đó a, b, c là kích thước lớn nhất của bướu theo chiều phải - trái, trước - sau, trên - dưới trên chụp cắt lớp vi tính và tính theo đơn vị đo là cm.

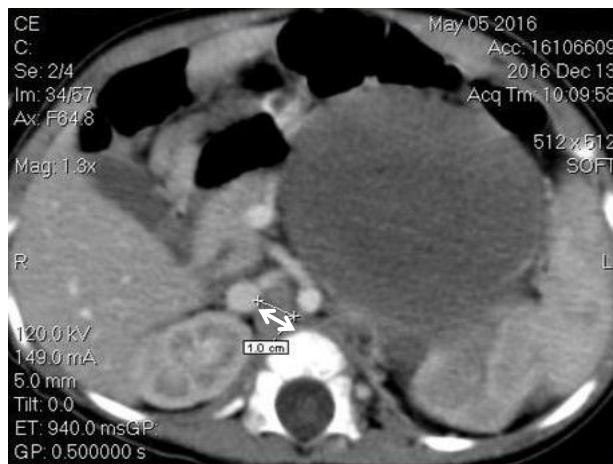


Hình 2.15. Cách tính thể tích bướu trên chụp cắt lớp vi tính

“Nguồn: Nguyễn Phú Q., SHS 16049883”

Kích thước hạch

Tính theo đường kính trục ngắn của hạch, nếu ≥ 10 mm được xem là hạch di căn trên chụp cắt lớp vi tính (Hình 2.16) [80].



Hình 2.16. Hình ảnh hạch di căn trên chụp cắt lớp vi tính

“Nguồn: Sây L., SHS 16106609”

Phân giai đoạn bướu

Dựa trên hình ảnh chụp cắt lớp vi tính [62]

Giai đoạn I: Bướu khu trú trong thận.

Giai đoạn II: Bướu xâm lấn lớp mỡ quanh thận, xâm lấn tĩnh mạch thận hoặc xuất huyết trong bướu.

Giai đoạn III: Bướu xâm lấn các tạng xung quanh, xâm lấn tĩnh mạch chủ dưới, di căn hạch hoặc vỡ bướu.

Giai đoạn IV: Bướu di căn phổi, gan, xương, não, tinh hoàn.

Giai đoạn V: Bướu thận 2 bên.

Chọn vào nghiên cứu các trường hợp giai đoạn II - IV.

Phân nhóm nguy cơ

Dựa theo phân loại mô bệnh học của bướu [125]

Nguy cơ thấp: Loại hoại tử hoàn toàn.

Nguy cơ trung bình: Các loại biểu mô, mô đệm, hỗn hợp và thoái triển.

Nguy cơ cao: Loại nguyên bào.

Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng bướu đặc (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors - RECIST) [118]

Tốt: Thể tích bướu giảm $\geq 50\%$, các tổn thương hoàn toàn biến mất.

Trung bình: Thể tích bướu giảm từ 10% đến $< 50\%$, không có tổn thương mới.

Kém: Thể tích bướu giảm $< 10\%$ hoặc tăng lên hoặc xuất hiện tổn thương mới.

Tiêu chuẩn chẩn đoán thiếu máu

Theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới, thiếu máu được xác định khi Hb < 11 g/dL ở trẻ dưới 6 tuổi và Hb < 12 g/dL ở trẻ trên 6 tuổi.

Tiêu chuẩn chẩn đoán giảm bạch cầu hạt

Theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới, bạch cầu hạt giảm khi số lượng $< 1000/\text{mm}^3$.

Đánh giá kết quả điều trị

Tỉ lệ tái phát là tỉ lệ giữa số bệnh nhi tái phát trước thời điểm kết thúc nghiên cứu/tổng số bệnh nhi điều trị đầy đủ theo chiến lược hóa - phẫu.

Tỉ lệ tử vong là tỉ lệ giữa số bệnh nhi tử vong trước thời điểm kết thúc nghiên cứu/tổng số bệnh nhi điều trị đầy đủ theo chiến lược hóa - phẫu.

Tỉ lệ sống còn không sự kiện là tỉ lệ giữa số bệnh nhi sống không có sự kiện nghiên cứu ở thời điểm kết thúc nghiên cứu/tổng số bệnh nhi điều trị theo chiến lược hóa - phẫu. Trong đó, sự kiện nghiên cứu là các sự kiện tái phát, tử vong xảy ra trong quá trình điều trị, trước thời điểm kết thúc nghiên cứu.

2.7. Phương pháp thu thập số liệu

2.7.1. Phương tiện

Tất cả các dữ liệu của bệnh nhi đều được ghi lại trong mẫu phiếu thu thập số liệu (Phụ lục 1), sau đó được kiểm tra tính đầy đủ và nhập vào máy tính để xử lý và phân tích số liệu.

2.7.2. Quy trình nghiên cứu

Các bước tiến hành thu thập số liệu (Sơ đồ 2.3)

Bước 1. Chẩn đoán xác định bướu Wilms và tư vấn đồng thuận tham gia nghiên cứu

Tất cả bệnh nhi có chẩn đoán bướu thận trên siêu âm sẽ được nhập viện vào khoa Ung Bướu Huyết Học, Bệnh viện Nhi Đồng 2 và được thăm khám lâm sàng, làm các xét nghiệm cận lâm sàng, chụp cắt lớp vi tính để chẩn đoán xác định bướu Wilms.

Nhóm nghiên cứu giải thích rõ ràng, đầy đủ về tình trạng bệnh của bệnh nhi và quá trình điều trị cho cha mẹ bệnh nhi.

Nếu bệnh nhi thỏa các tiêu chuẩn chọn mẫu và cha mẹ bệnh nhi tự nguyện đồng thuận tham gia nghiên cứu, thì bệnh nhi sẽ được chọn vào nghiên cứu.

Các đặc điểm của bệnh nhi được ghi nhận lại:

Dịch tễ: Tuổi, giới, tiền căn gia đình.

Lâm sàng: Lý do nhập viện, khối u bụng, đau bụng, tiểu máu, tăng huyết áp, sốt, giãn tĩnh mạch thừng tinh, các dị tật và hội chứng bẩm sinh phối hợp.

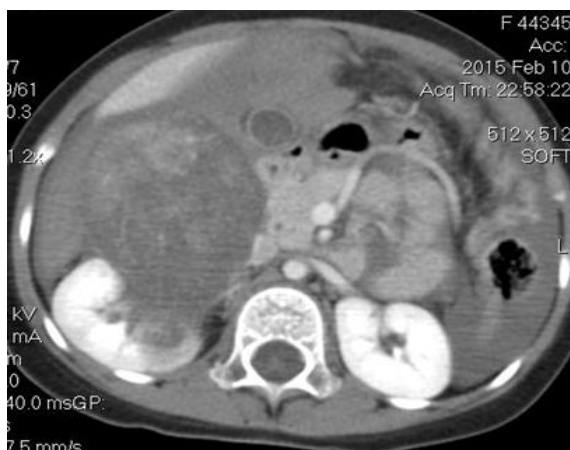
Cận lâm sàng: Huyết đồ, chức năng gan, chức năng thận, canxi máu, catecholamines niệu, LDH niệu, tổng phân tích nước tiểu.

Chụp cắt lớp vi tính được tiến hành với máy “CT Light Speed” 8 dãy đầu dò của hãng GE, Hoa Kỳ và xử lý hình ảnh với phần mềm eFilm 3.4 để xác định các đặc điểm của bướu trước khi hóa trị như vị trí, thể tích, hoại tử, vỡ, xâm lấn lớp mỡ quanh thận, xâm lấn mạch máu, di căn hạch vùng, di căn phổi, di căn gan ...



Hình 2.17. Các ổ hoại tử trong bướu Wilms trái

“Nguồn: Nguyễn Phú Q., SHS 16049883”



Hình 2.18. Bướu Wilms phải vỡ trong phúc mạc

“Nguồn: Nguyễn Thị Thùy D., SHS 15086176”



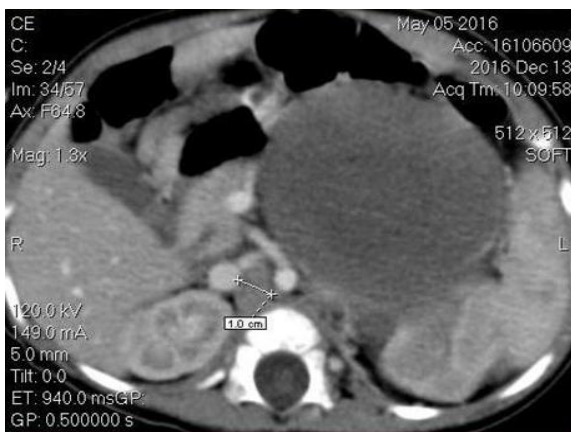
Hình 2.19. Bướu Wilms phải xâm lấn qua bao thận

“Nguồn: Nguyễn Gia K., SHS 14100024”



Hình 2.20. Bướu Wilms trái xâm lấn tĩnh mạch chủ dưới

“Nguồn: Hon Hi D., SHS 16008488”



Hình 2.21. Bướu Wilms trái di căn hạch rốn thận

“Nguồn: Sây L., SHS 16106609”

Bước 2. Phân giai đoạn và tiến hành hóa trị trước phẫu thuật

Phân giai đoạn bướu dựa trên chụp cắt lớp vi tính và đưa vào nghiên cứu các trường hợp giai đoạn II, III và IV.

Giai đoạn II: Bướu xâm lấn lớp mỡ quanh thận, xâm lấn tĩnh mạch thận hoặc xuất huyết trong bướu.

Giai đoạn III: Bướu xâm lấn các tạng xung quanh, xâm lấn tĩnh mạch chủ dưới, di căn hạch hoặc vỡ bướu.

Giai đoạn IV: Bướu di căn phổi, gan, xương, não, tinh hoàn.

Tiến hành hóa trị:

Bướu Wilms giai đoạn II, III được hóa trị với 2 thuốc Actinomycin-D và Vincristine trong 4 tuần (Sơ đồ 2.1).

Actinomycin-D 45 µg/kg	↓		↓	
Vincristine 1,5 mg/m ²	↓	↓	↓	↓
Tuần	1	2	3	4

Sơ đồ 2.1. Hóa trị trước mổ cho bướu Wilms không di căn

Bướu Wilms giai đoạn IV được hóa trị với 3 thuốc Actinomycin-D, Vincristine và Doxorubicin trong 6 tuần (Sơ đồ 2.2).

Actinomycin-D 45 µg/kg	↓		↓		↓	
Vincristine 1,5 mg/m ²	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Doxorubicin 50 mg/m ²	↓				↓	
Tuần	1	2	3	4	5	6

Sơ đồ 2.2. Hóa trị trước mổ cho bướu Wilms có di căn

Sử dụng 1/2 liều ở trẻ dưới 6 tháng tuổi và 2/3 liều ở trẻ có cân nặng dưới 12 kg.

Đánh giá tình trạng bệnh nhi và ghi nhận các tác dụng ngoại ý của hóa trị:

Khám lâm sàng và thực hiện các xét nghiệm huyết đồ, chức năng gan (SGOT, SGPT), chức năng thận (Ure, Creatinine), siêu âm tim (nếu sử dụng Doxorubicin) trước và sau mỗi đợt hóa trị.

Ghi nhận các tác dụng ngoại ý của hóa trị: Giảm bạch cầu, giảm hồng cầu, giảm tiểu cầu, sốt không do nhiễm trùng, viêm da, viêm loét miệng, táo bón, tăng men gan, giảm thanh thải creatinin, suy tim sung huyết, tắc tĩnh mạch trong gan, tổn thương thần kinh (cảm giác, vận động)...

Xử trí các tác dụng ngoại ý của hóa trị:

Ngưng hóa trị với các thuốc, trừ Vincristine, khi số lượng bạch cầu hạt $< 1000/\text{mm}^3$ hoặc tiểu cầu $< 100000/\text{mm}^3$, sử dụng thuốc kích thích nâng bạch cầu và truyền khối tiểu cầu tới khi số lượng bạch cầu hạt $> 1000/\text{mm}^3$ và tiểu cầu $> 100000/\text{mm}^3$ mới tiếp tục hóa trị.

Điều trị nội khoa các tác dụng ngoại ý khác theo phác đồ điều trị của các tình trạng bệnh lý này.

Chụp cắt lớp vi tính sau khi kết thúc hóa trị trước phẫu thuật đánh giá sự thay đổi các đặc điểm và giai đoạn của bướu.

Bước 3. Phẫu thuật cắt thận mang bướu

Các bước phẫu thuật:

Bệnh nhi nằm ngửa và được độn gối ngang ở vùng lưng dưới sườn hai bên nhằm bộc lộ phẫu trường.



Hình 2.22. Tư thế bệnh nhi

“Nguồn: Trần Bảo N., SHS 15052393”

Rạch da theo đường ngang trên rốn.



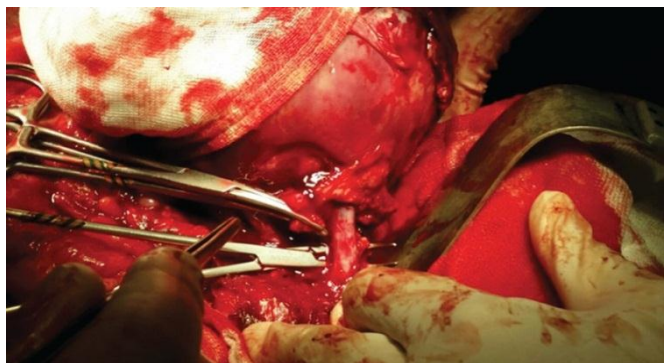
Hình 2.23. Đường rạch da

“Nguồn: Trần Bảo N., SHS 15052393”

Thăm sát đánh giá các yếu tố thâm nhiễm, di căn tại chỗ ở các cơ quan xung quanh khối bướu.

Mở phúc mạc sau, đẩy tá tràng, đại tràng góc gan và đại tràng lên (đối với khối bướu bên phải) hoặc đại tràng góc lách và đại tràng xuống (đối với khối bướu bên trái) vào giữa. Sử dụng một miếng gạc lớn, ướt che phủ kín các quai ruột và ổ bụng theo đường giữa và che phủ luôn mặt dưới gan hoặc lách, đuôi tụy. Một miếng gạc khác được đặt ở vị trí vùng thắt lưng nhằm tránh gieo rắc bướu từ hố thận lan xuống vùng chậu theo khoảng trống tự nhiên dọc theo cơ thắt lưng chậu.

Cột và cắt động - tĩnh mạch thận được thực hiện trước khi cắt thận mang bướu, với động mạch thận được xử lý trước tĩnh mạch thận nhằm tránh khối bướu căng phồng dễ vỡ.



Hình 2.24. Bộc lộ động - tĩnh mạch thận

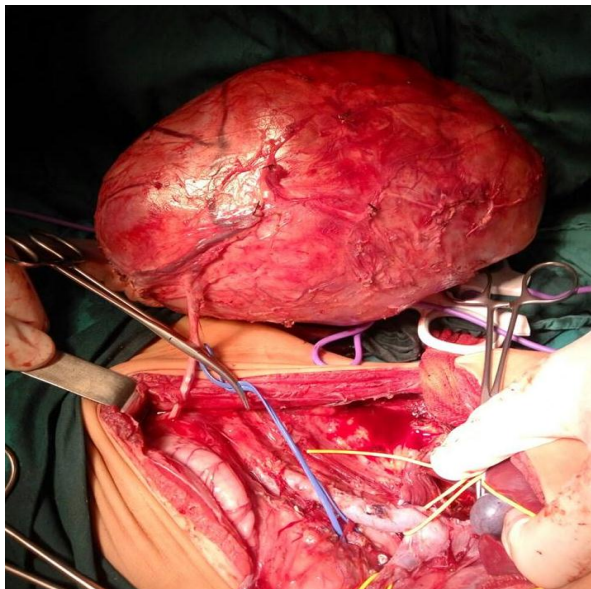
“Nguồn: Trần Bảo N., SHS 15052393”

Tuy nhiên, trong trường hợp bướu lớn, lấn vào tĩnh mạch chủ dưới thì không nhất thiết phải thực hiện cột và cắt động - tĩnh mạch thận trước, mà nên phẫu tích quanh thận trước để dễ kiểm soát rốn thận và dễ cầm máu nếu có rách tĩnh mạch.

Tiến hành cắt bỏ thận mang bướu cùng với lớp mỡ quanh thận hoặc phúc mạc sau, phúc mạc thành bên, mạc treo đại tràng bị thâm nhiễm hoặc cần của khối cơ lưng nếu bướu xâm lấn ra sau lớp mỡ quanh thận.

Cắt bỏ niệu quản đến sát bàng quang ở mức tối đa. Bảo vệ bó mạch sinh dục và ống dẫn tinh ở bé trai đoạn trước khi đổ vào vùng cận bàng quang.

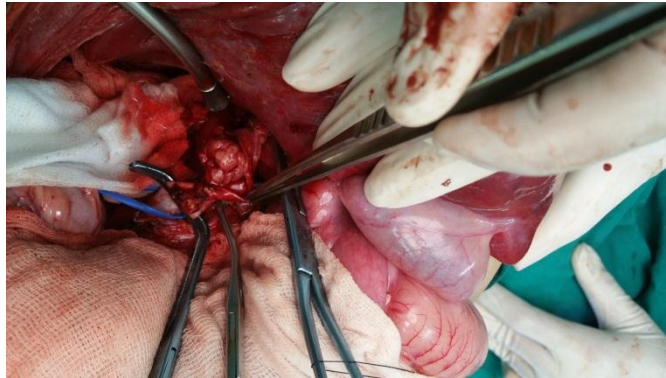
Sinh thiết hạch rốn thận và cạnh động mạch chủ bụng. Tất cả các hạch ngay cả không nghi ngờ phải được sinh thiết trọn và tránh làm vỡ hạch.



Hình 2.25. Cắt bỏ thận mang bướu

“Nguồn: Trần Bảo N., SHS 15052393”

Kiểm tra nhẹ nhàng tĩnh mạch chủ dưới để tìm kiếm huyết khối, nếu có huyết khối thì dùng kẹp mạch máu kẹp hai đầu đoạn tĩnh mạch chủ dưới chứa huyết khối và mở lòng tĩnh mạch chủ dưới lấy bỏ huyết khối.



Hình 2.26. Lấy huyết khối ở tĩnh mạch chủ dưới

“Nguồn: Tô Nguyễn Phương N., SHS 13039854”

Cắt bỏ hoặc sinh thiết nếu không cắt được các tổn thương thâm nhiễm hoặc di căn ở các cơ quan xung quanh nếu có.

Theo dõi và ghi nhận các biến chứng liên quan đến phẫu thuật: Mất máu nhiều phải truyền máu, vỡ bứu, tổn thương mạch máu lớn, tổn thương các cơ quan, nhiễm trùng vết mổ, tắc ruột...

Bước 4. Chẩn đoán giải phẫu bệnh

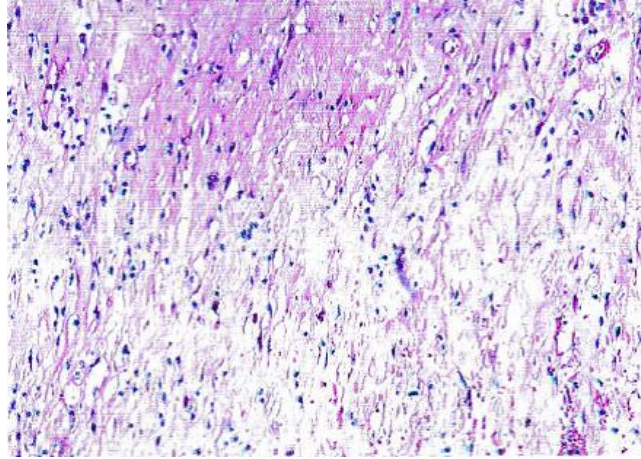
Giải phẫu bệnh được thực hiện tại Bộ môn Giải Phẫu Bệnh, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

Các trường hợp có chẩn đoán không phải bứu Wilms sẽ tiếp tục được điều trị và theo dõi theo phác đồ điều trị riêng của từng loại bứu, nhưng số liệu của các trường hợp này sẽ không đưa vào phân tích trong kết quả nghiên cứu.

Các trường hợp có chẩn đoán giải phẫu bệnh là bứu Wilms sẽ được phân nhóm nguy cơ theo mô bệnh học và nghiên cứu tiếp.

Phân nhóm nguy cơ theo mô bệnh học:

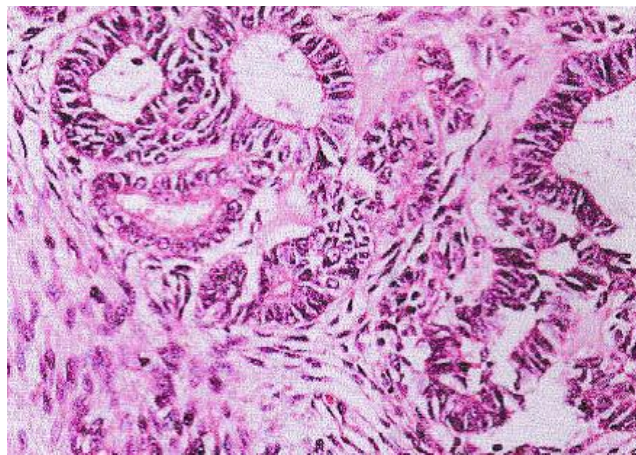
Nguy cơ thấp: Loại hoại tử hoàn toàn.



Hình 2.27. Bướu Wilms loại hoại tử hoàn toàn

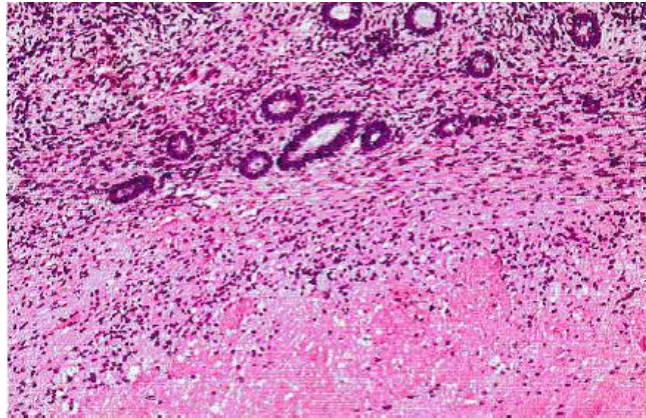
“Nguồn: Nguyễn Lê Hoàng H., SHS 15088215”

Nguy cơ trung bình: Các loại biểu mô, mô đệm, hỗn hợp và thoái triển.



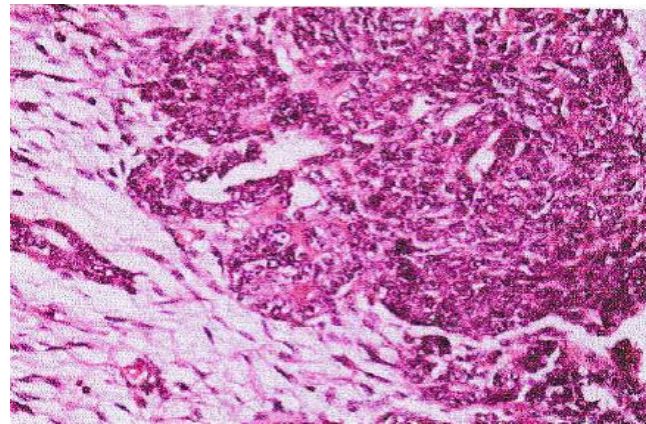
Hình 2.28. Bướu Wilms loại biểu mô

“Nguồn: Đỗ Ngọc T., SHS 13042153”



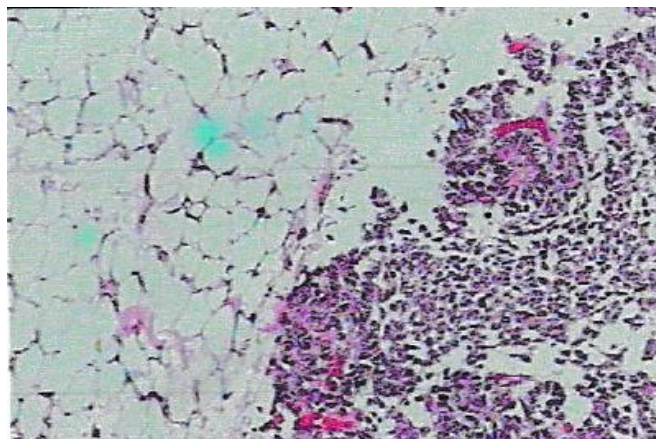
Hình 2.29. Bướu Wilms loại mô đậm

“Nguồn: Dương Vũ Khánh L., SHS 16063136”



Hình 2.30. Bướu Wilms loại hỗn hợp

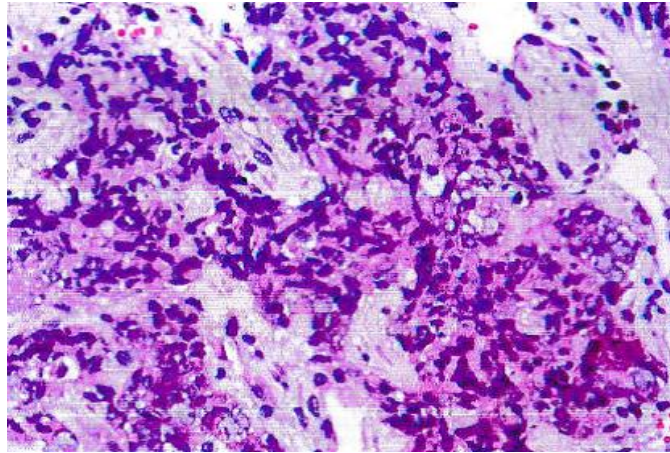
“Nguồn: Trần Bảo N., SHS 15052393”



Hình 2.31. Bướu Wilms loại thoái triển

“Nguồn: Nguyễn Hoài A., SHS 15039876”

Nguy cơ cao: Loại nguyên bào.



Hình 2.32. Bướu Wilms loại nguyên bào

“Nguồn: Nguyễn Thị Phương T., SHS 13053518”

Bước 5. Hóa trị sau phẫu thuật

Dựa vào giai đoạn và nguy cơ theo mô bệnh học của bướu sau hóa trị ban đầu:

- Giai đoạn I, nguy cơ thấp: Không điều trị.

Giai đoạn I, nguy cơ trung bình: Hóa trị 2 thuốc Actinomycin-D và Vincristine trong 4 tuần.

Giai đoạn I, nguy cơ cao: Hóa trị 3 thuốc Actinomycin-D, Vincristine và Doxorubicin trong 27 tuần.

- Giai đoạn II, nguy cơ thấp và trung bình: Hóa trị 2 thuốc Actinomycin-D và Vincristine trong 27 tuần.

Giai đoạn II, nguy cơ cao: Hóa trị 4 thuốc Doxorubicin, Cyclophosphamide, Carboplatin và Etoposide trong 34 tuần.

- Giai đoạn III, nguy cơ thấp và trung bình: Hóa trị 2 thuốc Actinomycin-D và Vincristine trong 27 tuần.

Giai đoạn III, nguy cơ cao: Hóa trị 4 thuốc Doxorubicin, Cyclophosphamide, Carboplatin và Etoposide trong 34 tuần.

- Giai đoạn IV, tổn thương di căn biến mất hoặc cắt bỏ được: Hóa trị 3 thuốc Actinomycin-D, Vincristine và Doxorubicin trong 27 tuần.

Giai đoạn IV, tổn thương di căn không thể cắt bỏ: Hóa trị 4 thuốc Doxorubicin, Cyclophosphamide, Carboplatin và Etoposide trong 34 tuần.

Liều sử dụng của các thuốc hóa trị:

Actinomycin-D 45 $\mu\text{g}/\text{kg}$, Vincristine 1,5 mg/m^2 , Doxorubicin 50 mg/m^2 , Cyclophosphamide 450 mg/m^2 , Carboplatin 200 mg/m^2 , Etoposide 150 mg/m^2 .

Giảm xuống còn 1/2 liều ở trẻ dưới 6 tháng tuổi và 2/3 liều ở trẻ có cân nặng dưới 12 kg.

Theo dõi và ghi nhận các tác dụng ngoại ý của hóa trị thông qua khám lâm sàng và thực hiện các xét nghiệm huyết đồ, Ure, Creatinine, SGOT, SGPT, siêu âm tim. Ngưng hóa trị với các thuốc, trừ Vincristine, khi số lượng bạch cầu hạt < 1000/ mm^3 hoặc tiểu cầu < 100000/ mm^3 , sử dụng thuốc kích thích nâng bạch cầu và truyền khối tiểu cầu tới khi số lượng bạch cầu hạt > 1000/ mm^3 và tiểu cầu > 100000/ mm^3 mới tiếp tục điều trị. Điều trị nội khoa các tác dụng ngoại ý khác theo phác đồ điều trị của các tình trạng bệnh lý này.

Siêu âm bụng theo dõi tình trạng bệnh. Chụp cắt lớp vi tính nếu nghi ngờ tái phát.

Xạ trị sau phẫu thuật

Xạ trị tăng cường cho hóa trị trong một số trường hợp sẽ được tiến hành tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh: Giai đoạn II có nguy cơ cao, giai đoạn III có nguy cơ trung bình và cao, tổn thương di căn không thể cắt bỏ.

Liều xạ trị:

Xạ trị ở vị trí thận mang bướu đã cắt:

Giai đoạn III, nguy cơ trung bình: 14,4 Gy.

Giai đoạn II - III, nguy cơ cao: 25,2 Gy.

Trường hợp còn sót bướu đại thể thì thêm liều 10,8 Gy.

Xạ trị toàn bộ ổ bụng trong trường hợp bướu vỡ vào trong ổ bụng: 21 Gy, giảm liều xuống còn 10 - 12 Gy ở trẻ dưới 1 tuổi.

Xạ trị trong trường hợp tổn thương di căn không thể cắt bỏ và vẫn còn sau hóa trị sau phẫu thuật:

Xạ trị phổi: 15 Gy, thêm liều 10 - 15 Gy ở vị trí mắt cắt còn sót bướu.

Xạ trị gan: 20 Gy.

Xạ trị não: 25,5 Gy.

Xạ trị xương: 30 Gy.

Liều mỗi lần xạ trị từ 1,5 đến 1,8 Gy, riêng xương là 3 Gy. Ở trẻ nhỏ, liều mỗi lần xạ trị có thể thay đổi nhưng tổng liều không thay đổi.

Theo dõi và ghi nhận các tác dụng ngoại ý của xạ trị thông qua khám lâm sàng và thực hiện các xét nghiệm huyết đồ, Ure, Creatinine, SGOT, SGPT, siêu âm tim. Ngưng xạ trị khi số lượng bạch cầu hạt $< 1000/\text{mm}^3$ hoặc tiểu cầu $< 75000/\text{mm}^3$.

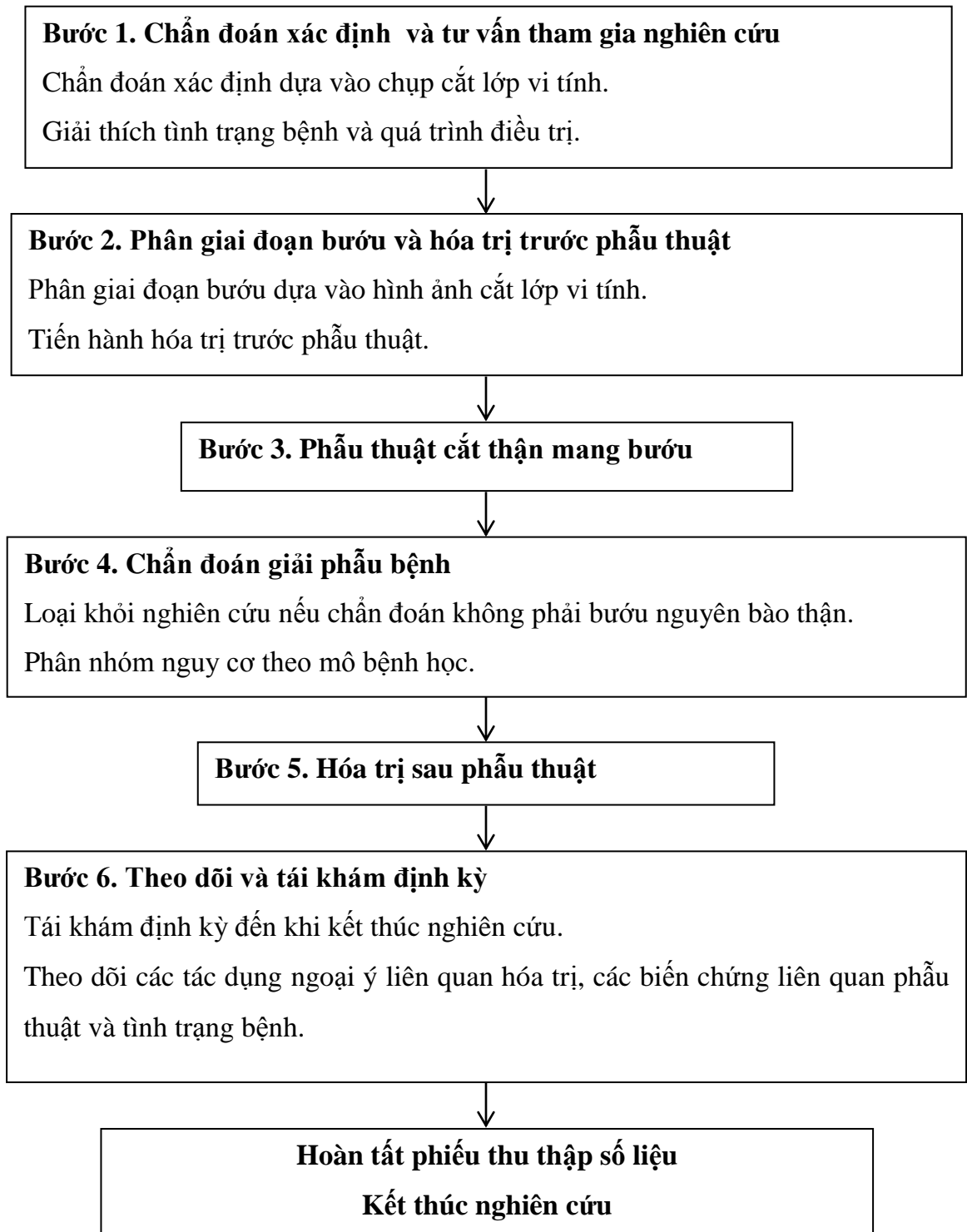
Bước 6. Theo dõi và tái khám định kỳ

Sau khi hoàn tất toàn bộ quá trình điều trị, bệnh nhi được tái khám định kỳ mỗi tháng trong 6 tháng đầu và sau đó mỗi 3 tháng cho đến khi kết thúc nghiên cứu.

Khi tái khám, theo dõi các tác dụng ngoại ý liên quan hóa trị, các biến chứng liên quan phẫu thuật và tình trạng bệnh nhi thông qua khám lâm sàng và các xét nghiệm huyết đồ, Ure, Creatinine, SGOT, SGPT, siêu âm tim, siêu âm bụng, X quang phổi.

Nếu siêu âm nghi ngờ bướu tái phát, chụp cắt lớp vi tính để chẩn đoán xác định và đánh giá mức độ tái phát. Tùy theo mức độ tái phát, điều trị bướu tái phát bằng hóa trị hoặc phẫu thuật.

Mỗi năm bệnh nhi được chụp cắt lớp vi tính để đánh giá sự tiến triển của bệnh.



Sơ đồ 2.3. Quy trình nghiên cứu

2.7.3. Phương pháp hạn chế sai lệch

Sai lệch chọn mẫu: Đối tượng được đưa vào nghiên cứu không đúng nếu như tiêu chí chọn mẫu không rõ ràng. Vì vậy, để hạn chế sai lệch chọn mẫu, tác giả đã tiến hành rà soát y văn để đưa ra các định nghĩa, tiêu chí nhận vào và tiêu chí loại ra rõ ràng và cụ thể.

Sai lệch thông tin: Dữ liệu nghiên cứu có thể bị sai lệch nếu bệnh án nghiên cứu không có những hướng dẫn rõ ràng để các nghiên cứu viên khác có thể hoàn chỉnh. Vì vậy, bệnh án nghiên cứu đã được tác giả thiết kế đa số dưới dạng sử dụng các câu hỏi đóng với các lựa chọn đánh dấu hoặc điền thông tin rõ ràng. Bệnh án bao gồm các thông tin liên quan đến nội dung nghiên cứu được trích xuất qua hỏi cứu y văn và đóng góp ý kiến của các chuyên gia.

Sai lệch trong quá trình chẩn đoán và điều trị bệnh: Nhằm hạn chế các sai lệch này, tác giả thảo luận và hội chẩn với nhóm cộng tác nghiên cứu để kiểm soát các dữ liệu trong quá trình chẩn đoán, điều trị và tái khám theo dõi bệnh nhi.

Chẩn đoán và đánh giá tình trạng bướng trên chụp cắt lớp vi tính được thực hiện bởi 1 bác sĩ chuyên khoa cấp II chẩn đoán hình ảnh chuyên về đọc hình ảnh cắt lớp vi tính bướng đặc trẻ em.

Hóa trị và theo dõi diễn tiến điều trị được thực hiện bởi nhóm bác sĩ chuyên về hóa trị bướng đặc trẻ em.

Phẫu thuật cắt bướng và theo dõi hậu phẫu được thực hiện bởi tác giả cùng ê kíp phẫu thuật viên chuyên về phẫu thuật ung bướng nhi.

Kết quả mô bệnh học được đọc bởi Bộ môn Giải Phẫu Bệnh, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

Tái khám theo dõi bệnh nhi được thực hiện bởi tác giả cùng nhóm bác sĩ hóa trị.

Sai lệch do mất dấu: Xảy ra trong quá trình theo dõi bệnh nhi sau điều trị, đặc biệt từ năm thứ hai trở đi. Để hạn chế sai lệch này, ngày hẹn tái khám được tác giả và nhóm bác sĩ hóa trị ghi rõ ràng và dặn dò kỹ cha mẹ bệnh nhi. Trong trường hợp bệnh nhi không đến tái khám theo lịch hẹn, tác giả và nhóm bác sĩ hóa trị sẽ liên

hệ với cha mẹ bệnh nhi qua gọi điện thoại, gửi tin nhắn hay email... để thăm hỏi về tình trạng của bệnh nhi và hướng dẫn cách điều trị tiếp theo.

2.8. Phương pháp phân tích số liệu

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0.

Thống kê mô tả:

Các biến số định tính: Tỷ lệ phần trăm.

Các biến số định lượng: Trung bình và độ lệch chuẩn. Nếu biến số định lượng không theo phân phối bình thường thì được trình bày dưới dạng trung vị và khoảng tứ vị.

Thống kê phân tích:

So sánh hai hoặc nhiều tỉ lệ bằng phép kiểm Chi bình phương. Nếu có giá trị kỳ vọng nhỏ hơn 5 thì sử dụng kiểm định chính xác Fisher.

So sánh hai hoặc nhiều số trung bình bằng phép kiểm t hoặc phép kiểm ANOVA. Nếu biến số định lượng không theo phân phối bình thường thì sử dụng kiểm định Wilcoxon hoặc kiểm định Kruskal-Wallis.

Ước tính tỉ lệ sống còn không sự kiện ở thời điểm 5 năm kể từ khi điều trị bằng phương pháp Kaplan-Meier.

So sánh thời gian sống còn không sự kiện giữa các nhóm bằng kiểm định Log-rank và mô hình Cox.

Sự khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.9. Vấn đề y đức của nghiên cứu

Về phương pháp can thiệp: Chiến lược hóa - phẫu là phương pháp đa mô thức kết hợp giữa hóa trị và phẫu thuật trong điều trị bướu Wilms và hiện nay đang được áp dụng rộng rãi ở các nước tiên tiến, có hiệu quả làm tăng tỉ lệ sống còn của bệnh lên trên 90%. Ưu điểm của phương pháp này đã được nhiều nghiên cứu trên thế giới chứng minh rõ ràng là làm giảm thể tích, giai đoạn và nguy cơ theo mô bệnh học của bướu, vì vậy giảm được các biến chứng khi phẫu thuật cắt thận mang bướu như vỡ bướu, không cắt hết bướu, tổn thương các cơ quan và mạch máu lớn kề cận, cũng như giảm được các biến chứng muộn khi hóa trị sau phẫu thuật.

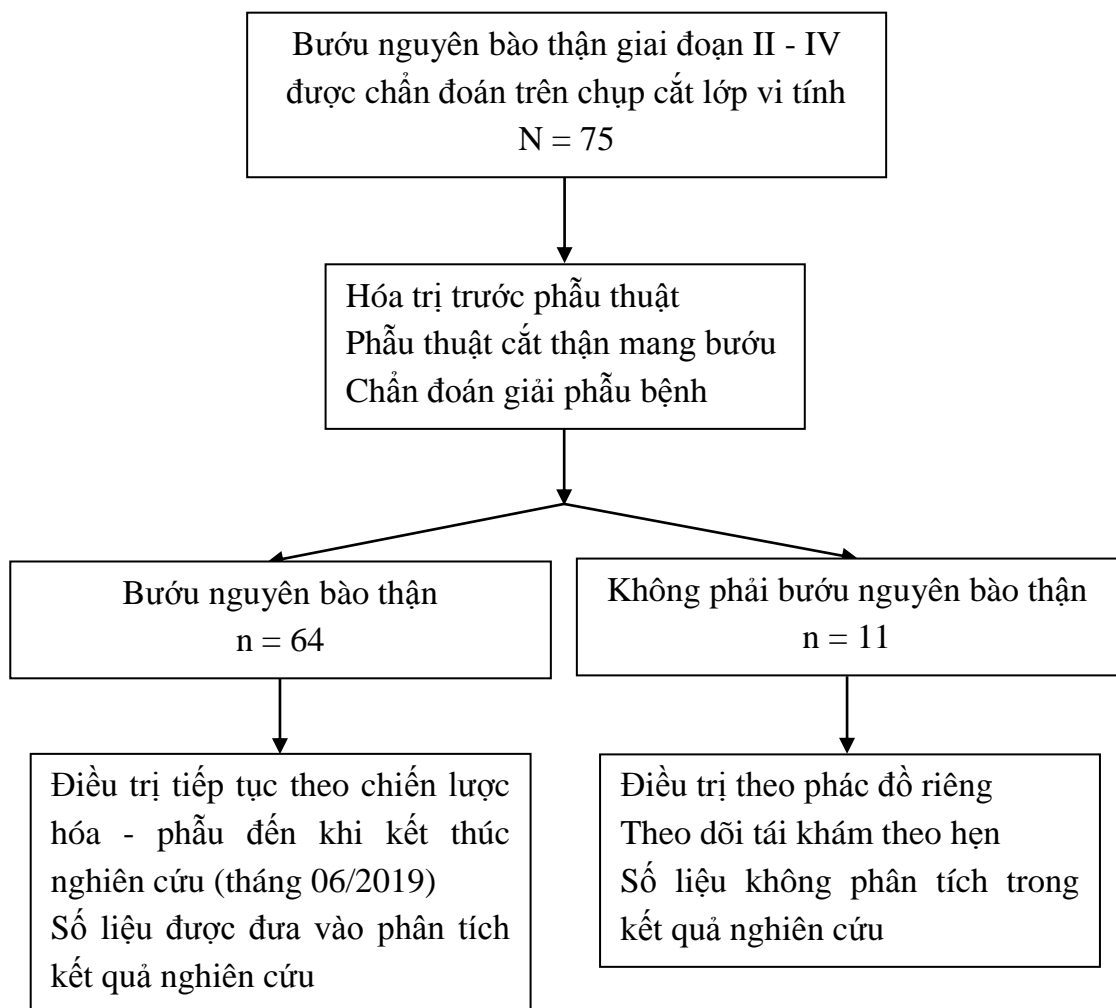
Về cách tiến hành nghiên cứu: Giải thích rõ ràng và đầy đủ cho cha mẹ bệnh nhi về tình trạng và tiên lượng bệnh bướu Wilms của con mình, cách tiến hành điều trị theo chiến lược hóa - phẫu và các nguy cơ không mong muốn có thể xảy ra trong quá trình điều trị. Nếu cha mẹ bệnh nhi tự nguyện đồng ý cho bệnh nhi được điều trị theo chiến lược Hóa - Phẫu thì bệnh nhi mới được đưa vào nghiên cứu. Trong quá trình nghiên cứu, nếu cha mẹ bệnh nhi không muốn tiếp tục tham gia nghiên cứu thì có thể rút ra khỏi nghiên cứu bất kỳ lúc nào. Cho dù không tham gia nghiên cứu vì bất cứ lý do nào, bệnh nhi vẫn được điều trị bình thường tại bệnh viện, không có sự phân biệt trong đối xử và chăm sóc.

Về bảo mật thông tin: Tất cả thông tin của bệnh nhi tham gia nghiên cứu đều được bảo mật và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu. Các dữ liệu được mã hóa để không lộ danh bệnh nhi và được lưu trữ đúng qui định.

Về hội đồng đạo đức: Nghiên cứu đã được sự đồng ý cho phép thực hiện của Hội đồng Khoa học/Y đức của Bệnh viện Nhi Đồng 2 ngày 16 tháng 04 năm 2013. Tất cả các qui trình và nội dung nêu trong đề cương đã được tuân thủ nghiêm túc.

Chương 3. KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu 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.



Sơ đồ 3.4. Số bệnh nhi 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 các 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
^a Trung bình (Độ lệch chuẩn)	^b Trung vị (Khoảng tứ vị)	^c Nhỏ nhất - Lớn nhất

Nam gặp nhiều hơn nữ. Tỷ lệ nam so với nữ là 1,2 : 1.

Tuổi phát hiện bệnh trung bình là $28,9 \pm 21,6$ tháng, tuổi trung vị là 23,8 (12,6 - 41,8) tháng, nhỏ nhất là 1,5 tháng và lớn nhất là 115 tháng, nhóm từ 6 tháng tuổi đến 5 tuổi chiếm đa số với tỷ lệ 85,7%, ít gặp ở các nhóm dưới 6 tháng tuổi (7,8%) và trên 5 tuổi (4,7%).

Không có trường hợp nào có người thân trong gia đình bị bướu Wilms hoặc các dị tật bẩm sinh phối hợp.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.7. Các đặc điểm lâm sàng của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Số trường hợp (n = 64)	%
Lý do nhập viện		
Bụng to	50	78,1
Đau bụng	11	17,2
Khác	3	4,7
Các triệu chứng lâm sàng		
Khối u bụng	54	84,4
Tiểu máu	21	32,8
Tăng huyết áp	9	14,1
Sốt	6	9,4
Khác	3	4,7
Các hội chứng bẩm sinh phối hợp		
Hội chứng tăng sinh sợi thần kinh	1	1,6
Hội chứng WAGR	1	1,6
Hội chứng Beckwith-Wiedemann	1	1,6

Đa số bệnh nhi đến khám bệnh vì bụng to (78,1%). Có 2 trường hợp (3,1%) nhập viện vì sốc mất máu do bứt vỡ trong phúc mạc và 1 trường hợp (1,6%) nhập viện vì suy hô hấp do bứt di căn phổi.

Các triệu chứng lâm sàng thường gặp là khối u bụng vùng hông lưng (84,4%), tiểu máu vi thể (32,8%). Các triệu chứng khác ít gặp hơn là tăng huyết áp (14,1%), sốt (9,4%), thiếu máu (3,1%), giãn tĩnh mạch thừng tinh (1,6%).

Đa số bệnh nhi không có các dị tật và hội chứng bẩm sinh phối hợp (95,3%). Có 3 trường hợp (4,7%) có hội chứng bẩm sinh phối hợp: 1 trường hợp hội chứng tăng sinh sợi thần kinh, 1 trường hợp hội chứng WAGR và 1 trường hợp hội chứng Beckwith-Wiedemann.

3.1.3. Đặc điểm chẩn đoán hình ảnh trước hóa trị

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

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

Bướu Wilms bên thận phải chiếm 53,1% cao hơn so với bên thận trái chiếm 46,9%. Tỷ lệ bướu thận phải so với thận trái là 1,13 : 1.

Ba trường hợp (4,7%) có hình ảnh dạng nang do hoại tử trong bướu.

Mười trường hợp (15,6%) có hình ảnh xuất huyết trong bướu.

Sáu trường hợp (9,4%) có tình trạng vỡ bướu, trong đó 4 trường hợp (6,3%) vỡ sau phúc mạc và 2 trường hợp (3,1%) vỡ trong phúc mạc. Các trường hợp vỡ bướu này đều đáp ứng với điều trị bảo tồn.

Đa số trường hợp có hình ảnh bướu phá vỡ vỏ bao thận và xâm lấn vào mô mỡ quanh thận (85,9%).

Mười ba trường hợp (20,3%) có hình ảnh mô bướu xâm lấn các mạch máu kế cận, trong đó 10 trường hợp (15,6%) có hình ảnh mô bướu xâm lấn tĩnh mạch thận, 3 trường hợp còn lại (4,7%) có hình ảnh mô bướu xâm lấn lên đến tĩnh mạch chủ dưới.

Mười ba trường hợp (20,3%) có hình ảnh hạch rốn thận bị di căn. 1 trường hợp (1,6%) di căn phúc mạc. 2 trường hợp (3,1%) có hình ảnh bướu di căn xa, trong đó 1 trường hợp (1,6%) di căn phổi và 1 trường hợp (1,6%) di căn gan.

Thể tích bướu tại thời điểm chẩn đoán tương đối lớn, trung bình là $487,9 \pm 365,3 \text{ cm}^3$, nhỏ nhất là $124,9 \text{ cm}^3$ và lớn nhất là 2757 cm^3 .

3.1.4. Giai đoạn bướu trước hóa trị

Bảng 3.9. Phân giai đoạn bướu dựa vào chụp cắt lớp vi tính trước hóa trị

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

Đa số trường hợp ở giai đoạn II (78,1%), rất ít ở giai đoạn IV (3,1%).

3.1.5. Liên quan giữa các yếu tố dịch tễ và giai đoạn bệnh

Bảng 3.10. Mối liên quan giữa các yếu tố dịch tễ và giai đoạn bướu

Yếu tố	Giai đoạn bướu		P
	II (n = 50)	III - IV (n = 14)	
Giới			0,23*
Nam	25 (86,2%)	10 (13,8%)	
Nữ	25 (71,4%)	4 (28,6%)	

Yếu tố	Giai đoạn bướu		p
	II (n = 50)	III - IV (n = 14)	
Phân bố theo nhóm tuổi			0,28**
< 6 tháng	5 (100%)	0 (0%)	
6 - < 24 tháng	22 (81,5%)	5 (18,5%)	
24 - 60 tháng	20 (69%)	9 (31%)	
> 60 tháng	3 (100%)	0 (0%)	
Tuổi phát hiện bệnh (tháng) [¥]	28 ± 22,7	32 ± 17,7	0,28***

[¥]Trung bình ± Độ lệch chuẩn *Kiểm định chính xác Fisher **Phép kiểm Chi bình phương
^{***}Kiểm định Wilcoxon

Tỉ lệ nam và nữ ở nhóm giai đoạn II là 86,2% và 71,4% cao hơn so với ở nhóm giai đoạn III - IV là 13,8% và 28,6%. Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giới giữa hai nhóm giai đoạn II và giai đoạn III - IV với $p = 0,23 > 0,05$ (kiểm định chính xác Fisher).

Nhóm giai đoạn III - IV có tuổi phát hiện bệnh trung bình là $32 \pm 17,7$ tháng cao hơn nhóm giai đoạn II là $28 \pm 22,7$ tháng, nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi phát hiện bệnh giữa hai nhóm giai đoạn II và giai đoạn III - IV với $p = 0,28 > 0,05$ (kiểm định Wilcoxon). Tỉ lệ từng nhóm tuổi ở nhóm giai đoạn II đều cao hơn so với ở nhóm giai đoạn III - IV, nhưng cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về phân bố nhóm tuổi giữa hai nhóm giai đoạn II và giai đoạn III - IV với $p = 0,28 > 0,05$ (phép kiểm Chi bình phương).

3.1.6. Đặc điểm chẩn đoán hình ảnh sau hóa trị

Bảng 3.11. Các đặc điểm chẩn đoán hình ảnh của bướu sau hóa trị

Đặc điểm	Số trường hợp (n = 64)	%
Hoại tử trong bướu	7	10,9
Xuất huyết trong bướu	1	1,6
Vỡ bướu sau phúc mạc	1	1,6
Xâm lấn lớp mỡ quanh thận	28	43,8
Xâm lấn tĩnh mạch thận	3	4,7

Đặc điểm	Số trường hợp (n = 64)	%
Xâm lấn tĩnh mạch chủ dưới	1	1,6
Di căn hạch rốn thận	3	4,7
Thể tích bướu (cm ³)	206,8 (135) ^a	58 - 837,2 ^b

^aTrung bình (Độ lệch chuẩn) ^bNhỏ nhất - Lớn nhất

Bảy trường hợp (10,9%) có hình ảnh dạng nang do hoại tử trong bướu.

Một trường hợp (1,6%) có hình ảnh xuất huyết trong bướu và một trường hợp (1,6%) có hình ảnh vỡ bướu sau phúc mạc.

Hai mươi tám trường hợp (43,8%) có hình ảnh xâm lấn lớp mỡ quanh thận.

Ba trường hợp (4,7%) có hình ảnh xâm lấn tĩnh mạch thận và một trường hợp (1,6%) có hình ảnh xâm lấn tĩnh mạch chủ dưới.

Ba trường hợp (4,7%) có hình ảnh di căn hạch rốn thận.

Thể tích bướu sau hóa trị trung bình là $206,8 \pm 135 \text{ cm}^3$, nhỏ nhất là 58 cm^3 và lớn nhất là $837,2 \text{ cm}^3$.

3.1.7. Giai đoạn bướu sau hóa trị

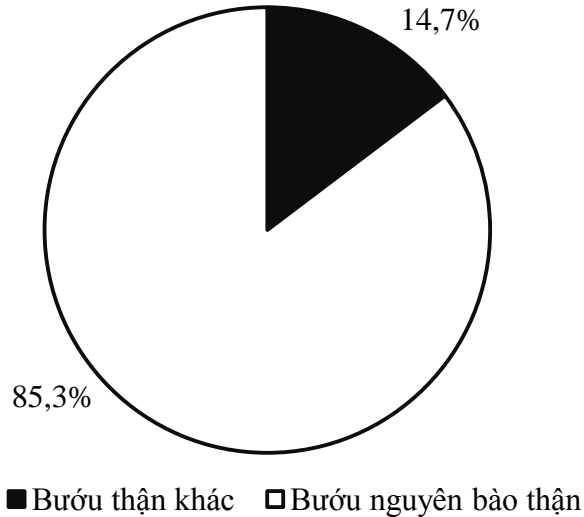
Bảng 3.12. Phân giai đoạn bướu dựa vào chụp cắt lớp vi tính sau hóa trị

Giai đoạn	Số trường hợp	%
I	36	56,3
II	24	37,5
III	4	6,2
Tổng	64	100

Đa số các trường hợp giảm giai đoạn sau hóa trị ban đầu với 56,3% chuyển thành giai đoạn I.

3.1.8. Đặc điểm chẩn đoán giải phẫu bệnh

3.1.8.1. Kết quả giải phẫu bệnh



Biểu đồ 3.1. Kết quả giải phẫu bệnh

Trong 75 trường hợp được đưa vào nghiên cứu ban đầu, có 11 trường hợp không phải là bướu Wilms và 64 trường hợp là bướu Wilms. Tỷ lệ chẩn đoán hình ảnh đúng bướu Wilms là 85,3% (64/75).

3.1.8.2. Chẩn đoán mô bệnh học của các loại bướu thận khác

Bảng 3.13. Mô bệnh học của các bướu thận khác

Phân loại	Số trường hợp (n = 64)	%
Bướu nguyên trung bì thận	3	4
Bướu ác dạng cơ vân của thận	2	2,7
Sarcôm tế bào sáng của thận	1	1,3
Carcinôm tế bào thận	1	1,3
Bướu ngoại bì thần kinh nguyên thủy	1	1,3
Bướu nguyên bào thần kinh xâm lấn thận	1	1,3
U biểu mô hậu thận	1	1,3
U nang thận	1	1,3

11 trường hợp có kết quả giải phẫu bệnh là các loại bướu thận khác chiếm 14,7%, trong đó bướu nguyên trung bì thận chiếm 4% là loại bướu thận ác tính đứng thứ 2 sau bướu Wilms.

3.1.8.3. Kết quả sinh thiết hạch rốn thận

Bảng 3.14. Kết quả sinh thiết hạch rốn thận

Kết quả	Số trường hợp	%
Hạch limphô bình thường	61	95,3
Hạch limphô tăng sản	3	4,7
Tổng	64	100

Kết quả giải phẫu bệnh cho thấy không có trường hợp nào có tế bào bướu trong hạch limphô vùng rốn thận sau hóa trị ban đầu.

3.1.8.4. Nhóm nguy cơ theo mô bệnh học

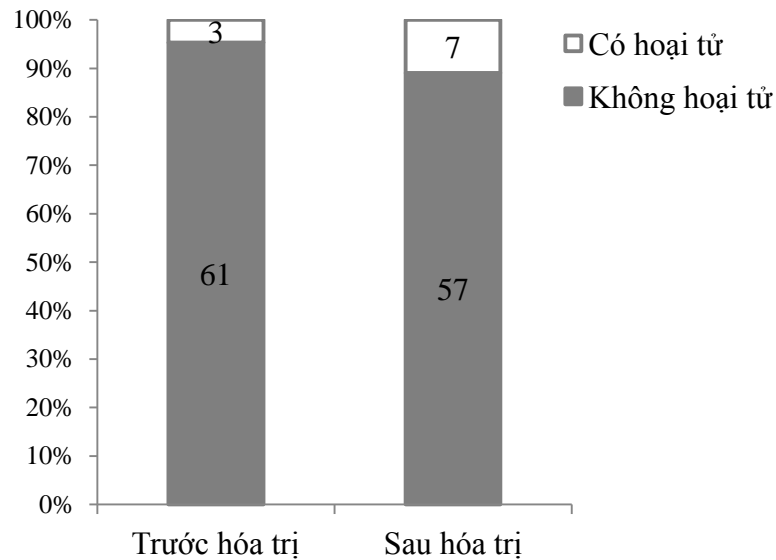
Bảng 3.15. Phân nhóm nguy cơ và loại mô bệnh học của bướu sau hóa trị

Nguy cơ	Loại mô bệnh học	Số trường hợp	%
Thấp	Hoại tử hoàn toàn	7	10,9
		48	75
Trung bình	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

Loại mô bệnh học thường gặp nhất là dạng hỗn hợp (48,4%). Đa số trường hợp bướu ở nhóm nguy cơ trung bình (75%).

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

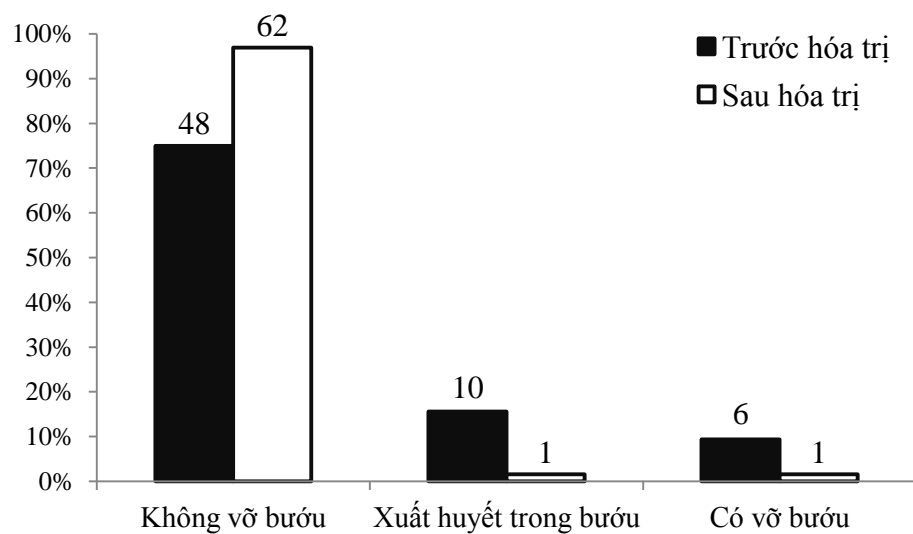
3.1.9.1. Hoại tử trong bướu



Biểu đồ 3.2. So sánh tỉ lệ bướu hoại tử trước và sau hóa trị

Tỉ lệ bướu hoại tử tăng từ 4,7% lên 10,9% sau hóa trị. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ hoại tử trong bướu trước và sau hóa trị với $p = 0,001 < 0,05$ (kiểm định chính xác Fisher).

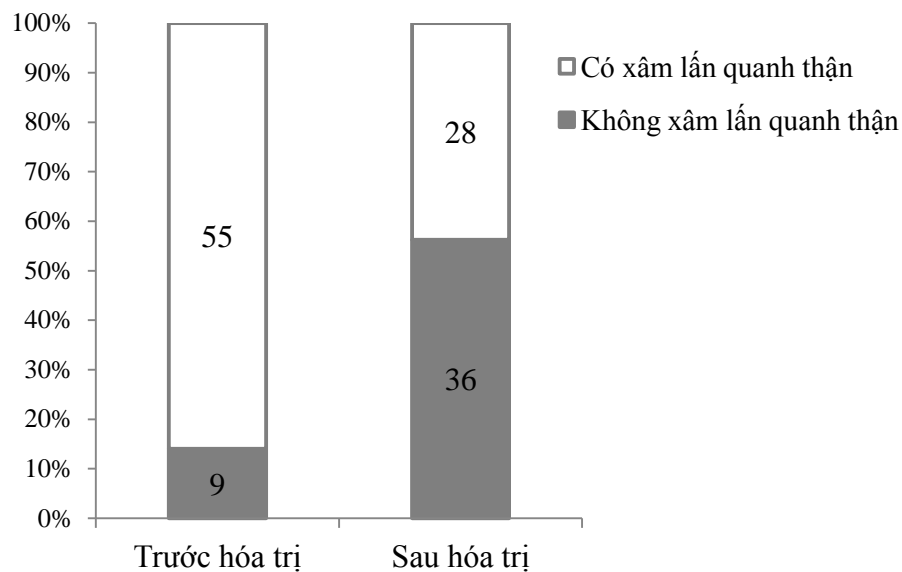
3.1.9.2. Tình trạng vỡ bướu



Biểu đồ 3.3. So sánh tỉ lệ bướu vỡ trước và sau hóa trị

15,6% xuất huyết trong bướu sau hóa trị đều thoái triển thành dạng nang hay dạng hỗn hợp. 9,4% vỡ bướu sau và trong phúc mạc có đáp ứng với điều trị bảo tồn, sau hóa trị giảm còn 1,6% xuất huyết trong bướu và 1,6% vỡ bướu sau phúc mạc. Như vậy sau hóa trị tỉ lệ không vỡ bướu tăng từ 75% lên 96,9%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ vỡ bướu trước và sau hóa trị với $p = 0,001 < 0,05$ (phép kiểm Chi bình phương).

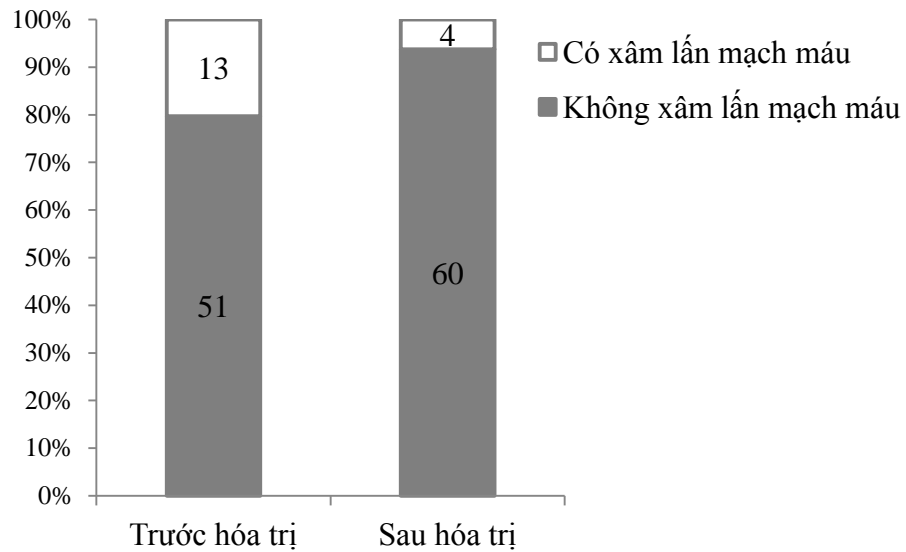
3.1.9.3. Xâm lấn lớp mỡ quanh thận



Biểu đồ 3.4. So sánh tỉ lệ bướu xâm lấn quanh thận trước và sau hóa trị

Tỉ lệ bướu xâm lấn quanh thận giảm từ 85,9% xuống 43,8% sau hóa trị. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ bướu xâm lấn quanh thận trước và sau hóa trị với $p = 0,07 > 0,05$ (phép kiểm Chi bình phương).

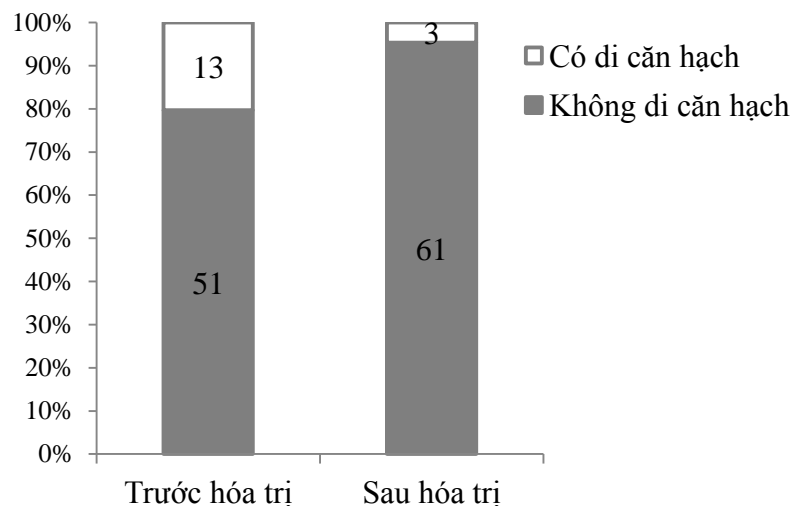
3.1.9.4. Xâm lấn mạch máu



Biểu đồ 3.5. So sánh tỉ lệ bướu xâm lấn mạch máu trước và sau hóa trị

Tỉ lệ bướu xâm lấn mạch máu giảm từ 20,3% xuống 6,3% sau hóa trị, trong đó tỉ lệ xâm lấn tĩnh mạch chủ dưới giảm từ 4,7% xuống 1,6%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ bướu xâm lấn mạch máu trước và sau hóa trị với $p = 0,001 < 0,05$ (kiểm định chính xác Fisher).

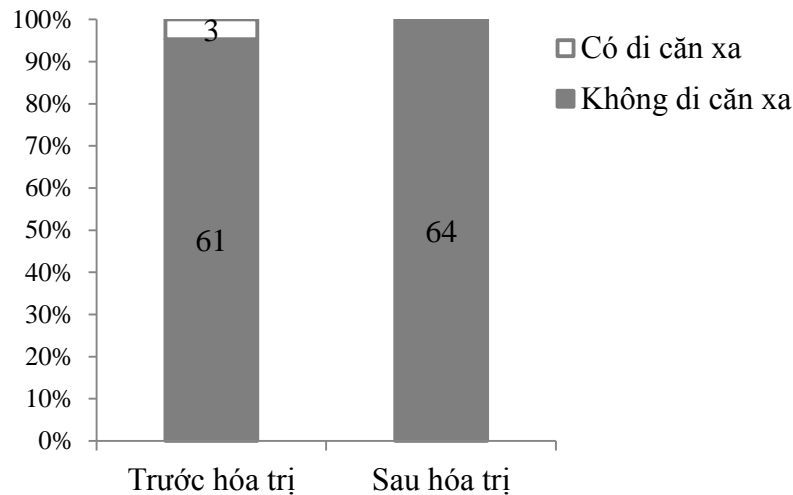
3.1.9.5. Di căn hạch rốn thận



Biểu đồ 3.6. So sánh tỉ lệ bướu di căn hạch rốn thận trước và sau hóa trị

Tỉ lệ bướu có di căn hạch giảm từ 20,3% xuống 4,7% sau hóa trị. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ bướu có di căn hạch vùng trước và sau hóa trị với $p = 0,1 > 0,05$ (kiểm định chính xác Fisher).

3.1.9.6. Di căn các cơ quan



Biểu đồ 3.7. So sánh tỉ lệ bướu di căn các cơ quan trước và sau hóa trị

Trong 3 trường hợp di căn phúc mạc, gan và phổi, sau hóa trị tổn thương di căn ở các cơ quan này đều biến mất.

3.1.9.7. Thể tích bướu

Bảng 3.16. So sánh thể tích bướu trước và sau hóa trị

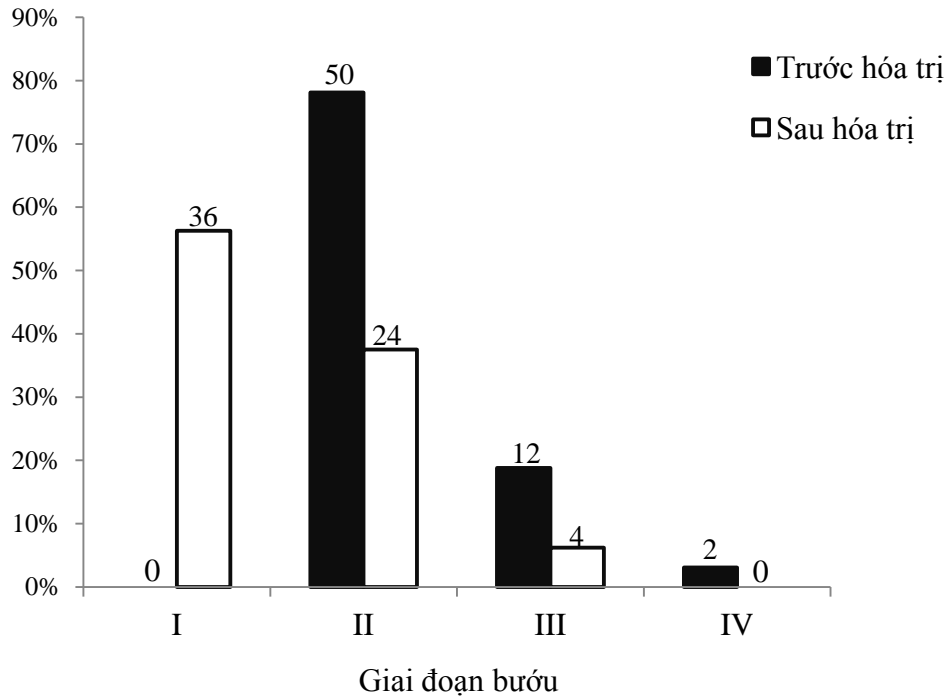
	Thể tích bướu (cm ³)			p
	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Nhỏ nhất - Lớn nhất	
Trước hóa trị	487,9	365,3	124,9 - 2757	< 0,001*
Sau hóa trị	206,8	135	58 - 837,2	

*Phép kiểm t bất cặp

Thể tích trung bình của bướu sau hóa trị là $206,8 \pm 135$ cm³ giảm so với trước hóa trị là $487,9 \pm 365,3$ cm³. Thể tích bướu nhỏ nhất và lớn nhất sau hóa trị là 58 cm³ và 837,2 cm³, giảm nhiều so với trước hóa trị là 124,9 cm³ và 2757 cm³.

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thể tích bướu trước và sau hóa trị với $p < 0,001$ (phép kiểm t bất cặp).

3.1.10. So sánh giai đoạn bướu trước và sau hóa trị ban đầu



Biểu đồ 3.8. Sự giảm giai đoạn bướu sau hóa trị so với trước hóa trị

Sau hóa trị có sự giảm giai đoạn bướu so với trước hóa trị:

36 trường hợp (56,3%) giảm xuống giai đoạn I.

Không có trường hợp nào ở giai đoạn IV.

Tỉ lệ bướu ở giai đoạn II và III trước hóa trị lần lượt là 78,1% và 18,8% giảm so với sau hóa trị lần lượt là 37,5% và 6,2%.

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự thay đổi tỉ lệ các giai đoạn bướu trước và sau hóa trị với $p = 0,002 < 0,05$ (phép kiểm Chi bình phương).

3.1.11. Liên quan giai đoạn bướu và sự thay đổi thể tích bướu

Bảng 3.17. Mối liên quan giữa giai đoạn bướu và thay đổi thể tích bướu

Giai đoạn bướu	Thể tích bướu (cm ³) [‡]			p
	Trước hóa trị	Sau hóa trị	Thay đổi	
II	375,7 (124,4)	185,5 (96,2)	190,2 (125,9)	0,006*
III	910,4 (609,6)	289,7 (219,5)	620,7 (634,1)	
IV	757,3 (800,6)	241,5 (239,7)	515,8 (560,9)	

[‡]Trung bình (Độ lệch chuẩn)

*Kiểm định Kruskal-Wallis

Các trường hợp ở giai đoạn II có thể tích trung bình trước hóa trị là $375,7 \pm 124,4 \text{ cm}^3$ so với sau hóa trị là $185,5 \pm 96,2 \text{ cm}^3$, giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (phép kiểm t bất cặp).

Các trường hợp ở giai đoạn III có thể tích trung bình trước hóa trị là $910,4 \pm 609,6 \text{ cm}^3$ so với sau hóa trị là $289,7 \pm 219,5 \text{ cm}^3$, giảm có ý nghĩa thống kê với $p = 0,002 < 0,05$ (kiểm định Wilcoxon).

Các trường hợp ở giai đoạn IV có thể tích trung bình trước hóa trị là $757,3 \pm 800,6 \text{ cm}^3$ so với sau hóa trị là $241,5 \pm 239,7 \text{ cm}^3$ nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,18 > 0,05$ (kiểm định Wilcoxon).

Thể tích trung bình giảm sau hóa trị của các trường hợp giai đoạn III, IV so với các trường hợp giai đoạn II lớn hơn có ý nghĩa thống kê với $p = 0,006 < 0,05$ (kiểm định Kruskal-Wallis).

3.1.12. Liên quan nhóm nguy cơ và sự thay đổi thể tích bướu

Bảng 3.18. Mối liên quan giữa nhóm nguy cơ và thay đổi thể tích bướu

Nguy cơ	Thể tích bướu (cm^3) [‡]			p
	Trước hóa trị	Sau hóa trị	Thay đổi	
Thấp	712,9 (369,5)	220,5 (108,9)	492,4 (335,4)	
Trung bình	464,6 (375,9)	207,1 (144,3)	257,5 (354,1)	0,19*
Cao	437,3 (260,1)	194,5 (109,9)	242,8 (249,9)	

[‡]Trung bình (Độ lệch chuẩn)

*Kiểm định Kruskal-Wallis

Các trường hợp nguy cơ thấp có thể tích trung bình trước hóa trị là $712,9 \pm 369,5 \text{ cm}^3$ so với sau hóa trị là $220,5 \pm 108,9 \text{ cm}^3$ giảm có ý nghĩa thống kê với $p = 0,008 < 0,05$ (phép kiểm t bất cặp).

Các trường hợp nguy cơ trung bình có thể tích trung bình trước hóa trị là $464,6 \pm 375,9 \text{ cm}^3$ so với sau hóa trị là $207,1 \pm 144,3 \text{ cm}^3$ giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (kiểm định Wilcoxon).

Các trường hợp nguy cơ cao có thể tích trung bình trước hóa trị là $437,3 \pm 260,1 \text{ cm}^3$ so với sau hóa trị là $194,5 \pm 109,9 \text{ cm}^3$ giảm có ý nghĩa thống kê với $p = 0,02 < 0,05$ (kiểm định Wilcoxon).

Thể tích trung bình giảm sau hóa trị của các trường hợp nguy cơ thấp lớn hơn của các trường hợp nguy cơ trung bình và cao, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,19 > 0,05$ (kiểm định Kruskal-Wallis).

3.1.13. Mức độ đáp ứng hóa trị của bướu

Bảng 3.19. Đánh giá mức độ đáp ứng hóa trị trước phẫu thuật của bướu

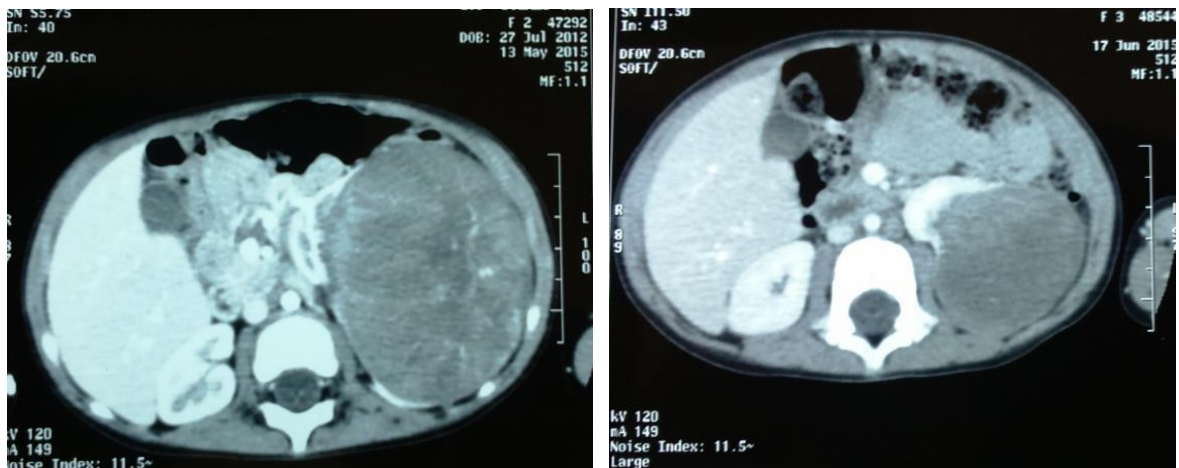
Mức độ đáp ứng	Số trường hợp	%
Tốt	41	64,1
Trung bình	16	25
Kém	7	10,9
Tổng	64	100

Chỉ có 7 trường hợp (10,9%) kém đáp ứng với hóa trị, trong đó có 2 trường hợp (3,1%) có thể tích bướu sau hóa trị tăng so với trước hóa trị.

Tỉ lệ đáp ứng với hóa trị là $57/64 = 89,1\%$. Các trường hợp đáp ứng tốt với hóa trị chiếm 64,1%.

Một số hình ảnh chụp cắt lớp vi tính trước và sau đợt hóa trị trước phẫu thuật:

Bướu Wilms trái đáp ứng tốt với hóa trị, thể tích bướu giảm trên 50% sau hóa trị.



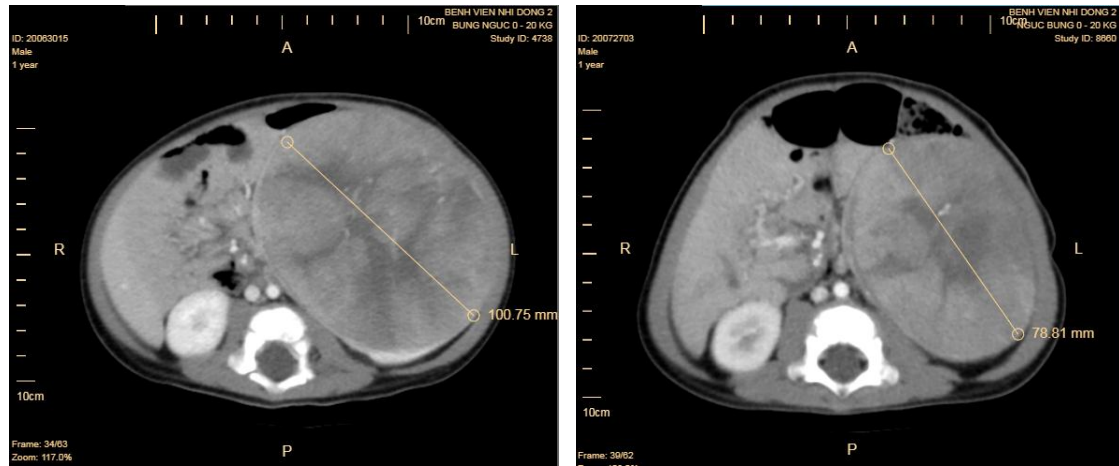
Trước hóa trị

Sau hóa trị

Hình 3.33. Bướu Wilms trái đáp ứng tốt với hóa trị

“Nguồn: Dương Ngọc Bảo T., nữ, 3t, SHS 15085688”

Bướu Wilms trái kém đáp ứng hóa trị, thể tích bướu giảm dưới 10% sau hóa trị.



Trước hóa trị

Sau hóa trị

Hình 3.34. Bướu Wilms trái kém đáp ứng với hóa trị

“Nguồn: Nguyễn Thanh P., nam, 1t, SHS 14032174”

3.1.14. So sánh thể tích trung bình ban đầu giữa các mức độ đáp ứng

Bảng 3.20. So sánh thể tích trung bình ban đầu giữa các mức độ đáp ứng

Mức độ đáp ứng	Thể tích ban đầu (cm ³)		p
	Trung bình	Độ lệch chuẩn	
Tốt	550,1	428	
Trung bình	368,1	143,2	0,19**
Kém	397,2	232,7	

** Phép kiểm ANOVA

Thể tích trung bình ban đầu của các trường hợp đáp ứng hóa trị tốt là $550,1 \pm 428$ cm³ lớn hơn thể tích trung bình ban đầu của các trường hợp đáp ứng trung bình và kém là $368,1 \pm 143,2$ cm³ và $397,2 \pm 232,7$ cm³. Các trường hợp có thể tích ban đầu lớn đáp ứng hóa trị tốt hơn các trường hợp có thể tích ban đầu nhỏ.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thể tích trung bình ban đầu giữa 3 mức độ đáp ứng hóa trị với $p = 0,19 > 0,05$ (phép kiểm ANOVA).

3.1.15. Liên quan giai đoạn bấu và mức độ đáp ứng hóa trị của bấu

Bảng 3.21. Mối liên quan giữa giai đoạn bấu và mức độ đáp ứng hóa trị

Giai đoạn bấu	Mức độ đáp ứng			p
	Tốt	Trung bình	Kém	
II	29 (58%)	15 (30%)	6 (12%)	0,39*
III	10 (83,4%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	
IV	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	

*Phép kiểm Chi bình phương

Tỉ lệ đáp ứng hóa trị của các trường hợp giai đoạn II, III và IV lần lượt là 88%, 91,7% và 100%. Trong 7 trường hợp đáp ứng hóa trị kém, có 6 trường hợp ở giai đoạn II. Các trường hợp ở giai đoạn III, IV đáp ứng hóa trị tốt hơn các trường hợp ở giai đoạn II.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức độ đáp ứng hóa trị giữa các giai đoạn bấu với $p = 0,39 > 0,05$ (phép kiểm Chi bình phương).

3.1.16. Liên quan nhóm nguy cơ và mức độ đáp ứng hóa trị của bấu

Bảng 3.22. Mối liên quan giữa nhóm nguy cơ và mức độ đáp ứng hóa trị

Nguy cơ	Mức độ đáp ứng			p
	Tốt	Trung bình	Kém	
Thấp	4 (57,1%)	3 (42,9%)	0 (0%)	0,48*
Trung bình	31 (64,6%)	12 (25%)	5 (10,4%)	
Cao	6 (66,7%)	1 (11,1%)	2 (22,2%)	

*Phép kiểm Chi bình phương

Tỉ lệ đáp ứng hóa trị của trường hợp nguy cơ thấp, trung bình và cao lần lượt là 100%, 89,6% và 77,8%. Các trường hợp nguy cơ thấp đáp ứng hóa trị tốt hơn các trường hợp nguy cơ trung bình và cao.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức độ đáp ứng với hóa trị giữa các nhóm nguy cơ với $p = 0,48 > 0,05$ (phép kiểm Chi bình phương).

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

Trong 64 trường hợp bướu Wilms giai đoạn II - IV được điều trị theo chiến lược hóa - phẫu, có 60 trường hợp được theo dõi đến khi kết thúc nghiên cứu chiếm tỉ lệ 93,7% và 4 trường hợp không tái khám định kỳ đầy đủ sau phẫu thuật chiếm tỉ lệ 6,3%. Thời gian theo dõi từ khi bắt đầu hóa trị trước phẫu thuật đến khi có xảy ra 1 sự kiện nghiên cứu hoặc kết thúc nghiên cứu trung bình là $46,9 \pm 14,6$ tháng, ngắn nhất là 9 tháng và dài nhất là 72 tháng.

3.2.1. Tỉ lệ tái phát

Trong 60 trường hợp được điều trị đầy đủ theo chiến lược hóa - phẫu, có 4 trường hợp tái phát. Tỉ lệ tái phát là 6,7%. 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 tái phát tại vị trí thận mang bướu đã cắt, không có trường hợp nào tái phát tại nơi di căn và được điều trị theo phác đồ tái phát. Trong quá trình hóa trị, 3 trường hợp tử vong do không đáp ứng và 1 trường hợp còn sống đến kết thúc nghiên cứu.

3.2.2. Tỉ lệ tử vong

Trong 60 trường hợp được điều trị đầy đủ theo chiến lược hóa - phẫu, có 4 trường hợp tử vong. Tỉ 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. Đặc điểm các trường hợp tử vong

Bảng 3.23. Đặc điểm các trường hợp tử vong

Đặc điểm	TH 1	TH 2	TH 3	TH 4
Giới	Nam	Nữ	Nữ	Nữ
Tuổi (tháng)	16	46	8	8
Thể tích bướu trước hóa trị (cm ³)	880	2757	125	352

TH: Trường hợp

Đặc điểm	TH 1	TH 2	TH 3	TH 4
Thể tích bướu sau hóa trị (cm ³)	837	310	238	359
Mức độ đáp ứng hóa trị	Kém	Tốt	Kém	Kém
Giai đoạn bướu	III	III	II	II
Mô bệnh học	Biểu mô	Hỗn hợp	Nguyên bào	Nguyên bào
Nhóm nguy cơ	Trung bình	Trung bình	Cao	Cao
Vỡ bướu lúc chẩn đoán hoặc lúc mổ	Có	Có	Không	Không
Tái phát	Có	Có	Có	Không
Nguyên nhân tử vong	Không đáp ứng điều trị tái phát	Không đáp ứng điều trị tái phát	Không đáp ứng điều trị tái phát	Biến chứng hóa trị sau phẫu thuật

TH: Trường hợp

Các trường hợp tử vong được ghi nhận ở giai đoạn III hoặc có nguy cơ cao. 3 trường hợp tái phát sau phẫu thuật bị tử vong do không đáp ứng với phác đồ điều trị tái phát. 1 trường hợp tử vong do biến chứng của hóa trị sau phẫu thuật.

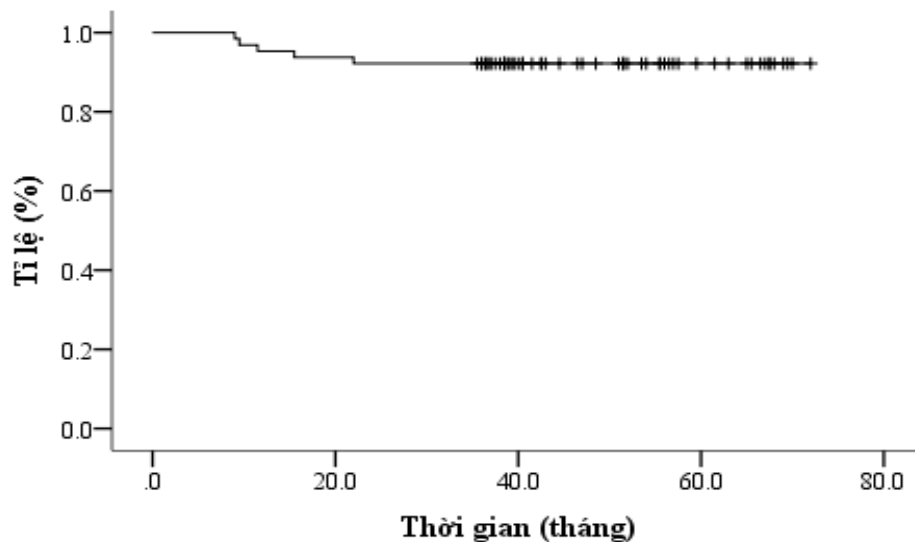
3.2.4. Tỷ lệ sống còn không sự kiện

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. Tỷ lệ sống còn không sự kiện được phân tích theo phương pháp Kaplan - Meier.

Bảng 3.24. Tỷ lệ sống còn không sự kiện theo thời gian

Thời gian	Số trường hợp có sự kiện	Sống còn không sự kiện	
		Tỷ lệ (%)	Sai số chuẩn
1 năm	3	95,3	2,6
2 năm	2	92,2	3,4
3 năm	0	92,2	3,4
4 năm	0	92,2	3,4
5 năm	0	92,2	3,4
6 năm	0	92,2	3,4

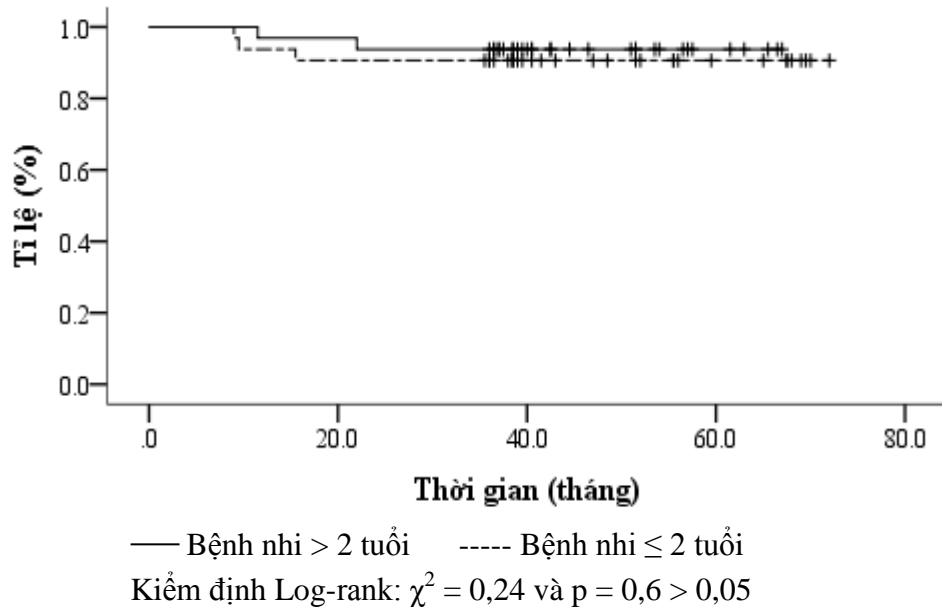
Tại thời điểm 1 năm có 3 trường hợp xảy ra sự kiện và tỉ lệ còn sống tích lũy là 95,3%. Tại thời điểm 2 năm có thêm 2 trường hợp xảy ra sự kiện và tỉ lệ còn sống tích lũy là 92,2%. Tại thời điểm 3 năm không có thêm trường hợp xảy ra sự kiện và tỉ lệ còn sống tích lũy là 92,2%. Tại thời điểm 4 năm không có thêm trường hợp xảy ra sự kiện và tỉ lệ còn sống tích lũy là 92,2%.

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

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%.

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

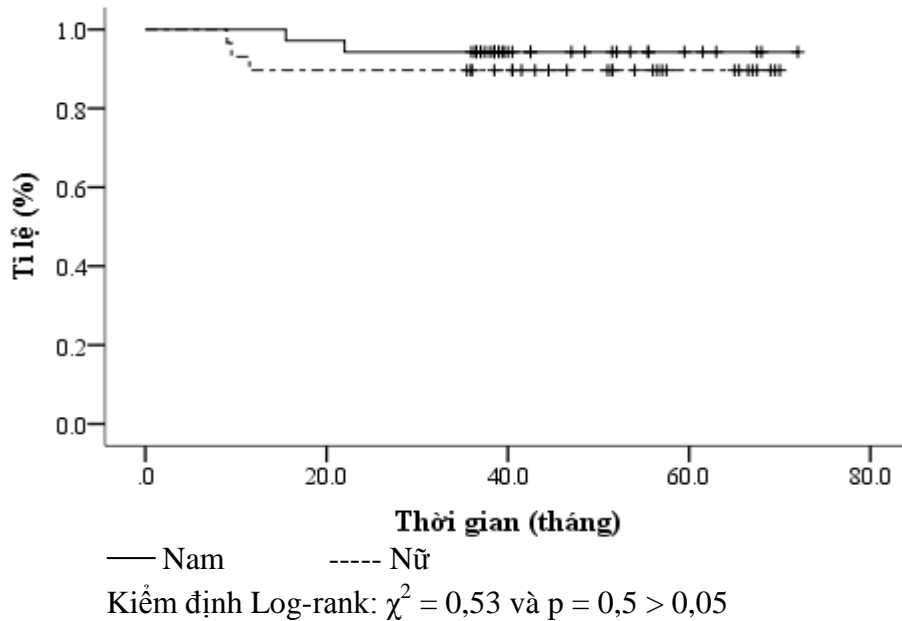
3.2.5.1. Sống còn không sự kiện theo tuổi



Biểu đồ 3.10. Sống còn không sự kiện theo tuổi

Biểu đồ Kaplan - Meier cho thấy tại thời điểm 4 năm, tỉ lệ còn sống không sự kiện của nhóm bệnh nhi > 2 tuổi là 93,8% và nhóm bệnh nhi ≤ 2 tuổi là 90,6%. Như vậy, nhóm bệnh nhi > 2 tuổi có thời gian sống còn không sự kiện dài hơn nhóm bệnh nhi ≤ 2 tuổi nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,6 > 0,05$ (kiểm định Log-rank).

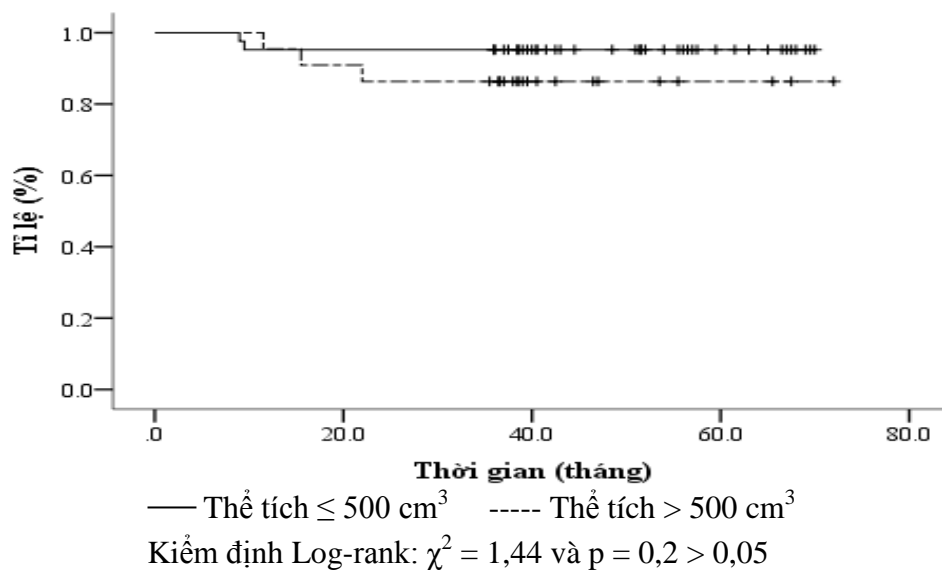
3.2.5.2. Sống còn không sự kiện theo giới



Biểu đồ 3.11. Sống còn không sự kiện theo giới

Biểu đồ Kaplan - Meier cho thấy tại thời điểm 4 năm, tỉ lệ còn sống không sự kiện của nhóm bệnh nhi nam là 94,3% và nhóm bệnh nhi nữ là 89,7%. Như vậy, nhóm nam có thời gian sống còn không sự kiện dài hơn nhóm nữ nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,5 > 0,05$ (kiểm định Log-rank).

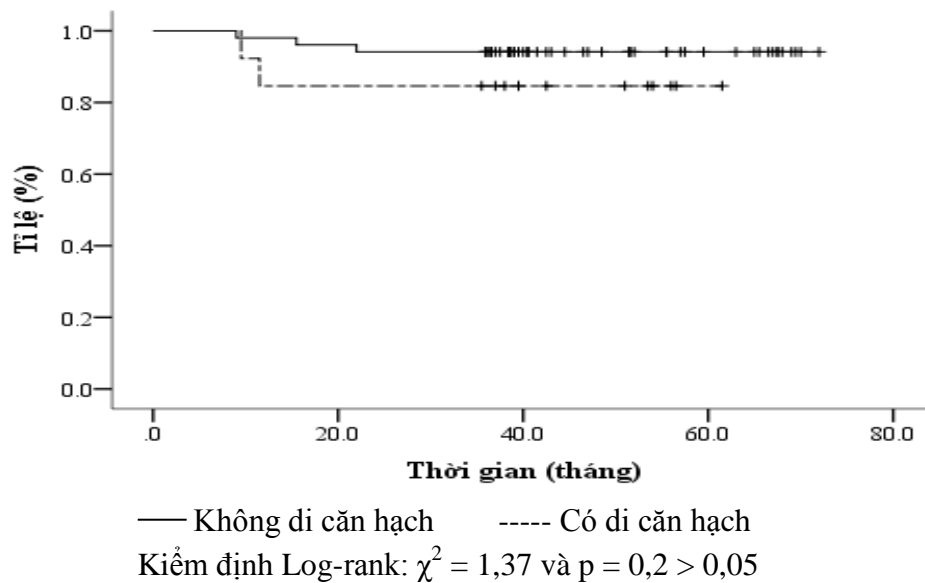
3.2.5.3. Sống còn không sự kiện theo thể tích bướu ban đầu



Biểu đồ 3.12. Sống còn không sự kiện theo thể tích bướu ban đầu

Biểu đồ Kaplan - Meier cho thấy tại thời điểm 4 năm, tỉ lệ còn sống không sự kiện của nhóm thể tích $\leq 500 \text{ cm}^3$ là 95,2% và nhóm thể tích $> 500 \text{ cm}^3$ là 86,4%. Như vậy, nhóm thể tích $\leq 500 \text{ cm}^3$ có thời gian sống còn không sự kiện dài hơn nhóm thể tích $> 500 \text{ cm}^3$ nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,2 > 0,05$ (kiểm định Log-rank).

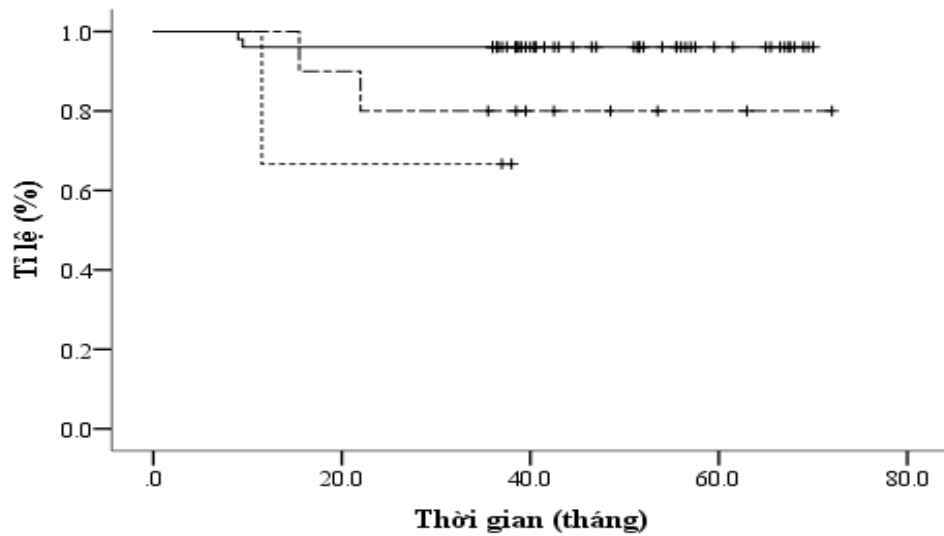
3.2.5.4. Sống còn không sự kiện theo di căn hạch rốn thận



Biểu đồ 3.13. Sống còn không sự kiện theo di căn hạch rốn thận

Biểu đồ Kaplan - Meier cho thấy tại thời điểm 4 năm, tỉ lệ còn sống không sự kiện của nhóm không di căn hạch là 94,1% và nhóm có di căn hạch là 84,6%. Như vậy, nhóm không di căn hạch có thời gian sống còn không sự kiện dài hơn nhóm có di căn hạch nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,2 > 0,05$ (kiểm định Log-rank).

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

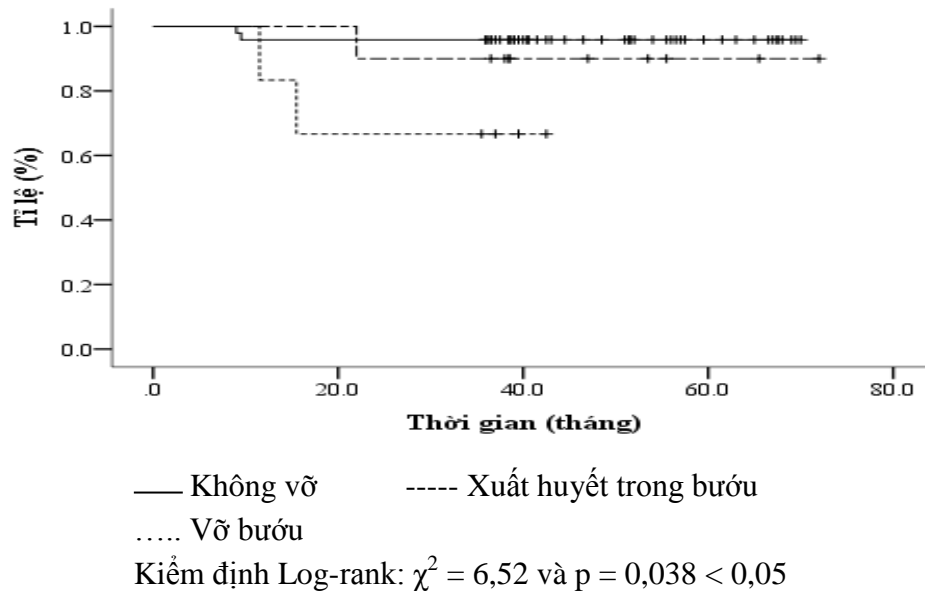


— Không xâm lấn - - - - Xâm lấn tĩnh mạch thận
 Xâm lấn tĩnh mạch chủ dưới
 Kiểm định Log-rank: $\chi^2 = 5,85$ và $p = 0,054 > 0,05$

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

Biểu đồ Kaplan - Meier cho thấy tại thời điểm 4 năm, tỉ lệ còn sống không sự kiện của nhóm không xâm lấn mạch máu là 96,1%, nhóm xâm lấn tĩnh mạch thận là 80% và nhóm xâm lấn tĩnh mạch chủ dưới là 66,7%. Như vậy, các nhóm không xâm lấn mạch máu và xâm lấn tĩnh mạch thận có thời gian sống còn không sự kiện dài hơn nhóm xâm lấn tĩnh mạch chủ dưới nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,054 > 0,05$ (kiểm định Log-rank).

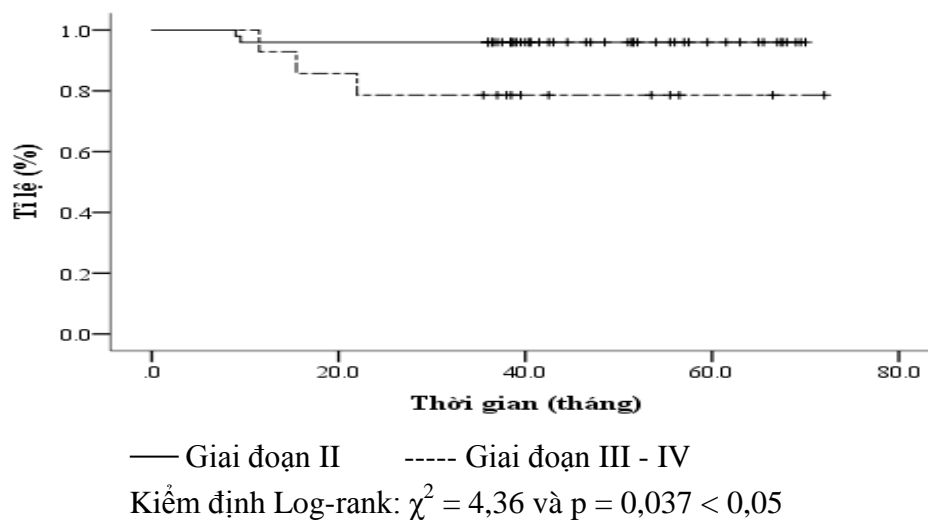
3.2.5.6. Sống còn không sự kiện theo tình trạng vỡ bướu



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

Biểu đồ Kaplan - Meier cho thấy tại thời điểm 4 năm, tỉ lệ còn sống không sự kiện của nhóm không vỡ là 95,8%, nhóm xuất huyết trong bướu là 90% và nhóm vỡ bướu có đáp ứng với điều trị bảo tồn là 66,7%. Như vậy, các nhóm không vỡ và xuất huyết trong bướu có thời gian sống còn không sự kiện dài hơn nhóm vỡ bướu có đáp ứng với điều trị bảo tồn và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,038 < 0,05$ (kiểm định Log-rank).

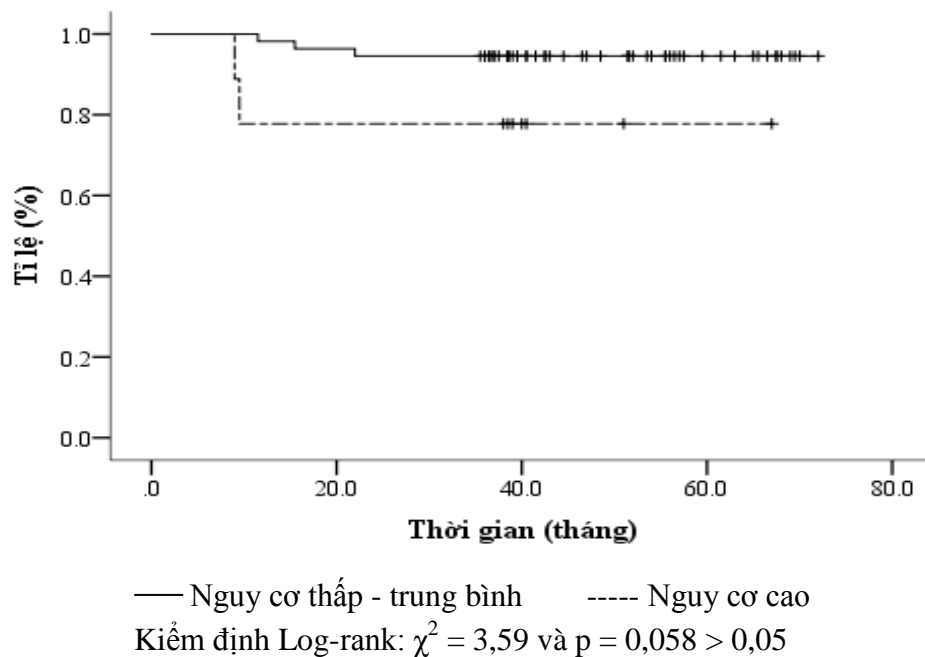
3.2.5.7. Sống còn không sự kiện theo giai đoạn bệnh



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

Biểu đồ Kaplan - Meier cho thấy tại thời điểm 4 năm, tỉ lệ còn sống không sự kiện của nhóm giai đoạn II là 96% và nhóm giai đoạn III - IV là 78,6%. Như vậy, nhóm giai đoạn II có thời gian sống còn không sự kiện dài hơn nhóm giai đoạn III - IV và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,037 < 0,05$ (kiểm định Log-rank).

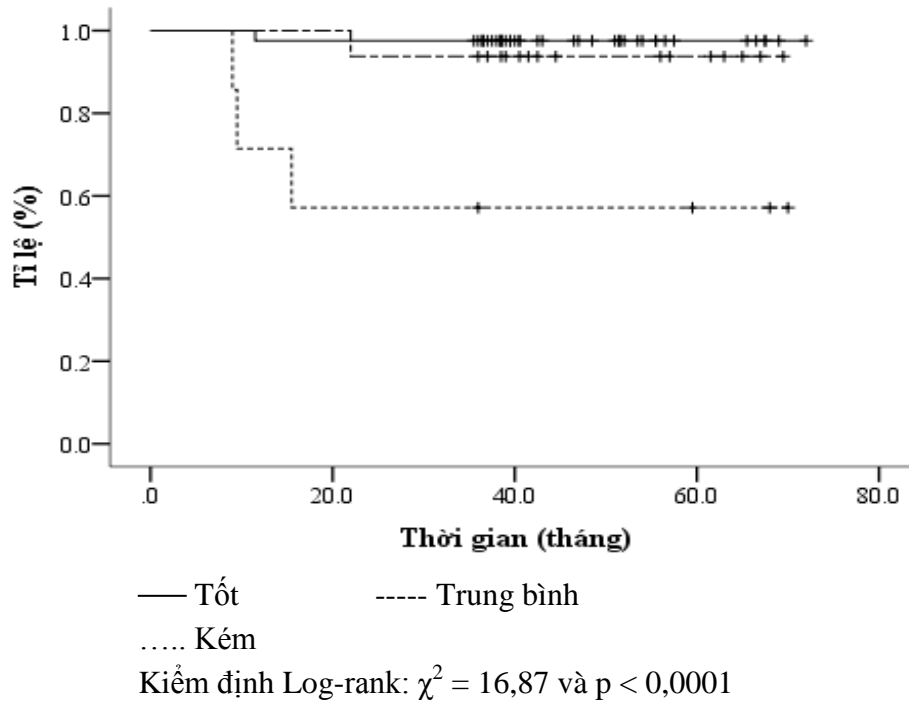
3.2.5.8. Sống còn không sự kiện theo nhóm nguy cơ



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

Biểu đồ Kaplan - Meier cho thấy tại thời điểm 4 năm, tỉ lệ còn sống không sự kiện của nhóm nguy cơ thấp - trung bình là 94,5% và nhóm nguy cơ cao là 77,8%. Như vậy, nhóm nguy cơ thấp - trung bình có thời gian sống còn không sự kiện dài hơn nhóm nguy cơ cao nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,058 > 0,05$ (kiểm định Log-rank).

3.2.5.9. 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

Biểu đồ Kaplan - Meier cho thấy tại thời điểm 4 năm, tỉ lệ còn sống không sự kiện của các nhóm đáp ứng hóa trị tốt, trung bình và kém là 97,6%, 93,8% và 57,1%. Như vậy, các nhóm đáp ứng hóa trị tốt và trung bình có thời gian sống còn không sự kiện dài hơn nhóm đáp ứng hóa trị kém và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$ (kiểm định Log-rank).

3.2.5.10. Phân tích hồi qui đa biến các yếu tố liên quan kết quả điều trị

Sau khi phân tích đơn biến bằng kiểm định Log-rank, có 5 yếu tố có sự khác biệt về thời gian sống còn không sự kiện giữa các nhóm có hoặc gần có ý nghĩa thống kê là xâm lấn mạch máu ($p = 0,054$), tình trạng vỡ bứơc có đáp ứng với điều trị bảo tồn ($p = 0,038$), giai đoạn bệnh ($p = 0,037$), nhóm nguy cơ ($p = 0,058$) và mức độ đáp ứng hóa trị ($p < 0,0001$). Để hiệu chỉnh các yếu tố nhiễu hoặc các hiệp biến, chúng tôi tiến hành phân tích đa biến các yếu tố này bằng mô hình hồi qui Cox.

Bảng 3.25. Phân tích hồi qui đa biến các yếu tố liên quan kết quả điều trị

Yếu tố	HR*	Khoảng tin cậy 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

*Tỉ số nguy cơ Hazard Risk

**Kiểm định hồi qui Cox

Phân tích đa biến bằng mô hình hồi qui Cox cho thấy chỉ còn 2 yếu tố có sự khác biệt về thời gian sống còn không sự kiện giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$ như sau:

Bệnh nhi bướu Wilms nguy cơ cao sẽ có nguy cơ tái phát hoặc tử vong cao gấp 17,3 lần so với bệnh nhi bướu Wilms nguy cơ thấp và trung bình.

Bệnh nhi bướu Wilms đáp ứng hóa trị kém sẽ có nguy cơ tái phát hoặc tử vong cao gấp 12,7 lần so với bệnh nhi bướu Wilms đáp ứng hóa trị tốt và trung bình.

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

Có 10 biến chứng phẫu thuật xảy ra ở 4/64 trường hợp: 6,3% trường hợp có ít nhất một biến chứng.

Các tai biến phẫu thuật được ghi nhận là chảy máu phải truyền máu (3,1%), tổn thương tĩnh mạch chủ dưới (3,1%), rách cơ hoành trái do bấu dính sát vào vòm hoành (1,6%), bấu vỡ trong khi phẫu thuật (1,6%).

3.3.2. 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
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

Các tác dụng ngoại ý của hóa trị trước và sau phẫu thuật ở các bệnh nhi trong nhóm nghiên cứu thường gặp 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.

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.

3.3.3. Các tác dụng ngoại ý của xạ trị

Bảng 3.28. Các tác dụng ngoại ý của xạ trị

Tác dụng ngoại ý	Số trường hợp (n = 9)	%
Viêm da	4	44,4
Viêm loét miệng	3	33,3
Táo bón	2	22,2
Tăng men gan	2	22,2

Trong quá trình hóa trị sau phẫu thuật, có 9 trường hợp (14,1%) ở giai đoạn III có nguy cơ trung bình và cao được xạ trị tăng cường cho hóa trị. Các tác dụng ngoại ý của xạ trị ở các bệnh nhi này thường gặp là viêm da, loét miệng... Tất cả tác dụng ngoại ý này đều hồi phục sau điều trị hỗ trợ và không có trường hợp nào bị biến chứng nặng do xạ trị.

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhi nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm dịch tễ

4.1.1.1. Tuổi

Tuổi phát hiện bệnh là một trong những yếu tố quan trọng trong chẩn đoán phân biệt bướu Wilms với các loại bướu thận khác ở trẻ em, vì bướu thận ở trẻ dưới 6 tháng tuổi và trên 12 tuổi thường không phải là bướu Wilms [79].

Theo Breslow và cộng sự, bướu Wilms thường gặp ở nhóm bệnh nhi 2 - 5 tuổi chiếm 75%, hiếm gặp ở các nhóm bệnh nhi dưới 6 tháng tuổi và trên 10 tuổi chiếm 1% [21]. Theo Miniati và cộng sự, tuổi chẩn đoán bướu Wilms trung bình là 3,5 năm và trên 80% bướu Wilms được chẩn đoán trước 5 tuổi [79]. Các nghiên cứu của Graf [54] và Taskinen [117] cũng cho thấy tuổi tại thời điểm chẩn đoán của bướu Wilms trung bình là 4,2 năm và 3,1 năm.

Theo Nguyễn Hữu Dũng, tuổi chẩn đoán bướu Wilms trung bình là 39,1 tháng và tỉ lệ bướu Wilms ở trẻ dưới 5 tuổi là 73,7% [3]. Theo Trần Tấn Quang, tuổi phát hiện bướu Wilms trung bình là 35,2 tháng, trẻ dưới 5 tuổi chiếm 90%, trong đó trẻ dưới 1 tuổi chiếm nhiều nhất 33,8% [10]. Theo Trần Đức Hậu, tuổi trung bình lúc chẩn đoán bướu Wilms là 34,9 tháng, thường gặp nhất là nhóm từ 6 tháng tuổi đến 5 tuổi với tỉ lệ là 85,4%, rất hiếm gặp ở các nhóm dưới 6 tháng tuổi và trên 10 tuổi với tỉ lệ là 2,1% [4].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tuổi phát hiện bướu Wilms trung bình là 28,9 tháng, nhỏ nhất là 1,5 tháng và lớn nhất là 10 tuổi. Nhóm bệnh nhi từ 6 tháng tuổi đến 5 tuổi chiếm nhiều nhất với tỉ lệ 85,7%. Các nhóm bệnh nhi dưới 6 tháng tuổi và trên 5 tuổi ít gặp, với tỉ lệ là 7,8% và 4,7%. Tuổi phát hiện bướu Wilms trung bình của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu trên có thể do mẫu nghiên cứu của chúng tôi khu trú các trường hợp giai đoạn II - IV. Tuy nhiên, tỉ lệ bướu phân bố ở các nhóm tuổi của chúng tôi tương tự như các nghiên cứu trên, thường gặp nhiều nhất là nhóm từ 6 tháng tuổi đến 5 tuổi.

4.1.1.2. Giới

Tỉ lệ bướu Wilms phân bố ở nam và nữ tuy không khác biệt nhưng vẫn có sự chênh lệch và thay đổi tùy theo chủng tộc. Ở Bắc Mỹ và Châu Âu, tỉ lệ mắc bệnh ở nữ cao hơn so với nam. Ngược lại, ở Châu Á, tỉ lệ mắc bệnh ở nam cao hơn so với nữ [20].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ mắc bệnh ở nam là 54,7% cao hơn so với nữ là 45,3%, tỉ lệ nam so với nữ là 1,2 : 1. Kết quả của chúng tôi khác với kết quả của các tác giả nước ngoài, nhưng tương tự với kết quả của các tác giả trong nước (Bảng 4.29).

Bảng 4.29. So sánh tỉ lệ giới giữa các nghiên cứu

Nghiên cứu	Số trường hợp	Tỉ lệ nam so với nữ
Breslow [21]	75	0,82 : 1
Niedzielski [88]	64	0,94 : 1
Taskinen [117]	64	0,83 : 1
Graf [54]	594	0,84 : 1
Nguyễn Hữu Dũng [3]	38	1,38 : 1
Trần Tấn Quang [10]	80	1,28 : 1
Trần Đức Hậu [4]	60	1,07 : 1
Chúng tôi	64	1,20 : 1

4.1.1.3. Tiền căn gia đình và các dị tật bẩm sinh phối hợp

Theo Ruteshouser và cộng sự, chỉ có khoảng 2% bệnh nhi bướu Wilms có người thân trong gia đình mắc bướu Wilms và nguy cơ mắc bệnh của trẻ có anh chị em ruột bị bướu Wilms là 1%, có cha mẹ bị bướu Wilms là 2% [103].

Nghiên cứu của Dumoucel và cộng sự cho thấy có khoảng 10% trường hợp bướu Wilms phối hợp các dị tật bẩm sinh và hội chứng di truyền liên quan, bao gồm tật không móng mắt (0,8%), miệng niệu đạo thấp (2,3%), tật phì đại nửa người (3,3%), tinh hoàn ẩn (3,3%), hội chứng Beckwith-Wiedemann (3,7%), hội chứng WAGR (5%), hội chứng Denys-Drash (8%) [37].

Nghiên cứu của chúng tôi không phát hiện trường hợp nào có người thân trong gia đình bị bướu Wilms, có 3 trường hợp (4,7%) có dị tật bẩm sinh và hội chứng di truyền phối hợp bao gồm 1 trường hợp (1,6%) hội chứng tăng sinh sợi thần kinh, 1 trường hợp (1,6%) hội chứng WAGR và 1 trường hợp (1,6%) hội chứng Beckwith-Wiedemann. Nghiên cứu của các tác giả trong nước cũng ghi nhận không có trường hợp nào có người thân trong gia đình bị bướu Wilms hay có biểu hiện lâm sàng của các hội chứng di truyền liên quan [3], [10]. Tỷ lệ phát hiện các dị tật bẩm sinh và hội chứng di truyền phối hợp trong nghiên cứu này tương tự các nghiên cứu trong nước nhưng thấp hơn y văn thế giới, có thể do số liệu của chúng tôi cũng như các tác giả trong nước còn ít nên không đủ khảo sát về di truyền học của bướu Wilms.

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khối bướu bụng là triệu chứng thường gặp nhất chiếm tỷ lệ 84,4% và đây cũng là lý do đa số cha mẹ bệnh nhi đưa trẻ đi khám (78,1%). Các triệu chứng khác có thể gặp là tiểu máu vi thể chiếm 32,8%, tăng huyết áp chiếm 14,1%, sốt chiếm 9,4%.

Theo Graf và cộng sự, các triệu chứng lâm sàng của bướu Wilms là khối bướu vùng bụng chiếm 80%, tiểu máu chiếm 15 - 20%, tăng huyết áp chiếm 10%, sốt chiếm 10% [52].

Nghiên cứu của Nguyễn Hữu Dũng ghi nhận 65,8% có khối bướu bụng, 22,8% tiểu máu, 21,1% tăng huyết áp, 15,8% sốt [3]. Nghiên cứu của Trần Tấn Quang ghi nhận 82,5% có khối bướu bụng, 16,3% tiểu máu, 12,5% sốt [10]. Nghiên cứu của Trần Đức Hậu ghi nhận 85% có khối bướu bụng, 25% tiểu máu, 18,3% tăng huyết áp [4].

Như vậy kết quả của chúng tôi cũng như của các tác giả khác đều ghi nhận các triệu chứng lâm sàng của bướu Wilms thường gặp nhất là khối bướu bụng và tiểu máu.

4.1.3. Đặc điểm chẩn đoán hình ảnh trước hóa trị

4.1.3.1. Vị trí bướu

Theo y văn thế giới, bướu Wilms có thể gặp một bên hay cả hai bên thận, đa số là tổn thương ở một bên thận với tỉ lệ ở thận phải và thận trái không khác biệt nhau, hiếm gặp ở hai bên thận và ngoài thận [20]. Nghiên cứu của Graf và cộng sự khảo sát trên 594 trường hợp bướu Wilms cho thấy bên phải chiếm 48%, bên trái chiếm 47% và 2 bên chiếm 5% [54].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bướu Wilms bên phải chiếm 53,1% cao hơn so với bên trái chiếm 46,9%, tỉ lệ bướu thận phải so với thận trái là 1,13 : 1. Kết quả này phù hợp với kết quả của các tác giả trong nước. Nghiên cứu của Nguyễn Hữu Dũng ghi nhận tỉ lệ bướu thận phải so với thận trái là 1,11 : 1 [3]. Nghiên cứu của Trần Tấn Quang ghi nhận tỉ lệ bướu thận phải so với thận trái là 1,08 : 1 [10]. Nghiên cứu của Trần Đức Hậu ghi nhận tỉ lệ bướu thận phải so với thận trái là 1,32 : 1 [4]. Như vậy, kết quả của các nghiên cứu trong nước đều ghi nhận tổn thương thận phải nhiều hơn thận trái. Điều này khác biệt so với các nghiên cứu trên thế giới, có thể do số liệu của các nghiên cứu trong nước nhỏ. Ngoài ra, mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn loại trừ các trường hợp bướu Wilms ở một bên thận nhưng khu trú trong thận (giai đoạn I), hai bên thận (giai đoạn V) và ngoài thận.

4.1.3.2. Mức độ xâm lấn và di căn của bướu

Theo các nghiên cứu trên thế giới, bướu Wilms chủ yếu phát triển tại chỗ, kích thước lớn dần và tạo hiệu ứng khối đẩy lệch các cơ quan, mạch máu xung quanh chứ không bao bọc. Vì vậy rất khó phát hiện ở giai đoạn sớm khi bướu còn khu trú trong nhu mô thận, mà đa số được phát hiện ở giai đoạn trễ khi sờ thấy khối u bụng tức là bướu đã xâm lấn ra ngoài vỏ bao thận và trễ hơn là bướu xâm lấn tĩnh mạch thận, tĩnh mạch chủ dưới, di căn hạch rốn thận, di căn xa [42], [54], [130]. Theo Vujanic và cộng sự, mức độ xâm lấn của bướu thường gặp nhất là xâm lấn vỏ bao thận và lớp mỡ quanh thận với tỉ lệ 68 - 87% [127]. Theo McMahon và cộng sự, tỉ lệ bướu Wilms xâm lấn tĩnh mạch thận là 20 - 35%, tĩnh mạch chủ dưới là 4 - 10% [76]. Theo Zhuge và cộng sự, tỉ lệ di căn các hạch rốn thận và dọc động - tĩnh

mạch chủ dưới là 15 - 20% [135]. Theo Breslow và cộng sự, tỉ lệ di căn xa là 10 - 12%, trong đó 85% di căn phổi [20].

Nghiên cứu của Trần Tấn Quang cho thấy bướu Wilms xâm lấn vỏ bao thận và sau phúc mạc chiếm 71,4%, xâm lấn mạch máu thận chiếm 14,3%, di căn hạch rốn thận chiếm 8,6% và di căn xa chiếm 6,3% [10].

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 85,9% xâm lấn vỏ bao thận và lớp mỡ quanh thận, 15,6% xâm lấn tĩnh mạch thận, 4,7% xâm lấn tĩnh mạch chủ dưới, 20,3% di căn hạch rốn thận và 4,7% di căn xa. Kết quả này phù hợp với kết quả của các tác giả trong nước và nước ngoài. Tuy nhiên, tỉ lệ di căn xa của chúng tôi và của Trần Tấn Quang thấp hơn của Breslow, có lẽ là do Breslow khảo sát trên số lượng lớn bệnh nhi với $N = 1.991$.

4.1.3.3. Tình trạng vỡ bướu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tại thời điểm chẩn đoán có 15,6% xuất huyết trong bướu, 6,3% vỡ sau phúc mạc và 3,1% vỡ trong phúc mạc. Các trường hợp vỡ bướu đều đáp ứng với điều trị bảo tồn. Tỉ lệ vỡ bướu của chúng tôi khá cao phản ánh tình trạng phát hiện bệnh trễ trong nhóm nghiên cứu. Theo Green và cộng sự, các trường hợp bướu Wilms vỡ trước phẫu thuật có nguy cơ tái phát tại chỗ cao và nguyên nhân vỡ bướu thường do được phát hiện trễ nên thể tích bướu lớn làm tăng nguy cơ vỡ [56]. Nghiên cứu của Zhang và cộng sự cũng cho thấy tỉ lệ tái phát và di căn của nhóm bướu Wilms vỡ là 24,4%, cao hơn so với nhóm không vỡ là 7,3% ($p = 0,031$) [134].

Tuy nhiên, các trường hợp vỡ bướu của chúng tôi đều đáp ứng với điều trị bảo tồn và hóa trị trước phẫu thuật theo phác đồ di căn tương tự như nghiên cứu của Rutigliano và cộng sự với báo cáo hiệu quả điều trị bướu Wilms vỡ tại thời điểm chẩn đoán khi sử dụng phác đồ với các hóa chất mới [104].

4.1.3.4. Thể tích bướu

Theo y văn, thể tích bướu Wilms trung bình trước khi hóa trị của tác giả Reinhard là 353 cm^3 [100], của tác giả Irtan là $374,5 \text{ cm}^3$ [64], của tác giả Trần Đức Hậu là $318,8 \text{ cm}^3$ [5].

Thể tích trung bình của bướu Wilms thời điểm chẩn đoán trong nghiên cứu của chúng tôi là $487,9 \pm 365,3 \text{ cm}^3$, nhỏ nhất là $124,9 \text{ cm}^3$ và lớn nhất là 2757 cm^3 . So sánh với y văn, kết quả của chúng tôi cao hơn. Điều này được lý giải là do nghiên cứu của chúng tôi chỉ chọn các trường hợp bướu giai đoạn II - IV, tức là giai đoạn phát hiện bệnh trễ khi bướu đã phát triển với kích thước lớn.

4.1.3.5. Giai đoạn bướu

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chủ trương áp dụng phác đồ hóa trị trước phẫu thuật cho các trường hợp bướu Wilms một bên, có mức độ xâm lấn từ vỏ bao thận trở lên (giai đoạn II - IV) và thống nhất phân loại giai đoạn bướu trước và sau hóa trị theo cùng một tiêu chí chẩn đoán trên hình ảnh chụp cắt lớp vi tính. Kết quả phân loại giai đoạn bướu tại thời điểm ban đầu của chúng tôi cho thấy đa số trường hợp là giai đoạn II chiếm tỉ lệ 78,1%, tiếp theo là giai đoạn III chiếm tỉ lệ 18,8% và giai đoạn IV chiếm tỉ lệ 3,1%.

Ngoài ra, khi khảo sát mối liên quan giữa các yếu tố dịch tễ và giai đoạn bệnh, chúng tôi nhận thấy:

Về yếu tố giới, giai đoạn III - IV có tỉ lệ nam là 71,4% cao hơn nữ là 28,6%. Tương tự, tác giả Nguyễn Hữu Dũng cũng ghi nhận giai đoạn III có tỉ lệ nam so với nữ là 1,6 : 1 [3]. Tuy nhiên, sự chênh lệch tỉ lệ nam và nữ giữa giai đoạn III - IV và giai đoạn II không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,23 > 0,05$ (kiểm định chính xác Fisher).

Về yếu tố tuổi, giai đoạn III - IV có tuổi phát hiện bệnh trung bình là $32 \pm 17,7$ tháng, cao hơn giai đoạn II là $28 \pm 22,7$ tháng nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,28 > 0,05$ (kiểm định Wilcoxon).

Như vậy trong nghiên cứu của chúng tôi, các yếu tố giới và tuổi phát hiện bệnh không liên quan đến giai đoạn bệnh ($p > 0,05$).

4.1.4. Đặc điểm chẩn đoán giải phẫu bệnh

4.1.4.1. Nhóm nguy cơ theo mô bệnh học

Khác với các nghiên cứu của NWTS, các nghiên cứu của SIOP phân loại mô bệnh học dựa trên kết quả giải phẫu bệnh của mẫu bệnh phẩm đã được hóa trị

trước phẫu thuật, nghĩa là phân loại mô bệnh học của bướu đã bị biến đổi đặc tính do tác động của thuốc hóa trị chứ không phải phân loại mô bệnh học của bướu ở thời điểm ban đầu [50], [88].

Kết quả phân nhóm nguy cơ sau hóa trị của chúng tôi cho thấy nhóm nguy cơ trung bình chiếm tỉ lệ cao nhất là 75%, tiếp theo là nhóm nguy cơ cao chiếm tỉ lệ 14,1% và nhóm nguy cơ thấp chiếm tỉ lệ 10,9%.

Theo Irtan và cộng sự, tỉ lệ nhóm nguy cơ thấp là 5,8%, nhóm nguy cơ trung bình là 81,9% và nhóm nguy cơ cao là 12,3% [64]. Nghiên cứu của Trần Đức Hậu cũng ghi nhận 2,1% nguy cơ thấp, 85,1% nguy cơ trung bình và 12,8% nguy cơ cao [4].

Reinhard và cộng sự khảo sát 519 trường hợp bướu Wilms một bên và không di căn được hóa trị trước phẫu thuật cho thấy nhóm nguy cơ thấp chiếm 3%, nhóm nguy cơ trung bình chiếm 90% và nhóm nguy cơ cao chiếm 7% [100].

Như vậy, so sánh với kết quả của các nghiên cứu trên, kết quả của chúng tôi có nhóm nguy cơ trung bình chiếm đa số và có tỉ lệ gần tương đương, nhóm nguy cơ thấp có tỉ lệ cao hơn do nghiên cứu của chúng tôi có 4,7% bướu Wilms biệt hóa dạng nang trước khi hóa trị, nhóm nguy cơ cao có tỉ lệ gần tương đương với các tác giả Irtan và Trần Đức Hậu nhưng cao hơn tác giả Reinhard có thể do nghiên cứu của Reinhard không chọn các trường hợp di căn xa (giai đoạn IV).

Tỉ lệ các loại mô bệnh học trong nghiên cứu của chúng tôi tương đối tương đồng với các nghiên cứu trong và ngoài nước, trong đó các loại mô học có tiên lượng tốt là hỗn hợp và thoái triển chiếm tỉ lệ > 55%, loại ưu thế nguyên bào có tiên lượng xấu chiếm tỉ lệ khoảng 10% (Bảng 4.30).

Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, loại hoại tử hoàn toàn có tiên lượng tốt nhất chiếm tỉ lệ 10%, tương tự với tác giả Vujanic (nghiên cứu theo UKW3) nhưng cao hơn các tác giả Reinhard (nghiên cứu theo SIOP 93) và Trần Đức Hậu (Bảng 4.30). Điều này có thể do trước hóa trị chúng tôi có 4,7% bướu biệt hóa dạng nang.

Bảng 4.30. So sánh tỉ lệ các loại mô bệnh học giữa các nghiên cứu

Loại mô bệnh học	SIOP 93[100] (%)	UKW3[124] (%)	Trần Đ Hậu[5] (%)	Chúng tôi (%)
Hoại tử hoàn toàn	2,9	10	2,3	10,9
Biểu mô	5,6	7	4,7	4,7
Mô đệm	20,7	14	23,3	14,1
Hỗn hợp	36	25	41,9	48,4
Thoái triển	25,2	39	16,3	7,8
Nguyên bào	9,7	5	11,6	14,1

Ngoài ra, loại ưu thể nguyên bào trong nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu có hóa trị trước phẫu thuật trên có tỉ lệ là 5 - 14%, thấp hơn nhiều trong các nghiên cứu phẫu thuật tức thì có tỉ lệ là 38 - 40% [22], [52]. Điều này cho thấy hóa trị đã tác động làm giảm tỉ lệ loại nguyên bào và sau hóa trị các nguyên bào đáp ứng sẽ bị xóa bỏ, các nguyên bào còn tồn tại được xem là kháng hóa trị [116]. Theo phân tích của Weirich và cộng sự trên 258 bệnh nhi được điều trị trong nghiên cứu SIOP 9, bướu loại nguyên bào có kết quả điều trị rất xấu so với bướu các loại còn lại, có 9 trong 24 trường hợp bị tái phát chiếm 37,5% và có tỉ lệ sống còn 4 năm là 61% [128]. Như vậy hóa trị trước phẫu thuật có hiệu quả làm giảm tỉ lệ bướu Wilms loại nguyên bào là loại có tiên lượng xấu nhất.

4.1.4.2. Chẩn đoán xác định bướu Wilms trước khi hóa trị

Theo các nghiên cứu của SIOP đã được công bố, sinh thiết bướu thận để chẩn đoán phân biệt bướu Wilms với các bướu thận khác trước khi hóa trị sẽ làm thay đổi giai đoạn bướu, tăng nguy cơ tái phát tại chỗ và ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Vì vậy trong chiến lược hóa trị trước rồi phẫu thuật sau theo SIOP, các tác giả vẫn chấp nhận việc dựa trên chẩn đoán hình ảnh để chẩn đoán bướu Wilms trước khi tiến hành hóa trị ban đầu với tỉ lệ sai biệt so với kết quả giải phẫu bệnh khoảng 5 - 10% [64], [67], [105]. Điều này được xem là một hạn chế của chiến lược theo SIOP vì sẽ có khoảng 5 - 10% trường hợp được điều trị trước phẫu thuật không

phù hợp [64]. Tuy nhiên số liệu gần đây cho thấy tỉ lệ bướu Wilms trong các ung thư thận trẻ em chiếm trên 90%, trong khi các loại bướu thận có hình ảnh khó phân biệt với bướu Wilms trên chụp cắt lớp vi tính là sarcôm tế bào sáng của thận, bướu ác dạng cơ vân của thận và carcinôm tế bào thận rất ít gặp nên theo SIOP việc chẩn đoán bướu Wilms trước khi tiến hành hóa trị ban đầu dựa trên chẩn đoán hình ảnh có thể chấp nhận được [100], [119].

Stehr và cộng sự ghi nhận 87,7% trường hợp bướu Wilms có chẩn đoán hình ảnh học phù hợp với kết quả giải phẫu bệnh và các loại bướu thận không phải bướu Wilms thường gặp là bướu nguyên trung bì thận, sarcôm tế bào sáng [114].

Vujanic và cộng sự cũng ghi nhận tỉ lệ chẩn đoán đúng bướu Wilms của chụp cắt lớp vi tính so với giải phẫu bệnh là 85% và các loại bướu thận không phải bướu Wilms thường gặp là sarcôm tế bào sáng, bướu ác dạng cơ vân [126].

Các nghiên cứu theo SIOP của Reinhard (năm 2004) [100], Miniati (năm 2008) [79] cho thấy tỉ lệ bướu Wilms có chẩn đoán hình ảnh phù hợp với chẩn đoán giải phẫu bệnh lần lượt là 83%, 92%.

Trong nhóm bệnh nhi nghiên cứu của chúng tôi, có 75 trường hợp bướu thận được chẩn đoán bướu Wilms trên chụp cắt lớp vi tính nhưng kết quả giải phẫu bệnh xác định chỉ có 64 trường hợp là bướu Wilms. Như vậy tỉ lệ chẩn đoán phù hợp giữa chụp cắt lớp vi tính và giải phẫu bệnh là 85,3%. Các loại bướu thận không phải bướu Wilms thường gặp là bướu nguyên trung bì thận, bướu ác dạng cơ vân, sarcôm tế bào sáng. Kết quả của chúng tôi tương đối tương đồng với các tác giả nước ngoài. Tuy nhiên so sánh với nghiên cứu của Trần Đức Hậu tại Bệnh viện Nhi Trung ương có tỉ lệ chẩn đoán hình ảnh đúng bướu Wilms là 78,3%, kết quả của chúng tôi cao hơn. Điều này do các loại bướu thận khó phân biệt với bướu Wilms trên chẩn đoán hình ảnh như sarcôm tế bào sáng và bướu ác dạng cơ vân trong nghiên cứu của Trần Đức Hậu chiếm tỉ lệ 16,7%, cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu của SIOP [6].

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

4.1.5.1. Sự thay đổi các đặc điểm chẩn đoán hình ảnh của bướu

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận có sự thay đổi các đặc điểm chẩn đoán hình ảnh của bướu sau hóa trị ban đầu:

Tỉ lệ bướu hoại tử tăng từ 4,7% lên 10,9% với $p = 0,001 < 0,05$ (kiểm định chính xác Fisher). Kết quả nghiên cứu tương tự của các tác giả Weirich (nghiên cứu theo SIOP 9) [129] và Vujanic (nghiên cứu theo UKW3) [124] với tỉ lệ bướu hoại tử hoàn toàn sau hóa trị lần lượt là 6,6% và 10% trong khi trước hóa trị không có trường hợp hoại tử. Điều này chứng tỏ hóa trị trước phẫu thuật đã tác động lên bướu Wilms làm bướu bị hoại tử và co nhỏ lại. Theo Weirich, bướu Wilms hoại tử hoàn toàn có tiên lượng tốt nhất và được xếp vào nhóm nguy cơ thấp [129].

Tỉ lệ xuất huyết trong bướu trước hóa trị là 15,6%, sau hóa trị đều thoái triển thành dạng nang hay dạng hỗn hợp. 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 và vỡ bướu ngoài bao thận giảm từ 25% xuống 3,1%. Sự khác biệt về tỉ lệ vỡ bướu trước và sau hóa trị có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001 < 0,05$ (phép kiểm Chi bình phương). Brisse và cộng sự khảo sát 57 trường hợp giai đoạn III do vỡ bướu tại thời điểm chẩn đoán trong đó có 87,3% vỡ sau phúc mạc và 12,7% vỡ trong phúc mạc. Các trường hợp này đều được tiến hành hóa trị ban đầu. Tác giả ghi nhận sau hóa trị có 54,2% trường hợp giảm xuống giai đoạn I, II và chỉ có 5,4% tái phát tại chỗ [23]. Rutigliano và cộng sự cũng báo cáo điều trị thành công 3 trường hợp bướu Wilms bị vỡ sau phúc mạc tại thời điểm chẩn đoán với phác đồ 3 loại thuốc hóa trị trong 4 - 6 tuần, chụp cắt lớp vi tính sau hóa trị ban đầu cho thấy khối máu tụ sau phúc mạc và thể tích bướu đều co nhỏ lại [104]. Như vậy, các trường hợp bướu Wilms vỡ, có đáp ứng với điều trị bảo tồn, vẫn đáp ứng tốt với hóa trị trước phẫu thuật.

Tỉ lệ xâm lấn mạch máu giảm từ 20,3% xuống 6,3% với $p = 0,001 < 0,05$ (kiểm định chính xác Fisher), trong đó tỉ lệ xâm lấn tĩnh mạch chủ dưới giảm từ 4,7% xuống 1,6%. Nghiên cứu của Lall và cộng sự 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 và chỉ có 42% (5/12) trường hợp xâm lấn đến tâm nhĩ cần được phẫu thuật với máy tim phổi nhân tạo, ít hơn so với 94% (16/17) trường hợp tương tự khi tiến hành phẫu thuật ban đầu trong NWTs-4 [70]. Điều này cho thấy hóa trị trước phẫu thuật đã tác động làm giảm mô bướu xâm lấn trong lòng tĩnh mạch thận và tĩnh mạch chủ dưới. Theo tác giả McMahon, nên tiến hành hóa trị ban đầu cho tất cả các trường hợp bướu Wilms xâm lấn mạch máu và tim sẽ làm giảm được tỉ lệ các biến chứng phẫu thuật so với tiến hành phẫu thuật ban đầu (13,2% so với 26%) [76].

Tỉ lệ xâm lấn vỏ bao thận và lớp mỡ quanh thận giảm từ 85,9% xuống 43,8% nhưng không khác biệt với $p = 0,07 > 0,05$ (phép kiểm Chi bình phương). Điều này chứng tỏ hóa trị trước phẫu thuật tác động lên bướu Wilms làm mô bướu co nhỏ lại, nhờ đó làm tăng tỉ lệ bướu giai đoạn I là giai đoạn có tiên lượng tốt. Theo các tác giả Weirich (nghiên cứu theo SIOP 9) [129] và Mitchell (nghiên cứu theo UKW3) [81], sau hóa trị trước phẫu thuật tỉ lệ bướu giai đoạn I chiếm đa số là 61% và 65,2%.

Tỉ lệ di căn hạch rốn thận giảm từ 20,3% xuống 4,7% nhưng không khác biệt với $p = 0,1 > 0,05$ (kiểm định chính xác Fisher). Nghiên cứu của Ng Y. Y. và cộng sự khảo sát 18 trường hợp bướu Wilms có hóa trị trước phẫu thuật và ghi nhận sau hóa trị tỉ lệ các trường hợp có hạch rốn thận kích thước $> 15\text{mm}$ trên chụp chụp cắt lớp vi tính giảm từ 44% xuống 11% [87]. 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. Nghiên cứu của de Kraker và cộng sự khảo sát 36 trường hợp bướu Wilms di căn phổi được hóa trị trước phẫu thuật đã ghi nhận sau hóa trị 88,9% trường hợp tổn thương ở phổi biến mất và 11,1% trường hợp vẫn còn tổn thương ở phổi [30]. Điều này cho thấy các tổn thương di căn xa, đặc biệt là di căn phổi, đáp ứng rất tốt với hóa trị trước phẫu thuật. 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 [33].

Như vậy theo kết quả nghiên cứu này và y văn thế giới, chúng tôi nhận thấy hiệu quả của hóa trị trước phẫu thuật đã tác động làm thay đổi đáng kể các đặc điểm của bướu theo chiều hướng có lợi cho phẫu thuật cắt thận mang bướu như làm tăng tỉ lệ hoại tử mô bướu giúp thể tích bướu co nhỏ lại, làm giảm tỉ lệ vỡ bướu và tỉ lệ xâm lấn mạch máu, đặc biệt là xâm lấn tĩnh mạch chủ dưới. Ngoài ra các tỉ lệ xâm lấn lớp mỡ quanh thận và di căn hạch rốn thận sau hóa trị cũng giảm đi tuy khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với trước hóa trị có thể do số liệu của chúng tôi còn ít. Điều này tạo điều kiện thuận lợi cho phẫu thuật cắt thận mang bướu dễ dàng hơn, ít biến chứng hơn. Đặc biệt các tổn thương di căn đáp ứng rất tốt với hóa trị trước phẫu thuật nên không cần thiết phải phẫu thuật cắt các tổn thương di căn này.

4.1.5.2. Sự giảm giai đoạn bướu

Kết quả phân giai đoạn bướu sau hóa trị của chúng tôi là 36 trường hợp giai đoạn I chiếm 56,3%, 24 trường hợp giai đoạn II chiếm 37,5%, 4 trường hợp giai đoạn III chiếm 6,2% và không có trường hợp nào ở giai đoạn IV. Như vậy trong nghiên cứu của chúng tôi, 56,3% trường hợp giai đoạn I xuất hiện sau hóa trị là kết quả làm “giảm giai đoạn” của đợt hóa trị trước phẫu thuật, tác động các trường hợp giai đoạn từ II - IV ban đầu hạ xuống giai đoạn I. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu của SIOP. Nghiên cứu của Reinhard và cộng sự (nghiên cứu theo SIOP 93-01) phân giai đoạn bướu sau hóa trị với 61% giai đoạn I, 29% giai đoạn II và 10% giai đoạn III [100]. Nghiên cứu của Irtan và cộng sự (nghiên cứu theo SIOP 2001) cũng ghi nhận tỉ lệ các giai đoạn bướu sau hóa trị là giai đoạn I chiếm 53,3%, giai đoạn II chiếm 24,4% và giai đoạn III chiếm 22,3% [64]. Tuy vậy khi so sánh với tác giả Trần Đức Hậu [5], chúng tôi có tỉ lệ giai đoạn I cao hơn (56,3% so với 37,8%) và giai đoạn III thấp hơn (6,2% so với 19%). Sự khác biệt này có lẽ do trước khi hóa trị ban đầu chúng tôi có tỉ lệ giai đoạn IV thấp hơn (3,1% so với 5,4%).

Theo SIOP, một trong những mục đích của hóa trị trước phẫu thuật trong điều trị bướu Wilms trẻ em là làm “giảm giai đoạn” của bướu, nhất là ở nhóm bướu giai đoạn III, qua đó giảm được tỉ lệ bệnh nhi cần được điều trị Doxorubicin và tia xạ sau phẫu thuật [53]. Để khảo sát sự thay đổi giai đoạn bướu trước và sau hóa trị, các nghiên cứu của SIOP thường so sánh tỉ lệ các giai đoạn bướu giữa 2 nhóm phẫu thuật ban đầu (giai đoạn bướu trước hóa trị) và nhóm hóa trị ban đầu (giai đoạn bướu sau hóa trị).

Tác giả Vujanic và cộng sự (nghiên cứu theo UKW3) so sánh tỉ lệ bướu ở các giai đoạn I, II, III của nhóm phẫu thuật lần lượt là 52%, 20%, 28% với của nhóm hóa trị lần lượt là 62%, 27%, 11% cho thấy tỉ lệ bướu giai đoạn III sau hóa trị giảm 17% với $p = 0,009 < 0,05$ [124].

Tác giả Mitchell và cộng sự (nghiên cứu theo UKW3) cũng có kết quả tương tự khi so sánh tỉ lệ bướu giai đoạn I, II, III là 54,3%, 14,9%, 29,8% ở nhóm phẫu thuật với 65,2%, 23,9%, 9,8% ở nhóm hóa trị cho thấy tỉ lệ bướu giai đoạn III giảm 20% ở nhóm hóa trị với $p = 0,008 < 0,05$ [81].

Tác giả Weirich và cộng sự (nghiên cứu theo SIOP 9) khi so sánh tỉ lệ bướu giai đoạn I, II, III của nhóm phẫu thuật là 44%, 17%, 39% với nhóm hóa trị là 61%, 23%, 16% ghi nhận có sự giảm giai đoạn bướu sau hóa trị với tỉ lệ bướu giai đoạn I tăng 17% và giai đoạn III giảm 23% [129].

Tác giả Graf và cộng sự (nghiên cứu theo SIOP 93-01) khi so sánh tỉ lệ bướu giai đoạn I, II, III giữa nhóm phẫu thuật và nhóm hóa trị với tỉ lệ lần lượt là 44,7%, 17,5% và 37,7% so với 55,4%, 27,7% và 16,9% cũng ghi nhận có sự giảm giai đoạn bướu sau hóa trị, nhất là giai đoạn III giảm 20,8% [53].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi phân giai đoạn bướu dựa vào hình ảnh chụp cắt lớp vi tính theo cùng một tiêu chí thống nhất và so sánh tỉ lệ các giai đoạn bướu trước và sau hóa trị. Kết quả so sánh cho thấy tỉ 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%. Như vậy, có sự giảm giai đoạn bướu sau hóa trị so với trước hóa trị với $p = 0,002 < 0,05$ (phép kiểm Chi bình phương).

Như vậy kết quả của chúng tôi cũng tương tự với các nghiên cứu SIOP đã được công bố. Ngoài ra sau hóa trị, chúng tôi không có trường hợp nào ở giai đoạn IV, điều này cho thấy các tổn thương di căn ở gan, phổi đã biến mất sau điều trị hóa chất. Theo Graf và cộng sự, các di căn xa của bướu Wilms đáp ứng rất tốt khi được hóa trị với 3 loại thuốc trong 6 tuần [53].

Như vậy qua kết quả nghiên cứu trên, chúng tôi ghi nhận hiệu quả của hóa trị ban đầu trong điều trị bướu Wilms trẻ em là làm giảm giai đoạn bướu rõ rệt, tăng tỉ lệ giai đoạn I là giai đoạn có tiên lượng tốt và giảm tỉ 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 ($p < 0,05$). Từ đó, giảm được tỉ lệ bệnh nhi cần được sử dụng Doxorubicin và xạ trị sau phẫu thuật.

4.1.5.3. Sự giảm thể tích bướu

Theo số liệu của SIOP trong các nghiên cứu đã được công bố, hiệu quả của hóa trị trước phẫu thuật lên bướu Wilms ngoài tác động làm giảm giai đoạn bướu còn có tác động làm co lại thể tích bướu. Theo Graf và cộng sự (nghiên cứu theo SIOP 93-01), thể tích bướu lúc chẩn đoán là 439 cm^3 giảm xuống còn 163 cm^3 sau hóa trị trước phẫu thuật [54]. Kết quả của Reinhard và cộng sự (nghiên cứu theo SIOP 93-01) cũng cho thấy thể tích bướu trung bình sau khi hóa trị trước phẫu thuật là 126 cm^3 giảm so với tại thời điểm chẩn đoán là 353 cm^3 với $p = 0,001 < 0,05$ [100]. Irtan và cộng sự (nghiên cứu theo SIOP 2001) cũng ghi nhận trước hóa trị thể tích bướu trung bình là $374,5 \text{ cm}^3$ và sau hóa trị giảm xuống còn $137,1 \text{ cm}^3$ với $p = 0,013 < 0,05$ [64].

Nghiên cứu của Trần Đức Hậu tại Bệnh viện Nhi Trung ương cho kết quả tương tự với số liệu của các nghiên cứu theo SIOP, thể tích bướu sau hóa trị giảm so với trước hóa trị là $166,8 \text{ cm}^3$ so với $318,8 \text{ cm}^3$ với $p = 0,0007 < 0,05$ [6].

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 $487,9 \pm 365,3 \text{ cm}^3$ (thể tích trung vị: $375,9 \text{ cm}^3$) và sau hóa trị trước phẫu thuật là $206,8 \pm 135 \text{ cm}^3$ (thể tích trung vị:

182,9 cm³). Thể tích bứu sau hóa trị giảm so với trước hóa trị với $p < 0,001$ (phép kiểm t bất cặp).

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá thể tích bứu giảm sau hóa trị trong các giai đoạn bứu. Khi so sánh từng trường hợp trong cùng giai đoạn bứu ban đầu, chúng tôi nhận thấy thể tích nhóm bứu giai đoạn II giảm từ 375,7 cm³ xuống còn 185,5 cm³ với $p < 0,001$ (phép kiểm t bất cặp), thể tích nhóm bứu giai đoạn III giảm từ 910,4 cm³ xuống còn 289,7 cm³ với $p = 0,002 < 0,05$ (kiểm định Wilcoxon), thể tích nhóm bứu giai đoạn IV giảm từ 757,3 cm³ xuống còn 241,5 cm³ với $p = 0,18 > 0,05$ (kiểm định Wilcoxon). Mức độ giảm thể tích bứu sau hóa trị ở các giai đoạn III, IV nhiều hơn giai đoạn II với $p = 0,006 < 0,05$ (kiểm định Kruskal-Wallis). Kết quả của chúng tôi phù hợp với tác giả Trần Đức Hậu, thể tích bứu sau hóa trị giảm đáng kể khi so sánh từng trường hợp cùng giai đoạn [5]. Theo Graf và cộng sự, khi phân tích đa trung tâm SIOP ở các nước Châu Âu trên 594 trường hợp bứu Wilms giai đoạn II, III được hóa trị trước phẫu thuật cũng cho thấy thể tích lúc phẫu thuật so với lúc chẩn đoán của bứu giai đoạn II giảm 200 cm³, trong khi bứu giai đoạn III giảm nhiều hơn 282 cm³ [54].

Ngoài ra, chúng tôi cũng so sánh thể tích bứu giảm sau hóa trị trong các nhóm nguy cơ, kết quả cho thấy các trường hợp nguy cơ thấp có thể tích giảm từ 712,9 cm³ xuống 220,5 cm³ với $p = 0,008 < 0,05$ (phép kiểm t bất cặp), các trường hợp nguy cơ trung bình có thể tích giảm từ 464,6 cm³ xuống 207,1 cm³ với $p < 0,001$ (kiểm định Wilcoxon) và các trường hợp nguy cơ cao có thể tích giảm từ 437,3 cm³ xuống 194,5 cm³ với $p = 0,02 < 0,05$ (kiểm định Wilcoxon). Mức độ giảm thể tích bứu sau hóa trị ở nhóm nguy cơ thấp nhiều hơn các nhóm nguy cơ trung bình và cao, nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,19 > 0,05$ (kiểm định Kruskal-Wallis). Kết quả của nghiên cứu phù hợp với các nghiên cứu theo SIOP. Theo Reinhard và cộng sự (nghiên cứu theo SIOP 93-01), thể tích bứu sau hóa trị ở nhóm nguy cơ thấp và các loại hỗn hợp, thoái triển của nhóm nguy cơ trung bình giảm khoảng 200 cm³ nhiều hơn các loại biểu mô và mô đệm của nhóm nguy cơ trung bình và nhóm nguy cơ cao giảm khoảng 100 cm³ [100]. Theo

Boccon-Gibod và cộng sự (nghiên cứu theo SIOP 9), các bướu hoại tử hoàn toàn (nguy cơ thấp) có thể tích tại thời điểm chẩn đoán là 555 cm³ giảm xuống 249 cm³ sau hóa trị, trong khi các trường hợp còn lại có thể tích tại thời điểm chẩn đoán là 467 cm³ giảm xuống 324 cm³ sau hóa trị [18].

Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sau hóa trị bướu co nhỏ lại và giảm thể tích một cách rõ rệt, nhất là các trường hợp giai đoạn III - IV giảm thể tích nhiều hơn giai đoạn II. Đây cũng là một hiệu quả của hóa trị trước phẫu thuật trong điều trị bướu Wilms trẻ em, thể tích bướu nhỏ lại sau hóa trị giúp giảm các biến chứng của phẫu thuật cắt thận mang bướu.

4.1.6. 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 kém chiếm 10,9%. Trong 7 trường hợp kém đáp ứng với hóa trị, có 2 trường hợp (3,1%) có thể tích bướu sau hóa trị tăng so với trước hóa trị. Nghiên cứu theo SIOP 93-01 của Graf và cộng sự phân tích bắt cặp sự thay đổi thể tích bướu tại thời điểm chẩn đoán và sau hóa trị trước phẫu thuật cho thấy 86% trường hợp giảm thể tích do đáp ứng với hóa trị, 3% trường hợp không thay đổi thể tích do kém đáp ứng với hóa trị và 11% tăng thể tích do không đáp ứng với hóa trị [54]. Các nghiên cứu khác 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. Các trường hợp bướu Wilms hoại tử sau hóa trị có tiên lượng rất tốt, trong khi các trường hợp bướu Wilms tăng thể tích sau hóa trị có tiên lượng rất xấu [100], [119], [124].

Khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến mức độ đáp ứng với hóa trị trước phẫu thuật, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy:

Về yếu tố giai đoạn bướu, nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ đáp ứng với hóa trị trước phẫu thuật của các trường hợp giai đoạn III và giai đoạn IV lần lượt là 91,7% và 100% cao hơn giai đoạn II là 88%. Có 6/7 trường hợp đáp ứng hóa

trị kém là các trường hợp giai đoạn II. Tuy nhiên mức độ đáp ứng với hóa trị trước phẫu thuật giữa các giai đoạn bướu không khác biệt với $p = 0,39 > 0,05$ (phép kiểm Chi bình phương). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu khác. Tác giả Graf và cộng sự nghiên cứu các trường hợp bướu Wilms giai đoạn II - III cho thấy không có mối liên quan giữa đáp ứng hóa trị trước phẫu thuật với giai đoạn bướu ($p = 0,96$) [54]. Tác giả Tournade và cộng sự cũng ghi nhận không có liên quan giữa thể tích bướu thoái triển và các giai đoạn bướu ($p = 0,35$) [119]. Kết quả nghiên cứu của Vujanic và cộng sự ghi nhận các trường hợp giai đoạn III có mức độ đáp ứng tốt với hóa trị trước phẫu thuật, tỉ lệ trước hóa trị giảm từ 25% xuống 17% sau hóa trị [124]. Theo Weirich và cộng sự, các trường hợp giai đoạn IV cũng đáp ứng rất tốt với hóa trị trước phẫu thuật, các tổn thương di căn, đặc biệt là tổn thương ở phổi đều biến mất sau hóa trị [129]. Theo tác giả Trần Đức Hậu, các trường hợp giai đoạn III có mức đáp ứng với hóa trị tốt hơn các giai đoạn I và II, thể tích giai đoạn III giảm 61%, nhiều hơn giai đoạn I giảm 40% và giai đoạn II giảm 46%, nhưng tác giả cũng ghi nhận không có sự khác biệt về mức độ đáp ứng với hóa trị giữa các giai đoạn bướu với $p = 0,54 > 0,05$ [6].

Về yếu tố nhóm nguy cơ, theo Tournade và cộng sự, mức độ đáp ứng với hóa trị trước phẫu thuật của các trường hợp nguy cơ thấp và trung bình cao hơn nguy cơ cao, tỉ lệ không giảm hay tăng thể tích sau hóa trị ở nguy cơ thấp và trung bình là 30%, thấp hơn nguy cơ cao là 59% [119]. Kết quả của chúng tôi cũng cho thấy các trường hợp nguy cơ thấp và trung bình có tỉ lệ đáp ứng với hóa trị trước phẫu thuật là 100%, 89,6%, cao hơn nguy cơ cao là 77,8%, nhưng mức độ đáp ứng với hóa trị trước phẫu thuật giữa các nhóm nguy cơ không khác biệt với $p = 0,48 > 0,05$ (phép kiểm Chi bình phương).

Về yếu tố thể tích bướu ban đầu, kết quả của chúng tôi cho thấy thể tích trung bình ban đầu của các trường hợp đáp ứng hóa trị tốt là $550,1 \pm 428 \text{ cm}^3$, lớn hơn thể tích trung bình ban đầu của các trường hợp đáp ứng hóa trị trung bình và kém lần lượt là $368,1 \pm 143,2 \text{ cm}^3$ và $397,2 \pm 232,7 \text{ cm}^3$. Điều này có nghĩa là các trường hợp có thể tích ban đầu lớn sẽ đáp ứng với hóa trị tốt hơn so với các

trường hợp có thể tích ban đầu nhỏ. Tuy nhiên, không có sự khác biệt về thể tích ban đầu giữa các nhóm đáp ứng hóa trị tốt, trung bình và kém với $p = 0,19 > 0,05$ (phép kiểm ANOVA). Tác giả Trần Đức Hậu cũng ghi nhận các trường hợp đáp ứng hóa trị nhiều có thể tích trung bình ban đầu là 393 cm^3 , lớn hơn các trường hợp đáp ứng hóa trị ít và không đáp ứng có thể tích trung bình ban đầu lần lượt là 263 cm^3 và 181 cm^3 nhưng không có sự khác biệt thể tích ban đầu giữa 3 nhóm với $p = 0,36 > 0,05$ [5].

Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi, các yếu tố giai đoạn bướu, nguy cơ mô bệnh học và thể tích bướu ban đầu không ảnh hưởng đến mức độ đáp ứng với hóa trị trước phẫu thuật ($p > 0,05$).

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

4.2.1. Tỷ lệ tái phát

Tỷ lệ tái phát trong nghiên cứu của chúng tôi tại thời điểm kết thúc nghiên cứu là 6,7% (4/60). Các trường hợp này đều tái phát tại chỗ và không có trường hợp nào tái phát tại nơi di căn. Chúng tôi ghi nhận 3 trường hợp tái phát ở giai đoạn III nhóm nguy cơ trung bình nhưng có tình trạng vỡ bướu trước hoặc trong lúc mổ và 1 trường hợp tái phát còn lại ở giai đoạn II nhóm nguy cơ cao. Tỷ lệ tái phát của chúng tôi tương đương với tỷ lệ tái phát của các nghiên cứu theo SIOP. Tác giả Tournade và cộng sự (nghiên cứu theo SIOP 9) có tỷ lệ tái phát là 6% [119]. Tác giả Graf và cộng sự (nghiên cứu theo SIOP 93-01) có tỷ lệ tái phát là 8% [54]. Tuy nhiên, so với nghiên cứu của Trần Đức Hậu thì tỷ lệ tái phát của tác giả là 22,4% cao hơn nhiều tỷ lệ tái phát của chúng tôi [6]. Điều này có thể do nghiên cứu của Trần Đức Hậu bao gồm các trường hợp được hóa trị trước phẫu thuật và các trường hợp được phẫu thuật ngay sau chẩn đoán nên tỷ lệ bướu giai đoạn III (có nguy cơ tái phát cao) trước phẫu thuật là 23,3%, cao hơn các nghiên cứu theo SIOP và chúng tôi với tỷ lệ bướu giai đoạn III $< 10\%$.

4.2.2. Tỷ lệ tử vong

Tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi tại thời điểm kết thúc nghiên cứu là 6,7% (4/60). Các trường hợp tử vong được ghi nhận ở giai đoạn III hoặc

nhóm nguy cơ cao. Trong đó có 3 trường hợp tái phát sau phẫu thuật bị tử vong do không đáp ứng với phác đồ điều trị tái phát và 1 trường hợp còn lại bị tử vong do biến chứng của hóa trị sau phẫu thuật. Tỷ lệ tử vong của chúng tôi gần tương tự với tỷ lệ tử vong của Graf và cộng sự (nghiên cứu theo SIOP 93-01) là 5% [54]. So sánh với các nghiên cứu trong nước trước đây, chúng tôi có tỷ lệ tử vong thấp hơn nhiều. Tác giả Trần Tấn Quang khảo sát các trường hợp bướu Wilms được phẫu thuật cắt bướu hoặc thám sát sinh thiết ngay sau chẩn đoán ghi nhận tỷ lệ tử vong là 22% [10]. Tác giả Trần Đức Hậu nghiên cứu tất cả các trường hợp bướu Wilms được hóa trị trước phẫu thuật cũng như phẫu thuật ngay sau chẩn đoán cho thấy tỷ lệ tử vong là 15,5%, trong đó có 1 trường hợp tử vong liên quan đến hóa trị sau phẫu thuật và các trường hợp còn lại liên quan đến tái phát [6].

4.2.3. Tỷ lệ sống còn không sự kiện

Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, kết quả của chúng tôi có 5 trường hợp xảy ra sự kiện tái phát hoặc tử vong với thời gian theo dõi trung bình là 46,9 tháng. Phân tích theo biểu đồ Kaplan - Meier cho thấy tỷ lệ sống còn không sự kiện ở thời điểm 4 năm kể từ khi bắt đầu điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi là 92,2%.

Reinhard và cộng sự (2004) thực hiện nghiên cứu theo SIOP 93-01 tại các trung tâm ung bướu của Đức và Úc từ 1994 - 2001, có 519 trường hợp bướu Wilms một bên không di căn được hóa trị trước phẫu thuật. Tỷ lệ bệnh nhi sống còn không sự kiện ở thời điểm 4 năm là 91% [100].

Graf và cộng sự (2012) tiến hành nghiên cứu theo SIOP 93-01 ở các nước Châu Âu từ 1993 - 2001, phân tích kết quả điều trị 594 trường hợp bướu Wilms giai đoạn II - III với hóa trị trước phẫu thuật. Tỷ lệ sống còn không sự kiện ở thời điểm 5 năm là 90% [54].

Boccon-Gibod và cộng sự (2000) báo cáo nghiên cứu theo SIOP 9 tiến hành tại 119 trung tâm ung bướu ở Châu Âu từ 1987 - 1993, có 599 trường hợp bướu Wilms một bên được hóa trị trước phẫu thuật. Tỷ lệ sống còn không sự kiện ở thời điểm 5 năm là 90% [18].

Tournade và cộng sự (2001) phân tích kết quả điều trị 382 trường hợp bướu Wilms tại 57 trung tâm SIOP ở Châu Âu từ 1987 - 1991 trong nghiên cứu theo SIOP 9, tỉ lệ bệnh nhi sống còn không sự kiện ở thời điểm 2 năm là 84% [119].

Weirich và cộng sự (2004) tiến hành nghiên cứu theo SIOP-9 ở các nước Châu Âu từ 1989 - 1994, có 392 trường hợp bướu Wilms được hóa trị trước phẫu thuật, tỉ lệ sống còn không sự kiện theo dõi trong 5 năm là 89,5% [129].

Mitchell và cộng sự (2006) báo cáo kết quả điều trị bướu Wilms một bên không di căn trong nghiên cứu theo UKW3 ở các trung tâm ung bướu của Anh và Ireland từ 1991 - 2001, có 102 bệnh nhi được hóa trị trước phẫu thuật. Tỉ lệ sống còn không sự kiện ở thời điểm 5 năm 79,6% [81].

Pritchard-Jones và cộng sự (2015) báo cáo kết quả điều trị 583 trường hợp bướu Wilms giai đoạn II - III theo SIOP-2001 ở 251 bệnh viện của 26 quốc gia từ 2001 - 2009, tỉ lệ sống còn không sự kiện ở thời điểm 5 năm là 92,6% [94].

Rancelyte và cộng sự (2019) báo cáo kết quả điều trị 48 trường hợp bướu Wilms với hóa trị trước phẫu thuật tại Bệnh viện Trường Đại học Santaros Klinikos ở Lithuania từ 2000 - 2018. Tỉ lệ sống còn không sự kiện ở thời điểm 5 năm là 86,4%, tuy nhiên tỉ lệ sống còn trong giai đoạn 2009 – 2018 là 92,6% tăng so với giai đoạn 2000 - 2008 là 81% [99].

Moreira và cộng sự (2012) khảo sát 229 trường hợp bướu Wilms một bên được điều trị theo SIOP-2001 từ 2001 - 2004 tại 8 đơn vị ung bướu ở Châu Phi ghi nhận tỉ lệ sống còn không sự kiện ở thời điểm 2 năm là 72,7% [82].

Yao và cộng sự (2019) báo cáo kết quả điều trị theo phác đồ SIOP-2001 trên 257 trường hợp bướu Wilms ở 7 đơn vị ung bướu ở Châu Phi từ 2005 - 2011, tỉ lệ sống còn không sự kiện ở thời điểm 3 năm là 72% [131].

Tại Việt Nam, do bướu Wilms là một bệnh ít gặp nên hiện chưa có nhiều nghiên cứu về điều trị bướu Wilms. Chúng tôi so sánh kết quả điều trị bướu Wilms trẻ em với các nghiên cứu trong nước đã công bố:

Năm 2005, tác giả Trần Tấn Quang báo cáo chẩn đoán và điều trị bướu Wilms trẻ em tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ 01/2000 -

12/2004, có 80 trường hợp được phẫu thuật cắt thận mang bướu, cắt bướu hay sinh thiết bướu ngay sau chẩn đoán. Tỷ lệ sống còn không sự kiện theo dõi trong 3 năm là 78% [10].

Năm 2014, tác giả Trần Đức Hậu báo cáo kết quả điều trị bướu Wilms trẻ em theo SIOP-2001 tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 07/2008 - 12/2012. Trong 60 trường hợp nghiên cứu, có 47 trường hợp được điều trị hóa chất trước phẫu thuật và 13 trường hợp phẫu thuật ngay. Tỷ lệ sống còn không sự kiện ở thời điểm kết thúc nghiên cứu với thời gian theo dõi trung bình 27 tháng là 75,9% [6].

Tỷ 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 tỷ lệ bệnh nhi sống còn khoảng 90% (Bảng 4.31).

Bảng 4.31. So sánh tỷ lệ sống còn với các nghiên cứu khác

Tác giả	Tỷ lệ sống còn ở thời điểm 2 - 5 năm (%)
Reinhard [100]	91
Graf [54]	90
Boccon-Gibod [18]	91
Tournade [119]	84
Weirich [129]	89,5
Mitchell [81]	79,6
Pritchard-Jones [94]	92,6
Rancelyte [99]	86,4
Moreira [82]	72,7
Yao [131]	72
Trần Tấn Quang [10]	78
Trần Đức Hậu [6]	75,9
Chúng tôi	92,2

Tỷ 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 sự kiện 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.

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

4.2.4.1. Tuổi

Tuổi lúc chẩn đoán trước kia được xem là một yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị bướu Wilms. Theo Pritchard-Jones, bệnh nhi < 2 tuổi có tỉ lệ sống còn không sự kiện cao hơn bệnh nhi > 2 tuổi [96].

Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ sống còn không sự kiện ở thời điểm 4 năm của nhóm bệnh nhi > 2 tuổi là 93,8% không khác biệt so với nhóm bệnh nhi \leq 2 tuổi là 90,6% với $p = 0,6 > 0,05$ (kiểm định Log-rank).

Các nghiên cứu gần đây cũng cho thấy tuổi lúc chẩn đoán không còn là yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng bướu Wilms. Nghiên cứu của Reinhard và cộng sự cho thấy tỉ lệ sống còn không sự kiện ở thời điểm 5 năm của bệnh nhi < 2 tuổi là 95% không khác biệt so với bệnh nhi > 2 tuổi là 94% [100]. Theo Graf và cộng sự, tuổi không liên quan với tỉ lệ sống còn không sự kiện và tỉ lệ sống còn toàn bộ trong các trường hợp bướu Wilms giai đoạn II - III được hóa trị trước phẫu thuật [54]. Kết quả của tác giả Trần Đức Hậu cũng cho thấy không có sự khác biệt về tỉ lệ sống còn không sự kiện giữa các bệnh nhi \leq 2 tuổi và các bệnh nhi > 2 tuổi ($p > 0,05$) [6].

4.2.4.2. Giới

Khi so sánh tỉ lệ sống còn không sự kiện ở thời điểm 4 năm giữa hai nhóm bệnh nhi nam và nữ, kết quả của chúng tôi cho thấy tỉ lệ sống còn của nhóm bệnh nhi nam là 94,3% cao hơn nhóm bệnh nhi nữ là 89,7% nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,5 > 0,05$ (kiểm định Log-rank). Theo Weirich và cộng sự, giới tính của bệnh nhi không phải là yếu tố liên quan đến nguy cơ tái phát và tử vong của bướu Wilms khi có can thiệp hóa trị ban đầu, tỉ lệ sống còn không sự kiện 4 năm ở nam là 92% không khác biệt với nữ là 86,2% ($p > 0,05$)

[129]. Kết quả của Reinhard và cộng sự cũng cho thấy không có sự khác biệt giữa nam và nữ về tỉ lệ sống còn không sự kiện 5 năm là 94% so với 95% [100].

4.2.4.3. Hạch di căn

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ còn sống không sự kiện ở thời điểm 4 năm của nhóm không di căn hạch là 94,1% cao hơn nhóm có di căn hạch là 84,6% nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,2 > 0,05$ (kiểm định Log-rank). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Tournade và cộng sự có tỉ lệ sống còn không sự kiện ở thời điểm 2 năm của các trường hợp không hạch di căn và có hạch di căn lần lượt là 88% và 85% [119]. Theo Reinhard và cộng sự, tỉ lệ sống còn không sự kiện và sống còn toàn bộ của các trường hợp có di căn hạch tương tự các trường hợp không có di căn hạch khi điều trị bướu Wilms với hóa trị trước phẫu thuật [100].

4.2.4.4. Xâm lấn mạch máu

Trong nghiên cứu UKW3, Lall và cộng sự phân tích so sánh kết quả điều trị với hóa trị trước phẫu thuật các trường hợp bướu Wilms giai đoạn II - IV có và không có xâm lấn mạch máu cho thấy tỉ lệ sống còn không sự kiện ở thời điểm 5 năm của các trường hợp không có xâm lấn mạch máu là 82,6%, không khác biệt so với các trường hợp có xâm lấn mạch máu là 74,3% ($p > 0,05$). Ngoài ra tác giả cũng ghi nhận các trường hợp xâm lấn tĩnh mạch chủ dưới được can thiệp hóa trị ban đầu có tỉ lệ tử vong do tai biến chảy máu trong lúc mổ là 5,1%, thấp hơn khi so sánh với các trường hợp xâm lấn tĩnh mạch chủ dưới được phẫu thuật tức thì có tỉ lệ là 43% trong báo cáo NWTS-3. Vì vậy theo tác giả, hóa trị trước phẫu thuật có hiệu quả làm tăng tỉ lệ sống còn và giảm tỉ lệ tử vong do biến chứng chảy máu trong phẫu thuật ở các trường hợp bướu Wilms có xâm lấn mạch máu và phẫu thuật tức thì chỉ được chỉ định khi có dấu hiệu thuyên tắc cấp tính do mô bướu [70].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận tỉ lệ còn sống không sự kiện ở thời điểm 4 năm của nhóm không xâm lấn mạch máu là 96,1%, nhóm xâm lấn tĩnh mạch thận là 80% và nhóm xâm lấn tĩnh mạch chủ dưới là 66,7% nhưng sự

khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,054 > 0,05$ (kiểm định Log-rank).

Như vậy xâm lấn mạch máu lúc chẩn đoán không là yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị bướu Wilms được can thiệp hóa trị ban đầu.

4.2.4.5. Tình trạng vỡ bướu

Theo Godzinski, bướu Wilms vỡ lúc chẩn đoán sẽ được xếp vào giai đoạn III, đòi hỏi phải được phẫu thuật cấp cứu và là yếu tố tăng nguy cơ tái phát, ảnh hưởng đến kết quả điều trị [51]. Tuy nhiên theo SIOP-2001, hiện nay hóa trị trước phẫu thuật với các thuốc hóa trị mới trong các trường hợp vỡ bướu lúc chẩn đoán mà kiểm soát được chảy máu sẽ giúp giảm giai đoạn bướu và giảm tỉ lệ tái phát tại chỗ [88]. Brisse và cộng sự hồi cứu 57 trường hợp bướu Wilms vỡ được hóa trị trước phẫu thuật cho thấy tỉ lệ sống còn không tái phát và tỉ lệ sống còn toàn bộ sau 5 năm của các trường hợp này là 85,5% và 94,4% và các trường hợp vỡ bướu sau phúc mạc có tỉ lệ sống còn 5 năm cao hơn vỡ bướu trong phúc mạc (100% so với 83,3%, $p = 0,002$) [23].

Kết quả của chúng tôi cũng cho thấy 15,6% xuất huyết trong bướu sau hóa trị đều thoái triển thành dạng nang hay dạng hỗn hợp, 9,4% vỡ bướu sau và trong phúc mạc có đáp ứng với điều trị bảo tồn, sau hóa trị giảm còn 1,6% xuất huyết trong bướu và 1,6% vỡ bướu sau phúc mạc. Tỉ lệ sống còn không sự kiện ở thời điểm 4 năm của nhóm không vỡ là 95,8% và nhóm xuất huyết trong bướu là 90% cao hơn nhóm vỡ bướu đáp ứng với điều trị bảo tồn là 66,7% với $p = 0,038 < 0,05$ (kiểm định Log-rank). Tuy nhiên khi phân tích hồi qui đa biến thì tình trạng vỡ bướu có đáp ứng với điều trị bảo tồn không phải là yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến tỉ lệ sống còn của bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi ($p = 0,7 > 0,05$). Như vậy hóa trị trước phẫu thuật có hiệu quả trong điều trị các trường hợp bướu Wilms bị vỡ lúc chẩn đoán và kiểm soát được chảy máu.

4.2.4.6. Thể tích bướu

Theo y văn, thể tích bướu là một yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng của bướu Wilms. Trong nghiên cứu theo NWTS-4, Ritchey và cộng sự báo cáo các

trường hợp có kích thước bướu lúc chẩn đoán > 10 cm khi phẫu thuật ngay sẽ có nguy cơ tái phát và tử vong tăng gấp 2 lần ($p < 0,05$) [102].

Tuy nhiên các nghiên cứu gần đây cho thấy thể tích bướu của các trường hợp bướu Wilms được hóa trị trước phẫu thuật chỉ ảnh hưởng đến nguy cơ tái phát nhưng không ảnh hưởng đến tỉ lệ sống còn của bệnh [54]. Theo Reinhard và cộng sự, các trường hợp có thể tích bướu > 500 cm³ có tỉ lệ sống còn không sự kiện là 70%, thấp hơn các trường hợp có thể tích bướu < 500 cm³ là 93%, nhưng tỉ lệ sống còn toàn bộ ở thời điểm 5 năm giữa 2 nhóm không khác biệt nhau [100].

Kết quả của chúng tôi cũng cho thấy thể tích bướu trước hóa trị không ảnh hưởng đến kết quả điều trị, tỉ lệ sống còn không sự kiện ở thời điểm 4 năm của nhóm thể tích ≤ 500 cm³ là 95,2%, cao hơn nhóm thể tích > 500 cm³ là 86,4% nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,2 > 0,05$ (kiểm định Log-rank). Điều này cho thấy hóa trị trước phẫu thuật có hiệu quả làm thể tích bướu Wilms bị co nhỏ lại và không ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

4.2.4.7. Giai đoạn bướu

Theo SIOP-2001, giai đoạn bướu vẫn là yếu tố tiên lượng quan trọng, liên quan đến nguy cơ tái phát tại chỗ và ảnh hưởng đến kết quả điều trị [88]. Trong nghiên cứu theo SIOP-9, tác giả Weirich và cộng sự báo cáo kết quả điều trị bướu Wilms một bên với hóa trị trước phẫu thuật cho thấy có sự khác biệt về thời gian sống còn giữa các giai đoạn bướu ($p < 0,001$), tỉ lệ sống còn toàn bộ 5 năm ở giai đoạn I, II, III và IV lần lượt là 93,4%, 93,5%, 81,6%, và 78,6% [129].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy tỉ lệ sống còn không sự kiện ở thời điểm 4 năm của nhóm giai đoạn II là 96% cao hơn nhóm giai đoạn III - IV là 78,6% với $p = 0,037 < 0,05$ (kiểm định Log-rank). Tuy nhiên khi phân tích hồi qui đa biến thì giai đoạn bướu không phải là yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến tỉ lệ sống còn của bệnh ($p = 0,9 > 0,05$). Tác giả Graf và cộng sự phân tích kết quả điều trị bướu Wilms giai đoạn II - III theo chiến lược hóa - phẫu cho thấy tỉ lệ sống còn toàn bộ 5 năm của các trường hợp giai đoạn II là 96,7%, không chênh lệch nhiều so với các trường hợp giai đoạn III là 91,5% [54]. Tác giả Tournade và cộng sự cũng

ghi nhận tỉ lệ sống còn toàn bộ 5 năm của các trường hợp giai đoạn II là 88%, gần tương đương với các trường hợp giai đoạn III là 85% [119]. Điều này cho thấy hóa trị trước phẫu thuật có hiệu quả làm giảm giai đoạn bướu nên không có sự chênh lệch về tỉ lệ sống còn giữa các trường hợp bướu Wilms mức độ nặng từ giai đoạn II - IV khi được hóa trị ban đầu.

4.2.4.8. Nhóm nguy cơ theo mô bệnh học

Theo các nghiên cứu SIOP và NWT5, nhóm nguy cơ và các loại mô bệnh học là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất trong điều trị bướu Wilms trẻ em.

Trong nghiên cứu theo NWT5-5, Dome và cộng sự ghi nhận tỉ lệ sống còn toàn bộ 4 năm của bướu Wilms có mô học thuận lợi (tiên lượng tốt) và bướu Wilms bất sản từng ổ (tiên lượng trung bình) là 98% và 82,4%, cao hơn bướu Wilms bất sản lan tỏa (tiên lượng xấu) là 60,4% ($p < 0,05$) [34].

Trong nghiên cứu theo SIOP 93-01, Graf và cộng sự so sánh giữa các nhóm nguy cơ và ghi nhận tỉ lệ sống còn không sự kiện 5 năm của các trường hợp nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình là 97,7% và 96,8%, cao hơn các trường hợp nguy cơ cao là 77,2% ($p < 0,001$) [54].

Nghiên cứu của Rancelyte và cộng sự phân tích các trường hợp bướu Wilms được hóa trị trước phẫu thuật và ghi nhận nhóm nguy cơ thấp và nhóm nguy cơ trung bình có tỉ lệ sống còn không sự kiện 5 năm lần lượt là 100% và 91,9%, cao hơn nhóm nguy cơ cao là 25% ($p < 0,001$) [99].

Nghiên cứu của Trần Đức Hậu so sánh kết quả điều trị của các trường hợp bướu Wilms được điều trị hóa chất trước phẫu thuật cho thấy có sự khác biệt về tỉ lệ sống còn toàn bộ giữa các nhóm nguy cơ ($p < 0,001$) [5].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm nguy cơ thấp và trung bình có tỉ lệ sống còn không sự kiện ở thời điểm 4 năm là 94,5%, cao hơn nhóm nguy cơ cao là 77,8%. Phân tích hồi qui đa biến cho thấy sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,046 < 0,05$. Bệnh nhi bướu Wilms nguy cơ cao sẽ có nguy cơ tái phát hoặc tử vong cao gấp 17,3 lần so với bệnh nhi bướu Wilms nguy cơ thấp và trung bình.

Như vậy, nhóm nguy cơ theo mô bệnh học vẫn là một yếu tố tiên lượng quan trọng nhất ảnh hưởng đến kết quả điều trị bướu Wilms trẻ em. Các chiến lược điều trị bướu Wilms hiện nay vẫn cần dựa trên sự xác định chính xác nhóm nguy cơ và loại mô bệnh học, điều này cho thấy vai trò của bác sĩ giải phẫu bệnh là rất quan trọng.

4.2.4.9. Mức độ đáp ứng hóa trị của bướu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các nhóm đáp ứng hóa trị tốt và trung bình có tỉ lệ còn sống không sự kiện ở thời điểm 4 năm là 97,6% và 93,8%, cao hơn nhóm đáp ứng hóa trị kém là 57,1% với $p < 0,0001$ (kiểm định Log-rank). Phân tích hồi qui đa biến cũng cho thấy sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,01 < 0,05$. Bệnh nhi bướu Wilms đáp ứng hóa trị kém sẽ có nguy cơ tái phát hoặc tử vong cao gấp 12,7 lần so với bệnh nhi bướu Wilms đáp ứng hóa trị tốt và trung bình.

Theo SIOP-2001, thể tích bướu Wilms không giảm hay tăng sau hóa trị trước phẫu thuật là yếu tố tiên lượng làm tăng nguy cơ tái phát và tử vong [88]. Nghiên cứu của Reinhard và cộng sự cho thấy sau hóa trị trước phẫu thuật thể tích bướu $> 500 \text{ cm}^3$ có tỉ lệ sống còn không sự kiện thấp hơn thể tích bướu $< 500 \text{ cm}^3$ (70% so với 93%, $p < 0,001$) [100]. Nghiên cứu của Weirich và cộng sự cũng ghi nhận tỉ lệ sống còn toàn bộ sau 5 năm của các trường hợp bướu đáp ứng tốt với hóa trị trước phẫu thuật (thể tích giảm $> 40\%$) là 95%, cao hơn các trường hợp bướu kém đáp ứng với hóa trị trước phẫu thuật (thể tích giảm $< 40\%$) là 80,4% ($p < 0,001$) [129].

Như vậy mức độ đáp ứng hóa trị ban đầu là một yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến kết quả điều trị của bướu Wilms.

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

4.3.1. Các biến chứng phẫu thuật

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 4 trường hợp xảy ra 10 biến chứng phẫu thuật, chiếm tỉ lệ 6,3%. Các tai biến trong phẫu thuật được ghi nhận là chảy máu phải truyền máu 3,1%, tổn thương tĩnh mạch chủ dưới 3,1%, rách cơ hoành trái

do bướt dính sát vào vòm hoành 1,6%, bướt vỡ trong khi phẫu thuật 1,6%. Không có các tai biến nặng dẫn đến tử vong do phẫu thuật.

Fuchs và cộng sự (nghiên cứu theo SIOP 93-01) ghi nhận tỉ lệ biến chứng phẫu thuật của các trường hợp bướt Wilms được hóa trị trước phẫu thuật là 6,4% [46].

Stehr và cộng sự (nghiên cứu theo SIOP 9) khảo sát biến chứng phẫu thuật trong điều trị 70 trường hợp bướt Wilms, trong đó 57% được hóa trị trước phẫu thuật và 43% được phẫu thuật ngay sau chẩn đoán, ghi nhận nhóm có hóa trị trước phẫu thuật có tỉ lệ biến chứng phẫu thuật là 8%, thấp hơn nhiều so với 25% của nhóm không có hóa trị trước phẫu thuật [114].

Powis và cộng sự (nghiên cứu theo UKW3) khảo sát 102 trường hợp bướt Wilms có hóa trị trước phẫu thuật và 103 trường hợp bướt Wilms được phẫu thuật ngay sau chẩn đoán, ghi nhận tỉ lệ biến chứng phẫu thuật ở nhóm có hóa trị là 1% trong khi ở nhóm phẫu thuật ngay sau chẩn đoán là 20,4% và có 1 trường hợp trong nhóm phẫu thuật ngay sau chẩn đoán tử vong do chảy máu trong lúc mổ [93].

Breslow và cộng sự (nghiên cứu theo NWTS-3) ghi nhận tỉ lệ biến chứng phẫu thuật khi tiến hành cắt bướt Wilms ngay sau chẩn đoán là 19,8% và tỉ lệ tử vong trong phẫu thuật là 0,5% [22].

Ritchey và cộng sự (nghiên cứu theo NWTS-4) khảo sát các biến chứng của phẫu thuật cắt thận mang bướt trên 534 trường hợp bướt Wilms không có hóa trị trước phẫu thuật cho thấy tỉ lệ các biến chứng chung là 12,7% [102].

Dome và cộng sự (nghiên cứu theo NWTS-5) cũng báo cáo các trường hợp bướt Wilms được phẫu thuật cắt thận mang bướt ngay lúc ban đầu có tỉ lệ biến chứng phẫu thuật là 9,8% [34].

Như vậy, tỉ lệ biến chứng phẫu thuật của chúng tôi tương tự các nhóm có hóa trị trước phẫu thuật và thấp hơn nhiều so với các nhóm phẫu thuật ngay sau chẩn đoán. Điều này chứng tỏ lợi ích của hóa trị trước phẫu thuật trong điều trị bướt Wilms trẻ em là giảm tỉ lệ các biến chứng của phẫu thuật cắt thận mang bướt.

Mặt khác, biến chứng vỡ búi trong lúc mổ được xem là một yếu tố nguy cơ làm tăng tỉ lệ tái phát và tăng giai đoạn búi lên giai đoạn III, đồng nghĩa với việc cần phải điều trị tăng cường Doxorubicin và xạ trị sau phẫu thuật. Vì vậy giảm thiểu được biến chứng vỡ búi trong lúc mổ sẽ làm tăng tiên lượng sống sót của bệnh [19].

Bảng 4.32. Đối chiếu tỉ lệ vỡ búi trong lúc mổ của một số tác giả khác

Tác giả	Tỉ lệ vỡ búi trong lúc mổ (%)	
	Nhóm hóa trị trước	Nhóm phẫu thuật ngay
Tournade (SIOP 9) [119]	2,6	-
Taskinen và cộng sự [117]	0	-
Stehr (SIOP 9) [114]	2,5	10
Powis (UKW3) [93]	0	14,6
Breslow (NWTS-3) [22]	-	13,3
Dome (NWTS-5) [34]	-	15,3
Chúng tôi	1,6	-

So với y văn, tỉ lệ vỡ búi 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%) (Bảng 4.32). Điều này cho thấy hóa trị trước phẫu thuật tác động làm búi co nhỏ lại, khó vỡ hơn so với ban đầu, giúp phẫu thuật cắt thận mang búi an toàn hơn.

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

Theo các nghiên cứu SIOP, can thiệp hóa trị ban đầu trong điều trị búi Wilms đã tác động làm giảm tỉ lệ búi giai đoạn III cũng như giảm tỉ lệ búi nguy cơ cao. Vì vậy sau phẫu thuật sẽ giảm được tỉ lệ bệnh nhi cần phải điều trị tăng cường Doxorubicin và xạ trị. Nhờ đó tỉ lệ các tác dụng ngoại ý do hóa trị thấp và không ảnh hưởng đến kết quả điều trị [53], [81]. Các tác dụng ngoại ý do hóa trị được báo cáo trong nghiên cứu của Tournade và cộng sự (nghiên cứu theo SIOP 9) bao gồm 5,3% độc tính trên gan, 4,3% giảm tiểu cầu, 3,9% giảm bạch cầu, 2,3%

thiếu máu, 3,3% độc tính trên đường tiêu hóa và 1,2% độc tính trên hệ thần kinh. Trong các trường hợp có độc tính trên gan, có 15 trường hợp bị tắc nghẽn tĩnh mạch trong gan chiếm tỉ lệ 2,9%. Tác giả cũng báo cáo có 1 trường hợp tử vong do nhiễm trùng, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu kết hợp với độc gan xảy ra trong quá trình hóa trị trước phẫu thuật. Tuy nhiên các tác dụng ngoại ý này không ảnh hưởng đến sự phân bố giai đoạn bướu và kết quả điều trị [119]. Theo Reinhard và cộng sự (nghiên cứu theo SIOP 93-01), độc tính trên hệ huyết học đều thấp ở hóa trị trước phẫu thuật cũng như ở hóa trị sau phẫu thuật. Tỉ lệ nhiễm trùng do giảm bạch cầu hạt nặng cũng rất thấp < 5% [100].

Theo Trần Đức Hậu, tác dụng ngoại ý do hóa trị trong nghiên cứu của tác giả nặng nhất là sốt giảm bạch cầu hạt độ III với tỉ lệ 11,7%. Các tác dụng ngoại ý khác là 33,3% thiếu máu hoặc giảm tiểu cầu, 13,3% tăng men gan, 5% giảm độ thanh thải creatinine... Tất cả tác dụng ngoại ý này đều ở mức độ nhẹ và khỏi sau khi kết thúc điều trị. Tác giả cũng báo cáo có 1 trường hợp tử vong do suy gan, suy thận và rối loạn đông máu có liên quan đến hóa trị sau phẫu thuật [6].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các tác dụng ngoại ý của hóa trị trước và sau phẫu thuật ở các bệnh nhi thường gặp là viêm da 39,1%, loét miệng 35,9%, giảm bạch cầu hạt 26,6%, sốt không do nhiễm trùng 20,3%. Không có trường hợp nào xảy ra biến chứng nặng như tắc tĩnh mạch trong gan, suy tim sung huyết hay độc tính trên hệ thần kinh. Tất cả tác dụng ngoại ý này đều hồi phục sau điều trị hỗ trợ. Tuy nhiên, trong quá trình hóa trị sau phẫu thuật, chúng tôi ghi nhận 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, tuy phẫu thuật cắt thận mang bướu không xảy ra tai biến nhưng hóa trị sau phẫu thuật được tiến hành theo phác đồ nguy cơ cao bao gồm thuốc hóa trị mạnh, kéo dài và kết hợp với xạ trị.

Ngoài ra trong quá trình hóa trị sau phẫu thuật, chúng tôi có 9 trường hợp (14,1%) ở giai đoạn III nguy cơ trung bình và cao được xạ trị tăng cường cho hóa trị. Các tác dụng ngoại ý của xạ trị ở các bệnh nhi này thường gặp là viêm da, loét

miệng... Tất cả tác dụng ngoại ý này đều hồi phục sau điều trị hỗ trợ và không có trường hợp nào bị biến chứng nặng do xạ trị.

Như vậy 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.

4.4. Điểm mạnh và điểm yếu của nghiên cứu

4.4.1. Điểm mạnh

Nghiên cứu được thực hiện tiến cứu nên có giá trị đặc biệt khi nghiên cứu về bướu Wilms ở trẻ em là bệnh ít gặp, thời gian nghiên cứu theo dõi nhiều năm và số lượng bệnh nhi cũng tương đương một số nghiên cứu khác khi được thực hiện ở một trung tâm.

Nghiên cứu được thực hiện tại khoa Ung Bướu Huyết Học, Bệnh viện Nhi Đồng 2. Đây là một khoa chuyên sâu về ung bướu nhi, đã tổ chức được nhóm ung bướu nhi chuyên phụ trách điều trị bướu ác dạng đặc trẻ em, trong đó có bướu Wilms, bao gồm các bác sĩ của nhiều chuyên khoa ngoại nhi, ung bướu nhi, chẩn đoán hình ảnh và giải phẫu bệnh. Nhóm ung bướu nhi sẽ hội chẩn và trao đổi với nhau trong suốt quá trình điều trị nhờ đó hạn chế được tối đa những sai sót trong chẩn đoán và điều trị bướu Wilms.

Nghiên cứu về điều trị bướu Wilms theo phác đồ SIOP-2001 tới thời điểm này tại Việt Nam không nhiều, chỉ có 1 nghiên cứu tiến cứu của tác giả Trần Đức Hậu được thực hiện tại Bệnh viện Nhi Trung ương và 1 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.

4.4.2. Điểm yếu

Chẩn đoán hình ảnh có vai trò quan trọng về chẩn đoán và đánh giá giai đoạn bướu Wilms trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu theo SIOP. Các trường hợp được chẩn đoán là bướu Wilms trên chẩn đoán hình ảnh sẽ được tiến hành hóa trị trước phẫu thuật. Tuy tỉ lệ chẩn đoán hình ảnh phù hợp với chẩn đoán giải phẫu bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu theo SIOP gần đây khá cao, nhưng vẫn có những trường hợp chẩn đoán sai giữa bướu Wilms với các bướu thận khác và hóa trị trước phẫu thuật sẽ không phù hợp với các trường hợp này. Đây là hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi, cũng là hạn chế chung của các nghiên cứu theo SIOP. Để khắc phục hạn chế này, việc chẩn đoán và đánh giá giai đoạn bướu Wilms trong nghiên cứu của chúng tôi được thảo luận và thống nhất ý kiến bởi các thành viên của nhóm ung bướu nhi gồm các bác sĩ ngoại nhi, ung bướu nhi, chẩn đoán hình ảnh và giải phẫu bệnh trong buổi hội chẩn.

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. Tỷ 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. Tỷ lệ các giai đoạn II, III và IV là 78,1%, 18,8% và 3,1%. Tỷ lệ các nhóm nguy cơ thấp, trung bình và cao là 10,9%, 75% và 14,1%.

Sau can thiệp hóa trị ban đầu:

Tỷ lệ bướu hoại tử tăng từ 4,7% lên 10,9%. Tỷ lệ bướu vỡ đáp ứng với điều trị bảo tồn giảm từ 9,4% xuống 3,2%. Tỷ lệ xâm lấn quanh thận giảm từ 85,9% xuống 43,8%. Tỷ lệ xâm lấn mạch máu giảm từ 20,3% xuống 6,3%, trong đó tỷ lệ xâm lấn tĩnh mạch chủ dưới giảm từ 4,7% xuống 1,6%. Tỷ 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 ± 365,3 cm³ xuống 206,8 ± 135 cm³ (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

Tỷ 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.

Tỷ 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 trì 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 trì hoãn sau hóa trị trong điều trị bướu thận ở trẻ em", *Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh*, 22 (4), tr. 26-30.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Mai Tân Liên Bang (2017), *Vai trò X quang cắt lớp vi tính trong đánh giá u Wilms ở trẻ em*, Luận án Bác sĩ chuyên khoa II, Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch.
2. Đặng Hữu Chiến (2018), *Đánh giá giai đoạn và nhóm nguy cơ theo SIOP 2001 liên quan thời gian sống còn toàn bộ trong điều trị u Wilms ở trẻ em*, Luận văn Bác sĩ chuyên khoa II, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.
3. Nguyễn Hữu Dũng (2000), *Bướu Wilms trẻ em: dịch tễ học, chẩn đoán và điều trị*, Luận văn thạc sĩ Y học, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.
4. Trần Đức Hậu, Nguyễn Công Khanh (2012), "Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, phân loại u nguyên bào thận điều trị theo phác đồ SIOP 2001 tại Bệnh viện Nhi Trung Ương từ 7-2008 đến 6-2012", *Tạp chí Nhi khoa*, 5 (4), tr. 72-76.
5. Trần Đức Hậu (2013), "U nguyên bào thận điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung Ương theo phác đồ SIOP 2001", *Tạp chí Nhi khoa*, 6 (1), tr. 54-59.
6. Trần Đức Hậu (2014), *Nghiên cứu kết quả điều trị u nguyên bào thận theo phác đồ SIOP 2001 tại Bệnh viện Nhi Trung Ương*, Luận án tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
7. Trương Đình Khải, Hồ Trần Bản (2018), "Bướu ác thận trẻ em", *Ngoại nhi lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, Tp. HCM, chương 3, tr. 262-285.
8. Bùi Thị Hồng Khang, Trần Thanh Tùng, Trịnh Đình Thế Nguyên (2007), "Đặc điểm giải phẫu bệnh của u thận ở trẻ em", *Y Học thành phố Hồ Chí Minh*, 11 (3), tr. 135 -141.
9. Ngô Thụy Minh Nhi (2015), *Kết quả điều trị bướu Wilms theo phác đồ SIOP 2001*, Luận văn thạc sĩ Y học, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.

10. Trần Tấn Quang (2005), *Bướu nguyên bào thận trẻ em: Dịch tễ - chẩn đoán - điều trị*, Luận án Bác sĩ chuyên khoa II, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.
11. Hoàng Ngọc Thạch, Sandstedt B., Phó Hồng Điệp (2013), "Phân loại u thận trẻ em và u nguyên bào thận theo SIOP 2001 tại Bệnh viện Nhi Trung Ương từ 2009 - 2012", *Tạp chí Nhi khoa*, 6 (1), tr. 60-67.
12. Đào Thị Thùy Trang (2013), "Đặc điểm hình ảnh cắt lớp vi tính u nguyên bào thận trẻ em", *Y Học thành phố Hồ Chí Minh*, 17 (1), tr. 504.

Tiếng Anh

13. Aldrink J. H., Cost N. G., McLeod D. J., et al. (2018), "Technical Considerations for Nephron-Sparing Surgery in Children: What Is Needed to Preserve Renal Units?", *J Surg Res*, 232, pp. 614-620.
14. Altwaeel H., Kabbani M. S., Shammari A. A., et al. (2020), "Perioperative management of Wilms' tumor with intracardiac extension: Report of two cases with review of literature", *J Saudi Heart Assoc*, 32 (1), pp. 106-109.
15. Arora S., Kudchadkar S., Yadav P., et al. (2016), "Nephron-sparing surgery in bilateral Wilms' tumor: A report of two cases", *Urol Ann*, 8 (4), pp. 486-489.
16. Aspiazu D., Fernandez-Pineda I., Cabello R., et al. (2012), "Surgical management of Wilms tumor with intravascular extension: a single-institution experience", *Pediatr Hematol Oncol*, 29 (1), pp. 50-54.
17. Bhatnagar S. (2009), "Management of Wilms' tumor: NWTS vs SIOP", *J Indian Assoc Pediatr Surg*, 14 (1), pp. 6-14.
18. Boccon-Gibod L., Rey A., Sandstedt B., et al. (2000), "Complete necrosis induced by preoperative chemotherapy in Wilms tumor as an indicator of low risk: report of the international society of paediatric oncology (SIOP) nephroblastoma trial and study 9", *Med Pediatr Oncol*, 34 (3), pp. 183-190.

19. Bogaert G. A., Heremans B., Renard M., et al. (2009), "Does preoperative chemotherapy ease the surgical procedure for Wilms tumor?", *J Urol*, 182 (4 Suppl), pp. 1869-1874.
20. Breslow N., Olshan A., Beckwith J. B., et al. (1993), "Epidemiology of Wilms tumor", *Med Pediatr Oncol*, 21 (3), pp. 172-181.
21. Breslow N. E., Beckwith J. B., Perlman E. J., et al. (2006), "Age distributions, birth weights, nephrogenic rests, and heterogeneity in the pathogenesis of Wilms tumor", *Pediatr Blood Cancer*, 47 (3), pp. 260-267.
22. Breslow N. E., Ou S. S., Beckwith J. B., et al. (2004), "Doxorubicin for favorable histology, Stage II-III Wilms tumor: results from the National Wilms Tumor Studies", *Cancer*, 101 (5), pp. 1072-1080.
23. Brisse H. J., Schleiermacher G., Sarnacki S., et al. (2008), "Preoperative Wilms tumor rupture: a retrospective study of 57 patients", *Cancer*, 113 (1), pp. 202-213.
24. Burnand K., Roberts A., Bouty A., et al. (2018), "Laparoscopic nephrectomy for Wilms' tumor: Can we expand on the current SIOP criteria?", *J Pediatr Urol*, 14 (3), pp. 253.e251-253.e258.
25. Chagtai T., Zill C., Dainese L., et al. (2016), "Gain of 1q As a Prognostic Biomarker in Wilms Tumors (WTs) Treated With Preoperative Chemotherapy in the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) WT 2001 Trial: A SIOP Renal Tumours Biology Consortium Study", *J Clin Oncol*, 34 (26), pp. 3195-3203.
26. Chen H., Yang S., Qian C. (2020), "Effectiveness of Nephron Sparing Surgery and Radical Nephrectomy in the Management of Unilateral Wilms Tumor: A Meta-Analysis", *Front Oncol*, 10, pp. 1248.
27. Chiou S. S. (2014), "Malignant renal tumors in childhood", *Pediatr Neonatol*, 55 (3), pp. 159-160.

28. Cox S., Büyükkünel C., Millar A. J. W. (2020), "Surgery for the complex Wilms tumour", *Pediatr Surg Int*, 36 (2), pp. 113-127.
29. de Kraker J., Graf N., van Tinteren H., et al. (2004), "Reduction of postoperative chemotherapy in children with stage I intermediate-risk and anaplastic Wilms' tumour (SIOP 93-01 trial): a randomised controlled trial", *Lancet*, 364 (9441), pp. 1229-1235.
30. de Kraker J., Lemerle J., Voute P. A., et al. (1990), "Wilm's tumor with pulmonary metastases at diagnosis: the significance of primary chemotherapy. International Society of Pediatric Oncology Nephroblastoma Trial and Study Committee", *J Clin Oncol*, 8 (7), pp. 1187-1190.
31. de la Monneraye Y., Michon J., Pacquement H., et al. (2019), "Indications and results of diagnostic biopsy in pediatric renal tumors: A retrospective analysis of 317 patients with critical review of SIOP guidelines", 66 (6), pp. e27641.
32. Dix D. B., Fernandez C. V., Chi Y. Y., et al. (2019), "Augmentation of Therapy for Combined Loss of Heterozygosity 1p and 16q in Favorable Histology Wilms Tumor: A Children's Oncology Group AREN0532 and AREN0533 Study Report", *J Clin Oncol*, 37 (30), pp. 2769-2777.
33. Dix D. B., Seibel N. L., Chi Y. Y., et al. (2018), "Treatment of Stage IV Favorable Histology Wilms Tumor With Lung Metastases: A Report From the Children's Oncology Group AREN0533 Study", *J Clin Oncol*, 36 (16), pp. 1564-1570.
34. Dome J. S., Cotton C. A., Perlman E. J., et al. (2006), "Treatment of anaplastic histology Wilms' tumor: results from the fifth National Wilms' Tumor Study", *J Clin Oncol*, 24 (15), pp. 2352-2358.
35. Dome J. S., Perlman E. J., Graf N. (2014), "Risk stratification for wilms tumor: current approach and future directions", *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, pp. 215-223.

36. Dumba M., Jawad N., McHugh K. (2015), "Neuroblastoma and nephroblastoma: a radiological review", *Cancer Imaging*, 15, pp. 5.
37. Dumoucel S., Gauthier-Villars M., Stoppa-Lyonnet D., et al. (2014), "Malformations, genetic abnormalities, and Wilms tumor", *Pediatr Blood Cancer*, 61 (1), pp. 140-144.
38. Ehrlich P., Chi Y. Y., Chintagumpala M. M., et al. (2017), "Results of the First Prospective Multi-institutional Treatment Study in Children With Bilateral Wilms Tumor (AREN0534): A Report From the Children's Oncology Group", *Ann Surg*, 266 (3), pp. 470-478.
39. Ekenze S. O., Nwangwu E. I., Ezomike U. O., et al. (2019), "Continuing barriers to care of Wilms tumor in a low-income country", *Pediatr Blood Cancer*, 66 (1), pp. e27416.
40. Ekenze S. O., Okafor O. C., Obasi A. A., et al. (2020), "Wilms tumor in Africa: A systematic review of management challenges and outcome in two decades (2000-2019)", *Pediatr Blood Cancer*, 67 (11), pp. e28695.
41. Elayadi M., Hammad M., Sallam K., et al. (2020), "Management and outcome of pediatric Wilms tumor with malignant inferior Vena cava thrombus: largest cohort of single-center experience", *Int J Clin Oncol*, 25 (7), pp. 1425-1431.
42. Elayadi M., Magdy S., Khalil E., et al. (2020), "Management and outcome of pediatric metastatic Wilms' tumor at the National Cancer Institute, Egypt", *J Egypt Natl Canc Inst*, 32 (1), pp. 19.
43. Fajardo R. D., van den Heuvel-Eibrink M. M., van Tinteren H., et al. (2020), "Is radiotherapy required in first-line treatment of stage I diffuse anaplastic Wilms tumor? A report of SIOP-RTSG, AIEOP, JWITS, and UKCCSG", *Pediatr Blood Cancer*, 67 (2), pp. e28039.
44. Farber S. (1966), "Chemotherapy in the treatment of leukemia and Wilms' tumor", *Jama*, 198 (8), pp. 826-836.

45. Flores P., Cadario M., Strambach J., et al. (2020), "Outcomes of event-free survival in patients with Wilms tumor undergoing preoperative chemotherapy. Analysis of lymph-node yield in a single-center cohort", *J Pediatr Urol*, pp. 30657-30664.
46. Fuchs J., Kienecker K., Furtwangler R., et al. (2009), "Surgical aspects in the treatment of patients with unilateral wilms tumor: a report from the SIOP 93-01/German Society of Pediatric Oncology and Hematology", *Ann Surg*, 249 (4), pp. 666-671.
47. Fufezan O., Asavoai C., Blag C., et al. (2011), "The role of ultrasonography for diagnosis the renal masses in children. Pictorial essay", *Med Ultrason*, 13 (1), pp. 59-71.
48. Fukuzawa H., Shiima Y., Mishima Y., et al. (2017), "Predictive factor for intraoperative tumor rupture of Wilms tumor", *Pediatr Surg Int*, 33 (1), pp. 91-95.
49. Fukuzawa R., Anaka M. R., Heathcott R. W., et al. (2008), "Wilms tumour histology is determined by distinct types of precursor lesions and not epigenetic changes", *J Pathol*, 215 (4), pp. 377-387.
50. Godzinski J. (2015), "The current status of treatment of Wilms' tumor as per the SIOP trials", *J Indian Assoc Pediatr Surg*, 20 (1), pp. 16-20.
51. Godzinski J., Weirich A., Tournade M. F., et al. (2001), "Primary nephrectomy for emergency: a rare event in the International Society of Paediatric Oncology Nephroblastoma Trial and Study no. 9", *Eur J Pediatr Surg*, 11 (1), pp. 36-39.
52. Graf N., Reinhard H. (2003), "Wilms tumors. Diagnosis and therapy", *Urologe A*, 42 (3), pp. W391-407; quiz W408-399.
53. Graf N., Tournade M. F., de Kraker J. (2000), "The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms' tumor. The SIOP studies. International Society of Pediatric Oncology", *Urol Clin North Am*, 27 (3), pp. 443-454.

54. Graf N., van Tinteren H., Bergeron C., et al. (2012), "Characteristics and outcome of stage II and III non-anaplastic Wilms' tumour treated according to the SIOP trial and study 93-01", *Eur J Cancer*, 48 (17), pp. 3240-3248.
55. Gratiias E. J., Dome J. S., Jennings L. J., et al. (2016), "Association of Chromosome 1q Gain With Inferior Survival in Favorable-Histology Wilms Tumor: A Report From the Children's Oncology Group", *J Clin Oncol*, 34 (26), pp. 3189-3194.
56. Green D. M. (2004), "The treatment of stages I-IV favorable histology Wilms' tumor", *J Clin Oncol*, 22 (8), pp. 1366-1372.
57. Green D. M. (2007), "Controversies in the management of Wilms tumour - immediate nephrectomy or delayed nephrectomy?", *Eur J Cancer*, 43 (17), pp. 2453-2456.
58. Green D. M., Breslow N. E., Beckwith J. B., et al. (1998), "Comparison between single-dose and divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group", *J Clin Oncol*, 16 (1), pp. 237-245.
59. Green D. M., Breslow N. E., Beckwith J. B., et al. (2001), "Treatment with nephrectomy only for small, stage I/favorable histology Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group", *J Clin Oncol*, 19 (17), pp. 3719-3724.
60. Hol J. A., Lopez-Yurda M. I., Van Tinteren H., et al. (2019), "Prognostic significance of age in 5631 patients with Wilms tumour prospectively registered in International Society of Paediatric Oncology (SIOP) 93-01 and 2001", *PLoS One*, 14 (8), pp. e0221373.
61. Iaboni D. S. M., Chi Y. Y., Kim Y., et al. (2019), "Outcome of Wilms tumor patients with bone metastasis enrolled on National Wilms Tumor Studies 1-5: A report from the Children's Oncology Group", *Pediatr Blood Cancer*, 66 (1), pp. e27430.

62. International Society of Paediatric Oncology (2010), *SIOP Nephroblastoma (Wilms tumour) clinical trial and study – SIOP WT 2001*, UK Version 5, University of Birmingham, Birmingham, UK.
63. Irani J., Humbert M., Lecocq B., et al. (2001), "Renal tumor size: comparison between computed tomography and surgical measurements", *Eur Urol*, 39 (3), pp. 300-303.
64. Irtan S., Van Tinteren H., Graf N., et al. (2019), "Evaluation of needle biopsy as a potential risk factor for local recurrence of Wilms tumour in the SIOP WT 2001 trial", *Eur J Cancer*, 116, pp. 13-20.
65. Israels T., Chagaluka G., Pidini D., et al. (2012), "The efficacy and toxicity of SIOP preoperative chemotherapy in Malawian children with a Wilms tumour", *Pediatr Blood Cancer*, 59 (4), pp. 636-641.
66. Israels T., Molyneux E. M., Caron H. N., et al. (2009), "Preoperative chemotherapy for patients with Wilms tumor in Malawi is feasible and efficacious", *Pediatr Blood Cancer*, 53 (4), pp. 584-589.
67. Jackson T. J., Williams R. D., Brok J., et al. (2019), "The diagnostic accuracy and clinical utility of pediatric renal tumor biopsy: Report of the UK experience in the SIOP UK WT 2001 trial", 66 (6), pp. e27627.
68. Jain V., Dhua A., Agarwala S., et al. (2020), "Outcome of Children with Stage IV Wilms Tumor - Our Experience of 15 Years", *J Indian Assoc Pediatr Surg*, 25 (6), pp. 372-377.
69. Kaste S. C., Dome J. S., Babyn P. S., et al. (2008), "Wilms tumour: prognostic factors, staging, therapy and late effects", *Pediatr Radiol*, 38 (1), pp. 2-17.
70. Lall A., Pritchard-Jones K., Walker J., et al. (2006), "Wilms' tumor with intracaval thrombus in the UK Children's Cancer Study Group UKW3 trial", *J Pediatr Surg*, 41 (2), pp. 382-387.
71. Lee S. E., Lee W. K., Kim D. S., et al. (2010), "Comparison of radiographic and pathologic sizes of renal tumors", *World J Urol*, 28 (3), pp. 263-267.

72. Liu E. K., Suson K. D. (2020), "Syndromic Wilms tumor: a review of predisposing conditions, surveillance and treatment", *Transl Androl Urol*, 9 (5), pp. 2370-2381.
73. MacFarland S. P., Duffy K. A., Bhatti T. R., et al. (2018), "Diagnosis of Beckwith-Wiedemann syndrome in children presenting with Wilms tumor", *Pediatr Blood Cancer*, 65 (10), pp. e27296.
74. Mandal K. C., Mukhopadhyay M., Barman S., et al. (2016), "Uncommon renal tumors in children: A single center experience", *J Indian Assoc Pediatr Surg*, 21 (2), pp. 61-65.
75. Marx M., Langer T., Graf N., et al. (2002), "Multicentre analysis of anthracycline-induced cardiotoxicity in children following treatment according to the nephroblastoma studies SIOP No.9/GPOH and SIOP 93-01/GPOH", *Med Pediatr Oncol*, 39 (1), pp. 18-24.
76. McMahon S., Carachi R. (2014), "Wilms' tumor with intravascular extension: A review article", *J Indian Assoc Pediatr Surg*, 19 (4), pp. 195-200.
77. Md Zin R., Murch A., Charles A. (2011), "Pathology, genetics and cytogenetics of Wilms' tumour", *Pathology*, 43 (4), pp. 302-312.
78. Milford K., DeCotiis K., Lorenzo A. (2020), "Wilms tumor: a review of current surgical controversies", *Transl Androl Urol*, 9 (5), pp. 2382-2392.
79. Miniati D., Gay A. N., Parks K. V., et al. (2008), "Imaging accuracy and incidence of Wilms' and non-Wilms' renal tumors in children", *J Pediatr Surg*, 43 (7), pp. 1301-1307.
80. Mistry R., Manikandan R., Williams P., et al. (2008), "Implications of computer tomography measurement in the management of renal tumours", *BMC Urol*, 8, pp. 13.
81. Mitchell C., Pritchard-Jones K., Shannon R., et al. (2006), "Immediate nephrectomy versus preoperative chemotherapy in the management of non-

metastatic Wilms' tumour: results of a randomised trial (UKW3) by the UK Children's Cancer Study Group", *Eur J Cancer*, 42 (15), pp. 2554-2562.

82. Moreira C., Nachev M. N., Ziamati S., et al. (2012), "Treatment of nephroblastoma in Africa: results of the first French African pediatric oncology group (GFAOP) study", *Pediatr Blood Cancer*, 58 (1), pp. 37-42.
83. Murphy A. J., Davidoff A. M. (2018), "Bilateral Wilms Tumor: A Surgical Perspective", *Children (Basel)*, 5 (10), pp. 134.
84. Mussa A., Duffy K. A. (2019), "The effectiveness of Wilms tumor screening in Beckwith-Wiedemann spectrum", *J Cancer Res Clin Oncol*, 145 (12), pp. 3115-3123.
85. Nanda R. H., Shehata B. M., Khoshnam N., et al. (2017), "Impact of lymph node evaluation in adjuvant and neoadjuvant chemotherapy settings on survival outcomes in Wilms tumour: a review of 185 cases from a single institution", *Pathology*, 49 (1), pp. 19-23.
86. Nerli R. B., Pujar V. C., Hiremath M. B., et al. (2014), "Nephron sparing surgery for unilateral non-syndromic wilms tumor", *Indian J Surg Oncol*, 5 (1), pp. 11-16.
87. Ng Y. Y., Hall-Craggs M. A., Dicks-Mireaux C., et al. (1991), "Wilms' tumour: pre- and post-chemotherapy CT appearances", *Clin Radiol*, 43 (4), pp. 255-259.
88. Niedzielski J., Taran K., Mlynarski W., et al. (2012), "Is the SIOP-2001 Classification of Renal Tumors of Childhood accurate with regard to prognosis? A problem revisited", *Arch Med Sci*, 8 (4), pp. 684-689.
89. Njuguna F., Martijn H. A., Kuremu R. T., et al. (2017), "Wilms Tumor Treatment Outcomes: Perspectives From a Low-Income Setting", *J Glob Oncol*, 3 (5), pp. 555-562.

90. Ota Y., Naiki T., Nakagawa M., et al. (2019), "Laparoscopic radical surgery produces a good prognosis in an elderly patient with small Wilms' tumor", *IJU case reports*, 2 (2), pp. 73-76.
91. Paulino A. C., Wen B. C., Brown C. K., et al. (2000), "Late effects in children treated with radiation therapy for Wilms' tumor", *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 46 (5), pp. 1239-1246.
92. Philip A. P., David G. P. (2011), *Principles and practice of pediatric oncology*, textbook 6th, Elsevier, USA.
93. Powis M., Messahel B., Hobson R., et al. (2013), "Surgical complications after immediate nephrectomy versus preoperative chemotherapy in non-metastatic Wilms' tumour: findings from the 1991-2001 United Kingdom Children's Cancer Study Group UKW3 Trial", *J Pediatr Surg*, 48 (11), pp. 2181-2186.
94. Pritchard-Jones K., Bergeron C., de Camargo B., et al. (2015), "Omission of doxorubicin from the treatment of stage II-III, intermediate-risk Wilms' tumour (SIOP WT 2001): an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial", *Lancet*, 386 (9999), pp. 1156-1164.
95. Pritchard-Jones K., Kelsey A., Vujanic G., et al. (2003), "Older age is an adverse prognostic factor in stage I, favorable histology Wilms' tumor treated with vincristine monochemotherapy: a study by the United Kingdom Children's Cancer Study Group, Wilm's Tumor Working Group", *J Clin Oncol*, 21 (17), pp. 3269-3275.
96. Pritchard J., Imeson J., Barnes J., et al. (1995), "Results of the United Kingdom Children's Cancer Study Group first Wilms' Tumor Study", *J Clin Oncol*, 13 (1), pp. 124-133.
97. Qureshi S. S., Bhagat M., Kazi M., et al. (2020), "Standardizing lymph nodal sampling for Wilms tumor: A feasibility study with outcomes", *J Pediatr Surg*, 55 (12), pp. 2668-2675.

98. Qureshi S. S., Bhagat M., Smriti V., et al. (2020), "Intravascular extension of Wilms tumor: Characteristics of tumor thrombus and their impact on outcomes", *J Pediatr Urol*, 17 (1), pp. 69.e61-69.e68.
99. Rancelyte M., Nemaniene R., Rageliene L., et al. (2019), "Wilms tumour in children: 18 years of experience at Vilnius University Hospital Santaros Klinikos, Lithuania", *Acta Med Litu*, 26 (2), pp. 125-133.
100. Reinhard H., Semler O., Burger D., et al. (2004), "Results of the SIOP 93-01/GPOH trial and study for the treatment of patients with unilateral nonmetastatic Wilms Tumor", *Klin Padiatr*, 216 (3), pp. 132-140.
101. Ritchey M. L., Green D. M., Thomas P. R., et al. (1996), "Renal failure in Wilms' tumor patients: a report from the National Wilms' Tumor Study Group", *Med Pediatr Oncol*, 26 (2), pp. 75-80.
102. Ritchey M. L., Shamberger R. C., Haase G., et al. (2001), "Surgical complications after primary nephrectomy for Wilms' tumor: report from the National Wilms' Tumor Study Group", *J Am Coll Surg*, 192 (1), pp. 63-68; quiz 146.
103. Ruteshouser E. C., Huff V. (2004), "Familial Wilms tumor", *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 129c (1), pp. 29-34.
104. Rutigliano D. N., Kayton M. L., Steinherz P., et al. (2007), "The use of preoperative chemotherapy in Wilms' tumor with contained retroperitoneal rupture", *J Pediatr Surg*, 42 (9), pp. 1595-1599.
105. Saltzman A. F., Carrasco A., Jr., Weinman J., et al. (2018), "Initial Imaging for Pediatric Renal Tumors: An Opportunity for Improvement", *J Urol*, 199 (5), pp. 1330-1336.
106. Schenk J. P., Graf N., Gunther P., et al. (2008), "Role of MRI in the management of patients with nephroblastoma", *Eur Radiol*, 18 (4), pp. 683-691.

107. Schmidt A., Warmann S. W., Urla C., et al. (2019), "Patient selection and technical aspects for laparoscopic nephrectomy in Wilms tumor", *Surg Oncol*, 29, pp. 14-19.
108. Servaes S. E., Hoffer F. A., Smith E. A., et al. (2019), "Imaging of Wilms tumor: an update", *Pediatr Radiol*, 49 (11), pp. 1441-1452.
109. Seseke F., Rebmann S., Zoller G., et al. (2007), "Risk factors for perioperative complications in renal surgery for Wilms' tumor", *Aktuelle Urol*, 38 (1), pp. 46-51.
110. Seseke F., Zoller G., Ringert R. H. (2004), "Wilms' tumor single center experience with renal surgery", *Scand J Urol Nephrol*, 38 (5), pp. 373-377.
111. Shamberger R. C., Guthrie K. A., Ritchey M. L., et al. (1999), "Surgery-related factors and local recurrence of Wilms tumor in National Wilms Tumor Study 4", *Ann Surg*, 229 (2), pp. 292-297.
112. Singhai A. , Kureel M., Babu S., et al. (2018), "Comparison of SIOP and NWTSG Protocols in Clinico-Histological Spectrum of Childhood Renal Tumors – A Tertiary Center Experience", *International Journal of Health Sciences and Research*, 8 (11), pp. 69-74.
113. Spiegl H. R., Murphy A. J., Yanishevski D., et al. (2020), "Complications Following Nephron-Sparing Surgery for Wilms Tumor", *J Pediatr Surg*, 55 (1), pp. 126-129.
114. Stehr M., Deilmann K., Haas R. J., et al. (2005), "Surgical complications in the treatment of Wilms' tumor", *Eur J Pediatr Surg*, 15 (6), pp. 414-419.
115. Szychot E., Apps J., Pritchard-Jones K. (2014), "Wilms' tumor: biology, diagnosis and treatment", *Transl Pediatr*, 3 (1), pp. 12-24.
116. Taskinen S., Leskinen O., Lohi J., et al. (2019), "Effect of Wilms tumor histology on response to neoadjuvant chemotherapy", *J Pediatr Surg*, 54 (4), pp. 771-774.

117. Taskinen S., Lohi J., Koskenvuo M., et al. (2018), "Evaluation of effect of preoperative chemotherapy on Wilms' tumor histopathology", *J Pediatr Surg*, 53 (8), pp. 1611-1614.
118. Therasse P., Arbuck S. G., Eisenhauer E. A., et al. (2000), "New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada", *J Natl Cancer Inst*, 92 (3), pp. 205-216.
119. Tournade M. F., Com-Nougue C., de Kraker J., et al. (2001), "Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months: results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study", *J Clin Oncol*, 19 (2), pp. 488-500.
120. Treger T. D., Chowdhury T., Pritchard-Jones K. (2019), "The genetic changes of Wilms tumour", *Nat Rev Nephrol*, 15 (4), pp. 240-251.
121. Trobs R. B., Hansel M., Friedrich T., et al. (2001), "A 23-year experience with malignant renal tumors in infancy and childhood", *Eur J Pediatr Surg*, 11 (2), pp. 92-98.
122. Uslu L., Donig J., Link M., et al. (2015), "Value of 18F-FDG PET and PET/CT for evaluation of pediatric malignancies", *J Nucl Med*, 56 (2), pp. 274-286.
123. van den Heuvel-Eibrink M. M., Hol J. A., Pritchard-Jones K., et al. (2017), "Position paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol", *Nat Rev Urol*, 14 (12), pp. 743-752.
124. Vujanic G. M., D'Hooghe E., Popov S. D., et al. (2019), "The effect of preoperative chemotherapy on histological subtyping and staging of Wilms tumors: The United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG)

- Wilms tumor trial 3 (UKW3) experience", *Pediatr Blood Cancer*, 66 (3), pp. e27549.
125. Vujanic G. M., Gessler M., Ooms A., et al. (2018), "The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol", *Nat Rev Urol*, 15 (11), pp. 693-701.
 126. Vujanic G. M., Kelsey A., Mitchell C., et al. (2003), "The role of biopsy in the diagnosis of renal tumors of childhood: Results of the UKCCSG Wilms tumor study 3", *Med Pediatr Oncol*, 40 (1), pp. 18-22.
 127. Vujanic G. M., Sandstedt B., Harms D., et al. (2002), "Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood", *Med Pediatr Oncol*, 38 (2), pp. 79-82.
 128. Weirich A., Leuschner I., Harms D., et al. (2001), "Clinical impact of histologic subtypes in localized non-anaplastic nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH", *Ann Oncol*, 12 (3), pp. 311-319.
 129. Weirich A., Ludwig R., Graf N., et al. (2004), "Survival in nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH with respect to relapse and morbidity", *Ann Oncol*, 15 (5), pp. 808-820.
 130. Xu S., Sun N., Zhang W. P., et al. (2019), "Management of Wilms tumor with intravenous thrombus in children: a single center experience", *World J Pediatr*, 15 (5), pp. 476-482.
 131. Yao A. J., Moreira C., Traore F., et al. (2019), "Treatment of Wilms Tumor in Sub-Saharan Africa: Results of the Second French African Pediatric Oncology Group Study", *J Glob Oncol*, 5, pp. 1-8.
 132. Zakaria O. M., Daoud M. Y., Farrag S. H., et al. (2016), "Efficacy of Different Protocols in Treatment of Nephroblastoma: A revisit", *Gulf J Oncolog*, 1 (21), pp. 55-60.

133. Zakaria O. M., Hokkam E. N., Sayem K. A., et al. (2015), "Initial Surgery in Tailoring Treatment for Children With Stage II and III Wilms' Tumor: An Experience From Resource Challenged Settings", *World J Oncol*, 6 (5), pp. 441-445.
134. Zhang Y., Song H. C., Yang Y. F., et al. (2020), "Preoperative Wilms tumor rupture in children", *Int Urol Nephrol*, 52 (11), pp. 2213 - 2214.
135. Zhuge Y., Cheung M. C., Yang R., et al. (2011), "Improved survival with lymph node sampling in Wilms tumor", *J Surg Res*, 167 (2), pp. e199-203.

PHỤ LỤC

1. PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU

HÀNH CHÁNH

1. Số hồ sơ: Số ĐT của cha/mẹ:
2. Họ và tên:
3. Tuổi: (tháng)
4. Giới tính: Nam Nữ
5. Địa chỉ: Tp.HCM Tỉnh
6. Ngày nhập viện:
7. Lý do nhập viện:

TIỀN CĂN GIA ĐÌNH

8. Về bướu Wilms: có không
Nếu có:.....
9. Về dị tật/hội chứng bẩm sinh kết hợp: có không
Nếu có:.....

CHẨN ĐOÁN TRƯỚC HÓA TRỊ

10. Lâm sàng:
- U bụng Đau bụng Tiểu máu Tăng huyết áp
Khác:.....
- Dị tật/hội chứng bẩm sinh kết hợp: có không
Nếu có:.....
11. Cận lâm sàng:
- Công thức máu: HC:
BC:
TC:
- Chức năng gan: SGPT:
SGOT:

- Chức năng thận: Độ thanh thải creatinin:

12. Hình ảnh XQCLVT:

- Vị trí bướu: Thận trái Thận phải
- Thể tích bướu:.....cm³
- Hoại tử bướu: có không
- Xuất huyết cấp trong bướu: có không
- Vỡ bướu vào phúc mạc: có không
- Xâm lấn quanh thận: có không
- Xâm lấn tĩnh mạch thận: có không
- Xâm lấn tĩnh mạch chủ dưới: có không
- Di căn hạch vùng: có không
- Di căn xa: có không
- Nếu có: Phổi Gan Khác:.....

13. Giai đoạn bướu: II III IV

HÓA TRỊ TRƯỚC PHẪU THUẬT

14. Biến chứng hóa trị: có không
- Nếu có: Giảm bạch cầu Sốt không do nhiễm trùng
- Viêm da, loét miệng Khác:.....

15. Hình ảnh XQCLVT sau hóa trị:

- Thể tích bướu:.....cm³
- Hoại tử bướu: có không
- Xuất huyết cấp trong bướu: có không
- Vỡ bướu vào phúc mạc: có không
- Xâm lấn quanh thận: có không
- Xâm lấn tĩnh mạch thận: có không
- Xâm lấn tĩnh mạch chủ dưới: có không
- Di căn hạch vùng: có không
- Di căn xa: có không
- Giai đoạn bướu: I II III IV

16. Đáp ứng với hóa trị: Tốt Trung bình Kém

PHẪU THUẬT CẮT THẬN MANG BUỒU

17. Biến chứng phẫu thuật: có không

Nếu có:

- Biến chứng trong mổ: Truyền máu do chảy máu nhiều

 Vỡ buồng Tổn thương các mạch máu kế cận

 Tổn thương cơ quan Khác:.....

- Biến chứng sau mổ: Tắc ruột Nhiễm trùng vết mổ

 Khác:.....

CHẨN ĐOÁN GIẢI PHẪU BỆNH

18. Kết quả mô bệnh học: Hoại tử hoàn toàn Thoái triển

 Nguyên mô bào Biểu mô Mô đệm Hỗn hợp

19. Hạch sinh thiết có tế bào bươu: có không

20. Mặt cắt bờ phẫu thuật có tế bào bươu: có không

21. Nhóm nguy cơ mô bệnh học: Thấp Trung bình Cao

ĐIỀU TRỊ SAU PHẪU THUẬT

22. Biến chứng do hóa trị, xạ trị: có không

Nếu có: Giảm bạch cầu Sốt không do nhiễm trùng

 Viêm da, loét miệng Khác:.....

THEO DÕI TÁI KHÁM

23. Tái phát tại chỗ: có không

24. Tái phát ở vùng di căn trước đó: có không

25. Sống còn không sự kiện: có không

 Thời gian:..... tháng

26. Sống còn toàn bộ: có không

 Thời gian:..... tháng

27. Tử vong: có không

2. BẢNG ĐỒNG THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Ông/bà đã biết về tình trạng bệnh bướu Wilms của con mình và đã được bác sĩ chỉ định điều trị hóa chất trước, sau đó sẽ tiến hành phẫu thuật cắt thận mang bướu. Ông/bà đã được nghe nhóm nghiên cứu giải thích về ích lợi và tai biến, biến chứng của hóa trị, cũng như ích lợi và tai biến, biến chứng của phẫu thuật, và mục tiêu của nghiên cứu này nhằm giảm các tai biến, biến chứng trong phẫu thuật, đồng thời tăng thời gian sống còn của con mình. Ông/bà cũng biết và hiểu rằng đây là phương pháp điều trị phối hợp đang được áp dụng rộng rãi ở các nước tiên tiến và đã cải thiện thời gian sống còn của bệnh bướu Wilms. Ông/bà cũng hiểu được rằng có những nguy cơ không mong muốn có thể xảy ra trong quá trình điều trị như độc tính của các thuốc hóa trị, các biến chứng trong lúc phẫu thuật, thậm chí có thể tử vong. Các thông tin thu thập từ con của Ông/bà sẽ được bảo mật và chỉ dùng cho mục đích nghiên cứu.

Trong suốt quá trình nghiên cứu, nếu không hài lòng vì bất cứ lý do nào, ông/bà có thể rút ra khỏi nghiên cứu bất cứ thời điểm nào và con của ông/bà sẽ được bảo đảm đối xử và điều trị bình thường tại bệnh viện. Nếu có thắc mắc hoặc lo lắng về bệnh tật hay về nghiên cứu, Ông/bà có thể liên hệ trực tiếp với nhóm nghiên cứu hoặc qua số điện thoại sau vào bất cứ lúc nào:

1. TS. BS. Trương Đình Khải: 0903748064 – Phó Chủ Nhiệm Bộ Môn Ngoại Nhi Đại Học Y Dược Tp.HCM; Trưởng Nhóm Phẫu Thuật Ung Bướu Bệnh Viện Nhi Đồng 2.

2. ThS. BS. Vũ Trường Nhân: 0909588815 – Phó Trưởng Khoa Ngoại Tổng Hợp Bệnh Viện Nhi Đồng 2.

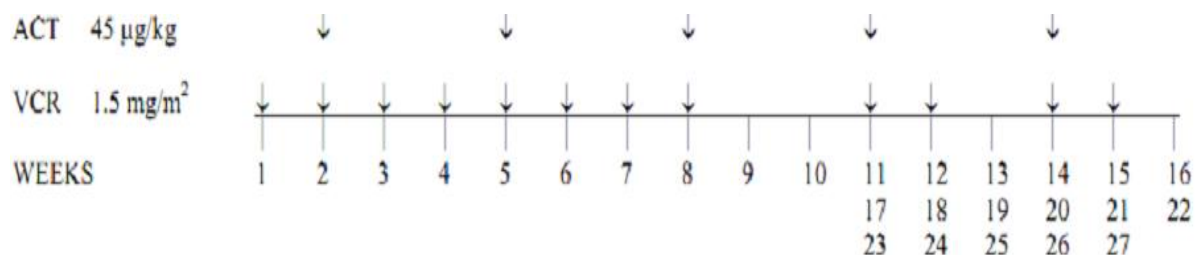
Xin trân trọng sự hợp tác của Ông/bà.

Cha/mẹ bệnh nhi đã đọc và đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

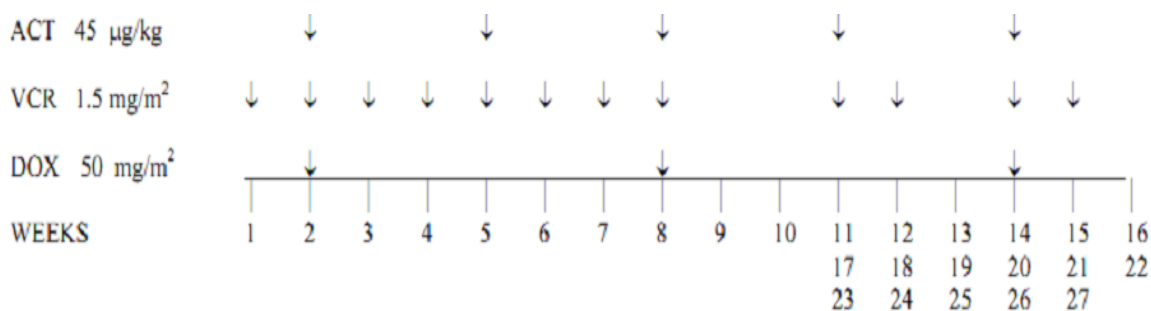
Ký tên

3. CÁC PHÁC ĐỒ HÓA TRỊ SAU PHẪU THUẬT THEO SIOP-2001

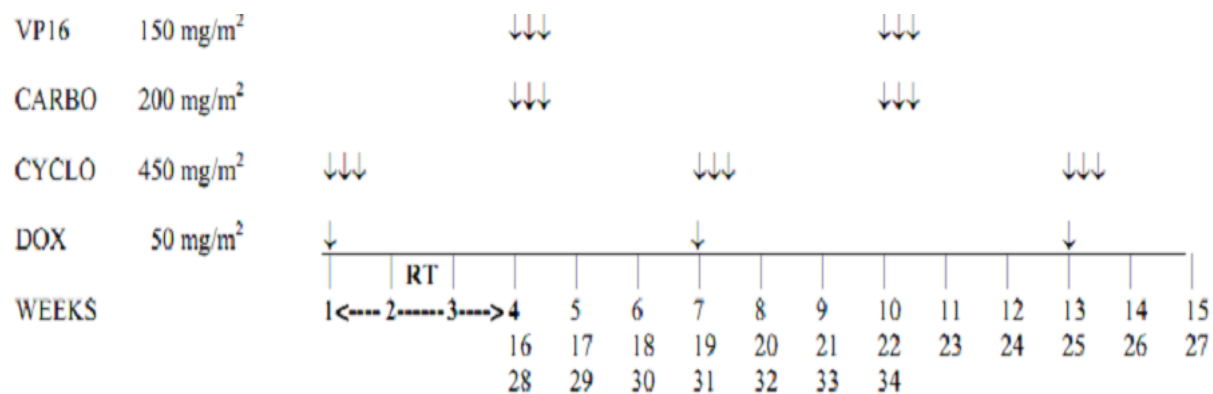
Phác đồ AV2



Phác đồ AVD



Phác đồ NGUY CƠ CAO



4. DANH SÁCH BỆNH NHI THAM GIA NGHIÊN CỨU

Stt	Họ và tên	Giới	Ngày sinh	Số hồ sơ
01	Nguyễn Hoàng T.	Nam	23.12.2011	13012522
02	Hoàng Nhất N.	Nam	26.10.2012	13026578
03	CB Nguyễn Thị Y.*	Nữ	15.04.2013	13029437
04	Tô Nguyễn Phương N.	Nữ	14.08.2009	13039854
05	Đỗ Ngọc T.	Nữ	14.06.2012	13042153
06	Phạm Khánh An N.	Nữ	20.05.2013	13042288
07	Phạm Lê Xuân A.*	Nữ	28.07.2002	13042469
08	Nguyễn Thị Trà M.	Nữ	02.02.2012	13045524
09	Phạm Duy K.	Nam	11.03.2013	13046569
10	Phan Văn H.	Nam	20.04.2012	13047541
11	Hồ Thị Ngọc T.	Nữ	14.07.2012	13052959
12	Nguyễn Thị Phương T.	Nữ	13.12.2012	13053518
13	Nguyễn Phạm Khánh N.	Nữ	23.05.2011	13067253
14	Nguyễn Đồng Ngọc D.	Nữ	22.01.2013	13068999
15	Huỳnh Thị Tuyết N.*	Nữ	17.10.2005	13070579
16	Y Lý L.	Nam	15.12.2010	13076428
17	Trần Mai Hải P.	Nữ	07.09.2010	14008301
18	Đào Thị Bích N.	Nữ	04.11.2010	14013222
19	Hoàng Ngọc Anh T.*	Nữ	12.04.2008	14015413
20	Trương Ngọc Khánh U.	Nữ	17.07.2012	14017753
21	Nguyễn Tử B.	Nam	23.09.2009	14018284
22	Trương Thế V.	Nam	16.10.2011	14020206
23	Nguyễn Thanh P.	Nam	06.01.2013	14032174
24	Nguyễn Trang Kiều V.	Nữ	24.10.2004	14036206
25	Nguyễn Thị Quỳnh A.	Nữ	30.01.2012	14050767

SỞ Y TẾ
BỆNH VIỆN
P. KẾ HOẠCH

Stt	Họ và tên	Giới	Ngày sinh	Số hồ sơ
26	Phạm Quỳnh A.	Nữ	11.03.2011	14051400
27	Trịnh Ngọc Kim N.	Nữ	29.04.2014	14059261
28	Phan Nguyễn Minh C.*	Nam	26.10.2003	14061340
29	Nguyễn Bảo H.	Nam	03.06.2014	14070958
30	Lê Gia H.	Nam	19.11.2012	14082176
31	Võ Uyên N.	Nữ	18.10.2009	14099261
32	Nguyễn Gia K.	Nam	23.07.2012	14100024
33	Nguyễn Hoàng Hải Đ.*	Nam	03.09.2007	14272738
34	Tiền Gia P.	Nam	19.08.2014	15030060
35	Nguyễn Mẫn N.*	Nữ	11.03.2005	15031754
36	Nguyễn Hoài A.	Nam	12.05.2014	15039876
37	Rơ Châm H.	Nữ	27.07.2012	15043499
38	Lê Kim H.	Nữ	16.01.2013	15045516
39	Trần Thị H.	Nữ	23.06.2009	15052147
40	Trần Bảo N.	Nam	25.10.2011	15052393
41	Trần Thị Quỳnh N.*	Nữ	04.06.2015	15065440
42	Ka Huỳnh A.	Nam	17.06.2015	15072997
43	Nguyễn Văn Quốc Đ.	Nam	05.05.2014	15080901
44	Dương Ngọc Bảo T.	Nữ	30.06.2012	15085688
45	Nguyễn Thị Thùy D.	Nữ	11.02.2011	15086176
46	Veasna R.	Nữ	24.04.2014	15086425
47	Nay H'Linh Đ.	Nữ	14.11.2014	15087976
48	Nguyễn Lê Hoàng H.	Nam	16.04.2013	15088215
49	Lê Hoàng A.	Nam	10.09.2013	15108478
50	Phạm Trần Ngọc B.	Nữ	22.03.2015	15108724
51	Vũ Hải Y.*	Nữ	12.07.2007	16002798

**P.HỒ CHÍ M
N NHI ĐỒ
CH TỔNG**

Stt	Họ và tên	Giới	Ngày sinh	Số hồ sơ
52	Hon Hi D.	Nam	01.01.2011	16008488
53	Lê Kim X.	Nữ	23.04.2012	16010306
54	Thang Ngọc Thảo M.	Nữ	06.12.2014	16010760
55	Hà Đức T.*	Nam	02.06.2003	16013424
56	Ya Hi C.	Nam	27.02.2009	16039952
57	Ngô Hùng D.	Nam	19.11.2012	16041025
58	Trần Thiên Â.	Nam	26.05.2015	16043361
59	Nguyễn Phạm Minh Q.	Nam	17.04.2011	16045615
60	Y Kê Ran Ê.	Nam	14.02.2015	16048080
61	Nguyễn Phú Q.	Nam	20.11.2013	16049883
62	Huỳnh Tâm T.	Nam	29.03.2012	16053455
63	Trần Bảo N.	Nam	12.10.2014	16058141
64	Dương Vũ Khánh L.	Nữ	13.03.2015	16063136
65	Nguyễn Thành V.	Nam	25.05.2012	16075521
66	Nguyễn Lâm Quỳnh N.*	Nữ	15.06.2005	16077052
67	Vũ Mạnh D.	Nam	06.02.2015	16084071
68	Văng Thành T.	Nam	26.09.2015	16093083
69	Nguyễn Hữu Thiên Â.	Nam	17.03.2012	16096553
70	Hoàng Gia B.	Nam	01.12.2014	16103159
71	Sây L.	Nữ	15.04.2016	16106609
72	Trần Minh T.	Nam	15.05.2015	16108993
73	Lê Từ Thiện T.	Nam	26.02.2014	16118012
74	Nguyễn Hoàng Thanh Â.	Nam	18.06.2015	16121254
75	Nguyễn Thị Trúc L.	Nữ	14.12.2012	16148147

* Chẩn đoán giải phẫu bệnh là các loại bướu thận khác

Xác nhận của Phòng Kế Hoạch Tổng Hợp

SỞ Y TẾ TP.HỒ CHÍ MINH
BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 2
P. KẾ HOẠCH TỔNG HỢP

ThS.BS. Huỳnh Minh Thu

INH
NG 2
HỢP

5. CHẤP THUẬN CỦA HỘI ĐỒNG Y ĐỨC

SỞ Y TẾ TP. HCM
BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 2

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

THƯ PHÊ DUYỆT CỦA HỘI ĐỒNG KHOA HỌC/Y ĐỨC

Hội đồng Khoa học/ Y đức Bệnh viện Nhi Đồng 2
14 Lý Tự Trọng, Quận 1, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam

Nghiên cứu viên: ThS.BS Vũ Trường Nhân

Người hướng dẫn: PGS.TS Lê Tấn Sơn

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Nhi Đồng 2

Tên đề cương: *Điều trị bứt rứt nguyên bào thần kinh giai đoạn II – IV ở trẻ em bằng chiến lược hoá – phẫu trị*

Hội đồng Khoa học/ Y đức sau khi:

- Xem xét đề cương
- Thảo luận thống nhất của các thành viên Hội đồng Khoa học/Y đức

Hội đồng Khoa học/Y đức đã phê duyệt và đồng ý cho thực hiện đề tài trên tại bệnh viện Nhi Đồng 2.

Những yêu cầu của Hội đồng Khoa học/Y đức:

- a. Học viên phải tuân thủ theo đúng các phương pháp đã được nêu ra trong đề cương nghiên cứu, chấp hành đúng theo các quy định và yêu cầu của Hội đồng Khoa học Bệnh viện
- b. Phòng Chỉ đạo Tuyển có trách nhiệm theo dõi và giám sát tiến độ của nghiên cứu.

Tôi xác nhận Hội đồng Khoa học/ Y đức làm việc dựa trên hướng dẫn của Hội nghị Quốc tế về sự hòa hợp (ICH), hướng dẫn thực hành nghiên cứu lâm sàng tốt (GCP) và các quy định, điều lệ của Việt Nam.

unc

TP. Hồ Chí Minh, ngày 16 tháng 04 năm 2013
CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG KHOA HỌC/ Y ĐỨC



TS.BS HÀ MẠNH TUẤN