

ĐẶT VẤN ĐỀ

U nguyên bào thận là một trong các loại u đặc thường gặp ở trẻ em sau u não, u lympho và u nguyên bào thần kinh.

Về bản chất mô bệnh học, u nguyên bào thận do các nguyên bào thận tạo thành và chiếm khoảng 85% -90% các trường hợp ung thư thận trẻ em dưới 15 tuổi theo thống kê ở các nước phát triển.

Trên thế giới việc nghiên cứu điều trị ung thư trẻ em nói chung và u nguyên bào thận nói riêng trong nhiều năm qua đã cho những kết quả rất tốt. Tuy vậy việc điều trị u nguyên bào thận ở các nước đang phát triển, trong đó có Việt Nam, còn nhiều khó khăn. Có 2 cách điều trị được áp dụng rộng rãi trên thế giới là theo SIOP (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique : Hội ung thư nhi khoa quốc tế) hoặc NWTS (National Wilm's Tumor Study: Nhóm nghiên cứu u nguyên bào thận quốc gia, của Mỹ). Mỗi cách tiếp cận điều trị đều có những ưu nhược điểm riêng khi áp dụng trong thực tế điều trị cho bệnh nhân.

Ở Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về u nguyên bào thận. Cho tới nay mới có 2 nghiên cứu về điều trị u nguyên bào thận tại Hà Nội và thành phố Hồ Chí Minh được công bố và đều sử dụng phác đồ NWTS 5. Tại khoa ung bướu bệnh viện Nhi trung ương, từ 2000-2008 phác đồ NWTS 5 đã được sử dụng để điều trị và cho kết quả tốt. Từ 7/2008 trong khuôn khổ hợp tác với bệnh viện trường đại học Lund, Thụy điển, chúng tôi áp dụng phác đồ SIOP 2001 để điều trị. Nghiên cứu này của chúng tôi được tiến hành nhằm đánh giá kết quả điều trị u nguyên bào thận khi sử dụng phác đồ SIOP 2001, tính ứng dụng của nó trong hoàn cảnh Việt Nam để phần nào có thể đưa ra kết luận về sự lựa chọn phác đồ điều trị u nguyên bào thận.

Đề tài “ Nghiên cứu kết quả điều trị u nguyên bào thận theo phác đồ SIOP 2001 tại Bệnh viện Nhi Trung ương” được chúng tôi thực hiện với 2 mục tiêu:

- Đánh giá kết quả điều trị u nguyên bào thận theo phác đồ SIOP 2001 tại bệnh viện Nhi trung ương

- Đánh giá một số yếu tố tiên lượng và ảnh hưởng đến kết quả điều trị

Bố cục luận án

Luận án 126 trang bao gồm: Đặt vấn đề (2 trang), Chương 1: Tổng quan (34 trang), Chương 2: Phương pháp (21 trang), Chương 3: Kết quả (28 trang), Chương 4: Bàn luận (37 trang), Kết luận (2 trang), Các điểm mới của đề tài (1 trang) và Kiến nghị (1 trang).

Chương 1 TỔNG QUAN

1.1. Dịch tễ: U nguyên bào thận là ung thư thường gặp nhất tại thận, chiếm 85-90 các ung thư thận ở trẻ dưới 15 tuổi và 5-7% tất cả các bệnh ác tính ở trẻ em. U nguyên bào thận ít gặp ở trẻ dưới 6 tháng tuổi và trên 10 tuổi.

1.2. Gen và sinh học phân tử: các gen WT1 và WT2 ở các vị trí 11p13 và 11p15 có vai trò trong việc hình thành u nguyên bào thận. Các trường hợp có tính chất gia đình có sự liên quan đến các gen FWT1 và FWT2 ở các vị trí 17q12-q21 và 19q13.4.

1.3. Chẩn đoán và phân loại u nguyên bào thận

U nguyên bào thận không có triệu chứng lâm sàng cũng như xét nghiệm cận lâm sàng đặc hiệu. Triệu chứng thường gặp nhất là khối u, tiếp theo là các triệu chứng của hệ thận-tiết niệu. Bệnh có thể di căn xung quanh thận và di căn xa đến gan, phổi là 2 vị trí thường gặp nhất, sau đó là xương, não, tinh hoàn... Bệnh gây tổn thương 2 thận như nhau, có thể ở cả 2 bên thận, một số trường hợp ít gặp như u ngoài thận hoặc ở thận hình móng ngựa.

Chẩn đoán hình ảnh bao gồm siêu âm, chụp cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ và giúp đánh giá tình trạng khối u. Với SIOP, chẩn đoán hình ảnh có vai trò định hướng điều trị: nếu như chẩn đoán hình ảnh u nguyên bào thận bệnh nhân sẽ được điều trị hóa chất trước.

Chẩn đoán giải phẫu bệnh giúp đánh giá giai đoạn và phân loại mô bệnh học. U nguyên bào thận được chia làm 5 giai đoạn theo mức độ di căn, giai đoạn V là khi tổn thương cả 2 thận. NWTS phân loại mô bệnh học dựa trên hình ảnh bất sản còn SIOP dựa thêm vào tính trội của các dòng tế bào sau điều trị hóa chất trước phẫu thuật.

1.4. Điều trị u nguyên bào thận: bao gồm phẫu thuật, hóa chất và xạ trị cho các trường hợp ở giai đoạn muộn hoặc mô bệnh học nguy cơ cao. NWTS chủ trương phẫu thuật là can thiệp đầu tiên để đảm bảo chẩn đoán chính xác và điều trị phù hợp với tình trạng bệnh. SIOP chủ trương điều trị hóa chất trước phẫu thuật để giảm tai biến trong phẫu thuật, giảm nhẹ điều trị sau phẫu thuật nhằm giảm tai biến, biến chứng muộn.

Các tai biến, biến chứng muộn do điều trị chủ yếu liên quan đến xạ trị và thuốc thuộc nhóm Anthracycline (Doxorubicin).

Ưu điểm trong cách tiếp cận của SIOP:

- nghiên cứu được tính chất của tổ chức khối u sau điều trị hóa chất, đó cũng là một yếu tố tiên lượng giúp xác định chế độ điều trị sau phẫu thuật.
- làm giảm tỉ lệ bệnh nhân dùng Doxorubicin và tia xạ sau phẫu thuật, qua đó giảm tỉ lệ tai biến, biến chứng muộn do điều trị.

Nhược điểm trong cách tiếp cận của SIOP:

- do dựa vào chẩn đoán hình ảnh, nên có 1 số bệnh nhân không phải u nguyên bào thận sẽ được điều trị hóa chất trước phẫu thuật
- không biết chính xác giai đoạn ban đầu của khối u, phân loại giải phẫu bệnh khó khăn về cả giai đoạn và mô bệnh học, năm 2011 SIOP vẫn khuyến

cáo cần có xem xét lại bởi các chuyên gia chuyên sâu do tỉ lệ chẩn đoán sai ở các bệnh viện dẫn đến chế độ điều trị không phù hợp lên đến 25%.

- liều Doxorubicin và tia xạ của SIOP cao hơn so với NWTS

Ưu điểm của cách điều trị theo NWTS:

- đảm bảo bệnh nhân được điều trị đúng bệnh, xác định đúng chẩn đoán ban đầu của khối u: giai đoạn, tính chất mô bệnh học, biến đổi di truyền.

- liều điều trị Doxorubicin và tia xạ thấp hơn của SIOP

Nhược điểm của NWTS:

- tỉ lệ bệnh nhân cần điều trị với Doxorubicin hoặc tia xạ cao hơn so với SIOP, do đó tỉ lệ có biến chứng muộn có thể sẽ cao hơn.

Mặc dù cách tiếp cận điều trị của SIOP và NWTS đều có ưu và nhược điểm riêng nhưng kết quả điều trị theo 2 cách này được coi là như nhau dựa trên kết quả đã công bố.

Ở các nước đang phát triển, mặc dù cũng áp dụng các phác đồ của SIOP và NWTS nhưng kết quả điều trị kém hơn nhiều và cần có phác đồ phù hợp với hoàn cảnh thực tế.

Chương 2 PHƯƠNG PHÁP

2.1. Bệnh nhân nghiên cứu:

60 bệnh nhân, tuổi từ 0 -18 tuổi được chẩn đoán giải phẫu bệnh sau phẫu thuật là u nguyên bào thận, được điều trị đầy đủ theo phác đồ SIOP 2001 tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

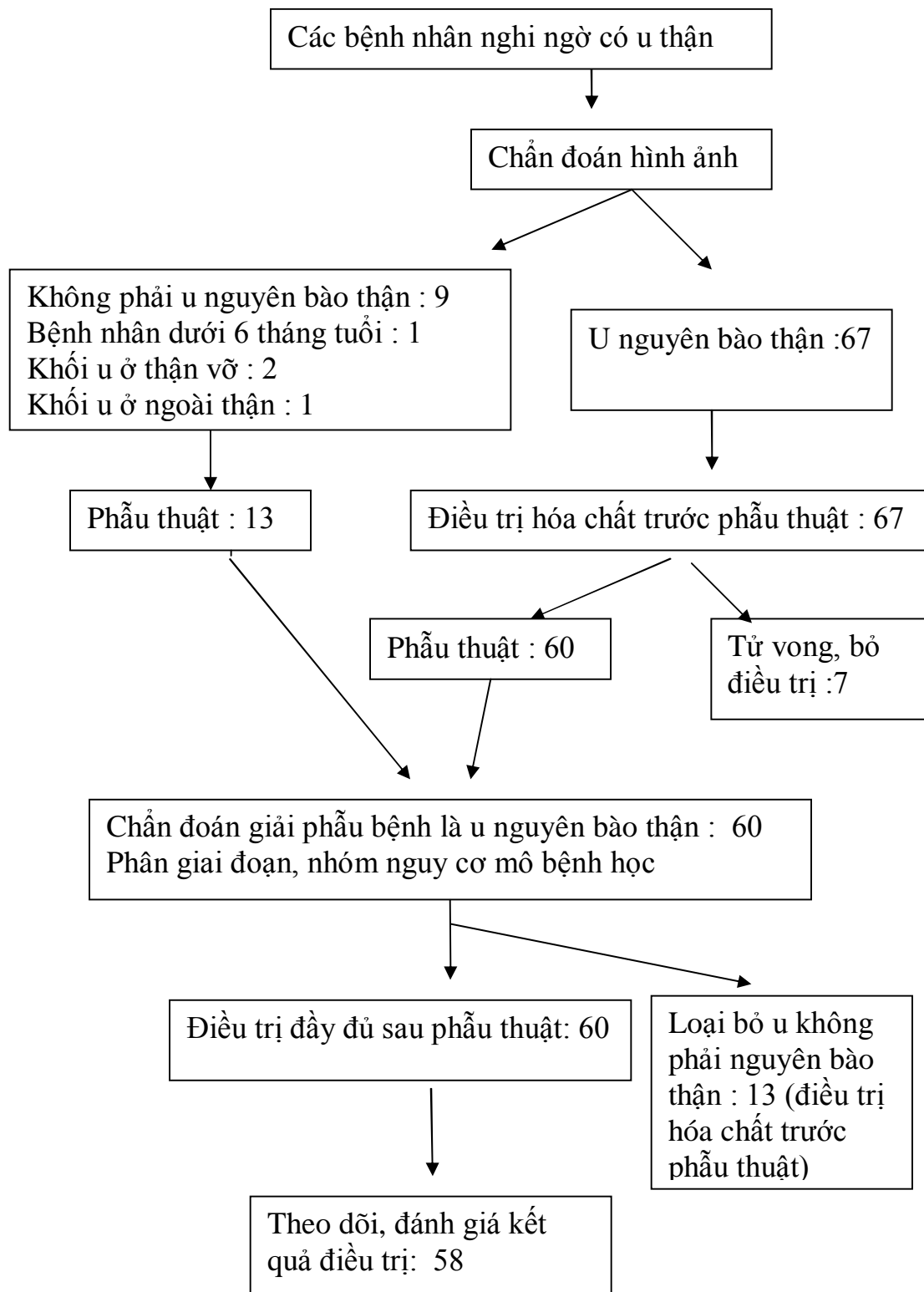
2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang và theo dõi điều trị dọc
- Bệnh nhân được lấy vào nghiên cứu từ 1-7-2008 đến 31-12-2012 và được theo dõi đến hết ngày 30-6-2013.

2.2.2. Phác đồ sử dụng SIOP 2001



Tóm tắt sơ đồ nghiên cứu



Chẩn đoán hình ảnh: chẩn đoán là u nguyên bào thận hoặc bệnh khác. Nếu bệnh nhân được chẩn đoán hình ảnh là u nguyên bào thận, sẽ được phân giai đoạn làm 3 nhóm I-III, IV,V và điều trị hóa chất trước phẫu thuật.

Điều trị sau phẫu thuật: dựa vào giai đoạn và nhóm nguy cơ mô bệnh học sau điều trị hóa chất trước phẫu thuật.

Chế độ điều trị cho các bệnh nhân được điều trị hóa chất trước phẫu thuật

Mô bệnh học	Giai đoạn I	Giai đoạn II	Giai đoạn III
Nguy cơ thấp	Không điều trị	AV2	AV2
Nguy cơ trung bình	AV1	 AV2 AVD	 Xạ trị + AV2 Xạ trị + AVD
Nguy cơ cao	AVD	Chế độ nguy cơ cao + xạ trị	Chế độ nguy cơ cao + xạ trị

Các trường hợp ở giai đoạn IV sau điều trị hóa chất được coi là thất bại và loại ra khỏi nghiên cứu. Trong nghiên cứu này SIOP thực hiện phân nhóm ngẫu nhiên với các trường hợp nguy cơ trung bình ở giai đoạn II và III. Chúng tôi lựa chọn chế độ AV2 cho giai đoạn III và Tia xạ + AVD cho giai đoạn III.

Các trường hợp được phẫu thuật ngay áp dụng các chế độ 1,2,3 và nguy cơ cao theo giai đoạn và nhóm nguy cơ mô bệnh học tương ứng.

Liều tia xạ thường dùng là 15-25Gy.

2.2.3. Đánh giá phân loại tình trạng bệnh nhân

Tình trạng sức khỏe bệnh nhân được đánh giá và phân loại theo các nhóm: sống khỏe mạnh không bệnh, sống thêm toàn bộ, tái phát và tử vong.

2.2.4. Phương pháp theo dõi bệnh nhân:

Bệnh nhân được theo dõi nội trú, ngoại trú liên tục kể từ khi có can thiệp điều trị đầu tiên cho đến khi kết thúc nghiên cứu này vào ngày 30-6-2013.

Thời gian sống khỏe mạnh không bệnh tính từ lúc bắt đầu điều trị đến khi có 1 trong các sự cố: tái phát, tử vong hoặc tai biến, di chứng nặng liên quan đến điều trị.

Thời gian sống thêm toàn bộ tính từ khi bắt đầu điều trị đến khi kết thúc nghiên cứu (tử vong hoặc kết thúc thời gian nghiên cứu).

Nội dung theo dõi:

- Thể trạng chung của bệnh nhân
- Các tác dụng phụ của thuốc, các biến chứng do điều trị
- Tình trạng bệnh: sống khỏe mạnh không bệnh, tái phát, sống thêm toàn bộ, tử vong.

2.3. Nội dung nghiên cứu

2.3.1. Nghiên cứu lâm sàng và cận lâm sàng

- số lượng bệnh nhân, phân bố tuổi, giới, vị trí khối u, các triệu chứng
- chức năng gan, thận, thể tích khối u trước và sau đợt điều trị hóa chất trước phẫu thuật
- phân giai đoạn, nhóm nguy cơ mô bệnh học

2.3.2. Đánh giá kết quả điều trị: thông qua tỉ lệ bệnh nhân ở các nhóm sống khỏe mạnh không bệnh, sống thêm toàn bộ, tái phát và tử vong.

2.3.3. Các tác dụng phụ không mong muốn do điều trị: phân loại mức độ độc tính do điều trị theo tiêu chuẩn áp dụng trong phác đồ SIOP 2001.

2.3.4. Các yếu tố tiên lượng và ảnh hưởng đến kết quả điều trị

Để đánh giá các yếu tố tiên lượng kết quả điều trị, chúng tôi so sánh kết quả điều trị theo

- Giai đoạn bệnh
- Nhóm nguy cơ mô bệnh học
- Đáp ứng của khối u với điều trị trước phẫu thuật
- Can thiệp điều trị đầu tiên: điều trị hóa chất hoặc phẫu thuật

Để đánh giá yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị, chúng tôi phân tích

- Chất lượng chẩn đoán hình ảnh
- Chất lượng chẩn đoán giải phẫu bệnh
- Khả năng áp dụng chuẩn mực phác đồ SIOP 2001 tại Bệnh viện Nhi trung ương

2.4. Xử lý số liệu bằng phần mềm STATA 10.

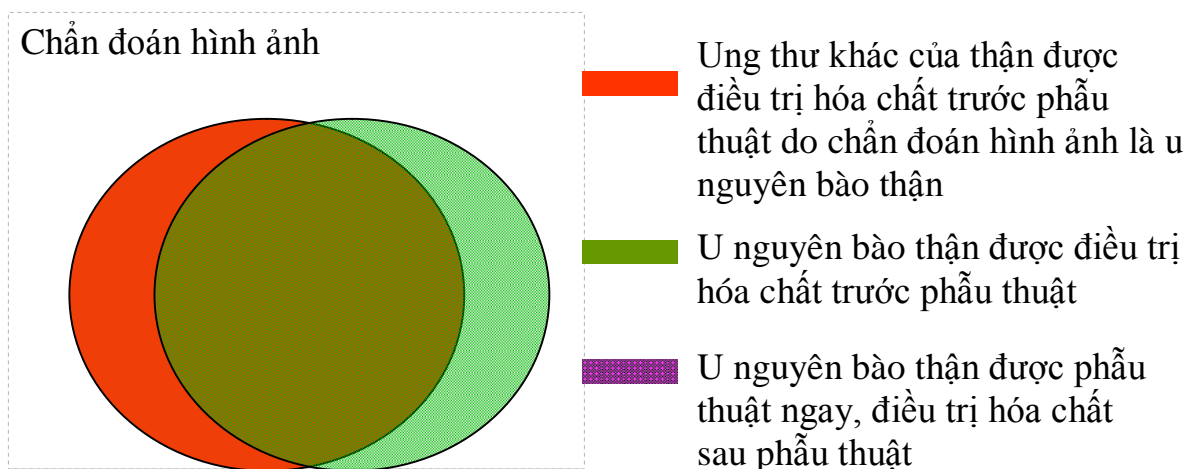
Chương 3: KẾT QUẢ

3.1. Nghiên cứu lâm sàng và cận lâm sàng

Có 60 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu. Hầu hết bệnh nhân được chẩn đoán ở tuổi dưới 5 tuổi. Dưới 6 tháng tuổi (1 bệnh nhân) và trên 10 tuổi (1 bệnh nhân) rất ít gặp. Tỷ lệ nam/nữ là $31/29 = 1,07$.

Triệu chứng lâm sàng chính là có khối u bụng (85%), sau đó là triệu chứng thận-tiết niệu (đái máu 25%). Triệu chứng khác liên quan đến khối u là thiếu máu, tăng huyết áp ít (18,3%).

Vị trí khối u: u gặp ở thận phải và thận trái tương đương nhau (28 bên phải, 27 bên trái) có 3 trường hợp khối u ở 2 bên thận và 2 trường hợp hiếm gặp: 1 nằm ngoài thận ở trong khung chậu, 1 ở thận hình móng ngựa.



Biểu đồ 3.1. Chẩn đoán hình ảnh và chẩn đoán giải phẫu bệnh các ung thư thận trong nghiên cứu.

Tỉ lệ chẩn đoán hình ảnh đúng u nguyên bào thận là 78,3%.

Phân giai đoạn: trong 60 bệnh nhân nghiên cứu, 13 bệnh nhân được phẫu thuật ngay, 47 bệnh nhân được điều trị hóa chất trước phẫu thuật.

Bảng 3.1. Phân giai đoạn của 60 bệnh nhân sau phẫu thuật.

Giai đoạn	Số bệnh nhân		
	Điều trị hóa chất trước	Phẫu thuật ngay	Tính chung
I	18/47 = 38,3%	3/13 = 23,1%	21/60 = 35,0%
II	19/47 = 40,4%	5/13 = 38,5%	24/60 = 40,0%
III	10/47 = 21,3%	4/13 = 30,7%	14/60 = 23,3%
IV		1/13 = 7,7%	1/60 = 1,67%

Nhận xét: So với các trường hợp được phẫu thuật ngay, tỉ lệ bệnh nhân ở giai đoạn I của bệnh nhân được điều trị hóa chất trước phẫu thuật cao hơn (38,3% với 23,1%), tỉ lệ ở giai đoạn III thấp hơn (21,3% với 30,7%).

Bảng 3.2: phân nhóm nguy cơ mô bệnh học ở nhóm điều trị hóa chất trước phẫu thuật

	Mô bệnh học	Số bệnh nhân		Tỉ lệ	
	Nguy cơ thấp	Biệt hóa không hoàn toàn	1		2,1%
Nguy cơ trung bình	Hỗn hợp	18	40	38,3%	85,1%
	Mô đệm	10		21,3%	
	Thoái triển	7		14,9%	
	Bất sản khu trú	3		6,4%	
	Biểu mô	2		4,2%	
Nguy cơ cao	Mầm	5	6	10,7%	12,8%
	Bất sản lan tỏa	1		2,1%	

Nhận xét: Hầu hết các trường hợp được phân loại nhóm nguy cơ trung bình, thường gặp nhất là dạng hỗn hợp chiếm 38,3%. Nhóm nguy cơ thấp chỉ có 1 trường hợp chiếm 2,1%.

Bảng 3.3 . Thể tích lớn nhất, nhỏ nhất và trung bình các khối u trước và sau đợt điều trị hóa chất trước phẫu thuật

	Thể tích lớn nhất	Thể tích nhỏ nhất	Thể tích trung bình
Trước điều trị hóa chất	1227 cm ³	22,7 cm ³	318,8 ± 269,1 cm ³
Sau điều trị hóa chất	884,2 cm ³	9,9 cm ³	166,8 ± 174,5 cm ³

Nhận xét: thể tích trung bình các khối u giảm 47,7% xuống còn 52,3%. Mức độ giảm thể tích có ý nghĩa thống kê rất lớn: so sánh ở từng trường hợp trước và sau điều trị $p = 0,0001$, so sánh thể tích trung bình trước và sau điều trị theo paired t-test $p = 0,0007$.

Chúng tôi chia các khối u theo mức độ thay đổi thể tích làm 3 nhóm: giảm > 50%, giảm < 50% và tăng thể tích và so sánh thể tích trung bình ban đầu của các khối u này với nhau.

Bảng 3.4. Mức độ thay đổi thể tích và thể tích ban đầu của khối u

Mức độ thay đổi thể tích của khối u	Số bệnh nhân	Thể tích trung bình trước điều trị	
Giảm > 50%	19	393 ± 322,9 cm ³	$p = 0,359$
Giảm < 50%	13	263 ± 167,2 cm ³	
Tăng thể tích	5	181 ± 91,5 cm ³	

Nhận xét: Các trường hợp giảm thể tích nhiều có thể tích trung bình ban đầu lớn hơn các trường hợp giảm thể tích ít hơn và tăng thể tích, tuy vậy sự khác biệt thể tích ban đầu giữa 3 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,359$ theo test χ^2 . Thể tích của khối u trước điều trị hóa chất không có liên quan đến mức độ giảm thể tích sau điều trị hóa chất trước phẫu thuật.

3.2. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

Trong số 60 bệnh nhân được điều trị đầy đủ theo phác đồ SIOP 2001 chỉ có 58 bệnh nhân được theo dõi đến khi kết thúc nghiên cứu vào ngày 30-6-2013 do có 2 bệnh nhân bỏ đến khám lại định kỳ. 2 bệnh nhân này được điều trị hóa chất trước phẫu thuật và ổn định ở lần khám cuối cùng trước khi bỏ khám lại. Thời gian theo dõi trung bình là 27,0 tháng; ngắn nhất là 2 tháng, dài nhất là 57 tháng.

3.2.1. Kết quả điều trị chung:

Tính đến ngày 30-6-2013, kết quả theo dõi của 58 bệnh nhân (45 được điều trị hóa chất trước phẫu thuật và 13 được phẫu thuật ngay) như sau:

44 bệnh nhân còn sống khỏe mạnh, không bệnh, đạt tỉ lệ 75,9%

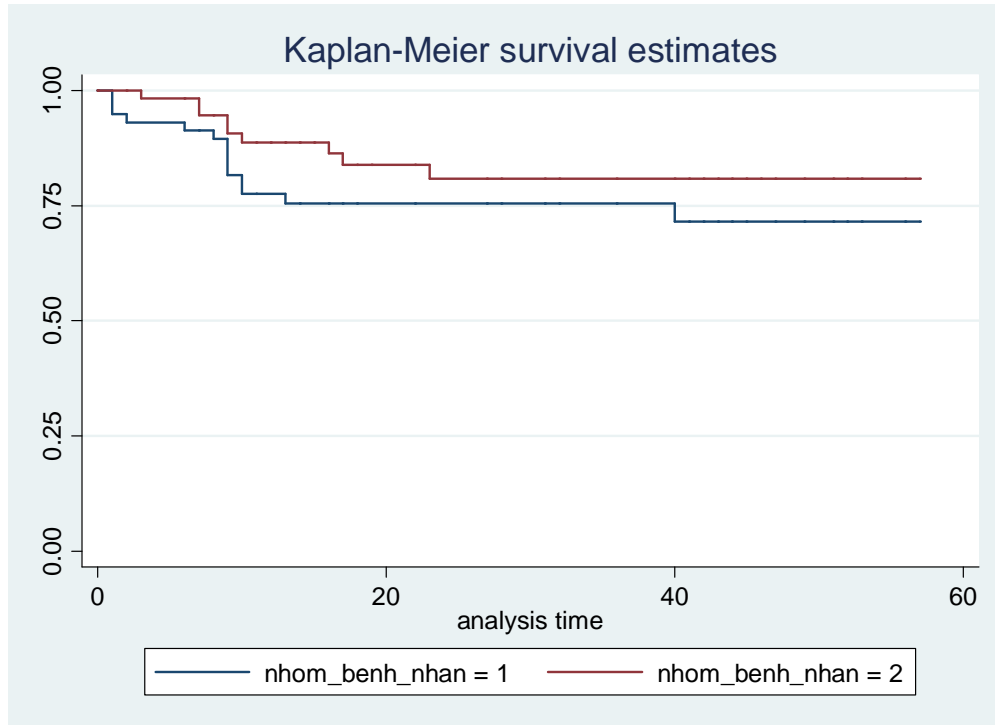
49 bệnh nhân còn sống, đạt tỉ lệ 84,5%

13 bệnh nhân tái phát, chiếm tỉ lệ $13/58=22,4\%$

9 bệnh nhân đã tử vong chiếm tỉ lệ $9/58 = 15,5\%$

Tất cả bệnh nhân còn sống đều không có tai biến, di chứng nặng do điều trị.

Biểu đồ Kaplan-Meier về tỉ lệ sống khỏe mạnh không bệnh và tỉ lệ sống thêm toàn bộ cho 58 bệnh nhân như sau



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ sống khỏe mạnh không bệnh và sống thêm toàn bộ của 58 bệnh nhân.

Chú thích: nhóm_benh_nhan = 1 = sống khỏe mạnh không bệnh
nhóm_benh_nhan = 2 = sống thêm toàn bộ

Kết quả: ước tính theo Kaplan- Meier ở thời điểm 5 năm kể từ khi điều trị, tỷ lệ sống khỏe mạnh không bệnh là 71,5% và tỷ lệ sống thêm toàn bộ là 80,9%.

3.2.2. Các tai biến, tác dụng phụ liên quan đến điều trị

3.2.2.1. Liên quan đến phẫu thuật: chỉ có 1 trường hợp cắt phải tĩnh mạch thận nhưng đã được nối lại thành công, 1 trường hợp khối u vỡ trong khi phẫu thuật. Không có tai biến lớn nào về ngoại khoa được ghi nhận.

3.2.2.2. Liên quan đến điều trị nội khoa:

Chúng tôi có 1 bệnh nhân tử vong do suy đa tạng (suy chức năng gan, thận) và rối loạn đông máu. Trường hợp này được ghi nhận là tử vong có thể liên quan đến điều trị.

Bảng 3.5. Các tác dụng phụ do điều trị

Hệ cơ quan	Các tác dụng phụ, độc tính do điều trị			
	Mức độ	Khi điều trị		Sau điều trị
Huyết học – tạo máu	I	15/60= 25%	27/60= 45%	0%
	II	5/60 = 8,3%		
	III	7/60=11,7%		
Nhiễm trùng da, biểu mô	I	57/60= 95%	60/60 = 100%	0%
	II	3/60 = 5%		
Sốt không do nhiễm khuẩn	I	14/60=23,3%	16/60 = 26,6%	0%
	II	2/60= 3,3%		0%
Da	I	11/60=18,3%		0%
Hệ tiêu hóa	I	5/60 = 8,3%	8/60=13,3%	0%
	II	2/60 = 3,3%		
	III	1/60 = 1,7%		
Viêm loét miệng	I	46/60=76,7%	60/60 = 100%	0%
	II	14/60=23,3%		0%
Tim mạch	I-IV	0/60 =0%	0%	0%
Thận: giảm thanh thải creatinine	I	2/60 = 3,3%	3/60 = 5%	0%
	II	1/60 = 1,7%		
Thần kinh				
-Tri giác	I-V	0/60 =0%	0%	0%
- Táo bón	I-IV	0/60 =0%	0%	0%
- Cảm giác	I-IV	0/60 =0%	0%	0%
- Vận động	I-IV	0/60 =0%	0%	0%

Nhận xét: tác dụng phụ nặng nhất là mức độ III của hệ huyết học –tạo máu (sốt giảm bạch cầu hạt) với 11,7% bệnh nhân bị ít nhất 1 lần. Các tác dụng phụ khác nhẹ, có thể gặp ở tất cả bệnh nhân. Tất cả tác dụng phụ hết sau khi kết thúc điều trị.

3.3. CÁC YẾU TỐ TIỀN LƯỢNG, ẢNH HƯỞNG KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

3.3.1. Tỷ lệ giảm thể tích khối u và giai đoạn, nhóm nguy cơ mô bệnh học

Bảng 3.6. Mối liên quan giữa giai đoạn của khối u sau đợt điều trị hóa chất trước phẫu thuật và mức độ thay đổi thể tích

Giai đoạn	Số bệnh nhân	Thể tích trung bình trước điều trị	Thể tích trung bình sau điều trị	Mức độ giảm thể tích
I	15	246 ± 162 cm ³	149 ± 142 cm ³	40%
II	13	396 ± 305 cm ³	214 ± 235 cm ³	46%
III	9	330 ± 333 cm ³	128 ± 112 cm ³	61%

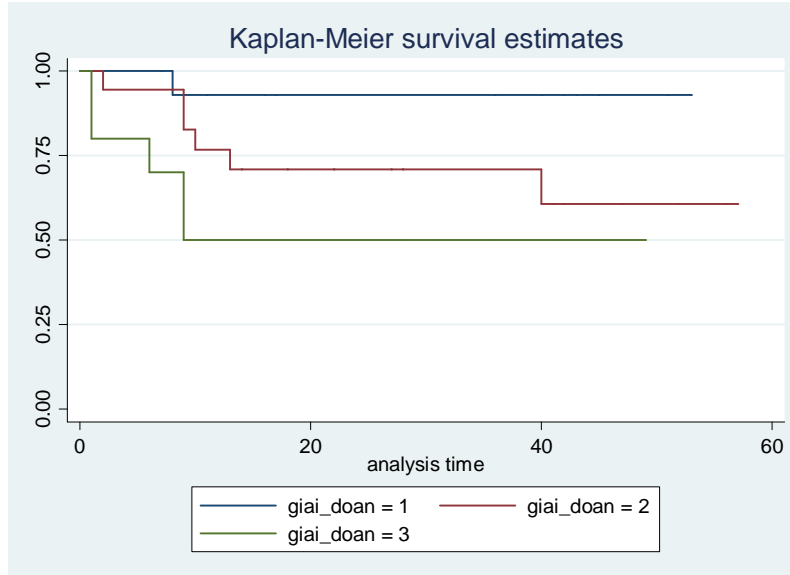
Nhận xét: Các khối u ở các giai đoạn I, II và III có mức độ giảm thể tích có ý nghĩa thống kê khi so sánh từng trường hợp cùng giai đoạn với $p = 0,0356$; $0,0192$; $0,0109$ và so sánh giá trị trung bình với $p = 0,0142$; $0,0446$; $0,0188$. Tuy vậy mức độ giảm thể tích giữa các giai đoạn khác nhau nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,541$.

Bảng 3.7. Mối liên quan giữa nhóm nguy cơ mô bệnh học sau đợt điều trị hóa chất trước phẫu thuật và thay đổi thể tích khối u

Nhóm nguy cơ mô bệnh học	Số bệnh nhân	Thể tích trung bình trước điều trị	Thể tích trung bình sau điều trị	Mức độ giảm thể tích
Cao	5	364 ± 459cm ³	141 ± 161 cm ³	61%
Trung bình	31	311 ± 239cm ³	167 ± 180 cm ³	46%

Nhận xét: các khối u nhóm nguy cơ cao giảm thể tích có ý nghĩa thống kê khi so sánh thể tích trung bình ($p=0,0101$) không có ý nghĩa thống kê khi so sánh trước sau từng trường hợp ($p=0,0796$). Các khối u nhóm nguy cơ trung bình giảm thể tích rất có ý nghĩa thống kê cả khi so sánh từng trường hợp ($p=0,0004$) và thể tích trung bình ($p=0,0018$). Các khối u thuộc nhóm mô bệnh học nguy cơ cao có mức độ giảm thể tích lớn hơn các khối u thuộc nhóm nguy cơ trung bình nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,208$.

3.3.2. Kết quả điều trị tính theo giai đoạn

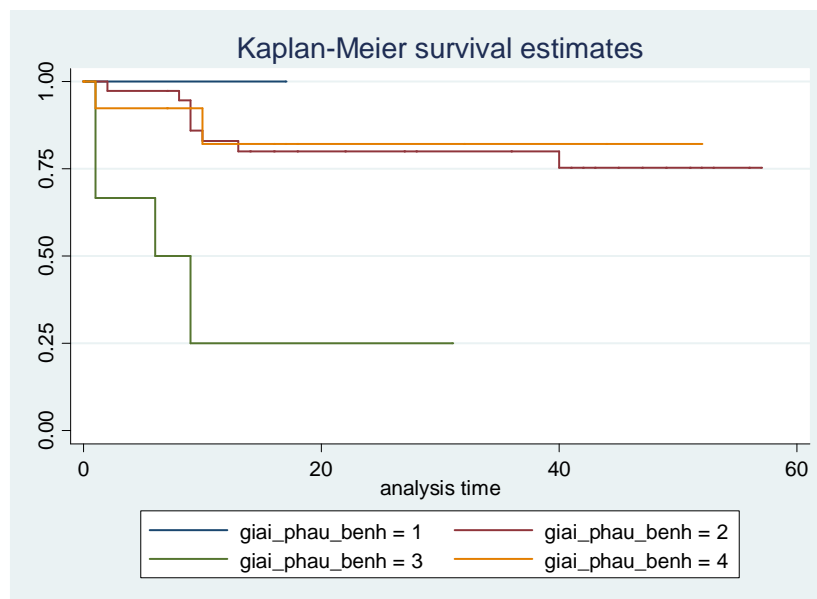


Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ sống khỏe mạnh không bệnh theo giai đoạn

Chú thích: giai_doan = 1,2,3 = giai đoạn I, II và III.

Sự khác biệt về tỷ lệ sống khỏe mạnh không bệnh và sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh có ý nghĩa thống kê với p tương ứng = 0,036 và p=0,0108.

3.3.3. Kết quả điều trị tính theo nhóm nguy cơ mô bệnh học



Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ sống khỏe mạnh không bệnh theo nhóm nguy cơ mô bệnh học

Chú thích

giai_phau_benh = 1 = nguy cơ thấp

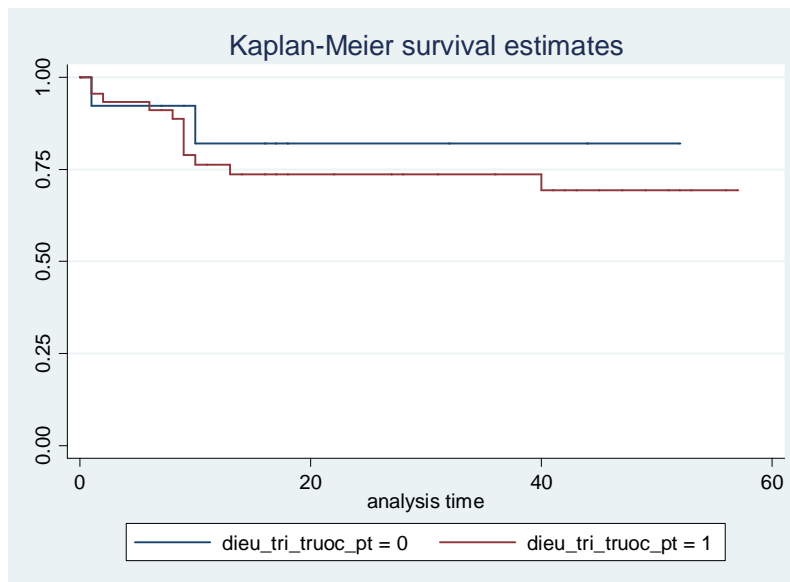
giai_phau_benh = 2 = nguy cơ trung bình

giai_phau_benh = 3 = nguy cơ cao

giai_phau_benh = 4 = phẫu thuật ngay (tất cả nguy cơ trung bình)

Sự khác biệt về tỉ lệ sống khỏe mạnh không bệnh và sống thêm toàn bộ theo nhóm nguy cơ mô bệnh học có ý nghĩa thống kê với $p = 0,0006$ và $p = 0,0003$

3.3.4. Kết quả điều trị theo can thiệp đầu tiên



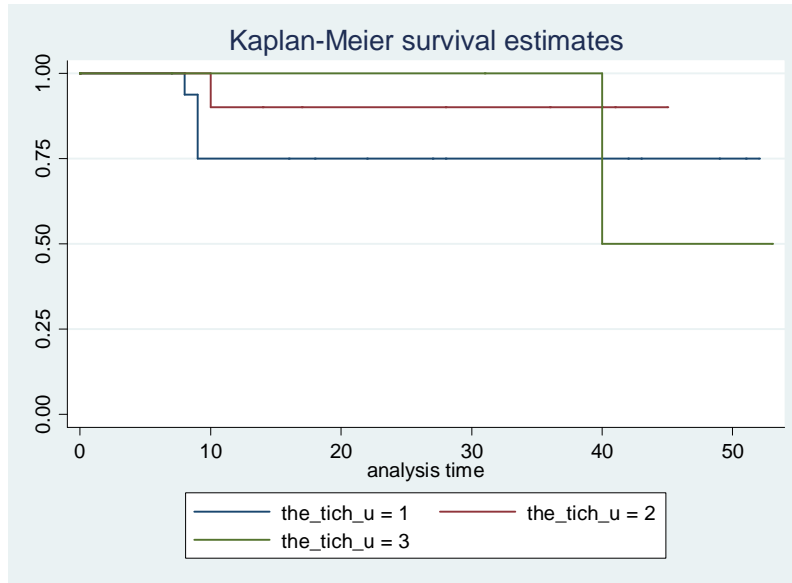
Biểu đồ 3.5. Tỉ lệ sống khỏe mạnh không bệnh theo can thiệp điều trị đầu tiên: điều trị hóa chất trước phẫu thuật và phẫu thuật ngay

Chú thích: dieu_tri_truoc_pt = 0 = phẫu thuật ngay

dieu_tri_truoc_pt = 1 = điều trị hóa chất trước phẫu thuật

Tỉ lệ bệnh nhân sống khỏe mạnh không bệnh và tỉ lệ sống thêm toàn bộ của nhóm được điều trị hóa chất trước phẫu thuật thấp hơn nhóm được phẫu thuật ngay nhưng không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,5295$ và $p = 0,7452$

3.3.5. Kết quả điều trị tính theo mức độ thay đổi thể tích khối u sau điều trị hóa chất trước phẫu thuật

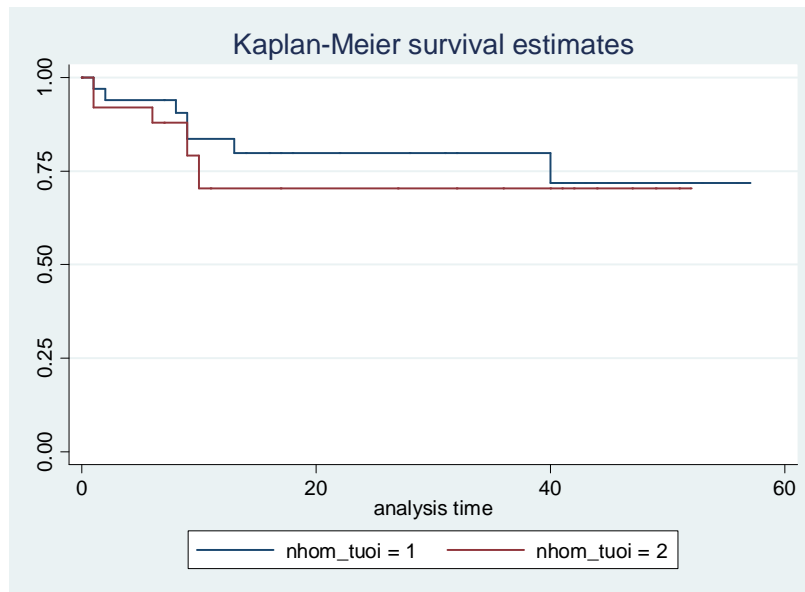


Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ sống khỏe mạnh không bệnh tính theo mức độ thay đổi thể tích khối u sau điều trị hóa chất trước phẫu thuật

Chú thích: the_tich_u = 1,2,3 = thể tích khối u giảm > 50%, thể tích khối u giảm < 50% và thể tích khối u tăng

Sự khác biệt về tỷ lệ sống khỏe mạnh không bệnh và sống thêm toàn bộ không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,5873$ và $p = 0,1197$

3.3.6 Kết quả điều trị tính theo tuổi của bệnh nhân



Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ sống khỏe mạnh tính theo tuổi của bệnh nhân

Chú thích: $nhom_tuoi = 1: tuổi \leq 2$ tuổi, $nhom_tuoi = 2: tuổi > 2$ tuổi
 Sự khác biệt về tỉ lệ sống khỏe mạnh không bệnh giữa 2 nhóm tuổi không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,6046$.

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. Kết quả điều trị

4.1.1. Dịch tễ, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Trong nghiên cứu này kết quả của chúng tôi cho thấy tỉ lệ trẻ trai/trẻ gái, tuổi lúc được chẩn đoán, vị trí khối u tương tự của các tác giả nước ngoài. Các triệu chứng thường gặp là triệu chứng của khối u và hệ thận tiết niệu.

4.1.2. Phân giai đoạn: có 47 bệnh nhân được điều trị hóa chất trước phẫu thuật, 13 phẫu thuật ngay và cùng áp dụng một tiêu chí để phân giai đoạn. Phân giai đoạn theo SIOP khó khăn và phức tạp hơn đối với các bác sĩ giải phẫu bệnh vì khối u có thay đổi dưới tác động của hóa chất.

Chúng tôi có tỉ lệ bệnh nhân ở giai đoạn I sau điều trị hóa chất là 38,3% thấp hơn khá nhiều so với SIOP (54-62%), tuy vậy do không biết tỉ lệ bệnh nhân ở giai đoạn I ban đầu nên không tính được hiệu quả của việc giảm giai đoạn do điều trị hóa chất trước phẫu thuật.

4.1.3. Phân loại nhóm nguy cơ mô bệnh học

Bảng 4.1. So sánh kết quả phân loại nhóm nguy cơ mô bệnh học sau điều trị hóa chất của chúng tôi với SIOP

	Thấp	Trung bình					Cao
		Thoái triển	Hỗn hợp	Mô đậm	Biểu mô	Bất sản khu trú	
SIOP	6,6%	37,6%	29,4%	14%	3,1%		9,3%
Chúng tôi	2,1%	14,9%	38,3%	21,3%	4,2%	6,4%	12,8%

So sánh với kết quả của SIOP, chúng tôi có tỉ lệ nhóm nguy cơ trung bình tương đương (85,1% và 84,1%) nhưng tỉ lệ nhóm nguy cơ cao của chúng tôi

cao hơn và nhóm nguy cơ thấp của chúng tôi thấp hơn. Đặc biệt là SIOP có 6,6% trường hợp hoại tử hoàn toàn trong khi chúng tôi không có.

Khi so sánh các trường hợp được phẫu thuật ngay với SIOP, chúng tôi cũng có kết quả gần tương tự, tất cả các trường hợp phẫu thuật ngay của chúng tôi được xếp loại nhóm nguy cơ trung bình.

4.1.4. Kết quả điều trị:

Kết quả điều trị của chúng tôi ở thời điểm kết thúc nghiên cứu là 75,9% bệnh nhân sống khỏe mạnh, không bệnh và ước tính ở thời điểm 5 năm là 71,5%. Kết quả này thấp hơn kết quả của SIOP cũng như NWTS với khoảng 85% sống khỏe mạnh không bệnh sau 5 năm, tuy vậy tương đương với kết quả cao nhất của các nước đang phát triển khác. Nghiên cứu trước đây của chúng tôi khi áp dụng phác đồ NWTS 5 từ 2000-2005 có 90,9% bệnh nhân sống khỏe mạnh không bệnh khi kết thúc nghiên cứu. Chúng tôi cho rằng không thể so sánh 2 kết quả của chúng tôi để kết luận phác đồ nào có kết quả tốt hơn do không phải là nghiên cứu phân nhóm ngẫu nhiên.

Tỉ lệ tái phát là 22,4%, cao hơn nhiều so với SIOP và NWTS

Tỉ lệ tử vong là 15,5%, chủ yếu là bỏ điều trị sau tái phát. Có 1 trường hợp tử vong có thể liên quan đến điều trị.

Các tác dụng phụ do điều trị không nặng, phù hợp với kết quả của chúng tôi trước đây và các tác giả nước ngoài.

4.2. Các yếu tố tiên lượng và các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị

4.2.1. Các yếu tố tiên lượng

Giai đoạn: sự khác biệt về kết quả điều trị, bao gồm tỉ lệ sống khỏe mạnh không bệnh cũng như sống thêm toàn bộ, giữa các giai đoạn khác nhau có ý nghĩa thống kê với p tương ứng = 0,036 và p=0,0108. Trong biểu đồ Kaplan-Meier chúng tôi chỉ tính kết quả điều trị theo giai đoạn bệnh cho các bệnh nhân được điều trị hóa chất trước phẫu thuật do không có sự đồng nhất về giai đoạn của các bệnh nhân được và không được điều trị hóa chất trước phẫu thuật. Ngoài ra số lượng bệnh nhân phẫu thuật ngay chỉ có 13 với đủ

các giai đoạn từ I đến IV. Trong nghiên cứu của chúng tôi, điều trị cho các bệnh nhân ở giai đoạn V là khó khăn thách thức lớn do không thể cắt bỏ 1 phần của thận có tổn thương ít hơn và do đó đã tái phát.

Nhóm nguy cơ mô bệnh học: chúng tôi chỉ so sánh kết quả điều trị của các bệnh nhân được điều trị hóa chất trước phẫu thuật với nhau. Các bệnh nhân được phẫu thuật ngay được xếp loại mô bệnh học nguy cơ trung bình nhưng theo tiêu chí khác với các bệnh nhân được điều trị hóa chất trước phẫu thuật và kết quả chỉ để tham khảo. Sự khác biệt về kết quả điều trị, bao gồm tỉ lệ sống khỏe mạnh không bệnh và sống thêm toàn bộ, giữa các nhóm nguy cơ có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,0006$ và $p=0,0003$.

Đáp ứng với điều trị hóa chất trước phẫu thuật:

Khối u ở các giai đoạn I, II và III sau điều trị hóa chất có sự thay đổi thể tích khác nhau nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tương tự như vậy không có sự khác biệt về thay đổi thể tích giữa nhóm mô bệnh học nguy cơ trung bình và cao. Chúng tôi chỉ có 1 trường hợp nhóm nguy cơ thấp nên không so sánh.

Kết quả điều trị không có sự khác biệt giữa các trường hợp có thể tích giảm > 50%, dưới 50% và tăng thể tích, tương tự như vậy là giữa các trường hợp có tăng thể tích so với giảm thể tích.

Như vậy mức độ giảm thể tích khối u sau điều trị hóa chất trước phẫu thuật không có liên quan đến giai đoạn, nhóm nguy cơ mô bệnh học và kết quả điều trị.

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

Chẩn đoán hình ảnh: có $13/60=21,7\%$ các ung thư khác được điều trị hóa chất trước phẫu thuật do được chẩn đoán hình ảnh là u nguyên bào thận. SIOP đánh giá chẩn đoán hình ảnh sai 5%. Tuy vậy 5% này không bao gồm các trường hợp ung thư khác của thận như sarcoma tế bào sáng thận, u thận dạng rahbdoid là những trường hợp có tiên lượng xấu hơn rõ rệt và cần điều trị khác với u nguyên bào thận sau phẫu thuật. Nghiên cứu ở Anh và Đức, là

các nước thành viên của SIOP, cho thấy: với những trường hợp có chẩn đoán hình ảnh là u nguyên bào thận, kết quả giải phẫu bệnh có tương ứng 12% và 7,8% là các bệnh khác. Theo chúng tôi, tỉ lệ chẩn đoán hình ảnh phù hợp với chẩn đoán giải phẫu bệnh trong nghiên cứu này thấp hơn của SIOP là do tỉ lệ u nguyên bào thận/các ung thư thận tại BV Nhi trung ương trong cùng thời gian là 64,9% thấp hơn nhiều so với SIOP (85-90%) trong khi các ung thư thận khác như sarcoma tế bào sáng, u thận dạng rahbdoid (rất khó phân biệt với u nguyên bào thận bằng chẩn đoán hình ảnh – Smets AM) lại có tỉ lệ cao hơn nhiều so với SIOP.

Chẩn đoán giải phẫu bệnh: phân loại giai đoạn và nhóm nguy cơ mô bệnh học theo SIOP khó khăn, phức tạp hơn và dễ sai sót hơn. Khi khối u hoại tử do hóa chất sẽ có các mức độ hoại tử khác nhau, như vậy khó đánh giá mức độ xâm lấn của khối u hơn là mẫu bệnh phẩm chỉ có tế bào u và tổ chức lành. Việc xác định trội dòng tế bào nào dựa trên ước lượng thể tích của các dòng tế bào khi đọc tiêu bản cũng rất khó khăn và nhiều sai sót. Thông báo tại Hội nghị SIOP 2011 cho thấy ở các nước phát triển, có tới 25% các trường hợp được chẩn đoán sai về mô bệnh học hoặc giai đoạn tại các bệnh viện của SIOP (Vujanic G, Sandstedt B).

Tại bệnh viện Nhi trung ương, khả năng chất lượng chẩn đoán giải phẫu bệnh của chúng tôi tốt hơn ở các trung tâm, bệnh viện của SIOP là rất khó. Tuy được sự hỗ trợ về chuyên môn của GS. Bengt Sandstedt, chuyên gia về u nguyên bào thận của SIOP, nhưng chúng tôi không có khả năng hội chẩn và có trả lời kết quả xem lại nhanh. Các đồng nghiệp của chúng tôi có thể gửi hình ảnh tiêu bản qua internet để hội chẩn chứ không có khả năng gửi mẫu bệnh phẩm như các trung tâm của SIOP đang làm, do đó cũng hạn chế mức độ chính xác của hội chẩn. Đây là một khó khăn nếu áp dụng phác đồ điều trị của SIOP cho các nước đang phát triển.

Khả năng áp dụng đúng phác đồ SIOP 2001

Có rất nhiều khó khăn khi áp dụng phác đồ SIOP 2001, đặc biệt là chẩn đoán

hình ảnh và giải phẫu bệnh, tuy vậy với sự trợ giúp của các chuyên gia của SIOP chúng tôi đã thực hiện được tương đối sát so với yêu cầu của phác đồ.

4.3. Phân tích, đề xuất lựa chọn phác đồ điều trị

Các phác đồ của SIOP và NWTS có những ưu nhược điểm khi áp dụng ở các nước đang phát triển. So với NWTS thì SIOP có ưu điểm là làm giảm tỉ lệ bệnh nhân cần điều trị tia xạ và Doxorubicin, như vậy làm cho điều trị sau phẫu thuật đơn giản hơn. Nhược điểm là đòi hỏi chất lượng chẩn đoán hình ảnh và giải phẫu bệnh phải rất cao, là điều khó thực hiện ở các nước đang phát triển như Việt nam, nhất là khi triển khai rộng ở các địa phương.

Một số nước thành viên của SIOP cũng đề cao ưu điểm cách tiếp cận của NWTS và hiện nay NWTS cũng áp dụng điều trị hóa chất trước phẫu thuật cho các bệnh nhân giai đoạn IV, V.

Chúng tôi cho rằng cần linh hoạt áp dụng các phác đồ của SIOP và NWTS. Việc áp dụng phác đồ nào để điều trị cần dựa trên năng lực của cơ sở (trình độ chuyên môn, trang thiết bị, hợp tác quốc tế để được giúp đỡ về chuyên môn) và tình trạng của bệnh nhân.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 60 bệnh nhân u nguyên bào thận được điều trị đầy đủ theo phác đồ SIOP 2001, trong đó 58 bệnh nhân được theo dõi đến khi kết thúc nghiên cứu, tại khoa Ung bướu, Bệnh viện Nhi trung ương, chúng tôi rút ra các kết luận sau:

1. Kết quả điều trị

Kết quả điều trị u nguyên bào thận theo phác đồ SIOP 2001 tương đối tốt, tỉ lệ bệnh nhân sống khỏe mạnh, không bệnh là 75,9%; tỉ lệ bệnh nhân sống thêm toàn bộ là 84,5%. Tỉ lệ sống khỏe mạnh không bệnh và sống thêm toàn bộ sau 5 năm theo ước tính Kaplan-Meier là 71,5% và 80,9%.

Tỉ lệ tái phát là 22,4%, thời gian tái phát trung bình là 9,7 tháng kể từ khi bắt đầu điều trị, hầu hết là tái phát tại chỗ.

Tỉ lệ tử vong là 15,5% ,chủ yếu là bỏ điều trị sau tái phát. Thời gian trung bình kể từ khi tái phát đến lúc tử vong là 6,4 tháng (2-8 tháng).

Trừ một trường hợp tử vong do suy gan, thậm chí có thể liên quan đến điều trị, tác dụng phụ do điều trị nặng nhất là giảm bạch cầu hạt (11,7%), các biểu hiện tác dụng phụ khác nhẹ; tất cả đều hồi phục sau điều trị.

2. Các yếu tố tiên lượng và các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị

Hai yếu tố quan trọng có giá trị tiên lượng điều trị là giai đoạn bệnh và nhóm nguy cơ mô bệnh học.

Giai đoạn bệnh càng thấp tiên lượng điều trị càng tốt hơn; tỉ lệ sống khỏe mạnh không bệnh tương ứng với giai đoạn I,II và III là 94,1%; 66,7% và 50%; tỉ lệ sống thêm toàn bộ tương ứng với giai đoạn I, II và III là 100%, 83% và 50%.

Nhóm nguy cơ thấp tiên lượng điều trị tốt hơn; tỉ lệ sống khỏe mạnh không bệnh tương ứng với nhóm nguy cơ thấp, trung bình và cao là 100%, 79% và 33,3%; tỉ lệ sống thêm toàn bộ tương ứng với nhóm nguy cơ thấp, trung bình và cao là 100%, 89,5% và 33,3%.

Kết quả điều trị giữa nhóm điều trị hóa chất trước và phẫu thuật trước khác nhau chưa có ý nghĩa thống kê.

Điều trị hóa chất trước phẫu thuật làm khối u nhỏ đi (86,5% trường hợp) với mức độ giảm thể tích trung bình là 47,7%, song mức độ giảm thể tích khối u không có giá trị tiên lượng kết quả điều trị.

Tuổi của bệnh nhân khi được chẩn đoán và điều trị cũng không có giá trị tiên lượng kết quả điều trị.

Hai yếu tố dễ ảnh hưởng đến chất lượng điều trị là chẩn đoán hình ảnh và chẩn đoán mô bệnh học khi áp dụng phác đồ SIOP 2001.

NHỮNG ĐIỂM MỚI CỦA ĐỀ TÀI

1. Lần đầu tiên có 1 nghiên cứu áp dụng phác đồ của SIOP, cụ thể là SIOP 2001, để chẩn đoán và điều trị u nguyên bào thận ở trẻ em tại Việt nam. Kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự liên quan giữa mức độ đáp ứng của khối u với điều trị hóa chất trước phẫu thuật và giai đoạn bệnh, nhóm nguy cơ mô bệnh học sau phẫu thuật, kết quả điều trị.
2. Nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ u nguyên bào thận/ ung thư thận tại Bệnh viện Nhi trung ương thấp hơn nhiều so với số liệu của SIOP. Đây là yếu tố khách quan có ảnh hưởng đến chất lượng chẩn đoán hình ảnh.
3. Phác đồ SIOP 2001 đã được áp dụng khá thành công tại Bệnh viện Nhi trung ương. Tuy vậy những khó khăn về chẩn đoán hình ảnh, giải phẫu bệnh sẽ là thách thức lớn nếu áp dụng mở rộng ở các tỉnh, thành phố khác. Kết quả và kinh nghiệm của nghiên cứu này sẽ giúp lựa chọn phác đồ phù hợp điều trị u nguyên bào thận trong hoàn cảnh thực tế của Việt nam.

KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu kết quả điều trị u nguyên bào thận theo phác đồ SIOP 2001 tại bệnh viện Nhi trung ương, chúng tôi có một số kiến nghị sau:

1. Khi áp dụng phác đồ SIOP 2001 cần nâng cao chất lượng chẩn đoán hình ảnh và chẩn đoán giải phẫu bệnh. Để nâng cao kết quả điều trị, các gia đình bệnh nhân cần được hỗ trợ điều trị tiếp sau tái phát. Ở thời điểm hiện tại, tỉ lệ bệnh nhân bỏ điều trị sau tái phát rất cao.
2. Các phác đồ của SIOP và NWTS đều có những ưu nhược điểm riêng khi áp dụng ở các nước phát triển cũng như ở các nước đang phát triển như nước ta. Việc lựa chọn phác đồ điều trị cần dựa trên khả năng của từng cơ sở trong việc thực hiện phác đồ và tình trạng bệnh cụ thể của bệnh nhân.
3. Nên có phác đồ điều trị thống nhất trong toàn quốc. Để có phác đồ phù hợp với hoàn cảnh Việt nam, cần có thêm các nghiên cứu về điều trị với phác đồ SIOP 2001 cũng như phác đồ NWTS.

INTRODUCTION

Nephroblastoma is one of the most common solid tumors in children, after brain tumors, lymphoma and neuroblastoma.

Histologically, nephroblastoma derives from nephroblasts and contributes around 85-90% of all kidney tumors in children less than 15 years according to data from developed countries.

All over the world, study and treatment of nephroblastoma in last decades achieved very good results. Despite that, the treatment of children cancer and nephroblastoma particularly in developing countries, including Vietnam, is facing many difficulties. Nowadays two approaches are largely applied: with SIOP (Société' Internationale d'Oncologie Pédiatrique) or NWTS (National Wilm's Tumor Study). Each has its own advantages and disadvantages in clinical practice.

In Vietnam there were few studies in nephroblastoma. Up to now there were only 2 studies published on treatment of nephroblastoma in Hanoi and Ho Chi Minh City, both used NWTS 5 protocol. In Oncology Department, National Hospital of Pediatrics, Hanoi, we applied protocol NWTS 5 from 2000-2008 and observed good outcome for our patients. From July 2008, with the cooperation project with Lund University's Hospital, we applied the SIOP 2001 protocol in our practice. The objective of our study was to replicate the result of SIOP 2001 protocol in our hospital and test its applicability in the Vietnam situation. We hoped that with the study's result we'll have more information for making decisions which protocol is most appropriate in our country. Thesis "Research the treatment outcome of nephroblastoma treated with SIOP 2001 protocol in National Hospital of Pediatrics" was performed with 2 purposes:

- Evaluate outcome of patients treated with SIOP 2001 protocol in National Hospital of Pediatrics

-Analysis, evaluation of prognostic and outcome influencing factor

Thesis has 126 pages, including Introduction (2pages) Chapter 1: Review (34 pages), Chapter 2: Method (21 pages), Chapter 3: Result (28 pages), Chapter 4: Discussion (37 pages); Conclusion (2 pages), News of the thesis (1 page) and Proposal (1 page)

Chapter 1 Review

1.1. Epidemiology: nephroblastoma is the most common malignant tumor of the kidney, it contributes 85-90% of all tumor in children under 15 years and 5-7% malignancies in children. It is very rare seen in children younger than 6 months and over 10 years.

1.2. Genetics: genes WT1 and WT2 in 11p13 and 11p15 locuses are involved in development of nephroblastoma. The familial cases are associated with FWT1 and FWT2 genes in 17q12-q21 and 19q13.4 positions.

1.3. Diagnosis and classification of nephroblastoma

There are no specific clinical symptoms and laboratory tests for nephroblastoma. The most common symptom is the mass of the tumor, followed by symptoms of renal and excretory system. The tumor can have local metastasis around the kidney and distant metastases to liver and lungs, the 2 most common sites. Metastasis to bone, brain and testicles are rare. The disease affects kidneys equally, and it can be bilateral. Rarely it can happen in horseshoe kidney or outside kidney

Imaging diagnosis facilities includes ultrasound, CT and MRI. They give information about tumor's size and extension. With SIOP protocol, imaging diagnosis orients the treatment approach: if imaging diagnosis is nephroblastoma, patient will receive preoperative chemotherapy.

Pathological anatomy diagnosis includes staging and histology risk group stratification. There are 5 stages for nephroblastoma, stage V is confirmed if the tumor located in both kidneys. NWTS histological stratification is based on findings of anaplasia (unfavorable) whereas SIOP classification is also based on preservation of tumor cell's clones after preoperative chemotherapy.

1.4. Nephroblastoma treatment includes surgery, chemotherapy and radiotherapy for the patients with advanced stages or high risk histology. NWTS recommends upfront nephrectomy to get definitive diagnosis before treatment. SIOP prefers preoperative chemotherapy to reduce operative complications and reduce the treatment intensity after operation to avoid late treatment related consequences.

Late treatment related consequences are mainly due to radiotherapy and the chemotherapy agents of Anthracycline group (Doxorubicin).

SIOP approach advantages are:

- information of tumor histology changes after chemotherapy; it is a prognostic factor and a criteria for postoperative treatment stratification.
- reduces the rate of patients treated with Doxorubicin and radiotherapy and as a result, reduces the rate of late treatment related consequences.

SIOP approach disadvantages:

- some patients with diseases other than nephroblastoma had preoperative chemotherapy due to incorrect imaging diagnosis.
- the primary stage of tumor cannot be defined pathological diagnosis has many difficulties in staging and histology risk group stratification: in 2011 SIOP still recommended central pathological review because of 25% discrepancies in diagnosis (stage, histology risk group) between the center and institutions can lead to inappropriate treatment (Vujanic G, Sandstedt B)

- Doses of Doxorubicin and radiotherapy are higher than NWTS protocol.

Advantages of NWTS approach:

- Patients treated according to their disease, definitive diagnosis (primary stage, histology, genetic changes) established before treatment.

- Doses of Doxorubicin and radiotherapy are lower than SIOP protocol.

Disadvantage of NWTS approach:

- Higher rate of patients treated with Doxorubicin and radiotherapy and as a result late treatment related consequences may be higher.

Despite of SIOP and NWTS approach's advantages and disadvantages, the published data of both group showed similar outcomes.

In developing countries, protocols of SIOP or NWTS were applied but treatment results were much poorer and there is a need for a situation adapted protocol.

Chapter 2: Method

2.1. Patients: 60 patients were enrolled with the following criteria: age 0 -18 years, pathological diagnosis nephroblastoma confirmed after operation, received full treatment according to SIOP 2001 protocol up to the end of study at National Hospital of Pediatrics.

2.2. Methodology of study

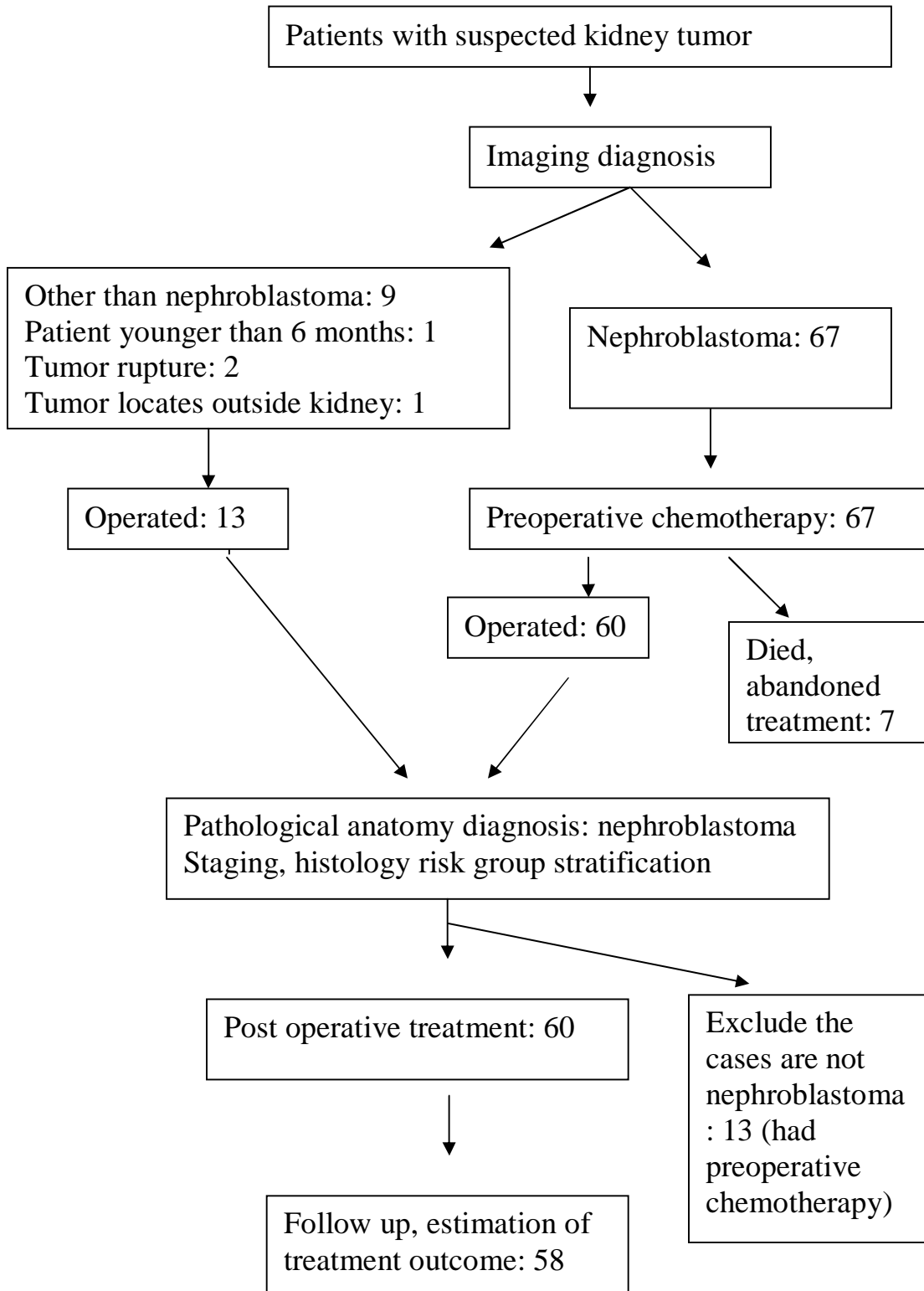
2.2.1. Study design

- Cross-sectional descriptive study and long term follow up.

- Patients registered to study from 1st July 2008 to 31th December 2012 and followed to 30th June 2013.

2.2.2. Phác đồ sử dụng SIOP 2001



Study algorithm



Imaging diagnosis: define the mass is nephroblastoma or other disease. If the diagnosis is nephroblastoma, stage as: stages I-III, stage IV and stage V. All patient will receive preoperative chemotherapy.

Postoperative treatment: based on stage and histology risk group after preoperative chemotherapy.

Treatment regimen for patients had preoperative chemotherapy

Histology	Stage I	Stage II	Stage III
Low risk	No treatment	AV2	AV2
Intermediate risk	AV1	 AV2 AVD	 RT + AV2 RT + AVD
High risk	AVD	High risk regimen + RT	High risk regimen + RT

Patients still with stage IV disease after preoperative chemotherapy are considered as failure of treatment and excluded from study. In this study SIOP randomized for the patients with intermediate risk in stages II and III. Patients had immediate nephrectomy will be treated with regimen 1,2,3 and high risk according to stage and histology risk group.

Radiotherapy: common doses from 15-25 Gy.

2.2.3. Patients stratification

Patients health condition are divided into following groups: event free survival, overall survival, relapse and death.

2.2.4. Patients follow-up:

Patients will be follow-up as in-patient and out-patient from 1st treatment intervention to the end of this study in 30th June 2013. EFS time is considered from beginning of treatment to the date when 1 of following

events happen: end of study, relapse, death, severe complications of treatment requiring withdrawal from study.

Overall survival time is considered from beginning of treatment to the end of study (patient's death or end of study)

Follow up content

- Patient's general condition
- Chemotherapy side effect, treatment complication
- Disease progression: event free survival, relapse, overall survival, death.

2.3. Study content

2.3.1. Clinical and lab studies - Patients, age and gender distribution, tumor site, symptoms

- Liver and kidney function, tumor volume before and after preoperative chemotherapy
- Staging, histology risk group stratification

2.3.2. Estimation of treatment outcome: based on event free survival and overall survival.

2.3.3. Side effect and complication of treatment: classification of treatment toxicity according to the toxicity criteria of SIOP 2001 protocol.

2.3.4. Prognostic and outcome influencing factors

To evaluate prognostic factors, we compare treatment outcome for

- Stage
- Histology risk group
- Tumor response to preoperative chemotherapy
- 1st treatment intervention: preoperative chemotherapy or surgery

To evaluate outcome influencing factors we analyzed

- Quality of imaging diagnosis

- Quality of pathological anatomy diagnosis
- Compatibility for exact application of SIOP 2001 protocol in National Hospital of Pediatrics taking into account that randomization in stage II and III disease was not used in our study.

2.4. Data analysis: using STATA 10 soft ware

Chapter 3: RESULT

3.1. CLINICAL AND PARACLINICAL FINDINGS

There were 60 patients eligible for the study. Almost all patients were younger than 5 years at diagnosis. There were few patients under 6 months (1 patient) and over 10 years (1 patient). Male/female ratio = 1.07

The most common symptom is abdominal mass (85%); it's also the main reason for patient's referral to hospital. It is followed by urinary tract symptoms (hematuria, incontinent urination). Tumor related symptoms such as anemia, hypertension are less common (18.3%)

Tumor site: both kidneys are equally affected (28 right, 27 left) there were 3 bilateral cases and two rare tumor presentations: 1 extra renal with location in pelvis and 1 in a horseshoe kidney.

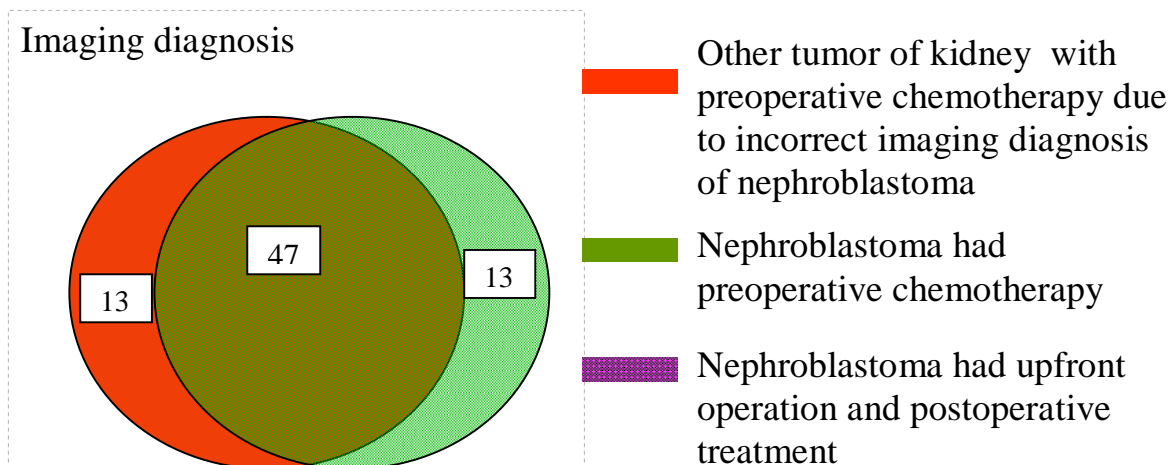


Figure 3.1 .Imaging and pathological anatomy diagnoses of kidney tumor in this study.

The imaging diagnosis as nephroblastoma was confirmed by pathological anatomy in 78.3% of cases.

Staging: for 60 patients in our study, 13 had up front nephrectomy, 47 had preoperative chemotherapy.

Table 3.1 Staging of 60 patients after operation

Stage	Patients		
	Preoperative chemo	Upfront operation	All
I	18/47 = 38.3%	3/13 = 23.1%	21/60 = 35.0%
II	19/47 = 40.4%	5/13 = 38.5%	24/60 = 40.0%
III	10/47 = 21.3%	4/13 = 30.7%	14/60 = 23.3%
IV		1/13 = 7.7%	1/60 = 1.7%

Comment: Patients with preoperative chemotherapy had higher rate of stage I (38.3% vs. 23.1%) and lower rate of stage III (21.3% vs. 30.7%) in comparison with patients who had immediate operation.

Table 3.2: histological risk group stratification of patients with preoperative chemotherapy

	Histology	Patient		Rate	
Low risk	Cystic partially differentiated	1		2.1%	
Intermediate risk	Mixed	18	40	38.3%	85.1%
	Stromal	10		21.3%	
	Regressive	7		14.9%	
	Local anaplasia	3		6.4%	
	Epithelial	2		4.2%	
High risk	Blastemal	5	6	10.7%	12.8%
	Diffused anaplasia	1		2.1%	

Comment: Almost of the cases were classified as intermediate risk, the most common was mixed type 38.3%. Low risk group had only 1 patient, equal to 2.1%

Table 3.3 .The biggest, smallest and mean volumes of tumors before and after preoperative chemotherapy

	The biggest volume	The smallest volume	Mean volume
Before chemotherapy	1227 cm ³	22.7 cm ³	318.8 ± 269.1 cm ³
After chemotherapy	884.2 cm ³	9.9 cm ³	166.8 ± 174.5 cm ³

Comment: After chemotherapy, the mean volume of tumors was reduced by 47.7% to 52.3%. The reducing rate is very significant for each case with paired rank test $p = 0.0001$ and for mean volume with paired t-test $p = 0.0007$. We divided the tumors in 3 groups according to volume change: decrease > 50%, decrease < 50% and increase in volume and compared them to their initial volume.

Table 3.4: Tumors volume change and their initial volume

Tumor volume change	Patients	Initial mean volume	
Decrease > 50%	19	393 ± 322.9 cm ³	$p = 0.359$
Decrease < 50%	13	263 ± 167.2 cm ³	
Increase	5	181 ± 91.5 cm ³	

Comment: Tumors with bigger reduction in volume had bigger initial mean volume than tumors with less reduction or increasing volume but the

difference in initial mean volume of 3 groups is not significant, $p = 0.359$ with χ^2 test. Initial volume had no relationship with volume change after preoperative chemotherapy.

3.2. TREATMENT OUTCOME EVALUATION

Sixty patients had full treatment with SIOP 2001 protocol, and 58 patients had been follow up until the end of study at date of 30 June 2013. There were 2 patients who failed follow up examinations. They had preoperative chemotherapy and were in event free survival condition at the last examination.

The mean follow up was 27 months (range from 2 months to 57 months)

3.2.1. Treatment outcome of all patients:

To the date of 30 June 2013, the outcome of 58 patients (45 with preoperative chemotherapy, 13 with imediate nephrectomy) was as follows:

44 patients in event free survival (75.9%)

49 patients alive (84.5%)

13 patients relapsed (22.4%)

9 patients died (15.5%)

All alive patients have no severe side effect or complication due to treatment

The Kaplan-Meier survival estimation for event free survival and overall survival of 58 patients is as follow:

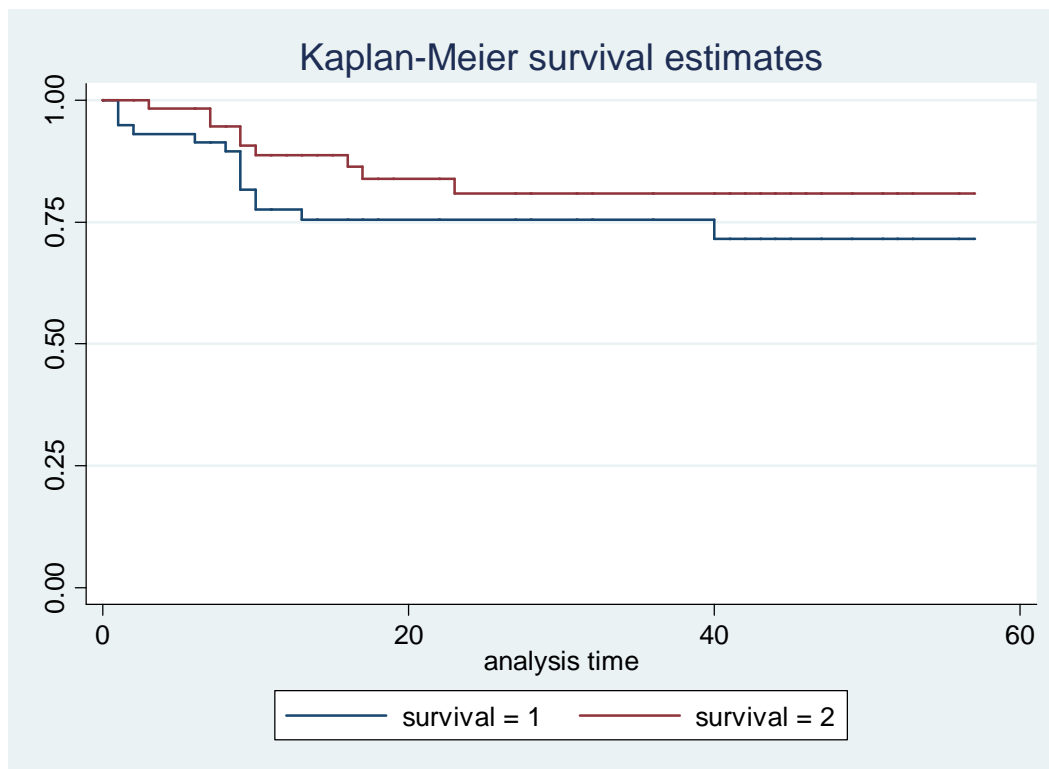


Figure 3.2: Event free survival and overall survival of 58 patients.

Note Survival = 1= event free survival

Survival = 2= overall survival

Comment: at 5 years from start of treatment, estimated EFS is 71.5% and estimated OS is 80.9%.

3.2.2. Side effects, complication due to treatment

3.2.2.1. Surgical complication: there was a patient in who the vein of the remaining kidney was cut but successfully reconnected, 1 tumor ruptured during operation. No other serious surgical complications were recorded.

3.2.2.2. Non surgical complications and toxicity:

There was 1 patient who died with multiple organ function failure (kidney and liver function failure) and coagulation disorder. This was considered as a treatment related death.

Table 3.5: Toxicity due to treatment

Organ system	Treatment related toxicity			
	Grade	During treatment		After treatment
Hemopoetic system	I	15/60= 25%	27/60= 45%	0%
	II	5/60 = 8.3%		
	III	7/60=11.7%		
Skin and epidermal infection	I	57/60= 95%	60/60 = 100%	0%
	II	3/60 = 5%		
Fever in absence of infection	I	14/60=23.3%	16/60 = 26.6%	0%
	II	2/60= 3.3%		0%
Skin	I	11/60=18.3%		0%
Digestive	I	5/60 = 8.3%	8/60=13.3%	0%
	II	2/60 = 3.3%		
	III	1/60 = 1.7%		
Stomatitis	I	46/60=76.7%	60/60 = 100%	0%
	II	14/60=23.3%		0%
Cardiac	I-IV	0/60 =0%	0%	0%
Renal: creatinine clearance	I	2/60 = 3.3%	3/60 = 5%	0%
	II	1/60 = 1.7%		
Neurological				
-Neurocortical	I-V	0/60 =0%	0%	0%
-Neuroconstipation	I-IV	0/60 =0%	0%	0%
- Neurosensory	I-IV	0/60 =0%	0%	0%
- Neuro motor	I-IV	0/60 =0%	0%	0%

Comment: the most severe toxicity is grade III of hemopoietic system (neutropenic fever) with 11.7% of patients having at least 1 episode. Other toxicities were mild or moderate, some appeared in all patients. All toxicity disappeared after cessation of treatment.

3.3. PROGNOSTIC AND OUTCOME INFLUENCING FACTORS

3.3.1. Degree of tumor volume reduction and stage, histology risk group

Table 3.6. Relationship between tumor's stage after preoperative chemotherapy and its volume change

Stage	Patients	Mean volume before treatment	Mean volume after treatment	Rate of volume reduction
Stage I	15	246 ± 162 cm ³	149 ± 142 cm ³	40%
Stage II	13	396 ± 305 cm ³	214 ± 235 cm ³	46%
Stage III	9	330 ± 333 cm ³	128 ± 112 cm ³	61%

Comment: Tumors in stages I, II and III had significant rate of volume reduction for each case with paired rank test $p = 0.0356$; 0.0192 and 0.0109 respectively and for mean volume for each stages with paired t-test $p = 0.0142$; 0.0446 and 0.0188 respectively. The difference in tumor volume reduction rates between stages is not significant with $p = 0.541$ by χ^2 test.

Table 3.7. Relationship between tumor's histology risk group after preoperative chemotherapy and its volume change

Histology risk group	Patients	Mean volume before treatment	Mean volume after treatment	Rate of volume reduction
High	5	364 ± 459 cm ³	141 ± 161 cm ³	61%
Intermediate	31	311 ± 239 cm ³	167 ± 180 cm ³	46%

Comment: tumors in high risk group had significant volume reduction in mean volume with paired t-test ($p = 0.0101$) but not for each case with paired rank test ($p = 0.0796$). Tumors in intermediate risk group had very significant reduction for both paired rank test ($p = 0.0004$) and paired t-test ($p = 0.0018$). Tumors in high risk group had higher rate of volume reduction than tumors in intermediate risk group but the difference is not significant with $p = 0.208$ by χ^2 test

3.3.2. Treatment outcome according to tumor's stage

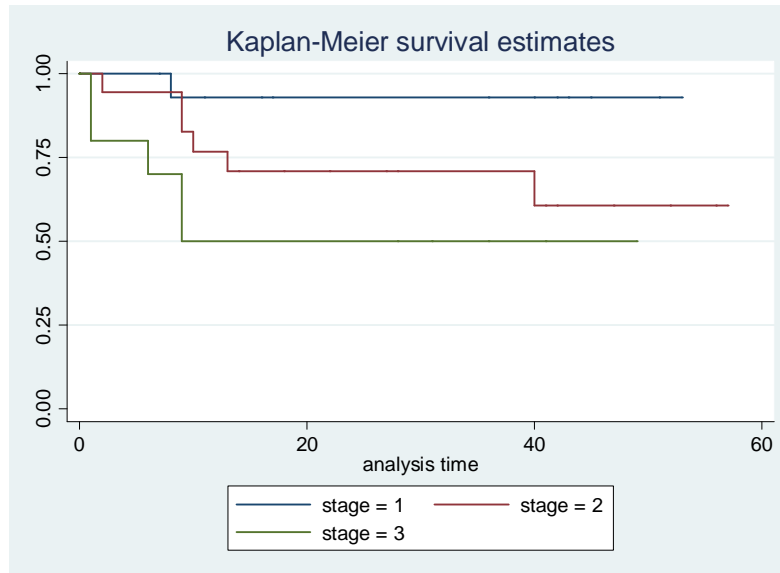


Figure 3.3: Event free survival according to tumor's stage

Note: stage = 1, 2, 3 = stage I, II, III

The differences in EFS and OS according to tumor's stage are significant with $p = 0.036$ and $p = 0.0108$ respectively (log rank test).

3.3.3. Treatment outcome according to tumor's histology risk group

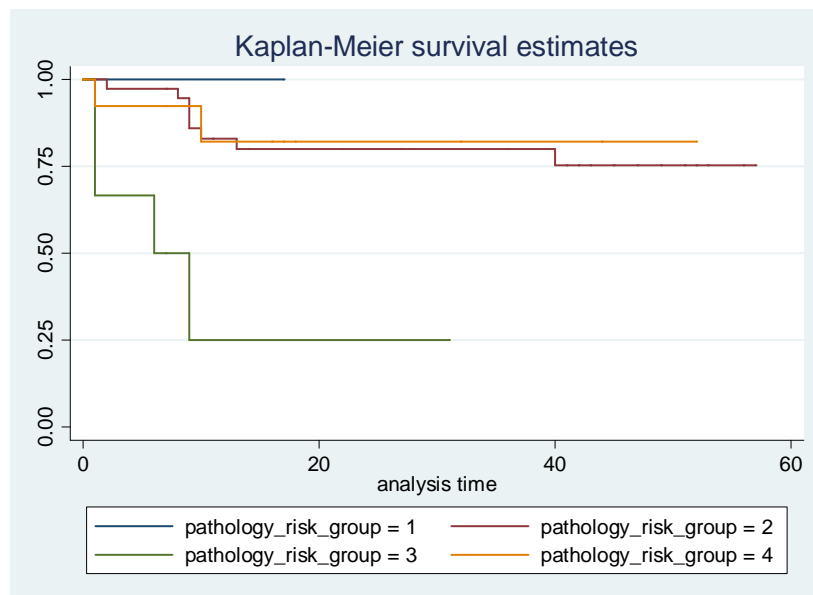


Figure 3.4: Event free survival according to tumor's histology risk group

Pathology_risk_group = 1 = low risk

Pathology_risk_group = 2 = intermediate risk

Pathology_risk_group = 3 = high risk

Pathology_risk_group = 4 = immediate nephrectomy (all in intermediate risk group)

The differences in EFS and OS according to tumor's histology risk group are significant with $p = 0.0006$ and $p = 0.0003$ respectively (log rank test)

3.3.4. Treatment outcome according to first treatment intervention

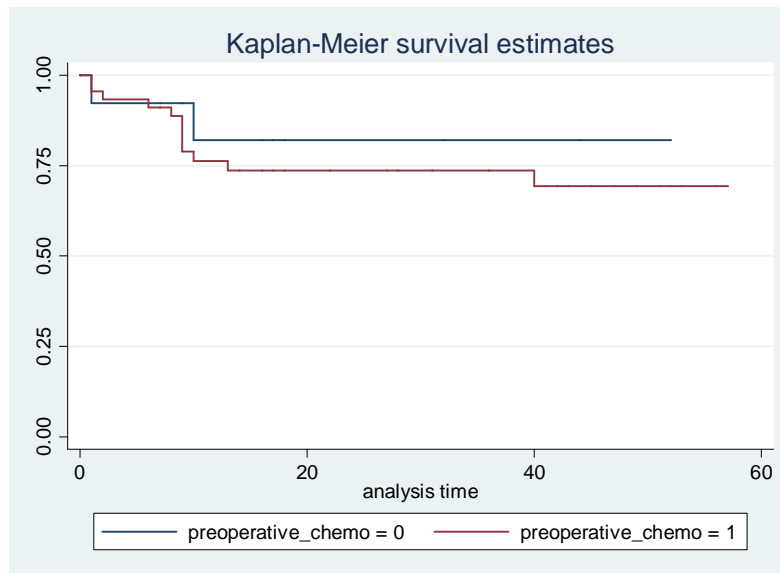


Figure 3.5: Event free survival according to first treatment intervention: preoperative chemotherapy and immediate nephrectomy

Note: Preoperative_chemo = 0 = immediate nephrectomy

Preoperative_chemo = 1 = preoperative chemotherapy had been given
The EFS and OS rate of patients had preoperative chemotherapy were lower than the rate of patients had immediate nephrectomy but the differences are not significant with $p = 0.5295$ and $p = 0.7452$ respectively (log rank test)

3.3.5. Treatment outcome according to tumor's volume change after preoperative chemotherapy

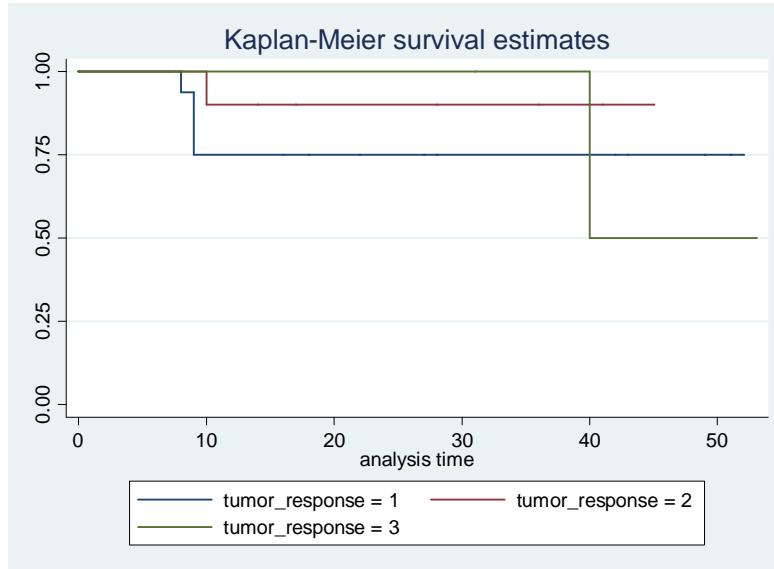


Figure 3.6: Event free survival according to tumor's volume change after preoperative chemotherapy

Note: tumor_response = 1, 2 = tumor volume reduced > 50%, < 50%
Tumor_response = 3 = tumor volume increased

The differences in EFS and OS of 3 groups are not significant with $p = 0.5873$ and $p = 0.1197$ respectively.

3.3.6 Treatment outcome according to patient's age

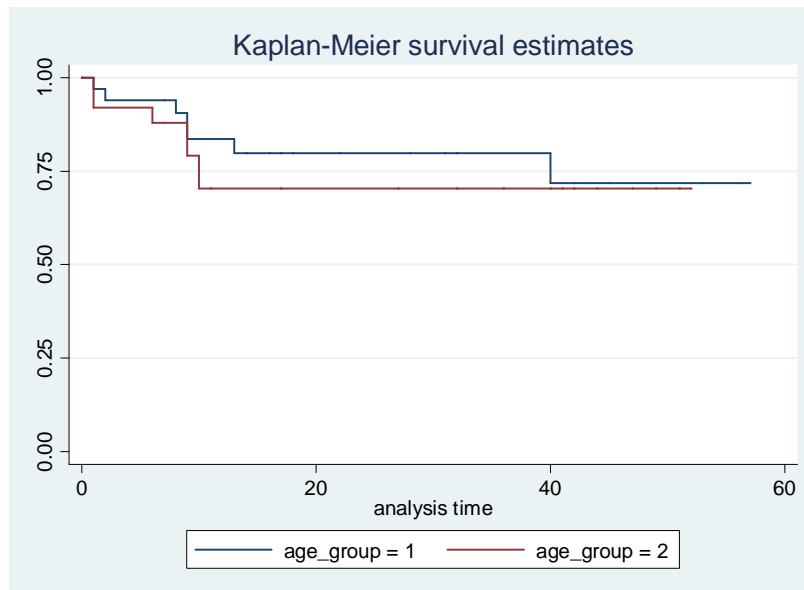


Figure 3.7. Event free survival according to patient's age

Note: age_group = 1 = patient \leq 2 years, age_group = 2 = patient $>$ 2 years
 The difference in EFS according to patient's age is not significant with $p=0.6046$.

CHAPTER 4: DISCUSSION

4.1. TREATMENT RESULT

4.1.1. Epidemiology, clinical and Para clinical findings

Our data showed that male/female ration, age at diagnosis, tumor's origin site are similar to published data abroad. The commonest symptoms are symptoms of the tumor mass and urinary tract.

4.1.2. Staging: there were 47 patients had preoperative chemotherapy and 13 had immediate nephrectomy and all of them had the same staging system. Staging according to SIOP criteria is more difficult and complicated for pathologists because tumors had changes due to chemotherapy.

We had 38.3% of patients in stage I after preoperative chemotherapy; it is much lower than SIOP data (54-62%). Because the initial incidence of stage I was unknown we cannot calculate the effectiveness of preoperative chemotherapy in down staging the tumours.

4.1.3. Histology risk group stratification

Table 4.1: Comparison of our data in histology risk group stratification with SIOP data

	Low risk	Intermediate					High risk
		Regres- sive	Mixed	Stromal	Epithelial	Local anaplasia	
SIOP	6.6%	37.6%	29.4%	14%	3.1%		9.3%
Our	2.1%	14.9%	38.3%	21.3%	4.2%	6.4%	12.8%

In comparison with SIOP data, we have similar rate of intermediate risk groups (85.1% vs 84.1%) but we have higher rate of high risk and lower rate of low risk groups. SIOP data showed 6.6% of completely necrotic nephroblastoma but ours none.

We have the same result when comparing the cases with immediate nephrectomy with SIOP data, all patients with upfront operation in our study had been classified in intermediate risk group.

4.1.4. Treatment result:

At the end of our study, the event free survival rate of our patients is 75.9% and estimated at 5 years from beginning of treatment is 71,5%. This outcome is lower than SIOP and NWTs data, with around 85% of patients in event free survival, but it is equal to the best outcome in developing countries. In our previous study with protocol NWTs 5 during 2000-2005 years, 90.9% of patients were in event free survival at the end of study. The outcome of these two studies can not be compared in order to make a decision which protocol has a better result because they are not randomized controlled studies.

Relapse rate is 22.4%; much more higher than SIOP and NWTs data.

Death rate is 15.5%, mainly due to withdrawall of treatment. There was 1 possible treatment related death.

There was no serious side effects of treatment in alive patients, it is similar to data of our previous study and abroad authors.

4.2. PROGNOSTIC AND OUTCOME INFLUENCING FACTORS

4.2.1. Prognostic factors

Stage: the differences in treatment outcome between the stages, including EFS and OS rates, are significant with $p = 0.036$ and $p=0.0108$ respectively. In Kaplan-Meier survivor estimated figures, we showed only the data of patients had preoperative chemotherapy because the staging between patients with and without preoperative chemotherapy cannot be considered identical. Moreover, there were only 13 patients who had immediate nephrectomy and they had stages I to IV.

In our study, treatment for patients with stage V is a big challenge because we could not perform partial nephrectomy for the kidney with smaller lesion

and as a consequence, our patients had relapsed.

Histology risk group: we only compared the outcome of patients with preoperative chemotherapy. Patients who had immediate nephrectomy have been classified in intermediate risk group but with other criteria than patients with preoperative chemotherapy. Their outcome is considered as reference only. The differences between risk groups, including event free survival and overall survival rates are significant with $p= 0.0006$ and $p = 0.0003$ respectively.

Response to preoperative chemotherapy:

Tumors in stages I, II and III after preoperative chemotherapy had different changes in volume but these differences are not significant. There was also no difference in tumor's volume change between tumors in high and intermediate risk groups. We had only 1 case in lower risk which was excluded in the comparison..

The treatment outcome were not different for patients with tumor's volume reduced $> 50\%$, reduced $<50\%$ and increased volume. Similarly there was no difference in outcome for the patients with reduced and increased tumor's volume after preoperative chemotherapy.

Our data showed that the degree of tumor volume reduction has no relationship with stage, histology risk group and treatment outcome.

4.2.2. Outcome influencing factors

Imaging diagnosis: there were $13/60=21,7\%$ of patients with other tumor of kidney who had preoperative chemotherapy because the imaging diagnosis was nephroblastoma. SIOP reported incorrect imaging diagnosis is 5% but actually it does not include other tumors of kidney such as clear cell sarcoma or rhabdoid tumor of kidney; the cases with poorer prognosis needing more intensive treatment than nephroblastoma. Studies in UK and Germany reported that in the cases with typical imaging findings of nephroblastoma, postoperative pathological result showed respectively that 12% and 7.8%

were not nephroblastoma. The data from SIOP studies has shown that 85-90% of kidney tumors were confirmed to be nephroblastomas. However in our study only 78.3% of tumors diagnosed pre-operatively as nephroblastoma were confirmed as such. Smets AM has stated that the imaging findings of tumors such as clear cell sarcoma and rhabdoid tumors are similar to nephroblastoma. We experienced a higher incidence of 18% of clear cell sarcomas and rhabdoid tumors compared with 4-6% reported by SIOP. The discrepancy may be due to less experience by our imaging specialists compared with SIOP institutions or a true higher incidence of rare tumors in our Vietnamese population.

Pathological anatomy diagnosis: staging and histology risk group stratification according to SIOP criteria is quite difficult, complicated and easy to make mistakes. It is more difficult to estimate the tumor's extent in a specimen with different necrotic levels of tumor cells due to chemotherapy than in a specimen with normal tissue and tumor cells. Decision which cell line has priority and their proportion based on their estimated cell's volume in the tumor by microscopic findings is a very difficult and challenging. Report at SIOP 2011 Congress showed that in participating SIOP institutions, there was 25% discrepancy in diagnosis (stage, histology) with central review (Vujanic G, Sandstedt B).

At National Hospital of Pediatrics, it is very difficult for our pathologist to do better than their colleagues in SIOP institutions. Professor Bengt Sandstedt, a SIOP pathologist specialist in nephroblastoma, supports us in diagnosis but we cannot do rapid review as SIOP recommends. Our colleagues can send the images of the slides via internet for review but they cannot refer specimen for central review as in SIOP institutions. This clearly affects the quality of review. Pathological anatomy diagnosis is a major challenge in application of SIOP protocol for developing countries.

Capacibility for application of SIOP 2001 protocol

There were many difficulties with the use of protocol 2001 in our patients, especially with imaging and pathological anatomy. Despite that, with the support from SIOP specialists we applied the protocol successfully and met the required criteria of it.

4.3. Comment and proposal for treatment protocol

SIOP and NWTS protocols have their own advantages and disadvantages when applied in developing countries. In comparison with NWTS, SIOP has the advantage of less patients receiving treatment with radiotherapy and Doxorubicin which simplifies postoperative treatment. SIOP disadvantage, is that the quality of imaging and pathological anatomy diagnoses must be very high. This is very difficult to achieve in developing countries such as Vietnam, especially if it applied in the provinces.

Some of SIOP member understand the advantages of NWTS approach in developing countries and NWTS currently use preoperative chemotherapy for patients in stages IV and V.

Our opinion is that SIOP and NWTS protocols should be used flexibly. Treatment protocol selection should be based on institution competence (professional capacity, equipments, international corporation with specialty support) and patient's condition.

CONCLUSION

With 60 patients diagnosed with nephroblastoma fully treated with SIOP 2001 protocol and 58 followed up to the end of study at Oncology Department, National Hospital of Pediatrics, we have the following conclusions:

1. Treatment outcome:

The outcome of our patients is rather good: event free survival rate is 75.9%; overall survival rate is 84.5%. 5year Kaplan-Meier EFS and OS rate estimated are 71.5% and 80.9%.

Relapse rate is 22.4%, with mean time of 9.7 months from beginning of treatment, almost all at the site of origin.

Death rate is 15.5%, mostly after withdrawal of relapse treatment. Mean time from relapse to death is 6.4 months (2-8 months).

Most serious treatment complication is neutropenic fever (11.7%), all other side effect were mild and patients recovered after treatment with the exception of one patient died due to liver and kidney failure and considered as a possible treatment related death.

2. Prognostic and influencing factors of treatment outcome

Tumor's stage and histology risk group are important prognostic factors.

EFS rates for stages I, II and III are 94.1%; 66.7% and 50% respectively ($p=0.036$); OS rates for stage I, II and III are 100%, 83% and 50% respectively ($p=0.0108$).

EFS rates for low, intermediate and high risk groups are 100%, 79% and 33.3% ($p= 0.0006$); OS rates for low, intermediate and high risk groups are 100%, 89.5% and 33.3% ($p=0.0003$).

The difference in treatment outcome between patients who had preoperative chemotherapy and the ones had immediate nephrectomy is not significant.

Preoperative chemotherapy led to tumor shrinkage (86.5% patients) with mean volume reduction of 47.7%, but the degree of tumor's volume reduction is not a prognostic factor for treatment outcome.

Patient's age at diagnosis and start of treatment is not a prognostic factor.

Imaging and pathological diagnoses are outcome influencing factors.

NEWS OF THESIS

1. The 1st time a SIOP protocol, in particular SIOP 2001, has been applied for diagnosis and treatment of children with nephroblastoma in Vietnam. Study result showed no relationship between tumor's response to

preoperative chemotherapy and its stage, histology risk group as well as treatment outcome.

2. The nephroblastoma/ all kidney tumors ratio in National Hospital of Pediatrics is much more lower than SIOP data. It is an objective factor that influences the quality of imaging diagnosis.

3. Protocol SIOP 2001 has been successfully applied in National Hospital of Pediatrics. Despite of that, difficulties in imaging and pathological grading will be a big challenge if the protocol were to be applied in other provinces, and cities. Results and experience of this study will help us to choose an appropriate protocol for treatment of patient with nephroblastoma in conditions prevailing in Vietnam .

PROPOSAL

From our study in treatment of nephroblastoma with SIOP 2001 protocol, we have the following proposals:

4. Treatment with SIOP 2001 protocol requires an improvement in quality of imaging and pathological diagnoses. To improve treatment outcome, families of relapsed patients should be supported in further treatment. At the moment, the rate of abandonment of treatment after relapse is very high.
5. SIOP and NWTS protocols appeared to have their own advantages and disadvantages in practice not only in developed but also in developing countries like Vietnam. Decision regarding which protocol to use should be based on institution capacity and patient's condition.
6. All institutions in our country should use only one protocol for treatment. Further studies with SIOP and NWTS protocols are recommended in order to have an appropriate protocol for Vietnam.

