

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

BỘ Y TẾ



**HÀ MẠNH CƯỜNG**

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ  
UNG THƯ BÀNG QUANG NÔNG  
BẰNG PHẪU THUẬT NỘI SOI  
KẾT HỢP BƠM DOXORUBICIN  
TẠI BỆNH VIỆN VIỆT ĐỨC**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2021**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**HÀ MẠNH CƯỜNG**

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ  
UNG THƯ BÀNG QUANG NÔNG  
BẰNG PHẪU THUẬT NỘI SOI  
KẾT HỢP BƠM DOXORUBICIN  
TẠI BỆNH VIỆN VIỆT ĐỨC**

Chuyên ngành : Ngoại thận và tiết niệu

Mã số : 62.72.01.26

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Đỗ Trường Thành

**HÀ NỘI - 2021**

## LỜI CẢM ƠN

Thay mặt nhóm nghiên cứu, em xin trân trọng gửi lời cảm ơn và lòng biết ơn sâu sắc tới:

Phòng Đào tạo Sau đại học, Bộ môn Ngoại Trường Đại học Y Hà Nội.

Khoa Phẫu thuật Tiết niệu, Phòng khám chuyên khoa Tiết niệu Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức.

Phòng Kế hoạch tổng hợp, bộ phận lưu trữ hồ sơ bệnh án Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức.

Em xin trân trọng cảm ơn thầy hướng dẫn, **PGS. TS. Đỗ Trường Thành** - Trưởng khoa Phẫu thuật Tiết niệu Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức đã trực tiếp hướng dẫn em trong suốt thời gian học tập và viết luận án.

Em xin trân trọng cảm ơn các thầy, cô trong Hội đồng đã đóng góp những ý kiến quý báu để em hoàn thiện luận án này.

Em xin cảm ơn những bệnh nhân tham gia nghiên cứu, họ đã nhiệt tình, kiên trì và tuân thủ đầy đủ các nội quy của đề tài nhằm đảm bảo nghiên cứu tiến hành thuận lợi.

Xin cảm ơn gia đình, bạn bè và đồng nghiệp đã luôn động viên tinh thần để thực hiện nghiên cứu này.

*Hà Nội, ngày ... tháng ... năm 2021*

**Hà Mạnh Cường**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Hà Mạnh Cường, nghiên cứu sinh Khóa 34, chuyên ngành Ngoại thận và tiết niệu, Trường Đại học Y Hà Nội, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS. TS. Đỗ Trường Thành - Trưởng Khoa Phẫu thuật Tiết niệu Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

*Hà Nội, ngày ... tháng ... năm 2021*

**Người viết cam đoan**

**Hà Mạnh Cường**

## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BN	Bệnh nhân
BQ	Bàng quang
CIS	Carcinoma in situ (Ung thư tại chỗ)
cs	Cộng sự
CT Scanner	Computed Tomography Scanner (Chụp cắt lớp vi tính)
EAU	European Association of Urology (Hội niệu khoa Châu Âu)
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer (Tổ chức nghiên cứu và điều trị ung thư Châu Âu)
GPB	Giải phẫu bệnh
MMC	Mitomycin C
MRI	Magnetic Resonance Imaging (Chụp cộng hưởng từ hạt nhân)
TUR	Trans Urethral Resection (Phẫu thuật nội soi cắt u qua niệu đạo)
UIV	Urographie Intra Veineuse (Chụp niệu đồ tĩnh mạch)
UTBQN	Ung thư bàng quang nông

## MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ .....	1
CHƯƠNG 1 - TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1.Dịch tễ học ung thư bàng quang .....	3
1.1.1.Trên thế giới .....	3
1.1.2.Tại Việt Nam .....	4
1.2.Giải phẫu bàng quang .....	4
1.3.Đặc điểm giải phẫu bệnh, phân chia giai đoạn ung thư bàng quang .....	5
1.3.1.Đặc điểm giải phẫu bệnh ung thư bàng quang .....	5
1.3.2.Sự phân chia giai đoạn ung thư bàng quang .....	7
1.4.Chẩn đoán ung thư bàng quang .....	10
1.4.1.Triệu chứng lâm sàng .....	10
1.4.2.Các dấu hiệu cận lâm sàng .....	10
1.5.Điều trị ung thư bàng quang nông (UTBQN) .....	16
1.5.1.Một số hướng dẫn điều trị bổ túc .....	16
1.5.2.Phẫu thuật nội soi cắt u qua niệu đạo (TUR) .....	18
1.5.3.Liệu pháp hỗ trợ tại chỗ bằng hóa chất sau TUR .....	19
1.6.Các yếu tố tiên lượng tái phát của ung thư bàng quang nông .....	26
1.6.1.Các yếu tố lâm sàng và giải phẫu bệnh .....	26
1.6.2.Vai trò của điều trị .....	26
1.6.3.Vai trò của các dấu ấn trong nước tiểu .....	27
1.6.4.Vai trò của soi bàng quang bằng ánh sáng huỳnh quang .....	27
1.7.Một số nghiên cứu về điều trị ung thư bàng quang nông .....	28
1.7.1.Trên thế giới .....	28
1.7.2.Tại Việt Nam .....	31
CHƯƠNG 2 - ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....	34
2.1.Đối tượng nghiên cứu .....	34

2.1.1.Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân .....	34
2.1.2.Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân .....	34
2.2.Phương pháp nghiên cứu .....	34
2.2.1.Phương pháp nghiên cứu .....	34
2.2.2.Cỡ mẫu nghiên cứu .....	34
2.2.3.Phương pháp chọn mẫu .....	35
2.2.4.Quy trình nghiên cứu .....	35
2.2.5.Quy trình phẫu thuật nội soi cắt u bàng quang qua niệu đạo - TUR ....	38
2.2.6.Quy trình bơm doxorubicin vào bàng quang sau TUR .....	39
2.2.7.Thu thập các biến số và chỉ số nghiên cứu .....	41
2.3.Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu .....	52
2.4. Xử lý số liệu .....	53
CHƯƠNG 3 - KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....	54
3.1.Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu .....	54
3.1.1.Một số đặc điểm chung .....	54
3.1.2.Một số triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng .....	57
3.2.Một số đặc điểm của khối u và phân nhóm nguy cơ .....	59
3.2.1.Một số đặc điểm của khối u .....	59
3.2.2.Phân nhóm nguy cơ .....	65
3.3.Kết quả điều trị ung thư bàng quang nông bằng TUR + doxorubicin .....	65
3.3.1.Một số tiêu chí phẫu thuật nội soi cắt u qua niệu đạo .....	65
3.3.2.Kết quả sớm sau phẫu thuật .....	66
3.3.3.Kết quả xét nghiệm nước tiểu tìm tế bào u .....	66
3.3.4.Kết quả lâu dài .....	67
3.3.5.Đánh giá tác dụng không mong muốn .....	70
3.4.Đánh giá mối liên quan của một số yếu tố với tỷ lệ tái phát .....	71
3.4.1.Mối tương quan giữa một số yếu tố lâm sàng, GPB với tỷ lệ tái phát .	71

3.4.2.Mối liên quan giữa kích thước u với tỷ lệ tái phát .....	72
3.4.3.Mối liên quan giữa hình dáng u với tỷ lệ tái phát .....	72
3.4.4.Mối liên quan giữa giai đoạn u, độ biệt hóa u với tỷ lệ tái phát .....	73
3.4.5.Mối liên quan giữa các nhóm nguy cơ theo EAU với tỷ lệ tái phát .....	75
3.4.6.Mối liên quan giữa mức điểm tái phát theo EORTC với tỷ lệ tái phát ..	75
3.4.7.Thời gian tái phát của các nhóm mức điểm theo EORTC .....	76
<b>CHƯƠNG 4 - BÀN LUẬN .....</b>	<b>78</b>
4.1.Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu .....	78
4.1.1.Một số đặc điểm chung .....	78
4.1.2.Chẩn đoán ung thư bàng quang nông .....	81
4.2.Một số đặc điểm của khối u và phân nhóm nguy cơ .....	87
4.2.1.Một số đặc điểm của khối u .....	87
4.2.2.Phân nhóm nguy cơ .....	91
4.3.Kết quả điều trị ung thư bàng quang nông bằng TUR + doxorubicin .....	92
4.3.1.Phẫu thuật nội soi cắt u bàng quang qua niệu đạo - TUR .....	92
4.3.2.Hóa trị liệu doxorubicin .....	100
4.3.3.Kết quả lâu dài .....	104
4.3.4.Tác dụng phụ của doxorubicin .....	111
4.4.Các yếu tố tiên lượng tái phát của ung thư bàng quang nông .....	114
4.4.1.Phân tích riêng rẽ các yếu tố tiên lượng tái phát của UTBQN.....	114
4.4.2.Mối liên quan giữa các nhóm nguy cơ với tỷ lệ tái phát .....	119
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>123</b>
<b>KHUYẾN NGHỊ .....</b>	<b>125</b>
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN</b>	
<b>ÁN</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	



## DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1.Mức độ thiếu máu mạn tính .....	42
Bảng 2.2.Mức độ suy thận mạn tính .....	42
Bảng 2.3.Nhóm nguy cơ tái phát theo EAU .....	46
Bảng 2.4.Điểm các yếu tố nguy cơ tái phát, xâm lấn theo EORTC .....	47
Bảng 2.5.Mức độ nguy cơ dựa vào tổng điểm tái phát, xâm lấn .....	47
Bảng 3.1.Phân bố theo nhóm tuổi, giới tính .....	54
Bảng 3.2.Phân bố theo nghề nghiệp, các yếu tố nguy cơ .....	55
Bảng 3.3.Tiền sử bị u bàng quang và thời gian phát hiện bệnh .....	56
Bảng 3.4.Lý do vào viện .....	57
Bảng 3.5.Triệu chứng thiếu máu .....	57
Bảng 3.6.Chức năng thận .....	58
Bảng 3.7.Đối chiếu số lượng u giữa siêu âm và trong mổ .....	58
Bảng 3.8.Đối chiếu kích thước u giữa siêu âm và CT Scanner .....	59
Bảng 3.9.Số lượng, kích thước, tần suất tái phát, giai đoạn, độ biệt hóa u .....	59
Bảng 3.10.Vị trí, hình dáng khối u .....	61
Bảng 3.11.Mối liên quan giữa thời gian phát hiện bệnh với số lượng, kích thước khối u (n = 37) .....	62
Bảng 3.12.Mối liên quan giữa thời gian phát hiện bệnh với giai đoạn, độ biệt hóa u (n = 37) .....	62
Bảng 3.13.Mối liên quan giữa tiền sử bị u BQ với giai đoạn, độ biệt hóa u .....	63
Bảng 3.14.Mối liên quan giữa số lượng khối u với giai đoạn, độ biệt hóa u ....	63
Bảng 3.15.Mối liên quan giữa kích thước khối u với giai đoạn, độ biệt hóa u .	64
Bảng 3.16.Mối liên quan giữa hình dáng khối u với giai đoạn, độ biệt hóa u ...	64
Bảng 3.17.Phân nhóm nguy cơ tái phát theo EAU và EORTC .....	65
Bảng 3.18.Kết quả sớm sau phẫu thuật .....	66

Bảng 3.19.Kết quả xét nghiệm nước tiểu tìm tế bào u sau phẫu thuật 3 tháng .	66
Bảng 3.20.Số lần tái phát .....	68
Bảng 3.21.Thời gian tái phát (tính đến lần tái phát đầu tiên) .....	68
Bảng 3.22.Tỷ lệ sống không có u .....	69
Bảng 3.23.Triệu chứng tại chỗ sau khi bơm doxorubicin bằng quang .....	70
Bảng 3.24.Đánh giá chỉ số công thức máu, creatinin sau phẫu thuật 3 tháng ...	70
Bảng 3.25.Một số yếu tố nguy cơ liên quan đến tỷ lệ tái phát .....	71
Bảng 3.26.Mối liên quan giữa kích thước u với tỷ lệ tái phát .....	72
Bảng 3.27.Mối liên quan giữa hình dáng u với tỷ lệ tái phát .....	72
Bảng 3.28.Mối liên quan giữa giai đoạn u với tỷ lệ tái phát .....	73
Bảng 3.29.Mối liên quan giữa độ biệt hóa u với tỷ lệ tái phát .....	73
Bảng 3.30.Thời gian tái phát của các nhóm giai đoạn u và độ biệt hóa u .....	74
Bảng 3.31.Liên quan giữa các nhóm nguy cơ theo EAU với tỷ lệ tái phát .....	75
Bảng 3.32.Liên quan giữa các mức điểm theo EORTC với tỷ lệ tái phát .....	75
Bảng 3.33.Tỷ lệ tái phát theo thời gian của các mức điểm theo EORTC .....	76
Bảng 4.1.Phác đồ dùng doxorubicin của một số nghiên cứu .....	104
Bảng 4.2.So sánh tỷ lệ tái phát của một số tác giả .....	107
Bảng 4.3.Tác dụng phụ của doxorubicin theo một số nghiên cứu .....	113
Bảng 4.4.Tỷ lệ tái phát của giai đoạn Ta, T1 theo một số nghiên cứu .....	118
Bảng 4.5.Tỷ lệ tái phát của các nhóm G1, G2, G3 theo một số nghiên cứu ...	119
Bảng 4.6.Xác suất tái phát của UTBQN theo bảng điểm EORTC .....	122

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ giới tính (n = 59) .....	55
Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ giai đoạn và độ biệt hóa tế bào u (n = 59) .....	60
Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ tái phát theo nhóm giai đoạn u và độ biệt hóa u (n = 10) ....	67
Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ sống không có u theo thời gian (biểu đồ Kaplan-Meier) .....	69
Biểu đồ 3.5. Thời gian tái phát của các nhóm giai đoạn, độ biệt hóa u (n = 13) .	74
Biểu đồ 3.6. Liên quan giữa mức điểm theo EORTC với tỷ lệ tái phát (n = 59).	76
Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ tái phát theo thời gian của các nhóm mức điểm theo EORTC (n = 59) .....	77

## DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Tỷ lệ mắc ung thư bàng quang trên thế giới năm 2018 .....	4
Hình 1.2. Hình ảnh đại thể ung thư bàng quang .....	6
Hình 1.3. Hình ảnh vi thể của ung thư tế bào chuyển tiếp .....	6
Hình 1.4. Hình ảnh vi thể của ung thư bàng quang .....	7
Hình 1.5. Hình ảnh phân chia giai đoạn ung thư theo mức độ xâm lấn .....	9
Hình 1.6. Hình ảnh vi thể của ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp .....	10
Hình 1.7. Hình ảnh ung thư bàng quang trên siêu âm .....	11
Hình 1.8. Hình ảnh ung thư bàng quang trên phim CT Scanner .....	12
Hình 1.9. Hình ảnh ung thư biểu mô thể nhú trên phim cộng hưởng từ .....	13
Hình 1.10. Hình ảnh ung thư BQ dạng CIS dưới ánh sáng NBI .....	15
Hình 1.11. Hình ảnh ung thư BQ dạng CIS dưới ánh sáng huỳnh quang .....	15
Hình 1.12. Cấu trúc doxorubicin ( $C_{27}H_{29}NO_{11}$ ) .....	21
Hình 1.13. Cấu trúc mitomycin C ( $C_{15}H_{18}N_4O_5$ ) .....	24
Hình 2.1. Vị trí của khối u trong bàng quang .....	44

## **DANH MỤC SƠ ĐỒ**

Sơ đồ 2.1.Sơ đồ thiết kế nghiên cứu .....	37
Sơ đồ 2.2.Các bước bơm doxorubicin .....	40

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư bàng quang là một tình trạng bệnh lý ác tính đường tiết niệu thường gặp. Trên thế giới bệnh lý này đứng thứ 6 trong các loại ung thư thường gặp [1], hàng năm có khoảng hơn 420.000 trường hợp mới mắc [2]. Tỷ lệ mắc loại ung thư này cao ở Bắc Mỹ, đông Địa Trung Hải, phía nam và Tây Âu, một vài vùng ở Bắc Phi, đặc biệt cao nhất ở Ai Cập [3].

Ở Việt nam, ung thư bàng quang chiếm vị trí hàng đầu trong các bệnh lý ung thư đường tiết niệu. Theo thống kê từ năm 2000 đến năm 2002 tại Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức có 427 trường hợp ung thư bàng quang. Trong đó 51,75% là u tái phát, 48,25% là u mới phát hiện [4].

Ung thư bàng quang nông hay ung thư bàng quang không xâm lấn cơ là loại ung thư mà thương tổn còn giới hạn ở lớp niêm mạc hoặc màng đáy, chưa xâm lấn xuống lớp cơ, gồm các giai đoạn Ta, Tis, T1. Tại Mỹ và Châu Âu, ở lần khám đầu tiên khoảng 70% là u bàng quang nông, Ở Việt nam, bệnh nhân thường đến khám muộn nên tỷ lệ u xâm lấn thường cao hơn [5].

Ung thư bàng quang nông đặc trưng bởi nguy cơ cao bị tái phát sau khi khối ung thư được cắt bỏ bằng phẫu thuật nội soi qua đường niệu đạo; tỷ lệ tái phát sau 1 năm từ 15% đến 61%, sau 5 năm từ 31% đến 78% [6]. Tại Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức tỷ lệ tái phát là 8,02% sau 12 tháng đối với bệnh nhân ung thư bàng quang nông được điều trị bằng bơm mitomycin C sau phẫu thuật nội soi [7]. Các yếu tố tiên lượng nguy cơ u bàng quang tái phát và xâm lấn gồm có: Kích thước u, số lượng u, đáp ứng của khối ung thư với hóa trị trong bàng quang, cấp độ của khối ung thư theo phân loại mô bệnh học, có hiện hữu hay không các khối ung thư tại chỗ - carcinoma in situ [6],[8],[9].

Triệu chứng lâm sàng của ung thư bàng quang nông thường gặp là tiểu máu đại thể, với đặc điểm tái đi tái lại. Nội soi giữ một vai trò quan trọng trong

chẩn đoán u bàng quang. Phẫu thuật cắt đốt nội soi u bàng quang qua niệu đạo là phương thức điều trị chính khi khối u còn chưa xâm lấn cơ.

Điều trị ung thư bàng quang nông phải đạt được 3 mục tiêu: Loại bỏ khối u; dự phòng tái phát và phòng chống u phát triển xâm lấn. Để giảm tỉ lệ tái phát và xâm lấn, biện pháp điều trị đối với ung thư bàng quang nông là áp dụng liệu pháp bổ trợ sau phẫu thuật nội soi cắt u qua đường niệu đạo. Liệu pháp bổ trợ tại chỗ trong bàng quang bao gồm hóa trị liệu và miễn dịch trị liệu. Hóa trị liệu sử dụng mitomycin C, doxorubicin ... sau phẫu thuật đã được áp dụng trên thế giới và Việt Nam [7],[10],[11],[12],[13],[14].

Vì nhiều lý do, hóa trị liệu sau phẫu thuật chưa được thực hiện hoặc thực hiện nhưng không đủ liệu trình sẽ làm tăng nguy cơ tái phát ung thư. Việc lựa chọn dùng loại liệu pháp bổ trợ nào, liệu trình ra sao, thời điểm bắt đầu dùng khi nào phụ thuộc vào nguy cơ tái phát của khối u sau khi đã cắt bỏ. Tại Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức, gần đây được phẩm doxorubicin được sử dụng một cách thường qui cho hầu hết các bệnh nhân sau mổ nội soi u bàng quang nông và mang lại kết quả đáng khích lệ. Mặt khác, mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng nguy cơ tái phát của ung thư bàng quang với tỷ lệ tái phát chưa được nghiên cứu nào ở nước ta đánh giá đầy đủ. Trên cơ sở thực tiễn đó, chúng tôi thực hiện đề tài: "***Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư bàng quang nông bằng phẫu thuật nội soi kết hợp bơm doxorubicin tại Bệnh viện Việt Đức***", với mục tiêu:

- 1. Khảo sát đặc điểm bệnh lý, đánh giá kết quả điều trị ung thư bàng quang nông bằng phẫu thuật nội soi cắt u kết hợp bơm doxorubicin vào bàng quang sau phẫu thuật.*
- 2. Nghiên cứu mối liên quan của một số yếu tố, nhóm nguy cơ tới tỷ lệ tái phát ung thư bàng quang nông ở nhóm bệnh nhân trên.*

## CHƯƠNG 1

### TỔNG QUAN TÀI LIỆU

#### 1.1. Dịch tễ học ung thư bàng quang.

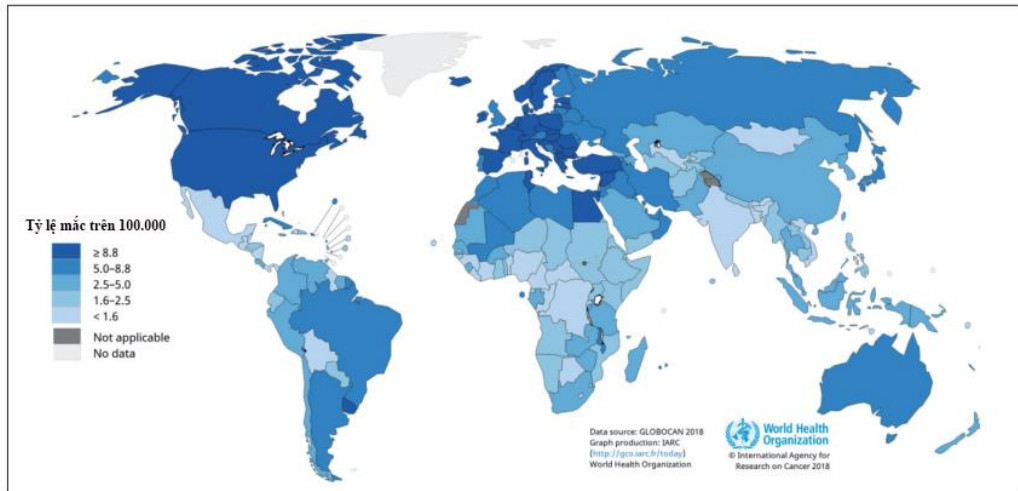
##### 1.1.1. Trên thế giới.

Ung thư bàng quang là một tình trạng bệnh lý ác tính thường gặp nhất trong các bệnh ung thư của hệ tiết niệu. Trong một báo cáo gần đây nhất của tạp chí nghiên cứu ung thư thế giới, lấy số liệu mắc bệnh ung thư bàng quang từ 184 quốc gia được lập từ cơ quan quốc tế về nghiên cứu ung thư. Năm 2018 có khoảng hơn 549.393 ca ung thư bàng quang mới mắc, với tỷ lệ 5,7/100.000 dân [15].

Tỷ lệ mắc bệnh khác nhau giữa các vùng miền, quốc gia trên thế giới. Tỷ lệ mắc bệnh trên 100.000 dân cao nhất ở Bắc Mỹ là 11,9, Châu Âu là 11,3, Châu Đại Dương là 5, Châu Phi là 4,0, Châu Mỹ La Tinh và Caribbean là 3,7, và thấp nhất ở Châu Á là 3,6 [15]. Ở Mỹ năm 2019, ước tính có khoảng hơn 80.470 ca mới mắc, trong đó 17.670 ca tử vong [16]. Tỷ lệ mắc của người Mỹ da trắng cao gấp 2 lần người Mỹ gốc Phi [1].

Về độ tuổi mắc bệnh, ung thư bàng quang là bệnh chủ yếu gặp ở người cao tuổi, khoảng 90% bệnh nhân (BN) trên 55 tuổi, tuổi mắc bệnh trung bình là 73 tuổi. Bệnh hay gặp ở nam giới, tỷ lệ mắc bệnh ở nam cao hơn nữ khoảng 3-4 lần, nếu tính tỷ lệ mắc bệnh trên 100.000 dân thì ở nam giới là 9,6, ở nữ giới là 2,4. Thậm chí ở nữ giới bệnh ung thư bàng quang không nằm trong 10 bệnh thường gặp [1],[15].

Về mô học, đứng đầu trong ung thư bàng quang là ung thư tế bào chuyển tiếp, tuy nhiên có sự khác biệt tùy địa dư trên thế giới. Tại Bắc Mỹ và Châu Âu, 95 - 97% là ung thư tế bào chuyển tiếp, trong khi tại Châu Phi tỷ lệ này là 60 - 90%, còn lại 10 - 40% là ung thư tế bào gai (vảy) [17].



Hình 1.1. Tỷ lệ mắc ung thư bàng quang trên thế giới năm 2018 [15].

### 1.1.2. Tại Việt Nam.

Ung thư bàng quang chiếm tỷ lệ khoảng 2% trong tổng số các loại ung thư. Theo thống kê tỷ lệ mắc ung thư bàng quang ở Hà Nội từ năm 1991 đến năm 1992 là 2,2/100.000 dân. Bệnh hay gặp ở lứa tuổi từ 60 - 70 tuổi, hiếm khi gặp ở trẻ em. Tỷ lệ mắc bệnh ở nam nhiều hơn nữ, với tỷ lệ là 3/1 [18],[19],[20].

Tại Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức, từ năm 2000 đến năm 2003 trung bình mỗi năm có 142 trường hợp ung thư bàng quang. Tỷ lệ bệnh nhân ung thư bàng quang có xu hướng tăng lên, trong 10 năm (1982-1991) có 208 trường hợp ung thư bàng quang, trong 4 năm (2002-2005) có 759 trường hợp ung thư bàng quang [4],[20],[21].

### 1.2. Giải phẫu bàng quang.

Bàng quang (BQ) khi ở trạng thái rỗng nằm dưới phúc mạc, trong chậu hông bé, sau xương mu, trước các tạng sinh dục và trực tràng.

Bình thường dung tích bàng quang chứa từ 250 - 300 ml nước tiểu.

Trên thiết đồ đứng dọc, bàng quang hình chữ Y, hai thành trước, sau chéch xuống dưới, cổ bàng quang ở dưới thông với niệu đạo. Thành trên chũng hình tam giác, nền ở sau, hai góc có hai niệu quản thông vào, mặt trong thành sau gần cổ bàng quang có tam giác bàng quang.



Thành bành quang có 3 lớp:

- Lớp ngoài cùng là tổ chức liên kết.

- Lớp giữa là cơ trơn: thớ dọc ở ngoài, thớ vòng ở giữa, thớ rời ở trong.

Lớp cơ là mốc để phân chia giai đoạn ung thư bàng quang xâm lấn hay chưa.

- Lớp trong là niêm mạc: màu đỏ, ở trẻ em lớp niêm mạc của mặt trong nhãn, ở người lớn sù sì, ở người già có nhiều lồi to [22].

### **1.3.Đặc điểm giải phẫu bệnh, phân chia giai đoạn ung thư bàng quang.**

#### **1.3.1.Đặc điểm giải phẫu bệnh ung thư bàng quang.**

##### **1.3.1.1.Đại thể.**

Ung thư bàng quang có 3 dạng:

- Ung thư biểu mô chuyển tiếp dạng nhú.

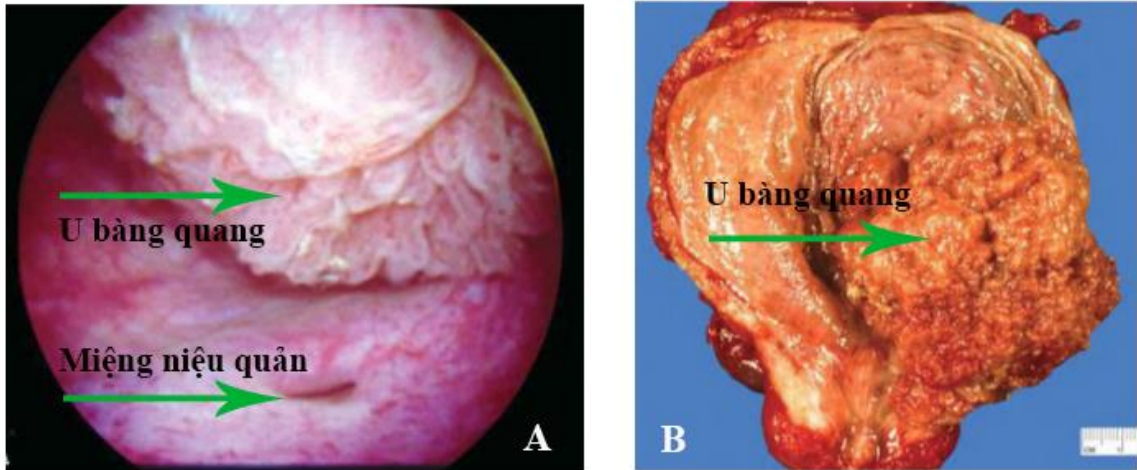
Đây là dạng thường gặp nhất của ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp. Là những tổn thương có dạng hoa, tỏa rộng, kích thước và số lượng thay đổi. U được tạo bởi nhiều nếp nhú trông như những múi thùy, thanh mảnh và hợp nhất lại. Khối u có màu hồng nhạt, mật độ mềm, mủn và rất dễ chảy máu khi va chạm. Đa số các u này thường nhỏ và không xâm lấn [5].

- Ung thư biểu mô chuyển tiếp dạng chồi.

Là những khối u đặc sù sì như hình súp lơ màu trắng ngà. Ít tỏa rộng hơn, chắc hơn và đáy rộng. Tuy chắc hơn thể nhú nhưng cũng mủn và dễ chảy máu. U này thường có khuynh hướng xâm lấn [5],[17]

- Ung thư tại chỗ (Carcinoma in situ - CIS):

Là khối u nằm trong niêm mạc bàng quang, dạng phẳng, không gai, biểu bì xung huyết đỏ. Loại này được nhìn thấy như một phần sẫm màu trên nền niêm mạc hồng khi soi. Sự hiện diện của CIS là một dấu hiệu của tính xâm lấn sinh học [23].



Hình 1.2. Hình ảnh đại thể ung thư bàng quang [24].

A: Ung thư biểu mô chuyển tiếp dạng nhú qua nội soi.

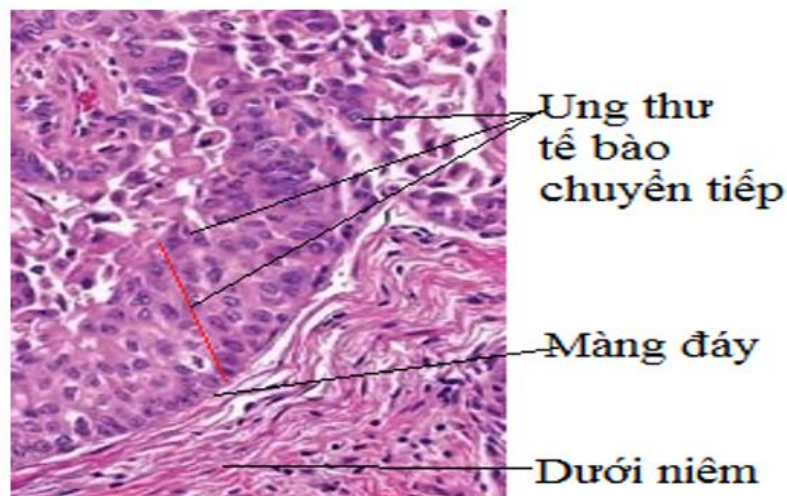
B: Ung thư biểu mô đặc.

### 1.3.1.2. Vi thể.

- Ung thư tế bào chuyển tiếp.

Chiếm trên 90% ung thư bàng quang, biểu hiện là các tế bào biểu mô tăng số lớp, rối loạn trật tự sắp xếp, mất tính phân cực.

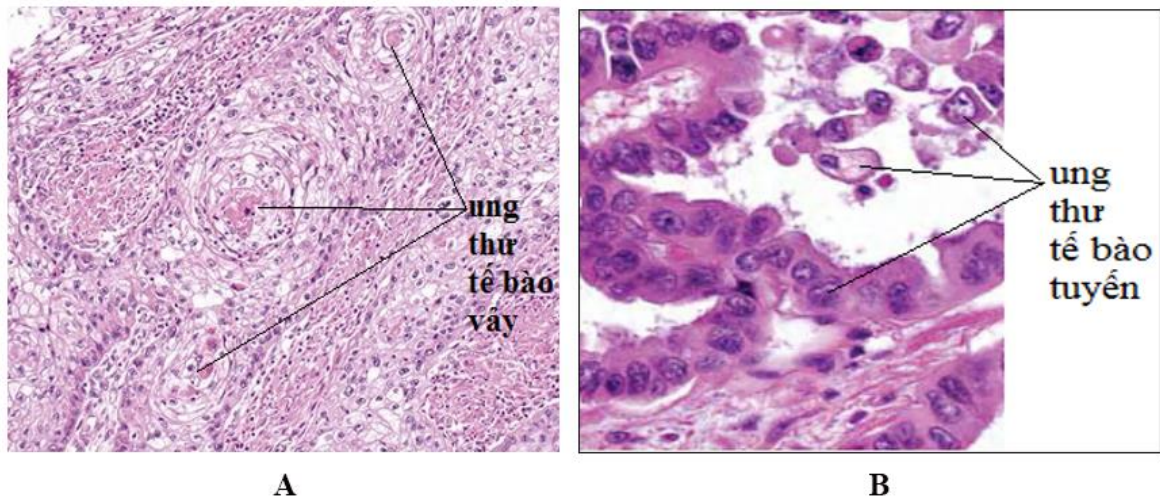
Đặc điểm của tế bào ung thư loại này: Tế bào lớn, có nhiều nhân, tỷ lệ nhân trên bào tương tăng bất màu đậm, nhiễm sắc thể kết thành khối, tăng hiện tượng phân bào [17],[24],[25].



Hình 1.3. Hình ảnh vi thể của ung thư tế bào chuyển tiếp [26].

- Ung thư tế bào vảy.

Có các tế bào hóa sừng, tập hợp thành các hình đồng tâm trông như vảy ngọc trai. Đặc điểm của loại ung thư tế bào này là thường biệt hóa tốt, rất ít khi di căn [17],[24],[25].



Hình 1.4. Hình ảnh vi thể của ung thư bàng quang [24],[27].

A: Ung thư tế bào vảy.

B: Ung thư tế bào tuyến.

- Ung thư biểu mô tuyến.

Là loại ung thư thể tạo keo, tế bào có hình nhẵn và chủ yếu chế tiết ra chất nhầy. Thể này đa số biệt hóa kém và thường phát triển thành xâm lấn [24],[28].

### 1.3.2. Sự phân chia giai đoạn ung thư bàng quang.

#### 1.3.2.1. Phân chia giai đoạn ung thư bàng quang theo mức độ xâm lấn.

Phân loại theo TNM phiên bản 8 của Ủy ban liên hiệp về ung thư Hoa Kỳ - American Joint Committee on Cancer - AJCC (2017), Giai đoạn ung thư bàng quang phụ thuộc vào độ xâm lấn của các tế bào ung thư từ niêm mạc, xuống lớp dưới niêm mạc tới màng đáy, tới lớp cơ, xâm lấn ra ngoài hoặc di căn [14],[29].

**T: U ban đầu (primary tumor).**

Tx: Không xác định được u.

To: Không có bằng chứng của u ban đầu.

Ta: Ung thư thể nhú không xâm lấn (lớp niêm mạc).

Tis: Ung thư in situ (u phẳng trong niêm mạc).

T1: Khối u xâm lấn vào lớp màng đáy.

T2: U xâm lấn xuống lớp cơ.

T2a. U xâm lấn lớp cơ nông (nửa trong).

T2b. U xâm lấn cơ sâu (nửa ngoài).

T3: U xâm lấn tổ chức quanh bàng quang.

T3a. U nhỏ ở lớp mỡ quanh bàng quang.

T3b. Khối u lớn ngoài thành bàng quang.

T4: U xâm lấn ra các cơ quan lân cận.

T4a. U xâm lấn vào tiền liệt tuyến, túi tinh, niệu quản hoặc âm đạo.

T4b. U xâm lấn vào thành chậu hông hay thành bụng.

**N: Hạch vùng (regional lymph nodes).**

Nx: Không xác định được hạch vùng.

No: Không có di căn hạch vùng.

N1: Di căn tới 1 hạch vùng.

N2: Di căn tới nhiều hạch vùng.

N3: Di căn hạch bạch huyết chậu hông.

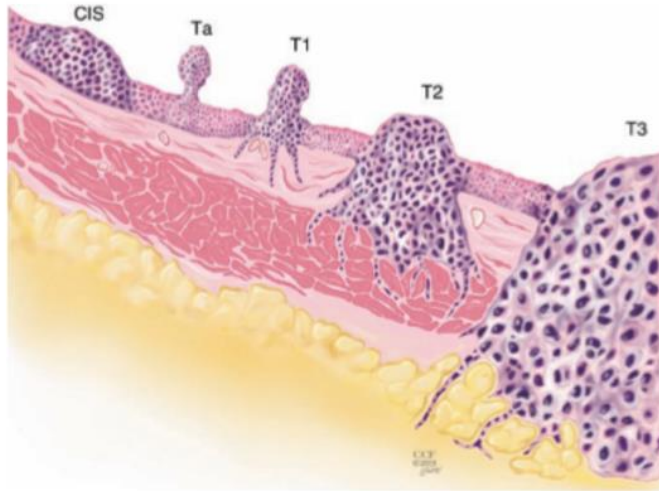
**M: Di căn xa (distant metastases).**

Mo: Không có di căn xa.

M1a: Không có hạch vùng.

M1b: Có di căn xa.

Ung thư bàng quang giai đoạn Ta, T1, Tis là ung thư không xâm lấn cơ hay ung thư bàng quang nông.



Hình 1.5. Hình ảnh phân chia giai đoạn ung thư theo mức độ xâm lấn [30].

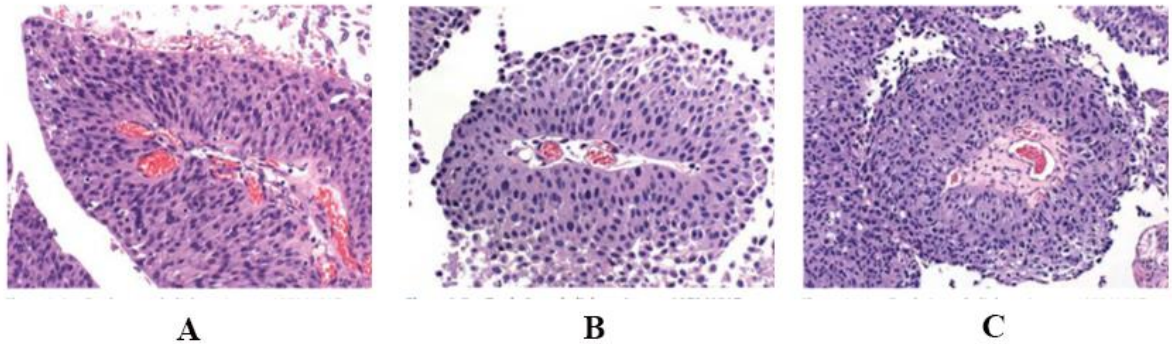
### 1.3.2.2. Phân loại ung thư bàng quang theo độ biệt hóa tế bào.

Tổ chức y tế thế giới - World Health Organization - WHO (1973) và Hiệp hội phòng chống ung thư quốc tế - Union for International Cancer Control - UICC (1997) [31], chia độ biệt hóa tế bào ung thư bàng quang như sau:

- Grade 1 (độ mô học 1-G1): Là ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp biệt hóa tốt, chỉ có khoảng 0-25% tế bào không biệt hóa. Gồm những nhú, có hơn 7 lớp tế bào, trật tự sắp xếp tế bào từ màng đáy tới bề mặt có xáo trộn nhẹ và tỷ lệ nhân trên bào tương tăng ít, hiếm khi có nhân chia.

- Grade 2 (độ mô học 2-G2): Là ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp biệt hóa vừa, có khoảng 25-50% tế bào không biệt hóa. Gồm những nhú có trục liên kết rộng, trật tự sắp xếp tế bào từ màng đáy tới bề mặt bị rối loạn và tính phân cực tế bào bị mất dần, tỷ lệ nhân trên bào tương tăng cao, thường có nhân chia.

- Grade 3 (độ mô học 3-G3): Là ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp biệt hóa kém hay không biệt hóa, có từ 50-100% tế bào không biệt hóa. Trật tự cấu trúc tế bào cũng như tế bào học có sự rối loạn rất lớn và tính phân cực tế bào bị mất hoàn toàn. Tế bào có sự đa dạng về hình thái, kích thước nhân và tỷ lệ nhân trên bào tương tăng rất cao, có nhiều nhân chia.



Hình 1.6. Hình ảnh vi thể của ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp [24].

(A: Grade 1, B: Grade 2, C: Grade 3).

#### 1.4. Chẩn đoán ung thư bàng quang.

Dựa vào triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng.

##### 1.4.1. Triệu chứng lâm sàng.

- Tiểu máu: Là dấu hiệu lâm sàng khá phổ biến, khoảng 80-90% bệnh nhân ung thư bàng quang có biểu hiện tiểu máu đại thể hoặc vi thể. Tiểu máu với đặc điểm xuất hiện đột ngột, có thể tự cầm, hay tái phát.

- Một số triệu chứng khác như tiểu buốt, tiểu rắt, tiểu khó xuất hiện khi có máu cục trong bàng quang hoặc viêm nhiễm (tỷ lệ khoảng 20% trong tổng số bệnh nhân).

- Ngoài ra có thể xuất hiện một số triệu chứng ít gặp: Đau vùng tiểu khung, có khối u ở vùng dưới rốn, có hạch bẹn to thậm chí có thể thấy thận to ở bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn khi khối u khối u chèn ép, xâm lấn vào lỗ niệu quản.

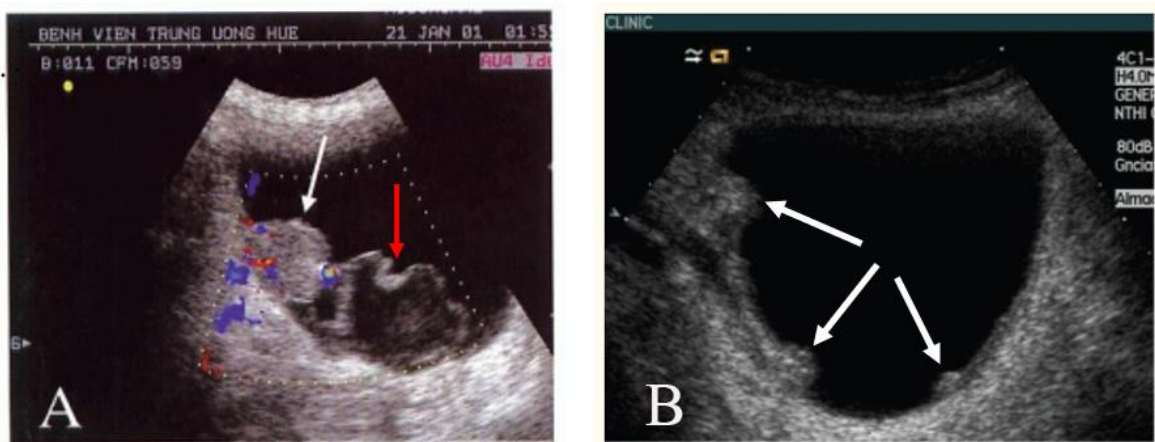
##### 1.4.2. Các dấu hiệu cận lâm sàng.

###### 1.4.2.1. Siêu âm ổ bụng.

Có thể đánh giá được vị trí, kích thước và mức độ xâm lấn tương đối của khối u tại thành bàng quang hoặc ra ngoài. Tuy nhiên siêu âm gặp khó khăn khi trong bàng quang có máu cục hoặc khối u với kích thước nhỏ [32].

Đặc điểm hình ảnh của u bàng quang trên siêu âm.

- Hình ảnh khối u dạng tổ chức lõi lên khỏi niêm mạc bàng quang.
- Khối u có bờ đều hay xù xì.
- Khối u có tính chất âm đồng nhất hay hỗn hợp.
- Có thể thấy vôi hóa trong u.
- Khối u có chân bám rộng hay khu trú.
- Một u hay nhiều u.
- Một số trường hợp có sỏi bàng quang phối hợp.



Hình 1.7. Hình ảnh ung thư bàng quang trên siêu âm [32],[33].

A: Hình khối u bàng quang (mũi tên trắng), hình máu cục (mũi tên đỏ).

B: Hình 3 khối u bàng quang.

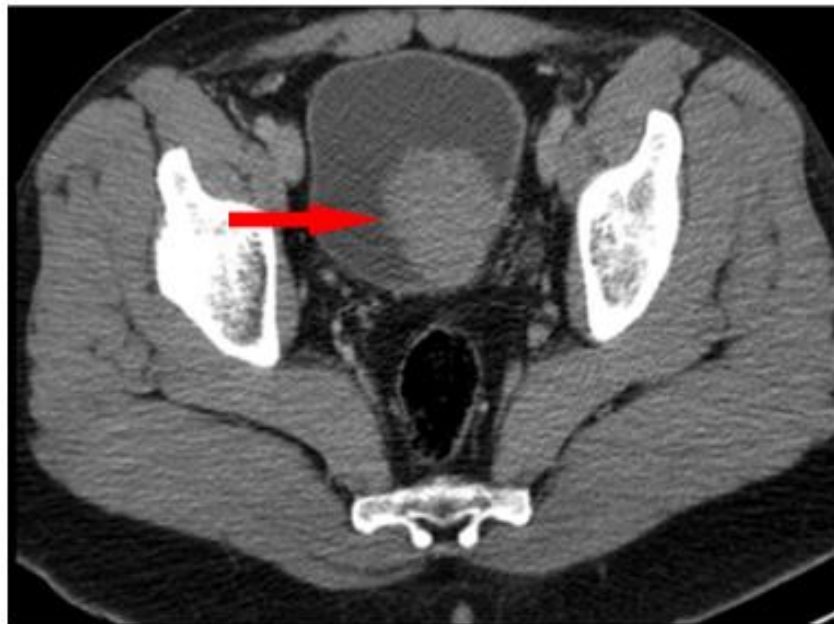
#### **1.4.2.2. Chụp cắt lớp vi tính - (CT Scanner).**

Chụp cắt lớp vi tính - Computed Tomography Scanner (CT Scanner) hoặc cộng hưởng từ hạt nhân - Magnetic Resonance Imaging (MRI) xác định u, kích thước u, đánh giá mức độ xâm lấn của u tại thành bàng quang hoặc di căn ra ngoài. Tuy nhiên các kỹ thuật này có giá trị hơn đối với ung thư bàng quang xâm lấn và cũng chỉ xác định giai đoạn u chính xác từ 70% đến 80% so với giải phẫu bệnh (GPB). Theo Lê Minh Hoàn (2014), chụp CT Scanner 64 dãy chẩn đoán ung thư bàng quang xâm lấn ra xung quanh với độ nhạy là 89,6%, độ đặc hiệu là 81,8%, độ chính xác là 85,9% [34].

- Hình ảnh ung thư bàng quang trên phim CT Scanner là khối tỷ trọng tổ chức, ngấm thuốc cản quang thay đổi từ 40 Hounsfield Units (HU) trước khi tiêm đến khoảng 70 HU sau khi tiêm thuốc cản quang đường tĩnh mạch hoặc có thể là hình dày khu trú hoặc lan tỏa của thành bàng quang đối với ung thư thể thâm nhiễm.

- CT Scanner cho phép đánh giá được tỷ trọng của khối u, các tổn thương vôi hóa trong u hay trên bề mặt, bề mặt khối u nhẵn hay xù xì, đặc biệt là xác định được một cách tương đối chính xác kích thước của khối u.

- CT Scanner đa dãy đầu thu cho phép thực hiện các lát cắt mỏng qua vùng tiểu khung và bàng quang, có thể tái tạo hình ảnh ở các bình diện khác nhau như đứng ngang, đứng dọc nên có thể bộc lộ được rõ hơn các khối u bàng quang ở các vị trí khó chẩn đoán như vùng cổ bàng quang, đỉnh bàng quang. Ngoài ra với các lát cắt rất mỏng nên CT Scanner đa dãy có thể phát hiện được các khối u bàng quang có kích thước rất nhỏ mà CT Scanner đơn dãy không phát hiện được [35].



Hình 1.8. Hình ảnh ung thư bàng quang trên phim CT Scanner [27].

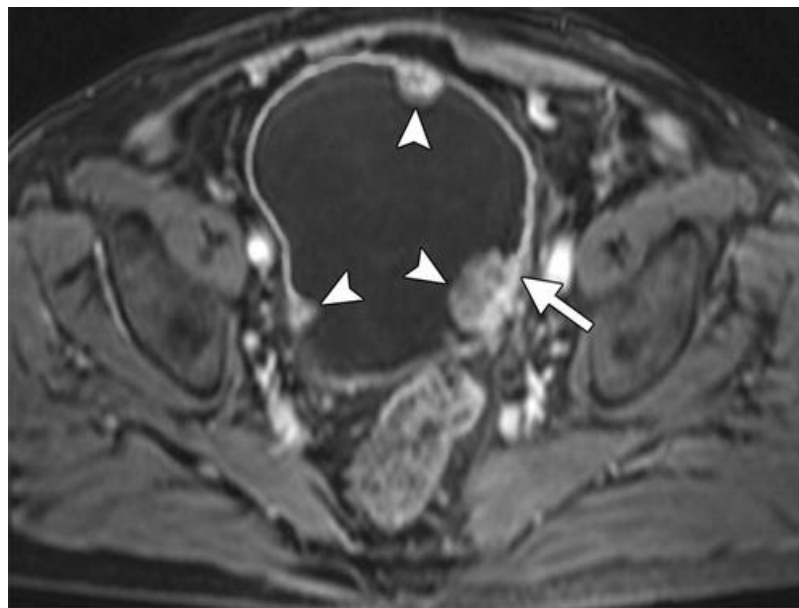


### ***1.4.2.3. Chụp cộng hưởng từ hạt nhân (MRI).***

- Hình ảnh trên chuỗi xung T1W, lớp mỡ xung quanh bàng quang tăng tín hiệu đồng nhất, trong khi đó thành bàng quang đồng tín hiệu và nước tiểu trong bàng quang giảm tín hiệu tạo nên sự tương phản rõ ràng giữa lớp mỡ xung quanh và cấu trúc thành bàng quang, vì vậy giá trị đánh giá u xâm lấn lớp mỡ của cộng hưởng từ có độ nhạy và độ đặc hiệu rất cao [36].

- Trên chuỗi xung T2W, cấu trúc lớp cơ của thành bàng quang cho hình ảnh tín hiệu giảm và tạo thành một lớp liên tục. Khi khối u bàng quang xâm lấn đến lớp cơ sẽ làm gián đoạn viền giảm tín hiệu này và quan sát rõ nhất hình ảnh trên chuỗi xung T2W.

- Hiện nay chuỗi xung Diffusion được sử dụng khá rộng rãi trong việc chẩn đoán nhiều loại ung thư trong cơ thể và cũng đã có nhiều ghi nhận vai trò của chuỗi xung Diffusion trong chẩn đoán ung thư bàng quang. Trên hình ảnh của chuỗi xung Diffusion, thông tin thu được có cả tính định tính và định lượng, vùng tổn thương chứa tế bào ung thư với mật độ cao sẽ tăng tín hiệu trên hình ảnh chuỗi xung này [36].



Hình 1.9. Hình ảnh ung thư biểu mô thể nhú trên phim cộng hưởng từ [36].

#### **1.4.2.4. Chụp niệu đồ tĩnh mạch (UIV).**

Ngày nay nhiều chỉ định của chụp niệu đồ tĩnh mạch - Urographie Intra Veineuse (UIV) đã được thay thế bằng siêu âm, CT Scanner và MRI.

UIV cho phép phát hiện khối u bàng quang có kích thước đủ lớn tạo nên hình khuyết trong lòng bàng quang và đánh giá được tình trạng niệu quản, hệ thống đường tiết niệu trên vì thực tế u BQ có thể phát triển lên đường tiết niệu trên và ngược lại u có thể từ đường tiết niệu trên phát triển xuống BQ. UIV đánh giá tình trạng bàng quang, chức năng thận, niệu quản, đặc biệt là trường hợp ung thư bàng quang xâm lấn vào lỗ niệu quản gây giãn bể thận niệu quản hoặc có u đường tiết niệu trên [37].

Đặc điểm hình ảnh u bàng quang trên phim UIV:

- Biểu hiện một hay nhiều hình khuyết cố định.
- Có hình ảnh chân bám của u.
- Có thể thấy dấu hiệu bất thường đó là sự cứng thành bàng quang hay không căng dẫn một sừng của bàng quang trong quá trình thực hiện chụp phim.
- Ở tư thế nằm ngửa, mặt sau bàng quang bị phủ cản quang trước, sau đó lấp đầy phân cao - phía trước. Do đó, u có kích thước không lớn ở thành sau chỉ thấy được vào lúc thuốc bắt đầu xuống bàng quang. Còn u ở thành trước chỉ xuất hiện muộn.

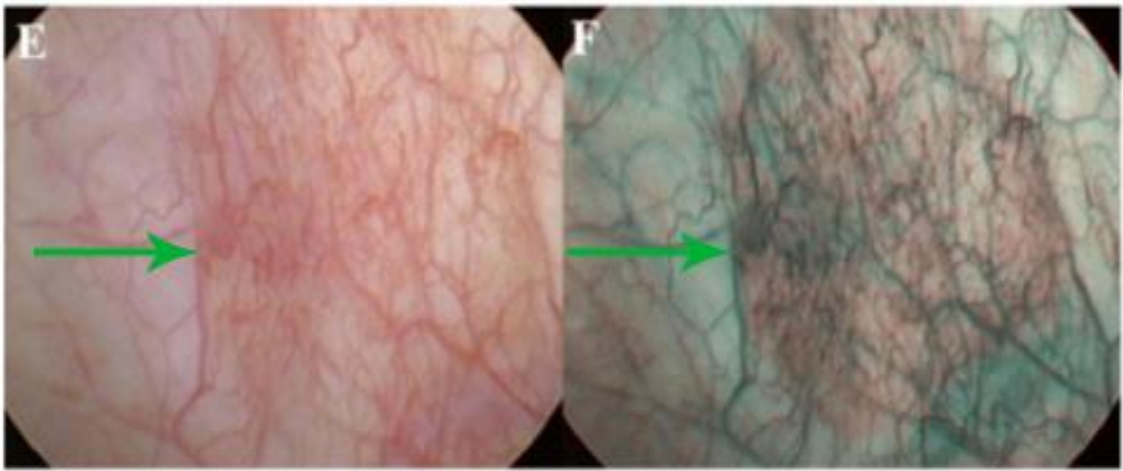
#### **1.4.2.5. Soi bàng quang, sinh thiết.**

Đây là phương pháp quan trọng để xác định u bàng quang. Soi BQ xác định được vị trí u, hình dáng u (có cuống hay không) và số lượng u. Khi soi có thể bấm sinh thiết để chẩn đoán mô bệnh học, mức độ biệt hóa của khối u [38].

Soi bàng quang có thể thực hiện bằng ống cứng hoặc ống mềm, soi với ánh sáng trắng là một tiêu chuẩn vàng để nhìn thấy được bằng mắt các tổn thương nghi ngờ. Tuy nhiên hiện nay có thể soi bàng quang với ánh sáng dải băng tần hẹp - Narrow Banding Imaging (NBI) hoặc soi bằng ánh sáng huỳnh

quang dựa vào Porphyrin cho phép phát hiện khối u tốt hơn, đặc biệt đối với trường hợp soi bằng ánh sáng thường dễ bỏ sót như ung thư tại chỗ (CIS) [8].

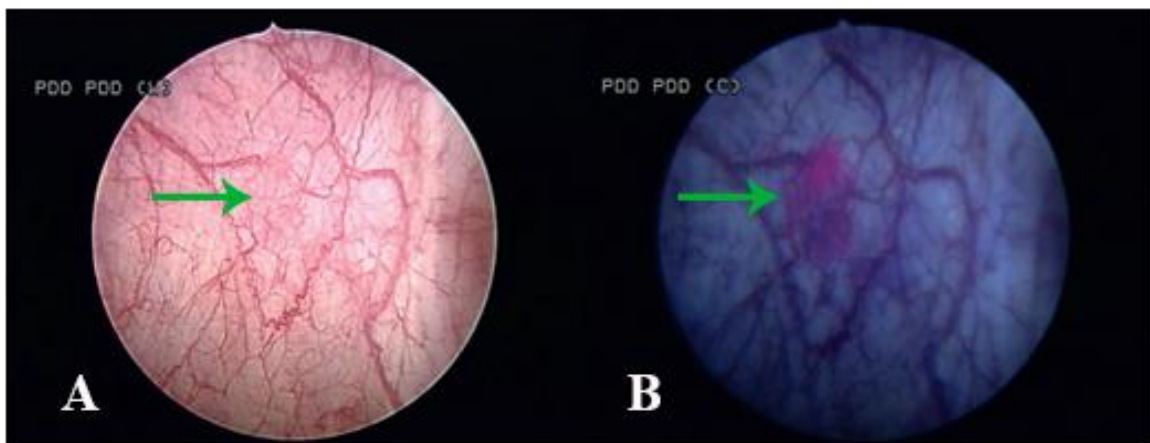
Hình ảnh nội soi của ung thư BQ trông như những múi thùy, thanh mảnh và hợp nhất lại giống san hô. Khối u có màu hồng nhạt, mật độ mềm và dễ chảy máu khi va chạm hoặc khối u đặc sùi như hình súp lơ, màu trắng ngà, trên bề mặt khối u có thể thấy tổ chức mủn hoại tử hoặc lắng đọng canxi giống như sỏi.



Hình 1.10. Hình ảnh ung thư BQ dạng CIS dưới ánh sáng NBI [27].

E: Nội soi dưới ánh sáng thường (khó nhận biết tổn thương).

F: Nội soi dưới ánh sáng NBI (tổn thương là vùng sẫm màu).



Hình 1.11. Hình ảnh ung thư BQ dạng CIS dưới ánh sáng huỳnh quang [5].

A: Nội soi dưới ánh sáng thường (không nhận biết được tổn thương).

B: Nội soi dưới ánh sáng huỳnh quang (tổn thương hiện rõ).

#### ***1.4.2.6. Xét nghiệm tìm tế bào u trong nước tiểu.***

Có thể lấy nước tiểu sáng sớm khi đi tiêu lần đầu hoặc nước rửa bàng quang. Xét nghiệm nước tiểu tìm tế bào ung thư có độ nhạy dao động từ 16-90%, và độ đặc hiệu từ 83-100% tùy theo độ biệt hóa của tế bào ung thư. Đối với những khối u có độ mô học cao (G3) vì độ bám dính của các tế bào ung thư kém nên chúng dễ bong ra nước tiểu, do đó xét nghiệm dễ phát hiện.

Xét nghiệm tìm tế bào u trong nước tiểu được coi là tiêu chuẩn để xác định ung thư bàng quang chưa xâm lấn, đặc biệt là ung thư tại chỗ mà soi bàng quang khó phát hiện [39].

Đây là xét nghiệm có độ đặc hiệu cao nhưng độ nhạy thấp, nên trên thực tế lâm sàng ít khi thực hiện, chỉ thực hiện trong nghiên cứu.

#### ***1.4.2.7. Một số cận lâm sàng khác.***

Ngoài ra còn một số tiêu chuẩn chẩn đoán về nước tiểu, gen học và hóa mô miễn dịch như: Kháng nguyên ung thư bàng quang - Bladder Tumor Antigen (BTA), sự thay đổi gen điều tiết - Protein 53 (P53), Nuclear Matrix Protein 22 (NMP22) ở các tế bào ung thư có độ biệt hóa cao như CIS hoặc u xâm lấn cơ bàng quang.

### **1.5. Điều trị ung thư bàng quang nông (UTBQN).**

Điều trị ung thư bàng quang nông phải đạt được 3 mục đích là: Loại bỏ sự hiện diện của khối u đang tồn tại, dự phòng u tái phát và phòng u phát triển xâm lấn. Phẫu thuật nội soi qua niệu đạo cắt u để loại bỏ sự hiện diện của khối u, sau đó kết hợp hóa trị liệu hoặc miễn dịch trị liệu để dự phòng u tái phát và xâm lấn.

#### **1.5.1. Một số hướng dẫn điều trị bổ túc.**

Phác đồ điều trị bệnh nhân ung thư bàng quang nông sau khi được phẫu thuật nội soi cắt u qua đường niệu đạo phụ thuộc vào nguy cơ tái phát của khối ung thư. Mục đích cuối cùng của các phác đồ đó là giảm tỷ lệ tái phát của bệnh.

a. Theo Hội nghị khoa Châu Âu - European Association of Urology (EAU) [13],[14].

Dựa trên 3 nhóm nguy cơ tái phát:

- Nguy cơ tái phát thấp: Hóa trị 1 lần duy nhất sau phẫu thuật nội soi cắt u.

- Nguy cơ trung bình:

+ Bệnh nhân tái phát không quá 1 lần/năm và mức điểm tái phát theo Tổ chức nghiên cứu và điều trị ung thư Châu Âu - European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) < 5 điểm: Hóa trị 1 lần duy nhất sau TUR.

+ Những bệnh nhân khác còn lại: Miễn dịch trị liệu Bacillus Calmette-Guérin (BCG) 1 năm hoặc hóa trị liệu (tối đa 1 năm).

- Nguy cơ cao:

+ Miễn dịch trị liệu BCG 1-3 năm.

+ Nhóm phụ nguy cơ rất cao (T1G3 nhiều khối, hoặc kích thước lớn, hoặc tái phát): Cân nhắc việc cắt bàng quang toàn bộ, với những bệnh nhân từ chối cắt bàng quang thì dùng BCG 1-3 năm.

+ Liệu pháp BCG thất bại: Cắt bàng quang toàn bộ.

b. Theo Hội nghị khoa Hoa Kỳ - American Urological Association (AUA) [5].

- Tổn thương nghi ngờ nhưng không tìm thấy tế bào ác tính.

+ Nên: Cắt hết tất cả những chỗ nghi ngờ.

+ Lựa chọn: Hóa trị sau cắt đốt một lần duy nhất.

- Ta nhỏ - nguy cơ thấp.

+ Nên: Hóa trị sau cắt đốt một lần duy nhất.

- Nhiều uTa, Ta lớn, Ta tái phát nguy cơ thấp.

+ Nên: Hóa trị sau cắt đốt một lần duy nhất.

+ Lựa chọn: Hóa trị hoặc BCG bơm vào bàng quang hỗ trợ kéo dài.

- Ta - nguy cơ cao, T1, Tis.

+ Nên: Cắt lại nếu mẫu bệnh phẩm chưa lấy đến lớp cơ, BCG hỗ trợ kéo dài.

- + Lựa chọn: Cắt bàng quang trên một số bệnh nhân.
- Ta - nguy cơ cao, T1, Tis, nhiều bướu hoặc tái phát.
- + Nên: Cắt đốt lại nếu trong mẫu bệnh phẩm chưa lấy đến lớp cơ, cắt bàng quang trên một số bệnh nhân.
- + Lựa chọn: Hóa trị hoặc BCG tại chỗ hỗ trợ kéo dài nếu không cắt bàng quang.

### **1.5.2. Phẫu thuật nội soi cắt u qua niệu đạo - Trans Urethral Resection (TUR).**

Hiện nay, TUR được xem là tiêu chuẩn và là điều trị bước đầu UTBQN.

Phẫu thuật nội soi cắt u bàng quang qua niệu đạo có thể cắt bỏ hết được các ổ ung thư, loại bỏ hoàn toàn sự hiện diện của bệnh nhưng vẫn bảo tồn tối đa chức năng bàng quang. Khối u được cắt đốt tới lớp cơ bàng quang, mảnh cắt được đánh giá mô bệnh học sau mổ về mức độ xâm lấn, độ ác tính của khối u.

#### **1.5.2.1. Chỉ định, chống chỉ định.**

##### **a. Chỉ định.**

- Khối u được xác định là u chưa xâm lấn cơ, giai đoạn Ta, T1.
- Bệnh nhân không có nhiễm khuẩn đường tiết niệu.
- Niệu đạo phải đủ rộng để đặt được máy cắt dễ dàng.
- Bàng quang không dị dạng.
- Không có túi thừa quá lớn, u bàng quang không nằm trong túi thừa [40].

##### **b. Chống chỉ định.**

- Ung thư bàng quang từ giai đoạn T2 trở lên.
- Các bệnh về xương chậu, khớp háng không nằm được tư thế sản khoa.
- Các bệnh đang tiến triển như suy gan, bệnh tim mạch, đái tháo đường, rối loạn đông máu [41].

#### **1.5.2.2. Các nguồn cắt đốt áp dụng trong cắt u bàng quang nội soi.**

Cho đến hiện nay phẫu thuật nội soi cắt u BQ sử dụng 3 nguồn năng lượng chính đó là: Nguồn điện đơn cực, nguồn điện lưỡng cực và nguồn laser.

Mỗi một nguồn năng lượng có ưu nhược điểm riêng, các nghiên cứu thường đánh giá ưu điểm của nguồn năng lượng dựa vào các tiêu chí như khả năng cầm máu, thời gian phẫu thuật, thời gian hậu phẫu, khả năng cắt u, tai biến trong phẫu thuật ...

- Nguồn điện đơn cực.

Dung dịch truyền rửa là sorbitol, nguồn đốt là điện đơn cực, được áp dụng rộng rãi và phổ biến.

- Nguồn điện lưỡng cực.

Dung dịch truyền rửa là nước muối sinh lý, nguồn đốt là điện lưỡng cực. Dùng nước muối nên ít bị rối loạn điện giải và hội chứng hấp thụ dịch sau cắt đốt [42],[43].

- Nguồn laser.

Đây là phương pháp được áp dụng trong những năm gần đây. Phương pháp này ứng dụng laser để làm dao cắt u thay dao điện như cắt đốt nội soi cổ điển, vì thế cải thiện được tình trạng cầm máu.

Phương pháp này có nhiều ưu điểm như: Không gây kích thích phản xạ thần kinh bịt, hạn chế thủng bàng quang, có thể cắt u bàng quang cả khối, giảm thời gian truyền rửa bàng quang, giảm thời gian nằm viện ... [44],[45],[46].

### **1.5.2.3.Tai biến.**

- Chảy máu.

- Thủng bàng quang.

- Hội chứng hấp thụ dịch [47],[48],[49].

### **1.5.3.Liệu pháp hỗ trợ tại chỗ bằng hóa chất sau TUR.**

Liệu pháp hỗ trợ tại chỗ bằng hóa chất là sử dụng tác nhân hóa chất bơm vào bàng quang qua ống thông niệu đạo - bàng quang.

- Vai trò của liệu pháp hỗ trợ sau phẫu thuật nội soi.

Sự tái phát của khối u bàng quang sau phẫu thuật cho thấy TUR đơn thuần mặc dù hiệu quả nhưng chưa đầy đủ. Trong một phân tích đa biến các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, chỉ 49% số bệnh nhân được TUR thuần không tái phát. Trong số bệnh nhân tái phát, nguy cơ tiến triển đến xâm lấn khoảng 10-15%. Chính vì vậy, liệu pháp điều trị bổ trợ tại chỗ nội bàng quang sau TUR thực sự trở thành phương pháp điều trị hữu ích và tích cực đối với những bệnh nhân UTBQN có nguy cơ tái phát cao [50].

Khi các liệu pháp bổ trợ được dùng để phá hủy tế bào ung thư chuyển tiếp còn lại sau phẫu thuật không hoàn toàn, khi đó điều trị được xem như là phương pháp điều trị tự nhiên. Tuy nhiên khi các liệu pháp bổ trợ được lựa chọn khi phẫu thuật đã cắt bỏ hoàn toàn khối u, lúc đó điều trị được gọi là dự phòng bệnh [51].

- Chỉ định liệu pháp bổ trợ.

Liệu pháp bổ trợ bằng hóa chất tại chỗ là bơm vào bàng quang qua niệu đạo một loại hóa chất nhằm mục đích điều trị tại chỗ. Liệu pháp này được chỉ định cho các bệnh nhân có nguy cơ xuất hiện u mới hoặc tái phát [50].

- Chiến lược điều trị.

Chiến lược liệu pháp bổ trợ tại chỗ bàng quang bằng hóa chất trong điều trị khối u TaT1 và khối ung thư tại chỗ theo Hội nghị khoa Châu Âu (2019) [14], như sau:

+ Dùng một liều duy nhất hóa chất nội bàng quang ngay sau phẫu thuật không nên chỉ định trong trường hợp chắc chắn hoặc nghi ngờ thủng bàng quang, hoặc chảy máu phải truyền rửa bàng quang.

+ Sau khi dùng hóa chất nội bàng quang, truyền rửa bàng quang với tốc độ nhanh.

+ Hóa trị liệu bổ sung dùng ở pH tối ưu và duy trì nồng độ thuốc bằng việc giảm dịch đưa vào trước và trong khi đưa hóa chất vào bàng quang.



- Một số hóa chất thường sử dụng như sau:

### 1.5.3.1. Anthracyclines.

Doxorubicin, epirubicin và valrubicin là kháng sinh thuộc nhóm anthracyclines, ngăn chặn sự tổng hợp protein bằng cách gắn các cặp bazơ DNA và ức chế men bài tiết topoisomerase II [52],[53].

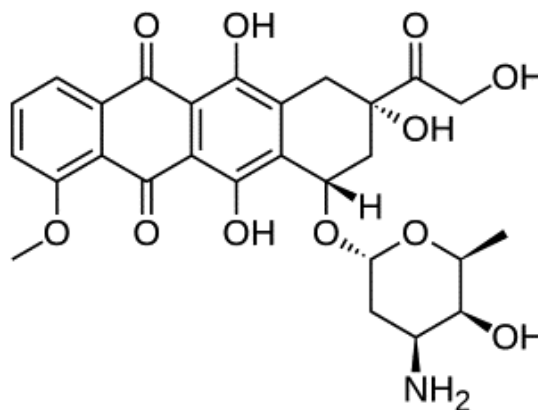
Năm thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên ban đầu, nhóm bệnh nhân được điều trị doxorubicin sau TUR có tỉ lệ tái phát trung bình 38% so với 53% ở nhóm TUR đơn thuần, chưa có bằng chứng hiệu quả trong dự phòng xâm lấn [53], [54]. Valrubicin có hiệu quả đối với bệnh nhân ung thư bàng quang nông có CIS [55]. Dựa vào các dữ liệu nghiên cứu cho thấy việc sử dụng anthracyclines được chấp nhận sử dụng rộng rãi ở nhiều nước mang lại lợi ích lớn nhất đối với bệnh nhân ung thư bàng quang nông và CIS đã thất bại hoặc dai dẳng khi điều trị bằng BCG [54].

#### a. Doxorubicin (adriamycin).

Doxorubicin là một chất kháng sinh nhóm anthracyclines.

- Cơ chế:

Doxorubicin hoạt động bằng cách ức chế men topoisomerase có vai trò ổn định cấu trúc ADN trong quá trình sao chép và phiên mã dẫn đến đứt gãy ADN. Trọng lượng phân tử tương đối (580 dalton), làm cho sự hấp thu toàn thân ít [50].



Hình 1.12. Cấu trúc doxorubicin ( $C_{27}H_{29}NO_{11}$ ) [56].

- Nghiên cứu:

Nghiên cứu tại Hoa Kỳ về hiệu quả đáp ứng hoàn toàn của bệnh nhân ung thư bàng quang nông với doxorubicin là 65%. Một số nghiên cứu ở các nước khác cho thấy tỉ lệ đáp ứng trong khoảng từ 31 - 74% [51].

Nhiều nghiên cứu cho thấy hiệu quả của doxorubicin trong việc làm giảm tỷ lệ tái phát của ung thư bàng quang nông sau phẫu thuật nội soi cắt u qua niệu đạo [57],[58],[59].

- Chỉ định.

Dùng trong điều trị ung thư bàng quang nông các tế bào có độ ác tính từ thấp đến cao.

- Liều lượng: 50mg, pha vừa đủ với 50ml dung dịch muối trong 1 lần bơm bàng quang.

- Tác dụng phụ.

Thường là tác dụng phụ tại chỗ. Hay gặp nhất là viêm bàng quang do hóa chất (tiểu khó, tiểu nhiều, tiểu buốt, tiểu ra máu, khó chịu ở bàng quang, hoại tử thành bàng quang) và co thắt bàng quang gặp ở 25% bệnh nhân được điều trị [50].

b.Epirubicin.

Epirubicin là dẫn xuất anthracycline của doxorubicin.

- Cơ chế.

Cơ chế chống ung thư tương tự như doxorubicin.

- Liều lượng: 30 - 80mg pha trong dung dịch muối.

- Tác dụng phụ.

+ Viêm bàng quang do hóa chất.

+ Epirubicin có ít tác dụng phụ hơn so với các tác nhân truyền nội bàng quang khác [50]. Tác dụng phụ của epirubicin thường có liên quan với việc sử dụng nồng độ cao hơn 80 mg trong 50 ml dung dịch muối [51].

### c. Valrubicin.

Valrubicin (N-Trifluoro-Acetyl Adriamycin-14-Valerate) là một anthracyclines mới điều trị UTBQN.

Là chất bán tổng hợp của doxorubicin được đặc trưng bởi hai yếu tố quyết định thay thế vào phân tử doxorubicin:

- 5-carbon ester valerate este thẳng thay thế nhóm hydroxyl doxorubicin trên chuỗi C-14.

- Thêm nhóm Tri-fluoroacetyl trên nhóm 3  $\phi$ -amino của vòng carbohydrate.

- Cơ chế.

Valrubicin ức chế sự kết hợp của các nucleoside vào axit nucleic, gây ra tổn thương nhiễm sắc thể và dừng chu kỳ tế bào ở giai đoạn G2. Chu trình chuyển hóa chủ yếu ức chế men topoisomerase II, do đó ức chế sự tổng hợp DNA [60],[61].

- Chỉ định.

- + Bệnh nhân từ chối hoặc không có khả năng phẫu thuật cắt bàng quang và đường niệu hoàn toàn.

- + Ung thư tại chỗ (CIS) không đáp ứng với BCG.

- Liều lượng: liều 400 - 800 mg đều được dung nạp tốt và có nguy cơ phơi nhiễm không đáng kể.

- Tác dụng phụ: Viêm bàng quang khu trú.

#### **1.5.3.2. Triethylenethiophosphoramide (thiotepa).**

Thiotepa là hóa chất lâu đời nhất hiện vẫn còn được sử dụng trong liệu pháp hỗ trợ nội bàng quang. Cho đến nay đây là nhân tố hóa học duy nhất được Cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ - Food and Drug Administration (FDA) chỉ định cho ung thư tế bào chuyển tiếp.

- Cơ chế: Thiotepa có cấu tạo hóa học alkyl hóa ức chế tổng hợp ADN bởi tạo ra liên kết chéo giữa ADN, ARN với protein.

- Liều lượng: 30mg/30 ml - 60 mg/60 ml dung dịch muối hoặc nước tinh khiết/1 lần. Phác đồ dùng 1 tuần/1 lần trong 6 - 8 tuần, sau đó duy trì 1 tháng/1 lần trong 1 năm [54],[62].

- Chỉ định:

+ Khối u nhú có độ ác tính thấp (G1 - G2) ở bề mặt.

+ Ít có tác dụng với CIS và các khối u có độ ác tính cao (G3).

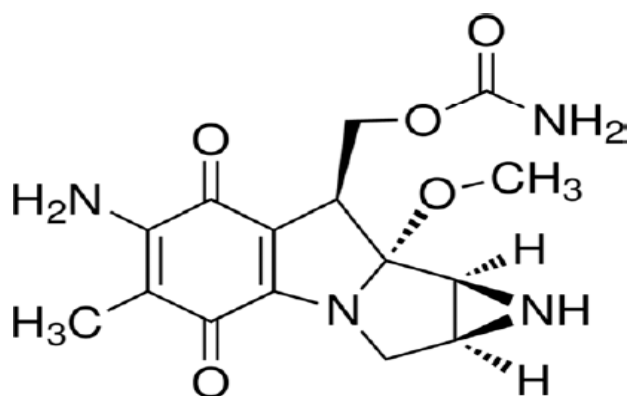
- Tác dụng phụ: Thiotepa có trọng lượng phân tử thấp (189 dalton) nên có thể thâm rất nhanh qua biểu mô bàng quang và gây độc toàn thân tăng từ 15 - 20%.

+ Độc tính gây ức chế tủy xương là yếu tố hạn chế của thuốc.

+ Viêm bàng quang cấp [62].

### 1.5.3.3. Mitomycin C.

Mitomycin C (MMC), được cô lập bởi Wakaki và cộng sự, là một trong số các chất kháng sinh liên quan được xác định trong các sản phẩm lên men của một loài streptomyces caespitosus.



Hình 1.13. Cấu trúc mitomycin C ( $C_{15}H_{18}N_4O_5$ ) [63].

- Cơ chế:

Thuộc nhóm ankyli hóa hoạt động bằng cách gắn nhóm ankyli vào các phân tử DNA ức chế quá trình sao chép hoặc sai sót trong quá trình sao mã gây đột biến hoặc làm chết tế bào.

MMC là kháng sinh chống ung thư có trọng lượng phân tử trung bình (320 dalton) nên dễ khuếch tán vào thành bàng quang nhưng lại khó vào tuần hoàn máu do vậy ít gây nên tác dụng phụ tại chỗ và toàn thân.

- Liều lượng.

Liều 20 - 60mg/lần. Liều phổ biến hay dùng là 40mg trong 40ml dung dịch muối hoặc nước tinh khiết. Phác đồ dùng 1 tuần/1 lần trong 8 tuần, sau đó duy trì 1 tháng/1 lần trong 1 năm [62].

- Tác dụng phụ.

Viêm BQ cấp do tác nhân hóa học, thường hết sau khi ngừng điều trị.

Quá trình viêm hoại tử được ghi nhận sau truyền MMC, với đáp ứng mô bào mở rộng làm niêm mạc bàng quang thay đổi dẫn đến viêm teo.

Phản ứng dị ứng chủ yếu là triệu chứng da như ngứa, phát ban.

Triệu chứng đường tiết niệu: Bí tiểu, tăng số lần đi tiểu, tiểu máu, co thắt bàng quang.

Triệu chứng toàn thân: Sốt không kèm theo nhiễm khuẩn, triệu chứng dạ dày tá tràng [50],[62].

#### **1.5.3.4. Gemcitabine.**

Gemcitabine là chất giống pyrimidine ức chế hoạt động của khối u bằng cách ức chế sự phát triển của tế bào và khởi động quá trình chết tế bào. Hiện nay gemcitabine đang là một nhân tố chính trong các phác đồ hóa trị liệu toàn thể sử dụng trong các phân tích thử nghiệm lâm sàng về điều trị UTBQN.

- Chỉ định.

Gemcitabine bơm bàng quang cho thấy có hiệu quả đối với ung thư bàng quang nông nhóm nguy cơ trung bình và nguy cơ cao [53].

- Tác dụng phụ.

Giai đoạn 1 báo cáo rằng trọng lượng phân tử cao của gemcitabine (299.66 kilodalton) ngăn ngừa độc tính khu trú cũng như toàn thân.

## **1.6.Các yếu tố tiên lượng tái phát của ung thư bàng quang nông.**

### **1.6.1.Các yếu tố lâm sàng và giải phẫu bệnh.**

Các yếu tố tiên lượng nguy cơ tái phát ung thư bàng quang gồm có: các khối ung thư hiện diện với số lượng nhiều [64],[65], giai đoạn của khối ung thư [65],[66], cấp độ theo phân loại mô bệnh học của khối ung thư [58],[59] và kích thước của khối ung thư [67],[68]. Mặt khác trên lâm sàng, kết quả soi bàng quang lần đầu tiên sau phẫu thuật 3 tháng cũng là một yếu tố quan trọng trong việc tiên lượng nguy cơ tái phát ung thư bàng quang [64].

### **1.6.2.Vai trò của điều trị.**

Phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ khối ung thư qua đường niệu đạo thì đầu là biện pháp được áp dụng để điều trị UTBQN. Phẫu thuật cắt bỏ khối ung thư ở lần thứ hai được thực hiện trong trường hợp ung thư ác tính cao, hoặc lần phẫu thuật thì đầu khối ung thư không được cắt bỏ hoàn toàn. Dùng hóa chất nội bàng quang một liều duy nhất, được thực hiện ngay trong vòng 24 giờ sau phẫu thuật, có tác dụng làm giảm bớt tỷ lệ tái phát tới gần 50% [69]. Trong trường hợp UTBQN nhóm nguy cơ thấp thì hóa trị trong bàng quang một lần ngay sau phẫu thuật là biện pháp điều trị hàng đầu [8].

Các bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ trung bình (từ 40% đến 50%) hay bị tái phát sau phẫu thuật nhưng lại hiếm khi tiến triển. Tỷ lệ tái phát của UTBQN sau liệu pháp hóa chất nội bàng quang tuy có giảm thiểu trong ngắn hạn, nhưng trong dài hạn tỷ lệ tái phát giảm chỉ dưới 10%. Hơn nữa, liệu pháp hoá chất không ngăn ngừa được ung thư bàng quang tiến triển [70].

Các bệnh nhân UTBQN nhóm nguy cơ cao thì phải được áp dụng các biện pháp điều trị hiệu quả nhất, để ngăn ngừa tái phát thường hay xảy ra. Dùng BCG bơm vào bàng quang là một trong những biện pháp được lựa chọn. Malmström P-U đã thực hiện một phân tích dựa vào 9 thử nghiệm lâm sàng, so sánh các kết quả dài hạn giữa mitomycin C và BCG trong điều trị UTBQN [71].

Trong phân tích này không có sự khác biệt về thời gian từ lúc phẫu thuật tới lúc phát hiện trường hợp tái phát đầu tiên giữa 2 nhóm ( $p = 0,09$ ). Sylvester R.J nghiên cứu điều trị UTBQN, so sánh giữa nhóm dùng một liệu hóa trị liệu ngay sau phẫu thuật (epirubicin, mitomycinC, pirarubicin, thiotepa) với nhóm TUR đơn thuần, kết quả là nhóm dùng hóa trị liệu có hiệu quả giảm tỷ lệ tái phát (trừ những bệnh nhân có mức điểm tái phát theo EORTC  $\geq 5$  hoặc có tiền sử tái phát  $>1$  lần/năm) [72].

### **1.6.3.Vai trò của các dấu ấn trong nước tiểu.**

Các dấu ấn trong nước tiểu nói chung có độ nhạy cao hơn và độ đặc hiệu thấp hơn so với xét nghiệm tế bào học [73],[74]. Giám sát các bệnh nhân UTBQN nhóm nguy cơ cao đòi hỏi soi bàng quang nhiều lần với xét nghiệm tìm một dấu ấn đặc hiệu ung thư trong nước tiểu, như tìm tế bào ác tính. Ngược lại, đối với bệnh nhân UTBQN có nguy cơ thấp hoặc trung bình thì tần suất soi bàng quang có thể giảm và dấu ấn trong nước tiểu có thể được sử dụng để hiệu chỉnh sơ đồ theo dõi cho thích hợp [75].

Nhiều xét nghiệm đã được nghiên cứu trên bệnh nhân, BTA và NMP22 đã cho các kết quả tức thời, nhưng lại có tính chính xác thấp hơn [76],[77]. Xét nghiệm tế bào miễn dịch, FISH Uro Vysion và việc phân tích các đoạn vi - vệ tinh trong chuỗi DNA đã có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn, nhưng phải có sự hỗ trợ của xét nghiệm chuyên sâu [76],[78]. Xét nghiệm tế bào học có giá trị thấp ở bệnh nhân UTBQN có nguy cơ thấp và trung bình. Tuy nhiên, dấu ấn trong nước tiểu sẽ hữu ích trong việc theo dõi các bệnh nhân này [8].

### **1.6.4.Vai trò của soi bàng quang bằng ánh sáng huỳnh quang.**

Soi bàng quang với ánh sáng trắng là một tiêu chuẩn vàng để nhìn thấy bằng mắt các tổn thương nghi ngờ khi tiến hành phẫu thuật [8]. Mặc dù có thể cắt bỏ được toàn bộ các khối ung thư nhìn thấy bằng mắt qua ống soi với ánh sáng trắng, nhưng không triệt để ở bệnh nhân có một hoặc nhiều khối ung thư

với tỷ lệ tương ứng là 21% và 46% [79]. Soi bàng quang bằng ánh sáng huỳnh quang dựa vào porphyrin cải thiện kết quả phát hiện ung thư bàng quang [80],[81]. Được thực hiện bằng ánh sáng màu lục, thực hiện vào thời điểm một giờ sau khi truyền nhỏ giọt vào bàng quang dung dịch acid hexaminolevulinic. Chất acid này sẽ được chuyển đổi thành các phân tử porphyrin, tập trung ưu tiên vào trong các tế bào tân sinh, và khi chiếu ánh sáng màu lục vào thì từ các tế bào này sẽ phát ra ánh sáng huỳnh quang màu đỏ [82]. Grossman H.B so sánh giữa soi bàng quang bằng ánh sáng trắng với soi bàng quang bằng ánh sáng huỳnh quang. Kết quả là soi bàng quang bằng ánh sáng huỳnh quang phát hiện thêm được ít nhất một tổn thương thuộc giai đoạn Ta ở 29% các bệnh nhân, và phát hiện thêm được ít nhất một tổn thương thuộc giai đoạn T1 ở 15% các bệnh nhân khác [83]. Đồng thời phát hiện các tổn thương ở giai đoạn Ta và T1 đều với tỷ lệ 95% các bệnh nhân. Trong khi soi bàng quang bằng ánh sáng trắng phát hiện được các tổn thương ở giai đoạn Ta và T1 với các tỷ lệ tương ứng lần lượt chỉ là 83% và 86% ( $p = 0,0001$ ) [8].

## **1.7.Một số nghiên cứu về điều trị ung thư bàng quang nông.**

### **1.7.1.Trên thế giới.**

#### ***1.7.1.1.Các nghiên cứu về doxorubicin.***

Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu khác nhau về điều trị UTBQN. Có nhiều nghiên cứu của các trung tâm lớn như Tổ chức nghiên cứu và điều trị ung thư Châu Âu (EORTC). Các tác giả đã nghiên cứu điều trị UTBQN với liệu pháp hỗ trợ nội bàng quang sau TUR với các loại hóa trị liệu và miễn dịch trị liệu khác nhau.

Kurth K và cộng sự (cs) (1997), nghiên cứu trên 443 bệnh nhân UTBQN được lựa chọn ngẫu nhiên chia làm 3 nhóm: Nhóm 1 dùng doxorubicin, nhóm 2 dùng ethoglucid, và nhóm đối chứng không dùng hóa trị liệu sau phẫu thuật. Nghiên cứu so sánh giữa các nhóm có dùng hóa trị liệu với nhóm không dùng



hóa trị liệu sau phẫu thuật, đánh giá tiêu chí thời gian xuất hiện ca tái phát đầu tiên, tỷ lệ tái phát trung bình/năm. Kết quả là thời gian xuất hiện ca tái phát đầu tiên khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$  giữa nhóm có dùng hóa trị liệu với nhóm không dùng hóa trị liệu sau phẫu thuật. Tỷ lệ tái phát trung bình là 0,3/năm ở nhóm dùng hóa trị liệu, 0,68/năm ở nhóm không dùng hóa trị liệu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [57].

Huang J-S và cs (2003), nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên trên 63 bệnh nhân UTBQN, so sánh giữa nhóm dùng mitoxantrone với nhóm dùng doxorubicin sau TUR. Nghiên cứu có 33 bệnh nhân dùng mitoxantrone, 30 bệnh nhân dùng doxorubicin. Thời gian theo dõi trung bình là 36 tháng. Tỷ lệ tái phát trung bình của 2 nhóm là tương đương nhau, ở nhóm dùng mitoxantrone là 27,3%, ở nhóm dùng doxorubicin là 30%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên trong nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ tái phát cao ở những bệnh nhân G3 và số lượng u nhiều. Tác dụng phụ ở nhóm dùng doxorubicin là 20%, ở nhóm dùng mitoxantrone là 21,2%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,99$ ) [58].

Chen C.W và cs (2005), nhóm tác giả ở Hồng Kông - Trung quốc. Nghiên cứu trên 82 bệnh nhân UTBQN chia ngẫu nhiên làm 2 nhóm, nhóm 1 có 46 bệnh nhân dùng doxorubicin sau phẫu thuật, nhóm 2 có 36 bệnh nhân TUR đơn thuần. Thời gian theo dõi tương đối dài, tối đa tới 17 năm. Nghiên cứu chỉ ra rằng, thời gian tái phát trung bình là 45 tháng, thời gian xâm lấn trung bình là 128 tháng, và thời gian sống trung bình là 131,5 tháng. Không có sự khác biệt về tỷ lệ tái phát, tỷ lệ xâm lấn giữa các nhóm nghiên cứu. Nghiên cứu kết luận, ở nhóm dùng doxorubicin không cho thấy sự khác biệt với nhóm TUR đơn thuần. Tuy nhiên nghiên cứu cho thấy kích thước u và độ biệt hóa tế bào u liên quan tới sự tái phát và xâm lấn của khối u [84].

Al-Gallab M.I và cs (2009), nhóm tác giả ở Syria, nghiên cứu trên 85 bệnh nhân ung thư bàng quang nông dùng doxorubicin sau phẫu thuật. Với thời gian theo dõi tối đa là 36 tháng, kết quả cho thấy tỷ lệ tái phát trung bình là 23,5%. Tỷ lệ tái phát ở nhóm khối u có độ biệt hóa tế bào G3 là 56%, không có bệnh nhân nào tái phát ở nhóm khối u có độ biệt hóa tế bào G1. Ở nhóm kích thước u > 2,5 cm có tỷ lệ tái phát là 41% so với nhóm kích thước u ≤ 2,5 cm là 17%, ở nhóm nhiều u tỷ lệ tái phát là 44% so với nhóm 1 u là 18%. Tỷ lệ tái phát ở nhóm Ta là 30% so với nhóm T1 là 21%. Kích thước u, độ biệt hóa của u và số lượng u có liên quan tới tỷ lệ tái phát [59].

Ở một nghiên cứu gần đây, Rolevich A.I và cs (2017), nghiên cứu hiệu quả của phẫu thuật nội soi cắt u bàng quang qua đường niệu đạo dưới hỗ trợ của ánh sáng huỳnh quang kết hợp dùng một liều duy nhất doxorubicin ngay sau phẫu thuật trong điều trị ung thư bàng quang nông. Kết quả là TUR dưới hỗ trợ của ánh sáng huỳnh quang có hiệu quả giảm nguy cơ tái phát, tuy nhiên hiệu quả của doxorubicin dùng một liều duy nhất trong giảm tỷ lệ tái phát không có ý nghĩa thống kê [85].

#### ***1.7.1.2. Các nghiên cứu về các hóa trị liệu và miễn dịch trị liệu khác.***

Hendricksen K và cs (2008), nghiên cứu hiệu quả epirubicin với các phác đồ khác nhau, tiến hành trên 731 bệnh nhân ung thư bàng quang nông chia làm 3 nhóm: Nhóm 1 dùng 1 tuần/1 lần x 4 tuần, sau đó dùng 1 tháng/1 lần x 5 tháng, nhóm 2 dùng như nhóm 1 nhưng thêm 1 lần dùng sau phẫu thuật < 48 giờ. Nhóm 3 dùng như nhóm 1 nhưng thêm duy trì từ 9-12 tháng. Kết quả nghiên cứu cho thấy sau 5 năm theo dõi tỷ lệ tái phát của 3 nhóm tương đương nhau, tỷ lệ đó lần lượt là 44,4%, 42,7%, 45% [86].

Malmström P-U và cs (2009) đã thực hiện một siêu phân tích dựa vào 9 thử nghiệm lâm sàng với 2820 bệnh nhân, để so sánh các kết quả dài hạn giữa mitomycin C và BCG trong điều trị ung thư bàng quang nông. Kết quả giữa hai

nhóm điều trị bằng mitomycin C và BCG không có sự khác biệt về tỷ lệ sống không có u ( $p = 0,09$ ) [71].

Jung S.J và cs (2011), nghiên cứu hiệu quả của dùng mitomycin C ngay sau khi phẫu thuật UTBQN. Nghiên cứu trên 115 bệnh nhân chia làm 2 nhóm: Nhóm 1 có 53 bệnh nhân, dùng ngay mitomycin C sau phẫu thuật, sau đó duy trì 1 tuần/1 lần x 6 tuần. Nhóm 2 có 62 bệnh nhân, không dùng mitomycin C ngay sau phẫu thuật, chỉ dùng duy trì 1 tuần/1 lần x 6 tuần. Kết quả trong năm đầu tiên tỷ lệ tái phát của nhóm dùng ngay sau phẫu thuật là 11,3% so với nhóm còn lại là 29%. Tuy nhiên theo dõi sau 2 đến 3 năm thì tỷ lệ tái phát giữa 2 nhóm lại tương đương nhau [87].

Lu J và cs (2019), nghiên cứu điều trị UTBQN bằng TUR dùng nguồn laser kết hợp bơm epirubicin trong vòng 24 giờ đầu sau phẫu thuật. Kết quả là không có sự khác biệt giữa nhóm dùng nguồn laser và nhóm dùng dao điện đơn cực về tỷ lệ tái phát, biến chứng. Tuy nhiên nhóm dùng nguồn laser có thời gian phẫu thuật ngắn hơn, lượng máu mất ít hơn, thời gian nằm viện ngắn hơn, nhanh hồi phục hơn nhóm dùng dao điện đơn cực [88].

### **1.7.2. Tại Việt Nam.**

Tại Việt Nam, phẫu thuật nội soi cắt u bàng quang qua niệu đạo đã được thực hiện từ những năm 1980. Hiện nay phương pháp này vẫn đang được áp dụng phổ biến để điều trị ung thư bàng quang nông. Tỷ lệ tái phát sau phẫu thuật tùy theo từng nghiên cứu cụ thể, thời gian theo dõi dài hay ngắn. Để làm giảm tỷ lệ tái phát, xâm lấn trong điều trị ung thư bàng quang nông, nhiều tác giả đã tiến hành bơm hóa chất chống ung thư hoặc tác nhân miễn dịch vào bàng quang sau phẫu thuật như: mitomycin C, doxorubicin, BCG ... [7],[21],[89],[90],[91],[92],[93].

Theo Lê Đình Khánh và cs (2012), nghiên cứu điều trị ung thư bàng quang nông bằng cắt u nội soi qua niệu đạo kết hợp bơm doxorubicin một

liều duy nhất sau phẫu thuật. Theo dõi sau 15 tháng, có tỷ lệ tái phát là 6,1% [91].

Theo Vũ Văn Lại (2007), nghiên cứu điều trên 72 bệnh nhân ung thư bàng quang nông bằng phẫu thuật nội soi cắt u qua niệu đạo kết hợp bơm BCG hỗ trợ sau phẫu thuật, với thời gian theo dõi trung bình là  $28,75 \pm 10,12$  tháng, có tỷ lệ tái phát là 15,3%, tỷ lệ xâm lấn là 4,2%. So với nhóm phẫu thuật cắt u bàng quang nội soi qua niệu đạo đơn thuần, tỷ lệ tái phát 48,9%, tỷ lệ xâm lấn là 21,3% [21].

Theo Nguyễn Diệu Hương (2008), nghiên cứu tại Bệnh viện k trên 49 bệnh nhân ung thư bàng quang nông bằng cắt u nội soi qua niệu đạo kết hợp hỗ trợ BCG sau phẫu thuật có tỷ lệ tái phát là 16,3%, tỷ lệ xâm lấn là 4,1% [89].

Trần Lê Linh Phương và cs (2011), nghiên cứu trên 89 bệnh nhân ung thư bàng quang nông bằng cắt u nội soi qua niệu đạo kết hợp bơm mitomycin C hỗ trợ sau phẫu thuật. Theo dõi trong năm đầu tiên có tỷ lệ tái phát là 15,73%, xâm lấn là 6,74%. Tỷ lệ này tăng lên lần lượt là 24,2% và 8,99% trong năm thứ hai [90].

Hoàng Long (2012), nghiên cứu trên 187 bệnh nhân ung thư bàng quang nông bằng cắt u nội soi qua niệu đạo kết hợp bơm mitomycin C hỗ trợ sau phẫu thuật. Kết quả theo dõi sau 12 tháng có tỷ lệ tái phát là 8,02%, theo dõi sau 24 tháng có tỷ lệ xâm lấn là 4,81% [7].

Nguyễn Văn Ân và cs (2014), nghiên cứu trên 22 bệnh nhân ung thư bàng quang nông, điều trị bằng cắt u nội soi qua niệu đạo dùng nguồn laser kết hợp bơm mitomycin C sau phẫu thuật. Theo dõi trong 6 tháng đầu có 2/19 bệnh nhân tái phát chiếm tỷ lệ 10,53% (trong đó có 3 bệnh nhân bị mất liên lạc) [93].

Trong một nghiên cứu gần đây, theo Hứa Văn Đức (2015), nghiên cứu "Đánh giá kết quả điều trị ung thư bàng quang nông bằng phẫu thuật nội soi

qua đường niệu đạo". Nghiên cứu có 3 nhóm, nhóm dùng mitomycin C sau phẫu thuật, nhóm dùng BCG sau phẫu thuật và nhóm phẫu thuật cắt u nội soi qua niệu đạo đơn thuần, với tỷ lệ tái phát chung là 23,7%. Trong đó bệnh nhân dùng mitomycin C có tỷ lệ tái phát là 21%, dùng BCG có tỷ lệ tái phát là 14,3%. Ở nhóm phẫu thuật cắt u nội soi qua niệu đạo đơn thuần có tỷ lệ tái phát là 33,3% [94].

## **CHƯƠNG 2**

### **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

#### **2.1. Đối tượng nghiên cứu.**

Bệnh nhân ung thư bàng quang được xác định không xâm lấn cơ bàng quang bằng giải phẫu bệnh sau phẫu thuật nội soi cắt u qua niệu đạo tại Khoa Phẫu thuật Tiết niệu Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức từ 16/03/2016 đến 16/03/2017, sau đó được bơm doxorubicin vào bàng quang sau phẫu thuật theo đúng phác đồ.

Thời gian nghiên cứu: Tính từ thời điểm lấy bệnh nhân đầu tiên tới thời điểm kết thúc theo dõi, từ 16/03/2016 đến 16/10/2019.

##### **2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân.**

- Bệnh nhân ung thư bàng quang được phẫu thuật bằng nội soi cắt u qua niệu đạo. Kết quả giải phẫu bệnh lý sau phẫu thuật xác định u không xâm lấn cơ bàng quang, bao gồm các giai đoạn: pTa, pTis, pT1.
- Bệnh nhân được bơm doxorubicin vào bàng quang sau phẫu thuật theo đúng phác đồ.
- Bệnh nhân có hồ sơ theo dõi đầy đủ các chỉ tiêu nghiên cứu.

##### **2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân.**

- Các bệnh nhân có kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật không thấy lớp cơ bàng quang trên tiêu bản bệnh phẩm.
- Các bệnh nhân có hồ sơ bệnh án không đầy đủ.
- Các bệnh nhân mắc bệnh kèm theo nặng mà có nguy cơ tử vong gần.

#### **2.2. Phương pháp nghiên cứu.**

**2.2.1. Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả tiến cứu.

**2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu.**

Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức:

$$n = 2(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta})^2 \frac{p(1-p)}{(p_1 - p_0)^2}$$

$$p = \frac{p_1 + p_0}{2}$$

Trong đó:

$p_0 = 0,489$  (là tỷ lệ tái phát của UTBQN điều trị bằng TUR đơn thuần, theo Vũ Văn Lại (2007)) [21].

$p_1 = 20\%$  (là tỷ lệ tái phát theo kỳ vọng của nghiên cứu).

$$p = \frac{p_1 + p_0}{2} = \frac{0,2 + 0,489}{2} = 0,345$$

$Z_{1-\frac{\alpha}{2}} = 1,96$  (là giá trị từ phân bố chuẩn, được tính dựa trên xác suất sai lầm loại 1).

$Z_{1-\beta} = 0,842$  (là giá trị được tính dựa trên lực thống kê = 80%).

Như vậy:

$$n = 2(1,96 + 0,842)^2 \frac{0,345 \times 0,655}{(0,2 - 0,489)^2} = 42,35$$

### 2.2.3. Phương pháp chọn mẫu.

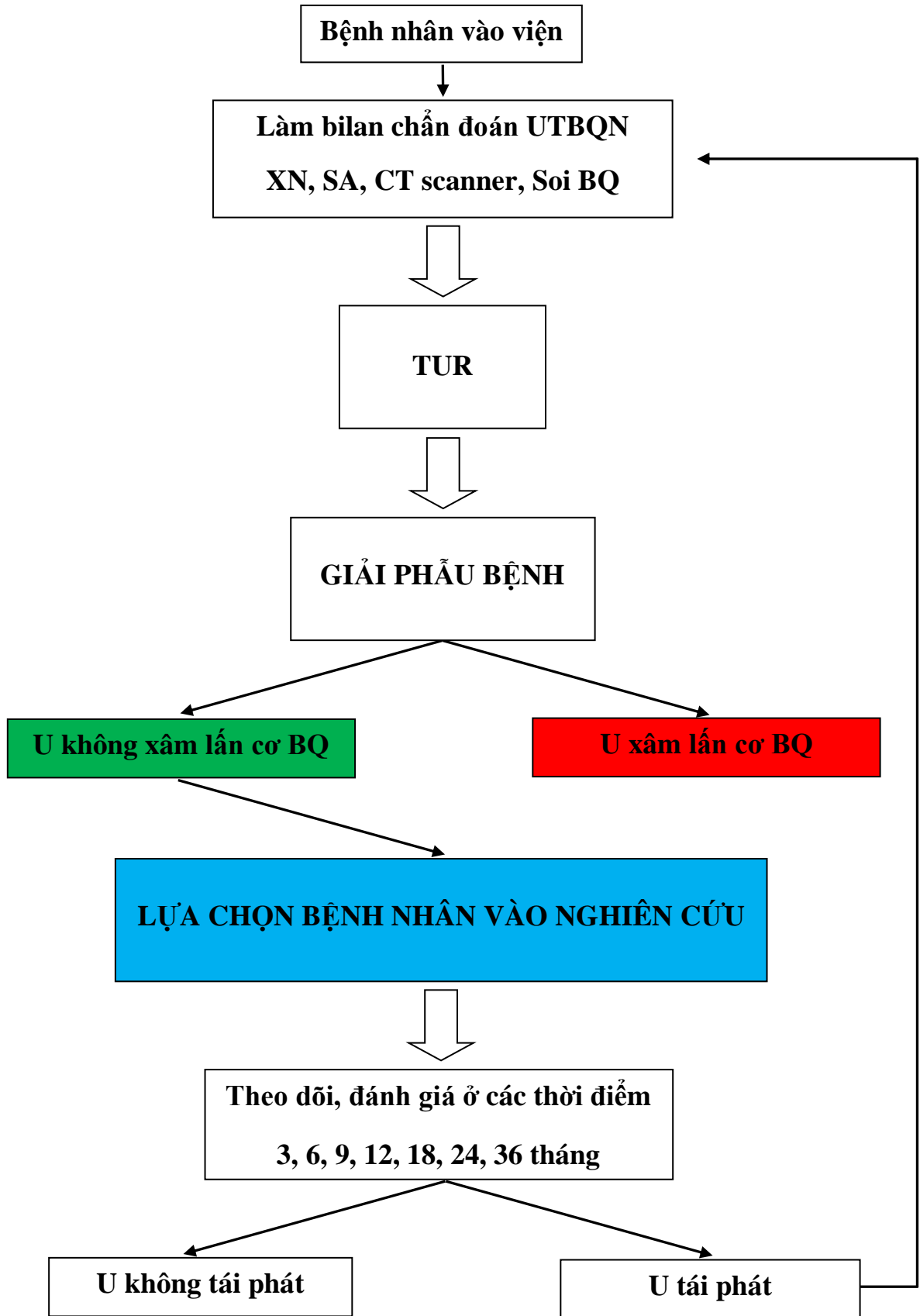
Chọn mẫu toàn bộ, lấy tất cả các trường hợp bệnh nhân được phẫu thuật nội soi cắt u bàng quang qua niệu đạo, kết quả giải phẫu bệnh sau mổ xác định u không xâm lấn cơ trong thời gian 1 năm từ 16/03/2016 đến 16/03/2017. Bệnh nhân đồng ý dùng doxorubicin bơm vào bàng quang sau phẫu thuật.

### 2.2.4. Quy trình nghiên cứu.

- Bệnh nhân được làm bilan chẩn đoán trước phẫu thuật.
- Bệnh nhân được tiến hành phẫu thuật nội soi cắt u qua niệu đạo, làm giải phẫu bệnh sau phẫu thuật xác định giai đoạn ung thư.
- Bệnh nhân ra viện, hẹn đến khám lại trong khoảng thời gian từ 5-10 ngày sau khi phẫu thuật.

- + Tư vấn những bệnh nhân có kết quả giải phẫu bệnh ở giai đoạn pTa, pT1, pTis tham gia nghiên cứu.
- + Chọn bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu: Cho bệnh nhân ký đơn tình nguyện tham gia nghiên cứu.
- Tiến hành bơm doxorubicin vào bàng quang cho bệnh nhân theo phác đồ.
- Kế hoạch theo dõi:
  - + Hẹn bệnh nhân khám lại ở các thời điểm 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 tháng: Thời điểm sau phẫu thuật 3 tháng bệnh nhân được thăm khám lâm sàng, làm xét nghiệm máu, xét nghiệm nước tiểu, soi bàng quang, siêu âm. Các thời điểm khác theo dõi triệu chứng lâm sàng, siêu âm ổ bụng.
  - + Hoặc khám lại ở bất kỳ thời điểm nào khi có triệu chứng bất thường về đường tiết niệu.





Sơ đồ 2.1. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu.

### 2.2.5. Quy trình phẫu thuật nội soi cắt u bàng quang qua niệu đạo - TUR.

- Phẫu thuật nội soi cắt u bàng quang qua niệu đạo bằng dàn máy nội soi Karl Storz - Cộng hòa liên bang Đức.

- Chuẩn bị bệnh nhân:

+ Bệnh nhân ký giấy cam kết phẫu thuật.

+ Chế độ ăn, uống: Ăn nhẹ vào buổi tối hôm trước, nhịn ăn, nhịn uống hoàn toàn trong ngày trước khi phẫu thuật.

+ An thần vào buổi tối hôm trước phẫu thuật: Seduxen 5mg x 1 viên, uống.

+ Dùng kháng sinh trước phẫu thuật: Nhóm cephalosporin thế hệ III x 01 gram, tiêm tĩnh mạch.

+ Thụt tháo phân trong trực tràng trước phẫu thuật: Fleet x 1 tuýp, thụt hậu môn

+ Đo mạch, huyết áp, cân nặng.

- Phương pháp vô cảm: Sử dụng phương pháp gây tê tùy sống.

- Các bước tiến hành:

+ Tư thế bệnh nhân và thầy thuốc:

Bệnh nhân: Nằm tư thế sản khoa, 2 chân dạng, gấp gối, có 2 giá đỡ kê phía dưới cẳng chân.

Thầy thuốc: Phẫu thuật viên chính ngồi giữa, 1 phụ phẫu thuật đứng bên cạnh.

+ Sát trùng bộ phận sinh dục, trải toan vô khuẩn.

+ Lắp bộ dụng cụ cắt, lưỡi dao, ống soi, dây camera, nguồn sáng, dây dao điện.

+ Nong niệu đạo, đặt máy soi qua niệu đạo vào bàng quang.

+ Kiểm tra đánh giá:

Niệu đạo, tuyến tiền liệt (đối với nam giới), tình trạng BQ, lỗ niệu quản.

U bàng quang: Hình dáng, kích thước, số lượng.

+ Tiến hành cắt u: Đảm bảo cắt hết khối u qua đánh giá bằng mắt thường đến lớp cơ bàng quang, đánh giá sơ bộ tình trạng u đã xâm lấn vào lớp cơ bàng quang hay chưa.

- + Kiểm tra đôt cầm máu và bơm rửa bàng quang.
- + Rút máy, đặt sonde Foley 3 chạc số 18-22, truyền rửa liên tục bằng dung dịch Natriclorua 0,9%.
- + Lấy bệnh phẩm là các mảnh cắt của khối u làm giải phẫu bệnh.

## **2.2.6. Quy trình bơm doxorubicin vào bàng quang sau TUR.**

### **2.2.6.1. Chỉ định và chống chỉ định.**

- Chỉ định.
- + Giải phẫu bệnh sau phẫu thuật xác định ung thư bàng quang nông.
- + UTBQN các tế bào có độ ác tính từ thấp đến cao.
- Chống chỉ định.
- + Nhiễm khuẩn đường tiết niệu, viêm bàng quang.
- + Đái máu đại thể.

### **2.2.6.2. Phác đồ.**

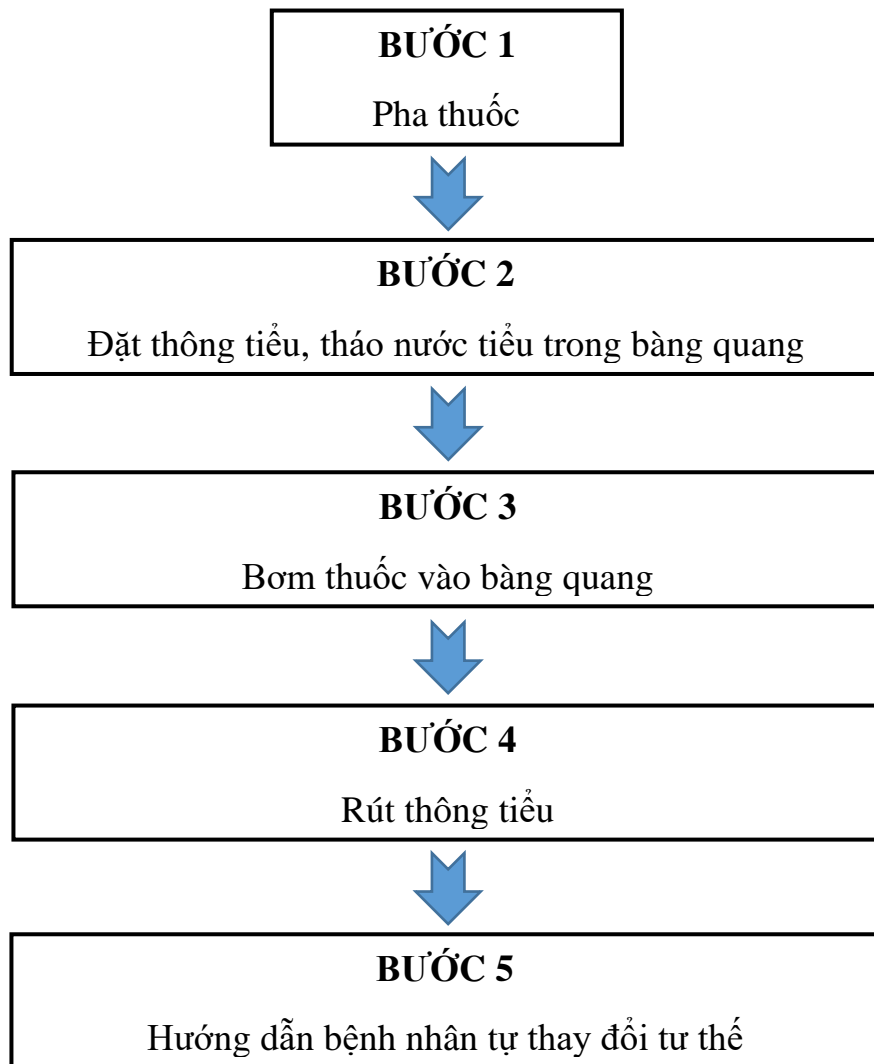
- Liều lượng 50mg/1 lần bơm.
- Thời điểm bắt đầu bơm doxorubicin: 10 - 14 ngày sau TUR.
- Liệu trình: Bơm 1 tuần 1 lần trong thời gian 8 tuần liên tục.

### **2.2.6.3. Địa điểm tiến hành bơm.**

Bệnh nhân được tiến hành bơm doxorubicin vào bàng quang tại cơ sở y tế.

- Phòng 248B - Phòng thủ thuật tiết niệu (khu nhà phòng khám Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức).
- Bơm tại cơ sở y tế địa phương: Áp dụng với những trường hợp bệnh nhân ở xa không có điều kiện di chuyển, được bơm lần đầu tại Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức, các lần tiếp theo hướng dẫn cho bệnh nhân được bơm tại y tế cơ sở (bệnh nhân được hướng dẫn quy trình bơm, phát tờ quy trình bơm, tư vấn trực tiếp qua điện thoại cho nhân viên y tế tại địa phương).

#### 2.2.6.4. Các bước tiến hành.



Sơ đồ 2.2. Các bước bơm doxorubicin.

- Chuẩn bị thuốc: Dùng bơm tiêm 50ml lấy thuốc doxorubicin và lấy dung dịch natriclorua 0,9% vừa đủ 50ml.
- Chuẩn bị bệnh nhân: Bệnh nhân nằm ngửa, 2 chân chống, đùi hơi dẹt.
- Đi găng sạch, sát khuẩn bộ phận sinh dục, tháo găng.
- Đi găng vô khuẩn, trải toan có lỗ để lộ bộ phận sinh dục ngoài.
- Bôi trơn đầu ống sonde nelaton bằng gel bôi trơn K-Y, tiến hành đưa sonde qua niệu đạo vào bìa quang.
- Tháo hết nước tiểu trong bìa quang.

- Bơm thuốc doxorubicin đã chuẩn bị vào bàng quang.
- Rút thông tiểu, hướng dẫn bệnh nhân tự thay đổi tư thế nghiêng phải, nghiêng trái, nằm sấp, nằm ngửa, đi lại trong phòng, giữ thuốc trong BQ khoảng 2 giờ. Sau đó BN đi tiểu bình thường, hướng dẫn theo dõi triệu chứng [58],[59],[84].

### **2.2.7.Thu thập các biến số và chỉ số nghiên cứu.**

#### **2.2.7.1.Một số đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu.**

##### a.Một số đặc điểm chung.

- Tuổi: Căn cứ tuổi của bệnh nhân, chia làm 6 nhóm:  $\leq 40$  tuổi; 41-50 tuổi; 51-60 tuổi; 61-70 tuổi; 71-80 tuổi;  $> 80$  tuổi.
- Giới tính: Chia làm 2 nhóm: Nam giới và nữ giới.
- Nghề nghiệp: Chia làm 4 nhóm: Viên chức; công nhân; nông dân; nhóm khác. (nhóm khác: Lao động tự do, kinh doanh buôn bán hoặc ở nhà không làm gì).
- Thời gian phát hiện bệnh:
  - + Được tính từ lúc xuất hiện triệu chứng của lý do khiến bệnh nhân đi khám bệnh đến lúc được chẩn đoán u bàng quang tại Khoa Phẫu thuật Tiết niệu Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức. Không tính những bệnh nhân bị tái phát, những bệnh nhân được phát hiện tình cờ qua kiểm tra sức khỏe định kỳ vì không xác định được thời gian mắc bệnh của bệnh nhân.
  - + Chia làm 3 nhóm:  $\leq 1$  tháng;  $> 1$  tháng đến 3 tháng;  $> 3$  tháng.
- Xuất độ tái phát: Chia làm 3 nhóm: U lần đầu; u tái phát  $\leq 1$  lần/năm; u tái phát  $> 1$  lần/năm.
- Các yếu tố nguy cơ:
  - + Chia làm 3 nhóm: Nghiện thuốc lá; nghiện rượu; yếu tố khác.
  - + Nghiện thuốc lá được đánh giá theo thang điểm Fagerstrom thu gọn [95].
  - . Thời điểm hút thuốc lá sau khi thức dậy vào buổi sáng:  $\leq 5$  phút (3 điểm), 6-30 phút (2 điểm), 31-60 phút (1 điểm),  $> 60$  phút (0 điểm).

. Số lượng điều thuốc hút trong ngày:  $\leq 10$  điều (0 điểm), 11-20 điều (1 điểm), 21-30 điều (2 điểm),  $> 30$  điều (3 điểm).

Tổng: 0-2 điểm (nhẹ), 3-4 điểm (trung bình), 5-6 điểm (nặng).

+ Yếu tố khác: Tiếp xúc với hóa chất, tiền sử bị bệnh đường tiết niệu (viêm đường tiết niệu, sỏi đường tiết niệu) ...

b. Một số triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng.

- Lý do vào viện: Chia làm 5 nhóm:

+ Tiểu máu.

+ Rối loạn tiểu tiện: Tiểu buốt, tiểu rắt, tiểu khó.

+ Đau hạ vị.

+ Theo dõi định kỳ phát hiện u.

+ Không có triệu chứng: Phát hiện khi khám tình cờ hoặc khám sức khỏe.

- Triệu chứng thiếu máu.

Dựa vào lượng hemoglobin trong máu. Chia làm 4 mức độ thiếu máu mạn tính.

Bảng 2.1. Mức độ thiếu máu mạn tính [96].

Mức độ thiếu máu	Số lượng hemoglobin (Hb)
Thiếu máu nhẹ	$90 \text{ g/L} \leq \text{Hb} < 120 \text{ g/L}$
Thiếu máu vừa	$60 \text{ g/L} \leq \text{Hb} < 90 \text{ g/L}$
Thiếu máu nặng	$30 \text{ g/L} \leq \text{Hb} < 60 \text{ g/L}$
Thiếu máu rất nặng	$\text{Hb} < 30 \text{ g/L}$

- Chức năng thận.

Dựa vào mức độ creatinin trong máu, chia làm 4 mức độ suy thận mạn tính.

Bảng 2.2. Mức độ suy thận mạn tính [97].

Mức độ suy thận	Chỉ số creatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )
Độ I	$130 \mu\text{mol/L} > \text{Creatinin}$
Độ II	$299 \mu\text{mol/L} \geq \text{Creatinin} \geq 130 \mu\text{mol/L}$
Độ III	$900 \mu\text{mol/L} \geq \text{Creatinin} \geq 300 \mu\text{mol/L}$
Độ IV	$\text{Creatinin} > 900 \mu\text{mol/L}$

### **2.2.7.2. Một số đặc điểm của khối u và phân nhóm nguy cơ.**

#### **a. Số lượng khối u.**

- Được xác định, tập hợp đánh giá qua siêu âm, CT Scanner, nội soi bàng quang trước phẫu thuật, nội soi bàng quang khi phẫu thuật. Trong đó nội soi bàng quang khi phẫu thuật là quan trọng nhất, là tiêu chuẩn để so sánh với siêu âm, CT Scanner.

- Chia làm 3 nhóm theo bảng điểm đánh giá tiên lượng các yếu tố nguy cơ tái phát của Tổ chức nghiên cứu và điều trị ung thư Châu Âu: 1 khối; 2-7 khối,  $\geq 8$  khối [14].

#### **b. Hình dáng khối u.**

- Được xác định đánh giá qua nội soi bàng quang.

- Chia làm 2 nhóm: U có cuống và u không có cuống.

#### **c. Kích thước khối u.**

- Được xác định qua siêu âm, CT Scanner. Trong đó CT Scanner là tiêu chuẩn chính để xác định kích thước khối u.

- Trong trường hợp bệnh nhân có nhiều khối u thì lấy chỉ số kích thước của khối u to nhất.

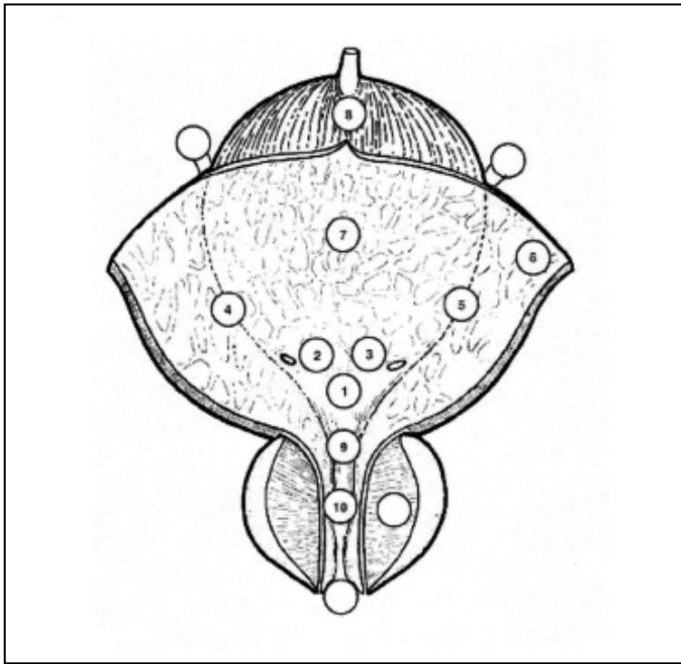
- Chia làm 2 nhóm theo bảng điểm đánh giá tiên lượng các yếu tố nguy cơ tái phát của Tổ chức nghiên cứu và điều trị ung thư Châu Âu:  $u < 3\text{cm}$  và  $u \geq 3\text{cm}$  [14].

#### **d. Vị trí khối u.**

- Được xác định qua nội soi bàng quang.

- Chia làm 9 nhóm: Tam giác bàng quang; cạnh hai miệng niệu quản; thành phải; thành trái; thành trước; thành sau; vùng đỉnh bàng quang; vùng cổ bàng quang, rải rác trong bàng quang.

- Nhóm có u rải rác trong bàng quang là những bệnh nhân có các u nằm ở ít nhất 3 vị trí khác nhau trong bàng quang.



- 1 - Tam giác bàng quang.
- 2,3 - Cạnh miệng niệu quản phải, trái.
- 4 - Thành phải.
- 5 - Thành trái.
- 6 - Thành trước.
- 7 - Thành sau.
- 8 - Vùng đỉnh bàng quang.
- 9 - Vùng cổ bàng quang.

Hình 2.1. Vị trí của khối u trong bàng quang [12].

#### e. Giai đoạn khối u.

Theo phân loại TNM phiên bản 8 của Ủy ban liên hiệp về ung thư Hoa Kỳ - AJCC (2017) [29].

#### - Tiêu chuẩn xác định UTBQN.

Trên tiêu bản thấy các tế bào ung thư bàng quang còn khu trú ở niêm mạc hay xâm nhập xuống lớp màng đáy, nhưng không xâm lấn vào lớp cơ bàng quang.

#### - Xác định các giai đoạn của UTBQN.

#### + Giai đoạn Ta (ung thư thể nhú ở lớp niêm mạc).

Trên tiêu bản là những nếp nhú, biểu mô lớn hơn 7 lớp tế bào, các tế bào ung thư nhân bắt màu đậm khu trú ở lớp niêm mạc, chưa xâm lấn xuống lớp màng đáy.

#### + Giai đoạn T1.

Các tế bào ung thư bàng quang xâm nhập từng đám, từng ổ vào lớp màng đáy, nhưng chưa tới lớp cơ bàng quang.



+ Giai đoạn Tis (ung thư tại chỗ - CIS).

Là những u phẳng nằm trong niêm mạc, các tế bào ung thư chưa xâm lấn xuống lớp màng đáy.

Trên bề mặt biểu mô bàng quang nơi có u, đôi khi còn thấy lớp tế bào hình ô bình thường.

- Tiêu chuẩn loại trừ UTBQN.

Trên tiêu bản thấy các tế bào ung thư xâm nhập vào các bó cơ bàng quang (ung thư bàng quang xâm lấn).

f. Độ biệt hóa tế bào khối u.

Theo tiêu chuẩn phân loại của Tổ chức Y tế thế giới - WHO (1973), Hiệp hội quốc tế chống ung thư - UICC (1997) [31], độ biệt hóa tế bào khối u được xác định và phân chia thành 3 mức độ.

- Độ mô học 1 (grade1-G1).

Khối u biệt hóa tốt (khoảng 0-25% tế bào không biệt hóa).

Trên tiêu bản là những nếp nhú biểu mô hơn 7 lớp tế bào, trực liên kết rõ, chưa hoặc ít có rối loạn trật tự cấu trúc tế bào.

Tỷ lệ nhân trên bào tương tăng ít và rất hiếm khi thấy hình ảnh nhân chia.

- Độ mô học 2 (grade2-G2).

Khối u biệt hóa vừa (khoảng 25-50% tế bào không biệt hóa)

Có sự rối loạn trật tự sắp xếp tế bào từ màng đáy tới bề mặt, tính phân cực tế bào kém hoặc mất.

Tỷ lệ nhân trên bào tương tăng cao, thường gặp hình ảnh nhân chia.

- Độ mô học 3 (grade3-G3).

Khối u ít biệt hóa hoặc không biệt hóa (khoảng 50%-100% tế bào không biệt hóa).

Rối loạn cấu trúc tế bào và mất hoàn toàn tính phân cực

Tỷ lệ nhân trên bào tương tăng rất cao, hình ảnh nhân chia gập thường xuyên.

g. Phân nhóm nguy cơ tái phát theo Hội nghị khoa Châu Âu (EAU).

Chia làm 3 nhóm nguy cơ: Nguy cơ thấp, nguy cơ trung bình, nguy cơ cao.

Bảng 2.3. Nhóm nguy cơ tái phát theo EAU [12],[13],[14],[75].

<b>Nhóm nguy cơ</b>	<b>Mô tả</b>
Thấp	<i>Khối u có đầy đủ các yếu tố:</i> U lần đầu, 1 u, u kích thước < 3cm, TaG1, không có CIS.
Trung bình	- TaG1 tái phát hoặc TaG1 nhiều khối hoặc TaG1 kích thước $\geq$ 3cm. - TaG2 đơn thuần hoặc TaG2 tái phát hoặc TaG2 nhiều khối hoặc TaG2 kích thước $\geq$ 3cm.
Cao	- Khối u chỉ cần có 1 trong các tiêu chí: T1, G3, CIS. - Ta G1G2 + Nhiều khối + Tái phát + Kích thước $\geq$ 3 cm.

h. Phân mức nhóm nguy cơ tái phát, xâm lấn theo bảng điểm của EORTC.

Có 6 yếu tố nguy cơ để phân loại và cho điểm. Đó là: Số lượng u, kích thước u, xuất độ tái phát, giai đoạn của khối u, có hay không có sự hiện diện của CIS, độ biệt hóa tế bào u. Chia thành 2 nhóm điểm, điểm tái phát và điểm xâm lấn.

Bảng 2.4.Điểm các yếu tố nguy cơ tái phát, xâm lấn theo EORTC  
[6],[12],[13],[14].

Yếu tố		Điểm tái phát	Điểm xâm lấn
Số lượng u	1	0	0
	2 - 7	3	3
	$\geq 8$	6	3
Kích thước u	< 3 cm	0	0
	$\geq 3$ cm	3	3
Xuất độ tái phát u	Lần đầu	0	0
	$\leq 1$ lần/năm	2	2
	> 1 lần/năm	4	2
Giai đoạn u	Ta	0	0
	T1	1	4
CIS	Không	0	0
	Có	1	6
Biệt hóa tế bào u	G1	0	0
	G2	1	0
	G3	2	5
Tổng		0 - 17	0 - 23

Dựa vào tổng điểm phân làm 4 mức nguy cơ tái phát hoặc xâm lấn.

Bảng 2.5.Mức độ nguy cơ dựa vào tổng điểm tái phát, xâm lấn [6],[13],[14].

Mức độ nguy cơ	Tổng điểm tái phát	Tổng điểm xâm lấn
Mức 1	0	0
Mức 2	1-4	2-6
Mức 3	5-9	7-13
Mức 4	10-17	14-23

### **2.2.7.3.Đánh giá kết quả điều trị.**

a.Một số tiêu chí phẫu thuật.

- Thời gian phẫu thuật: Tính từ lúc đặt máy vào bàn quang cho tới khi rút máy khỏi bàn quang.

- Tai biến trong phẫu thuật.

+ Chảy máu: Máu chảy nhiều làm mất tầm nhìn của phẫu trường, không thể cầm máu nội soi được mà phải chuyển phẫu thuật mở cầm máu hoặc máu chảy ảnh hưởng đến huyết động, cần truyền máu trong phẫu thuật [94].

+ Hội chứng hấp thu dịch: Natri máu  $\leq 125$  mmol/l và có ít nhất 2 triệu chứng của hội chứng hấp thu dịch như buồn nôn, nôn, đau đầu, đau ngực, tăng huyết áp, hạ huyết áp, mạch chậm, rối loạn nhịp, lú lẫn, hôn mê [98],[99],[100].

+ Thủng bàng quang: Mất khả năng làm căng bàng quang, bụng chướng, nhịp tim nhanh, dưới nội soi nhìn thấy mỡ hoặc khoảng đen giữa các sợi cơ hoặc thậm chí thấy ruột non [47],[101].

- Thời gian hậu phẫu: Được tính bằng Ngày ra viện - Ngày phẫu thuật.

- Biến chứng sau phẫu thuật.

+ Chảy máu: Dịch truyền rửa bàng quang đỏ tươi, có máu cục, tắc dịch truyền rửa, phải xử trí bơm rửa cầm máu, dùng thuốc cầm máu, truyền máu hoặc phải phẫu thuật lại cầm máu [94].

+ Nhiễm khuẩn đường tiết niệu: Sốt, môi khô, lưỡi bẩn, hơi thở hôi, tiểu buốt, công thức máu bạch cầu tăng, xét nghiệm nước tiểu có bạch cầu, cấy nước tiểu có vi khuẩn [94].

b.Đánh giá kết quả sớm sau phẫu thuật [102].

- Kết quả tốt:

+ Phẫu thuật cắt hết u nhìn thấy được theo đánh giá của phẫu thuật viên.

+ Phẫu thuật an toàn, không có tai biến.

+ Không có nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

- Kết quả khá:

- + Phẫu thuật cắt hết u nhìn thấy được theo đánh giá của phẫu thuật viên.
- + Có tai biến chảy máu trong phẫu thuật nhưng xử trí được bằng nội soi không phải chuyển phương pháp. Hoặc chảy máu sau phẫu thuật nhưng điều trị được bằng nội khoa.
- + Có nhiễm khuẩn đường tiết niệu được điều trị khỏi.

- Kết quả xấu.

- + Không cắt hết u phải chuyển phẫu thuật mở.
- + Có tai biến thủng bàng quang hoặc chảy máu trong phẫu thuật phải chuyển phẫu thuật mở.
- + Chảy máu sau phẫu thuật không điều trị được bằng nội khoa, phải can thiệp ngoại khoa cầm máu.

c.Đánh giá tái phát của UTBQN.

- Tái phát được xác định bởi siêu âm hoặc nội soi bàng quang phát hiện thấy u [21],[94].

- Tỷ lệ tái phát:

- + Tỷ lệ tái phát = Tổng số bệnh nhân tái phát/Tổng số bệnh nhân nghiên cứu.
- + Xác định tỷ lệ tái phát của các nhóm giai đoạn u, độ biệt hóa u.

- Thời gian tái phát (đơn vị tháng).

+ Được tính từ khi phẫu thuật nội soi cắt u đến khi siêu âm hoặc soi bàng quang phát hiện u tái phát.

+ Chia làm 6 nhóm:  $\leq 6$  tháng;  $> 6$  tháng đến 12 tháng;  $> 12$  tháng đến 18 tháng;  $> 18$  tháng đến 24 tháng;  $> 24$  tháng đến 30 tháng;  $> 30$  tháng.

+ Thời gian tái phát trung bình = Tổng số thời gian tái phát/Tổng số lần bệnh nhân tái phát.

- Tần số tái phát: Được tính bằng số lần tái phát trên thời gian theo dõi trung bình.

d.Đánh giá xâm lấn của UTBQN.

- Xâm lấn được xác định khi u đã phát triển xâm lấn vào lớp cơ bàng quang [21],[94].

- Tỷ lệ xâm lấn:

Tỷ lệ xâm lấn = Tổng số BN có u xâm lấn/Tổng số BN nghiên cứu.

- Thời gian xâm lấn (đơn vị tháng).

+ Được tính từ khi phẫu thuật nội soi cắt UTBQN đến khi phát hiện u xâm lấn.

+ Phân chia làm 2 nhóm: Xâm lấn trước 12 tháng và sau 12 tháng.

+ Thời gian xâm lấn trung bình = Tổng số thời gian xâm lấn/Tổng số lần bệnh nhân có xâm lấn.

e.Đánh giá kết quả sống không có u.

- Tỷ lệ sống không có u (%): Là số bệnh nhân sống không tái phát, sống không tiến triển sau điều trị trên tổng số bệnh nhân nghiên cứu (n) theo thời gian (tháng).

- Thời gian sống không có u trung bình (tháng): Là tổng thời gian của toàn bộ bệnh nhân sống không tái phát, sống không tiến triển sau điều trị trên tổng số bệnh nhân nghiên cứu.

- Dùng biểu đồ Kaplan-Meier biểu thị tỷ lệ sống không có u theo thời gian [103].

f.Đánh giá tác dụng không mong muốn.

- Triệu chứng tại chỗ sau khi bơm doxorubicin bàng quang:

+ Tiểu buốt, tiểu khó.

+ Tiểu máu đại thể.

+ Tức vùng hạ vị.

- Đánh giá một số chỉ số công thức máu, creatinin sau phẫu thuật 3 tháng.

+ Đánh giá thiếu máu dựa vào lượng hemoglobin trong máu: Chia làm 5 mức độ: Bình thường; thiếu máu nhẹ; thiếu máu vừa; thiếu máu nặng; thiếu máu rất nặng.

+ Đánh giá số lượng bạch cầu trong máu: Chia làm 3 nhóm: Bạch cầu bình thường; bạch cầu tăng; bạch cầu giảm.

+ Đánh giá chức năng thận dựa vào mức độ creatinin trong máu: Chia làm 5 mức độ: Bình thường; suy thận độ I; suy thận độ II; suy thận độ III; suy thận độ IV.

#### **2.2.7.4. Đánh giá mối liên quan của một số yếu tố với tỷ lệ tái phát.**

- Đánh giá chung mối tương quan giữa một số yếu tố lâm sàng, giải phẫu bệnh với tỷ lệ tái phát.

Tính hệ số tương quan OR (95% CI) về tỷ lệ tái phát giữa các nhóm của một số yếu tố:

+ Tuổi: Nhóm  $\leq 65$  tuổi và nhóm  $> 65$  tuổi.

+ Giới tính: Nhóm nam giới và nhóm nữ giới.

+ Xuất độ tái phát trước điều trị: Nhóm u lần đầu và nhóm tái phát  $\leq 1$  lần/năm.

+ Số lượng u: Nhóm 1 khối u và nhóm nhiều khối u ( $\geq 2$  khối u).

+ Kích thước u: Nhóm kích thước u  $\geq 3$ cm và nhóm kích thước u  $< 3$ cm.

+ Giai đoạn u: Nhóm u giai đoạn T1 và nhóm u giai đoạn Ta.

+ Độ biệt hóa u: Nhóm u độ biệt hóa G3 với nhóm u có độ biệt hóa G1, G2.

- Đánh giá mối liên quan giữa kích thước u với tỷ lệ tái phát.

So sánh tỷ lệ tái phát của nhóm bệnh nhân có kích thước khối u  $\geq 3$ cm với nhóm bệnh nhân có kích thước khối u  $< 3$ cm.

- Đánh giá mối liên quan giữa hình dáng u với tỷ lệ tái phát.

So sánh tỷ lệ tái phát của nhóm bệnh nhân có khối u hình dáng không có cuống với nhóm bệnh nhân có khối u hình dáng có cuống.

- Đánh giá mối liên quan giữa giai đoạn u với tỷ lệ tái phát.

So sánh tỷ lệ tái phát của nhóm bệnh nhân có khối u giai đoạn Ta với nhóm bệnh nhân có khối u giai đoạn T1.

- Đánh giá mối liên quan giữa độ biệt hóa u với tỷ lệ tái phát.

So sánh tỷ lệ tái phát giữa các nhóm bệnh nhân có khối u độ biệt hóa G1, G2, G3.

- Đánh giá mối liên quan giữa các nhóm nguy cơ tái phát theo Hội niệu khoa Châu Âu với tỷ lệ tái phát.

So sánh tỷ lệ tái phát giữa các nhóm nguy cơ thấp, nguy cơ trung bình, nguy cơ cao theo Hội niệu khoa Châu Âu.

- Đánh giá mối liên quan giữa các mức điểm tái phát theo EORTC với tỷ lệ tái phát.

+ So sánh tỷ lệ tái phát giữa các nhóm mức điểm tái phát theo EORTC: 0 điểm, 1-4 điểm, 5-9 điểm, 10-17 điểm.

+ So sánh tỷ lệ tái phát theo thời gian của các nhóm mức điểm tái phát theo EORTC: 0 điểm, 1-4 điểm, 5-9 điểm, 10-17 điểm.

### **2.3. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu.**

Mục đích của nghiên cứu này nhằm bảo vệ, nâng cao sức khỏe cho bệnh nhân.

Bệnh nhân tham gia nghiên cứu được tư vấn đầy đủ về tình trạng bệnh, các vấn đề liên quan, được thông tin đầy đủ về phương pháp phẫu thuật và bơm doxorubicin vào bàng quang sau phẫu thuật. Tự nguyện hợp tác tham gia nghiên cứu, ký đơn tình nguyện tham gia nghiên cứu.

Các thông tin về cá nhân và thông tin liên quan đến bệnh của bệnh nhân hoàn toàn được giữ bí mật, chỉ dùng vào mục đích nghiên cứu.

Kết quả điều trị được thông báo cho bệnh nhân, theo dõi trong quá trình điều trị, bệnh nhân có những diễn biến nặng thêm thì chúng tôi ngừng nghiên cứu.



cứu xét chuyên điều trị bằng phương pháp khác để tránh những nguy cơ, những tai biến không mong muốn cho bệnh nhân.

Đối tượng nghiên cứu có thể từ chối tham gia nghiên cứu ở bất cứ giai đoạn nào trong quá trình nghiên cứu.

Nghiên cứu thực hiện được sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học - Trường Đại học Y Hà Nội theo quyết định số 187/HĐĐĐĐHYHN ra ngày 20 tháng 02 năm 2016.

#### **2.4. Xử lý số liệu.**

Các thông tin thu thập được nhập và phân tích theo chương trình SPSS 22.0 và ứng dụng Excel của Microsoft Office.

- Tính số trung bình cộng, độ lệch chuẩn với các dãy số liệu tuân theo sự phân bố chuẩn.

- Tính tỷ lệ phần trăm, so sánh tỷ lệ phần trăm dùng thuật toán Test  $\chi^2$ .

- Dùng thuật toán Fisher's Exact Test khi so sánh tỷ lệ phần trăm trong trường hợp số ô mong đợi  $< 5$  của bảng trên 20%.

- Tính chỉ số nguy cơ OR (Odds Ratio) của các thông số liên quan giữa các yếu tố ảnh hưởng với kết quả điều trị bằng phương trình hồi quy Logistic.

### CHƯƠNG 3

#### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ 16/03/2016 đến 16/03/2017 tại Khoa Phẫu thuật Tiết niệu Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức, đã điều trị phẫu thuật 152 bệnh nhân UTBQN, bao gồm: 82 bệnh nhân nhóm nghiên cứu được điều trị bằng phương pháp phẫu thuật nội soi cắt u qua niệu đạo kết hợp với bơm doxorubicin vào bàng quang sau phẫu thuật. Số còn lại hoặc chỉ cắt u nội soi đơn thuần, hoặc dùng liệu pháp hỗ trợ khác. Trong số 82 bệnh nhân tham gia nghiên cứu có 59 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn, tuân thủ theo phác đồ, còn 23 bệnh nhân không tuân thủ phác đồ, không đủ điều kiện, loại ra khỏi nhóm nghiên cứu. Kết quả thu được như sau:

#### 3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu.

Nhóm nghiên cứu gồm 59 bệnh nhân UTBQN được điều trị theo phương pháp TUR kết hợp bơm doxorubicin vào bàng quang sau phẫu thuật có đặc điểm:

##### 3.1.1. Một số đặc điểm chung.

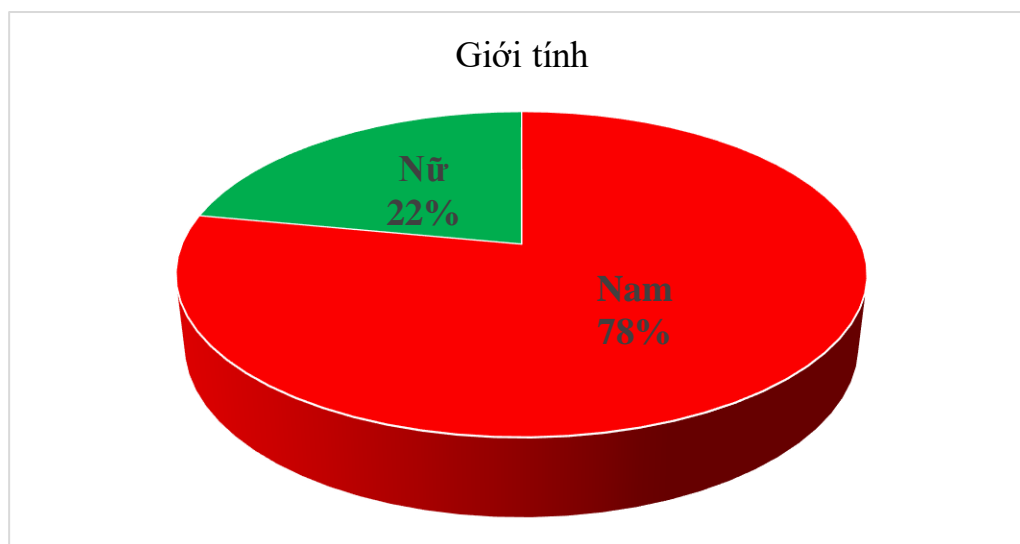
##### 3.1.1.1. Tuổi, giới tính.

Bảng 3.1. Phân bố theo nhóm tuổi, giới tính.

Nhóm tuổi	Giới tính		Tổng số (n)	Tỷ lệ (%)
	Nam	Nữ		
≤ 40	3	1	4	6,7
41 - 50	5	1	6	10,2
51 - 60	22	4	26	44,1
61 - 70	10	4	14	23,7
71 - 80	4	2	6	10,2
> 80	2	1	3	5,1
<b>Tổng (%)</b>	<b>46 (78%)</b>	<b>13 (22%)</b>	<b>59</b>	<b>100%</b>

**Nhận xét:** - Tuổi từ 51-60 tuổi có 26/59 BN, chiếm tỷ lệ cao nhất là 44,1%.

- Tuổi trung bình:  $59,1 \pm 11,35$  tuổi; tuổi thấp nhất là 34 tuổi, tuổi cao nhất là 89 tuổi.



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ giới tính (n = 59).

**Nhận xét:**

- BN nam giới chiếm tỷ lệ là 78%, nữ giới chiếm tỷ lệ là 22%.

- Tỷ lệ Nam/Nữ = 3,54.

### 3.1.1.2. Nghề nghiệp, các yếu tố nguy cơ.

Bảng 3.2. Phân bố theo nghề nghiệp, các yếu tố nguy cơ

	Tiêu chí	n (%)
Nghề nghiệp	Viên chức	13 (22,0)
	Công nhân	4 (6,8)
	Nông dân	16 (27,1)
	Nhóm khác	26 (44,1)
Các yếu tố nguy cơ	Nghiện thuốc lá	5 (8,5)
	Nghiện rượu	3 (5,1)
	Yếu tố khác	12 (20,3)

**Nhận xét:**

- Nghề nghiệp chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm khác (lao động tự do, kinh doanh buôn bán hoặc ở nhà không làm gì) chiếm tỷ lệ 44,1%, tiếp đến là nông dân chiếm tỷ lệ 27,1%, viên chức chiếm tỷ lệ 22%.

- Có 5/59 BN chiếm tỷ lệ 8,5% bệnh nhân nghiện thuốc lá. Yếu tố khác là những bệnh nhân có tiền sử mắc các bệnh đường tiết niệu: Viêm đường tiết niệu, sỏi đường tiết niệu ...

**3.1.1.3. Tiền sử bị u bàng quang và thời gian phát hiện bệnh.**

Bảng 3.3. Tiền sử bị u bàng quang và thời gian phát hiện bệnh.

Tiền sử u BQ	Thời gian phát hiện	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
<b>U lần đầu</b>	Không xác định	7	11,8
	≤ 1 tháng	22	37,3
	> 1 tháng đến 3 tháng	9	15,3
	> 3 tháng	6	10,2
<b>U tái phát</b>	Không xác định	15	25,4
<b>Tổng</b>		<b>59</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:**

- Bệnh nhân có tiền sử bị u bàng quang trước đó chiếm tỷ lệ 25,4% (15/59 bệnh nhân).

- Trong số 15 bệnh nhân tiền sử u tái phát có 1 bệnh nhân bị tái phát 2 lần, 1 bệnh nhân bị tái phát 3 lần nhưng tần số tái phát đều ≤ 1 lần/năm.

- 15 bệnh nhân u tái phát không xác định chính xác thời gian phát hiện bệnh. Trong 44 bệnh nhân u lần đầu có 7 bệnh nhân được phát hiện tình cờ hoặc khám sức khỏe định kỳ. Còn lại 37 bệnh nhân có triệu chứng khi đến viện, thời gian phát hiện bệnh khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên chủ yếu ≤ 1 tháng, có 22/37 BN chiếm tỷ lệ 59,5%.

### 3.1.2. Một số triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng.

#### 3.1.2.1. Lý do vào viện.

Bảng 3.4. Lý do vào viện.

Lý do vào viện	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tiểu máu	42	71,2
Tiểu buốt, tiểu rắt, tiểu khó	4	6,8
Đau hạ vị	2	3,4
Theo dõi định kỳ	4	6,8
Không triệu chứng	7	11,8
<b>Tổng</b>	<b>59</b>	<b>100</b>

#### *Nhận xét:*

- Chủ yếu BN đến khám bệnh vì tiểu máu toàn bãi với tỷ lệ 71,2%.
- Trong 15 BN đã được mô u bàng quang trước đó, có 4 BN khám định kỳ phát hiện u (không có triệu chứng lâm sàng), 11 BN còn lại phát hiện tái phát vì tiểu máu, tiểu buốt, tiểu rắt.
- Có 7/59 BN không có biểu hiện triệu chứng chiếm tỷ lệ 11,8%.

#### 3.1.2.2. Triệu chứng thiếu máu.

Bảng 3.5. Triệu chứng thiếu máu.

Mức độ thiếu máu	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Bình thường	55	93,2
Thiếu máu nhẹ	4	6,8
<b>Tổng</b>	<b>59</b>	<b>100</b>

#### *Nhận xét:*

- Đa số BN không có triệu chứng thiếu máu, chiếm tỷ lệ 93,2%.
- Triệu chứng thiếu máu nhẹ có 4/59 BN chiếm tỷ lệ 6,8%.

### 3.1.2.3. Chức năng thận.

Bảng 3.6. Chức năng thận.

Mức độ suy thận	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Bình thường	58	98,3
Suy thận độ I	0	0
Suy thận độ II	1	1,7
<b>Tổng</b>	<b>59</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** Đa số BN có chức năng thận trong giới hạn bình thường, chỉ có 1/59 BN suy thận độ II chiếm tỷ lệ 1,7%. Đây là bệnh nhân có bệnh lý kết hợp.

### 3.1.2.4. Đánh giá số lượng, kích thước u trên siêu âm, CT Scanner, trong mổ.

Bảng 3.7. Đối chiếu số lượng u giữa siêu âm và trong mổ.

Siêu âm \ Trong mổ	Trong mổ					Tổng
	0 u	1 u	2 u	3 u	> 3 u	
0 u	0	3	0	0	0	3
1 u	0	33 91,7%	3	0	0	36
2 u	0	0	11 78,6	1	0	12
3 u	0	0	0	2 66,7%	3	5
> 3 u	0	0	0	0	3 50%	3
<b>Tổng</b>	<b>0</b>	<b>36</b>	<b>14</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>59</b>

**Nhận xét:** Với BN có 1 khối u, tỷ lệ xác định chính xác của siêu âm là 33/36 BN (91,7%). Có 3/59 BN (5,1%) trên siêu âm không phát hiện được hình ảnh khối u.

Bảng 3.8. Đối chiếu kích thước u giữa siêu âm và CT Scanner.

Siêu âm \ CT Scanner	CT Scanner			Tổng
	Không thấy u	< 3 cm	≥ 3 cm	
Không thấy u	2	1	0	3
< 3 cm	1	37 84,1%	4	42
≥ 3 cm	0	6	8 66,7%	14
Tổng	3	44	12	59

**Nhận xét:** Tỷ lệ kích thước u < 3cm trên SA và CT Scanner phù hợp là 84,1%.

Có 3 bệnh nhân trên CT Scanner và 3 bệnh nhân trên siêu âm không phát hiện thấy u. Những BN này soi bàng quang trước mổ đều có hình ảnh u bàng quang.

### 3.2. Một số đặc điểm của khối u và phân nhóm nguy cơ.

#### 3.2.1. Một số đặc điểm của khối u.

##### 3.2.1.1. Số lượng, kích thước, tần suất tái phát, giai đoạn, độ biệt hóa khối u.

Bảng 3.9. Số lượng, kích thước, tần suất tái phát, giai đoạn, độ biệt hóa u.

Tiêu chí	Phân loại	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Số lượng u	1	36	61
	2 - 7	22	37,3
	≥ 8	1	1,7
Kích thước u	< 3cm	45	76,3
	≥ 3cm	14	23,7
Tần suất tái phát	Lần đầu	44	74,6
	≤ 1 lần/năm	15	25,4
Giai đoạn u	Ta	31	52,5
	T1	28	47,5
	G1	28	47,5
Độ biệt hóa u	G2	16	27,1
	G3	15	25,4
	Tổng	59	100

**Nhận xét:**

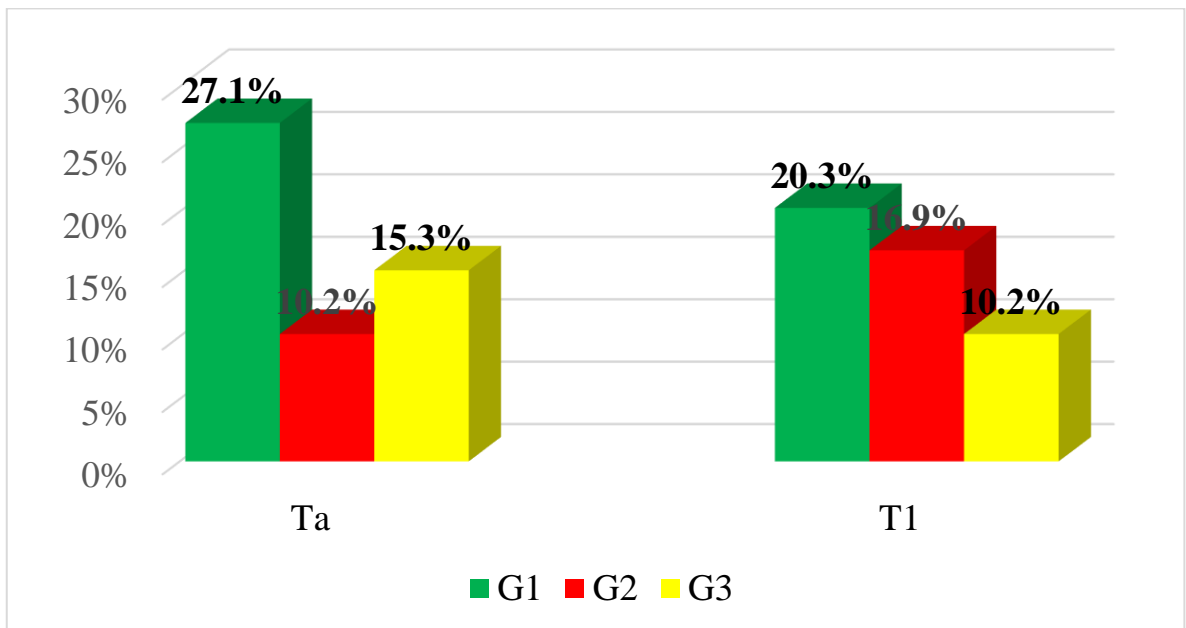
- Số lượng khối u: Chủ yếu bệnh nhân có 1 khối u, có 36/59 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 61%.

- Kích thước khối u: Chủ yếu bệnh nhân có khối u với kích thước < 3cm, có 45/59 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 76,3%.

- Tần suất tái phát: Có 15/59 bệnh nhân (25,4%) tái phát  $\leq$  1 lần/năm.

- Giai đoạn khối u: Khối u ở giai đoạn Ta có 31/59 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 52,5%, ở giai đoạn T1 có 28/59 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 47,5%.

- Độ biệt hóa tế bào khối u: Chủ yếu bệnh nhân có khối u độ biệt hóa tế bào G1 có 28/59 BN chiếm tỷ lệ 47,5%.



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ giai đoạn và độ biệt hóa tế bào u (n = 59).

**Nhận xét:**

- Trong nhóm giai đoạn Ta, tỷ lệ bệnh nhân TaG1 cao nhất là 27,1%, TaG2 là 10,2%, TaG3 là 15,3%.

- Trong nhóm giai đoạn T1, tỷ lệ bệnh nhân T1G1 là 20,3%, T1G2 là 16,9%, T1G3 là 10,2%.



### 3.2.1.2. Vị trí, hình dáng khối u.

Bảng 3.10. Vị trí, hình dáng khối u.

Tiêu chí	Phân loại	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Vị trí u	Tam giác bàng quang	2	3,2
	Cạnh miệng niệu quản	5	7,9
	Thành phải	4	6,3
	Thành trái	10	15,9
	Thành trước	1	1,6
	Thành sau	27	42,9
	Đỉnh bàng quang	3	4,8
	Cổ bàng quang	7	11,1
	Rải rác trong bàng quang	4	6,3
	<b>Tổng</b>	<b>63</b>	<b>100</b>
Hình dáng u	Không có cuống	44	74,6
	Có cuống	15	25,4
	<b>Tổng</b>	<b>59</b>	<b>100</b>

#### Nhận xét:

- Vị trí u ở thành sau bàng quang chiếm tỷ lệ cao nhất là 42,9% (27/63BN). U ở thành trước bàng quang chiếm tỷ lệ thấp nhất là 1,6% (1/63BN). (Tổng n = 63 vì có 4 BN có u ở 2 vị trí khác nhau).

- U ở cạnh miệng niệu quản có 5/63 BN chiếm tỷ lệ 7,9%. Những bệnh nhân này là u bàng quang chứ không phải do u phía trên niệu quản phát triển xuống bàng quang.

- U rải rác trong bàng quang có 4 BN, trong đó có 1 BN có 8 khối u.

- U có cuống chiếm tỷ lệ 25,4% (15/59 BN).

### 3.2.1.3.Đánh giá sự liên quan của một số yếu tố.

a.Liên quan giữa thời gian phát hiện bệnh với số lượng, kích thước u.

Bảng 3.11.Mối liên quan giữa thời gian phát hiện bệnh với số lượng, kích thước khối u (n = 37).

Thời gian phát hiện		≤ 1 tháng	> 1 - 3 tháng	> 3 tháng	p
		(n = 22)	(n = 9)	(n=6)	
Số lượng u	1	13	7	4	0,15
	2 - 7	9	2	1	
	≥ 8	0	0	1	
Kích thước u	< 3cm	<b>19 (86,4%)</b>	4	2	0,005
	≥ 3cm	3 (13,6%)	5	4	

**Nhận xét:** Ở nhóm phát hiện bệnh ≤ 1 tháng, tỷ lệ u có kích thước < 3cm chiếm tỷ lệ 86,4%. Có mối liên quan giữa thời gian phát hiện bệnh với kích thước u.

b.Liên quan giữa thời gian phát hiện bệnh với giai đoạn, độ biệt hóa u.

Bảng 3.12.Mối liên quan giữa thời gian phát hiện bệnh với giai đoạn, độ biệt hóa u (n = 37).

Thời gian phát hiện		≤ 1 tháng	> 1 - 3 tháng	> 3 tháng	p
		(n = 22)	(n = 9)	(n = 6)	
Giai đoạn u	Ta	13	8	0	0,749
	T1	9	1	6	
Độ biệt hóa u	G1	<b>15 (68,2%)</b>	1	1	0,003
	G2	4 (18,2%)	2	3	
	G3	3 (13,6%)	6	2	

**Nhận xét:**

- Ở nhóm phát hiện bệnh ≤ 1 tháng, tỷ lệ BN ở giai đoạn G1, G2, G3 tương ứng là 68,2%, 18,2%, 13,6%.

- Có mối liên quan giữa thời gian phát hiện bệnh với độ biệt hóa tế bào khối u (p < 0,01).

c. Liên quan giữa tiền sử bị u BQ với giai đoạn và độ biệt hóa u.

Bảng 3.13. Mối liên quan giữa tiền sử bị u BQ với giai đoạn, độ biệt hóa u.

Tiêu chí		Tiền sử u BQ	U lần đầu (n = 44)	U tái phát (n = 15)	p
		Giai đoạn u	Ta	25	
T1	19		9		
Độ biệt hóa u	G1	22	6	0,428	
	G2	10	6		
	G3	12	3		

**Nhận xét:** Không có mối liên quan giữa tiền sử bị u bàng quang với giai đoạn và độ biệt hóa tế bào khối u ( $p > 0,05$ ).

d. Liên quan giữa số lượng khối u với giai đoạn và độ biệt hóa u.

Bảng 3.14. Mối liên quan giữa số lượng khối u với giai đoạn, độ biệt hóa u.

Tiêu chí		Số lượng u	1 u (n = 36)	2-7 u (n = 22)	$\geq 8$ u (n = 1)	p
		Giai đoạn u	Ta	20	11	
T1	16		11	1		
Độ biệt hóa u	G1	16	12	0	0,423	
	G2	9	6	1		
	G3	11	4	0		

**Nhận xét:** Không có mối liên quan giữa số lượng khối u với giai đoạn và độ biệt hóa tế bào khối u ( $p > 0,05$ ).

e. Liên quan giữa kích thước khối u với giai đoạn và độ biệt hóa u.

Bảng 3.15. Mối liên quan giữa kích thước khối u với giai đoạn, độ biệt hóa u.

Tiêu chí		Kích thước u		p
		< 3cm (n = 45)	≥ 3cm (n = 14)	
Giai đoạn u	Ta	27 (60%)	4	0,04
	T1	18 (40%)	10	
Độ biệt hóa u	G1	26 (57,8%)	2	0,006
	G2	10 (22,2%)	6	
	G3	9 (20%)	6	

**Nhận xét:** - Trong nhóm kích thước u < 3cm, giai đoạn Ta có 27/45 BN chiếm tỷ lệ 60%, cao hơn tỷ lệ của giai đoạn T1 có 18/45 BN (40%). Độ biệt hóa G1 có 26/45 BN chiếm tỷ lệ 57,8%, cao hơn tỷ lệ của G2 là 10/45 BN (22,2%), G3 là 9/45 BN (20%).

- Có mối liên quan giữa kích thước khối u với giai đoạn và độ biệt hóa tế bào khối u ( $p < 0,05$ ).

f. Liên quan giữa hình dáng khối u với giai đoạn và độ biệt hóa u.

Bảng 3.16. Mối liên quan giữa hình dáng khối u với giai đoạn, độ biệt hóa u.

Tiêu chí		Hình dáng u		p
		Không có cuống (n = 44)	Có cuống (n = 15)	
Giai đoạn u	Ta	19 (43,2%)	12	0,014
	T1	25 (56,8%)	3	
Độ biệt hóa u	G1	21	7	0,213
	G2	14	2	
	G3	9	6	

**Nhận xét:**

- Trong nhóm khối u không có cuống, tỷ lệ BN ở giai đoạn T1 là 56,8% (25/44 BN) cao hơn tỷ lệ BN ở giai đoạn Ta là 43,2% (19/44 BN). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

- Không có mối liên quan giữa hình dáng u với độ biệt hóa u.

**3.2.2. Phân nhóm nguy cơ.**

Bảng 3.17. Phân nhóm nguy cơ tái phát theo EAU và EORTC.

Tổ chức phân loại	Phân loại	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Hội niệu khoa Châu Âu - EAU	Nguy cơ thấp	10	16,9
	Nguy cơ Trung bình	12	20,4
	Nguy cơ cao	37	62,7
	<b>Tổng</b>	<b>59</b>	<b>100</b>
EORTC	0 điểm	10	16,9
	1 - 4 điểm	23	39,0
	5 - 9 điểm	25	42,4
	10 - 17 điểm	1	1,7
	<b>Tổng</b>	<b>59</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** - Theo EAU, chủ yếu BN ở nhóm nguy cơ cao chiếm tỷ lệ 62,7%.

- Theo EORTC: Mức 5 - 9 điểm, chiếm tỷ lệ nhiều nhất là 42,4% (25/59 BN). Mức 10 - 17 điểm, chiếm tỷ lệ ít nhất là 1,7% (1/59 BN).

**3.3. Kết quả điều trị ung thư bàng quang nông bằng TUR + doxorubicin.****3.3.1. Một số tiêu chí phẫu thuật nội soi cắt u qua niệu đạo.**

- Phương pháp vô cảm: Tất cả 59/59 bệnh nhân (100%) được vô cảm bằng phương pháp gây tê tùy sống.

- Thời gian phẫu thuật.

Thời gian phẫu thuật trung bình:  $28,59 \pm 12,65$  (phút).

Thời gian phẫu thuật ngắn nhất là 15 phút, dài nhất là 86 phút.

- Tai biến trong phẫu thuật: Không có tai biến chảy máu, hội chứng hấp thu dịch, thủng bàng quang.
- + Một số trường hợp u thành bên có bị kích thích thần kinh bịt khi phẫu thuật nhưng không gây tai biến thủng bàng quang.
- + Một số trường hợp u to, có chảy máu trong khi cắt u tuy nhiên không trường hợp nào phải truyền máu, và xử lý cầm máu được bằng phẫu thuật nội soi.
- Thời gian hậu phẫu: Trung bình  $3,61 \pm 1,89$  ngày, ngắn nhất là 1 ngày, dài nhất là 9 ngày.
- Biến chứng hậu phẫu: Không có bệnh nhân nào bị nhiễm khuẩn, có 5 bệnh nhân bị chảy máu ở giai đoạn hậu phẫu nhưng điều trị được bằng nội khoa.

### 3.3.2. Kết quả sớm sau phẫu thuật.

Bảng 3.18. Kết quả sớm sau phẫu thuật.

Kết quả	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Tốt	54	91,5
Khá	5	8,5
Xấu	0	0
<b>Tổng</b>	<b>59</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** Tỷ lệ kết quả tốt đạt 54/59 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 91,5%.

### 3.3.3. Kết quả xét nghiệm nước tiểu tìm tế bào u.

Bảng 3.19. Kết quả xét nghiệm nước tiểu tìm tế bào u sau phẫu thuật 3 tháng.

Kết quả	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Không có tế bào u	47	92,2
Có tế bào u	4	7,8
<b>Tổng</b>	<b>51</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:**

- Trong 51 BN làm xét nghiệm tế bào học nước tiểu, có 4 BN có kết quả tìm thấy tế bào u trong nước tiểu, chiếm tỷ lệ 7,8%.

- Có 8 BN không làm được xét nghiệm nước tiểu tìm tế bào u do BN không đến khám lại ở thời điểm 3 tháng, và ở cơ sở cũng không làm xét nghiệm.

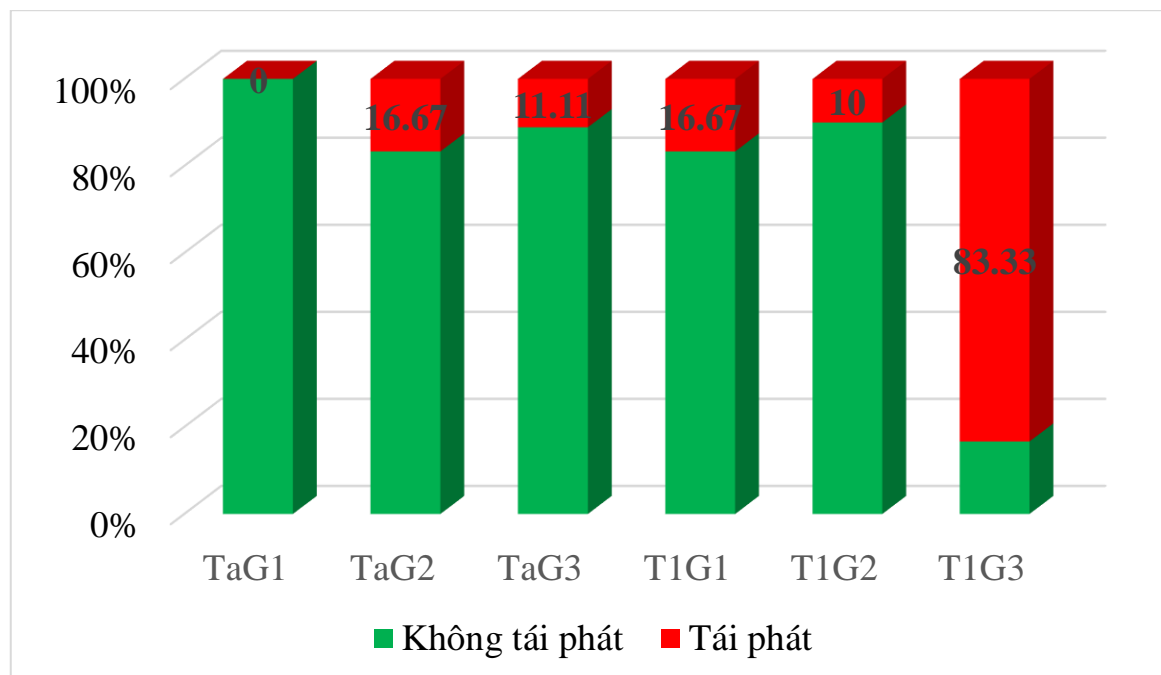
**3.3.4. Kết quả lâu dài.**

Trong 59 bệnh nhân nghiên cứu, thời gian theo dõi trung bình là  $33,5 \pm 9,48$  tháng. Bệnh nhân được theo dõi dài nhất là 43 tháng, ngắn nhất là 06 tháng.

**3.3.4.1. Tỷ lệ tái phát (tính lần tái phát đầu tiên).**

Có 10/59 bệnh nhân tái phát, chiếm tỷ lệ 16,9%. Trong 10 bệnh nhân tái phát có 1 bệnh nhân bị xâm lấn cơ.

Tỷ lệ tái phát của các nhóm theo giai đoạn u và độ biệt hóa u được thể hiện ở biểu đồ sau:



Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ tái phát theo nhóm giai đoạn u và độ biệt hóa u (n = 10).

**Nhận xét:** Trong tổng 10 bệnh nhân tái phát:

- TaG1: Không có bệnh nhân nào tái phát.

- TaG2: 1/6 bệnh nhân tái phát, chiếm tỷ lệ là 16,7%.
- TaG3: 1/9 bệnh nhân tái phát, chiếm tỷ lệ là 11,1%.
- T1G1: 2/12 bệnh nhân T1G1 tái phát, chiếm tỷ lệ là 16,7%.
- T1G2: 1/10 bệnh nhân T1G2 tái phát, chiếm tỷ lệ là 10%.
- T1G3: 5/6 bệnh nhân tái phát, chiếm tỷ lệ là 83,3%.

### 3.3.4.2. Số lần tái phát.

Bảng 3.20. Số lần tái phát.

Số lần tái phát	Số BN tái phát (n = 10)	Tỷ lệ (%) (n=59)
1 lần	7	11,8
2 lần	3	5,1
3 lần	0	0
<b>Tổng</b>	<b>10/59</b>	<b>16,9</b>

**Nhận xét:** Trong 10/59 BN tái phát có 7 BN tái phát 1 lần, 3 BN tái phát 2 lần.

### 3.3.4.3. Tần số tái phát.

- Tổng số lần tái phát là 13 lần, thời gian theo dõi trung bình là  $33,5 \pm 9,48$  tháng. Vậy tần số tái phát là:  $13/33,5 = 0,39$ .

### 3.3.4.4. Thời gian tái phát.

Bảng 3.21. Thời gian tái phát (tính đến lần tái phát đầu tiên).

Thời gian tái phát	Số BN tái phát (n = 10)	Tỷ lệ (%)
$\leq 6$ tháng	1	1,7
> 6 tháng đến 12 tháng	1	1,7
> 12 tháng đến 18 tháng	4	6,7
> 18 tháng đến 24 tháng	2	3,4
> 24 tháng đến 30 tháng	1	1,7
> 30 tháng	1	1,7
<b>Tổng</b>	<b>10/59</b>	<b>16,9</b>



**Nhận xét:**

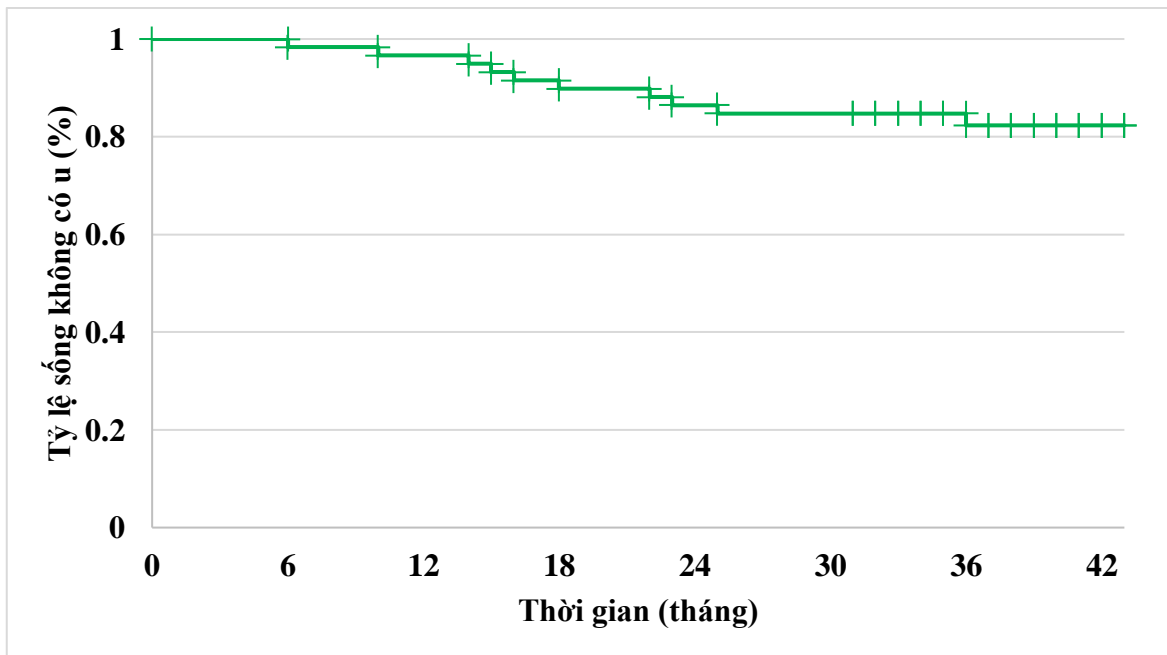
- Thời gian tái phát trung bình là:  $18,5 \pm 8,49$  tháng.
- Trước 12 tháng có 2/59 bệnh nhân tái phát chiếm tỷ lệ 3,4%, sau 12 tháng có 8/59 bệnh nhân tái phát chiếm tỷ lệ 13,5%
- Thời gian tái phát ngắn nhất là 6 tháng và dài nhất là 36 tháng.

**3.3.4.5.Đánh giá sống không có u (tính đến lần tái phát đầu tiên).**

Bảng 3.22.Tỷ lệ sống không có u.

Thời gian sống không có u (tháng)	Số BN tái phát (n = 10)	Tỷ lệ (%)
12 tháng	2	96,6
18 tháng	6	89,8
24 tháng	8	86,4
30 tháng	9	84,8
36 tháng	10	83,1
<b>Tổng</b>	<b>10/59</b>	<b>16,9</b>

**Nhận xét:** Tỷ lệ sống không có u ở thời điểm 12 tháng, 24 tháng, 36 tháng tương ứng là 96,6%, 86,4%, 83,1%.



Biểu đồ 3.4.Tỷ lệ sống không có u theo thời gian (biểu đồ Kaplan-Meier).

**Nhận xét:** - Tỷ lệ sống không có u ở thời điểm 12 tháng là 96,6%, ở thời điểm 36 tháng là 83,1%.

- Thời gian sống không có u trung bình là  $34,47 \pm 8,62$  tháng.

### 3.3.5.Đánh giá tác dụng không mong muốn.

#### 3.3.5.1.Triệu chứng tại chỗ sau khi bơm doxorubicin bằng quang.

Bảng 3.23.Triệu chứng tại chỗ sau khi bơm doxorubicin bằng quang.

Tác dụng không mong muốn	Số lượng BN (n)	Tỷ lệ (%) (n=59)
Tiêu buốt, tiêu khó	8	13,6
Tiêu máu đại thể	2	3,4
Tức vùng hạ vị	9	15,3

#### **Nhận xét:**

- Có 8/59 BN có triệu chứng tiêu buốt, tiêu khó, chiếm tỷ lệ 13,6%.

- Có 2/59 BN bị tiêu máu đại thể, chiếm tỷ lệ 3,4%.

- Có 9/59 BN có triệu chứng tức vùng hạ vị, chiếm tỷ lệ 15,3%.

#### 3.3.5.2.Đánh giá xét nghiệm công thức máu, chức năng thận.

Bảng 3.24.Đánh giá chỉ số công thức máu, creatinin sau phẫu thuật 3 tháng.

Tiêu chí	Phân loại	Số lượng BN (n) (N = 59)	Tỷ lệ (%)
Công thức máu	Hemoglobin bình thường	54	91,5
	Thiếu máu nhẹ	5	8,5
	Bạch cầu bình thường	56	94,9
	Bạch cầu tăng	3	5,1
	Bạch cầu giảm	0	0
	Bình thường	58	98,3
Creatinin	Độ I: < 130 $\mu\text{mol/L}$	0	0
	Độ II: 130 $\mu\text{mol/L}$ - 299 $\mu\text{mol/L}$	1	1,7

**Nhận xét:**

- Có 5/59 bệnh nhân thiếu máu nhẹ, chiếm tỷ lệ 8,5%, những bệnh nhân này chủ yếu là những bệnh nhân trước mổ đã có triệu chứng thiếu máu.

- Có 3/59 bệnh nhân tăng số lượng bạch cầu, chiếm tỷ lệ 5,1%, bệnh nhân có sốt nhẹ, đau họng, những bệnh nhân này bị viêm họng bội nhiễm.

- Không có bệnh nhân nào bị giảm số lượng tiểu cầu.

- Có 1/59 bệnh nhân suy thận độ II, chiếm tỷ lệ 1,7%.

**3.4.Đánh giá mối liên quan của một số yếu tố với tỷ lệ tái phát.****3.4.1.Mối tương quan giữa một số yếu tố lâm sàng, giải phẫu bệnh với tỷ lệ tái phát.**

Bảng 3.25.Một số yếu tố nguy cơ liên quan đến tỷ lệ tái phát.

Yếu tố	OR (95% CI)	p
Tuổi: ≤ 65 tuổi, > 65 tuổi	0,771 (0,144 - 4,139)	0,761
Giới tính: Nam, Nữ	1,671 (0,365 - 7,646)	0,676
Xuất độ tái phát trước điều trị	1,321 (0,295 - 5,929)	0,704
Số lượng u: Nhiều u, 1 u	1,053 (0,262 - 4,224)	0,942
Kích thước u: ≥ 3cm, < 3cm	14 (2,908 - 67,392)	0,001
Giai đoạn u: T1, Ta	5,8 (1,113 - 30,227)	0,036
Độ biệt hóa u: G3, G1G2	6,667 (1,553 - 28,627)	0,012

**Nhận xét:**

- BN u kích thước ≥ 3cm nguy cơ tái phát cao gấp 14 lần BN u kích thước < 3cm.

- BN u giai đoạn T1 nguy cơ tái phát cao gấp 5,8 lần BN u giai đoạn Ta.

- BN u G3 nguy cơ tái phát cao gấp 6,667 lần u G1,G2.

### 3.4.2. Mối liên quan giữa kích thước u với tỷ lệ tái phát.

Bảng 3.26. Mối liên quan giữa kích thước u với tỷ lệ tái phát.

Kích thước u	Kết quả			p
	Không tái phát	Tái phát	Tổng	
u < 3cm	42	3 (6,7%)	45	0,001
u ≥ 3cm	7	7 (50%)	14	
<b>Tổng</b>	49	10	59	

#### Nhận xét:

- Trong nhóm kích thước u < 3cm, tỷ lệ tái phát là 6,7% (3/45 BN), thấp hơn tỷ lệ tái phát trong nhóm kích thước u ≥ 3cm có tỷ lệ tái phát là 50%.

- Có mối liên quan giữa kích thước u với tỷ lệ tái phát với p < 0,01.

### 3.4.3. Mối liên quan giữa hình dáng u với tỷ lệ tái phát.

Bảng 3.27. Mối liên quan giữa hình dáng u với tỷ lệ tái phát.

Hình dáng u	Kết quả			p
	Không tái phát	Tái phát	Tổng	
Không có cuống	35	9 (20,5%)	44	0,426
Có cuống	14	1 (6,7%)	15	
<b>Tổng</b>	49	10	59	

#### Nhận xét:

- Tỷ lệ tái phát ở nhóm u không có cuống là 20,5%, ở nhóm u có cuống là 6,7%.

- Không có mối liên quan giữa hình dáng u với tỷ lệ tái phát.

### 3.4.4. Mối liên quan giữa giai đoạn u, độ biệt hóa u với tỷ lệ tái phát.

Bảng 3.28. Mối liên quan giữa giai đoạn u với tỷ lệ tái phát.

Giai đoạn u	Kết quả			p
	Không tái phát	Tái phát	Tổng	
Ta	29	2 (6,5%)	31	0,036
T1	20	8 (28,6%)	28	
<b>Tổng</b>	49	10	59	

**Nhận xét:** - Trong 31 BN ở nhóm giai đoạn Ta có 2/31 BN bị tái phát, chiếm tỷ lệ 6,5%. Thấp hơn tỷ lệ tái phát của BN trong nhóm giai đoạn T1 là 28,6% (8/28 BN).

- Có mối liên quan giữa giai đoạn u với tỷ lệ tái phát ( $p < 0,05$ ).

Bảng 3.29. Mối liên quan giữa độ biệt hóa u với tỷ lệ tái phát.

Độ biệt hóa u	Kết quả			p
	Không tái phát	Tái phát	Tổng	
G1	26	2 (7,1%)	28	0,012
G2	14	2 (12,5%)	16	
G3	9	6 (40%)	15	
<b>Tổng</b>	49	10	59	

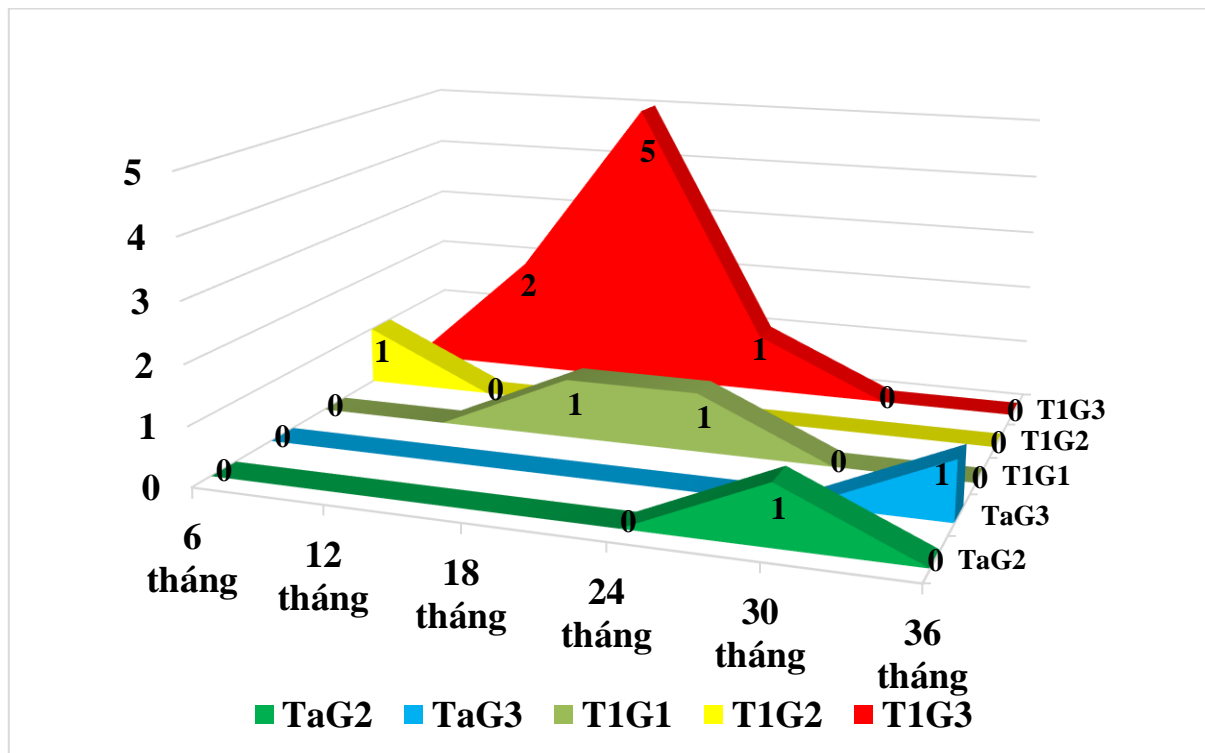
**Nhận xét:** - Tỷ lệ tái phát trong nhóm G3 là 40% (6/15 BN), cao hơn nhóm G1 là 7,1% (2/28 BN), G2 là 12,5% (2/16 BN).

- Có mối liên quan giữa độ biệt hóa tế bào của khối u với tỷ lệ tái phát ( $p < 0,05$ ).

Bảng 3.30. Thời gian tái phát của các nhóm giai đoạn u và độ biệt hóa u.

Nhóm BN (n)	TaG1	TaG2	TaG3	T1G1	T1G2	T1G3
6 tháng	0	0	0	0	1	0
> 6 - 12 tháng	0	0	0	0	0	2
> 12 - 18 tháng	0	0	0	1	0	5
> 18 - 24 tháng	0	0	0	1	0	1
> 24 - 30 tháng	0	1	0	0	0	0
> 30 tháng - 36 tháng	0	0	1	0	0	0
<b>Tổng</b>	0	1	1	2	1	8

**Nhận xét:** Không có BN TaG1 tái phát, TaG2 có 1/13 số lần tái phát sau 24 tháng, T1G3 có 7/13 số lần tái phát trước 18 tháng (n = 13).



Biểu đồ 3.5. Thời gian tái phát của các nhóm giai đoạn, độ biệt hóa u (n = 13).

**Nhận xét:** Có 5/7 BN T1G3 tái phát ở thời điểm sau phẫu thuật 18 tháng.

### 3.4.5. Mối liên quan giữa các nhóm nguy cơ tái phát theo Hội nghị khoa Châu Âu với tỷ lệ tái phát.

Bảng 3.31. Liên quan giữa các nhóm nguy cơ theo EAU với tỷ lệ tái phát.

Kết quả Nhóm nguy cơ	Kết quả			p
	Không tái phát	Tái phát	Tổng	
Thấp	10	0 (0%)	10	0,074
Trung bình	11	1 (8,3%)	12	
Cao	28	9 (24,3%)	37	
<b>Tổng</b>	<b>49</b>	<b>10</b>	<b>59</b>	

**Nhận xét:** - Các bệnh nhân tái phát chủ yếu ở nhóm có nguy cơ cao. Tỷ lệ tái phát ở nhóm có nguy cơ cao là 9/37 bệnh nhân (24,3%).

- Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

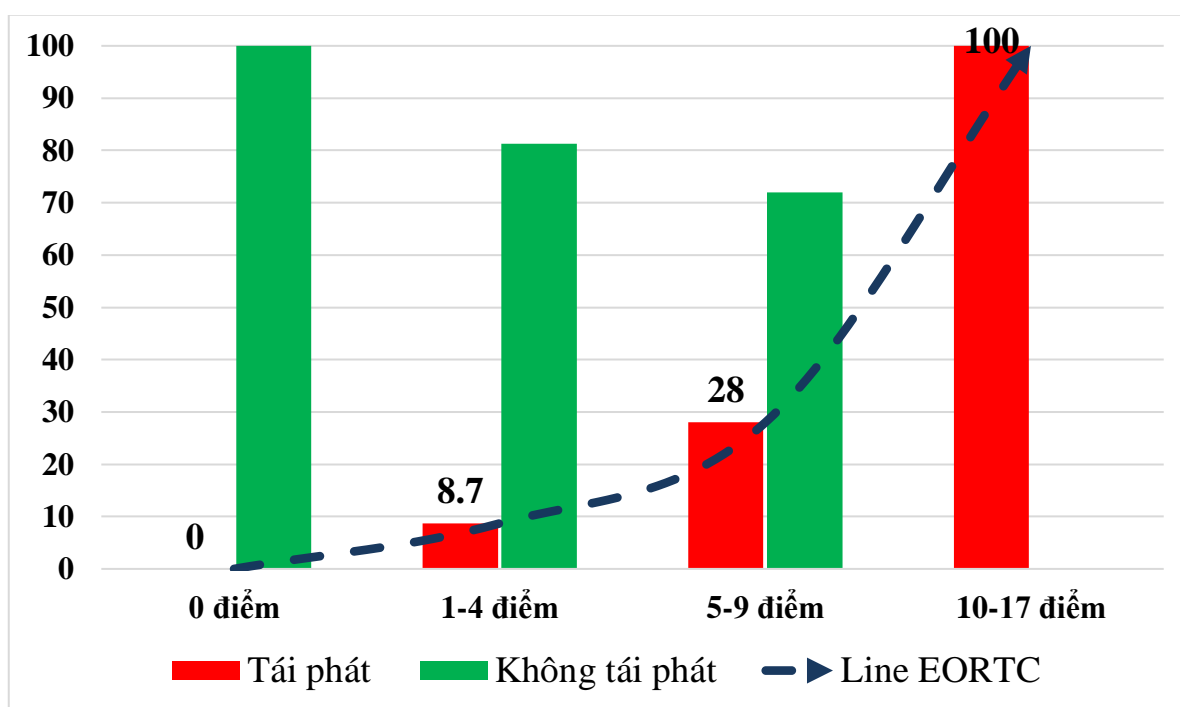
### 3.4.6. Liên quan giữa mức điểm tái phát theo EORTC với tỷ lệ tái phát.

Bảng 3.32. Liên quan giữa các mức điểm theo EORTC với tỷ lệ tái phát.

Mức điểm tái phát	Kết quả			p
	Không tái phát	Tái phát	Tổng	
0 điểm	10	0 (0%)	10	0,016
1 - 4 điểm	21	2 (8,7%)	23	
5 - 9 điểm	18	7 (28%)	25	
10 - 17 điểm	0	1 (100%)	1	
<b>Tổng</b>	<b>49</b>	<b>10</b>	<b>59</b>	

**Nhận xét:** - Tỷ lệ tái phát tỷ lệ thuận với mức điểm tái phát theo EORTC.

- Sự khác biệt về tỷ lệ tái phát của các nhóm mức điểm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .



Biểu đồ 3.6. Liên quan giữa mức điểm theo EORTC với tỷ lệ tái phát (n = 59).

**Nhận xét:** Tỷ lệ tái phát tỷ lệ thuận với các nhóm mức điểm theo EORTC.

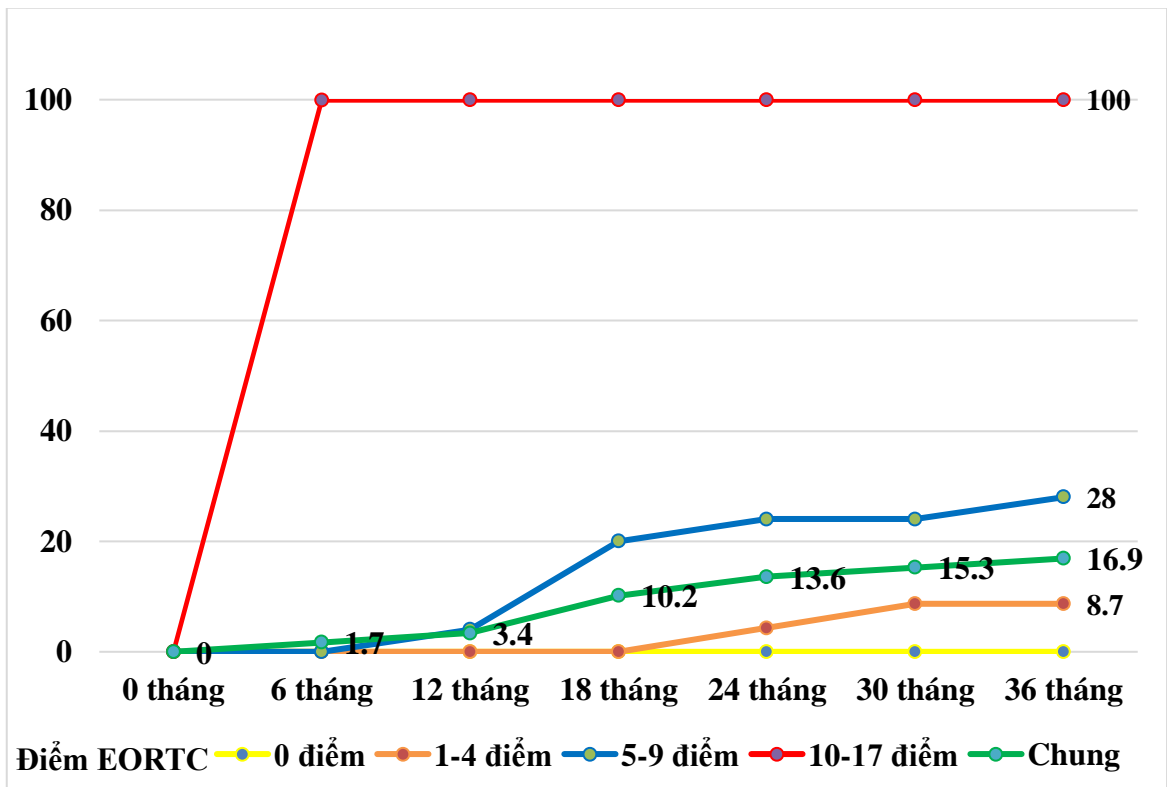
### 3.4.7. Thời gian tái phát của các nhóm mức điểm theo EORTC.

Bảng 3.33. Tỷ lệ tái phát theo thời gian của các mức điểm theo EORTC

Mức điểm \ Thời gian	Tỷ lệ tái phát ở thời điểm 12 tháng	Tỷ lệ tái phát ở thời điểm 36 tháng	n
0 điểm	0 (0%)	0 (0%)	10
1 - 4 điểm	0 (0%)	2 (8,7%)	23
5 - 9 điểm	1 (4%)	7 (28%)	25
10 - 17 điểm	1 (100%)	1 (100%)	1
<b>Tổng</b>	2/59	10/59	59

**Nhận xét:** Ở thời điểm sau phẫu thuật 36 tháng, trong số 10 BN tái phát, mức 1-4 điểm có 2/23 BN tái phát (8,7%), mức 5-9 điểm có 7/25 BN tái phát (28%), mức 10-17 điểm có 1/1 BN tái phát (100%).





Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ tái phát theo thời gian của các nhóm mức điểm theo EORTC (n = 59).

**Nhận xét:**

- Nhóm mức 0 điểm không có bệnh nhân tái phát.
- Nhóm mức 10-17 điểm có 1 bệnh nhân tái phát ngay ở thời điểm sau phẫu thuật 6 tháng.
- Ở thời điểm 36 tháng: Tỷ lệ tái phát của các mức 0 điểm, 1-4 điểm, 5-9 điểm, 10-17 điểm tương ứng là 0%, 8,7%, 28%, 100%. Tỷ lệ tái phát chung là 16,9%.

## CHƯƠNG 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu.

##### 4.1.1. Một số đặc điểm chung.

###### 4.1.1.1. Tuổi bệnh nhân.

Trong nghiên cứu có 59 bệnh nhân với tuổi trung bình là  $59,1 \pm 11,35$  tuổi; tuổi thấp nhất là 34 tuổi, tuổi cao nhất là 89 tuổi. Chúng tôi phân chia độ tuổi theo các nhóm với khoảng cách là 10 năm. Nhóm thấp nhất là  $\leq 40$ , nhóm cao nhất là  $> 80$  tuổi. Độ tuổi gặp nhiều nhất từ 51 tuổi đến 60 tuổi chiếm tỷ lệ 44,1%. Nếu tính độ tuổi từ 51 tuổi đến 70 tuổi thì tỷ lệ là 67,8% (chiếm quá 50% số bệnh nhân).

Theo tác giả Sylvester R.J và cộng sự (cs) - (2006) - Trung tâm số liệu của EORTC, phân chia độ tuổi thành các nhóm  $\leq 60$  tuổi, 61 - 70 tuổi, 71 - 80 tuổi,  $> 80$  tuổi. Độ tuổi gặp nhiều nhất từ 61 tuổi đến 80 tuổi có 1580/2596 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 60,9% [6]. Theo Bosschietter J (2018), tuổi mắc bệnh trung bình là 67 tuổi, với  $n = 941$  [104]. Theo Soria F (2020), tuổi mắc bệnh trung bình là 65 tuổi, với  $n = 636$  [105]. Theo Vũ Văn Lại (2007), tuổi mắc bệnh trung bình là  $56,68 \pm 13,8$  tuổi, với  $n = 72$  [21]. Như vậy nhìn chung tuổi mắc bệnh trong nghiên cứu này tương đương với nghiên cứu của tác giả trong nước, nhưng thấp hơn so với các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài.

Theo Pashos C.L và cs (2002), tỷ lệ mắc bệnh có liên quan đến tuổi. Những bệnh nhân 70 tuổi nguy cơ mắc bệnh cao hơn từ 2-3 lần những bệnh nhân từ 55 tuổi đến 69 tuổi. Cao hơn từ 15-20 lần những bệnh nhân từ 30 tuổi đến 54 tuổi [106]. Nguy cơ mắc bệnh ung thư bàng quang tăng lên theo tuổi, tỷ lệ mắc bệnh hơn 90% ở những người trên 55 tuổi [1], [107]. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng chưa thấy có mối liên quan giữa tuổi của bệnh nhân với tỷ lệ mắc bệnh.

#### **4.1.1.2. Giới tính.**

Trong nghiên cứu này có 46/59 bệnh nhân là nam giới chiếm tỷ lệ 78%, tỷ lệ Nam/Nữ = 3,54. Về tần suất mắc bệnh liên quan đến độ tuổi có thể khác nhau ở các nghiên cứu. Tuy nhiên về giới tính thì hầu hết các nghiên cứu trong và ngoài nước đều cho thấy nam giới mắc bệnh nhiều hơn nữ giới.

Theo Vũ Văn Lại (2007), tỷ lệ Nam/Nữ là 5 [21], Hoàng Long (2012), tỷ lệ Nam/Nữ = 4,5 [7], Lê Đình Khánh (2012), tỷ lệ Nam/Nữ = 3,71 [91].

So sánh với một số tác giả nước ngoài, theo Sylvester R.J và cs (2006) và Nishiyama N và cs (2014) tỷ lệ Nam/Nữ lần lượt là 3,97 và 4,67 [6],[108]. Theo Mohammadian M (2020), năm 2018 trên thế giới tỷ lệ nam giới mắc bệnh là 9,6/100.000 người dân, nữ giới mắc bệnh là 2,4/100.000 người dân [15].

Như vậy theo đa số các tác giả, nam giới có tỷ lệ mắc bệnh cao hơn nữ giới gấp khoảng 3-5 lần, tuy nhiên theo Koyuncuer A (2015) thì tỷ lệ mắc bệnh của nam giới gấp 9,42 lần nữ giới [109]. Lý do nam giới mắc bệnh nhiều hơn nữ giới được cho là thuốc lá và các yếu tố nguy cơ nghề nghiệp [1].

#### **4.1.1.3. Thời gian phát hiện bệnh.**

Thời gian phát hiện bệnh được xác định một cách tương đối là tính từ thời điểm xuất hiện triệu chứng khiến bệnh nhân đi khám bệnh đến khi được chẩn đoán bệnh. Đây là tiêu chí phụ thuộc vào yếu tố chủ quan đó là khả năng nhớ của người bệnh, thời gian xuất hiện triệu chứng ban đầu càng lâu thì khả năng nhớ càng giảm. Chính vì vậy chúng tôi chủ động chia làm 3 mức độ thời gian phát hiện bệnh đó là  $\leq 1$  tháng, từ trên 1 tháng đến 3 tháng và trên 3 tháng. Theo một số tác giả khác trong nước chia khoảng cách nhóm thời gian mắc bệnh là 3 tháng [21],[89],[92],[94]. Trong nghiên cứu này, một số bệnh nhân không xét đến thời gian phát hiện bệnh đó là những bệnh nhân không có triệu chứng, được phát hiện bệnh một cách tình cờ (7/59 BN), hoặc những bệnh nhân có tiền sử bị u bàng quang trước đó (15/59 BN). Số còn lại 37/59 bệnh nhân bị

u lần đầu và có triệu chứng khi đến khám bệnh. Trong số này có 22/37 bệnh nhân (59,5%) được phát hiện sớm trước một tháng, điều này cho thấy người dân có ý thức hơn đối với việc quan tâm đến sức khỏe. Có 6/37 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 16,2% phát hiện bệnh sau 3 tháng, có một bệnh nhân phát hiện bệnh ở thời điểm lâu nhất là 6 tháng.

Thời gian mắc bệnh càng lâu thì u phát triển càng to ra và nhiều lên. Ở bảng 3.12 cho thấy không có mối liên quan giữa thời gian phát hiện bệnh với số lượng khối u. Những bệnh nhân có thời gian phát hiện bệnh  $\leq 1$  tháng, tỷ lệ bệnh nhân có kích thước u  $< 3$ cm là 86,4% cao hơn so với bệnh nhân có kích thước u  $\geq 3$ cm là 13,6%. Với phép kiểm định  $\chi^2$  có tới 50% số ô có tần suất mong đợi  $< 5$ , để giải quyết vấn đề này, chúng tôi ghép nhóm thời gian phát hiện bệnh trên 1 tháng đến 3 tháng và trên 3 tháng làm 1. Kết quả là có sự liên quan giữa thời gian phát hiện bệnh với kích thước khối u với  $p < 0,05$ , tuy nhiên phải sử dụng thuật toán Fisher's Exact vì sau khi ghép bảng vẫn còn 1 ô có tần suất mong đợi  $< 5$ . Điều đó có nghĩa là sự liên quan này "không mạnh". Một khía cạnh liên quan khác đó là giữa thời gian mắc bệnh với giai đoạn và độ biệt hóa tế bào khối u. Xét ở bảng 3.13 có mối liên quan giữa thời gian phát hiện bệnh với độ biệt hóa tế bào khối u. Trong tổng số 22 bệnh nhân có thời gian phát hiện bệnh  $\leq 1$  tháng, tỷ lệ bệnh nhân có độ biệt hóa G1 là 68,2% (15/22 BN), cao hơn bệnh nhân có độ biệt hóa G2 là 18,2%, độ biệt hóa G3 là 13,6%. (với  $p < 0,01$ ). Không có mối liên quan giữa thời gian phát hiện bệnh với giai đoạn khối u. Nói cách khác thời gian mắc bệnh càng ngắn thì khối u càng nhỏ và độ ác tính càng thấp.

#### **4.1.1.4. Tiền sử bệnh.**

Trong nghiên cứu có 44/59 bệnh nhân bị u lần đầu chiếm tỷ lệ 74,6%, có 15/59 bệnh nhân bị u tái phát chiếm tỷ lệ 25,4% (bảng 3.3). Trong 15 bệnh nhân tái phát có 13 bệnh nhân tái phát 1 lần, 1 bệnh nhân tái phát 2 lần, 1 bệnh

nhân tái phát 3 lần. Thời gian tái phát sớm nhất là 1 tháng, muộn nhất là 9 năm, những bệnh nhân có thời gian tái phát lâu không nhớ chính xác thời gian do đó chúng tôi không tính được thời gian tái phát trung bình của nhóm này. Về tần suất tái phát không có bệnh nhân nào tái phát nhiều hơn 1 lần/năm.

Theo Hoàng Long (2012), tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử u tái phát là 19,3% [7]. Theo Sylvester R.J (2006), có 645/2596 bệnh nhân có tiền sử u tái phát > 1 lần/năm chiếm tỷ lệ 24,8% [6]. Theo Malmström P-U (2009), có 693/2820 bệnh nhân có u tái phát (chiếm tỷ lệ 29,2%) [71].

Trong số những bệnh nhân có tiền sử u tái phát, có bệnh nhân dùng hóa trị liệu hỗ trợ (mitomycin C, doxorubicin), có bệnh nhân dùng miễn dịch trị liệu (BCG), cũng có những bệnh nhân không dùng liệu pháp hỗ trợ nào sau phẫu thuật nội soi cắt u. Một số bệnh nhân không nhớ hoặc không biết dùng loại hỗ trợ nào, thậm chí màu sắc loại thuốc sử dụng bệnh nhân cũng không nhớ. Chính vì vậy chúng tôi không thống kê được chính xác tỷ lệ dùng các loại liệu pháp hỗ trợ của những bệnh nhân này.

#### **4.1.2.Chẩn đoán ung thư bàng quang nông.**

Chẩn đoán UTBQN dựa vào các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng, tế bào học và GPB [110]. Vấn đề chẩn đoán xác định UTBQN hay xâm lấn cơ trước phẫu thuật là một trong những điều hết sức khó khăn, vì chưa có một tiêu chuẩn nào cho kết quả chính xác giai đoạn của bệnh [111],[112]. Ngay cả làm sinh thiết trước phẫu thuật thì cũng rất khó xác định được u đã xâm lấn cơ hay chưa, vì khi bấm sinh thiết trong soi bàng quang trước phẫu thuật chỉ lấy được phần trên của khối u. Theo tác giả Pashos C.L và cs (2002), giai đoạn lâm sàng cũng chỉ phù hợp từ 1/3 đến 2/3 so với giai đoạn giải phẫu bệnh [106]. Thực tế trên lâm sàng khi bệnh nhân u bàng quang được chỉ định phẫu thuật nội soi cắt u qua đường niệu đạo, đồng nghĩa với việc phẫu thuật viên kỳ vọng u không xâm lấn cơ. Kết quả GPB sau phẫu thuật là kết luận cuối cùng về giai đoạn của

khối u. Vấn đề làm GPB sau phẫu thuật hiện nay có nhiều quan điểm, một số phẫu thuật viên cho rằng mẫu bệnh phẩm khi cắt u phải có ít nhất 2 mẫu, một mẫu vị trí u, một mẫu sau khi cắt hết u xong cắt một lát tới lớp cơ, thường ở vị trí viền khối u. Như vậy sẽ đảm bảo được lát cắt tới lớp cơ, lấy hết u. Tuy nhiên thực tế cắt u thì dễ, nhưng sau khi cắt u xong, cắt để lấy lớp cơ gặp khó khăn vì tổ chức dai, và nếu không cẩn thận phẫu thuật cắt u trên một bàn quang đang căng dẫn, có thể gây tai biến thủng bàn quang.

Như vậy để chẩn đoán giai đoạn u bàn quang có xâm lấn lớp cơ hay không thì dựa vào kết quả GPB sau mổ là chính xác nhất. Đây cũng là tiêu chuẩn để lựa chọn hoặc loại trừ bệnh nhân của nghiên cứu.

#### ***4.1.2.1. Triệu chứng lâm sàng.***

Triệu chứng chính, chủ yếu của bệnh UTBQN là triệu chứng tiểu máu, với đặc điểm là tiểu máu toàn bãi, tái phát [16],[98],[112]. Ở bảng 3.4 có 42/59 bệnh nhân có triệu chứng tiểu máu toàn bãi, chiếm tỷ lệ 71,2%, có 4/59 bệnh nhân (6,8%) theo dõi định kỳ, tức là những bệnh nhân này đã được phẫu thuật nội soi cắt u bàn quang trước đó, nằm trong diện tầm soát. Có 6/59 bệnh nhân (10,2%) có triệu chứng tiểu buốt, tiểu rất, tiểu khó, đau hạ vị, trong số này đặc biệt có 1 bệnh nhân xuất hiện triệu chứng đau hạ vị kéo dài 4 tháng. Có 7/59 bệnh nhân (11,8%) không có biểu hiện triệu chứng gì. Tỷ lệ bệnh nhân tiểu máu của nghiên cứu này cao hơn của Lê Đình Khánh (2012), là 57,6% [91]. Nhưng thấp hơn của Nguyễn Diệu Hương (2008), là 77,6% [89], của Hoàng Long (2012), là 93% [7], của Hứa Văn Đức (2015), là 75,6% [94].

Khi bệnh nhân có triệu chứng tiểu máu toàn bãi, ngoài nguyên nhân u bàn quang ra, còn phải kể đến một số nguyên nhân khác như ung thư thận, u tuyến tiền liệt, viêm BQ, lao BQ ... Tuy nhiên tiểu máu toàn bãi là một triệu chứng điển hình và tương đối đặc hiệu đối với ung thư bàn quang. Một số tác

giả cũng cho rằng bệnh nhân ung thư bàng quang có tỷ lệ tiểu máu đại thể hoặc vi thể tới 80 - 90% [113],[114].

Về triệu chứng thực thể và toàn thân, trong nghiên cứu này là những bệnh nhân UTBQN nên ngoài triệu chứng lâm sàng là tiểu máu, bệnh nhân không có các triệu chứng khác như u vùng hạ vị, hạch bẹn, sốt, gầy sút. Có 6,8% bệnh nhân có triệu chứng thiếu máu (bảng 3.5). Các bệnh nhân thiếu máu đều ở mức độ nhẹ, mức hemoglobin từ 90 g/L đến dưới 120 g/L. Điều này chứng tỏ bệnh nhân đến cơ sở y tế sớm khi xuất hiện triệu chứng bất thường.

#### **4.1.2.2. Cận lâm sàng.**

##### **a. Siêu âm ổ bụng.**

Siêu âm ngày nay được sử dụng rộng rãi và là một phương pháp cận lâm sàng thường quy.

- Ưu nhược điểm của siêu âm: Siêu âm có nhiều ưu điểm như đơn giản, dễ áp dụng, không gây xâm lấn nên có thể thực hiện được nhiều lần. Chính vì vậy siêu âm có giá trị trong việc theo dõi tái phát của bệnh nhân, vì không phải lúc nào cũng có thể tiến hành chụp cắt lớp vi tính ổ bụng hoặc soi bàng quang được. Tuy nhiên siêu âm có nhược điểm là phụ thuộc người làm, có thể nhầm u với máu cục trong bàng quang, để phân biệt với máu cục có thể cho thay đổi tư thế bệnh nhân. U thì không di chuyển còn máu cục thì sẽ di chuyển khi thay đổi tư thế. Hơn nữa với một bệnh nhân có máu cục trong bàng quang thì việc siêu âm phát hiện u sẽ khó khăn hơn. Hoặc với những khối u nhỏ trong bàng quang, siêu âm cũng khó phát hiện hơn, thậm chí bỏ sót tổn thương.

- Vai trò, giá trị của siêu âm:

Siêu âm có thể phát hiện u, hình dáng u, số lượng u, đo kích thước tương đối của khối u, phần nào đánh giá được tình trạng u trong bàng quang, thành bàng quang hoặc u xâm lấn ra ngoài thành bàng quang, tổ chức mỡ quanh bàng quang. Ngoài ra siêu âm còn đánh giá được tình trạng thận,

niệu quản, dẫn đài bể thận, tình trạng tuyến tiền liệt ... Theo Macvicar A. D. (2000), siêu âm là một trong những phương pháp được lựa chọn nhiều và phổ biến trong chẩn đoán u bàng quang [111]. Theo bảng 3.7 tỷ lệ phát hiện u bàng quang trên siêu âm là 56/59 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 94,9%. Có 3/59 bệnh nhân (5,1%) thực tế có 1 khối u nhưng trên siêu âm không phát hiện được. Các bệnh nhân này đều có máu cục trong bàng quang nên có thể gây khó khăn cho siêu âm trong việc phát hiện u. Tuy nhiên những bệnh nhân này trước phẫu thuật đã được soi bàng quang khẳng định có u. Những trường hợp có máu cục trong bàng quang, bệnh nhân được bơm rửa sạch trong quá trình tiến hành soi, hình ảnh tổn thương sẽ được nhận định rõ ràng hơn. Theo Nguyễn Diệu Hương (2008), siêu âm chẩn đoán khẳng định được chắc chắn 40/49 bệnh nhân u bàng quang, chiếm tỷ lệ 81,7% [89]. Theo Hứa Văn Đức (2015) tỷ lệ phát hiện u bàng quang của siêu âm là 100% [94].

Theo EORTC để đánh giá mối liên quan giữa số lượng khối u với tỷ lệ tái phát, chia ra 3 nhóm: 1 u, 2-7 u,  $\geq 8$  u. Tuy nhiên thực tế siêu âm trên một bệnh nhân có 2 khối u sẽ khác với trên bệnh nhân có 7 khối u. Chính vì vậy để đánh giá giá trị của siêu âm trong việc xác định số lượng khối u, ở bảng 3.7 chúng tôi chia ra làm các nhóm chi tiết để đánh giá rõ ràng hơn: 0 u, 1 u, 2 u, 3 u,  $> 3$ u. Kết quả số lượng khối u ở biên bản cách thức phẫu thuật làm tiêu chuẩn để so sánh đánh giá. Trong nghiên cứu này, số lượng 1 khối u siêu âm phát hiện chính xác với tỷ lệ là 91,7%. Tỷ lệ này giảm đi trên bệnh nhân có nhiều khối u. Với những trường hợp có nhiều khối u thì siêu âm bị hạn chế, không phát hiện được cùng một lúc vì siêu âm chỉ cắt từng bình diện.

Một trong những yếu tố ảnh hưởng tới việc đo kích thước khối u của siêu âm đó là tư thế đặt đầu dò siêu âm. Theo bảng 3.8 với khối u  $< 3$  cm, tỷ lệ phù hợp về kích thước khối u trên siêu âm với CT Scanner là 84,1%, với khối u  $\geq 3$ cm tỷ lệ này là 66,7%. Trong 3/59 bệnh nhân siêu âm không phát



hiện được u thì 1 bệnh nhân trên phim CT Scanner thấy u và 2 bệnh nhân có dấu hiệu dày thành bàng quang 6mm và 7mm. Điều đặc biệt là có 1/59 bệnh nhân trên siêu âm thấy u trong khi phim CT Scanner không thấy u. Tất cả 4 bệnh nhân này đều được khẳng định có u bằng nội soi bàng quang trước phẫu thuật. Và chúng tôi chỉ định phẫu thuật những bệnh nhân này dựa vào xác định của nội soi bàng quang. Theo Nguyễn Diệu Hương (2008), tỷ lệ phù hợp về kích thước u giữa siêu âm và CT Scanner đối với khối u  $< 2\text{cm}$ ,  $2\text{cm} < u < 3\text{cm}$  và  $> 3\text{cm}$  lần lượt là: 87,1%, 72,7%, 57,1% [89].

#### b. Chụp cắt lớp vi tính ổ bụng.

CT Scanner ổ bụng và tiểu khung trước phẫu thuật là chỉ định rất cần thiết để đánh giá tổn thương u bàng quang, đặc biệt đánh giá sự xâm lấn của ung thư bàng quang, giúp lâm sàng định hướng phương pháp điều trị.

Giá trị của CT Scanner trong ung thư bàng quang ngoài việc xác định vị trí u, kích thước u, hình dáng u, nó còn có vai trò rất quan trọng trong việc đánh giá mức độ xâm lấn của khối u vào các lớp của thành bàng quang hay xâm lấn ra bên ngoài, đồng thời đánh giá khả năng di căn hạch vùng của khối u cũng như các tổn thương di căn xa: gan, phổi ... Với bệnh nhân có khối u ở bàng quang, việc xác định khối u đó là nguyên phát hay thứ phát do u đường bài xuất ở trên thận hoặc niệu quản phát triển xuống là điều kiện bắt buộc phải nghĩ đến và phải được khẳng định chắc chắn trước khi phẫu thuật. Trong nghiên cứu, ở bảng 3.10 có 5/59 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 7,94% với khối u ở vị trí cạnh miệng niệu quản, tuy nhiên kết quả chụp cắt lớp vi tính ổ bụng loại trừ u đường bài xuất, và kết quả khi phẫu thuật ghi nhận các bệnh nhân đó có lỗ niệu quản hoàn toàn bình thường. CT Scanner ổ bụng cho phép xác định kích thước của khối u một cách chính xác, khách quan không phụ thuộc vào người làm như siêu âm, cũng như không dựa vào nhận định chủ quan bằng mắt thường khi soi BQ.

Theo Bostrom P. J và cs (2010), chụp cắt lớp vi tính có thể phát hiện được

mức độ xâm lấn của khối u với độ nhạy từ 93- 95% [115]. Theo Sadow C. A và cs (2008), độ chính xác của chụp cắt lớp vi tính ổ bụng trong chẩn đoán ung thư bàng quang nông có độ nhạy từ 79 - 95%, độ đặc hiệu từ 83 - 99% [116].

Theo Lê Minh Hoàn (2014), chụp cắt lớp vi tính ổ bụng 64 dãy có giá trị cao trong chẩn đoán bệnh ung thư bàng quang xâm lấn ra xung quanh với độ nhạy là 89,6%, độ đặc hiệu là 81,8%, độ chính xác là 85,9% [34]. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ chính xác của chụp cắt lớp vi tính là 56/59 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 94,9% (bảng 3.8).

Cũng theo bảng 3.8, tất cả bệnh nhân đều được chụp CT Scanner ổ bụng trước phẫu thuật. Trong đó có 3/59 bệnh nhân không khẳng định được u (1 bệnh nhân không thấy dấu hiệu u, 2 bệnh nhân chỉ có dấu hiệu dày thành bàng quang 6mm và 7mm). Do điều kiện kinh tế xã hội nên thời gian trước đây không phải bệnh nhân nào cũng chỉ định chụp phim CT Scanner ổ bụng trước phẫu thuật. Theo Vũ Văn Lại (2007), chỉ có 29,2% bệnh nhân được chụp phim CT Scanner, đó là những bệnh nhân trên siêu âm hay nội soi bàng quang có u to, nghi ngờ xâm lấn, di căn [21]. Theo Đỗ Trường Thành (2004), tỷ lệ bệnh nhân u bàng quang được chụp CT Scanner trước phẫu thuật là 17,3% [4].

c. Nội soi bàng quang, sinh thiết.

Soi bàng quang và sinh thiết là tiêu chuẩn quan trọng để chẩn đoán xác định bệnh, theo dõi sau điều trị. Để xác định được khối u đã xâm lấn cơ hay chưa, vấn đề quan trọng là phải bấm được mảnh sinh thiết lấy được đáy của u, lấy được tổ chức cơ bàng quang. Việc này không hề dễ dàng khi soi bàng quang trước phẫu thuật, bệnh nhân đau đớn, cộng với việc khi bấm sinh thiết làm cho máu từ khối u chảy ra. Theo Macvicar A. D (2000) sinh thiết trước phẫu thuật tỷ lệ sai số từ 25-50% về giai đoạn so với sau phẫu thuật [111]. Như vậy việc sinh thiết trước phẫu thuật là cần thiết, tuy nhiên chỉ có giá trị xác định u, độ biệt hóa tế bào khối u. May F và cs (2003) cho rằng soi BQ sinh thiết không

phải là phương pháp thích hợp nhất để xác định ung thư bàng quang xâm lấn cơ hay chưa, mà giá trị hơn là xác định ung thư bàng quang về mặt tế bào và mô bệnh học [38].

Trong nghiên cứu này, không phải tất cả các bệnh nhân đều được soi bàng quang trước phẫu thuật, chỉ soi trong một số trường hợp, chẳng hạn với bệnh nhân siêu âm, chụp CT Scanner ổ bụng không xác định được chắc chắn u bàng quang. Hơn nữa tiêu chuẩn lấy bệnh nhân của nghiên cứu dựa vào kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật tức là bệnh nhân đã được xác định chắc chắn có u bàng quang và u không xâm lấn cơ. Malmström P-U (2003), cho rằng chẩn đoán giai đoạn UTBQN chính xác nhất vẫn là cắt u nội soi qua niệu đạo vừa đạt mục đích điều trị là loại bỏ u, vừa làm giải phẫu bệnh xác định giai đoạn, độ mô học khối u [50]. Theo Nguyễn Diệu Hương (2008), nội soi bàng quang đã khẳng định được 43/49 bệnh nhân (87,8%) là ung thư bàng quang [89].

## **4.2. Một số đặc điểm của khối u và phân nhóm nguy cơ.**

### **4.2.1. Một số đặc điểm của khối u.**

#### **4.2.1.1. Số lượng khối u.**

Số lượng khối u có thể được đánh giá qua siêu âm, qua chụp cắt lớp vi tính ổ bụng, nội soi bàng quang trước phẫu thuật, và khi phẫu thuật. Trong đó xác định số lượng khối u khi phẫu thuật là chính xác nhất.

Theo bảng 3.9, bệnh nhân có 1 khối u chiếm tỷ lệ 61%, bệnh nhân có từ 2-7 khối u chiếm tỷ lệ 37,3%, bệnh nhân có 8 khối u chiếm tỷ lệ 1,7% (phân nhóm số lượng khối u theo EORTC). So sánh với một số tác giả trong nước như Vũ Văn Lại (2007), tỷ lệ bệnh nhân có 1 khối u là 48,6%. Tác giả phân nhóm số lượng khối u gồm 2 nhóm chính là nhóm 1 khối u và nhóm từ 2 khối u trở lên [21]. Theo Trần Văn Thuận (2014), tỷ lệ này là 83,3% [117]. Theo Hứa Văn Đức (2015), tỷ lệ bệnh nhân có 1 khối u là 61,8%, 2-7 khối u là 28,2%,  $\geq 8$  khối u là 10% [94].

Theo một số tác giả nước ngoài như Sylvester R.J và cs (2006), tỷ lệ bệnh nhân có 1 khối u là 56,4%, 2-7 khối u là 32,2%, 8 khối u trở lên là 9,8% [6]. Còn theo Malmström P-U và cs (2009), tỷ lệ BN có 1 khối u là 51% [71].

Như vậy đa số trong các nghiên cứu thì tỷ lệ BN có 1 u thường trên 50%. Tuy nhiên theo Soria F (2020), Fukuokaya W (2019), tỷ lệ BN có 1 u lần lượt là 39,9% và 36,6% [105],[118].

#### **4.2.1.2. Kích thước khối u.**

Về kích thước khối u có thể được xác định dựa vào siêu âm, chụp CT Scanner, đánh giá khi soi bàng quang. Chúng tôi lấy kích thước khối u dựa trên CT Scanner ổ bụng để đánh giá và làm tiêu chuẩn để so sánh với các phương pháp khác. Tuy nhiên có 3 BN trên CT Scanner không xác định được u, trong đó 1 BN chúng tôi lấy kích thước u từ kết quả siêu âm, 2 BN còn lại lấy kích thước u dựa vào đánh giá được ghi nhận ở biên bản cách thức phẫu thuật.

Trong nghiên cứu này, có 45/59 BN (76,3%) có u với kích thước < 3cm, có 14/59 BN (23,7%) có u với kích thước  $\geq$  3cm (bảng 3.9). So sánh với một số tác giả trong nước. Theo Trần Văn Thuận (2014), u có kích thước < 3cm chiếm tỷ lệ 70% [117]. Theo Hứa Văn Đức (2015), u có kích thước < 3cm chiếm tỷ lệ 71% [94]. Theo tác giả nước ngoài, Sylvester R.J (2006), u có kích thước < 3cm có 2087/2596 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 80,4% [6]. Như vậy so với các tác giả trong nước và nước ngoài thì tỷ lệ bệnh nhân có u kích thước < 3cm trong nghiên cứu của chúng tôi về cơ bản là tương đương.

Một số tác giả cho rằng có sự liên quan giữa số lượng, hình dáng, kích thước u với giai đoạn, độ mô học của khối u. Những khối u đơn độc, có cuống, kích thước < 3cm thường có giai đoạn, độ mô học thấp hơn những u nhiều khối, không có cuống, kích thước  $\geq$  3cm [112]. Trong nghiên cứu này không thấy sự liên quan giữa số lượng khối u với giai đoạn, độ biệt hóa tế bào khối u (bảng 3.15). Tuy nhiên theo bảng 3.16 cho thấy có sự liên quan giữa kích thước u với

giai đoạn u, độ biệt hóa tế bào khối u. Trong tổng số 45 bệnh nhân có khối u với kích thước < 3 cm, có 27/45 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 60% khối u ở giai đoạn Ta, 18/45 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 40% ở giai đoạn T1. Ở khía cạnh liên quan đến độ biệt hóa tế bào khối u, tỷ lệ bệnh nhân có khối u độ biệt hóa tế bào G1 là 57,8% (26/45 BN) cao hơn tỷ lệ của G2, G3 tương ứng là 22,2% (10/45 BN), 20% (9/45 BN) với  $p < 0,05$ . Điều đó có nghĩa là với những khối u có kích thước lớn thì độ xâm lấn và độ ác tính cao hơn những khối u có kích thước nhỏ.

#### **4.2.1.3. Vị trí khối u.**

Vị trí khối u liên quan tới phẫu thuật, mức độ quan sát dễ hay khó, vị trí dễ thực hiện thao tác cắt u hay không. Với khối u nằm ở vùng đỉnh BQ, vị trí này BQ được che phủ bởi phúc mạc thành nên nếu phẫu thuật có tai biến thủng BQ sẽ thông với ổ bụng, nguy cơ tổn thương ruột có thể xảy ra. Tuy nhiên nếu u ở vị trí thành bên, mặt trước, thành sau BQ nếu có tai biến thủng BQ khi phẫu thuật thì vị trí thủng sẽ nằm ngoài phúc mạc [119]. Khối u ở thành bên khi phẫu thuật dễ gây kích thích thần kinh bị làm cho BN bị giật chân, lưỡi dao cắt nội soi có thể gây thủng BQ [90],[119],[120]. Khối u ở miệng niệu quản thì vấn đề đặt ra là phải chẩn đoán phân biệt u bàng quang hay u thận, niệu quản phát triển xuống. Và khi cắt u phải lưu ý xem có làm tổn thương đến miệng niệu quản đổ vào BQ hay không.

Trong nghiên cứu này, đa số bệnh nhân có u nằm ở thành sau với 27/59 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 42,9%. Có 5/59 bệnh nhân, vị trí u ở cạnh miệng niệu quản, chiếm tỷ lệ 7,9%. Trước phẫu thuật các bệnh nhân này đều được chụp phim cắt lớp vi tính ổ bụng, xác định không có u ở đường bài xuất, và khi phẫu thuật các phẫu thuật viên đều đánh giá nhìn rõ miệng niệu quản bình thường. Có 4/59 bệnh nhân có u nằm rải rác trong bàng quang chiếm tỷ lệ 6,4% (bảng 3.10). Theo Vũ Văn Lại (2007), Mehta N (2015), vị trí u hay gặp nhất là ở thành bên, chiếm tỷ lệ lần lượt là 51,4% và 56,2% [21],[121].

#### **4.2.1.4. Hình dáng khối u.**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 15/59 BN (25,4%) với khối u được ghi nhận có cuống (bảng 3.10). Trong khi đó, theo Nguyễn Diệu Hương (2008), tỷ lệ khối u có cuống là 59,2% [89]. Theo Trần Văn Thuán (2014), tỷ lệ này là 76,7% [117]. Ngay cả khi các nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức ở các thời điểm khác nhau thì tỷ lệ này cũng khác nhau. Theo Vũ Văn Lại (2007), tỷ lệ khối u có cuống là 54,2% [21]. Theo Hoàng Long (2012), u có cuống chiếm tỷ lệ 23,5% [7]. Theo nghiên cứu gần đây nhất của Hứa Văn Đức (2015), u có cuống chiếm tỷ lệ 66,7% [94].

#### **4.2.1.5. Giai đoạn khối u.**

Trong nghiên cứu này có 31/59 BN (52,5%) ở giai đoạn Ta, cao hơn ở giai đoạn T1 là 47,5% (28/59 BN), không có BN nào ở giai đoạn Tis (bảng 3.9).

Theo các nghiên cứu của các tác giả trong nước, chưa thấy nghiên cứu nào có bệnh nhân giai đoạn Tis [4],[7],[21],[89],[91],[94]. Việc chưa phát hiện được bệnh nhân UTBQN ở giai đoạn Tis có thể do các nguyên nhân như: Thứ nhất tỷ lệ giai đoạn Tis không nhiều, theo Sylvester R.J (2006), nghiên cứu trên 2596 BN thì có 43 BN không xác định được có CIS hay không, 113 BN có CIS chiếm tỷ lệ 4,4% [6]. Theo Malmström P-U (2009), nghiên cứu trên 2820 BN, tỷ lệ của CIS là 3,2% [71]. Thứ hai, khi bệnh nhân đến sớm thì chúng ta chưa có đủ phương tiện để phát hiện chẩn đoán, còn khi bệnh nhân đến muộn thì u đã tiến triển thành xâm lấn. Theo Daneshmand S (2018), soi bằng quang bằng ánh sáng huỳnh quang dựa vào porphyrin phát hiện được CIS với tỷ lệ 91%, còn bằng ánh sáng màu trắng thì chỉ phát hiện được với tỷ lệ 76% [122].

Theo Vũ Văn Lại (2007), tỷ lệ BN ở giai đoạn T1 là 62,5% cao hơn tỷ lệ ở giai đoạn Ta, cũng giống như kết quả của Hoàng Long (2012), tỷ lệ BN ở giai đoạn T1 là 70,6% cao hơn tỷ lệ ở giai đoạn Ta [7],[21]. Theo Hứa Văn Đức (2015), thì tỷ lệ ở giai đoạn Ta lại cao hơn, tỷ lệ này là 68,7% [94].

Ở bảng 3.17 cho thấy có sự liên quan giữa hình dáng khối u với giai đoạn khối u. Trong số BN với khối u không cuống có 25/44 BN (56,8%) ở giai đoạn T1 cao hơn tỷ lệ BN ở giai đoạn Ta là 43,2% (19/44 BN). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Theo Amling C.L (2001) cho rằng có sự liên quan giữa giai đoạn của UTBQN với hình dáng khối u. Những khối u đơn độc, có cuống thường có giai đoạn thấp hơn những u không có cuống [112].

#### **4.2.1.6. Độ biệt hóa tế bào khối u.**

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 28/59 BN độ biệt hóa tế bào G1 chiếm tỷ lệ cao nhất là 47,5%, 16/59 BN (27,1%) có độ biệt hóa tế bào G2, 15/59 BN (25,4%) có độ biệt hóa tế bào G3 (bảng 3.9).

So sánh với một số tác giả nước ngoài như Sylvester R.J (2006), nhóm G1 chiếm tỷ lệ 43,2%, G2 chiếm tỷ lệ 43,9%, G3 chiếm tỷ lệ 10,4%, có 2,5% không xác định được độ biệt hóa tế bào [6]. Theo Malmström P-U (2009), tỷ lệ độ biệt hóa tế bào G1, G2, G3 tương ứng là 25,1%, 58,3%, 16,4% [71]. Theo một số tác giả trong nước, Vũ Văn Lại (2007), G1 không có, G2 chiếm tỷ lệ 59,7%, G3 chiếm tỷ lệ 40,3% [21], theo Nguyễn Diệu Hương (2008), tỷ lệ G1, G2, G3 lần lượt là 75,5%, 20,4%, 4,1% [89]. Theo Hoàng Long (2012), G1 không có, G2 chiếm tỷ lệ 40,1%, G3 chiếm tỷ lệ 59,9% [7]. Theo Hứa Văn Đức (2015), tỷ lệ G1, G2, G3 lần lượt là 45,8%, 16%, 38,2% [94].

Như vậy theo các tác giả trong nước tỷ lệ G1, G2, G3 thay đổi theo từng tác giả, tuy nhiên theo tác giả nước ngoài nghiên cứu trên số lượng lớn bệnh nhân, Sylvester R.J (2596 BN), Malmström P-U (2820 BN), thì G1 và G2 chiếm tỷ lệ cao hơn G3 [6],[71].

#### **4.2.2. Phân nhóm nguy cơ.**

Theo Hội nghị khoa Châu Âu (EAU) chia làm 3 nhóm nguy cơ: Nguy cơ thấp, nguy cơ trung bình, nguy cơ cao. Nhóm nguy cơ thấp là nhóm mà khối u phải có đầy đủ các yếu tố như u lần đầu, 1 u, u kích thước  $< 3\text{cm}$ , TaG1 và

không có CIS. Nhóm nguy cơ cao là nhóm mà khối u chỉ cần có một trong các yếu tố như: T1, G3, CIS hoặc khối u TaG1G2 + Nhiều khối u + Tái phát + Kích thước > 3cm [11],[12],[13],[14],[75]. Theo cách phân nhóm này có một vấn đề bất cập đó là với những khối u ở giai đoạn T1 thuộc nhóm nguy cơ cao, nhưng rõ ràng với BN giai đoạn T1 mà nhiều khối u, kích thước u lớn sẽ có nguy cơ tái phát cao hơn những BN giai đoạn T1 với 1 khối u. Để giải quyết vấn đề này EORTC đã đưa ra 6 yếu tố nguy cơ để phân loại và cho điểm tái phát theo bảng 2.4 [6],[13],[14].

Trong nghiên cứu của chúng tôi theo cách phân loại của EAU có 10/59 BN thuộc nhóm nguy cơ thấp chiếm tỷ lệ 16,9%, 12/59 BN (20,4%) thuộc nhóm nguy cơ trung bình, 37/59 BN nhóm nguy cơ cao chiếm tỷ lệ cao nhất là 62,7%. Theo cách phân loại của EORTC, có 10/59 BN ở mức 1 (0 điểm) chiếm tỷ lệ là 16,9%, 23/59 BN ở mức 2 (1 - 4 điểm) chiếm tỷ lệ là 39%, 25/59 BN ở mức 3 (5 - 9 điểm) chiếm tỷ lệ cao nhất là 42,4%, chỉ có 1/59 BN ở mức 4 (10 - 17 điểm) chiếm tỷ lệ thấp nhất là 1,7% (bảng 3.11).

Theo Hứa Văn Đức (2015), BN nguy cơ tái phát ở mức 1 chiếm tỷ lệ là 19%, mức 2 chiếm tỷ lệ cao nhất là 43%, mức 3 chiếm tỷ lệ là 34%, mức 4 chiếm tỷ lệ thấp nhất là 4% [94]. Theo Sylvester R.J (2006), tỷ lệ BN ở mức 1, 2, 3, 4 tương ứng lần lượt là 10,9%, 40,9%, 37,8%, 10,4% [6]. Theo Pillai R (2011), các tỷ lệ này tương ứng lần lượt là 1,8%, 62,4%, 30,3%, 5,5% [123].

### **4.3.Kết quả điều trị ung thư bàng quang nông bằng TUR + doxorubicin.**

#### **4.3.1.Phẫu thuật nội soi cắt u bàng quang qua niệu đạo - TUR.**

##### **4.3.1.1.Một số tiêu chí chung.**

- Phương pháp vô cảm.

BQ được chi phối bởi hệ thần kinh giao cảm, phó giao cảm. Thần kinh chi phối cho BQ là thần kinh chậu liên hệ với đám rối cùng đoạn S2-S3. Chính vì vậy để phẫu thuật nội soi cắt u bàng quang nông thì phương pháp gây tê tùy



sống là đạt yêu cầu về vô cảm. Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả 59/59 bệnh nhân (100%) đều được vô cảm bằng phương pháp gây tê tủy sống, không có trường hợp nào thất bại phải chuyển phương pháp vô cảm. Một số bệnh nhân kích thích có dùng thêm thuốc an thần trong phẫu thuật.

- Nguồn ánh sáng và nguồn năng lượng dùng cắt u bàng quang.

Trong nghiên cứu này dùng nguồn dao điện đơn cực để cắt u, nguồn sáng dùng trong nội soi là ánh sáng trắng. Hiện nay có nhiều nguồn năng lượng khác nhau để cắt u bàng quang như dùng dao lưỡng cực, nguồn Thulium YAG Laser ... Mỗi một nguồn năng lượng có ưu nhược điểm riêng cũng như chi phí khác nhau. Theo Nguyễn Văn Ân (2014) dùng nguồn Thulium YAG Laser cắt u bàng quang nội soi trên 19 BN [93]. Dùng nguồn laser cắt bóc trọn khối u khối BQ có một số ưu điểm như thời gian phẫu thuật, thời gian nằm viện ngắn [44],[45],[46]. Trần Văn Hình (2015) dùng nguồn dao điện lưỡng cực cắt u BQ nội soi trên 52 BN [119]. Dùng nguồn dao điện lưỡng cực cắt u có khả năng cầm máu tốt hơn, tuy nhiên thời gian phẫu thuật, biến chứng trong và sau phẫu thuật không có sự khác biệt với nguồn dao điện đơn cực [42], [43]. Theo Naito S và cs (2016), tỷ lệ tái phát ở thời điểm 12 tháng sau TUR của nhóm BN dùng nguồn ánh sáng trắng và ánh sáng NBI là như nhau. Tuy nhiên phẫu thuật dùng ánh sáng NBI thì tỷ lệ tái phát thấp hơn ở nhóm BN nguy cơ thấp [124].

- Thời gian phẫu thuật.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian phẫu thuật trung bình là  $28,59 \pm 12,65$  (phút), trong đó thời gian mổ ngắn nhất là 15 phút, dài nhất là 86 phút.

So với một số tác giả khác, Nguyễn Văn Ân (2014), thời gian phẫu thuật trung bình  $24,5 \pm 8,9$  (phút) [93], Trần Văn Thuận (2014), thời gian phẫu thuật trung bình  $38 \pm 13,4$  (phút) [117].

Thời gian phẫu thuật phụ thuộc vào nhiều yếu tố, số lượng u nhiều hay ít, phẫu thuật cắt 1 u sẽ nhanh hơn cắt nhiều u, đặc biệt với những bệnh nhân

có số lượng u nhiều phải kiểm tra kỹ toàn bộ bàng quang để tránh bỏ sót u. Kích thước u càng lớn thì thời gian cắt càng lâu, khi cắt u có nguy cơ chảy máu hay không, chảy máu nhiều thì mất thời gian cầm máu. Vị trí u có thuận lợi cắt hay không, phương tiện dụng cụ ra sao. Ngoài ra còn một yếu tố chủ quan liên quan đến thời gian phẫu thuật đó là tùy thuộc vào kỹ năng của phẫu thuật viên. Điều đó cho thấy việc so sánh thời gian phẫu thuật giữa các nghiên cứu khác nhau chỉ mang tính chất tương đối. Hơn nữa trừ những trường hợp phẫu thuật với thời gian quá dài có nguy cơ xảy ra hội chứng hấp thu dịch, còn lại về cơ bản thời gian phẫu thuật không liên quan đến kết quả điều trị. Vấn đề quan trọng của phẫu thuật là phải đảm bảo cắt hết u được đánh giá qua quan sát bằng mắt thường, phẫu thuật an toàn, không xảy ra tai biến.

- Tai biến phẫu thuật.

+ Hội chứng hấp thu dịch: Đây là một trong những tai biến ít xảy ra nhưng nguy hiểm, thường xảy ra đối với những phẫu thuật có thời gian kéo dài. Thời gian phẫu thuật nội soi cắt u bàng quang qua niệu đạo trung bình khoảng 30 phút cho nên bệnh nhân ít có nguy cơ bị hội chứng hấp thu dịch. Thực tế trong nghiên cứu không có bệnh nhân nào xảy ra hội chứng này.

+ Chảy máu trong và sau phẫu thuật: Với những bệnh nhân có khối u kích thước lớn, khi cắt có nguy cơ chảy máu. Các bệnh nhân trong nghiên cứu đều được xử lý cầm máu bằng cắt đốt nội soi, không bệnh nhân nào phải truyền máu hoặc chuyển phẫu thuật mở để cầm máu. Có 5 bệnh nhân bị chảy máu sau phẫu thuật nhưng đều được điều trị nội khoa như bơm rửa bàng quang, truyền rửa bàng quang, dùng thuốc cầm máu. Kết quả các bệnh nhân ổn định tuy nhiên thời gian hậu phẫu kéo dài hơn so với các bệnh nhân diễn biến bình thường khác.

Theo Vũ Văn Lại (2007), có 6,9% biến chứng chảy máu sau phẫu thuật do cầm máu không kỹ và sót u [21]. Theo Trần Văn Thuận (2014), có 3,3% tai biến chảy máu [117]. Trần Văn Hình (2015), không có bệnh nhân nào có tai

biến chảy máu [119]. Theo Hứa Văn Đức (2015), có 1,5% bệnh nhân có tai biến chảy máu trong phẫu thuật phải truyền máu và chuyển phẫu thuật mở để cầm máu. Có 3,1% có biến chứng chảy máu sau phẫu thuật phải truyền máu, trong đó có 2 bệnh nhân phải phẫu thuật lại để cầm máu [94].

+ Thủng bàng quang: Với những khối u to, chân rộng khi cắt u có nguy cơ chảy máu, phẫu trường quan sát không được rõ ràng, trong khi nguyên tắc cắt u phải đến lớp cơ, với một bàng quang được bơm căng dẫn, nếu không kiểm soát tốt có thể có nguy cơ thủng bàng quang. Một nguyên nhân khác hay gặp gây thủng BQ khi phẫu thuật đó là bệnh nhân bị giật chân do kích thích thần kinh bị. Trong nghiên cứu này không có bệnh nhân nào bị tai biến thủng bàng quang.

Theo Collado A và cs (2000), nghiên cứu trên 2821 BN, có 1,3% BN bị tai biến thủng bàng quang. Có sự liên quan giữa các tai biến trong phẫu thuật với kích thước và số lượng u [125]. Theo Nieder A.M và cs (2005), có 3,5% BN bị tai biến thủng bàng quang [126]. Skolarikos A và cộng sự (2005), có 34/3410 BN bị tai biến thủng bàng quang (0,1%), trong đó 4 bệnh nhân được phẫu thuật mở để xử trí lỗ thủng, 30 bệnh nhân được điều trị bảo tồn [127].

Theo nghiên cứu của một số tác giả trong nước, Vũ Văn Lại (2007), không có tai biến thủng bàng quang [21]. Trần Văn Thuán (2014), có 3,3% thủng bàng quang [117]. Trần Văn Hình (2015), có 1/52 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 1,9% bị tai biến thủng bàng quang [119]. Hứa Văn Đức (2015), có 1/131 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 0,8% bị thủng bàng quang [94].

Nhằm hạn chế tai biến thủng bàng quang khi cắt u ở thành bên, bệnh nhân bị giật chân do kích thích dây thần kinh bị, một số tác giả khuyến cáo: tránh để bàng quang quá căng trong quá trình cắt, giảm cường độ dòng điện, sử dụng dao cắt lưỡng cực, phong bế thần kinh cơ [126],[128],[129].

+ Kích thích thần kinh bị: Khi phẫu thuật cắt u bàng quang ở vị trí 2 thành bên có thể kích thích dây thần kinh bị làm cho bệnh nhân bị giật chân lên. Trong

một số trường hợp nếu phẫu thuật viên không đề phòng, không kiểm soát được lưỡi dao cắt có thể gây thủng bàng quang, thậm chí làm tổn thương những mạch máu lớn trong tiểu khung hay các tạng trong phúc mạc.

Trong nghiên cứu này có một số bệnh nhân bị kích thích thần kinh bịt nhưng không gây tai biến thủng bàng quang. Hiện nay có một số nghiên cứu đánh giá dùng nguồn cắt khác nhau như cắt bằng dao lưỡng cực, laser để hạn chế việc kích thích thần kinh bịt trong phẫu thuật. Theo Trần Văn Hình (2015), sử dụng nguồn dao lưỡng cực trong phẫu thuật nội soi cắt u bàng quang qua đường niệu với tổng số 61/86 khối u ở vị trí thành bên, 3/52 BN chiếm tỷ lệ 5,8% bị kích thích thần kinh bịt trong đó có 1 bệnh nhân bị thủng bàng quang, chiếm tỷ lệ 1,9%. Cũng theo tác giả để giảm tai biến này là giảm công suất dao điện, vô cảm tốt và có thể kết hợp với phong bế thần kinh bịt. Tỷ lệ tai biến này khi dùng dao lưỡng cực cũng rất khác nhau, có nghiên cứu không gặp trường hợp nào, có nghiên cứu gặp tỷ lệ khá cao [119]. Theo Nguyễn Văn Ân (2014), cắt 19/25 khối u BQ ở vị trí thành bên bằng laser. Kết quả không có BN nào bị kích thích dây thần kinh bịt [93].

- Thời gian hậu phẫu.

Với một diễn biến hậu phẫu bình thường, không xảy ra biến chứng thì thời gian nằm viện của BN sau TUR tương đối ngắn. Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian nằm viện sau phẫu thuật trung bình là  $3,61 \pm 1,89$  (ngày), ngắn nhất là 1 ngày, dài nhất là 9 ngày. Những bệnh nhân nằm viện sau phẫu thuật dài ngày là do có những yếu tố cần phải nằm điều trị thêm như chảy máu sau phẫu thuật.

Kết quả này cũng tương đương so với một số tác giả trong nước như Vũ Văn Lại (2007), thời gian hậu phẫu là  $3,71 \pm 1,52$  (ngày), Lê Đình Khánh (2012), là  $5,3 \pm 1,8$  (ngày), Hứa Văn Đức (2015), là  $3,02 \pm 1,35$  ngày, Trần Văn Thuấn (2014), là  $4,2 \pm 2,1$  ngày [21],[91],[94],[117].

#### ***4.3.1.2. Vai trò của phẫu thuật nội soi cắt bỏ khối ung thư bàng quang qua đường niệu đạo.***

Phẫu thuật nội soi cắt bỏ khối ung thư bàng quang qua đường niệu đạo là một công cụ chẩn đoán thiết yếu và cũng là biện pháp điều trị hiệu quả bệnh UTBQN. Như đã đề cập ung thư bàng quang tái phát sau khi khối u tiên phát được cắt bỏ có thể do: Chẩn đoán không phát hiện được hết các khối ung thư với bệnh nhân có nhiều khối u, phẫu thuật không loại bỏ hoàn toàn tất cả tổn thương của từng khối ung thư, sau khi cắt bỏ khối ung thư các tế bào ác tính rơi vãi lại cắm rễ và phát triển [8]. Như vậy phẫu thuật đóng vai trò rất quan trọng trong điều trị, phẫu thuật phải đảm bảo cắt hết tổn thương u, không bỏ sót khối u. Tỷ lệ tái phát của UTBQN không chỉ phụ thuộc vào các yếu tố không thay đổi được như 6 yếu tố lâm sàng và giải phẫu bệnh (theo EORTC), mà còn phụ thuộc vào yếu tố có thể thay đổi được đó là vai trò của điều trị. Sự thay đổi được ở đây có nghĩa là phụ thuộc vào TUR, phụ thuộc vào liệu pháp bổ trợ sau TUR. Theo Babjuk M (2009), tổng hợp phân tích của các nghiên cứu, đề cập đến một trong những nguyên nhân tái phát sớm sau TUR đó là phẫu thuật không loại bỏ hết được tổ chức khối u. Với những khối u có kích thước < 1cm có thể cắt cả khối (en bloc), với những khối u kích thước lớn thì có thể cắt từng mảnh nhỏ nhưng phải đảm bảo cắt hết tổ chức u [130]. So sánh giữa 2 kỹ thuật cắt, không có sự khác biệt về thời gian phẫu thuật, tuy nhiên bệnh nhân trong nhóm áp dụng kỹ thuật cắt cả khối có thời gian nằm viện, thời gian truyền rửa bàng quang ngắn hơn, ít biến chứng hơn và đặc biệt tỷ lệ tái phát sau 24 tháng thấp hơn [131],[132],[133]. Trong một nghiên cứu gồm 2410 bệnh nhân từ 3 thử nghiệm lâm sàng của EORTC chỉ ra rằng tần suất tái phát trong 3 tháng đầu sau TUR thay đổi từ 0 - 46%. Tỷ lệ này không chỉ phụ thuộc vào đặc điểm lâm sàng của khối u mà còn phụ thuộc vào kinh nghiệm của phẫu thuật viên [130],[134]. Để liệu pháp bổ trợ sau phẫu thuật có hiệu quả thì phẫu thuật phải đảm bảo lấy hết u. Chính vì vậy Hội niệu khoa Châu Âu (EAU) khuyến cáo

nên tiến hành TUR lần 2 vào thời điểm 2 - 6 tuần sau lần 1 với các trường hợp khối u T1, độ biệt hóa cao và những trường hợp không thấy tổ chức cơ trên mảnh sinh thiết khi phẫu thuật lần 1 [11],[12],[13],[14],[130]. Đây là lý do khi Van der Heijden A.G và cs (2009), phân tích các yếu tố lâm sàng, giải phẫu bệnh có giá trị tiên lượng về tái phát u bàng quang nông nhưng lại đưa ra kết luận rằng, kết quả soi bàng quang ở thời điểm 3 tháng có giá trị rất quan trọng trong việc tiên lượng tái phát sau phẫu thuật [8].

Trong tổng số 15 bệnh nhân có tiền sử u tái phát của nghiên cứu này, có 1 bệnh nhân bị tái phát ở thời điểm 3 tháng sau phẫu thuật lần 1, kết quả ghi nhận ở lần phẫu thuật này là còn tổ chức u ở vị trí u ban đầu. Về kết quả điều trị, trong 10 bệnh nhân tái phát không có bệnh nhân nào tái phát ở thời điểm 3 tháng sau phẫu thuật, có 1 bệnh nhân tái phát ở thời điểm sau phẫu thuật 6 tháng. Bệnh nhân này thuộc nhóm có nguy cơ cao, T1G2, số lượng u nhiều và kích thước u lớn. Về vị trí tái phát u so với vị trí u ban đầu, có 3/10 bệnh nhân tái phát nhưng phẫu thuật lại tại cơ sở y tế khác nên chúng tôi không đánh giá so sánh được vị trí tái phát. Trong 7/10 bệnh nhân tái phát phẫu thuật lần 2 tại Khoa Phẫu thuật Tiết niệu Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức, có 3 bệnh nhân có số lượng u nhiều nên cũng khó đánh giá nhận định được, còn lại 4 bệnh nhân thì có 2 bệnh nhân u tái phát ở vị trí khác, 2 bệnh nhân đánh giá không chắc chắn. Vấn đề theo dõi đánh giá so sánh vị trí u tái phát so với vị trí u ban đầu rất quan trọng, tuy nhiên để làm được điều này không đơn giản. Việc bệnh nhân đến khám và điều trị ở cơ sở y tế khác là vấn đề hoàn toàn có thể xảy ra. Theo Babjuk M (2009), trong một bài phân tích về TUR, một vấn đề được tranh luận nhiều đó là cắt tổ chức u nhìn thấy được một cách rộng rãi và nguy cơ còn sót u. Tỷ lệ phát hiện còn sót u ở lần phẫu thuật lại thay đổi từ 33% đến 76%, nguy cơ này tăng lên trong trường hợp nhiều u, độ ác tính, độ xâm lấn cao. Trong 4 nghiên cứu đánh giá các khối u ở giai đoạn Ta, T1, khối u vẫn tồn tại với tỷ lệ

tương ứng là 39%, 72%, 33%, 27% với Ta, 33%, 78%, 53%, 37% với T1. Với hơn 80% là phần còn lại của u được phát hiện ở vị trí u ban đầu [130]. Theo Grimm M-O (2003), đánh giá phẫu thuật lần 2 ghi nhận rằng có 33% trường hợp có u trong tổng số 124 trường hợp. Trong đó có tới 81% là u tái phát ở vị trí ban đầu [135]. Ở một nghiên cứu khác theo Kolozsy Z (1991), cắt sâu xuống thành bàng quang và rộng ra xung quang có thể phát hiện 13% của khối u ở giai đoạn Ta, 35% của khối u ở giai đoạn T1 [136].

Mặt khác theo bảng 2.4 xét về trọng lượng cho điểm của các yếu tố theo EORTC với số lượng 1 u (0 điểm), 2-7 u (3 điểm),  $\geq 8$  u (6 điểm). Yếu tố kích thước u,  $u < 3\text{cm}$  (0 điểm),  $\geq 3\text{cm}$  (3 điểm), trong khi đó người ta vẫn cho rằng giai đoạn T1G3 tỷ lệ tái phát cao nhưng với T1 (1 điểm), G3 (2 điểm) thì rõ ràng số lượng và kích thước khối u có số điểm cao hơn. Điều đó cho thấy vai trò của loại trừ hết khối u là tiêu chí quan trọng, khẳng định vai trò của TUR trong giảm tỷ lệ tái phát. Bảng 3.26 và bảng 3.28 cho thấy mối liên quan giữa kích thước u, giai đoạn u với tỷ lệ tái phát càng cho thấy yếu tố loại bỏ hết tổ chức u trong phẫu thuật là rất quan trọng. Hơn nữa với những khối u có cuống, phẫu thuật xác định danh giới, loại bỏ tổn thương dễ hơn, điều này phù hợp với kết quả của bảng 3.27 đó là tỷ lệ tái phát ở những khối u có cuống là 6,7%, thấp hơn ở những khối u không cuống là 20,5%.

Trong nghiên cứu này, đánh giá kết quả sớm sau phẫu thuật theo tiêu chí đánh giá của Nguyễn Kỳ (1993), có 54/59 bệnh nhân đạt kết quả tốt, chiếm tỷ lệ 91,5 % (bảng 3.18). Có 5 bệnh nhân sau mổ bị chảy máu mức độ nhẹ, chỉ cần điều trị nội khoa. Trong quá trình phẫu thuật, phẫu thuật viên đánh giá đảm bảo loại bỏ hết tổn thương u nên không trường hợp nào chủ động tiến hành phẫu thuật lần 2 cắt u. Theo Nguyễn Văn Ân và cs (2014), đánh giá theo tiêu chí này thì tỷ lệ bệnh nhân đạt kết quả tốt là 90,9%, khá là 9,1%, không có kết quả xấu [93]. Theo Nguyễn Kỳ (1993), kết quả tốt là 78,23%, khá là 16,65%,

xấu là 5,12% [102]. Điều này cho thấy hiện nay kỹ thuật mổ nội soi cắt u tốt hơn nhiều do phương tiện cơ sở vật chất tốt hơn. Theo Babjuk M (2009), để nâng cao hiệu quả TUR cần phối hợp của các yếu tố: Đào tạo kỹ năng phẫu thuật viên niệu khoa, trang thiết bị hiện đại như ống soi, hệ thống hình ảnh. Tiêu chuẩn TUR được coi là thành công khi phẫu thuật không bỏ sót tổn thương (tỷ lệ tái phát sớm thấp), đánh giá chính xác giai đoạn của khối u và không có tai biến [130].

#### **4.3.2.Hóa trị liệu doxorubicin.**

Hiện nay phác đồ dùng hóa trị liệu sau TUR trong điều trị UTBQN đôi khi còn chưa thống nhất. Việc lựa chọn loại hóa trị liệu nào phụ thuộc vào nhiều yếu tố chủ quan cũng như khách quan, phụ thuộc vào bản chất, nguy cơ tái phát của khối u, thậm chí tùy thuộc vào quan điểm của thầy thuốc, sự có sẵn của thuốc trên thị trường, giá thành của thuốc, chế độ bảo hiểm y tế ... Ngay trong phác đồ hướng dẫn điều trị của Hội niệu khoa Châu Âu (EAU) chỉ đưa ra khuyến cáo dùng hóa trị liệu chứ không đưa ra phác đồ cụ thể: "*the optimal schedule is not known*" [13],[14]. Thời điểm dùng khi nào? Dùng một liều duy nhất là đủ hay cần duy trì?

##### **4.3.2.1.Thời điểm dùng hóa trị liệu.**

Thời điểm dùng hóa trị liệu sau phẫu thuật nội soi cắt u bàng quang qua đường niệu đạo về cơ bản có 2 quan điểm đó là dùng trong vòng 24 giờ đầu ngay sau phẫu thuật hoặc dùng sau phẫu thuật từ 1-2 tuần. EAU khuyến cáo rằng nên dùng hóa trị liệu ngay sau khi phẫu thuật nội soi cắt u, trừ những trường hợp nghi ngờ hoặc thủng bàng quang khi phẫu thuật [11],[12],[13],[14],[75]. Theo Sylvester R.J (2004), dùng một liều hóa trị liệu duy nhất ngay sau phẫu thuật nội soi cắt u giảm tỷ lệ tái phát 39% đối với BN có 1 khối u. Tuy nhiên đối với BN có nhiều khối u hoặc BN có nguy cơ tái phát cao thì dùng một liều duy nhất sau phẫu thuật nội soi cắt u là chưa đủ [137].



Theo Gudjónsson S (2009), dùng hóa trị liệu ngay sau TUR có thể giảm 50% tỷ lệ tái phát ở nhóm nguy cơ thấp. Đó là những bệnh nhân có khối u lần đầu, số lượng 1 khối u, và mức điểm tái phát theo EORTC < 3 điểm [138],[139]. Theo Sylvester R.J (2016), dùng hóa trị liệu một liều duy nhất ngay sau TUR không hiệu quả đối với những bệnh nhân có tiền sử tái phát > 1 lần/năm hoặc những bệnh nhân có mức điểm tái phát theo EORTC  $\geq 5$  điểm [72].

Theo Rolevich A.I và cs (2017), dùng doxorubicin một liều duy nhất ngay sau TUR không có hiệu quả trong việc làm giảm tỷ lệ tái phát và xâm lấn [85]. Theo Hendricksen K và cs (2008), nghiên cứu trên 731 bệnh nhân dùng epirubicin liều 50mg, chia làm 3 nhóm: nhóm 1 dùng 1 tuần/lần x 4 tuần sau đó dùng 1 tháng/lần x 5 tháng. Nhóm 2 dùng như nhóm 1 nhưng thêm 1 liều < 48h sau TUR. Nhóm 3 dùng như nhóm 1 nhưng thêm 1 liều vào tháng thứ 9 và tháng thứ 12. Kết quả cho thấy hiệu quả điều trị của 3 nhóm không có sự khác biệt về tỷ lệ tái phát [86]. Theo El-Ghobashy S và cs (2007), ở thời điểm 12 tháng sau phẫu thuật tỷ lệ tái phát ở nhóm TUR đơn thuần cao hơn nhóm dùng 1 liều duy nhất mitomycinC. Tuy nhiên sau 24 tháng theo dõi thì tỷ lệ tái phát giữa 2 nhóm không có sự khác biệt [140]. Theo Messing A.M và cs (2018), dùng ngay sau phẫu thuật gemcitabine có hiệu quả giảm tái phát với những bệnh nhân có nguy cơ thấp [141]. Theo Bosschieter J và cs (2018), không có sự khác biệt về hiệu quả giảm thời gian tái phát của mitomycin C dùng ngay trong vòng 24 giờ đầu sau phẫu thuật và dùng sau 1 ngày sau phẫu thuật [104].

Quan điểm của một số Hiệp hội quốc tế về dùng hóa trị liệu ngay sau TUR như sau: Theo Hội nghị khoa Châu Âu (EAU) khuyến cáo áp dụng với bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ thấp và trung bình. Theo Hiệp hội niệu khoa Canada (CUA) nên dùng với tất cả bệnh nhân UTBQN. Theo Hiệp hội niệu khoa Hoa Kỳ (AUA) áp dụng với bệnh nhân TaG1, kích thước u nhỏ. Theo mạng lưới ung thư quốc gia Hoa Kỳ (NCCN) áp dụng với bệnh nhân TaG1.

Theo Viện sức khỏe và chăm sóc chất lượng cao quốc gia Anh Quốc (NICE) chỉ định dùng mitomycin C với tất cả bệnh nhân UTBQN [142].

Như vậy mặc dù nhiều quan điểm và nhiều nghiên cứu đã tiến hành nhưng về cơ bản dùng hóa trị liệu ngay sau TUR có hiệu quả đối với những khối u có nguy cơ thấp, và việc dùng liệu duy trì hóa trị liệu là cần thiết để giảm nguy cơ tái phát của bệnh nhân. Tuy nhiên việc dùng liệu duy trì thì chi phí điều trị sẽ cao hơn, bệnh nhân phải tuân thủ đúng phác đồ thì mới hiệu quả.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời điểm bắt đầu dùng liệu đầu tiên là từ 10-14 ngày sau phẫu thuật nội soi cắt u BQ qua đường niệu đạo. Bệnh nhân sau khi được phẫu thuật nội soi cắt u, điều trị hậu phẫu ổn định, bệnh nhân ra viện, hẹn tái khám. Những bệnh nhân có kết quả giải phẫu bệnh xác định là u không xâm lấn cơ được tư vấn phác đồ hóa trị liệu điều trị sau phẫu thuật. Ở nước ta vấn đề dùng hóa trị liệu ngay sau TUR cũng có nhiều quan điểm, ở thời điểm này chưa có kết quả giải phẫu bệnh nên chưa xác định được giai đoạn bệnh cũng như liên quan đến chế độ chi trả của bảo hiểm y tế. Mặt khác các tác giả cho rằng, tác dụng phụ gây độc hại tại chỗ của liệu pháp nội bàng quang cũng hay xảy ra, và thường biểu hiện bởi các triệu chứng tiểu tiện bị kích thích hoặc tiểu máu. Trì hoãn khởi động liệu pháp hóa chất nội bàng quang một thời gian 10 ngày, hoặc nhiều hơn, sau phẫu thuật nội soi cắt khối u qua đường niệu đạo sẽ cho phép vùng biểu mô tiết niệu bị cắt đốt có đủ thời gian để liền lại, và do đó có thể giảm bớt các tác dụng không mong muốn toàn thân và tại chỗ. Một nghiên cứu về động học của doxorubicin sau khi bơm tại chỗ bàng quang cho thấy: Sau khi bơm doxorubicin vào bàng quang, phát hiện được từ 0,2ng/ml đến 4,5 ng/ml lưu hành trong máu. Tuy nhiên điều này chỉ thấy được sau lần bơm thứ nhất và thứ hai, đến lần bơm thứ 4 thì không thấy doxorubicin có trong máu người bệnh. Do vậy bơm muộn, khi mà sẹo cắt u đã liền sẽ đảm bảo an toàn hơn cho bệnh nhân [143].

#### ***4.3.2.2. Phác đồ dùng hóa trị liệu.***

Phác đồ dùng hóa trị liệu cụ thể như thế nào và trong thời gian bao lâu cũng là một trong những vấn đề còn chưa rõ ràng. Hiện tại có nhiều phác đồ áp dụng thực tế khác nhau ở Việt nam cũng như trên thế giới với doxorubicin.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành bơm doxorubicin vào thời điểm 10-14 ngày sau TUR, cũng giống với một số tác giả khác như Kurth K và cs (1997), bơm vào thời điểm 3-14 ngày sau TUR [57], Huang J-S và cs (2003), Chen C.W và cs (2005), bơm vào thời điểm 14 ngày sau TUR [58],[84].

Về liều lượng dùng là 50mg doxorubicin pha vừa đủ với 50ml nước muối sinh lý trong một lần bơm, liều dùng này cũng giống như đa số các tác giả trong và ngoài nước [57],[58],[84],[91],[105]. Theo Huang J-S (2003), Fukuokaya W (2019) dùng với liều 30mg cho một lần bơm [58],[118].

Về điều trị duy trì, chúng tôi duy trì 1 tuần bơm 1 lần trong thời gian là 8 tuần liên tiếp. Một số tác giả sau khi bơm thuốc xong đợt đầu tiên (4 lần), tiếp tục bơm duy trì 1 tháng bơm 1 lần đến đủ tổng thời gian là 1 năm [57],[58],[59]. Gần đây nhất, Soria F (2020), áp dụng bơm 1 đợt 6 tuần liên tiếp sau TUR với tất cả các hóa trị liệu: doxorubicin, mitomycin C, epirubicin nhưng với liều lượng khác nhau lần lượt tương ứng là 50mg, 40mg và 80mg [105], Fukuokaya W (2019), chỉ bơm 1 liều duy nhất sau TUR [118].

Bảng 4.1. Phác đồ dùng doxorubicin của một số nghiên cứu.

Các tác giả	Thời điểm bắt đầu dùng sau TUR	Liều lượng	Liệu trình
Kurth K (1997) [57]	3 - 14 ngày	50 mg	1 tuần/lần x 4 tuần, 1 tháng/lần x 11 tháng
Huang J-S (2003) [58]	14 ngày	30 mg	1 tuần/lần x 4 tuần, 1 tháng/lần x 11 tháng
Chen C.W (2005) [84]	14 ngày	50 mg	1 tuần/lần x 4 tuần, 1 tháng/lần x 5 tháng, 3 tháng/lần x 6 tháng.
Al-Gallab M.I (2009) [59]	7 ngày	50 mg	1 tuần/lần x 4 tuần, 1 tháng/lần x 11 tháng
Lê Đình Khánh (2012) [91]	6-24 giờ	50 mg	1 liều duy nhất
Fukuokaya W (2019) [118]	24 giờ đầu	30 mg	1 liều duy nhất
Soria F (2020) [105]	-	50 mg	1 tuần/lần x 6 tuần
<i>Nghiên cứu này (2019)</i>	10-14 ngày	50 mg	1 tuần/lần x 8 tuần

#### 4.3.3. Kết quả lâu dài.

Tái phát là một trong những đặc điểm đặc trưng của ung thư bàng quang nông. Vậy liệu pháp hỗ trợ sau phẫu thuật nội soi cắt u bàng quang có tác dụng làm giảm nguy cơ tái phát và xâm lấn hay không? Hiệu quả lâu dài ra sao vì hầu hết các nghiên cứu đều cho kết quả giảm tỷ lệ tái phát sau 1 năm theo dõi, nhưng khi theo dõi với thời gian dài hơn, sau 5 năm, 10 năm, thậm chí lâu hơn thì tỷ lệ tái phát thay đổi. Hiệu quả điều trị thể hiện ở giảm tỷ lệ tái phát, kéo dài thời gian tái phát, giảm số lần tái phát.

Tổng số có 59 bệnh nhân ung thư bàng quang nông điều trị bằng phẫu thuật nội soi cắt u qua đường niệu đạo kết hợp với bơm doxorubicin vào bàng

quang sau phẫu thuật. Thời điểm bắt đầu nghiên cứu là ngày 16 tháng 03 năm 2016 và kết thúc theo dõi là ngày 16 tháng 10 năm 2019. Thời gian nằm viện sau phẫu thuật của các bệnh nhân khác nhau, nên chúng tôi lấy ngày phẫu thuật là mốc để làm cơ sở tính thời gian theo dõi, thời gian tái phát của bệnh nhân [118]. Làm tròn số theo đơn vị tháng, với những bệnh nhân theo dõi qua ngày thứ 15 thì được tính là 1 tháng. Thời gian theo dõi trung bình là  $33,5 \pm 9,48$  tháng, thời gian theo dõi ngắn nhất là 06 tháng, dài nhất là 43 tháng.

#### ***4.3.3.1. Tỷ lệ tái phát.***

Trong tổng số 59 bệnh nhân nghiên cứu, tính đến thời điểm kết thúc theo dõi có 10 bệnh nhân bị tái phát, chiếm tỷ lệ 16,9%. Theo bảng 3.28, trong số 10 bệnh nhân tái phát thì 8/10 bệnh nhân ở giai đoạn T1, có 2 bệnh nhân ở giai đoạn Ta. Trong số 8 bệnh nhân tái phát ở giai đoạn T1 thì 6 bệnh nhân có độ biệt hóa tế bào G2 hoặc G3 (biểu đồ 3.3). Trong khi đó tỷ lệ tái phát của bệnh nhân phẫu thuật nội soi cắt u bàng quang đơn thuần theo Vũ Văn Lại (2007), Hứa Văn Đức (2015) lần lượt là 48,94% và 33,33% [21],[94]. Trong phác đồ hướng dẫn điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật nội soi cắt u bàng quang qua đường niệu đạo của Babjuk M thì tất cả các bệnh nhân sau phẫu thuật nội soi đều nên dùng liệu pháp hỗ trợ [11],[12],[13],[14].

Một số nghiên cứu về doxorubicin đều có hiệu quả làm giảm tỷ lệ tái phát. Theo Kurth K (1997), tỷ lệ tái phát sau 3 năm là 52% [57]. Theo Cheng C.W (2005), tỷ lệ tái phát là 37% sau 17 năm theo dõi [84]. Theo Al-Gallab M.I (2009), tỷ lệ tái phát là 23,5% với thời gian theo dõi 36 tháng [59], Theo một nghiên cứu gần đây Fukuokaya W (2019), cho thấy dùng doxorubicin sau phẫu thuật nội soi cắt u qua đường niệu đạo giảm tỷ lệ tái phát 32% so với TUR đơn thuần [118]. Ở nước ta, theo Lê Đình Khánh (2012), dùng 1 liều duy nhất doxorubicin sau TUR, tỷ lệ tái phát là 6,1% với thời gian theo dõi 15 tháng [91].

So sánh với một số nghiên cứu khác về hiệu quả của mitomycin C sau TUR. Theo Trần Lê Linh Phương (2011), tỷ lệ tái phát là 15,73% sau 12 tháng, 24,72% sau 24 tháng [90]. Theo Hứa Văn Đức (2015), tỷ lệ tái phát là 20,98% sau 2 năm [94]. Theo Bosschieter J (2018), với bệnh nhân nguy cơ trung bình, tỷ lệ tái phát sau 3 năm của nhóm dùng liệu duy nhất mitomycin C sau TUR là 20%, của nhóm dùng duy trì mitomycin C sau TUR 2 tuần là 32% [144].

Theo Ding X.L (2018), tỷ lệ tái phát sau 5 năm của bệnh nhân có mức 0 điểm theo EORTC, dùng pirarubicin ngay sau TUR và 10 ngày sau TUR lần lượt là 14%, 31% [145].

Nghiên cứu dùng epirubicin sau TUR, theo Hendricksen K (2008), tỷ lệ tái phát sau 5 năm là 44,4% [86].

So sánh với nghiên cứu hiệu quả của BCG sau phẫu thuật nội soi cắt u qua đường niệu đạo, theo Vũ Văn Lại (2007), tỷ lệ tái phát là 15,3% với thời gian theo dõi tối đa là 48 tháng [21]. Theo Nguyễn Diệu Hương (2008), tỷ lệ tái phát sau 2 năm là 16,3% [89].

Với cùng một nghiên cứu thì tỷ lệ tái phát thay đổi theo thời gian. Theo Bosschieter J (2018), với bệnh nhân thuộc nguy cơ thấp, tỷ lệ tái phát sau 5 năm của nhóm 1 (dùng liệu duy nhất mitomycin C ngay sau TUR) là 43%, nhóm 2 (dùng duy trì mitomycin C sau TUR 2 tuần) là 46%. Với bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ trung bình, tỷ lệ tái phát sau 3 năm của nhóm 1, nhóm 2 tương ứng là 20% và 32%. Với bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao, tỷ lệ tái phát sau 3 năm của nhóm 1, nhóm 2 tương ứng là 28% và 35% [144]. Theo kết quả này thể hiện 2 vấn đề, một là với cùng thời gian theo dõi là 3 năm, thì tỷ lệ tái phát của nhóm nguy cơ cao cao hơn của nhóm nguy cơ trung bình cho dù điều trị bằng phác đồ gì. Hai là, mặc dù với cùng một phác đồ điều trị thì với thời gian theo dõi dài hơn (5 năm), nhóm nguy cơ thấp vẫn có tỷ lệ tái phát cao hơn nhóm nguy cơ trung bình và nhóm nguy cơ cao.

Trong nghiên cứu này, ở bảng 3.21, tỷ lệ tái phát ở thời điểm sau phẫu thuật 12 tháng là 3,4%, ở thời điểm sau phẫu thuật 36 tháng là 16,9%. Theo Van der Heijden A.G và cs (2009), tỷ lệ tái phát sau một năm thấp nhất là 15% nhưng sau 5 năm tỷ lệ này tăng lên đến từ 31% đến 78%. Tỷ lệ tái phát của ung thư bàng quang nông sau hóa trị liệu nội bàng quang mặc dù có giảm thiểu trong ngắn hạn, nhưng trong dài hạn thì hiệu quả làm giảm tái phát chỉ còn dưới 10% [8].

Bảng 4.2. So sánh tỷ lệ tái phát của một số tác giả.

Tác giả	Hóa trị liệu	Thời gian theo dõi	Số lượng BN	Tỷ lệ tái phát
Kurth K (1997) [57]	Doxorubicin	5 năm	443	52%
Cheng C.W (2005) [84]	Doxorubicin	17 năm	82	37%
Al-Gallab M.I (2009) [59]	Doxorubicin	36 tháng	85	23,5%
Lê Đình Khánh (2012) [91]	Doxorubicin	15 tháng	33	6,1%
Trần Lê Linh Phương (2011) [90]	Mitomycin C	24 tháng	89	24,72%
Hoàng Long (2012) [7]	Mitomycin C	60 tháng	187	8,02%
Hứa Văn Đức (2015) [94]	Mitomycin C	24 tháng	81	20,98%
Bosschieter J (2018) [144]	Mitomycin C	5 năm	2243	43% và 46%
Ding X.L (2018) [145]	Pirarubicin C	5 năm	484	14% và 31%
Hendricksen K (2008) [86]	Epirubicin	5 năm	731	44,4%
Vũ Văn Lại (2007) [21]	BCG	48 tháng	72	15,3%
<b>Nghiên cứu này (2019)</b>	<b>Doxorubicin</b>	<b>43 tháng</b>	<b>59</b>	<b>16,95%</b>

Theo bảng này, tỷ lệ tái phát thay đổi theo các nghiên cứu khác nhau, tỷ lệ này phụ thuộc vào nhiều yếu tố, liệu pháp hỗ trợ, đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu, thời gian theo dõi ... Chính vì vậy, chúng tôi tổng hợp số liệu tái phát ở bảng trên để có cái nhìn khái quát về tỷ lệ tái phát của một số nghiên cứu.

#### ***4.3.3.2.Số lần tái phát và tần số tái phát.***

Trong tổng số 10 bệnh nhân bị tái phát, có 7 bệnh nhân bị tái phát 1 lần, có 3 bệnh nhân bị tái phát 2 lần, không có bệnh nhân nào tái phát 3 lần. Trong 3 bệnh nhân bị tái phát lần 2, thời gian tái phát lần lượt là 12 tháng, 15 tháng, 16 tháng. So với kết quả của Vũ Văn Lại (2007), trong tổng số 11 bệnh nhân bị tái phát chỉ có 1 bệnh nhân bị tái phát 2 lần, còn lại 10 bệnh nhân chỉ bị tái phát 1 lần [21]. Như vậy nghiên cứu của chúng tôi số lần tái phát cao hơn. Những bệnh nhân ung thư bàng quang có tiền sử bị tái phát trước đó thì nguy cơ tái phát sau điều trị ở các lần tiếp theo cao hơn.

Tần số tái phát chính là tổng số lần tái phát chia cho thời gian theo dõi trung bình. Trong nghiên cứu này, tần số tái phát là 0,39. Theo nghiên cứu của Kurth K (1997), thì tần số tái phát của nhóm dùng doxorubicin là 0,3, trong khi đó tần số tái phát của nhóm chứng TUR đơn thuần là 0,68 [57].

#### ***4.3.3.3.Thời gian tái phát.***

Với những bệnh nhân ung thư bàng quang nông sau TUR thì vấn đề đặt ra là có bị tái phát không? và sau bao lâu thì tái phát. Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian tái phát trung bình là  $18,5 \pm 8,49$  tháng, bệnh nhân bị tái phát sớm nhất là 6 tháng, dài nhất là 36 tháng. So sánh kết quả này với nhóm không dùng liệu pháp hỗ trợ sau TUR trong nghiên cứu của Vũ Văn Lại (2007) có tới 73,9% bệnh nhân tái phát trước 12 tháng, còn ở nghiên cứu của Hứa Văn Đức (2015) thì tỷ lệ tái phát trước 12 tháng là 100%. Điều này cho thấy rõ ràng liệu pháp hỗ trợ sau TUR có hiệu quả trong việc kéo dài thời gian tái phát của bệnh nhân [21],[94].

So sánh với một số tác giả nước ngoài dùng doxorubicin sau TUR. Theo Chen C.W (2005), thời gian tái phát trung bình của nhóm dùng doxorubicin là 13 tháng, của nhóm TUR đơn thuần là 8 tháng [84]. Theo Fukuokaya W (2019), thời gian tái phát trung bình là 18,7 tháng [118].



Theo Sylvester R.J (2006), nghiên cứu trên 2596 bệnh nhân ung thư bàng quang nông, sau phẫu thuật nội soi cắt u qua đường niệu đạo được dùng các phác đồ trị liệu khác nhau, thời gian theo dõi là 14,8 năm. Kết quả thời gian tái phát trung bình là 2,7 năm [6].

Thời gian tái phát của các nhóm giai đoạn u, độ biệt hóa tế bào u được thể hiện ở bảng 3.30 và biểu đồ 3.5. Mặc dù số liệu chưa đủ lớn nhưng qua biểu đồ 3.5 cho thấy tái phát ở thời điểm trước 18 tháng sau khi phẫu thuật, trong tổng số 13 lần tái phát, có đến 7/13 lần bệnh nhân T1G3, 1/13 lần bệnh nhân T1G2 tái phát. Thời điểm tái phát sớm nhất là 6 tháng sau phẫu thuật có 1 bệnh nhân, bệnh nhân này có nguy cơ cao, mặc dù giai đoạn, độ biệt hóa u là T1G2 nhưng bệnh nhân có 8 khối u, kích thước 35 mm, không có tiền sử tái phát trước đó, điểm theo Tổ chức nghiên cứu và điều trị ung thư Châu Âu là 11 điểm thuộc mức 4.

Ở thời điểm tái phát từ 6-12 tháng sau phẫu thuật đều xảy ra trên 1 bệnh nhân T1G3, lần 1 tái phát sau 12 tháng, lần 2 tái phát sau 10 tháng. Ở thời điểm tái phát từ 24-30 tháng sau phẫu thuật có 1 bệnh nhân TaG2 (tái phát ở thời điểm 25 tháng), có mức điểm theo EORTC là 4 điểm thuộc mức 2. Ở thời điểm tái phát từ 30-36 tháng sau phẫu thuật có 1 bệnh nhân TaG3 (tái phát ở thời điểm 36 tháng), có mức điểm theo EORTC là 5 điểm, cao điểm hơn bệnh nhân tái phát ở thời điểm 25 tháng nhưng thời gian tái phát lại dài hơn.

Như đã đề cập, những bệnh nhân có thời gian tái phát sớm ở thời điểm trước 3 tháng sau phẫu thuật, thì ngoài nguyên nhân do đặc điểm của khối u thì điều mà người ta nghĩ nhiều đến đó là yếu tố kỹ thuật trong phẫu thuật, tức là phẫu thuật không lấy hết được tổn thương ung thư [130]. Hoặc phẫu thuật đã bỏ sót u trong trường hợp bệnh nhân có nhiều hơn 1 khối u. Trong nghiên cứu này của chúng tôi không có bệnh nhân nào tái phát ở thời điểm trước 3 tháng sau phẫu thuật.

#### **4.3.3.4. Tỷ lệ và thời gian sống không có u.**

Thời gian sống không có u là thời gian tính từ thời điểm phẫu thuật đến khi xuất hiện lần tái phát đầu tiên. Trong nghiên cứu này, thời gian sống không có u trung bình là  $34,47 \pm 8,62$  tháng. So sánh với một số nghiên cứu dùng doxorubicin, theo Huang J-S (2003), thời gian sống không có u trung bình doxorubicin là 22 tháng [58]. Theo Cheng C.W (2005), thời gian sống không có u trung bình dài tới 190 tháng [84].

Theo Sylvester R.J (2006), thời gian sống không có u trung bình là 2,7 năm [6]. Theo Vũ Văn Lại (2007), thời gian sống không có u trung bình của nhóm BCG sau TUR là 25,889 tháng, của nhóm TUR đơn thuần là 16,84 tháng [21].

Theo bảng 3.22, tỷ lệ sống không có u ở thời điểm 12 tháng, 24 tháng, 36 tháng tương ứng là 96,6%, 86,4%, 83,1%. Tỷ lệ sống không có u giảm theo thời gian, có nghĩa là theo thời gian thì tỷ lệ bệnh nhân tái phát tăng lên. Theo Vũ Văn Lại (2007), tỷ lệ sống không có u ở thời điểm 27,9 tháng là 84,7% đối với nhóm dùng BCG sau phẫu thuật nội soi cắt u qua đường niệu đạo, còn ở nhóm TUR đơn thuần thì tỷ lệ sống không có u chỉ còn 51,1% ở thời điểm 26,4 tháng sau phẫu thuật [21].

So sánh với kết quả nghiên cứu của một số tác giả nước ngoài. Theo Kurth K và cs (1997), tỷ lệ sống không có u ở thời điểm 3 năm sau phẫu thuật nội soi cắt u qua đường niệu đạo của nhóm dùng doxorubicin, nhóm dùng ethoglucid, nhóm TUR đơn thuần lần lượt là 48%, 56%, 29% [57]. Theo Cheng C.W và cs (2005), tỷ lệ sống không có u ở thời điểm 10 năm sau phẫu thuật nội soi cắt u qua đường niệu đạo của nhóm dùng doxorubicin là 67% [84]. Theo một nghiên cứu gần đây nhất, Soria F (2020) và cs, tỷ lệ sống không có u ở thời điểm 2 năm, 5 năm sau phẫu thuật nội soi cắt u qua đường niệu đạo lần lượt là 54% và 44% [105].

#### ***4.3.3.5. Hiệu quả giảm xâm lấn của hóa trị liệu.***

Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 1/10 bệnh nhân tái phát bị xâm lấn cơ, bệnh nhân này phải cắt bàng quang bán phần. Vì vậy trong phạm vi nghiên cứu này chúng tôi không phân tích ở khía cạnh nguy cơ xâm lấn.

Theo Fukuokaya W (2019), doxorubicin không có hiệu quả làm giảm thời gian tiến triển sau TUR của bệnh UTBQN [118].

Cho đến hiện nay, liệu pháp bổ trợ sau TUR có tác dụng ngăn ngừa UTBQN tiến triển hay không vẫn còn là vấn đề đang tranh luận, ngay cả đối với BCG. Theo Van der Heijden A.G (2009), liệu pháp hoá chất không ngăn ngừa được bệnh ung thư bàng quang tiến triển. Tuy nhiên có một điều may mắn là UTBQN có đặc điểm là hay bị tái phát sau TUR nhưng lại hiếm khi tiến triển [8]. Theo Soria F (2020), tỷ lệ sống không tái phát sau 5 năm là 44%, trong khi cùng thời điểm này thì tỷ lệ sống không tiến triển là 87,5%. Thời gian tái phát trung bình là 22 tháng, thời gian tiến triển trung bình là 71 tháng [105]. Theo Malmström P-U (2009), không có sự khác biệt giữa hai nhóm điều trị bằng mitomycin C và BCG đối với hiệu quả phòng chống sự tiến triển của bệnh [71]. Phương pháp duy nhất được chứng minh là có tác dụng làm giảm sự tiến triển của bệnh ung thư bàng quang nông là phẫu thuật cắt bỏ bàng quang sớm, tuy nhiên đôi khi cắt bỏ bàng quang lại là một chỉ định quá mức và không phải bệnh nhân nào cũng chấp nhận, vì liên quan đến chất lượng cuộc sống sau phẫu thuật [146],[147].

#### **4.3.4. Tác dụng phụ của doxorubicin.**

Doxorubicin là một chất kháng sinh nhóm anthracyclines, có tác dụng chống ung thư. Thuốc có nhiều tác dụng, có thể dùng tác dụng toàn thân bằng đường tiêm, truyền tĩnh mạch, hoặc dùng đường tại chỗ như bơm vào bàng quang sau phẫu thuật nội soi cắt u qua đường niệu đạo. Doxorubicin có trọng lượng phân tử tương đối (580 dalton) nên khi dùng đường tại chỗ thuốc có thể

khuếch tán vào thành bàng quang nhưng lại khó vào tuần hoàn do vậy ít gây nên tác dụng phụ toàn thân.

Theo bảng 3.24 cho thấy doxorubicin dùng đường tại chỗ bơm bàng quang không ảnh hưởng tới các chỉ số trong công thức máu cũng như chức năng thận. Theo bảng 3.23 có 8/59 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 13,6% bị tiểu buốt, tiểu khó. Có 2/59 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 3,4% bị tiểu máu đại thể, 9/59 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 15,3% có triệu chứng tức vùng hạ vị. Các bệnh nhân chủ yếu được hướng dẫn chế độ uống nhiều nước, theo dõi chiều hướng diễn biến của triệu chứng, thường sau khoảng 3-4 lần đi tiểu là triệu chứng giảm và hết, một số ít triệu chứng kéo dài thì chúng tôi điều trị nội khoa sau đó bệnh nhân ổn định. Với những bệnh nhân xuất hiện triệu chứng khó chịu thì thường ở các lần bơm thuốc tiếp theo thường cũng xuất hiện nhưng tự bệnh nhân cảm thấy mức độ giảm và hầu như bệnh nhân biết trước các dấu hiệu nên không lo lắng nhiều. Điều này phù hợp với nghiên cứu trên 8 bệnh nhân của Chai M và cs (1994), tác giả thấy rằng không có doxorubicin trong máu ở lần bơm thứ 4 vào bàng quang [143]. Có 1 bệnh nhân xuất hiện triệu chứng ngứa, tiểu rắt, tiểu máu sau khi bơm thuốc vào bàng quang ngay ở lần đầu tiên, các triệu chứng này không giảm sau khi điều trị nội khoa. Chúng tôi đã cho bơm giảm liều 1/2 và loại bệnh nhân khỏi nhóm nghiên cứu. Tuy nhiên sau khi giảm liều thì bệnh nhân vẫn còn khó chịu, và đến lần bơm thứ 3 thì dừng bơm thuốc vào bàng quang. Bệnh nhân đã được tư vấn chuyển loại thuốc nhưng bệnh nhân từ chối sử dụng.

Nhìn chung tác dụng phụ tại chỗ của doxorubicin ở mức độ nhẹ, chúng tôi chủ động bơm thuốc ở thời điểm sau phẫu thuật 10-14 ngày khi vết cắt đốt đã liền, thuốc sẽ ít gây tác dụng phụ tại chỗ. Theo Chai M và cs (1994), cho rằng 1-2 tuần là khoảng thời gian để tổn thương sau phẫu thuật nội soi cắt u tự sửa chữa để tạo hàng rào bảo vệ đối với sự ngấm của hóa trị liệu vào máu [143].

Điều này cũng phù hợp với một số nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước.

Theo Lê Đình Khánh (2012), nghiên cứu trên 33 trường hợp dùng một liều duy nhất ngay sau TUR thì không có trường hợp nào bị sốt, tiểu máu hay kích thích bàng quang [91]. Tỷ lệ tác dụng phụ trong nghiên cứu này cũng tương tự như tỷ lệ của một số nghiên cứu của các tác giả nước ngoài như Huang J.S (2003), Al-Gallab M.I (2009) [58],[59], thể hiện ở bảng sau.

Bảng 4.3. Tác dụng phụ của doxorubicin theo một số nghiên cứu.

Nghiên cứu Tác dụng phụ	Huang J-S (2003) [58]	Al-Gallab M.I (2009) [59]	<i>Nghiên cứu này</i> <i>(2019)</i>
Tiểu nhiều	16,7%	16,5%	0%
Tiểu khó	13,3%	14,1%	13,6%
Tiểu máu	13,3%	14,1%	3,4%
Nhiễm khuẩn tiết niệu	10%	9,4%	0%
Co thắt bàng quang	6,7%	-	15,3%
Không dung nạp	0%	1,2%	0%

Cũng theo nghiên cứu của Huang J-S (2003), thì tỷ lệ các tác dụng phụ của doxorubicin tương tự như tác dụng phụ của mitoxantrone [58]. Theo Kurth K (1997), ngoài các tác dụng phụ theo bảng như trên còn có 2/176 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 1,1% phải ngừng bơm doxorubicin trong quá trình điều trị. Các triệu chứng khác như dị ứng, buồn nôn, nôn, đi ngoài có trên 9/176 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 5,1%. Tác giả không ghi nhận trường hợp nào bị giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu trong máu. Theo dõi dài cũng không thấy trường hợp nào bị bàng quang teo nhỏ [57]. Theo Al-Gallab M.I (2009), có 1 bệnh nhân phải ngừng điều trị ở tháng thứ 9 sau bơm doxorubicin vì nhiễm khuẩn tiết niệu do *Klebsiella* [59].

#### **4.4.Các yếu tố tiên lượng tái phát của ung thư bàng quang nông.**

Các yếu tố tiên lượng khả năng tái phát của ung thư bàng quang nông bao gồm: Số lượng khối u, kích thước khối u, xuất độ tái phát khối u, giai đoạn khối u, sự hiện diện của CIS, độ biệt hóa tế bào khối u [6],[64],[65]. Chúng tôi không bàn luận yếu tố CIS vì trong nghiên cứu này không có bệnh nhân nào có sự hiện diện của CIS.

#### **4.4.1.Phân tích riêng rẽ các yếu tố tiên lượng tái phát của UTBQN.**

##### **4.4.1.1.Số lượng khối u.**

Các nghiên cứu đã cho thấy rằng, nguy cơ tái phát của bệnh nhân tăng lên nếu số lượng khối u càng nhiều. Theo Tổ chức nghiên cứu và điều trị ung thư Châu Âu (EORTC) chia làm 3 mức: 1 khối u, 2-7 khối u,  $\geq 8$  khối u với mức điểm số tương ứng là 0 điểm, 3 điểm, 6 điểm. Một trong những nguyên nhân ảnh hưởng tới tỷ lệ tái phát đó là chẩn đoán không được bỏ sót tổn thương với những bệnh nhân nhiều khối u, và khi phẫu thuật phải đảm bảo cắt bỏ hết tổn thương tới lớp cơ. Với bệnh nhân chỉ có 1 khối u thì rõ ràng việc chẩn đoán và kiểm soát cắt hết u cũng dễ dàng hơn với những bệnh nhân có nhiều khối u nằm rải rác trong bàng quang. Số lượng khối u là một trong những yếu tố tiên lượng khả năng tái phát của ung thư bàng quang nông [6],[64],[65].

Trong nghiên cứu này, ở bảng 3.25 chúng tôi phân tích liên quan giữa số lượng u với tái phát, chia làm 2 nhóm, nhóm 1 u và nhóm nhiều u, nhóm nhiều u có nguy cơ bị tái phát cao hơn nhóm 1 u là 1,053 lần, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,942$ . So sánh với nghiên cứu của Vũ Văn Lại (2007), nguy cơ bị tái phát của nhóm nhiều u cao hơn nhóm 1 u là 1,8 lần với  $p = 0,05$  [21]. Theo Hứa Văn Đức (2015) đánh giá mối liên quan giữa số lượng u với tỷ lệ tái phát theo thời gian. Kết quả là ở nhóm nhiều khối u có tỷ lệ tái phát cao hơn tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$  [94].

So sánh với một số tác giả nước ngoài, theo Sylvester R.J (2006), nguy cơ bị tái phát đối với bệnh nhân nhiều u cao gấp 1,96 lần bệnh nhân 1 u với  $p < 0,0001$  [6]. Theo Pillai R (2011), nguy cơ tái phát ở nhóm có số lượng u từ 2-7 khối cao gấp 1,34 lần nhóm có 1 u, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Nhưng khi so sánh nguy cơ tái phát giữa nhóm từ 8 u trở lên so với nhóm có 1 u thì nhóm từ 8 u trở lên có nguy cơ tái phát cao gấp 5,75 lần nhóm 1 u, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  [123].

Nghiên cứu cho thấy không có sự liên quan giữa số lượng u với nguy cơ tái phát có thể do số lượng bệnh nhân chưa đủ lớn. Mặt khác số lượng u cũng chỉ là một trong 6 tiêu chí để đánh giá tiên lượng nguy cơ tái phát theo EORTC nên không phải nghiên cứu nào cũng cho thấy được mối liên quan này.

#### **4.4.1.2. Kích thước khối u.**

Kích thước khối u là một trong 6 yếu tố để đánh giá tiên lượng nguy cơ tái phát theo EORTC [6],[67],[68]. Chia ra làm 2 nhóm: nhóm kích thước  $< 3\text{cm}$  và nhóm kích thước  $\geq 3\text{cm}$  với số điểm tương ứng là 0 điểm và 3 điểm. Theo bảng 3.26 những khối u có kích thước  $< 3\text{cm}$  có tỷ lệ tái phát là 6,67%, trong khi những khối u có kích thước  $\geq 3\text{cm}$  có tỷ lệ tái phát là 50%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

Kết quả này cũng phù hợp với một số tác giả trong và ngoài nước. Theo Vũ Văn Lại (2007), nguy cơ bị tái phát ở nhóm có kích thước  $u \geq 3\text{cm}$  cao gấp 2,1 lần nhóm có kích thước  $u < 3\text{cm}$  với  $p < 0,05$  [21]. Theo Sylvester R.J (2006), nguy cơ bị tái phát ở nhóm có kích thước  $u \geq 3\text{cm}$  cao gấp 1,34 lần nhóm có kích thước  $u < 3\text{cm}$  với  $p < 0,0001$  [6]. Theo Soria F (2020), tỷ lệ sống không tái phát của nhóm  $u \geq 3\text{cm}$  cao gấp 1,39 lần nhóm  $u < 3\text{cm}$  [105]. Theo Pillai R (2011), thì lại không có mối liên quan giữa kích thước u tỷ lệ tái phát [123]. Điều đó càng cho thấy nguy cơ tái phát phụ thuộc vào nhiều yếu tố chứ không riêng một yếu tố nào, và vai trò tiên lượng của các yếu tố là khác nhau.

Những trường hợp khối u có kích thước lớn khi cắt u sẽ có nguy cơ chảy máu, phẫu thuật viên vừa phải đảm bảo lấy hết tổ chức u, cắt tới lớp cơ, vừa phải đảm bảo lát cắt không đi sâu quá gây thủng bàng quang. Hơn nữa với một bàng quang đang được bơm căng nước, bị giãn mỏng khi phẫu thuật thì càng phải đề phòng tai biến thủng bàng quang. Như vậy rõ ràng việc phẫu thuật kiểm soát cắt hết u, đảm bảo an toàn với những khối u nhỏ sẽ dễ dàng hơn với những khối u có kích thước lớn, nguy cơ chảy máu nhiều.

#### ***4.4.1.3. Xuất độ tái phát.***

Khi bị tái phát thì khối u sẽ tăng về giai đoạn, độ biệt hóa và nguy cơ tái phát. Như vậy, khối u lần đầu thì nguy cơ tái phát sau điều trị sẽ thấp hơn những khối u đã bị tái phát trước đó. Bệnh nhân có tiền sử xuất độ tái phát càng nhiều thì nguy cơ tái phát càng cao. Trong nghiên cứu này có 15/59 bệnh nhân có tiền sử u tái phát  $\leq 1$  lần/năm (bảng 3.9). Tuy nhiên theo bảng 3.25 thì không có sự liên quan giữa xuất độ tái phát trước điều trị với tỷ lệ tái phát.

Theo Vũ Văn Lại (2007), bệnh nhân có tiền sử tái phát trước điều trị có nguy cơ tái phát cao gấp 2,8 lần đối với bệnh nhân u lần đầu với  $p < 0,01$  [21]. Theo Hứa Văn Đức (2015), có sự liên quan giữa tiền sử tái phát trước điều trị với tỷ lệ tái phát [94]. Theo Sylvester R.J (2006), nguy cơ tái phát ở nhóm bệnh nhân có tiền sử tái phát cao gấp 1,67 lần bệnh nhân có u lần đầu với  $p < 0,0001$ , ở nhóm bệnh nhân có tiền sử tần suất tái phát  $> 1$  lần/năm có nguy cơ tái phát cao gấp 1,42 lần bệnh nhân có tiền sử tần suất tái phát  $\leq 1$  lần/năm [6]. Theo Pillai R (2011), thì lại không có mối liên quan giữa tiền sử tái phát u trước đó với tỷ lệ tái phát 0,05 [123]. Theo Lammers R.J.M (2016), tỷ lệ tái phát của nhóm có tiền sử tái phát u cao gấp 1,48 lần của nhóm u lần đầu [148]. Theo Soria F (2020), tỷ lệ tái phát ở nhóm có tiền sử tái phát  $> 1$  lần/năm cao gấp 1,28 lần nhóm có u lần đầu ( $p < 0,05$ ) [105]. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân có tiền sử tái phát  $> 1$  lần/năm.



#### ***4.4.1.4. Giai đoạn u theo mức độ xâm lấn.***

Giai đoạn khối u là một trong những yếu tố đánh giá tiên lượng tái phát của khối u [6],[65],[66]. Giai đoạn ung thư bàng quang phụ thuộc vào độ sâu xâm lấn của các tế bào ung thư từ niêm mạc. Nếu u mới chỉ ở lớp niêm mạc thì u đó thuộc giai đoạn Ta, nếu u đã xâm lấn xuống lớp dưới niêm mạc (màng đáy) thì u đó thuộc giai đoạn T1. Như vậy về góc độ xâm lấn thì giai đoạn Ta nặng hơn T1, điều đó có nghĩa là phẫu thuật cắt những khối u ở giai đoạn Ta để đảm bảo lấy hết tổn thương ung thư sẽ khả thi hơn khi cắt những khối u ở giai đoạn T1.

Những bệnh nhân bị tái phát thì xu hướng tăng về mức độ xâm lấn. Điều này có nghĩa là với những bệnh nhân u lần đầu ở giai đoạn Ta thì khi tái phát có nguy cơ cao chuyển sang giai đoạn T1. Theo Hứa Văn Đức (2015), có mối liên quan giữa giai đoạn khối u với tình trạng u lần đầu hay u tái phát. Trong số 94 bệnh nhân u lần đầu có 23 bệnh nhân ở giai đoạn T1, 71 bệnh nhân ở giai đoạn Ta, tỷ lệ bệnh nhân  $T1/Ta = 0,32$ , nhưng trong tổng số 37 bệnh nhân u tái phát thì có tới 18 bệnh nhân ở giai đoạn T1, 19 bệnh nhân ở giai đoạn Ta, tỷ lệ bệnh nhân  $T1/Ta = 0,95$  [94]. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có sự liên quan giữa độ xâm lấn và ác tính của khối u với tình trạng u lần đầu hay u tái phát (bảng 3.14). Kết quả sau điều trị của nghiên cứu này có 10 bệnh nhân bị tái phát, cũng chưa đánh giá được sự liên quan giữa tái phát với tăng độ xâm lấn và ác tính của khối u.

Mặt khác bệnh nhân có khối u ở giai đoạn T1 có nguy cơ bị tái phát cao hơn ở giai đoạn Ta, điều này được thể hiện ở kết quả của hầu hết các nghiên cứu trong và ngoài nước. Trong nghiên cứu này, theo bảng 3.28 tỷ lệ bệnh nhân tái phát ở giai đoạn Ta là 6,45% thấp hơn tỷ lệ bệnh nhân tái phát ở giai đoạn T1 là 28,6%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu của một số tác giả được thể hiện ở bảng sau:

Bảng 4.4. Tỷ lệ tái phát của giai đoạn Ta, T1 theo một số nghiên cứu.

Tác giả	Tỷ lệ tái phát	
	Giai đoạn Ta	Giai đoạn T1
Huang J-S (2003) [58]	37%	27%
Al-Gallab M.I (2009) [59]	30%	21%
Mehta N (2015) [121]	18%	61%
Hứa Văn Đức (2015) [94]	12%	49%
<i>Nghiên cứu này (2019)</i>	6,5%	28,6%

#### 4.4.1.5. Độ biệt hóa tế bào khối u.

Độ biệt hóa của tế bào khối u nói lên mức độ ác tính của tế bào u. Độ thấp - Grade 1, tỷ lệ tế bào biệt hóa tốt (độ ác tính thấp), độ vừa - Grade 2, tỷ lệ tế bào biệt hóa vừa (độ ác tính vừa), độ cao - Grade 3, tỷ lệ tế bào biệt hóa kém (độ ác tính cao). Độ ác tính càng cao thì nguy cơ bị tái phát càng cao. Độ biệt hóa tế bào khối u cũng là một trong những yếu tố tiên lượng nguy cơ tái phát của bệnh nhân [6],[66],[67].

Theo bảng 3.25, những khối u độ cao G3 có nguy cơ tái phát cao hơn 6,667 lần những khối u G1, G2. Theo Vũ Văn Lại (2007), bệnh nhân nhóm G3 có nguy cơ tái phát cao gấp 1,8 lần nhóm G2 [21]. Theo Sylvester (2006), nguy cơ ở bệnh nhân nhóm G3 cao gấp 1,17 lần nhóm G1, G2 [6]. Theo Pillai R (2011), nguy cơ ở bệnh nhân nhóm G3 cao gấp 5,7 lần nhóm G1, G2 [123].

Theo bảng 3.29, tỷ lệ tái phát của bệnh nhân ở nhóm G3 là 40%, cao hơn tỷ lệ tái phát ở nhóm G1, G2 lần lượt là 7,1% và 12,5%. Có mối liên quan giữa độ biệt hóa tế bào với tỷ lệ tái phát với  $p < 0,05$ . Theo Hứa Văn Đức (2015), tỷ lệ tái phát ở nhóm G1, G2, G3 tương ứng lần lượt là 15%, 23,8%, 34% [94]. Bên cạnh đó cũng có một số nghiên cứu cho thấy không có sự liên quan giữa độ biệt hóa tế bào khối u với tỷ lệ tái phát [105],[121].

Bảng 4.5. Tỷ lệ tái phát của các nhóm G1, G2, G3 theo một số nghiên cứu.

Tác giả	Tỷ lệ tái phát		
	G1	G2	G3
Huang J-S (2003) [58]	0%	18%	67%
Al-Gallab M.I (2009) [59]	0%	12,5%	56%
Hứa Văn Đức (2015) [94]	15%	23,8%	34%
<i>Nghiên cứu này (2019)</i>	7,1%	12,5%	40%

#### 4.4.2. Mối liên quan giữa các nhóm nguy cơ với tỷ lệ tái phát.

##### 4.4.2.1. Mối liên quan giữa các nhóm nguy cơ theo Hội nghị khoa Châu Âu với tỷ lệ tái phát.

Nhiều nghiên cứu đã tập trung vào việc xác định và định lượng các yếu tố tiên lượng đối với nguy cơ tái phát ung thư BQ [67]. Các nghiên cứu này đã đưa ra cách phân loại kinh điển và sự phân chia BN thành ba nhóm ở bảng 2.3 là: Nhóm nguy cơ thấp, nhóm nguy cơ trung bình và nhóm nguy cơ cao [68].

Theo bảng 3.31 có 1/12 BN (8,3%) nguy cơ trung bình bị tái phát, 9/37 BN (24,3%) nguy cơ cao bị tái phát (với  $p > 0,05$ ). Điều đó có nghĩa là cách phân chia nhóm nguy cơ này không có giá trị nhiều trong việc tiên lượng nguy cơ tái phát. Thật vậy, trong số các bệnh nhân thuộc cùng nhóm nguy cơ cao thì không đánh giá được cụ thể bệnh nhân nào có nguy cơ tái phát cao hơn. Chẳng hạn với những bệnh nhân có khối u ở giai đoạn T1 đều được xếp vào nhóm nguy cơ cao [11],[12],[13],[14],[68]. Nhưng rõ ràng những bệnh nhân T1G1 tiên lượng khác với T1G3, rồi thêm các yếu tố số lượng u, kích thước u, tiền sử bệnh nhân bị tái phát trước đó. Các yếu tố này đều có giá trị tiên lượng khả năng tái phát của khối u. Đặc biệt với nhóm bệnh nhân T1G3 có sự hiện diện của CIS, T1G3 với nhiều khối u, T1G3 với khối u có kích thước lớn, T1G3 với khối u đã bị tái phát trước đó. Đây là các nhóm bệnh nhân T1G3 có nguy cơ tái phát và xâm lấn rất cao [11],[12],[13],[14].

Như vậy mặc dù có cách phân loại này nhưng rõ ràng khi được áp dụng thì vẫn không có sự tách biệt riêng rẽ giữa nguy cơ về tiềm năng tái phát và tiến triển. Để có thể dự đoán riêng biệt các nguy cơ ngắn hạn, dài hạn của cả hai tiềm năng u bàng quang tái phát và tiến triển, Tổ chức nghiên cứu và điều trị ung thư Châu Âu (EORTC) đã phát triển một hệ thống cho điểm và các bảng liệt kê các nguy cơ [6].

#### ***4.4.2.2. Môi liên quan giữa các nhóm mức điểm tái phát theo EORTC với tỷ lệ tái phát.***

Cơ sở để EORTC xây dựng bảng liệt kê các nguy cơ tái phát của UTBQN là một phân tích các dữ liệu của mỗi bệnh nhân trong tổng số 2596 bệnh nhân trong bảy thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên. Các bệnh nhân có CIS bị loại khỏi phân tích. Các bệnh nhân đều được TUR, sau đó 78% bệnh nhân được điều trị bằng một liệu pháp hóa chất nội bàng quang. Các kết điểm của điều trị gồm: thời gian từ lúc kết thúc điều trị đến lúc xảy ra tái phát đầu tiên, thời gian từ khi kết thúc điều trị tới lúc xảy ra ung thư xâm lấn vào lớp áo cơ. Cuối cùng một hệ thống cho điểm được xây dựng xuất phát từ sáu yếu tố lâm sàng và GPB gồm: Số lượng u, kích thước u, tần suất tái phát trước đó, giai đoạn u, hiện diện của CIS, và độ biệt hóa u (bảng 2.4) [6].

Trong phần bàn luận từ mục 4.3.1.1 đến mục 4.3.1.5, chúng tôi đã bàn luận riêng rẽ 5 trong 6 yếu tố nguy cơ để tiên lượng khả năng tái phát của khối ung thư. Khi phân tích riêng rẽ thì tùy các nghiên cứu mà các yếu tố đó có liên quan đến tỷ lệ tái phát hay không. Trong nghiên cứu này, theo bảng 3.25 thì chỉ có 3 yếu tố đó là kích thước u, giai đoạn u và độ biệt hóa tế u có liên quan đến tỷ lệ tái phát. Theo Vũ Văn Lại (2007), thì các yếu tố tiền sử tái phát trước điều trị, số lượng u, kích thước u, giai đoạn khối u, độ biệt hóa u đều có liên quan đến tỷ lệ tái phát [21]. Theo Hứa Văn Đức (2015) thì các yếu tố tiền sử tái phát trước điều trị, giai đoạn khối u, độ biệt hóa u có liên quan đến tỷ lệ tái phát [94].

Theo Huang J-S (2003), chỉ có 2 yếu tố số lượng u và độ biệt hóa u liên quan đến tỷ lệ tái phát [58]. Trong khi đó theo Chen C.W (2005), thì kích thước u và độ biệt hóa u liên quan đến tỷ lệ tái phát [84]. Theo Sylvester R.J (2006), thì cả 6 yếu tố đều liên quan đến tỷ lệ tái phát [6]. Theo Al-Gallab M.I (2009), thì số lượng u, kích thước u, độ biệt hóa u liên quan đến tỷ lệ tái phát [59]. Theo Pillai R (2011), thì giai đoạn u và độ biệt hóa u liên quan đến tỷ lệ tái phát. Còn yếu tố số lượng u, khi tác giả phân tích so sánh giữa nhóm 2-7 khối u với nhóm có 1 khối u thì không có sự liên quan, nhưng lại có sự liên quan giữa nhóm có > 8 khối u với nhóm có 1 khối u [123]. Theo Mehta N (2015), giai đoạn u, số lượng u liên quan đến tỷ lệ tái phát [121]. Theo Soria F (2020), kích thước u, số lượng u liên quan đến thời gian sống không tái phát [105].

Theo bảng 3.32, tỷ lệ bệnh nhân tái phát ở các mức 0 điểm, 1-4 điểm, 5-9 điểm, 10-17 điểm theo Tổ chức nghiên cứu và điều trị ung thư Châu Âu (EORTC) tương ứng lần lượt là: 0%, 8,7%, 28%, 100%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Biểu đồ 3.6 thể hiện rõ sự liên quan này. Như vậy khi phân tích riêng rẽ từng yếu tố thì chỉ có 3 yếu tố là kích thước u, giai đoạn u, độ biệt hóa u liên quan đến tỷ lệ tái phát. Nhưng khi phân tích tổng hợp theo bảng điểm của EORTC (được tính trên tổng hợp điểm của tất cả các yếu tố), thì các mức điểm theo EORTC liên quan đến tỷ lệ tái phát. Điều đó cho thấy giá trị của bảng điểm theo EORTC trong việc tiên lượng nguy cơ tái phát. Theo Kılınç MF và cs (2017), bảng điểm theo EORTC có giá trị tiên lượng chính xác tỷ lệ tái phát của bệnh nhân UTBQN [149].

So sánh với Hứa Văn Đức (2015), tỷ lệ tái phát tương ứng của mức 0 điểm, 1-4 điểm, 5-9 điểm, 10-17 điểm là: 0%, 8,5%, 33,3%, 71,4% [94]. Theo Theo Pillai R (2011), tỷ lệ tái phát tương ứng với 4 mức điểm đó sau 5 năm theo dõi là: 50%, 55,9%, 72,7%, 100% [123].

Bảng 4.6.Xác suất tái phát của UTBQN theo bảng điểm EORTC [6].

Mức điểm	Xác suất tái phát sau 1 năm		Xác suất tái phát sau 5 năm	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)
0	15	(10-19)	31	(24-37)
1-4	24	(21-26)	46	(42-49)
5-9	38	(35-41)	62	(58-65)
10-17	61	(55-67)	78	(73-84)

Năm 2006, Sylvester R.J đã đưa ra bảng điểm các yếu tố tiên lượng tái phát, tiến triển của UTBQN (bảng 2.4) [6]. Năm 2009, Van der Heijden A.G phân tích bài "*Ung thư bàng quang không xâm lấn cơ: Theo dõi tái phát và tiến triển*", cùng năm, tác giả Van Rhijn B.W.G phân tích bài: "*Tái phát và tiến triển ung thư bàng quang không xâm lấn cơ: Từ dịch tễ học đến chiến lược điều trị*". Các tác giả đều nói đến vai trò của bảng điểm các yếu tố nguy cơ theo EORTC [8],[9]. Năm 2013, Babjuk M, trong hướng dẫn của EAU về điều trị UTBQN không thấy nói đến bảng này. Nhưng đến các năm 2015, 2017, 2019 tác giả đều đưa bảng này để tiên lượng tái phát của UTBQN [12],[13],[14]. Ở Việt nam, Vũ Lê Chuyên năm 2013 trong cuốn "*Bệnh lý các khối u đường tiết niệu*" cũng đề cập bảng này để việc tiên lượng tỷ lệ tái phát UTBQN [23].

Hiệp hội niệu khoa Tây Ban Nha về điều trị ung thư (CUETO) đưa ra bảng tiên lượng gồm 7 yếu tố là: Giới tính, tuổi, tiền sử tái phát, số lượng u, giai đoạn u, độ biệt hóa u, sự hiện diện của CIS để đánh giá nguy cơ tái phát của bệnh nhân UTBQN điều trị hỗ trợ bằng BCG sau TUR [142]. Tuy nhiên theo Dalkilic A và cs (2019), Jobczyk M và cs (2020) thì bảng đánh giá của EORTC tiên lượng nguy cơ tái phát tốt hơn bảng đánh giá của CUETO [150],[151]. Theo Wang H và cs (2018) bảng đánh giá của EORTC tiên lượng nguy cơ tái phát và xâm lấn tốt hơn bảng phân loại của Hiệp hội niệu khoa Hoa Kỳ (AUA) đặc biệt với bệnh nhân nguy cơ cao [152].

## KẾT LUẬN

Nghiên cứu tiến hành trên 59 bệnh nhân UTBQN được điều trị bằng phương pháp phẫu thuật nội soi cắt u qua niệu đạo, trong thời gian 1 năm từ 16/03/2016 đến 16/03/2017 kết hợp với bơm doxorubicin vào bàng quang sau phẫu thuật tại Khoa Phẫu thuật Tiết niệu Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức. Theo dõi đến thời điểm 16/10/2019, kết quả nghiên cứu rút ra được kết luận sau:

### **1. Đặc điểm bệnh lý, kết quả điều trị ung thư bàng quang nông bằng phẫu thuật nội soi kết hợp bơm doxorubicin vào bàng quang sau phẫu thuật.**

- Về đặc điểm bệnh lý ung thư bàng quang nông:

- + Số lượng u: 1 khối u có tỷ lệ cao nhất (61%), 2-7 khối u (37,3%),  $\geq 8$  u (1,7%).
- + Kích thước u: Đa số khối u  $< 3$ cm chiếm tỷ lệ 76,3%, u  $\geq 3$ cm (23,7%).
- + Tần suất tái phát: U lần đầu (74,6%), u tái phát  $\leq 1$  lần/năm (25,4%).
- + Giai đoạn u: Giai đoạn Ta (52,5%), giai đoạn T1 (47,5%).
- + Độ biệt hóa u: G1 chiếm tỷ lệ cao nhất (47,5%), G2 (27,1%), G3 (25,4%).
- + Nhóm mức điểm nguy cơ theo EORTC: 0 điểm (16,9%), 1-4 điểm (39%), 5-9 điểm (42,4%), 10-17 điểm (1,7%).

- Phẫu thuật nội soi cắt u qua niệu đạo có thời gian phẫu thuật ngắn, thời gian hậu phẫu ngắn, an toàn.

- + Thời gian phẫu thuật trung bình:  $28,59 \pm 12,65$  (phút).
- + Thời gian hậu phẫu trung bình:  $3,61 \pm 1,89$  (ngày).
- + Không có tai biến chảy máu, hội chứng hấp thu dịch, thủng bàng quang.

- Kết quả sớm sau phẫu thuật: Tốt 91,5%, khá 8,5%, xấu 0%.

- Kết quả lâu dài: Thời gian theo dõi trung bình là  $33,5 \pm 9,48$  (tháng).

+ Tỷ lệ tái phát là: 16,9% (ở thời điểm sau phẫu thuật 12 tháng là 3,4%, sau phẫu thuật 36 tháng là 16,9%).

+ Số lần tái phát: 7 bệnh nhân tái phát 1 lần, 3 bệnh nhân tái phát 2 lần.

+ Tần số tái phát là 0,39.

- + Thời gian tái phát trung bình:  $18,5 \pm 8,49$  (tháng).
- + Thời gian sống không có u trung bình:  $34,47 \pm 8,62$  (tháng).
- + Tỷ lệ sống không có u ở thời điểm 12 tháng là 96,6%, 36 tháng là 83,1%.
- Doxorubicin an toàn, tác dụng phụ ít: Tiêu buốt, tiêu khó (13,6%), tiêu máu đại thể (3,4%), tức vùng hạ vị (15,3%).

## **2.Mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng, nhóm nguy cơ tái phát với tỷ lệ tái phát ung thư bàng quang nông.**

- Kích thước khối u, giai đoạn khối u, độ biệt hóa tế bào khối u liên quan đến tỷ lệ tái phát.
  - + Khối u có kích thước  $\geq 3$ cm có tỷ lệ tái phát là 50%, u kích thước  $< 3$ cm có tỷ lệ tái phát là 6,7% ( $p < 0,01$ ).
  - + Khối u ở giai đoạn Ta có tỷ lệ tái phát là 6,5%, u ở giai đoạn T1 có tỷ lệ tái phát là 28,6% ( $p < 0,05$ ).
  - + Khối u G1 có tỷ lệ tái phát là 7,1%, G2 có tỷ lệ tái phát là 12,5%, G3 có tỷ lệ tái phát là 40% ( $p < 0,05$ ).
- Thời gian tái phát của các nhóm giai đoạn u, độ biệt hóa u: TaG2 có 1/13 số lần tái phát (7,7%) sau 24 tháng, T1G3 có 7/13 số lần tái phát (53,8%) trước 18 tháng.
- Mức điểm tái phát theo EORTC liên quan đến tỷ lệ tái phát: Mức 0 điểm, 1-4 điểm, 5-9 điểm, 10-17 điểm với tỷ lệ tái phát tương ứng lần lượt là 0%, 8,7%, 28%, 100%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .



**KHUYẾN NGHỊ**

1. Nghiên cứu với số lượng bệnh nhân lớn hơn, thời gian theo dõi dài hơn có thể đến 5 - 10 năm, để xác định rõ hơn nữa các yếu tố tiên lượng tỷ lệ tái phát của ung thư bàng quang nông, và ngoài việc đánh giá tỷ lệ tái phát còn đánh giá tỷ lệ xâm lấn sâu của ung thư bàng quang nông.
2. Nghiên cứu phác đồ bơm bàng quang duy trì bổ sung thêm 1 tháng 1 lần trong vòng một năm sau khi bơm bàng quang trong 8 tuần liên tiếp.

# **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ**

## **LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Hà Mạnh Cường, Đỗ Trường Thành, Hoàng Long, Nguyễn Trọng Khìn, Đỗ Ngọc Sơn, Nguyễn Vũ, Nguyễn Anh Tuấn, Vũ Văn Hà, Nguyễn Đức Minh, Chu Văn Lâm, Lê Học Đăng, Nguyễn Huy Hoàng, Ngô Đâu Quyền, Võ Văn Minh, Vương Xuân Thủy. Kết quả bước đầu điều trị ung thư bàng quang nông bằng phẫu thuật nội soi cắt u qua niệu đạo kết hợp bơm doxorubicin tại Bệnh viện Việt Đức. *Tạp chí Y học thực hành*, số 3 (1129) 2020, trang 34-37.
2. Hà Mạnh Cường, Đỗ Trường Thành, Hoàng Long, Đỗ Ngọc Sơn. Nghiên cứu đánh giá các yếu tố nguy cơ tái phát trong điều trị ung thư bàng quang không xâm lấn cơ tại Bệnh viện Việt Đức. *Tạp chí Y học Việt Nam*, số 2 (490) 2020, trang 38-41.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gandomani H.S, Tarazoj A.A, Siri F.H et al (2017). Essentials of bladder cancer worldwide: incidence, mortality rate and risk factors. *Biomed Res Ther*, 4(9), 1638-1655.
2. Hassan T.M.M, Al-Zahrani I.H (2012). Bladder cancer: Analysis of the 2004 WHO classification in conjunction with pathological and geographic variables. *African J Urol*; 18, 118-123.
3. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I et al (2017). Bladder cancer incidence and mortality: A global overview and recent trends. *Eur Urol*, 71(1), 96-108.
4. Đỗ Trường Thành (2004). Kết quả điều trị phẫu thuật ung thư bàng quang tại Bệnh viện Việt Đức trong 3 năm (2000-2002). *Tạp chí Y học thực hành*, 491, 466-469.
5. Stephen Jones J and Larchian W.A (2012). Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and CIS). *Campbell Walsh Urology*, tenth edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, 81, 2335-2354.
6. Sylvester R.J, Van der Meijden A.P.M, Oosterlinck W et al (2006). Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: A combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol*, 49, 466-477.
7. Hoàng Long (2012). Kết quả điều trị ung thư bàng quang nông bằng phẫu thuật nội soi cắt u qua niệu đạo phối hợp với bom Mitomycin C. *Tạp chí Y học thực hành*, 821(5), 19-22.
8. Van der Heijden A.G, Witjes J.A (2009). Recurrence, Progression, and Follow-Up in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*, 8, 556-562.

9. Van Rhijn B.W.G, Burger M, Lotan Y et al (2009). Recurrence and Progression of Disease in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: From Epidemiology to treatment Strategy. *Eur Urol*, 56, 430-442.
10. Nguyễn Bá Đức (2010). *Điều trị nội khoa ung thư*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
11. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R et al (2013). EAU Guidelines on Non-Muscle-invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2013. *Eur Urol*, 64, 639-653.
12. Babjuk M, Böhle A, Burger M et al (2015). Disease Management. *Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS)*, European Association of Urology, 11-17.
13. Babjuk M, Böhle A, Burger M et al (2017). EAU Guidelines on Non-Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma of the Bladder: Update 2016. *Eur Urol*, 71, 447-461.
14. Babjuk M, Burger M, Compérat E.M et al (2019). European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ) - 2019 Update. *Eur Urol*, 76, 639-657.
15. Mohammadian M, Safari A, Bakeshei F.A et al (2020). Recent Patterns of bladder cancer incidence and mortality: A Global overview. *World Cancer Research Journal*, 7, e1464.
16. Flaig T.W, Spiess P.E, Agarwal N et al (2020). Bladder Cancer, Version 3.2020. *J Natl Compr Canc Netw*, 18(3), 329-354
17. Wood D.P (2012). Urothelial tumors of the bladder. *Campbell Walsh Urology*, tenth edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, 80, 2309-2334.
18. Nguyễn Văn Hiếu (2001). Ung Thư Bàng Quang. *Bài giảng Ung Thư Học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 212-216.

19. Trần Văn Thuấn (2009). Một số đặc điểm dịch tễ học qua ghi nhận ung thư tại Hà Nội. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 62(3), 41-47.
20. Nguyễn Kỳ, Nguyễn Bửu Triều (1993). Kết quả điều trị phẫu thuật ung thư bàng quang trong 10 năm (1982 - 1991) Tại Bệnh viện Việt Đức. *Tạp chí Ngoại Khoa*, 23(3), 7-17.
21. Vũ Văn Lại (2007). *Nghiên cứu điều trị ung thư bàng quang nông bằng phẫu thuật nội soi cắt u qua niệu đạo kết hợp với bơm BCG vào bàng quang*, Luận án Tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
22. Hoàng Văn Cúc và Nguyễn Văn Huy (2020). *Bài giảng giải phẫu học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
23. Vũ Lê Chuyên (2013). *Bệnh lý các khối u đường tiết niệu*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội, 122-159.
24. Cheng L, Lopez-Beltran A and Bostwick D.G (2012). *Bladder Pathology*, Wiley- Blackwell, Canada, 99-193.
25. Allen D.C (2013). *Histopathology Reporting*, Springer, London, 321-334.
26. Amin M.B, McKenney J.K, Paner G.P et al (2013). ICUD-EAU international Consultation on Bladder Cancer 2012: Pathology. *Eur Urol*, 63(1), 16-35.
27. Konety B.R and Chang S.S (2015). *Management of Bladder Cancer*, Springer, London, 3-277.
28. Cristina M. G and Przybycin C.G (2015). *Genitourinary Pathology*, Springer, London, England, 173-205.
29. Amin M.B. et al (2017). *AJCC Cancer Staging Manual*, eighth edition, Springer International Publishing, New York.
30. Lee C.T and Wood D.P (2010). *Bladder Cancer: Diagnosis, Therapeutics, and Management*, Humana Press, USA.

31. Epstein J.I, Amin M.B, Reuter V.R et al (1998). The world health Organization/International society of urological pathology consensus Classification of urothelial (Transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *The Am. J of surgical pathology*, 22(12), 1435-1448.
32. Nguyễn Phước Bảo Quân (2017). Hệ thống tiết niệu dưới. *Siêu âm bụng tổng quát*, Nhà xuất bản Đại học Huế, 11, 613-633.
33. Nicolau C, Bunesch L, Peri L et al (2011). Accuracy of contrast-enhanced ultrasound in the detection of bladder cancer. *Br J Radiol*, 84(1008), 1091-1099.
34. Lê Minh Hoàn (2014). *Nghiên cứu giá trị của chụp cắt lớp vi tính 64 dãy trong chẩn đoán ung thư bàng quang*, Luận văn Thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
35. Cohan R.H, Caoili E.M, Cowan N.C et al (2009). MDCT Urography: Exploring a new paradigm for imaging of bladder cancer. *AJR Am J Roentgenol*, 192(6), 1501-1508.
36. Verma S, Rajesh A, Prasad S.R et al (2012). Urinary Bladder Cancer: Role of MR Imaging. *RadioGraphics*, 32(2), 371-387.
37. Nguyễn Duy Huê và Phạm Minh Thông (2010). *Chẩn đoán hình ảnh*, Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam.
38. May F, Treiber U., Hartung R at al (2003). Significance of random bladder biopsies in superficial bladder cancer. *Eur Urol*, 44(1), 47-50.
39. Ali S.Z. et al (2010). *Atlas of Urinary Cytopathology*, Demos Medical, United State of America, New York.
40. Clark PE, Spiess PE, Agarwal N et al (2016). NCCN Guidelines® Insights Bladder Cancer, Version 2.2016 Featured Updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw*, 14(10), 1213-1224.

41. Zainfeld D, Daneshmand S (2017). Transurethral resection of bladder tumors: Improving quality through new techniques and technologies. *Current urology reports*, 18(5), 34.
42. Cui Y, Chen H, Liu L et al (2016). Comparing the Efficiency and Safety of Bipolar and Monopolar Transurethral Resection for Non-Muscle Invasive Bladder Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 26(3), 196-202.
43. Liem EIML, McCormack M, Chan ESY et al (2018). Monopolar vs. bipolar transurethral resection for non-muscle invasive bladder carcinoma: A post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Urol Oncol*, 36(7), 338.e1-338.e11.
44. D'souza N, Verma A (2016). Holmium laser transurethral resection of bladder tumor: Our experience. *Urol Ann*, 8(4), 439-443.
45. Li K, Xu Y, Tan M et al (2019). A retrospective comparison of thulium laser en bloc resection of bladder tumor and plasmakinetic transurethral resection of bladder tumor in primary non-muscle invasive bladder cancer. *Lasers Med Sci*, 34(1), 85-89.
46. Hashem A, Mosbah A, El-Tabey NA et al (2020). Holmium Laser En-bloc Resection Versus Conventional Transurethral Resection of Bladder Tumors for Treatment of Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Eur Urol Focus*, S2405-4569(20), 30303-30305.
47. Gregg J.R, McCormick B, Wang L et al (2016). Short term complications from transurethral resection of bladder tumor. *The Canadian journal of urology*, 23(2), 8198-8203.

48. Bansal A, Sankhwar S, Goel A et al (2016). Grading of complications of transurethral resection of bladder tumor using Clavien-Dindo classification system. *Indian J Urol*, 32(3), 232-237.
49. Poletajew S, Krajewski W, Gajewska D et al (2020). Prediction of the risk of surgical complications in patients undergoing monopolar transurethral resection of bladder tumour - a prospective multicentre observational study. *Arch Med Sci*, 16(4), 863-870.
50. Malmström P-U (2003). Intravesical therapy of superficial bladder cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 47(2), 109-126.
51. Baselli EC, Greenberg RE (2000). Intravesical therapy for superficial bladder cancer. *Oncology (Williston Park)*, 4(5), 719-729.
52. Tomaszewski J.J, Smaldone M.C (2010). Emerging intravesical therapies for management of nonmuscle invasive bladder cancer. *Open Access J Urol*, 2, 67-84.
53. Smaldone M.C, Casella D.P, Welchons D.R et al (2010). Investigational therapies for non-muscle invasive bladder cancer. *Expert Opin Investig Drugs*, 19(3), 371-383.
54. Arends T.J.H, Van der Heijden A.G, Witjes J.A (2014). Combined chemohyperthermia: 10-year single center experience in 160 patients with nonmuscle invasive bladder cancer. *J Urol*, 192(3), 708-713.
55. Cookson M.S, Chang S.S, Lihou C et al (2014). Use of intravesical valrubicin in clinical practice for treatment of nonmuscle-invasive bladder cancer, including carcinoma *in situ* of the bladder. *Ther Adv Urol*, 6(5), 181-191.
56. Yacoub T.J, Reddy A.S, Szleifer I et al (2011). Structural Effects and Translocation of Doxorubicin in a DPPC/Chol Bilayer: The Role of Cholesterol. *Biophysical Journal*, 101(2), 378-385.



57. Kurth K, Tunn U, Ay R et al (1997). Adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: Long-term results of A European organization for research and treatment of cancer randomized trial comparing Doxorubicin, Ethoglucid and transurethral resection alone. *J Urol*, 158, 378-384.
58. Huang J-S, Chen W.H, Lin C-C et al (2003). A Randomized Trial Comparing Intravesical Instillations of Mitoxantrone and Doxorubicin in Patients with Superficial Bladder Cancer. *Chang Gung Med J*, 26(2), 91-97.
59. Al-Gallab M.I, Naddaf L.A, Kanan M.R (2009). The Management of Non-Invasive Bladder Tumours with Doxorubicin Intravesical Instillation after Transurethral Resection, *Squ Med J*, 9(1), 53-58.
60. Greenberg R.E, Bahnson R.R, Wood D et al (1997). Initial report on intravesical administration of N-trifluoroacetyl Adriamycin-14-valerate (AD-32) to patients with refractory superficial transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Urology*, 49(3), 471-475.
61. Tang D.H, Chang S.S (2015). Management of carcinoma in situ of the bladder: best practice and recent developments. *Ther Adv Urol*, 7(6), 351-364.
62. Hall M.C. et al (2014). *Guideline for the management of nonmuscle invasive bladder cancer (Stages Ta, T1, and Tis) Update 2007*, American Urological Association, Education and Research, Inc.
63. Serretta V, Gesolfo C.S, Alonge V et al (2016). Mitomycin C from birth to adulthood. *Urologia*, 83(2), 2-6.
64. Parmar M.K, Freedman L.S, Hargreave T.B et al (1989). Prognostic factors for recurrence and followup policies in the treatment of superficial bladder cancer: report from the British Medical Research Council Subgroup on Superficial Bladder Cancer (Urological Cancer Working Party). *J Urol*, 142(2), 284-288.

65. Kiemeny L.A, Witjes J.A, Heijbroek R.P et al (1994). Dysplasia in normal-looking urothelium increases the risk of tumor progression in primary superficial bladder cancer. *Eur J Cancer*, 30(11), 1621-1625.
66. Shinka T, Hirano A, Uekado Y et al (1990). Clinical study of prognostic factors of superficial bladder cancer treated with intravesical Bacillus Calmette-Guerin. *British J Urol*, 66(1), 35-39.
67. Kurth K.H, Denis L, Bouffieux C et al (1995). Factors affecting recurrence and progression in superficial bladder tumors. *Eur J Cancer*, 31A(11), 1840-1846.
68. Millán-Rodríguez F, Chéchile-Toniolo G, Salvador-Bayarri J et al (2000). Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. *J Urol*, 163(1), 73-78.
69. Oosterlinck W, Kurth K.H, Schröder F et al (1993). A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol*, 149(4), 749-752.
70. Chou R, Selph S, Buckley D.I et al (2017). Intravesical Therapy for the Treatment of Nonmuscle Invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 197(5), 1189-1199.
71. Malmström P-U, Sylvester R.J, Crawford D.E et al (2009). An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomised studies comparing intravesical mitomycin-C versus bacillus Calmette-Guérin for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*, 56, 247-256.
72. Sylvester R.J, Oosterlinck W, Holmang S et al (2016). Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Trials

- Comparing a Single Immediate Instillation of Chemotherapy After Transurethral Resection with Transurethral Resection Alone in Patients with Stage pTa-pT1 Urothelial Carcinoma of the Bladder: Which Patients Benefit from the Instillation? *Eur Urol*, 69, 231-244.
73. Van Rhijn B.W.G (2008). Considerations on the use of urine markers for bladder cancer. *Eur Urol*, 53(5), 880-881.
  74. Vrooman O.P.J, Witjes J.A (2008). Urinary Markers in Bladder Cancer. *Eur Urol*, 53(5), 909-916.
  75. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R et al (2008). EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur Urol*, 54(2), 303-314.
  76. Moonen P.M.J, Kiemeny L.A.L.M, Witjes J.A (2005). Urinary NMP22 BladderChek test in the diagnosis of superficial bladder cancer. *Eur Urol*, 48(6), 951-956.
  77. Van Rhijn B.W.G, Van der Poel H.G, Van der Kwast T.H (2005). Urine markers for bladder cancer surveillance: a systematic review. *Eur Urol*, 47(6), 736-748.
  78. Van der Aa M.N.M, Zwarthoff E.C, Steyerberg E.W et al (2009). Microsatellite analysis of voided-urine samples for surveillance of low-grade nonmuscle-invasive urothelial carcinoma: Feasibility and clinical utility in a prospective multicenter study (Cost-Effectiveness of Follow-Up of Urinary Bladder Cancer Trial [CEFUB]). *Eur Urol*, 55(3), 659-668.
  79. Brausi M, Collette L, Kurth K et al (2002). Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. *Eur Urol*, 41(5), 523-531.

80. Zaak D, Hungerhuber E, Schneede P et al (2002). Role of 5-aminolevulinic acid in the detection of urothelial premalignant lesions. *Cancer*, 95(6), 1234-1238.
81. Schmidbauer J, Witjes F, Schmeller N et al (2004). Improved detection of urothelial carcinoma in situ with hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy. *J Urol*, 171(1), 135-138.
82. Jocham D, Witjes F, Wagner S et al (2005). Improved detection and treatment of bladder cancer using hexaminolevulinate imaging: a prospective, phase III multicenter study. *J Urol*, 174(3), 862-866.
83. Grossman H.B, Gomella L, Fradet Y et al (2007). A phase III, multicenter comparison of hexaminolevulinate fluorescence cystoscopy and white light cystoscopy for the detection of superficial papillary lesions in patients with bladder cancer. *J Urol*, 178(1), 62-67.
84. Cheng C.W, Chan P.S, Chan L.W et al (2005). 17-Year follow-up of a randomized prospective controlled trial of adjuvant intravesical doxorubicin in the treatment of superficial bladder cancer. *International Braz J Urol*, 31(3), 204-213.
85. Rolevich A.I, Zhegalik A.G, Mokhort A.A et al (2017). Results of a prospective randomized study assessing the efficacy of fluorescent cystoscopy-assisted transurethral resection and single instillation of doxorubicin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *World J Urol*, 35(5), 745-752.
86. Hendricksen K, Witjes W.P.J, Idema J.G et al (2008). Comparison of three schedules of intravesical epirubicin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol*, 53(5), 984-991.
87. Jung S.J, Chang H.S, Park C.H et al (2011). Effectiveness of an Immediate Mitomycin C Instillation in Patients with Superficial Bladder Cancer

- Receiving Periodic Mitomycin C Instillation. *Korean J Urol*, 52(5), 323-326.
88. Lu J, Xue Y, Shen F et al (2019). Transurethral holmium laser resection and transurethral electrocision combined with intravesical epirubicin within 24 hours postoperatively for treatment of bladder cancer. *J Int Med Res*, 0(0), 1-8.
  89. Nguyễn Diệu Hương (2008). *Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ung thư bàng quang nông tại bệnh viện K*, Luận văn Thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
  90. Trần Lê Linh Phương, Nguyễn Minh Quang, Vũ Hồng Thịnh và cộng sự (2011). Điều trị ung thư bàng quang nông tại bệnh viện đại học y dược. *Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh*, 15(1), 175-178.
  91. Lê Đình Khánh, Hoàng Văn Tùng, Đoàn Quốc Huy và cộng sự (2012). Đánh giá kết quả sớm điều trị u bàng quang nông bằng cắt đốt nội soi kết hợp Doxorubicin một liều duy nhất sau mổ. *Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh*, 16(3), 283-288.
  92. Lun Sophall (2012). *Đánh giá kết quả điều trị cắt nội soi ung thư bàng quang nông kết hợp với Mitomycin C sau phẫu thuật*, Luận văn Thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
  93. Nguyễn Văn Ân, Nguyễn Ngọc Châu, Nguyễn Hoàng Luông (2014). Đánh giá kết quả sớm điều trị ung thư bàng quang không xâm lấn cơ bằng cắt đốt qua ngã niệu đạo với Thulium Yag Laser kết hợp Mitomycin C trong bàng quang sau mổ. *Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh*, 18(1), 330-335.
  94. Hứa Văn Đức (2015). *Đánh giá kết quả điều trị ung thư bàng quang nông bằng phẫu thuật nội soi qua đường niệu đạo*, Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ Nội trú, Trường Đại học Thái Nguyên.

95. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC et al (1991). The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*, 86(9), 1119-1127.
96. Ngô Quý Châu (2012). *Bệnh học nội khoa tập 2*, Nhà xuất bản Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, 391.
97. Tô Đình Quý (2011). *Triệu chứng học nội khoa tập 2*, Nhà xuất bản Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, 387.
98. Trần Văn Hình (2008). *Triệu chứng bệnh học ngoại tiết niệu*, Nhà xuất bản Quân đội Nhân dân, Hà Nội.
99. Lê Thị Cẩm Thanh, Nguyễn Thị Thanh, Nguyễn Văn Ân (2014). Đánh giá thay đổi điện giải trong cắt đốt nội soi tuyến tiền liệt qua niệu đạo. *Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh*, 18(1), 378-385.
100. Boukatta B, Sbai H, Messaoudi F et al (2013). Transurethral resection of prostate syndrome: report of a case. *Pan Afr Med J*, 14, 14.
101. Traxer O, Pasqui F, Gattegno B et al (2004). Technique and complications of transurethral surgery for bladder tumours. *BJU International*, 94, 492-496.
102. Nguyễn Kỳ (1993). *Góp phần nghiên cứu chẩn đoán và điều trị u nông ở bàng quang bằng phương pháp cắt nội soi*, Luận án Phó tiến sĩ khoa học Y - Dược, Học viện Quân y.
103. Goel MK, Khanna P, Kishore J (2010). Understanding survival analysis: Kaplan-Meier estimate. *Int J Ayurveda Res*, 1(4): 274-278.
104. Bosschieter J, Van Moorselaar R.J.A, Vis A.N et al (2018). The effect of timing of an immediate instillation of Mitomycin C after transurethral resection in 941 patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*, 122(4), 571-575.

105. Soria F, D'Andrea D, Abufaraj M et al (2020). Stratification of Intermediate-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Implications for Adjuvant Therapies. *Eur Urol Focus*, 915, 1-8.
106. Pashos C.L. et al (2002). Bladder cancer, *Cancer practice*, 10(6) 311.
107. Saginala K, Barsouk A, Aluru JS et al (2020). Epidemiology of Bladder Cancer. *Med Sci (Basel)*, 8(1), 15.
108. Nishiyama N, Kitamura H, Hotta H et al (2014). Construction of Predictive Models for Cancer-specific Survival of Patients with Non-muscle-invasive Bladder Cancer Treated with Bacillus Calmette-Guérin: Results from a Multicenter Retrospective Study. *Jpn J Clin Oncol*, 44(11), 1101-1108.
109. Koyuncuer A (2015). Histopathological Evaluation of Urothelial Carcinomas in Transurethral Resection Urinary Bladder Tumor Specimens: Eight Years of Single Center Experience. *Asian Pac J Cancer Prev*, 16 (7), 2871-2877.
110. Droller M.J. (2005). Biological considerations in the assessment of urothelial cancer. A retrospective. *Urology*, 66(5), 66-75.
111. Macvicar A.D (2000). Bladder cancer staging. *BJU International*, 86(1), 111-122.
112. Amling C.L (2001). Diagnosis and management of superficial bladder cancer. *Current problems in cancer*, 25(4), 219-278.
113. Schoenberg M.S (2002). Bladder cancer: Current diagnosis and treatment. *Urology*, 59(2), 313.
114. Sanchez-Carbayo M (2004). Recent advances in bladder cancer diagnostics. *Clinical Biochemistry*, 37(7), 562-571.
115. Bostrom P. J, Van Rhijn B.W.G, Fleshner N et al (2010). Staging and staging errors in bladder cancer. *Eur Urol*, 9(1), 2-9.

116. Sadow C. A, Silverman S. G, O'Leary M. P et al (2008). Bladder cancer detection with CT urography in an Academic Medical Center. *Radiology*, 249(1), 195-202.
117. Trần Văn Thuận (2014). Ứng dụng nội soi chẩn đoán và can thiệp trong phát hiện và điều trị ung thư bàng quang nông tại bệnh viện K. *Tạp chí Y học thực hành*, 914(4), 115-117.
118. Fukuokaya W, Kimura T, Miki J (2019). Effectiveness of Intravesical Doxorubicin Immediately Following Resection of Primary Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: A Propensity Score-Matched Analysis. *Clinical Genitourinary Cancer*, 18(2), e55-e61.
119. Trần Văn Hình, Nguyễn Phú Việt (2015). Nghiên cứu hiện tượng kích thích dây thần kinh bịt và tai biến thủng bàng quang trong phẫu thuật cắt nội soi qua niệu đạo bằng dao lưỡng cực điều trị ung thư bàng quang nông. *Tạp chí Y - Dược học quân sự*, 4, 176-180.
120. Bolat D, Gunlusoy B, Aydogdu O et al (2018). Comparing the short - term outcomes and complications of monopolar and bipolar transurethral resection of bladder tumors in patients with coronary artery disease: a prospective, randomized, controlled study. *Int Braz J Urol*, 44(4), 717-725.
121. Mehta N, Rathore RS, Pillai B.S et al (2015). Intrinsic Tumour Factors Affecting Recurrence in Non Muscle Invasive Bladder Cancer: a Hospital Based Study from India.
122. Daneshmand S, Bazargani S.T, Bivalacqua T.J et al (2018). Blue light cystoscopy for the diagnosis of bladder cancer: Results from the US prospective multicenter registry. *Urologic Oncology*, 36(8), 361.e1-361.e6.



123. Pillai R, Wang D, Mayer E.K et al (2011). Do Standardised Prognostic Algorithms Reflect Local Practice? Application of EORTC Risk Tables for Non-Muscle Invasive (pTa/pT1) Bladder Cancer Recurrence and Progression in a Local Cohort. *The Scientific World Journal*, 11, 751-759.
124. Naito S, Algaba F, Babjuk M et al (2016). The Clinical Research Office of the Endourological Society (CROES) Multicentre Randomised Trial of Narrow Band Imaging-Assisted Transurethral Resection of Bladder Tumour (TURBT) Versus Conventional White Light Imaging-Assisted TURBT in Primary Non-Muscle-invasive Bladder Cancer Patients: Trial Protocol and 1-year Results. *Eur Urol*, 70(3), 506-515.
125. Collado A, Chéchile G.E, Salvador J et al (2000). Early complications of endoscopic treatment for superficial bladder tumors. *J Urol*, 164(5), 1529-1532.
126. Nieder A. M, Meinbach D.S, Kim S.S et al (2005). Transurethral bladder tumor resection: intraoperative and postoperative complications in a residency setting. *J Urol*, 174(6), 2307-2309.
127. Skolarikos A, Chrisofos M, Ferakis N et al (2005). Does the management of bladder perforation during transurethral resection of superficial bladder tumors predispose to extravesical tumor recurrence? *J Urol*, 173(6), 1908-1911.
128. Panagoda P.I, Vasdev N, Gowrie-Mohan S (2018). Avoiding the Obturator Jerk during TURBT. *Curr Urol*, 12(1), 1-5.
129. Bolat D, Yarimoglu S, Aydin ME (2021). Monopolar versus bipolar transurethral resection of lateral wall-located bladder cancer under obturator nerve block: a single center prospective randomized study. *Int Braz J Urol*, 47(3), 584-593.

130. Babjuk M (2009). Transurethral Resection of Non-muscle-invasive Bladder Cancer. *Eur Urol*, 8, 542-548.
131. D'Andrea D, Soria F, Gust K.M et al (2019). En-Bloc Transurethral Resection of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. Current Evidence and Glimpses into the Future. *Am J Biomed Sci & Res*, 4(1), 40-44.
132. Zhang D, Yao L, Yu S et al (2020). Safety and efficacy of en bloc transurethral resection versus conventional transurethral resection for primary nonmuscle-invasive bladder cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*, 18(1), 4.
133. Yang H, Lin J, Gao P et al (2020). Is the En Bloc Transurethral Resection More Effective than Conventional Transurethral Resection for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol Int*, 104(5-6), 402-409.
134. Rolevich A, Minich A, Nabebina T et al (2016). Surgeon has a major impact on long-term recurrence risk in patients with non-muscle invasive bladder cancer. *Cent European J Urol*, 69(2), 170-177.
135. Grimm M-O, Steinhoff C, Simon X et al (2003). Effect of routine repeat transurethral resection for superficial bladder cancer: a long-term observational study. *J Urol*, 170(2), 433-437.
136. Kolozy Z (1991). Histopathological "self control" in transurethral resection of bladder tumors. *Br J Urol*, 67(2), 162-164.
137. Sylvester R.J, Oosterlinck W, Van der Meijden A.P.M (2004). A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol*, 171(6), 2186-2190.

138. Sylvester R.J, Oosterlinck W (2009). An Immediate Instillation after Transurethral Resection of Bladder Tumor in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Has the Evidence Changed? *Eur Urol*, 56, 43-45.
139. Gudjónsson S, Adell L, Merdasa F et al (2009). Should all patients with non-muscle-invasive bladder cancer receive early intravesical chemotherapy after transurethral resection? The results of a prospective randomised multicentre study. *Eur Urol*, 55(4), 773-780.
140. El-Ghobashy S, El-Leithy T.R, Roshdy M.M et al (2007). Effectiveness of A Single Immediate Mitomycin C Instillation in Patients with Low Risk Superficial Bladder Cancer: Short and Long-Term Follow-up. *Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst*, 19(2), 121-126.
141. Messing E.M, Tangen C.M, Lerner S.P et al (2018). Effect of Intravesical Instillation of Gemcitabine vs Saline Immediately Following Resection of Suspected Low-Grade Non–Muscle-Invasive Bladder Cancer on Tumor Recurrence SWOG S0337 Randomized Clinical Trial. *Jama*, 319(18), 1880-1888.
142. Power N.E, Izawa J (2016). Comparison of Guidelines on Non-Muscle Invasive Bladder Cancer (EAU, CUA, AUA, NCCN, NICE). *Bladder Cancer*, 2(1), 27-36.
143. Chai M, Wientjes M.G, Badalament R.A et al (1994). Pharmacokinetics of intravesical doxorubicin in superficial bladder cancer patients. *J Urol*, 152(2), 374-378.
144. Bosschieter J, Nieuwenhuijzen J.A, Ginkel T.V et al (2018). Value of an Immediate Intravesical Instillation of Mitomycin C in Patients with Non-muscle-invasive Bladder Cancer: A Prospective Multicentre Randomised Study in 2243 patients. *Eur Urol*, 73(2), 226-232.

145. Ding X.L, Yang D.L, Yan R.P et al (2018). Value of European Organisation for Research and Treatment of Cancer score system for predication of immediate postoperative intravesical instillation of pirarubicin after transurethral resection of non-muscle invasive bladder cancer. *Chinese journal of oncology*, 40(4), 308-312.
146. Chang SS, Cookson MS (2005). Radical cystectomy for bladder cancer: the case for early intervention. *Urol Clin North Am*, 32(2), 147-55.
147. Shahin O, Thalmann G.N, Rentsch C et al (2003). A retrospective analysis of 153 patients treated with or without intravesical bacillus Calmette-Guerin for primary stage T1 grade 3 bladder cancer: recurrence, progression and survival. *J Urol*, 169(1), 96-100.
148. Lammers R.J.M, Hendriks J.C.M, Faba O.R et al (2016). Prediction model for recurrence probabilities after intravesical chemotherapy in patients with intermediate-risk non-muscle-invasive bladder cancer, including external validation. *World J Urol*, 34(2), 173-180.
149. Kılınç MF, Bayar G, Dalkılıç A et al (2017). Applicability of the EORTC risk tables to predict outcomes in non-muscle-invasive bladder cancer in Turkish patients. *Turk J Urol*, 43(1), 48-54.
150. Dalkilic A, Bayar G, Kilinc M.F (2019). A Comparison of EORTC And CUETO Risk Tables in Terms of the Prediction of Recurrence and Progression in All Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Patients. *J Urol*, 16(1), 37-43.
151. Jobczyk M, Stawiski K, Fendler W et al (2020). Validation of EORTC, CUETO, and EAU risk stratification in prediction of recurrence, progression, and death of patients with initially non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC): A cohort analysis. *Cancer Med*, 9(11), 4014-4025.

152. Wang H, Ding W, Jiang G et al (2018). EORTC risk tables are more suitable for Chinese patients with nonmuscle-invasive bladder cancer than AUA risk stratification. *Medicine (Baltimore)*, 97(36), e12006.

## PHỤ LỤC

- Phụ lục I: Bệnh án nghiên cứu.
- Phụ lục II: Bản cung cấp thông tin cho đối tượng tham gia nghiên cứu.
- Phụ lục III: Đơn tình nguyện tham gia nghiên cứu.
- Phụ lục IV: Quy trình bơm doxorubicin vào bàng quang.
- Phụ lục V: Bảng điểm các yếu tố nguy cơ tiên lượng tái phát, xâm lấn của EORTC.
- Phụ lục VI: Chứng nhận chấp thuận của Hội đồng Đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội.
- Phụ lục VII: Danh sách bệnh nhân nghiên cứu.

**Phụ lục 1:**

**BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU**

(Số bệnh án: .....)

**I. HÀNH CHÍNH.**

**Họ tên Bệnh nhân:** ..... **Tuổi:** ..... **Nam/Nữ**

**Địa chỉ:** ..... **Số ĐT:** .....

Thành thị

Nông thôn

**Nghề nghiệp:** .....

Viên chức

Công nhân

Nông dân

Nhóm khác

**Vào viện:** ..... giờ ....., ngày ..... tháng ..... năm 20 .....

**Phẫu thuật:** ..... giờ ....., ngày ..... tháng ..... năm 20 .....

**Ra viện:** ..... giờ ....., ngày ..... tháng ..... năm 20 .....

**II. CHUYÊN MÔN.**

**2.1. Lâm sàng.**

**2.1.1. Tiền sử.**

\* Bệnh u bàng quang: .....

U lần đầu

Tái phát  $\leq$  1 lần/năm

Tái phát  $>$  1 lần/năm

\* Các yếu tố liên quan: .....

Thuốc lá

.....

Rượu

.....

Yếu tố khác: .....

**2.1.2. Triệu chứng lâm sàng.**

\* Lý do vào viện.

Tiểu máu

Tiểu buốt, rất, khó

Đau hạ vị

Theo dõi định kỳ

Không triệu chứng

\* Thời gian phát hiện: .....

Không xác định

$<$  1 tháng

1 - 3 tháng

$>$  3 tháng

## 2.2. Triệu chứng cận lâm sàng.

### 2.2.1. Xét nghiệm máu.

\* Hemoglobin: ..... g/L. Bình thường  Thiếu máu  Mức độ: .....

\* Creatinin: .....  $\mu\text{mol/L}$ . Bình thường  Suy thận  Độ: .....

### 2.2.2. Siêu âm.

Số lượng u: ..... u

Kích thước u: ..... mm < 3cm   $\geq 3\text{cm}$

Vị trí u: .....

### 2.2.3. Chụp cắt lớp vi tính hệ tiết niệu.

Số lượng u: ..... u

Kích thước u: ..... mm < 3cm   $\geq 3\text{cm}$

Vị trí u: .....

### 2.2.4. Soi bàng quang.

Số lượng u: ..... u

Kích thước u: ..... mm < 3cm   $\geq 3\text{cm}$

Vị trí u: .....

Hình dáng u: Có cuống  Không cuống

## 2.3. Phương pháp cắt u nội soi qua niệu đạo.

### 2.3.1. Phương pháp vô cảm.

Tê tủy sống  Mê TM  Mê nội khí quản

### 2.3.2. Đánh giá trong phẫu thuật.

\* Đánh giá khối u.

Số lượng u: ..... u 1  2-7   $\geq 8$

Kích thước u: ..... mm < 3cm   $\geq 3\text{cm}$

(-): Không đánh giá



Vị trí u:	Vùng cổ	<input type="checkbox"/>	Vùng tam giác	<input type="checkbox"/>
	Thành trước	<input type="checkbox"/>	Thành phải	<input type="checkbox"/>
	Thành sau .....	<input type="checkbox"/>	Thành trái	<input type="checkbox"/>
	Cạnh miệng NQ ...	<input type="checkbox"/>	Đỉnh	<input type="checkbox"/>
	Rải rác ở BQ	<input type="checkbox"/>		
Hình dáng u:	Có cuống	<input type="checkbox"/>	Không cuống	<input type="checkbox"/>

\* Biến chứng trong phẫu thuật.

- Chảy máu	Có	<input type="checkbox"/>	Không	<input type="checkbox"/>
- Hội chứng hấp thu dịch	Có	<input type="checkbox"/>	Không	<input type="checkbox"/>
- Thủng bàng quang	Có	<input type="checkbox"/>	Không	<input type="checkbox"/>

\* Thời gian phẫu thuật: ..... phút.

#### 2.4. Hậu phẫu.

\* Biến chứng sau phẫu thuật.

- Chảy máu	Có	<input type="checkbox"/>	Không	<input type="checkbox"/>
- Nhiễm trùng	Có	<input type="checkbox"/>	Không	<input type="checkbox"/>
- Thủng bàng quang	Có	<input type="checkbox"/>	Không	<input type="checkbox"/>

\* Kết quả giải phẫu bệnh: T..... G.....

\* Thời gian hậu phẫu: ..... ngày.

#### 2.5. Đánh giá kết quả sớm sau phẫu thuật.

Tốt	<input type="checkbox"/>	Khá	<input type="checkbox"/>	Xấu	<input type="checkbox"/>
-----	--------------------------	-----	--------------------------	-----	--------------------------

#### 2.6. Phân nhóm nguy cơ tái phát.

##### 2.6.1. Theo EAU.

Nguy cơ thấp	<input type="checkbox"/>	Nguy cơ trung bình	<input type="checkbox"/>	Nguy cơ cao	<input type="checkbox"/>
--------------	--------------------------	--------------------	--------------------------	-------------	--------------------------

##### 2.6.2. Theo EORTC: Tổng điểm: ..... điểm.

Mức 1	<input type="checkbox"/>	Mức 2	<input type="checkbox"/>	Mức 3	<input type="checkbox"/>	Mức 4	<input type="checkbox"/>
-------	--------------------------	-------	--------------------------	-------	--------------------------	-------	--------------------------

## 2.7. Đánh giá kết quả và theo dõi.

### 2.7.1. Tác dụng không mong muốn sau khi bơm bàng quang.

Có  Không

Lần bơm	Lần 1	Lần 2	Lần 3	Lần 4	Lần 5	Lần 6	Lần 7	Lần 8
Triệu chứng								
Tiểu buốt, tiểu khó								
Tiểu máu								
Tức vùng hạ vị								
Triệu chứng khác								

### 2.7.2. Đánh giá sau 3 tháng.

\* Lâm sàng:

Tiểu máu  Tiểu buốt, rất, khó  Đau hạ vị  Không triệu chứng

Triệu chứng khác: .....

\* Hemoglobin: ..... g/L. Bình thường  Thiếu máu  Mức độ: .....

\* Bạch cầu Đa nhân trung tính: ..... G/L. Bình thường  Tăng  Giảm

\* Tiểu cầu: ..... G/L Bình thường  Tăng  Giảm

\* Creatinin: .....  $\mu\text{mol/L}$ . Bình thường  Suy thận  Độ: .....

\* Xét nghiệm nước tiểu tìm tế bào u. Có  Không

\* Siêu âm: Có u  Không có u

Số lượng u: ..... u

Kích thước u: ..... mm < 3cm   $\geq 3\text{cm}$

Vị trí u: .....

\* Soi bàng quang: Có u  Không có u

Số lượng u: ..... u

Kích thước u: ..... mm < 3cm   $\geq 3\text{cm}$

Vị trí u: .....

Hình dáng u: Có cuống  Không cuống

**2.7.3. Theo dõi xa.**

Tái phát: Có  Không

Số lần tái phát: ..... lần.

Tái phát lần: ..... ở thời điểm: ..... tháng.

Tái phát lần: ..... ở thời điểm: ..... tháng.

<b>Thời điểm (Tháng)</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>12</b>	<b>18</b>	<b>24</b>	<b>36</b>	<b>...</b>	<b>...</b>
<b>Triệu chứng</b>	<b>.....</b>	<b>.....</b>	<b>.....</b>	<b>.....</b>	<b>.....</b>	<b>.....</b>	<b>.....</b>	<b>.....</b>
Tiểu máu								
Tiểu buốt, tiểu rắt, tiểu khó								
Đau hạ vị								
Triệu chứng khác								
Siêu âm ổ bụng								
Soi bàng quang								

(+): *Tái phát* (-): *Không tái phát*

**Hà nội, ngày ..... tháng ..... năm 20 .....**

Bác sĩ

**Phụ lục 2:**

**BẢN CUNG CẤP THÔNG TIN CHO ĐỐI TƯỢNG  
THAM GIA NGHIÊN CỨU**

*Tên nghiên cứu:* **Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư bàng quang nông bằng phẫu thuật nội soi kết hợp bơm doxorubicin tại Bệnh viện Việt Đức.**

**Mã số đối tượng:** .....

*(Tài liệu này được thông báo đầy đủ đến các đối tượng tham gia nghiên cứu, không có trang hay phần nào trong tài liệu này được bỏ qua. Những nội dung trong tài liệu này được giải thích rõ bằng lời nói với các đối tượng tham gia nghiên cứu).*

**1. Trình bày các vấn đề liên quan đến nghiên cứu.**

***1.1. Mục đích của nghiên cứu.***

- Khảo sát đặc điểm bệnh lý, đánh giá kết quả điều trị ung thư bàng quang nông bằng phẫu thuật nội soi cắt u kết hợp bơm doxorubicin vào bàng quang sau phẫu thuật.

- Nghiên cứu mối liên quan của một số yếu tố, nhóm nguy cơ tới tỷ lệ tái phát ung thư bàng quang nông ở nhóm bệnh nhân trên.

***1.2. Khoảng thời gian dự kiến:*** từ 03/2016 đến 09/2019.

***1.3. Phương pháp tiến hành.***

• Thiết kế nghiên cứu: Phương pháp mô tả tiến cứu.

• Cách tiến hành:

- Với thiết kế báo cáo hàng loạt ca kiểu mô tả dọc tiến cứu, chúng tôi lấy toàn bộ mẫu trong thời gian nghiên cứu.

- Chọn mẫu toàn bộ, lấy tất cả các trường hợp bệnh nhân được phẫu thuật nội soi cắt u bàng quang qua niệu đạo, kết quả giải phẫu bệnh sau mổ xác định u không xâm lấn cơ trong thời gian 1 năm từ 16/03/2016 đến 16/03/2017 tại Khoa

Phẫu thuật Tiết niệu Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức. Bệnh nhân đồng ý dùng doxorubicin bơm vào bàng quang sau phẫu thuật.

+ Cung cấp thông tin cho những bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

+ Ký đơn tình nguyện tham gia nghiên cứu.

+ Giải thích quy trình nghiên cứu, theo dõi.

• Quy trình nghiên cứu.

- Bệnh nhân vào viện được làm bilan chẩn đoán trước phẫu thuật.

- Bệnh nhân được tiến hành phẫu thuật nội soi cắt u qua niệu đạo, làm giải phẫu bệnh sau phẫu thuật xác định giai đoạn ung thư.

- Bệnh nhân ra viện, hẹn đến khám lại trong khoảng thời gian từ 5-10 ngày sau phẫu thuật.

- Lựa chọn, tư vấn những bệnh nhân có kết quả giải phẫu bệnh ở giai đoạn pTa, pT1, pTis, đủ điều kiện tham gia nghiên cứu.

- Tiến hành bơm doxorubicin vào bàng quang cho bệnh nhân theo phác đồ: Thời điểm bắt đầu bơm 10-14 ngày sau phẫu thuật, liều lượng 50mg/lần, 1 tuần bơm 1 lần trong 8 tuần liên tục.

- Kế hoạch theo dõi:

+ Hẹn bệnh nhân khám lại ở các thời điểm 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 tháng: Thời điểm sau phẫu thuật 3 tháng bệnh nhân được thăm khám lâm sàng, làm xét nghiệm máu, xét nghiệm nước tiểu, soi bàng quang, siêu âm. Các thời điểm khác theo dõi triệu chứng lâm sàng, siêu âm ổ bụng.

+ Hoặc khám lại ở bất kỳ thời điểm nào khi có triệu chứng bất thường về đường tiết niệu.

## **2. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng vào nghiên cứu.**

Số lượng bệnh nhân nghiên cứu: 59 bệnh nhân.

- Bệnh nhân ung thư bàng quang được phẫu thuật bằng nội soi cắt u qua niệu đạo. Kết quả giải phẫu bệnh lý sau phẫu thuật xác định u không xâm lấn cơ bàng quang, bao gồm các giai đoạn: pTa, pTis, pT1.

- Bệnh nhân được bơm doxorubicin vào bàng quang sau phẫu thuật theo đúng phác đồ.

- Bệnh nhân có hồ sơ theo dõi đầy đủ các chỉ tiêu nghiên cứu.

### **3. Tiêu chuẩn loại trừ khỏi nghiên cứu.**

- Các bệnh nhân có kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật không thấy lớp cơ bàng quang trên tiêu bản bệnh phẩm.

- Các bệnh nhân có hồ sơ bệnh án không đầy đủ.

- Các bệnh nhân mắc bệnh kèm theo nặng mà có nguy cơ tử vong gần.

### **4. Người đánh giá các thông tin cá nhân và Y khoa để chọn lọc bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu này: Nghiên cứu viên cùng nhóm nghiên cứu.**

**5. Số người sẽ tham gia vào nghiên cứu: 59 bệnh nhân.**

### **6. Những rủi ro hoặc bất lợi có thể xảy ra.**

Trong nghiên cứu, có thể do tác dụng phụ của thuốc bệnh nhân có thể xuất hiện triệu chứng tại chỗ ở vùng bàng quang: Tiểu máu, tiểu buốt, tiểu rắt, tiểu nhiều, tức vùng bàng quang.

### **7. Miêu tả lợi ích của đối tượng và cộng đồng từ nghiên cứu.**

#### **7.1. Lợi ích của đối tượng khi tham gia nghiên cứu.**

- Đối tượng nghiên cứu sẽ được áp dụng phác đồ theo đúng quy trình.
- Được theo dõi đầy đủ, định kỳ, phát hiện sớm trường hợp tái phát.

#### **7.2. Lợi ích của cộng đồng từ nghiên cứu.**

Khi nghiên cứu được nghiệm thu có kết quả, sẽ là một đóng góp hữu ích trong việc có thêm lựa chọn phác đồ điều trị bệnh lý ung thư bàng quang không xâm lấn cơ.

### **8. Những khoản nào được chi trả trong nghiên cứu.**

Bệnh nhân tự nguyện chi trả chi phí thuốc, tiền khám, và cận lâm sàng.

### **9. Công bố phương pháp hoặc cách điều trị thay thế.**

Trong quá trình tham gia nghiên cứu của chúng tôi, nếu bạn thấy xuất hiện các tác dụng không mong muốn mà không giải quyết được bằng điều trị nội khoa thì có thể dùng bơm thuốc, tùy từng trường hợp cụ thể có thể không dùng hoặc dùng biện pháp trị liệu khác.

**10. Trình bày phương pháp lưu giữ mật các hồ sơ nhưng có thể nhận dạng được đối tượng tham gia nghiên cứu.**

- Các bệnh nhân khi đáp ứng với các tiêu chí lựa chọn đối tượng nghiên cứu của đề tài, sẽ được giải thích đầy đủ thông tin của nghiên cứu, khi đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ được làm bệnh án nghiên cứu, mỗi bệnh án nghiên cứu được đánh số mã hóa và do một thành viên của nghiên cứu quản lý và lưu trữ.
- Toàn bộ hồ sơ bệnh án nghiên cứu của đối tượng nghiên cứu đều được mã hóa, lưu lại trong tủ có khóa, chỉ những cán bộ nghiên cứu có liên quan mới được tiếp cận các dữ liệu đã thu thập được.

**11. Cơ quan quản lý có thể kiểm tra hồ sơ của đối tượng.**

Hội đồng đạo đức y sinh học Trường Đại học Y Hà Nội, Hội đồng khoa học Bệnh viện có bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

**12. Vấn đề bồi thường/hoặc điều trị y tế nếu có thương tích xảy ra (ở đâu có thể có các thông tin khác).**

Trong trường hợp có tác dụng không mong muốn do sử dụng thuốc nghiên cứu, người bệnh tham gia nghiên cứu sẽ được chi trả kinh phí điều trị tương ứng.

**13. Người để liên hệ khi có câu hỏi.**

Bs. Hà Mạnh Cường, số điện thoại 0948.586658.

Sự tham gia là tình nguyện, không bị phạt nếu từ chối tham gia và đối tượng tham gia nghiên cứu có thể dừng tham gia vào bất kỳ thời điểm nào.

*Hà Nội, ngày ..... tháng ..... năm .....*

**Nghiên cứu viên**

**Phụ lục 3:**

**ĐƠN TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU**

Họ và tên đối tượng: .....

Tuổi: .....

Địa chỉ: .....

Sau khi được bác sỹ thông báo về mục đích, quyền lợi, nghĩa vụ, những nguy cơ tiềm tàng và lợi ích của đối tượng tham gia vào nghiên cứu: Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư bàng quang nông bằng phẫu thuật nội soi kết hợp bom doxorubicin tại Bệnh viện Việt Đức.

Tôi (hoặc người đại diện trong gia đình) đồng ý tự nguyện tham gia vào nghiên cứu này (đồng ý lấy máu/nước tiểu ..... để xét nghiệm). Tôi xin tuân thủ các quy định của nghiên cứu.

Hà Nội, ngày ..... tháng ..... năm .....

**Họ tên của người làm chứng**

*(Ký và ghi rõ họ tên)*

**Họ tên của Đối tượng**

*(Ký và ghi rõ họ tên)*



**Phụ lục 4:**

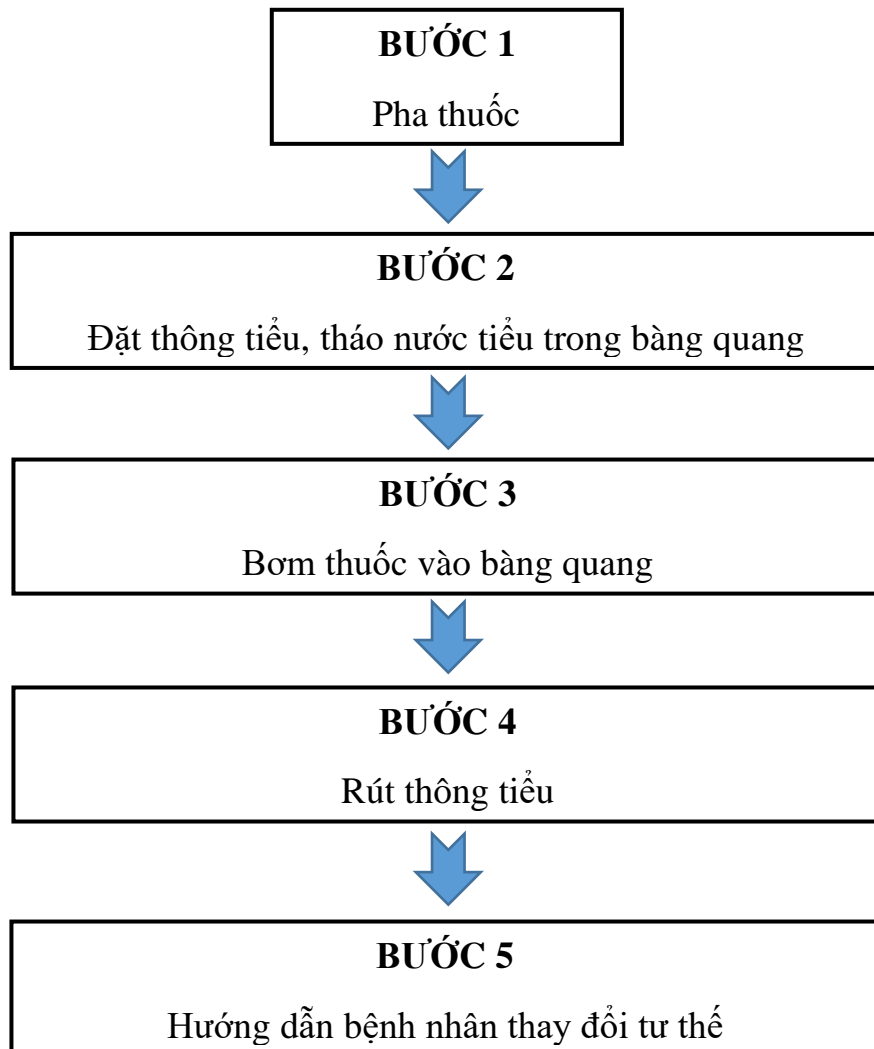
**QUY TRÌNH BƠM DOXORUBICIN VÀO BÀNG QUANG**

(Sau phẫu thuật nội soi cắt ung thư bàng quang nông qua niệu đạo)

**1. Liệu trình.**

- Liều lượng 50mg/1 lần bơm.
- Thời điểm bắt đầu bơm doxorubicin: 10 - 14 ngày sau phẫu thuật.
- Liệu trình: Bơm 1 tuần 1 lần trong thời gian 8 tuần liên tục.

**2. Các bước tiến hành.**



### **3. Cụ thể.**

#### **3.1. Pha thuốc.**

Dùng bơm tiêm 50ml lấy thuốc doxorubicin và lấy dung dịch natriclorua 0,9% vừa đủ 50ml.

#### **3.2. Đặt thông tiểu - tháo nước tiểu trong bàng quang.**

- Chuẩn bị bệnh nhân: Bệnh nhân nằm ngửa, 2 chân chống, đùi hơi dạng.
- Đi gang sạch, sát khuẩn bộ phận sinh dục, tháo gang.
- Đi gang vô khuẩn, trải toan có lỗ để lộ bộ phận sinh dục ngoài.
- Bôi trơn đầu ống sonde nelaton bằng gel bôi trơn K-Y, tiến hành đưa sonde qua niệu đạo vào bàng quang.
- Tháo hết nước tiểu trong bàng quang.

#### **3.3. Bơm thuốc vào bàng quang.**

Bơm thuốc doxorubicin đã chuẩn bị vào bàng quang.

#### **3.4. Rút thông tiểu.**

#### **3.5. Hướng dẫn bệnh nhân thay đổi tư thế.**

- Hướng dẫn bệnh nhân nằm trên giường tự thay đổi các tư thế: Nghiêng phải, nghiêng trái, nằm sấp, nằm ngửa (mỗi tư thế nằm trong 5-10 phút), đi lại trong phòng, giữ thuốc trong bàng quang khoảng 2 giờ.
- Sau đó bệnh nhân đi tiểu bình thường.
- Hướng dẫn theo dõi triệu chứng.

**Phụ lục 5:**

**BẢNG ĐIỂM CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ  
TIÊN LƯỢNG TÁI PHÁT, XÂM LẤN THEO TỔ CHỨC  
NGHIÊN CỨU VÀ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ CHÂU ÂU (EORTC)**

<b>Yếu tố</b>		<b>Điểm tái phát</b>	<b>Điểm xâm lấn</b>
Số lượng	1	0	0
	2 - 7	3	3
	$\geq 8$	6	3
Kích thước	< 3 cm	0	0
	$\geq 3$ cm	3	3
Xuất độ tái phát	Lần đầu	0	0
	$\leq 1$ lần/năm	2	2
	> 1 lần/năm	4	2
Giai đoạn	Ta	0	0
	T1	1	4
CIS	Không	0	0
	Có	1	6
Biệt hóa tế bào	G1	0	0
	G2	1	0
	G3	2	5
<b>Tổng</b>		0 - 17	0 - 23