**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**

***Nguyễn Văn Ân, Nguyễn Ngọc Châu, Nguyễn Hoàng Luông***

**ĐẶT VẤN ĐỀ**

Ung thư bàng quang là bệnh lý ung thư thường gặp, đứng hàng thứ tư sau ung thư tuyến tiền liệt, phổi và đại trực tràng ở nam, chiếm 6,6% trong tổng số ung thư nam, còn ở nữ thì nó đứng hàng thứ chín, chiếm 2,4% trong tổng số ung thư nữ [1],[2],[6]. Ngày nay, nhờ sự phát triển của chẩn đoán hình ảnh và giải phẫu bệnh mà ung thư bàng quang nông ngày càng được phát hiện nhiều hơn.

Trong nhiều năm qua, cắt đốt nội soi bằng dao điện đơn cực điều trị cho các ung thư bàng quang nông là phương pháp tiêu chuẩn và được nhiều nhà niệu khoa lựa chọn. Tuy nhiên, trong quá trình áp dụng phương pháp này, người ta đã ghi nhận được các nguy cơ bất lợi như: chảy máu trong lúc mổ và hậu phẫu, phản xạ thần kinh bịt, thủng bàng quang, khả năng không cắt hết bướu…[7].

Với sự phát triển của khoa học công nghệ và đời sống con người ngày càng được nâng lên, yêu cầu về một phương pháp an toàn hơn là một tất yếu. Với những triển vọng của kỹ thuật laser và những ứng dụng của nó trong lĩnh vực niệu khoa, nên có nhiều ý tưởng đã được đặt ra là dùng laser để điều trị cho các ung thư bàng quang nông. Hiện nay, có nhiều công trình nghiên cứu cho thấy hiệu quả và độ an toàn cao của việc ứng dụng laser vào điều trị các bệnh lý niệu khoa nói chung, và ung thư bàng quang nông nói riêng[4].

Với mong muốn góp phần nghiên cứu và ứng dụng một kỹ thuật mới – kỹ thuật laser – vào việc điều trị các ung thư bàng quang nông, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm đánh giá kết quả sớm điều trị bướu bàng quang nông bằng cắt đốt qua ngã niệu đạo với Thulium YAG laser kết hợp bơm mitomycin C trong bàng quang sáu chu kỳ sau mổ.

**ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP**

**Đối tượng nghiên cứu:**

Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán ung thư bàng quang nông và điều trị tại bệnh viện Bình Bân từ tháng 06/2012 đến tháng 07/2013 bằng phẫu thuật cắt đốt qua ngã niệu đạo với Thulium YAG laser kết hợp với hóa trị trong bàng quang bằng mitomycin C sáu chu kỳ sau phẫu thuật.

* ***Tiêu chuẩn chọn bệnh:***

- Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán ung thư bàng quang nông bằng giải phẫu bệnh lý theo tiêu chuẩn của UICC năm 2002 (cập nhật năm 2009)[1].

- Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán tế bào học thuộc dạng ung thư tế bào chuyển tiếp.

- Bệnh nhân được giải thích và đồng ý tham gia nghiên cứu.

* ***Tiêu chuẩn loại trừ:***

- Dạng ung thư bàng quang xâm lấn cơ hay không phải dạng ung thư tế bào chuyển tiếp.

- Bệnh nhân không tiếp xúc: tâm thần, câm, điếc…

- Có chống chỉ định mổ nội soi: hẹp niệu đạo, đang nhiễm trùng hệ tiết niệu, di chứng chấn thương khung chậu hay khớp háng không thể nằm tư thế sản khoa, kèm bệnh lý nội khoa chưa ổn định…

**Phương pháp nghiên cứu:**

* ***Thiết kế nghiên cứu:***

Nghiên cứu tiến cứu báo cáo hàng loạt trường hợp bệnh.

* ***Nghiên cứu đặc điểm bệnh học:***

Khám và ghi nhận các đặc điểm chung (giới tính, tuổi…). Các đặc điểm về lâm sàng (thời gian bệnh, tiểu máu…) và cận lâm sàng (siêu âm, soi bàng quang, CT – scan…)

* ***Đánh giá kết quả điều trị:***

Cắt đốt bướu bàng quang nông qua ngã niệu đạo với Thulium YAG laser, ghi nhận các đặc điểm về đại thể của bướu (vị trí, số lượng, kích thước, xâm lấn miệng niệu quản hay không…), đánh giá thời gian phẫu thuật, đánh giá tai biến – biến chứng (phản xạ thần kinh bịt, thủng bàng quang, chảy máu không cầm được...), thời gian lưu thông niệu đạo – bàng quang, thời gian nằm viện. Mẫu bệnh phẩm thu được sẽ gửi làm xét nghiệm giải phẫu bệnh chia làm 3 lọ riêng biệt (thân của bướu, chân của bướu và mép cắt xung quanh chân bướu).

Phương pháp hóa trị trong bàng quang với mitomycin C sau mổ: Liều đầu tiên được tiến hành trong vòng 6 giờ đầu sau mổ, vì đây là thời điểm tốt nhất[10]. Bệnh nhân được bơm thuốc định kỳ mỗi tuần 1 lần trong 6 tuần liên tiếp. Liều hóa trị như sau: 40mg Mitomycin C pha với 50ml Natriclorua 0,9% được bơm vào bàng quang qua thông niệu đạo – bàng quang và hướng dẫn bệnh nhân lưu thuốc trong bàng quang tối thiểu 2 giờ.

Đánh giá kết quả sớm sau phẫu thuật[8]:

* Kết quả tốt như phẫu thuật an toàn, cắt đốt hết bướu nhìn thấy được, không có biến chứng, không có nhiễm trùng sau mổ.
* Kết quả khá như cắt đốt hết bướu nhìn thấy được, có biến chứng nhẹ điều trị được, bệnh nhân xuất viện an toàn, có nhiễm trùng sau mổ nhưng được điều trị khỏi.
* Kết quả xấu như không cắt hết tổ chức bướu, phải chuyển từ mổ nội soi sang mổ đường trên xương mu, có biến chứng lớn trong phẫu thuật như chảy máu, hội chứng nội soi, thủng bàng quang… cần can thiệp phẫu thuật hay tử vong.

Tái khám bệnh nhân: bệnh nhân được hẹn tái khám định kỳ vào tháng thứ 3 và tháng thứ 6 sau mổ. Các tiêu chí theo dõi lúc tái khám gồm triệu chứng lâm sàng, xét nghiệm nước tiểu, siêu âm, soi bàng quang. Qua đó ghi nhận sự tái phát của bướu bàng quang nông.

**KẾT QUẢ**

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 24 bệnh nhân, tuy nhiên có 2 bệnh nhân bị loại (vì có 01 trường hợp là viêm bàng quang dạng u và 01 trường hợp xâm lấn cơ). Còn lại 22 bệnh nhân được chọn vào mẫu nghiên cứu của chúng tôi với các đặc điểm ghi nhận được như sau:

**Bảng 1:** Giới của bệnh nhân

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Giới** | **Số BN** | **Tỷ lệ (%)** |
| Nam | 17 | 77,3 |
| Nữ | 5 | 22,7 |
| Tổng | 22 | 100 |

Tỷ lệ nam giới là chủ yếu 17/22 (77,3%) trường hợp. Với nam/nữ là 3,4/1.

**Bảng 2:** Tuổi của bệnh nhân

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tuổi** | **Số BN** | **Tỷ lệ (%)** |
| ≤ 20 | 0 | 0 |
| 21 – 40 | 1 | 4,5 |
| 41 – 60 | 8 | 36,4 |
| 61 – 80 | 9 | 40,9 |
| > 80 | 4 | 18,2 |
| Tổng | 22 | 100 |

Độ tuổi trung bình là 63,4 ± 12,4. Độ tuổi mắc bệnh thường gặp là 61 – 80 tuổi (40,9%).

**Bảng 3:** Lý do vào viện

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Lý do** | **Số BN** | **Tỷ lệ (%)** |
| Tiểu máu | 19 | 86,4 |
| Khác | 3 | 13,6 |
| Tổng | 22 | 100 |

Bệnh nhân đến khám vì tiểu máu là chủ yếu với tỷ lệ 86,4%.

**Bảng 4:** Thời gian nghi ngờ mắc bệnh

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Thời gian (tháng)** | **Số BN** | **Tỷ lệ (%)** |
| < 6 | 16 | 72,7 |
| 6 – 12 | 5 | 22,7 |
| > 12 | 1 | 4,6 |
| Tổng | 22 | 100 |

Sự xác định tương đối từ khi có tiểu máu hay phát hiện được khối u bàng quang cho đến khi nhập viện, đa số bệnh nhân đến điều trị trước 6 tháng (16/22 trường hợp).

Các đặc điểm của bướu bàng quang quan sát được khi tiến hành cắt đốt nội soi:

**Bảng 5:** Kích thước của bướu

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kích thước** | **Số BN** | **Tỷ lệ (%)** |
| < 3cm | 18 | 81,8 |
| ≥ 3cm | 4 | 18,2 |
| Tổng | 22 | 100 |

**Bảng 6:** Số lượng của bướu

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Số lượng** | **Số BN** | **Tỷ lệ (%)** |
| 1 bướu | 14 | 63,6 |
| 2 – 7 bướu | 8 | 36,4 |
| ≥ 8 bướu | 0 | 0 |
| Tổng | 22 | 100 |

**Bảng 7:** Vị trí của bướu

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Vị trí** | **Số u** | **Tỷ lệ (%)** |
| Hai thành bên | 21 | 67,7 |
| Thành trước và chóp | 3 | 9,7 |
| Khác | 7 | 22,6 |
| Tổng **/** 22ca | 31 | 100 |

Kích thước bướu thường gặp là dưới 3cm (81,8%), số lượng bướu thường gặp là 1 bướu (63,6%), vị trí thường gặp là hai thành bên (67,7%) và đây cũng là vị trí thường xuyên xảy ra phản xạ thần kinh bịt nếu dùng dao cắt bằng điện đơn cực.

**Bảng 8:** Đặc điểm trong và sau phẫu thuật với Thulium YAG laser

|  |  |
| --- | --- |
| **Đặc điểm** | **Thông số** |
| Thời gian mổ (phút) | 25,8 ± 8,4 |
| Phản xạ thần kinh bịt | 0/22 ca |
| Thủng bàng quang | 0/22 ca |
| Chảy máu không cầm được | 0/22 ca |
| Bơm rửa BQ sau mổ | 0/22 ca |
| Số ngày lưu thông NĐ – BQ | 1,6 ± 0,4 |
| Số ngày nằm viện | 2,9 ± 0,7 |

**Bảng 9:** Độ biệt hóa của bướu

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Độ biệt hóa** | **Số BN** | **Tỷ lệ (%)** |
| Grade 1 | 7 | 31,8 |
| Grade 2 | 12 | 54,5 |
| Grade 3 | 3 | 13,7 |

**Bảng 10:** Kết quả sớm sau mổ nội soi

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kết quả** | **Số BN** | **Tỷ lệ (%)** |
| Tốt | 20 | 90,9 |
| Khá | 2 | 9,1 |
| Xấu | 0 | 0 |

Có 2 trường hợp cho kết quả khá là do bướu nằm vùng tam giác, bệnh nhân bị kích thích sau phẫu thuật.

Theo dõi khi sau hóa trị trong bàng quang với mitomycin C, có 5/22 trường hợp bị tiểu buốt, cảm giác rát trong bàng quang… thường tự khỏi sau 1 – 2 tuần.

Chúng tôi theo dõi bệnh nhân sau mổ vào thời điểm tháng thứ 3 và thứ 6 bằng xét nghiệm nước tiểu, siêu âm và soi bàng quang.

Có 19/22 bệnh nhân được theo dõi đến tháng thứ 6 chiếm 81,8%. Có 2 bệnh nhân mất liên lạc trong lần tái khám đầu tiên (3 tháng), 1 bệnh nhân mất liên lạc trong lần tái khám thứ nhì (6 tháng).

**Bảng 11:** Số bệnh nhân tái phát trong quá trình theo dõi bệnh

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Thời gian (tháng) | **3** | **6** |
| Số tái phát mới (ca) | 1/20 | 1/18 |
| Cộng tích lũy (ca) | 1/20 | 2/19 |

Trong quá trình theo dõi có 2 trường hợp tái phát trong tổng số 19 trường hợp được theo dõi ở tháng thứ 6.

**BÀN LUẬN**

Kỹ thuật cắt đốt nội soi bướu bàng quang nông bằng Thulium YAG laser – đây là loại mới hiện nay với bước sóng liên tục 2.013nm gần với cân bằng nước 1.910nm, dạng năng lượng này được vận chuyển bằng sợi quang học từ máy phát đến thẳng vị trí cần phẫu thuật[5] – là kỹ thuật tương đối mới, tuy nhiên khi áp dụng không quá khó khăn cho các phẫu thuật viên mới cũng như các phẫu thuật viên có kinh nghiệm cắt đốt bằng dao điện đơn cực. Ngoài ra, trong nghiên cứu này có thời gian mổ trung bình 25,8 ± 8,4 phút so với các tác giả dùng điện đơn cực như Chen Zhong[11] (22,69 ± 8,34 phút), hay Zhu Y[12] (24,9 ± 14,44 phút) là tương đương (p>0,05). Từ đó chúng ta thấy được phần nào tính khả thi của phương pháp này.

Hiện nay, cắt đốt nội soi bướu bàng quang nông bằng điện đơn cực được áp dụng rộng rãi và trở thành tiêu chuẩn. Tuy nhiên, phương pháp này vẫn cho thấy một số nhược điểm đáng quan tâm, cụ thể được so sánh ở bảng ngay dưới đây:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Đặc điểm** | **Chúng tôi****Tm - TURBT** | **Xishuang**[10]**CM - TURBT** | **Zhu Y**[12]**CM – TURBT** | **P** |
| Thời gian mổ trung bình (phút) | 25,8 ± 8,4 | 18,36 ± 4,45 | 24,9 ± 14,4 | 0,218 |
| Phản xạ thần kinh bịt | 0/22ca | 8(18 lần)/51ca | 7/111ca | <0,01 |
| Thủng bàng quang | 0/22ca | 4/51ca | 3/111ca | <0,01 |
| Bơm rửa bàng quan sau mổ | 0/22ca | 11/51ca | - | <0,01 |
| Số ngày lưu thông NĐ – BQ | 1,6 ± 0,4 | 2,39 ± 0,77 | 2,46 ± 0,9 | <0,01 |
| Số ngày nằm viện | 2,9 ± 0,7 | 4,27 ± 1,01 | 4,43 ± 1,06 | <0,01 |

*Ghi chú: Sử dụng phép kiểm Fisher để phân tích biến với p<0,05 là khác biệt có ý nghĩa thống kê, với ứng dụng phần mềm SPSS 16.0*

*YAG: Yttrium Aluminum Garnet*

*Tm – TURBT: Thulium YAG laser transurethral resection of bladder tumor*

*Cắt đốt bướu bàng quang qua ngã niệu đạo với Thulium YAG laser*

*CM – TURBT:Conventional monopolar transurethral resection of bladder tumor*

*Cắt đốt bướu bàng quang qua ngã niệu đạo với điện đơn cực truyền thống*

Qua đó, chúng ta thấy được mối quan tâm là tai biến phản xạ thần kinh bịt – thường là vị trí hai thành bên, vì nó có thể gây ra thủng bàng quang (một biến chứng nặng) và làm cho phẫu thuật viên không thể cắt hết bướu. Với nghiên cứu của chúng tôi thì không có trường hợp nào bị phản xạ thần kinh bịt (0/22ca) so với nghiên cứu của Xishuang[10] 8(18lần)/51ca hay của Zhu Y[12] 7/111ca (khác biệt có ý nghĩa với p<0,01). Đồng thời với nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào bị thủng bàng quang (0/22ca), so sánh với nghiên cứu của Xishuang[10] là 4/51ca hay của Zhu Y[12] 3/111ca (khác biệt có ý nghĩa với p<0,01), điều này cho thấy sự an toàn cao của phương pháp này.

Ngoài ra, phương pháp còn cho thấy ưu điểm trong việc cầm máu thể hiện qua: số trường hợp chảy máu không cầm được là 0/22ca, cần bơm rửa bàng quang hậu phẫu 0/22ca so với 11/51ca của Xishuang[10] (khác biệt có ý nghĩa với p<0,01), thời gian lưu thông niệu đạo – bàng quang ngắn hơn 1,6 ± 0,4 ngày so với Xishuang[10] 2,39 ± 0,77 ngày hay Zhu Y[12] 2,46 ± 0,9 ngày (p<0,01), và thời gian nằm viện cũng ít hơn 2,9 ± 0,7 ngày so với Xishuang[10] 4,27 ± 1,01 ngày hay Zhu Y[12] 4,43 ± 1,06 ngày (p<0,01).

Ngoài ra, thông qua nghiên cứu chúng tôi có để đánh giá một phần hiệu quả của phương pháp cắt đốt bướu bàng quang chưa xâm lấn bằng Thulium YAG laser:

* Trong tất cả các trường hợp chúng tôi đều cắt bướu đến lớp cơ (thông qua quan sát đại thể và kết quả giải phẫu bệnh), hầu như đều cắt hết bướu nhìn thấy được đặc biệt ở những vị trí khó cắt khi dùng dao điện như đỉnh bàng quang hay thành trước bàng quang, thì với kỹ thuật này chúng tôi có thể thực hiện được. Và với kỹ thuật này, chúng tôi có thể cắt trọn bướu bàng quang nông (en – bloc resection) điều này phù hợp với nguyên tắc phẫu thuật cho các khối bướu ung thư.
* Khi theo dõi có 2 trường hợp tái phát trong tổng số 19 trường hợp cho đến tháng thứ 6 sau mổ. Một trường hợp tái phát vào tháng thứ 3 ở thành trái bàng quang 1 bướu, trường hợp còn lại tái phát vào tháng thứ 6 ở vùng tam giác 1 bướu và ở thành trái bàng quang 1 bướu. Cả 2 trường hợp đều không nằm trên vị trí cũ (theo quan sát đại thể khi cắt đốt nội soi bổ sung lần thứ hai) và được tiến hành cắt đốt nội soi bổ sung ngay sau đó.

Tuy nhiên, trong khi cắt đốt nội soi chúng tôi chỉ sử dụng ánh sáng trắng thông thường. Do đó để đánh giá toàn diện hơn về hiệu quả ở mặt ung thư học của phương pháp cắt đốt bướu bàng quang nông qua ngã niệu đạo với Thulium YAG laser, cần áp dụng thêm ánh sáng tím huỳnh quang (fluorescence cystoscopy) sẽ làm tăng khả năng phát hiện CIS[3] và phải theo dõi bệnh nhân trong 5 năm sau phẫu thuật hay dài lâu hơn.

**KẾT LUẬN**

Phương pháp cắt đốt qua ngã niệu đạo với Thulium YAG laser điều trị cho ung thư bàng quang nông kết hợp bơm vào bàng quang mitomycin C sáu chu kỳ sau mổ cho kết quả **tốt 90,9%, dễ thực hiện, có độ an toàn cao và hầu như không có tai biến – biến chứng.**

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, Shariat S, Rhijn BV, Comperat E, Sylvester R, Kaasinen E, Bohle A, Palou J, Roupret M (2013), “Guidelines on non – muscle invasive bladder cancer”, European Asociation of Urology, pp. 4 – 42.

2. Jones JS, Larchian WA (2012), “Non – Muscle Invasive Bladder Cancer (Ta, T1 and CIS)”, Campbell – Walsh urology, 10th edition, 81, pp. 2335 – 2354.

3. Jichlinski P et al (2003), “Hexyl aminolaevulinate fluorescence cystoscopy: a new diagnostic tool for photodiagnosis of superficial bladder cancer – a multicenter study”, *J Urol*, 170 (1), pp. 226 – 229.

4. Floratos DL, Rosette JJMCH (1999), “Lasers in urology”, BJU International, 84, pp. 204 – 211.

5. Hermann TR, Liatsikos E, Nagele U, Traxer O, Merseburger AS (2011), “Guidelines on Lasers and Technologies”, Eur Urol, pp. 5 – 55.

6. Messing EM (2007), “Urothelial Tumors of the Bladder”, Campbell – Walsh urology, 9th edition, Chapter 75.

7. Nieder AM, Meinbach DS, Kim SS, Soloway MS (2005), “Transurethral bladder tumor resection: Intraoperative and postoperative complications in a residency setting”, J Urol, 174, pp. 2307 – 2309.

8. Nguyễn Kỳ (1991), “Một số kết quả điều trị ung thư nông ở bàng quang bằng phương pháp cắt nội soi”, Chuyên đề Ngoại khoa, 21 (6), tr. 6 – 13.

9. Vũ Lê Chuyên, Đào Quang Oánh (2012), “Đại cương về ung thư bàng quang”, Phẫu thuật cắt bàng quang, 1, tr. 13 – 61.

10. Xishuang S, Deyong Y, and et al (2010), “Comparing the Safety and Efficiency of Conventional Monopolar, Plasmakinetic, and Holmium Laser Transurethral Resection of Primary Non – muscle Invasive Bladder Cancer”, Journal of Endourology, 24 (1), pp. 69 – 73.

11. Zhong C, Guo S, Tang Y, Xia S (2010), “Clinical observation on 2 micron laser for non – muscle – invasive bladder tumor treatment: single – center experience”, World J Urol, 28, pp. 157 – 161.

12. Zhu Y, Jiang X et al (2008), “ Safety and Efficacy of Holmium laser resection for Primary Nonmuscle – Invasive Bladder Cancer Versus Transurethral Electroresection: Single – Center Experience”, Urology, 72, pp. 608 – 612.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_