

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TRẦN ĐỨC HẬU

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ U
NGUYÊN BÀO THẬN THEO PHÁC ĐỒ SIOP
2001 TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Hà Nội - 2014

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TRẦN ĐỨC HẬU

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ U NGUYÊN
BÀO THẬN THEO PHÁC ĐỒ SIOP 2001 TẠI
BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG**

Chuyên ngành: Nhi khoa

Mã số: 62720135

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. NGUYỄN CÔNG KHANH

Hà Nội - 2014

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ở các nước phát triển các bệnh ung thư là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ 2 ở trẻ em sau tai nạn, ở Mỹ tỉ lệ tử vong do ung thư chiếm khoảng 10% ở trẻ dưới 15 tuổi [1]. Ở các nước đang phát triển như nước ta, tuy ung thư không phải là nguyên nhân hàng đầu nhưng các bệnh phổ biến và gây tử vong chính như nhiễm trùng, suy dinh dưỡng đã giảm đi nhiều và số bệnh nhân ung thư đến bệnh viện đã gia tăng trong những năm qua [2-4].

Trên thế giới tỉ lệ mới mắc hàng năm của ung thư trẻ em (< 15 tuổi) ở các nước có thống kê được công bố có khác nhau, đa số vào khoảng 120-140/1000.000 trẻ hàng năm [1]. Việt Nam chưa có số liệu về tỉ lệ mới mắc hàng năm. Ung thư trẻ em ở các nước phát triển chiếm tỉ lệ khoảng 2% tất cả các trường hợp ung thư [1]. Việt Nam chưa có thống kê chính xác, nhưng tỉ lệ này có thể cao hơn vì tỉ lệ trẻ em trong dân số Việt nam cao hơn và tuổi thọ trung bình của người Việt Nam thấp hơn.

U nguyên bào thận là một trong các loại u đặc thường gặp ở trẻ em sau u não, u lympho và u nguyên bào thần kinh [1].

Về bản chất mô bệnh học, u nguyên bào thận do các nguyên bào thận tạo thành và chiếm khoảng 85% -90% các trường hợp ung thư thận trẻ em dưới 15 tuổi theo thống kê ở các nước phát triển [5-7].

Trên thế giới việc nghiên cứu điều trị ung thư trẻ em nói chung và u nguyên bào thận nói riêng trong nhiều năm qua đã cho những kết quả rất tốt [5-8]. Tuy vậy việc điều trị u nguyên bào thận ở các nước đang phát triển, trong đó có Việt Nam, còn nhiều khó khăn [9-11]. Có 2 cách điều trị được áp dụng rộng rãi trên thế giới là theo SIOP (Société International d'Oncologie Pédiatrique : Hội ung thư nhi khoa quốc tế)

hoặc NWTS (National Wilm's Tumor Study: Nhóm nghiên cứu u nguyên bào thận quốc gia, của Mỹ). Mỗi cách tiếp cận điều trị đều có những ưu nhược điểm riêng khi áp dụng trong thực tế điều trị cho bệnh nhân. Việc áp dụng phác đồ nào để điều trị, phác đồ nào tốt hơn là chủ đề tranh luận kéo dài hơn 40 năm qua kể từ khi 2 nhóm nghiên cứu điều trị u thận lớn nhất ra đời và có cách tiếp cận điều trị khác nhau [5, 6, 12-16].

Ở Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về u nguyên bào thận. Các nghiên cứu đã có chủ yếu là về đặc điểm dịch tễ, chung với các bệnh khác [2-4], đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng [17, 18]. Cho tới nay mới có 2 nghiên cứu về điều trị u nguyên bào thận tại Hà Nội và thành phố Hồ Chí Minh được công bố và đều sử dụng phác đồ NWTS 5 [10, 11]. Tại khoa ung bướu bệnh viện Nhi trung ương, từ 2000-2008 phác đồ NWTS 5 đã được sử dụng để điều trị và cho kết quả tốt [9, 10]. Từ 7/2008 trong khuôn khổ hợp tác với bệnh viện trường đại học Lund, Thụy điển, chúng tôi áp dụng phác đồ SIOP 2001 để điều trị. Nghiên cứu này của chúng tôi được tiến hành nhằm đánh giá kết quả điều trị u nguyên bào thận khi sử dụng phác đồ SIOP 2001, tính ứng dụng của nó trong hoàn cảnh Việt Nam để phân nào có thể đưa ra kết luận về sự lựa chọn phác đồ điều trị u nguyên bào thận.

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

- **Đánh giá kết quả điều trị u nguyên bào thận theo phác đồ SIOP 2001 tại bệnh viện Nhi trung ương**
- **Đánh giá một số yếu tố tiên lượng và ảnh hưởng đến kết quả điều trị**

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

U nguyên bào thận được biết đến lần đầu tiên vào năm 1814 do tác giả Rance và năm 1877, bác sĩ Jessop mô thành công u nguyên bào thận lần đầu tiên ở một trẻ 2 tuổi tại thành phố Leeds của Anh [19]. Sau đó cũng có các nghiên cứu được công bố tuy vậy nghiên cứu của Max Wilms, bác sĩ phẫu thuật người Đức, mô tả điều trị 7 bệnh nhân u nguyên bào thận năm 1899 được coi là kinh điển [13, 19]. Cho đến năm 1975 đã có ít nhất 85 tên gọi cho bệnh này được dùng trong y văn. Hiện nay hai tên gọi u nguyên bào thận và u Wilms được sử dụng trên toàn thế giới. U nguyên bào thận phát sinh từ nguyên bào hậu thận nguyên thủy, do các dòng tế bào: mầm (blastemal), đệm (stromal) và biểu mô (epithelial) với các tỉ lệ khác nhau tạo thành [7, 20]. U nguyên bào thận là một trong những u đặc thường gặp ở trẻ em sau u hệ thần kinh trung ương, u lympho và u nguyên bào thần kinh [1]. Bệnh bắt đầu được điều trị từ hơn 100 năm nay nhưng những nghiên cứu lớn, đầy đủ mới được bắt đầu từ hơn 40 năm trở lại đây [7, 13, 21]. U nguyên bào thận nếu được điều trị thích hợp và đầy đủ sẽ có kết quả tốt: 85 - 90% bệnh nhân khỏi bệnh [5, 7, 8, 22-27]. Tuy kết quả điều trị u nguyên bào thận là khá cao nhưng việc điều trị còn nhiều thách thức: ở các nước phát triển là làm sao giảm tối đa liều điều trị hoá chất, xạ trị để tránh các biến chứng muộn trong khi vẫn cải thiện kết quả điều trị [5, 7, 23], ở các nước đang phát triển là làm thế nào để đạt được kết quả gần như các nước phát triển trong hoàn cảnh khó khăn hơn nhiều [12, 28, 29].

1.1. DỊCH TỄ HỌC U NGUYÊN BÀO THẬN

U nguyên bào thận là loại thường gặp nhất ở thận, chiếm khoảng 85% -95% các ung thư thận theo các số liệu gần đây và khoảng 5-7% tất cả các bệnh ác tính ở trẻ em dưới 15 tuổi ở các nước phát triển [1, 5, 7, 21, 30].

Tỉ lệ mới mắc hàng năm của u nguyên bào thận ở trẻ em da trắng dưới 15 tuổi là 7,6/ 1000 000 trẻ ở Mỹ [30]. Bệnh thường được phát hiện nhiều nhất ở lứa tuổi 2-5 tuổi, 98% bệnh nhân được chẩn đoán trước 10 tuổi . U nguyên bào thận rất ít gặp ở trẻ trên 10 tuổi hoặc dưới 6 tháng [7, 31-33]. Dưới 6 tháng tuổi thường gặp u trung bì thận bẩm sinh [31, 32, 34], còn trên 10 tuổi thường gặp các ung thư khác của thận [33]. Ở Việt Nam, u nguyên bào thận chiếm 5,2% số bệnh nhân vào Bệnh viện Nhi Trung ương trong 5 năm 2000-2005 [9], 4,3% số bệnh nhi tại bệnh viện Ung bướu Tp Hồ Chí Minh [11], khoảng 2% ung thư trẻ em tại Hà Nội theo nghiên cứu của Bệnh viện K [35], được chẩn đoán ở giai đoạn muộn hơn các nghiên cứu khác và tuổi trung bình khi được chẩn đoán là 3,05 tuổi (36,7 tháng) [9]. Không có sự khác biệt về phân bố theo giới tính theo số liệu ở các nước phát triển [1], tuy vậy trong nghiên cứu của chúng tôi trong thời gian 2000-2005 tỉ lệ trẻ trai/ trẻ gái = 1,7 [9].

Đã có nhiều nghiên cứu tìm hiểu các yếu tố nguy cơ phát sinh u nguyên bào thận như môi trường sống, làm việc của cha mẹ, tình trạng sức khỏe của mẹ, cân nặng của trẻ khi sinh nhưng chưa có yếu tố nào được khẳng định rõ ràng và có vai trò độc lập trong phát sinh bệnh [36].

1.2. GEN VÀ SINH HỌC PHÂN TỬ TRONG U NGUYÊN BÀO THẬN

Từ đầu những năm 70 của thế kỷ trước đã có đề xuất nghiên cứu về gen và tính chất di truyền của u nguyên bào thận. Giả thiết được đặt ra là u nguyên bào thận phát triển được là do hậu quả đột biến gen. Nếu đột biến xảy ra trước khi hợp tử được hình thành người bị bệnh có nhiều khả năng có nhiều khối u. Đột biến xảy ra sau khi hợp tử được hình thành là dạng có 2 đột biến thân trong một tế bào nên bệnh nhân thường có một khối u [30, 31]. Gen liên quan đến u nguyên bào thận được phát hiện sau nghiên cứu trên 11 bệnh nhân có hội chứng WAGR (u Wilms, không có móng mắt, dị tật đường tiết niệu, chậm phát triển tinh thần). Các bệnh

nhân này có mất đoạn gen ở vị trí 13 cánh ngắn nhiễm sắc thể 11: 11p13. Gen này được đặt tên là WT1 và được xác định vai trò là ức chế phát triển u nguyên bào thận do các nguyên nhân sau: mất đặc trưng một phần hoặc toàn bộ WT1 ở một số bệnh nhân có u nguyên bào thận; đột biến WT1 ở các bệnh nhân có u nguyên bào thận hai bên; các đột biến thân (somatic mutations) đồng nhất ở các bệnh nhân có u nguyên bào thận hai bên không có tính gia đình [37]. Khoảng 15-20% bệnh nhân u nguyên bào thận có đột biến hoặc mất gen WT1. WT1 là tác nhân của 2 hội chứng WARG và Denys-Drash, những bệnh nhân của 2 hội chứng này có nguy cơ bị u nguyên bào thận cao: với WAGR là trên 30% còn với Denys-Drash là 95% [38].

Gen tiếp theo được phát hiện là WT2 dựa trên các nghiên cứu về gen của các bệnh nhân hội chứng Beckwith-Wiedemann. WT2 nằm ở vị trí 11p15 [37]. Khoảng 5-10% bệnh nhân hội chứng Beckwith-Wiedemann có u nguyên bào thận, được phát hiện mất tính dị hợp tử (heterozygosity) của đoạn gen WT2 [39]. Với các trường hợp bệnh nhân có tiền sử gia đình các nghiên cứu về gen cũng đã xác định được 2 gen : FWT1 ở vị trí 17q12-q21 và FWT2 ở vị trí 19q13.4 [40]. Vai trò của WT1 trong các trường hợp u nguyên bào thận có tiền sử gia đình không được khẳng định cũng như mối liên hệ giữa WT1 và các gen FWT1, FWT2 [40].

Các nghiên cứu về di truyền gần đây ghi nhận đột biến gen TP53 (gen ức chế ung thư), CTNNB1 (mã hóa β -catenin) gen liên quan đến phát sinh ung thư (oncogene), WTX (gen ức chế ung thư) [21] trong bệnh sinh của u nguyên bào thận. Tuy vậy các đột biến này còn gặp ở nhiều bệnh ác tính khác chứ không chỉ ở u nguyên bào thận.

Những biến đổi di truyền trên liên quan đến việc phát sinh u nguyên bào thận. Các nghiên cứu gần đây tập trung vào các gen có liên quan đến kết quả điều trị bệnh.

1.3. CHẨN ĐOÁN VÀ PHÂN LOẠI U NGUYÊN BÀO THẬN

1.3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

Nhiều nghiên cứu cho thấy u nguyên bào thận không có triệu chứng lâm sàng đặc hiệu. Bệnh thường được phát hiện với các triệu chứng: khối u vùng hố thận, bụng to, đau bụng, đái máu; trong đó việc phát hiện khối u là phổ biến nhất và nhiều khi là triệu chứng duy nhất [9, 11, 18, 21, 30, 41]. Các triệu chứng sau ít gặp hơn và không điển hình: trẻ mệt mỏi, kém ăn, da xanh.... Khi thăm khám thường thấy hố thận bên có khối u đầy, sờ thấy khối u đặc, mặt nhẵn, bờ cong, thường không đau khi khám. Khám lâm sàng phát hiện khoảng 25 % bệnh nhân có cao huyết áp và một số có các dị tật bẩm sinh như không có móng mắt, dị tật sinh dục-tiết niệu (lỗ đái lệch thấp, ỉn tinh hoàn) [30, 39]. Các vị trí di căn thường gặp là hạch rốn thận, phổi, gan và ít gặp như não, tinh hoàn, xương. U có thể xâm lấn vào niệu quản [42], tĩnh mạch chủ dưới lên đến nhĩ phải [43]. Tùy theo mức độ phát triển của khối u mà các biểu hiện lâm sàng có khác nhau, trong các trường hợp di căn xa, ở giai đoạn muộn có các biểu hiện lâm sàng rối loạn chức năng của các cơ quan bị di căn.

Khối u thường có ranh giới rõ ràng và có dạng gờn như hình cầu. Đường ranh giới với phần nhu mô thận lành được tạo bởi vỏ giả trong thận, do các mô thận bình thường bị khối u chèn ép, bị thoái hoá. Khi đó đường ranh giới có dạng “chèn lấn”. Đây là một trong các đặc điểm có thể giúp phân biệt u Wilms với các u khác ở thận: u trung mô, sarcoma tế bào sáng, u dạng cơ vân và u lympho thận. Trường hợp ngoại lệ khi khối u được tạo bởi các tế bào hậu thận liên kết kém, đường ranh giới có dạng xâm lấn [30].

U nguyên bào thận cũng còn gặp ở các trường hợp thận hình móng ngựa với tỉ lệ cao hơn so với các trường hợp bình thường (0,48%) [44] và nhiều khi không chẩn đoán được bằng lâm sàng trước phẫu thuật. Các trường hợp này cần được phẫu thuật và điều trị bảo tồn để tránh phải ghép thận. Đa số u Wilms chỉ có một khối u nhưng cũng có một số có nhiều khối u

trong thận (6-7%) hoặc u ở cả hai thận (5-6%). Trong số 3442 bệnh nhân của Nhóm nghiên cứu u Wilms quốc gia (NWTSG) của Mỹ có 241 (7%) bị cả hai thận vào lúc chẩn đoán hoặc sau đó và 377 (11,8%) có nhiều khối u trong một thận [22]. Tỷ lệ bị ung thư của hai thận ngang nhau. U nguyên bào thận ngoài thận rất hiếm gặp và thường có ở sau phúc mạc, nằm sát nhưng không gắn liền với thận. Ngoài ra cũng có thể có ở khung chậu, bẹn, ngực, lưng [22]. Tại bệnh viện Nhi trung ương, chúng tôi đã gặp các trường hợp u nguyên bào thận 2 bên, 1 trường hợp ở thận hình móng ngựa và 1 với vị trí là hố chậu phải (nằm ngoài thận).

Các hội chứng liên quan đến u nguyên bào thận gồm có: hội chứng WAGR (bao gồm u nguyên bào thận, không có móng mắt, dị tật đường tiết niệu sinh dục và chậm phát triển trí tuệ), hội chứng Denys –Drash (bệnh lý thận bẩm sinh, u nguyên bào thận và mơ hồ giới tính) hội chứng Beckwith-Wiedemann (lưỡi to, lồi rốn, phủ tạng to và phì đại chi) [39].

1.3.2. CHẨN ĐOÁN LÂM SÀNG

Chẩn đoán lâm sàng u nguyên bào thận tương đối khó khăn do không có triệu chứng nào là đặc hiệu. Có thể nghĩ tới u nguyên bào thận khi có khối u ở vị trí hố thận, thường khám lâm sàng là 1 bên bụng. Những triệu chứng thường gặp như đái máu, huyết áp tăng, đau bụng cũng gặp trong nhiều bệnh ác tính khác, đặc biệt là u nguyên bào thận kinh là bệnh thường phải chẩn đoán phân biệt với u nguyên bào thận.

1.3.3. CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH

Chẩn đoán hình ảnh có vai trò quan trọng đối với việc chẩn đoán và phân giai đoạn của u nguyên bào thận do không có xét nghiệm cận lâm sàng (sinh hoá, huyết học) nào có tính đặc hiệu với u nguyên bào thận.

Chẩn đoán hình ảnh gồm có: siêu âm, X-q phổi, chụp thận đường tĩnh mạch, chụp cắt lớp và chụp cộng hưởng từ thận. Trong đó chụp thận đường tĩnh mạch ít được sử dụng trong thời điểm hiện tại. Chụp cộng hưởng từ (MRI) có giá trị về mặt hình ảnh kém hơn chụp cắt lớp (CT) khi

đánh giá khối u ở thận, thường được áp dụng để đánh giá trong những trường hợp u nguyên bào thận di căn não, là vị trí di căn ít gặp [45].

Chẩn đoán hình ảnh giúp đánh giá vị trí và kích thước khối u, mức độ xâm lấn của khối u so với thận, qua đó có thể đưa ra chẩn đoán hình ảnh là u nguyên bào thận hay ung thư thận khác hoặc tổn thương khác với mức độ chính xác tương đối [46-48]. U nguyên bào thận thường thể hiện trên siêu âm, CT là khối u có ranh giới rõ với các tổ chức xung quanh, ranh giới này sẽ rõ hơn trên CT sau tiêm thuốc cản quang. U thường có hình cầu, có tính chất đè đẩy nhu mô thận xung quanh chứ không phải xâm nhập, thường có hoại tử bên trong nhưng ít khi có vôi hoá. Đồng thời u nguyên bào thận cũng không bao quanh các mạch máu lớn như động mạch chủ bụng, đây là đặc điểm để có thể chẩn đoán phân biệt với u nguyên bào thần kinh, cũng thường xuất phát từ sau phúc mạc nhưng hay bao quanh các mạch máu lớn [46, 49, 50].

Chẩn đoán hình ảnh còn giúp xác định mức độ phát triển, di căn của u nguyên bào thận. CT và siêu âm có thể phát hiện u nguyên bào thận di căn, tạo huyết khối ở tĩnh mạch chủ dưới, đài bể thận, niệu quản. CT và X-q giúp phát hiện u nguyên bào thận di căn phổi, gan còn chụp cộng hưởng từ có giá trị cao hơn trong xác định di căn não [45]. Nếu tổn thương được ghi nhận trên CT nhưng không có ở phim chụp phổi (thẳng và nghiêng) thì được điều trị như những bệnh nhân không có di căn phổi [51, 52].

Vai trò của chẩn đoán hình ảnh đối với việc chẩn đoán và điều trị có khác nhau theo hướng tiếp cận điều trị.

Với SIOP, chẩn đoán hình ảnh có vai trò rất lớn. Việc bệnh nhân được điều trị theo hướng nào phụ thuộc vào chẩn đoán hình ảnh, trừ các bệnh nhân dưới 6 tháng tuổi, do ở lứa tuổi này tỉ lệ u trung bì thận khá cao [31, 32, 34] nên các bệnh nhân dưới 6 tháng sẽ được phẫu thuật ngay. Nếu chẩn đoán hình ảnh là u nguyên bào thận, bệnh nhân sẽ được điều trị hoá