

PHÂN LOẠI U THẬN TRẺ EM VÀ U NGUYÊN BÀO THẬN THEO SIOF 2001 TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG TỪ 2009 - 2012

Hoàng Ngọc Thạch*, Bengt Sandstedt**, Phó Hồng Điệp*

*Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Nhi trung ương

**Đơn vị nghiên cứu ung thư trẻ em, Viện Karolinska, Stockholm.

TÓM TẮT

Hiện nay trên thế giới có nhiều phác đồ phân loại, chẩn đoán và điều trị u thận trẻ em trong đó SIOF 2001 là phác đồ có nhiều ưu điểm hiện đang được ứng dụng rộng rãi.

Mục tiêu: 1. Phân loại và nhận xét một số đặc điểm các u thận ở trẻ em. 2. Đánh giá đặc điểm phân loại, typ mô học, mức nguy cơ và giai đoạn bệnh của u nguyên bào thận (UNBT) theo SIOF 2001. **Đối tượng:** 74 trường hợp u thận được chẩn đoán và phẫu thuật tại Bệnh viện Nhi trung ương từ 5/2009 – 10/2012. **Phương pháp:** Mô tả cắt ngang. Phân loại, định typ, đánh giá mức nguy cơ và giai đoạn theo SIOF 2001. **Kết quả:** Trong 74 trường hợp nghiên cứu, UNBT, u trung mô thận thai, ung thư biểu mô thận và sarcom tế bào sáng là 4 loại u thường gặp, trong đó UNBT có tỷ lệ cao (64,9%). UNBT có thể thấy ở 1 bên hoặc cả 2 bên thận, tất cả các typ mô học đều xuất hiện. UNBT nguy cơ trung bình có tỷ lệ cao (86,7%) trong khi nguy cơ thấp và nguy cơ cao ít gặp hơn (2,17% và 10,87%). U NBT chủ yếu ở giai đoạn I, II, III (có tỷ lệ lần lượt là 41,30%, 26,09%, 26,09%) trong khi giai đoạn IV và giai đoạn V hiếm gặp (0% và 6,52%). **Kết luận:** SIOF 2001 là phác đồ phù hợp có thể áp dụng cho chẩn đoán điều trị và tiên lượng u thận trẻ em.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

U thận là bệnh lý khá thường gặp ở trẻ em. Hàng năm có từ 20 - 30 trường hợp u thận được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Nhi trung ương, trong đó u NBT chiếm khoảng 70% các trường hợp. Tại Mỹ, mỗi năm có từ 450 - 475 trường hợp u thận được phát hiện ở trẻ em dưới 15 tuổi, trong đó UNBT chiếm trên 80% [4] và chiếm khoảng 6-7% các ung thư ở trẻ em [2].

Trên thế giới đã có nhiều trung tâm và hệ thống nghiên cứu phân loại, điều trị u thận trẻ em bao gồm: phân loại SIOF (International Society of Pediatric Oncology), NWTSG (National Wilms' Tumour Study Group), UKCCSG (United Kingdom Children's Cancer Study Group)...Trong số này, SIOF là phác đồ SIOF có nhiều ưu điểm đã được

so sánh, hiện đang được áp dụng tại châu Âu và nhiều nước khác trên thế giới [8]. Từ năm 2009, phác đồ này đã được áp dụng tại Bệnh viện Nhi trung ương. Sau gần 3 năm hoạt động, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu:

1. Phân loại và nhận xét một số đặc điểm các u thận ở trẻ em.

2. Đánh giá đặc điểm phân loại, typ mô học, mức nguy cơ và giai đoạn bệnh của u nguyên bào thận theo SIOF 2001.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các trường hợp u thận được chẩn đoán và phẫu thuật tại Bệnh viện Nhi trung ương từ 5/2009 - 10/2012.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân dưới 16 tuổi, phẫu thuật u thận trước hoặc sau điều trị hóa chất theo phác đồ SIOP 2001.

Tiêu chuẩn loại trừ: Hồ sơ không đầy đủ thông tin. Các trường hợp UNBT chỉ làm sinh thiết, không cắt bỏ toàn bộ u và thận.

2.2. Phương pháp

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, chọn mẫu tiện ích.

- Số liệu thu thập dựa trên cơ sở các phân tích và chẩn đoán thực hiện tại khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Nhi trung ương, các trường hợp cần chẩn đoán phân biệt được nhuộm hóa mô miễn dịch. Toàn bộ kết quả được hội chẩn với chuyên gia Thụy Điển.

- Phương pháp phân loại u thận: Dựa theo phân loại SIOP 2001 [7].

PHÂN LOẠI CỦA SIOP 2001 CHO U THẬN TRẺ EM:

A. Các trường hợp đã điều trị hóa chất

Định typ:

Mẫu bệnh sau điều trị hóa chất
(% hoại tử)

| (<66%) | (66-99%) | (100%) |
|---------------------|-------------|-------------------|
| Biểu mô, Mô đệm | Thoái triển | Hoại tử hoàn toàn |
| Hỗn hợp, Tế bào mầm | | |

Đánh giá giai đoạn:

- Giai đoạn I: U tại thận, giới hạn ngoài là vỏ, giả vỏ, phẫu thuật cắt bỏ hết u.

- Giai đoạn II: U vượt ra khỏi vỏ thận hoặc giả vỏ, xâm nhập mô mỡ cạnh thận hoặc tổ chức lân cận hoặc tĩnh mạch chủ nhưng cắt hết u, diện phẫu thuật sạch.

- Giai đoạn III: Diện cắt còn u hoặc: u di căn hạch ổ bụng, u vỡ trước phẫu thuật hoặc trong phẫu thuật, u phát triển rải rác sau phúc mạc, diện cắt niệu quản hoặc mạch thận còn u hoặc huyết

trước mổ

Nguy cơ thấp: U thận trung bì phôi; U UNBT biệt hóa một phần dạng nang; UNBT hoại tử hoàn toàn

Nguy cơ trung bình: UNBT- typ biểu mô; UNBT typ mô đệm; UNBT typ hỗn hợp; UNBT typ thoái triển; UNBT tip bất thực sản ổ.

Nguy cơ cao: UNBT typ tế bào mầm; UNBT typ bất thực sản lan tỏa; *Sarcoma tế bào sáng của thận; U dạng cơ vân của thận.*

B. Các trường hợp phẫu thuật chưa điều trị hóa chất

Nguy cơ thấp: U thận trung bì phôi; UNBT biệt hóa một phần dạng nang.

Nguy cơ trung bình: UNBT- tất cả các typ không có bất thực sản; UNBT- typ bất thực sản ổ

Nguy cơ cao: UNBT- typ bất thực sản lan tỏa; *Sarcoma tế bào sáng của thận; U dạng cơ vân của thận.*

khối, sinh thiết trước phẫu thuật.

- Giai đoạn IV: U di căn theo đường máu (tới phổi, gan, xương, não...) hoặc hạch ngoài vùng ổ bụng, hố chậu.

- Giai đoạn V: U thận hai bên tại thời điểm chẩn đoán.

3. KẾT QUẢ

3.1. Phân loại chung các u thận

Tổng số 74 trường hợp

Bảng 1. Các u thận thường gặp ở trẻ em

| Loại u | Số lượng | % |
|----------------------|-----------|-------------|
| U NBT | 48 | 64,9 |
| U trung mô thận thai | 6 | 8,10 |
| Ung thư biểu mô thận | 6 | 8,10 |
| Sarcom tế bào sáng | 4 | 5,40 |
| U dạng cơ vân | 2 | 2,70 |
| U thận nang | 1 | 1,35 |
| U biểu mô hậu thận | 1 | 1,35 |
| U cơ mỡ mạch | 1 | 1,35 |
| U quái | 1 | 1,35 |
| U lympho di căn đến | 2 | 2,70 |
| U khác | 2 | 2,70 |
| Tổng số | 74 | 100% |

Nhận xét:

- UNBT là loại thường gặp nhất, chiếm tới 2/3 các u thận.
- Sau UNBT là u trung mô thận thai, gặp ở độ tuổi < 4,5 tháng, Ung thư biểu mô thận từ 8 - 15 tuổi, sarcom tế bào sáng độ tuổi từ 1,5 - 5 tuổi.

3.2. Đặc điểm u NBT, typ mô học, nguy cơ, giai đoạn bệnh

- UNBT đã điều trị trước mổ:
42/48 trường hợp
(87,5%)

- UNBT chưa điều trị trước mổ:
6/48 trường hợp
(12,5%)

Các trường hợp chưa điều trị hóa chất gồm: 1 trường hợp u vỡ, 2 trường hợp trước mổ không

nghĩ đến UNBT, 1 trường hợp dưới 6 tháng, 1 trường hợp u ngoài thận, 1 trường hợp không rõ lý do.

- Áp dụng phân loại SIOP 46 trường hợp gồm: 41 trường hợp đã điều trị hóa chất trước mổ, 5 trường hợp chưa điều trị hóa chất. Hai trường hợp không áp dụng SIOP gồm: 1 trường hợp là UNBT ngoài thận, 1 trường hợp u cạnh thận sinh thiết với mục đích chẩn đoán.

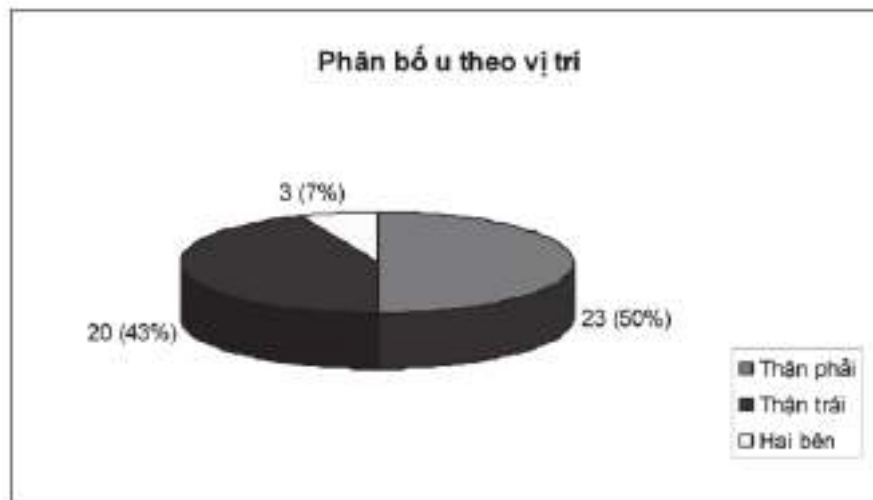
3.2.1. Tuổi mắc bệnh

Bảng 2. Phân bố UNBT theo tuổi

| Tuổi | Số lượng | % |
|-------------------|-----------|--------------|
| < 1 | 6 | 12,50 |
| 1 - < 2 | 13 | 27,80 |
| 2 - < 3 | 9 | 18,75 |
| 3 - < 4 | 3 | 6,25 |
| 4 - < 5 | 2 | 4,17 |
| 5 - < 6 | 5 | 10,42 |
| 6 - < 12 | 9 | 18,75 |
| > = 12 | 1 | 2,08 |
| Tổng số | 48 | 100% |

Nhận xét: U tập trung ở dưới 6 tuổi, hiếm gặp trên 12 tuổi, dưới < 6 tháng tuổi có 1 trường hợp.

3.2.2. Vị trí u

**Biểu đồ 1.** Phân bố u theo vị trí

Nhận xét: U có thể ở 1 bên hoặc cả 2 bên thận, u cả 2 bên thận ít gặp.

3.2.3. Các typ mô học

U Wilms đã điều trị hóa chất trước mổ

Bảng 3. Phân loại UNBT đã điều trị theo typ mô học

| Typ mô học | Số lượng | % |
|----------------------------------|-----------|--------------|
| UNBT biệt hóa một phần dạng nang | 1 | 2,43 |
| UNBT- typ biểu mô | 2 | 2,87 |
| UNBT- typ mô đệm | 10 | 24,39 |
| UNBT- typ hỗn hợp | 15 | 36,58 |
| UNBT- typ thoái triển | 5 | 12,19 |
| UNBT- typ bất thực sản ổ | 3 | 7,31 |
| UNBT- typ tế bào mầm | 4 | 9,75 |
| UNBT- typ bất thực sản lan tỏa | 1 | 2,43 |
| Tổng số | 41 | 100% |

Nhận xét: Typ hỗn hợp và typ mô đệm là 2 typ có tỷ lệ cao.

- U Wilms chưa điều trị hóa chất trước mổ

Bảng 4. Phân loại UNBT chưa điều trị theo typ mô học

| Typ mô học | Số lượng | % |
|---------------------|----------|-------------|
| UNBT typ tế bào mầm | 4 | 80 |
| UNBT- typ mô đệm | 1 | 20 |
| Tổng số | 5 | 100% |

Nhận xét: Typ tế bào mầm có tỷ lệ cao đến 80%, tuy nhiên lượng mẫu ít, có thể kết quả này chưa đại diện cho các trường hợp chưa điều trị hóa chất trước mổ.

3.2.4. Các nhóm nguy cơ

Bảng 5. Phân loại u theo nhóm nguy cơ

| Nguy cơ | Số lượng | % |
|----------------|-----------|-------------|
| Thấp | 1 | 2,17 |
| Trung bình | 40 | 86,96 |
| Cao | 5 | 10,87 |
| Tổng số | 46 | 100% |

Nhận xét: Phần lớn các trường hợp thuộc nhóm nguy cơ trung bình.

3.2.5. Giai đoạn bệnh**Bảng 6.** Phân loại u theo giai đoạn bệnh

| Giai đoạn | Số lượng | % |
|-----------------|-----------|-------------|
| I | 19 | 41,30 |
| II | 12 | 26,09 |
| III | 12 | 26,09 |
| IV | 0 | 0 |
| V | 3 | 6,52 |
| Tổng số: | 46 | 100% |

Nhận xét: Gần 50% U NBT thường gặp ở gian đoạn I.

3.3. Một số hình ảnh đại thể UNBT

UNBT sau điều trị hóa chất



UNBT chưa điều trị hóa chất

4. BÀN LUẬN**4.1. Phân bố chung u thận**

UNBT có tỷ lệ cao chiếm tới 65% trong khi các loại u thận khác có tỷ lệ rất thấp (Bảng 1). Sau u NBT là u trung mô thận thai (8,1%), ung thư biểu mô thận (8,1%) và sarcoma tế bào sáng (5,4%). Theo các tác giả Argani và Beckwith, tại Mỹ, UNBT chiếm tới 85% các u thận nói chung các u khác ít gặp hơn theo thứ tự là u trung mô thận thai, sarcoma tế bào sáng và u dạng cơ vân đều có tỷ lệ dưới 3% [1]. Theo Dehner, kết quả phân bố chung các u thận cũng tương tự như Argani [4]. Điều khác

biệt nữa là trong nghiên cứu này, Ung thư biểu mô thận chiếm tới 8% (bảng1), tức là gần 1/10 các u thận, trong khi đó trong các nghiên cứu khác tỷ lệ Ung thư biểu mô thận rất thấp dưới 1% [4][1].

Dễ dàng nhận thấy tỷ lệ UNBT trong nghiên cứu này thấp hơn hẳn các tác giả nước ngoài, như vậy nếu không dựa vào kinh nghiệm, việc chẩn đoán UNBT tại Mỹ và các nước châu Âu đã đúng tới trên 85% do xác suất, trong khi tỷ lệ này của Việt Nam chỉ có trên 60%.

4.2. Đặc điểm u NBT, phân loại, typ mô học, nguy cơ và giai đoạn bệnh

UNBT thường gặp nhất ở giai đoạn dưới 6 tuổi, ít gặp hơn ở 6-12 tuổi và hiếm gặp trên 12 tuổi (bảng 2). UNBT cũng hiếm gặp ở dưới 6 tháng, theo nghiên cứu này chỉ có 01 trường hợp, trong khi đó u trung mô thận thai hầu hết thấy ở dưới 4,5 tháng, có lẽ đây là lý do chính để phẫu thuật sớm cho các bệnh nhân u thận dưới 6 tháng tuổi mà không điều trị trước. Nghiên cứu của Breslow và cộng sự [3] cũng cho thấy hơn 80% UNBT được chẩn đoán trước 5 tuổi, trung bình là 3,5 tuổi. Theo Argani, 90% UNBT được chẩn đoán trước 6 tuổi [1].

Xét về vị trí, UNBT có thể gặp một bên cả hai bên thận. U NBT cả 2 bên ít gặp, trong nghiên cứu này có 3 trường hợp chiếm 7%. Theo Monika và cộng sự, UNBT 2 bên chiếm khoảng 8%, trong đó u xuất hiện đồng thời 2 bên chiếm 6%, 2% còn lại là u xuất hiện không cùng thời điểm [5]. Cũng theo nghiên cứu này, UNBT 2 bên xuất hiện cùng thời điểm chẩn đoán có tiên lượng xấu hơn so với u xuất hiện khác thời điểm. UNBT 2 bên xuất hiện cách nhau dưới 18 tháng thì tiên lượng xấu hơn các trường hợp cách nhau trên 18 tháng, tỷ lệ sống trung bình 10 năm tương ứng là 39,6% và 55,2%.

Kết quả định typ mô học theo bảng 3 và bảng 4. Theo bảng 4, chưa điều trị hóa chất có 5 trường hợp: 4 trường hợp thuộc typ tế bào mầm (80%), 1 trường hợp thuộc typ mô đệm (20%). Tỷ lệ này có thể chưa đại diện do cỡ mẫu ít. Theo bảng 3 với các u đã điều trị trước mổ, tất cả các typ mô học đều xuất hiện. Trên thực tế, định typ mô học có 2 vai trò chính là định yếu tố nguy cơ và tiên lượng. Các typ tế bào mầm, bất thực sản ổ hoặc lan tỏa đều có tiên lượng xấu hơn các typ khác mặc dù bản chất của tế bào u hiện vẫn đang được tiếp tục nghiên cứu.

Yếu tố nguy cơ và giai đoạn là 2 vấn đề có liên quan chặt chẽ đến điều trị bệnh. Nguy cơ thấp có 1 trường hợp chiếm 2,17%, đây là trường hợp UNBT biệt hóa một phần dạng nang. Nguy cơ trung bình phổ biến hơn cả với 86,96% trong khi nguy cơ cao chỉ có 10,87% (nhóm có tiên lượng

xấu nhất). Theo Niedzielski và cộng sự, nguy cơ thấp là 9,4%, nguy cơ trung bình là 51,6% và nguy cơ cao lên tới 39% [6].

Phân tích đặc điểm giai đoạn bệnh, bảng 6 cho thấy UNBT giai đoạn I có tỷ lệ cao nhất (41,3%), tiếp theo là giai đoạn II và giai đoạn III (đều là 26,09%), giai đoạn IV không gặp trường hợp nào (u di căn xa theo đường máu, con số có thể không đại diện bởi sau điều trị hóa chất u di căn có thể biến mất, phẫu thuật cũng không đặt ra vì quá trình điều trị hóa chất chưa kết thúc), giai đoạn V là 6,52%. Theo Niedzielski, tỷ lệ bệnh ở các giai đoạn I, II, III và IV tương ứng là 43,7%; 29,7%; 12,5%; 14,1% và tỷ lệ sống tự do không bệnh ở giai đoạn IV là 44,4% thấp hơn có ý nghĩa so với giai đoạn I là 82,1%; giai đoạn II là 89,5% và toàn bộ các nhóm là 78,1% [6]. Trong nghiên cứu của tác giả này, u NBT giai đoạn IV chiếm tới 14,1% cho thấy tỷ lệ u di căn theo đường máu khá cao, do vậy nghiên cứu của chúng tôi cũng cần tiếp tục bổ sung và hoàn thiện hơn nữa. U thận giai đoạn V là u thận 2 bên đã được đề cập đến ở phần trên, nhìn chung là tiên lượng xấu hơn các giai đoạn khác.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 74 trường hợp u thận từ 2009 - 2012, nhận thấy:

1. Các loại u thận gặp ở trẻ em khá phong phú, trong đó UNBT chiếm tới 2/3 số trường hợp, các nhóm tiếp theo là u trung mô thận thai, ung thư biểu mô thận và sarcoma tế bào sáng (Bảng 1). Các loại u khác rất ít gặp.

2. UNBT ở trẻ em Việt Nam có tỷ lệ thấp hơn ở Mỹ và các nước châu Âu. Lứa tuổi thường gặp là dưới 6 tuổi, có thể thấy ở 1 bên hoặc cả 2 bên thận. Tất cả các typ mô học và nhóm nguy cơ đều thấy, nhóm nguy cơ trung bình có tỷ lệ cao chiếm gần 87%. U chủ yếu ở giai đoạn 1, u ở giai đoạn 5 (u thận 2 bên) có 3 trường hợp chiếm 6,52%.

3. Phác đồ SIOP 2001 áp dụng cho giải phẫu là phác đồ chi tiết, chặt chẽ, hoàn toàn có khả năng triển khai tại Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Argani P., Beckwith J.B** 2004. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Lippincott Williams & Wilkins. Vol II, 2001-33.
2. **Bernstain L, Linet M, Smith MA et al.** Cancer incident and survival among children and adolescents: United State SEER Program 1975-1995. Bethesda, MD: National Institute of Helth; 1999. 79-90.
3. **Breslow NE., Beckwith JB., Perlman EJ. Et all.** (2006). Age distributions, birth weighs, nephrogenic rests, and heterogeneity in the pathogenesis of Wilms tumour. *Pediatr Blood Cancer*;47;260-7.
4. **Louis P. Dehner et all,** (2001). *Pediatric Pathology*. Lippincott Williams & Wilkins. Vol II, 873-885.
5. **Monika L. Metzger, Jeferey SD.** Current therapy for Wilms' tumour. *The Oncologist* 2005;10:815-826.
6. **Niedzielski J., Taran K., Mlynarski W et all.** Is the SIOP-2001 Classification of Renal Tumour of Childhood accurate with regard to prognosis? A problem revisited. *Arch Med Sci.* 2012 September 8; 8(4): 684-689.
7. **Perlman E.J et all,** (2004). *Pathology and Genetics of tumour of the Urinary System and Male Genital Organs. WHO Classification of Tumour.* 48 – 52.
8. **Sushmita B.** (2009). *J. Indian Assoc Pediatr Surg.* 2009 Jan-Mar; 14(1): 6-14.

ABSTRACT

CLASSIFICATION OF KIDNEY AND NEPHROBLASTOMA OF CHILDHOOD BASE ON SIOP 2001 PROTOCOL AT NATIONAL HOSPITAL OF PEDIATRICS FROM 2009 – 2012

Internationally, there are many protocol for classification, diagnosis and treatment of Kidney tumour, of those SIOP 2001 is a good and suitable protocol that is applying in many countries. **Aims:** 1. To classificcate and evaluate the characteristics of Renal tumours in children. 2. To evaluate the characteristics of classification, histologic subtypes, risks and stages of Nephroblastoma. **Subjects:** Renal tumour cases that were diagnosis and operation at Nitional Hospital of Pediatrics from 5/2009 – 10/2012. **Methods:** Cross sectional study. Classification, histologic subtypes, risks and stages were base on SIOP 2001. **Results:** Of 74 cases, Nephroblastoma, Masoblastic nephroma, Renal cell carcinoma and clear cell sarcoma were four mayjor groups, of this Nephroblastoma had high rate (64,9%). Nephroblastoma could locate at on side or both side, all histologic subtypes were present. Nephroblastoma intermediate risk showed largest proportion (86,7%) whereas low risk and high risk were much lower (2,17% and 10,87%). Nephroblastoma was almost drop in stage I, II, III (41,30%, 26,09%, 26,09% continuously) while stages IV and V were rare (0% and 6,52%). **Conclusion:** SIOP 2001 is suitable protocol that should consider to apply for diagnosis, treatment and pronosis the Renal tumours in childrren.