

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ ĐIỀU TRỊ LYMPHOMA NON HODGKIN TRẺ EM

Nguyễn Đình Văn¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị bệnh nhân lymphoma non-hodgkin tại khoa Ung bướu huyết học bệnh viện Nhi Đồng II.

Đối tượng và phương pháp: tất cả bệnh nhân dưới 15 tuổi nhập viện từ tháng 1 năm 2012 đến tháng 6 năm 2013 với giải phẫu bệnh là non-Hodgkin lymphoma được phân tích hồi cứu.

Kết quả: Trong một năm rưỡi, có tất cả 18 bệnh nhân được vào nghiên cứu. Bảy bệnh nhân có giải phẫu bệnh là Burkitt, 4 tế bào to lan tỏa dòng B, 3 lymphoblastic, và 3 anaplastic. Tuổi trung bình là 4.5 tuổi. Mười ba bệnh nhân giai đoạn III và 4 bệnh nhân giai đoạn IV, chỉ có 1 bệnh nhân giai đoạn II và không có giai đoạn I. Ổ bụng là vị trí thường gặp nhất. Mười bốn trong mười tám bệnh nhân còn sống không bệnh, và tỉ lệ sống không bệnh ước tính tại thời điểm 1 năm là 75% (thời gian theo dõi trung vị là 6 tháng).

Kết luận: Hóa trị liệu mạnh kèm theo điều trị nâng đỡ tại bệnh viện Nhi Đồng II đã cho kết quả đáng khích lệ.

Từ khóa: lymphoma non-hodgkin, bệnh viện Nhi Đồng 2

ABSTRACT

CLINICAL CHARACTERISTICS AND TREATMENT OUTCOME OF NON-HODKIN LYMPHOMA

Nguyen Dinh Van¹

Objective: To analyze the clinical characteristics and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in department of hemato-oncology at children hospital II.

Methods: Patients aged ≤ 15 years registered at our hospital between January 2012 and June 2013 with histologically proved non-Hodgkin were selected for retrospective analysis.

Results: During one and a half year, 18 patients with Lymphoma non Hodgkin were treated at Children hospital II. Of these 7 had Burkitt lymphoma, 4 diffuse large B cell lymphoma, 3 lymphoblastic lymphoma and 3 anaplastic lymphoma. The median age was 4.5 years. A total of 13 had stage III and 4 had stage IV while only one presented at stage II and none at stage I. The abdomen is the commonest site of disease. Fourteen of eighteen children are alive, disease free, with an estimated one year overall survival of 75% (median follow up of 6 months).

Conclusion: Intensive chemotherapy and supportive care in our hospital produced encouraging result.

Key words: non-Hodgkin lymphoma, Children hospital 2.

1. Bệnh viện Nhi Đồng 2,
Tp HCM

- Ngày nhận bài (received): 26/6/2013; Ngày phản biện (revised): 25/7/2013;
- Ngày đăng bài (accepted): 26/8/2013
- Người phản biện: TS Phạm Hoàng Hưng, TS Trần Kiên Hào
- Người phản hồi (corresponding author): Nguyễn Đình Văn
- Email: nguyendinhvan26@gmail.com

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lymphoma non-Hodgkin là bệnh lý ung thư thường gặp ở trẻ em, đứng thứ ba sau bạch cầu cấp và u não [1]. Không giống như người lớn, bệnh thường biểu hiện lan tỏa, và có khuynh hướng tiến triển nhanh. Kết quả điều trị ở trẻ em đã được cải thiện rõ rệt ở những nước phát triển nhờ ứng dụng đa hóa trị theo yếu tố nguy cơ, tuy nhiên ở Việt Nam còn thì ít được nghiên cứu. Nghiên cứu của chúng tôi nhằm mục đích khảo sát đặc điểm lâm sàng và mô tả kết quả điều trị sơ bộ ở những trẻ non-Hodgkin lymphoma điều trị tại bệnh viện Nhi Đồng II.

II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Chúng tôi hồi cứu tất cả các bệnh nhân ≤ 15 tuổi được chẩn đoán Lymphoma non- Hodgkin bằng giải phẫu bệnh được điều trị tại khoa Ung bướu-huyết học từ tháng 1 năm 2012 đến tháng 6 năm 2013.

Tiêu chuẩn loại trừ là những bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu, hoặc không có kết quả chẩn đoán giải phẫu bệnh.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Chẩn đoán Lymphoma được dựa trên sinh thiết, có làm hóa mô miễn dịch hoặc cell block kết hợp với kỹ thuật dấu ấn miễn dịch tế bào trong dịch màng phổi hoặc màng bụng và được phân loại theo WHO.

- Xét nghiệm trước chẩn bao gồm: công thức máu, creatinin máu, ure máu, AST, ALT, LDH, acid uric, ion đồ máu và x quang ngực. Các xét nghiệm phân giai đoạn bao gồm: CT scan ngực, bụng, và chậu, tủy đồ, tìm tế bào ác tính trong dịch não tủy.

- Phân giai đoạn dựa theo tiêu chuẩn Murphy. Những bệnh nhân có giải phẫu bệnh lymphoma tế bào to lan tỏa hoặc Burkitt được phân nhóm điều trị theo tiêu chuẩn UKCCSG: Nhóm A (nhóm hóa trị nhẹ) bao gồm: những bệnh nhân giai đoạn I, và bệnh nhân giai đoạn II ổ bụng được cắt trọn. Nhóm B (nhóm hóa trị trung bình) gồm: giai đoạn I không phẫu thuật được, giai đoạn II ngoài ổ bụng, giai đoạn III và giai đoạn IV nhưng tế bào ác tính xâm lấn tủy <25%. Nhóm C (nhóm hóa trị mạnh) bao

gồm bệnh nhân giai đoạn IV với xâm lấn tủy >25% hoặc xâm lấn hệ thần kinh trung ương.

- Phác đồ điều trị: Từ tháng 1 đến tháng 6 năm 2012 các bệnh nhân chẩn đoán là lymphoma tế bào to lan tỏa, Burkitt hoặc anaplastic được điều trị theo phác đồ CHOP, bao gồm 8 chu kỳ hóa trị

Từ sau tháng 6 năm 2012 đến tháng 6 năm 2013 chúng tôi áp dụng phác đồ LMB2001 cho các nhóm lymphoma trên. Bệnh nhân nhóm A sẽ điều trị 2 chu kỳ COPAD. Bệnh nhân nhóm B sẽ điều trị tấn công với 1 chu kỳ COP, 2 chu kỳ COPADM, điều trị củng cố với 2 chu kỳ CYM. Bệnh nhân nhóm C sẽ được phân vào nhóm C1 (không có xâm lấn thần kinh trung ương) và C3 (có xâm lấn thần kinh trung ương). Nhóm C sẽ được điều trị tấn công với 1 chu kỳ COP và 2 chu kỳ COPADM, điều trị củng cố với 2 chu kỳ CYVE, sau đó điều trị duy trì 4 chu kỳ.

Bệnh nhân với chẩn đoán lymphoblastic lymphoma sẽ được điều trị với phác đồ I-BFM 2009 hoặc Fralle 2000.

- Phác đồ đánh giá đáp ứng: Sau chu kỳ tấn công các bệnh nhân được đánh giá lại. Đáp ứng hoàn toàn khi không còn bằng chứng của bệnh, đáp ứng một phần khi kích thước khối u giảm >30%, không đáp ứng khi kích thước khối u giảm <20%, bệnh tiến triển khi kích thước khối u lớn lên hoặc xuất hiện ở vị trí khác. Tái phát được định nghĩa là khối u xuất hiện trở lại sau khi bệnh nhân đạt được đáp ứng một phần hoặc hoàn toàn khi kết thúc điều trị.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và điều trị của bệnh nhân

Đặc điểm	n	%
Giới tính		
Nam	14	78
Giai đoạn		
I	0	0
II	1	6
III	13	72
IV	4	22
Đặc điểm	n	%
Phân loại theo WHO		
Burkitt lymphoma	7	39

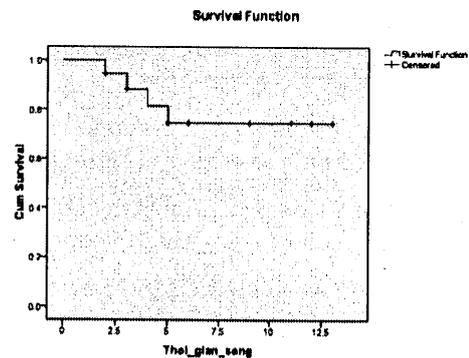
Đặc điểm lâm sàng và điều trị lymphoma non hodgkin trẻ em

Tế bào to lan tỏa	4	22
Lymphoblastic lymphoma	3	17
Anaplastic lymphoma	3	17
Không rõ	1	5
Vị trí xuất hiện		
Đầu-cổ	1	6
Ngực	1	6
Bụng	9	50
Hạch ngoại vi	6	32
Khác	1	6
Xâm lấn hệ thần kinh trung ương		
Có	1	6
Xâm lấn tủy xương		
Có	3	17
Điều trị		
Fralle 2000/I-BFM 2009	2	11
CHOP	3	17
LMB2001	13	72
Thất bại điều trị		
Tử vong do bệnh	3	75
Tử vong do điều trị	1	25
Bỏ điều trị	0	0

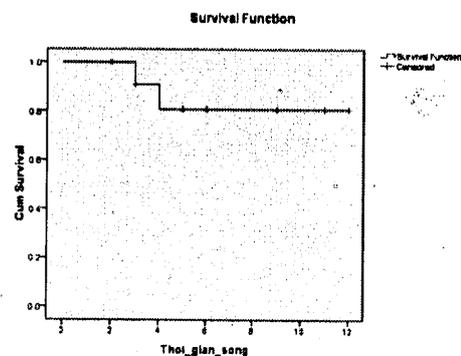
Tổng số 18 bệnh nhân với chẩn đoán lymphoma non-Hodgkin đã được ghi nhận trong thời nghiên cứu. Tuổi trung bình của bệnh nhân là 5,7 tuổi với khoảng dao động từ 1-14 tuổi. Trong nghiên cứu có 14 nam và 4 nữ, tỉ số nam so với nữ là 3,5:1. Chẩn đoán giải phẫu bệnh thường gặp nhất là Burkitt lymphoma, tiếp đó là lymphoma tế bào to lan tỏa, lymphoblastic lymphoma và anaplastic lymphoma. Hầu hết (94%) bệnh nhân đều nhập viện với giai đoạn III hoặc IV. Xét nghiệm LDH và acid uric lúc nhập viện cho thấy, 94% bệnh nhân có LDH tăng lúc nhập viện trong khi chỉ khoảng 39% bệnh nhân có tăng acid uric. Ổ bụng là vị trí thường gặp nhất của lymphoma trẻ em, chiếm 50% số bệnh nhân trong nghiên cứu, xuất hiện đơn độc hoặc kết hợp với những vị trí khác. Những vị trí thường gặp khác theo thứ tự: hạch ngoại biên, ngực, đầu-cổ. Chúng tôi có 13 bệnh nhân điều trị theo phác đồ LMB2001, trong đó phân nguy cơ trung bình (nhóm điều trị B) có tỉ lệ cao nhất 77%. Bệnh nhân điều trị theo nhóm nguy cơ cao (nhóm C) là 3 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 23% và không có bệnh nhân nào của chúng tôi điều trị

theo nhóm A. Số bệnh nhân tử vong trong nghiên cứu là 4 bệnh nhân, chiếm 22% trong nghiên cứu. Trong đó 75% (3/4 bệnh nhân) tử vong do bệnh không đáp ứng với điều trị hoặc bệnh nhân tái phát sau đó tử vong. Một bệnh nhân nhiễm nấm huyết và sau đó tử vong do xuất huyết não. Ba trong bốn bệnh nhân tử vong có giai đoạn III, và một bệnh nhân giai đoạn IV. Thời gian trung bình từ lúc chẩn đoán bệnh đến lúc tử vong là 59 ngày (51-152 ngày). Tỉ lệ tái trong nghiên cứu là 5,5% (1/18 bệnh nhân). Bệnh nhân này được chẩn đoán Burkitt lymphoma giai đoạn III, điều trị phác đồ CHOP, và tái phát sau 5 tháng điều trị.

Thời gian sống toàn bộ ước tính 1 năm của tất cả bệnh nhân là $75\% \pm 11$ (hình 1), với thời gian theo dõi trung bình 6 tháng. Những bệnh nhân điều trị theo phác đồ LMB (13/18 bệnh nhân) có thời gian sống $81\% \pm 12$ (hình 2), với thời gian theo dõi trung bình 5 tháng. Thời gian sống không bệnh không khác với thời gian sống toàn bộ do chúng tôi không điều trị cứu vớt trên những bệnh nhân tái phát. Hiện tại còn 14 bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn đang được theo dõi tại thời điểm viết bài.



Hình 1: OS tất cả bệnh nhân



Hình 2: OS của bệnh nhân điều trị LMB

IV. BÀN LUẬN

Trong những năm gần đây lymphoma non Hodgkin ở trẻ em đã trở thành một trong những bệnh có tỉ lệ chữa khỏi 80-90% ngay cả bệnh nhân ở giai đoạn trễ. Kết quả khả quan này đạt được là do sự kết hợp của phương pháp đa hóa trị kết hợp, phân nhóm hợp lý và điều trị hỗ trợ tích cực [2]. Tuy nhiên, ở những nước đang phát triển tỉ lệ chữa khỏi của trẻ em lymphoma thấp hơn nhiều do không đủ điều kiện sử dụng hóa trị mạnh và khả năng hồi sức [3]. Phác đồ hiện tại chúng tôi điều trị đang được sử dụng tại Pháp và Anh Quốc. Tuy nhiên tỉ lệ sống toàn bộ và tỉ lệ sống không bệnh trong nghiên cứu chỉ khoảng 81%, tỉ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu về phác đồ LMB96 [2], tỉ lệ sống không bệnh hơn 85% ngay cả đối với bệnh nhân giai đoạn IV, và với thời gian theo dõi dài hơn chúng tôi. Trước khi chúng tôi sử dụng phác đồ này, chúng tôi có điều trị bằng phác đồ CHOP, phác đồ chỉ dành cho lymphoma non Hodgkin giai đoạn sớm [4]. Hai trường hợp sử dụng CHOP đều không đáp ứng hoặc tái phát sớm. Ngoài ra, tôi có những thời gian thiếu thuốc methotrexate trong điều trị, những lúc đó chúng tôi phải chuyển sang dùng methotrexate

liều thấp hoặc cho bệnh nhân chờ đợi. Đây có lẽ là những nguyên nhân góp phần ảnh hưởng đến tỉ lệ sống của những bệnh nhi.

So với những nước đang phát triển như Pakistan hoặc Châu Phi, cũng đang sử dụng phác đồ LMB điều trị cho Lymphoma tế bào B, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỉ lệ sống kéo dài hơn (81% so với 68% [1], và 81% so với 61% [5]). Nguyên nhân là do điều trị hỗ trợ ở những nước này chưa được tốt do đó tỉ lệ tử vong do điều trị họ cao hơn chúng tôi (5% so với 22%, và 5% so với 25%).

VI. KẾT LUẬN

Trẻ em lymphoma non Hodgkin ở bệnh viện Nhi Đồng 2 thường gặp ở khoảng 6 tuổi, xuất hiện với khối u ổ bụng, và thường ở giai đoạn III hoặc IV. Hơn 1/3 số bệnh nhân có chẩn đoán là Burkitt lymphoma, và xét nghiệm LDH thường tăng cao. Với điều trị theo phác đồ LMB ở nhóm Burkitt lymphoma, anaplastic lymphoma và lymphoma tế bào to lan tỏa bước đầu cho thấy đạt tỉ lệ sống cao, tỉ lệ tử vong do điều trị thấp. Tuy nhiên phác đồ này độc tính ức chế tủy cao do đó chỉ thích hợp điều trị ở những trung tâm có khả năng điều trị hỗ trợ tốt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Karadeniz C, Oguz A, Citak EC, Uluoglu O, Okur V, Demirci S, Okur A, Aksakal N (2007), "Clinical characteristics and treatment results of pediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma patients in a single center", *Pediatr Hematol Oncol*, 24(6), pp. 417-430.
2. Atra A, Imeson JD, Hobson R, Gerrard M, Hann IM, Eden OB, Carter RL, Pinkerton CR(2000), "Improved outcome in children with advanced stage B-cell non-Hodgkin's lymphoma (B-NHL): results of the United Kingdom Children Cancer Study Group (UKCCSG) 9002 protocol", *British journal of cancer*, 82(8), pp.1396-1402.
3. Meremikwu MM, Ehiri JE, Nkanga DG, Udoh EE, Ikpat OF, Alaje EO(2005), "Socioeconomic constraints to effective management of Burkitt's lymphoma in south-eastern Nigeria", *Tropical medicine & international health: TM & IH*, 10(1), pp. 92-98.
4. Link MP, Shuster JJ, Donaldson SS, Berard CW, Murphy SB(1997), "Treatment of children and young adults with early-stage non-Hodgkin's lymphoma", *The New England journal of medicine*, 337(18), pp.1259-1266.
5. Harif M, Barsaoui S, Bencheikroun S, Bouhas R, Doumbe P, Khattab M, Ladjaj Y, Moreira C, Msefer-Alaoui F, Patte C et al (2008), "Treatment of B-cell lymphoma with LMB modified protocols in Africa--report of the French-African Pediatric Oncology Group (GFAOP)", *Pediatric blood & cancer*, 50(6), pp.1138-1142.