

BÁO CÁO CA BỆNH: U NGUYÊN BÀO THẦN KINH KÉM BIỆT HÓA MÔ HỌC KHÔNG THUẬN LỢI CÓ KHUẾCH ĐẠI GEN MYCN, MẤT ĐOẠN 1p, MẤT ĐOẠN 11q, THÊM ĐOẠN 17q

Hoàng Ngọc Thạch¹, Tommy Martinsson²

TÓM TẮT

U nguyên bào thần kinh (NBTK) là một trong những loại u đặc ác tính thường gặp ở trẻ em. Việc chẩn đoán sớm kết hợp với phân loại mô bệnh học phù hợp và phân tích biến đổi gen có vai trò quan trọng trong việc điều trị và tiên lượng bệnh.

Mục tiêu: Đánh giá đặc điểm mô bệnh học, yếu tố tiên lượng và phân tích một số biến đổi gen trên một trường hợp u NBTK kém biệt hóa.

Đối tượng: Bệnh nhân nam 7 tháng tuổi có u sau phúc mạc được phẫu thuật tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

Phương pháp: Báo cáo một trường hợp bệnh.

Kết quả: Bệnh nhân có kết quả chẩn đoán mô bệnh học là u NBTK kém biệt hóa, chỉ số nhân chia nhân tan (MKI) cao và kết quả phân tích gen có khuếch đại gen MYCN, mất đoạn 1p, mất đoạn 11q và thêm đoạn 17q.

Kết luận: U NBTK có phân độ mô học đa dạng. U ít biệt hóa, chỉ số MKI cao, giai đoạn muộn, có khuếch đại gen MYCN là các yếu tố không thuận lợi, tiên lượng điều trị rất xấu..

Từ khóa: U nguyên bào thần kinh, U hạch thần kinh

ABSTRACT

A CASE REPORT: POORLY DIFFERENTIATED NEUROBLASTOMA UNFAVORABLE HISTOLOGY WITH MYCN AMPLIFICATION, 1p DEL, 11q DEL, 17q GAIN

Hoang Ngoc Thach¹, Tommy Martinsson²

Neuroblastoma is one of the malignant solid tumours that often seen in children. Early in diagnosis combine with histology classification suitably and genetic analysis play an important role in treatment and prognosis.

Objective: Evaluate histology characteristics, prognostic factors and analyse genetic aberrations in a case of poorly differentiated neuroblastoma.

Subject: a male patient that has retroperitoneal tumour operated in National Hospital of Paediatrics.

Method: A case report.

Result: Histology shows a case of neuroblastoma poorly differentiated, high MKI and genetic analysis presented MYCN amplification, 1p del, 11q del, 17q gain.

Conclusion: Neuroblastoma is a multiple subtype malignant tumour. Poorly differentiated neuroblastoma, high MKI, high staging, MYCN amplification are the unfavorable criterias leading to very poor prognosis in treatment.

Key words: Neuroblastoma, ganglioneuroma.

1. Bệnh viện Nhi Trung ương.
2. Bệnh viện ĐH Sahlgrenska
Gothenburg, Thụy Điển

- Ngày nhận bài (received): 15/7/2015; Ngày phản biện (revised): 24/7/2015;
- Ngày đăng bài (Accepted): 15/8/2015
- Người phản biện: Phạm Hoàng Hưng
- Người phản hồi (Corresponding author): Hoàng Ngọc Thạch
- Email: drthachvn@yahoo.com Đt:

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U nguyên bào thần kinh (NBTK) là u của hệ thần kinh (TK) giao cảm có nguồn gốc từ các tế bào thần kinh nguyên thủy tại mào thần kinh. U có thể thấy ở các vị trí chứa mô thần kinh giao cảm gồm tủy thượng thận, hệ thống hạch thần kinh giao cảm cạnh sống và ổ bụng. Đây là một trong các u đặc ác tính thường gặp ở trẻ em, chiếm khoảng 8% các bệnh ung thư ở trẻ em, đứng thứ 4 sau bạch cầu cấp, u não và u lympho [3]. U NBTK là nguyên nhân tử vong của 15% các trường hợp trẻ ung thư nói chung. Phần lớn u NBTK (90%) được chẩn đoán ở trẻ dưới 5 tuổi [2].

Tại Bệnh viện Nhi Trung ương, hàng năm vào khoảng 30 – 40 trường hợp u NBTK được chẩn đoán và điều trị. Tỷ lệ tử vong chung đối với các trường hợp u NBTK được điều trị thống kê sau 5 năm là 60% [2].

U NBTK có biểu hiện đa dạng: tự thoái triển, biệt hóa trưởng thành hoặc tiến triển ác tính mạnh. Các NBTK ở trẻ trên 1,5 tuổi thường hay di căn, tiến triển rất ác tính. Một số tip mô học đặc biệt của u NBTK cũng được nhắc đến với độ ác tính rất cao và ít đáp ứng với các phác đồ điều trị [4], [6]. Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng sự khác biệt về độ ác tính này có liên quan đến đặc điểm sinh học phân tử của từng khối u gồm những biến đổi NST và gen có thể dự báo độ ác tính và tiến triển bệnh [5]. Trong những biến đổi này, khuếch đại gen MYCN thấy ở 20% các u tiên phát, tiên lượng rất xấu [7].

Việc chẩn đoán, phân loại mô bệnh học chi tiết, đánh giá di căn, tiên lượng bệnh phối hợp với phân tích gen sẽ là cơ sở để các nhà ung thư xếp loại yếu tố nguy cơ, định ra chiến lược điều trị phù hợp nhất. Tuy nhiên, việc chẩn đoán, phân loại và điều trị u NBTK vẫn chưa thực sự thống nhất trong cả nước. Với mong muốn cung cấp thêm thông tin về đặc điểm mô bệnh học và biến đổi gen trên ca bệnh thực tế ở trẻ em Việt Nam, nghiên cứu này được tiến hành nhằm mục tiêu: Đánh giá đặc điểm mô bệnh học, yếu tố tiên lượng và phân tích một số biến đổi gen trên một bệnh nhân u nguyên bào thần kinh kém biệt hóa.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Bệnh nhân nam 7 tháng tuổi, u ổ bụng được phẫu thuật tại Bệnh viện Nhi Trung ương ngày 17/05/2010. Chẩn đoán Giải Phẫu Bệnh: U nguyên bào thần kinh kém biệt hóa, mô học không thuận lợi, hạch rốn gan có di căn u.

2.2. Phương pháp: Mô tả ca bệnh

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Báo cáo ca bệnh

Lâm sàng:

- Bệnh nhân nam 7 tháng tuổi vào viện ngày 7/5/2010 với lý do: Sốt, mệt mỏi.

- Bệnh sử: Bệnh diễn biến 2 tuần sốt liên tục 38-39 độ, mệt mỏi, điều trị kháng sinh tại nhà trẻ đỡ sốt được 1 tuần sau đó lại sốt lại. Trẻ được chuyển đến viện Nhi.

- Tình trạng khi vào viện: Trẻ tỉnh, mệt mỏi, sốt nhẹ 37,8 độ, bú tốt, đại tiểu tiện bình thường, da xanh niêm mạc nhợt, không xuất huyết, hạch ngoại vi không sờ thấy. Tim phổi không phát hiện bệnh lý. Bụng chướng nhẹ, mềm, gan to 3 cm dưới bờ sườn mật độ chắc, lách không sờ thấy. Cơ quan khác không phát hiện gì đặc biệt.

Bệnh nhân được chỉ định làm siêu âm. Kết quả siêu âm thấy hình ảnh u sau phúc mạc. Chẩn đoán sơ bộ: U sau phúc mạc. Bệnh nhân được chuyển lên khoa u bướu xử trí tiếp. Các xét nghiệm tiếp theo phục vụ chẩn đoán và điều trị:

Các xét nghiệm:

+ CTM: WBC $17.1 \times 10^3/uL$; RBC $2.69 \times 10^6/uL$; Hgb 6.8 g/dL; Plt $211 \times 10^3/uL$. XN khác: LDH 12.399 U/L, VMA 5,15 $\mu mol/24h$ (14,7 $\mu mol/l$).

+ Siêu âm: Khối u đặc sau phúc mạc cạnh cột sống bên phải kt 77x94 mm tăng âm không đồng nhất, bờ thùy múi, khối sát mặt dưới gan phải đẩy tĩnh mạch chủ ra trước, đẩy thận phải xuống dưới. Khối phát triển qua đường giữa sang bên trái bao bọc phần gốc động mạch thận trái. Nhiều hạch sau phúc mạc kt 23x15 mm tập hợp thành đám. Màng phổi 2 bên có dịch. Ổ bụng có ít dịch tự do.

Bệnh viện Trung ương Huế

+ Chụp CT: Khối sau phúc mạc xuất phát từ hố thượng thận phải vượt qua đường giữa, khối bao gồm phần đặc và các chấm vôi hóa. Khối có kt 105x90 mm phần trên sát mặt dưới gan và đẩy gan ra trước, bao quanh tĩnh mạch chủ dưới, động mạch mạc treo tràng trên, ôm lấy động mạch thận bên phải. Hạch to sau phúc mạc 12-16 mm. **Kết luận:** TD U nguyên bào thần kinh giai đoạn III.

+ **Xét nghiệm tủy đồ:** Có hình ảnh u di căn, nghĩ đến U Nguyên bào thần kinh.

- Bệnh nhân được hội chẩn, chẩn đoán U sau phúc mạc, nghĩ đến u Nguyên bào thần kinh giai đoạn IV. Chỉ định mổ cắt u 15/5/2010.

- Mổ cắt u ngày 15/5/2010: Cắt 3/4 u, mẫu bệnh gửi Giải phẫu bệnh và Di truyền.

Giải phẫu bệnh

- **Đại thể:** Hạch rốn gan gồm 3 mảnh màu hồng đường kính (đk) mỗi mảnh 0,9 cm. U gồm 2 mảnh

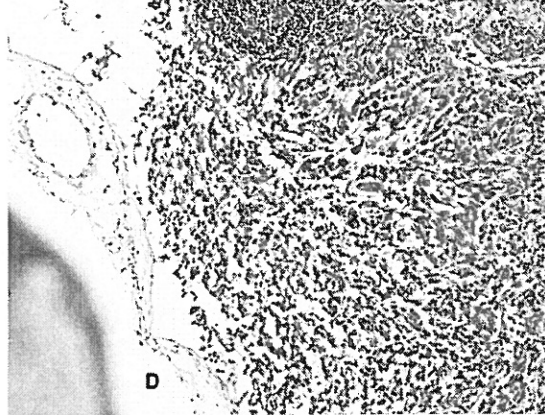
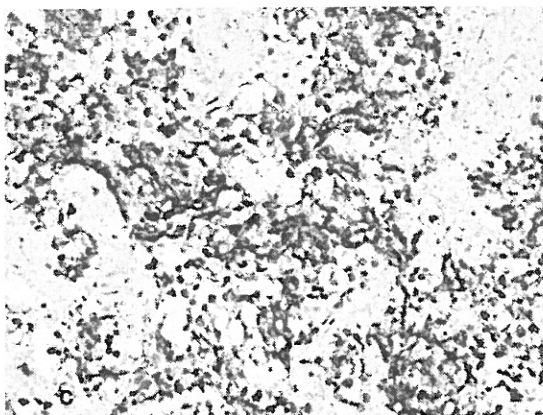
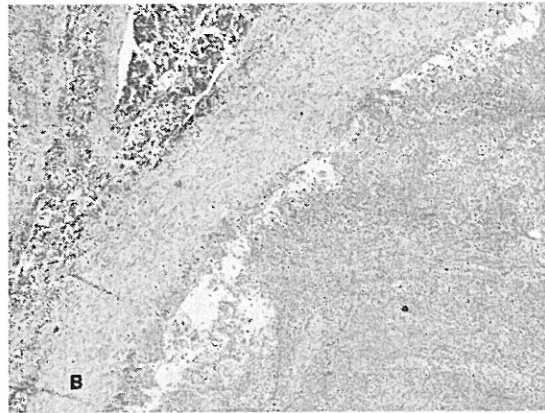
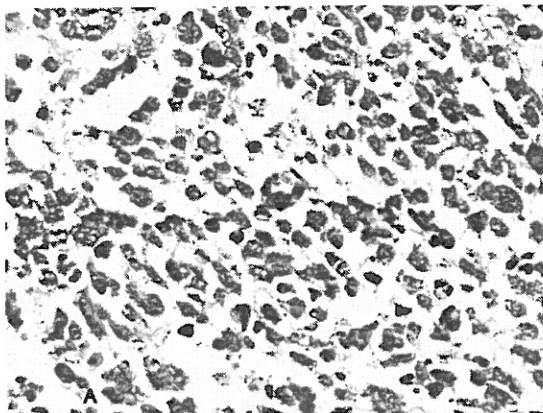
đk mỗi mảnh ≈ 4 cm, 2 mảnh nhỏ đk mỗi mảnh ≈ 2 cm. U sẫm màu, có chỗ tím đỏ chảy máu, mặt độ mềm.

- **Vĩ thể:** Mẫu sinh thiết u thấy tổ chức hoại tử rộng. Tổ chức u tạo bởi các tế bào u hình tròn nhỏ, nhân kiềm tính đậm, nhiều nhân chia. Tỷ lệ nhân chia nhân tan (MKI) cao $> 4\%$. Mô nền u có nhiều tơ sợi, có chỗ u xếp thành hình hoa hồng, giả hoa hồng quanh mạch. Không thấy hình ảnh canxi hóa. Một số nơi thấy u xâm nhập mạch rõ. Hạch rốn gan có hình ảnh di căn u.

Nhuộm hóa mô miễn dịch: Chromogranin (+), Synaptophysin (+).

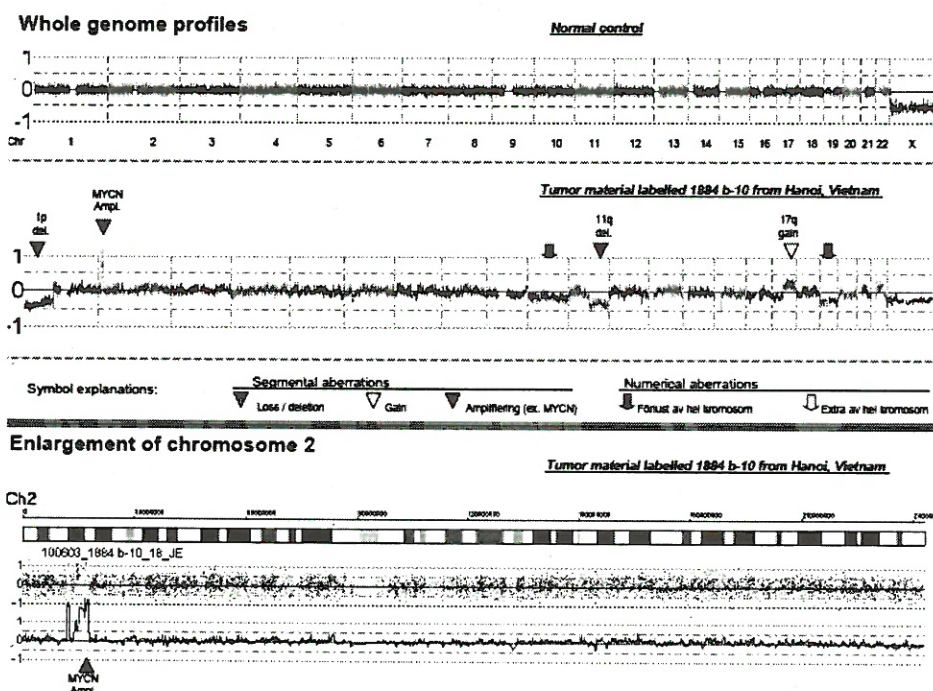
- **Xét nghiệm tế bào học dịch màng phổi:** có tế bào u.

Kết luận GPB: U nguyên bào thần kinh ít biệt hóa, MKI cao, mô học không thuận lợi. Hạch rốn gan có di căn u.



H1. A. HE x 400, tế bào u sẫm màu, nhiều nhân chia – nhân tan (MKI cao). B. HE x 200. Hoại tử u (dưới phải) và vùng u xâm nhập mạch máu (trên trái). C. Nhuộm Chromogranin (+). D. Hạch di căn u.

Kết quả phân tích gen tại Thụy Điển: Khuếch đại gen MYCN, mất đoạn 1p, mất đoạn 11q, thêm đoạn 17q.



Chẩn đoán xác định: U nguyên bào thần kinh giai đoạn IV, nguy cơ cao (di căn hạch rốn gan, màng phổi, tủy xương). Phẫu thuật còn 1/3 u.

Điều trị: Phác đồ điều trị u nguyên bào thần kinh, nguy cơ trung bình (8 đợt hóa trị liệu cách nhau mỗi 3 tuần).

Diễn biến: Triệu chứng bệnh có giảm trong những tuần đầu, sau đó u tái phát giữa liệu trình điều trị, liệu trình tiếp theo được quyết định là điều trị giảm nhẹ. Bệnh nhân tử vong tháng 10/2011 (thời gian sống thêm 17 tháng kể từ khi điều trị).

IV. BÀN LUẬN

Thời điểm xuất hiện bệnh: đây là bệnh nhân 7 tháng tuổi nên vấn đề phát hiện bệnh hoàn toàn phụ thuộc vào người chăm sóc. Trên thực tế u nguyên bào thần kinh có thể xuất hiện từ 21 ngày tuổi [1] hoặc thời kỳ bào thai. Các dấu hiệu mệt mỏi, da xanh có thể xuất hiện trước đó khá lâu, chỉ đến khi bệnh nhân có sốt và được điều trị tại nhà nhưng bệnh không ổn định mới được đưa đến viện để kiểm tra và phát hiện u bụng. Tuy nhiên, CT cho thấy hình ảnh u sau phúc mạc rất lớn (10,5 cm) có biểu hiện di căn hạch, tủy đồ có di căn xương, điều này cho thấy u đã xuất hiện trước đó khá lâu và việc phát hiện lúc

này là đã rất muộn, u ở giai đoạn IV.

Trước mổ có thể sơ bộ định hướng u NBTK dựa vào vị trí u xác định trên Siêu âm và CT, u đặc sau phúc mạc bao quanh động tĩnh mạch chủ bụng và phát triển qua đường giữa, u có các điểm vôi hóa, đây là những dấu hiệu và vị trí thường gặp của u NBTK. Xét nghiệm LDH tăng cao với trị số 12.399 U/L (thường <450 U/L) cũng là dấu hiệu hướng tới u NBTK đồng thời gián tiếp chỉ điểm u lớn phát triển nhanh, tiên lượng xấu [2].

Về khía cạnh giải phẫu bệnh, hội Giải phẫu bệnh học u nguyên bào thần kinh quốc tế (INPC) chia u NBTK làm 4 nhóm chính dựa trên mức độ biệt hóa (phân độ mô học): U NBTK (nghèo mô đệm schwann); U hạch NBTK thể nốt; U hạch NBTK thể hỗn hợp; U hạch thần kinh. U NBTK nghèo mô đệm ungenn lại tiếp tục chia ra 3 dưới nhóm: U NBTK không biệt hóa (tiên lượng rất xấu); U NBTK ít biệt hóa; U NBTK đang biệt hóa. U hạch TK có 2 dưới nhóm: U hạch TK đang trưởng thành; U hạch TK trưởng thành. Chẩn đoán mô bệnh học ngoài việc chẩn đoán đúng u NBTK còn phải định tính chính xác (phân độ mô học) từ đó kết hợp với tuổi và chỉ số nhân chia nhân tan (MKI) để xếp loại u thuộc nhóm mô học thuận lợi (FH) hay không thuận lợi

(UH). Trên cơ sở này các nhà lâm sàng sẽ xếp loại nguy cơ (cao, trung bình, thấp) để đưa ra chiến lược điều trị phù hợp. Theo Shimada, tỷ lệ sống 5 năm ở nhóm mô học thuận lợi là 97,8% và nhóm không thuận lợi là 35,6% [9]. Tỷ lệ sống 5 năm ở nhóm UH thậm chí còn thấp hơn nhiều (0%) ở một số nước kém phát triển [2]. Phân nhóm UH và FH chỉ đặt ra với u NBTK nghèo mô đệm ung thư và u hạch NBTK thể nốt. Hai nhóm u hạch NBTK thể hỗn hợp và u hạch thần kinh có tiên lượng tốt, tỷ lệ sống 5 năm là 100%. Trường hợp này là u NBTK ít biệt hóa, MKI cao, thuộc nhóm mô học không thuận lợi, u ở giai đoạn IV của bệnh do di căn xa nhiều nơi, do vậy tiên lượng thời gian sống thêm lâu là khó khăn.

Phân tích gen cho thấy có khuếch đại gen MYCN thể hiện u NBTK nguy cơ cao, yếu tố này thậm chí được ung thư làm yếu tố tiên lượng độc lập. Khuếch đại gen MYCN hay gặp ở các trường hợp u NBTK giai đoạn 3 hoặc 4. Các biến đổi gen khác trên bệnh nhân bao gồm mất đoạn 1p, mất đoạn 11q, thêm đoạn 17q là các biểu hiện hay đi kèm với khuếch đại gen MYCN biểu hiện u NBTK nguy cơ cao, thời gian sống thêm

không dài. Việc phân tích biến đổi gen trong u NBTK đặc biệt có khuếch đại gen MYCN hay không có vai trò hỗ trợ rất lớn cho việc đưa ra phác đồ và tiên lượng điều trị, tuy nhiên đây là kỹ thuật cao đòi hỏi trang thiết bị tiên tiến, ít trung tâm có thể trang bị và thực hiện được. Mặt khác việc phân tích gen chỉ thực hiện được khi có chẩn đoán mô bệnh học là u NBTK. Do vậy những nơi chưa thực sự đủ điều kiện, có thể chỉ sử dụng Giải phẫu bệnh để chẩn đoán, địnhтип mô học, kết hợp tuổi và chỉ số MKI để xếp loại mô bệnh học FH hay UH, từ đó giúp các nhà lâm sàng trong việc quyết định chiến lược điều trị.

V. KẾT LUẬN

- U NBTK là bệnh có tiến triển phức tạp, đa dạng về phân độ mô học và biểu hiện biến đổi gen.

- U ít biệt hóa, chỉ số MKI cao, u ở giai đoạn muộn (giai đoạn III, IV), có khuếch đại gen MYCN là các yếu tố tiên lượng xấu.

- Việc phát hiện sớm u là một trong những yếu tố quan trọng có thể kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hoàng Ngọc Thạch (2009), *Nghiên cứu đặc điểm hình thái học và một số yếu tố tiên lượng u nguyên bào thần kinh ở trẻ em*, Luận văn Thạc sĩ Y học, chuyên ngành Giải phẫu bệnh, mã số 60.72.01.
2. Phùng Tuyết Lan (2007), *Nghiên cứu phân loại và nhận xét kết quả điều trị u nguyên bào thần kinh ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương (2002 - 2006)*, Luận án Tiến sĩ Y học, chuyên ngành Nhi Khoa, mã số 3.01.43
3. Berstein M.L., Leclerc J.M., Bunin G. et al (1992), "A Population Base Study of Neuroblastoma Incidence, Survival and Mortality in North America", *J Clin Oncol*, 10, pp. 323-29.
4. Brodeur G.M., Maris J.M. (2002), *Neuroblastoma, Principles and practice of Paediatric Oncology*, Philip A. Pizzo, David G. Poplack, Williams and Wilkins, pp. 895-937.
5. Brodeur G.M. (2003), *Neuroblastoma: Biological Insights into a Clinical Enigma*, *Nat Rev Cancer*, 3, pp. 203-16.
6. Mathay K.K. and Yamashiro D (2000), *Neuroblastoma, Cancer medicine*, Bast R.C, Kufe D.W, Pollok R.E et al. London, Decker B.C, pp. 2185-97.
7. Schwab M, Westermann F, Hero B, Berthold F (2003), *Neuroblastoma: biology and molecular and chromosomal pathology*, *Lancet oncol*, 4, pp.472 – 480.
8. Shimada H, Amros I.M, Dehner L.P et al (1999). *Terminology and Morphologic Criteria of Neuroblastic Tumour*, *Cancer*, 86(2), PP. 231- 41.
9. Shimada H, Umehara S, Monobe Y, et al (2001), *International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumours. A report from the children's cancer group*, *Cancer*, 92, pp. 2451-2461.