

BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP UNG THƯ THỨ PHÁT SAU BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO Ở TRẺ EM

Nguyễn Thân Ngọc Quyên¹, Cai Thị Thu Ngân¹,
Huỳnh Hữu Thân¹, Võ Thị Thanh Trúc¹

TÓM TẮT.

Ở trẻ em, ung thư thứ phát sau bạch cầu cấp dòng lympho thường hiếm gặp (1% - 10%). Theo đó, 1/3 số ca tử vong sau bạch cầu cấp lympho trẻ em là do độc tính của thuốc hóa trị liệu hoặc do ung thư thứ phát. Nhằm chia sẻ kinh nghiệm trong việc chẩn đoán và điều trị ung thư thứ phát, chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân được chẩn đoán T-lymphoblastic lymphoma sau 1,5 năm hoàn tất điều trị phác đồ bạch cầu cấp lympho B, nhập viện vì triệu chứng phù ảo khoắc rõ. Bệnh nhân được điều trị với phác đồ COOPRALL 2007 nhóm S4, bắt đầu với giai đoạn VANDA. Tuy nhiên do khối lượng u lớn, bệnh nhi của chúng tôi đã không qua khỏi. Với ca bệnh này chúng tôi cung cấp thêm dữ liệu về những trường hợp bệnh lý hiếm gặp nhưng tiên lượng rất xấu.

SUMMARY

REPORT OF A SECONDARY CANCER CASE FOLLOWING CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

In children, secondary cancers after acute lymphoblastic leukemia are very rare (1% - 10%). Accordingly, 1/3 of deaths after acute

lymphoblastic leukemia in children are due to toxicity of chemotherapy drugs or secondary cancers. In order to share experiences in diagnosing and treating secondary cancers, we report a case of a patient diagnosed with secondary T-lymphoblastic lymphoma that appeared 1.5 years after completing treatment with acute lymphoblastic leukemia regimen B, hospitalized for obvious coat edema symptoms. The patient was treated with COOPRALL 2007 regimen group S4, starting with stage VANDA. However, due to the large tumor mass, our child did not survive. With this case, we provide additional data on rare pathological cases but with very poor prognosis.

Keywords: lymphoblastic lymphoma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu cấp (BCC) là bệnh lý ác tính thường gặp nhất ở trẻ em, chiếm khoảng 30% tổng số bệnh ung thư trẻ em, trong đó BCC dòng lympho (BCCDL) chiếm ưu thế khoảng 80% [2]. Việc áp dụng phác đồ hóa trị liệu cường độ cao đã giúp nâng tỉ lệ sống còn sau 5 năm không có biến chứng (EFS) lên 85% và thời gian sống còn (OS) trên 70% [1]. Vì vậy, nguy cơ mắc tích lũy một loại ung thư thứ phát khác cũng tăng cao hơn trên nhóm bệnh nhân này. Ung thư thứ phát được xác định khi chẩn đoán trên cùng 1 bệnh nhi không lặp lại cùng một chẩn đoán bệnh ung thư lần đầu trước đó. Trong đó, các khối u ác tính về huyết học thứ phát thường xảy ra sớm

¹Bệnh viện Truyền Máu Huyết Học

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thân Ngọc Quyên
SĐT: 0776910768

Email: drngocquyenbth@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/9/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/8/2024

Ngày duyệt bài: 18/9/2024

hơn các nhóm bệnh ung thư thứ phát khác. Thời gian trung bình xuất hiện bệnh lý huyết học ác tính thứ hai là 2,9 năm (2,0 – 4,5 năm). Ung thư thứ phát có tiên lượng rất kém, xác suất sống sót sau 10 năm là 18,9% $\pm$ 6,9% đối với những bệnh nhân được chẩn đoán trước năm 1990, 34,8% $\pm$ 2,8% đối với chẩn đoán từ năm 1990 đến năm 1999 và tăng lên 40,9% $\pm$ 6,3% đối với bệnh nhân ung thư thứ phát từ năm 2000 trở đi ($p < 0,001$). Đồng thời, tỉ lệ sống sót chung (OS) sau 5 năm của bệnh nhân mắc ung thư thứ hai là rất thấp (35,2% $\pm$ 2,7%) [4].

Bệnh u lymphoblastic lymphoma (LBL) còn được gọi là u nguyên bào lympho; là loại ung thư hạch không Hodgkin (NHL) phổ biến thứ hai ở trẻ em, thanh thiếu niên và thanh niên (25% - 35%). Trong đó, u lympho nguyên bào lympho T (T-LBL) chiếm 70-80% các trường hợp. Sự khác biệt giữa LBL và BCCDL là phần trăm tế bào non. Đối với LBL, tỉ lệ tế bào non chiếm < 25% trong máu hoặc tủy xương [3]. Phác đồ điều trị trên bệnh nhân LBL được khuyến cáo là tương tự

các phác đồ điều trị BCC như: FRALLE 2000, COG, hoặc COOPRAL 2007 ở bệnh nhi tái phát, ... [3]. Đặc biệt, T-LBL có thể phát triển rất nhanh; việc chẩn đoán và bắt đầu điều trị có thể là một trường hợp khẩn cấp. Trong bài viết này, chúng tôi báo cáo một trường hợp ung thư nguyên bào lympho T thứ phát sau BCCDL B, đã hoàn tất phác đồ điều trị khoảng 1,5 năm.

II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ, 07 tuổi. Nhập viện với triệu chứng phù áo khoác. Tiền sử: BCCDL điều trị phác đồ FRALLE 2000B1 đạt lui bệnh hoàn toàn và đã kết thúc phác đồ được 1,5 năm.

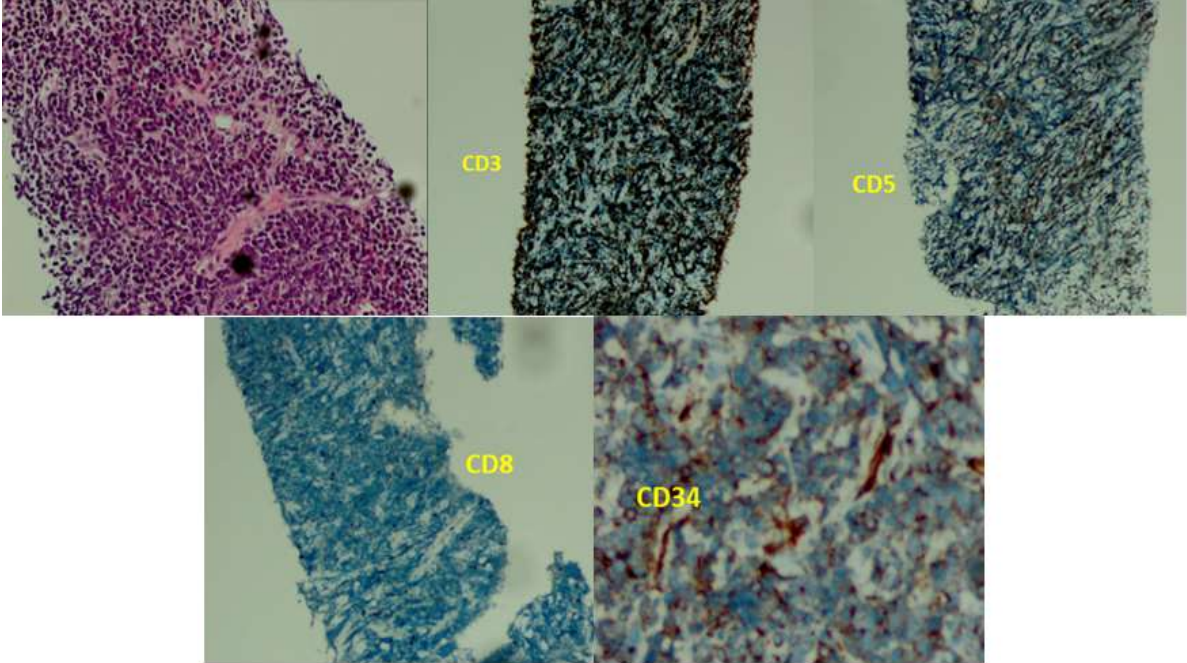
Cách nhập viện 1 tuần, bệnh nhân sưng to vùng đầu mặt, cổ, ngực và cánh tay 2 bên ngày một tăng dần. Bé vẫn ăn uống, sinh hoạt bình thường, không khó thở. Bệnh nhân nhập viện trong tình trạng tỉnh táo, tiếp xúc tốt, sinh hiệu bình thường, SpO₂ 98%/ khí trời, phù áo khoác rõ.

Xét nghiệm ghi nhận:

Bảng 1: Các chỉ số xét nghiệm của bệnh nhân tại thời điểm nhập viện

Huyết đồ	Hb	10,6 g/dl	Phết máu ngoại biên	S.Neutrophil	45%
	MCV	85,2 fL		Lympho	45%
	MCH	28,4 pg		Mono	6%
	PLT	221 K/uL		S.eosinophil	4%
	WBC	5,33 K/uL			
	Neu	2,69 K/uL	Đông máu	PT	13,9 s
	Lympho	2,18 K/uL		aPTT	32,8 s
	Mono	0,18 K/uL		Fibrinogen	3,44 g/l
Sinh hóa	Creatinin	37 μ mol/l	Sinh hóa	Albumin	43 g/l
	Acid uric	371 μ mol/l		Protein TP	85 g/l
	LDH	354 U/L		AST/ALT	29/17 U/L

Sinh thiết u trung thất	Mẫu sinh thiết hiện diện lan tỏa các tế bào kích thước nhỏ, nhân tròn, nhiễm sắc chất từ thô đến mịn, có hạt nhân, bào tương hẹp. Nhuộm hóa mô miễn dịch: CD10 âm tính, PAX5 âm tính, TdT âm tính, CD3 dương tính, CD34 dương tính, CD5 dương một phần, CD2, CD4 và CD8 âm tính. Kết luận: Phù hợp u lympho nguyên bào lympho tế bào T (T-LBL)	Tủy đồ	Kết luận: Bạch cầu cấp lympho sau điều trị hiện diện blast # 3%
Ct-scan ngực, bụng	+ Khối choáng chỗ trung thất trước và trung thất giữa đậm độ mô mềm, bắt thuốc không đồng nhất khả năng hoại tử trung tâm, kích thước # 5,2x8,1cm, dày màng ngoài tim khả năng xâm lấn. + Tĩnh mạch thân tay đầu trái và phải, tĩnh mạch chủ trên bị chèn ép do khối trung thất. + Ghi nhận tuần hoàn bàng hệ chủ trên: Tĩnh mạch ngực trong trái và tĩnh mạch hoành trái thông nối với tĩnh mạch trên gan (nhánh trái và nhánh giữa).		



Hình 1: Kết quả giải phẫu bệnh mẫu mô sinh thiết u trung thất

Xử trí: bệnh nhân được bổ sung lympho tế bào T (T-cell lymphoblastic lymphoma).
Dexamethasone liều 6mg/m²/ngày, kèm điều trị phòng ngừa hội chứng ly giải u. Tiến hành hội chẩn với bệnh viện nhi đồng 2 phối hợp sinh thiết u trung thất làm rõ bản chất u. Kết quả giải phẫu bệnh mô sinh thiết u trung thất kết luận phù hợp u lympho nguyên bào

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bệnh nhân được lên kế hoạch điều trị phác đồ COOPRALL 2007 nhóm S4, giai đoạn VANDA.

Lâm sàng	Cận lâm sàng	Điều trị
N1 - prephase: Bệnh nhân khó thở nhiều hơn, thở gắng sức.	LDH 462 U/L, acid uric 357 umol/l, Creatinin 40 umol/l. Xquang ngực thẳng: Tràn dịch màng phổi phải trung bình - nhiều, trái ít. Trung thất mở rộng.	Hóa trị liệu theo prephase-COP phác đồ LMB 2010 (Prednisone 60mg/m ² /ngày, Vincristine 1mg/m ² /ngày, Cyclophosphamide 300mg/m ² /ngày).
N8 - prephase: Bệnh nhân đột ngột khó thở, tím tái nhanh, không đáp ứng với oxy liệu pháp. Lồng ngực căng, tuần hoàn bàng hệ vùng ngực tăng nhiều, tím tái.	Hb 11,9 g/dl, PLT 178 K/uL, Neu 11,7 K/uL; LDH 1109 U/L, acid uric 630 umol/l, Creatinin 73 umol/l, Ion Ca ²⁺ 0,97 umol/l Xquang ngực thẳng: Tràn dịch màng phổi phải trung bình - nhiều, trái ít. Trung thất mở rộng.	Bệnh nhân được hồi sức, hỗ trợ thông khí qua nội khí quản, thở máy. Cùng thời điểm này, qua hội chẩn chuyên môn huyết học chúng tôi quyết định bắt đầu cho bệnh nhân điều trị hóa trị liệu N1 – giai đoạn VANDA, phác đồ COOPRALL 2007.
N5 - VANDA: Lâm sàng cải thiện một cách ngoạn mục sau đó. Bệnh nhân giảm tím tái dần.	LDH 1044 U/L, acid uric 88,3 umol/l. Xquang ngực thẳng: Tràn dịch màng phổi phải trung bình - nhiều, trái ít. Trung thất mở rộng.	Bệnh nhân bắt đầu xuất hiện biến chứng suy tủy sau hóa trị liệu, được theo dõi sát và tiếp tục điều trị nâng đỡ.
N7 - VANDA: Bệnh nhân hồng hào trở lại, hết tím.	Hb 11 g/dl, PLT 309 K/uL, Neu 0,7 K/uL; LDH 827 U/L, acid uric 111 umol/l, Creatinin 34 umol/l. Xquang ngực thẳng: Tràn dịch màng phổi 2 bên lượng ít. Trung thất mở rộng.	Bệnh nhân được tập cai máy thở dần. Đến N10 của giai đoạn VANDA: bệnh nhân được rút nội khí quản và cho tập thở khí trời.
N14 - VANDA: Bệnh nhân mệt, tiếp xúc kém. Sinh hiệu ổn.	Hb 12,8 g/dl, PLT 30 K/uL, Neu 0,01 K/uL; CRP 225 mg/l, Ion đồ tạm ổn.	Bổ sung kháng sinh tĩnh mạch phổ rộng - > Chiều cùng ngày: Bệnh nhân mệt nhiều hơn, mạch nhanh nhẹ, huyết áp không đo được: Tiến hành hồi sức tích cực. -> Tối cùng ngày (N14): Bệnh nhân tái sốc lần 2 và tử vong sau đó.

IV. BÀN LUẬN

Về nguyên tắc điều trị T lymphoblastic lymphoma nhìn chung là giống nhau giữa chẩn đoán ung thư thứ phát sau BCC hoặc là bệnh lý nguyên phát. Tuy nhiên, tỉ lệ đạt lui bệnh trên bệnh nhân u nguyên bào lympho thứ phát tiên lượng rất kém và tỉ lệ đạt lui bệnh thấp (<50%) [4]. Thách thức trong việc chẩn đoán đối với trường hợp bệnh nhân này là phải sinh thiết được khối u trung thất; kèm theo chẩn đoán trước đây của bệnh nhân là BCCDL tế bào B, không phải dạng bất thường dòng lympho T. Các bệnh lý bất thường dòng lympho B rất hiếm khi ghi nhận trường hợp có khối u vùng trung thất; nên chúng tôi gặp khó khăn trong việc xác định chẩn đoán đây là trường hợp bệnh lý tái phát ngoài tủy hoặc là một ung thư thứ phát mới xuất hiện. Do đó, việc sinh thiết được khối u trung thất là hết sức cần thiết. Kết quả giải phẫu bệnh u trung thất cho thấy sự hiện diện lan tỏa các tế bào kích thước nhỏ, nhân tròn, nhiễm sắc chất từ thô đến mịn, có hạt nhân, bào tương hẹp; với CD10 và TdT âm tính, CD3 dương tính, CD34 dương tính, CD5 dương một phần, CD2, CD4 và CD8 âm tính. Như vậy phù hợp tổn thương dạng u lympho nguyên bào lympho tế bào T (T-LBL). Ngoài ra, kết quả tủy đồ không ghi nhận tế bào non trong tủy xương tại thời điểm bệnh nhân biểu hiện bệnh trở lại. Do đó, chúng tôi kết luận đây là một trường hợp ung thư thứ phát sau bạch cầu cấp lympho hiếm gặp ở trẻ em.

Độ tuổi biểu hiện của bệnh u nguyên bào lympho trung bình dao động từ 7 đến 10,5 tuổi và tỉ lệ nam/nữ là 2,5/1. Thường gặp tổn

thương ở trung thất, kèm theo tràn dịch màng ngoài tim hoặc màng phổi. Các khối u trung thất lớn thường gây ra các triệu chứng tắc nghẽn đường thở bao gồm ho, thở rít, khó thở và/ hoặc hội chứng tĩnh mạch chủ trên. Ở những bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng nặng hoặc không ổn định, các thủ thuật chẩn đoán xâm lấn nên được trì hoãn cho đến khi các bất thường trên lâm sàng được kiểm soát. Bệnh nhân có khối trung thất lớn nên được điều trị bằng steroid, phòng ngừa và điều trị hội chứng ly giải khối u, tránh dùng thuốc an thần và gây mê toàn thân vì việc đặt nội khí quản cho bệnh nhân có khối u trung thất lớn có thể dẫn đến suy hô hấp đe dọa tính mạng [3].

Về điều trị, chúng tôi lựa chọn phác đồ COOPRALL 2007 nhóm S4 vì bệnh nhân đã hoàn tất điều trị với phác đồ FRALLE 2000B trước đó. Đáp ứng lâm sàng ban đầu cho thấy có hiệu quả trong trường hợp này do bệnh nhân có cải thiện về tình trạng tím tái, khó thở trên lâm sàng; đồng thời bệnh nhân cai được máy thở, thở lại tự nhiên với khí trời và giảm triệu chứng phù áo khoác. Tuy nhiên, bệnh nhân đã không thể qua khỏi vì kích thước khối u quá lớn và biến chứng do hóa trị liệu.

V. KẾT LUẬN

Tóm lại, ung thư thứ phát sau bệnh lý BCC là rất hiếm gặp, đặc biệt trên bệnh nhân BCCDL tế bào B. Mặc dù việc điều trị còn gặp nhiều khó khăn và tiên lượng bệnh là rất xấu; ca bệnh của chúng tôi cung cấp một cái nhìn chi tiết mô tả trường hợp ung thư thứ

phát xuất hiện mới sau bạch cầu cấp dòng lympho B đã hoàn tất phác đồ điều trị, đạt được đáp ứng ban đầu về lâm sàng khi điều trị với phác đồ hóa trị liều cao, mở ra hy vọng nâng cao tỉ lệ sống sót và lui bệnh trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Fratino G, Molinari AC, et al.** Central venous catheter-related complications in children with oncological/hematological diseases: An observational study of 418 devices. *Ann Oncol.* 2005; 16:648–654.
2. **Lichtman MA, Beutler E, Seligsohn U, et al.** *William Hematology: Acute lymphoblastic leukemia.* The McGraw-Hill companies, Inc.; 2007. Available from: <http://www.accessmedicine.com>
3. **Temple WC, Mueller S, Hermiston ML, Burkhardt B.** Diagnosis and management of lymphoblastic lymphoma in children, adolescents and young adults. *Best Practice & Research Clinical Haematology.* 2023 Mar 1;36(1):101449.
4. **Schmiegelow K, Levinsen MF, Attarbaschi A, Baruchel A, Devidas M, Escherich G, Gibson B, Heydrich C, Horibe K, Ishida Y, Liang DC.** Second malignant neoplasms after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology.* 2013 Jul 7;31(19):2469.