

TỔNG QUAN PHÂN LOẠI U LYMPHO KHÔNG HODGKIN Ở TRẺ EM

Nguyễn Thu Thủy*, Hoàng Quốc Huy

Trường Đại học Y Dược – ĐH Thái Nguyên

TÓM TẮT

Việc phân loại các u lympho ác tính không Hodgkin áp dụng cho người lớn và trẻ em đã trải qua nhiều lần sửa đổi lớn trong vòng hơn 40 năm qua. Hiện nay ở Việt Nam và nhiều nước trên thế giới vẫn áp dụng cách phân loại mô bệnh học (MBH) theo bảng công thức thực hành do dễ áp dụng, chi phí thấp. Tuy nhiên, bảng công thức thực hành cũng bộc lộ một số bất cập như có sự không tương xứng giữa độ mô học và tiến triển u trên lâm sàng đặc biệt trên trẻ em và không phân loại được dòng tế bào. Hiện nay, phân loại của Tổ chức y tế Thế giới (TCYTTG) 2001 vẫn còn được áp dụng rộng rãi và góp phần hiệu quả cao trong công tác chẩn đoán và điều trị bệnh nhân. Phân loại MBH theo TCYTTG 2008 là hệ thống phân loại chi tiết, có ý nghĩa thực tiễn nhưng chưa áp dụng rộng rãi ở Việt Nam do chi phí tốn kém và đòi hỏi bác sĩ Giải phẫu bệnh phải có hiểu biết sâu sắc về u lympho. Trong tương lai, cần áp dụng phân loại này trong thực hành chẩn đoán và điều trị.

Từ khóa: phân loại mô bệnh học; u lympho; u lympho không Hodgkin ở trẻ em; phân loại mô bệnh học theo Tổ chức y tế thế giới 2008; ung thư hệ miễn dịch

ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho nói chung gồm bệnh u lympho Hodgkin (ULPH) và u lympho không Hodgkin (ULPKH), là bệnh ác tính thường gặp giữ vị trí thứ 3 trong ung thư ở trẻ em chỉ sau bệnh bạch cầu cấp (27,5%) và u não (17,4%). Theo thống kê 2001-2004, ULPKH chiếm 11,3% ung thư trẻ em trên thế giới và 13,9% ung thư trẻ em ở Việt Nam [3].

Ở trẻ em u lympho có đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, hình ảnh mô bệnh học (MBH) và điều trị khác hẳn u cùng loại trên người trưởng thành. Đa số bệnh nhi (BN) đến bệnh viện ở giai đoạn muộn. Tiên lượng bệnh phụ thuộc vào giai đoạn bệnh và độ mô học. Về MBH, 90% trường hợp ULPKH trẻ em có độ MBH ác tính cao, do đó bệnh thường tiến triển nhanh, nặng nề hơn ở người lớn [1], [3]. Việc chẩn đoán ULPKH trẻ em dựa vào đặc điểm u hạch trên lâm sàng và bằng chứng MBH.

Từ trước tới nay đã có nhiều phân loại MBH áp dụng chung cho người lớn và trẻ em. Các phân loại có nhiều thay đổi cập nhật xuất phát từ sự hiểu biết ngày càng sâu sắc hơn về bản chất của bệnh dựa trên các thành tựu về sinh học phân tử và miễn dịch học cũng như sự

hiểu biết toàn diện về khía cạnh lâm sàng. Một trong các bảng phân loại được áp dụng rộng rãi là bảng phân loại thực hành WF (Working Formulation) năm 1982. Hiện nay, ở Việt Nam và nhiều nước trên thế giới vẫn áp dụng cách phân loại MBH theo WF do dễ áp dụng, chi phí thấp. Tuy nhiên, WF cũng bộc lộ một số bất cập như có sự không tương xứng giữa độ mô học và tiến triển u trên lâm sàng đặc biệt trên trẻ em và không phân loại được dòng tế bào. Chính vì thế một vài năm gần đây tại nhiều trung tâm ung thư trên thế giới đã chuyển sang áp dụng phân loại của Tổ chức y tế thế giới (TCYTTG) 2008 do tính tổng quát bao gồm hình thái học, kiểu hình miễn dịch, những biến đổi di truyền và đặc điểm lâm sàng. Đây là hệ thống phân loại chi tiết, có ý nghĩa thực tiễn nhưng chưa áp dụng rộng rãi ở Việt Nam do chi phí tốn kém và đòi hỏi bác sĩ Giải phẫu bệnh phải có hiểu biết sâu sắc về u lympho. Theo hiểu biết của chúng tôi tại thời điểm hiện tại đã có rất nhiều nghiên cứu về đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch u lympho ở người lớn tuy nhiên ở trẻ em thì chưa có, đặc biệt ứng dụng phân loại của Tổ chức y tế thế giới 2008 trong chẩn đoán. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu tổng quan phân loại u lympho không Hodgkin

*Tel:0977 291335 Email: ngthuy8288@gmail.com

ở trẻ em theo phân loại của Tổ chức y tế thế giới năm 2008.

Phân loại của Rappaport (1966) dựa vào 3 tiêu chí là kiểu MBH, nhóm tế bào, độ biệt hóa. Cải biên của phân loại này là chia các u lympho thành thể cục và thể lan tỏa, có ý nghĩa tiên lượng [5].

Phân loại của Lennert (1974) chia các u lympho thành độ ác tính thấp và cao dựa vào loại tế bào. Loại ác tính thấp gồm các tế bào và độ ác tính cao gồm các nguyên bào. Phân loại này cũng bao gồm quan niệm u lympho B và T cũng như nhấn mạnh sự thường gặp của tít tâm nang [2].

Phân loại của Dorfman (1974) chia ULPHK thành hai tít nhỏ theo dòng tế bào B và T [2].

Phân loại của TCYTTG (1976) chia ULPHK thành sarcoma lympho thể nốt, thể lan tỏa, u sùi dạng nấm, u tương bào và các u không xếp loại được [2].

Bảng phân loại công thức thực hành 1982 (Working Formulation) dành cho lâm sàng: Bảng này chia ULPHK thành 3 nhóm lớn có giá trị tiên lượng bệnh là độ ác tính thấp, trung bình và cao, bao gồm 10 phân nhóm mô bệnh học [2].

Bảng phân loại của Revised European American Lymphoma – REAL (1994) dựa trên hình thái học, miễn dịch, di truyền tế bào và sinh học phân tử để xác định các phân nhóm u. Bảng này chia các ULPHK thành nhiều loại u theo nguồn gốc tế bào, có đối chiếu với bảng Công thức thực hành (WF, 1982 [2]).

Phân loại của TCYTTG năm 2001: Bao hàm hình thái học, phân nhóm miễn dịch, những biến đổi di truyền và các đặc điểm lâm sàng [2].

Phân loại của TCYTTG năm 2008 có sự đóng góp của 138 tác giả và hai ủy ban cố vấn lâm sàng gồm 62 chuyên gia lâm sàng có chuyên môn về u lympho và rối loạn tủy. Ấn bản này dựa trên sự thành công của ấn bản năm 2001. Trong ấn bản này các nhóm bệnh mới được định nghĩa và có các tiêu chí cụ thể cho

chẩn đoán. Một số nghiên cứu gần đây đã chú ý đến sự chồng chéo về sinh học giữa ULPH và u lympho tế bào B lớn lan tỏa. Tương tự, có sự đánh giá rõ ràng hơn về ranh giới chẩn đoán giữa u lympho Burkitt và u lympho tế bào B lớn lan tỏa. Thêm vào đó, các đặc trưng về tuổi, vị trí tổn thương có vai trò quan trọng trong chẩn đoán một số nhóm bệnh. Một vài biến thể mới của u lympho tế bào T nguyên phát đã được đề xuất. Cuối cùng, phân loại của các phân tít lympho phổ biến như u lympho nang và u lympho tế bào B lớn lan tỏa đã được thay đổi để tăng cường độ chính xác cho chẩn đoán và hỗ trợ cho lâm sàng. Những thay đổi trong phân loại 2008 là kết quả của mối quan hệ hợp tác thành công giữa các nhà lâm sàng, giải phẫu bệnh, sinh học nhưng nó cũng chỉ là bước đi cho tương lai

Bảng phân loại của TCYTTG về u lympho năm 2008[6]

U lympho được chia thành 2 nhóm: ULPH và ULPHK.

- Các u tế bào B tiền thân

Bệnh bạch cầu/u lympho nguyên bào lympho tiền thân

- Các u tế bào B thuần thực

- + Bệnh bạch cầu lympho mạn tính/u lympho tế bào lympho nhỏ
- + Bệnh bạch cầu tiền lympho bào B
- + U lympho vùng rìa lách tế bào B
- + Bệnh bạch cầu tế bào tóc
- + U lympho lympho tương bào
- + Các bệnh chuỗi nặng
- + U tủy tương bào
- + U tương bào đơn độc của xương
- + U tương bào ngoài xương
- + U lympho vùng rìa ngoài hạch của mô lympho niêm mạc
- + U lympho vùng rìa hạch
- + U lympho nang
- + U lympho trung tâm nang nguyên phát của da
- + U lympho tế bào áo nang
- + U lympho tế bào B lớn lan tỏa, không phải loại đặc biệt khác.

- + U lympho tế bào B lớn lan tỏa kết hợp với viêm mạn tính
- + Bệnh u hạt dạng u lympho
- + U lympho tế bào B lớn nguyên phát ở trung thất (tuyến ức)
- + U lympho tế bào B lớn trong mạch
- + U lympho tế bào B lớn dương tính với ALK
- + U lympho nguyên bào tương bào
- + U lympho tế bào B lớn xảy ra trên bệnh Castleman nhiều trung tâm kết hợp nhiễm HHV8

+ U lympho tràn dịch nguyên phát

+ U lympho Burkitt

+ U lympho tế bào B lớn, không xếp loại, với đặc điểm trung gian giữa u lympho tế bào B lớn lan tỏa và u lympho Hodgkin kinh điển.

- Các u tế bào T tiền thân

+ Bệnh bạch cầu/u lympho nguyên bào lympho tiền thân

+ U lympho tế bào NK nguyên bào

- Các u tế bào T thuần thực và u tế bào NK

+ Bệnh bạch cầu tiền lympho bào T

+ Bệnh bạch cầu lympho bào T lớn có hạt

+ Bệnh bạch cầu tế bào NK tiến triển

+ Bệnh tăng sinh tế bào T hệ thống dương tính với EBV ở trẻ em

+ U lympho bong nước giống dạng đậu mùa

+ Bệnh bạch cầu/u lympho ở người lớn

+ U lympho tế bào T/NK ngoài hạch, ở mũi

+ U lympho tế bào T kết hợp bệnh ruột

+ U lympho tế bào T ở gan, lách

+ U lympho tế bào T dạng viêm mỡ dưới da

+ U sùi dạng nấm

+ Hội chứng Serazy

+ Rối loạn tăng sinh lympho bào T dương tính với CD30 nguyên phát ở da

+ Bệnh nhú dạng u lympho

+ U lympho tế bào lớn bất thực sản nguyên phát ở da

+ U lympho tế bào T gamma-delta nguyên phát ở da

+ U lympho tế bào T ngoại vi, không đặc hiệu

+ U lympho tế bào T nguyên bào miễn dịch mạch

+ U lympho tế bào T lớn bất thực sản, ALK dương tính

+ U lympho tế bào T lớn bất thực sản, ALK âm tính

Một số thay đổi chính trong phân loại u lympho không Hodgkin của tổ chức Y tế thế giới năm 2008 [4], [6].

Trong phân loại của TCYTTG 2008, tuổi là một đặc điểm quan trọng trong định nghĩa một số nhóm bệnh mới. Chẳng hạn, trong u lympho thể nang và u lympho rìa nang có một số biến thể đặc biệt mà hầu như chỉ có ở nhóm tuổi trẻ. Biến thể trẻ em trong u lympho thể nang luôn có độ mô học cao và tiên lượng tốt. Với u lympho rìa nang ở trẻ em, hầu hết bệnh nhân ở giai đoạn I của bệnh và có nguy cơ tái phát thấp. U lympho rìa nang ở trẻ em thường gặp ở nam giới và liên quan tới sự quá sản nang, trong khi đó ở người lớn thường gặp ở nữ giới.

Trong phân loại của TCYTTG 2008 giới thiệu một loại u lympho tế bào B có đặc điểm trung gian giữa u lympho tế bào B lớn lan tỏa và ULPH típ kinh điển. Bệnh thường xuất hiện ở nam giới trẻ. Nhóm mới này thường được áp dụng khi gặp khó khăn trong việc chẩn đoán giữa ULPH típ kinh điển và u lympho tế bào B lớn lan tỏa đặc biệt khi u lympho tế bào B lớn lan tỏa có liên quan tới EBV.

Trong phân loại của TCYTTG 2008 có công nhận một nhóm u lympho tế bào B độ ác tính cao và được sử dụng trong trường hợp khó khăn trong chẩn đoán là u lympho Burkitt hay u lympho tế bào B lớn lan tỏa. Tên gọi của nhóm này là u lympho tế bào B không phân loại với đặc điểm trung gian giữa u lympho tế bào B lớn lan tỏa và u lympho Burkitt. Đây là u hiếm gặp, xuất hiện chủ yếu ở người lớn tuổi, có kiểu hình miễn dịch tâm mầm giống u lympho Burkitt nhưng đặc điểm tế bào không điển hình cho u lympho Burkitt. U cũng bao gồm cả sự chuyển đoạn của gen MYC và BCL2.

Trong phân loại này cũng đã loại bỏ biến thể không điển hình của u lympho Burkitt. Như vậy trường hợp u lympho Burkitt với đặc

điểm HMMD: CD20+, Bcl6+, CD10+, Bcl2- và kiểu gen MYC hoặc MYC/IG có thể được chẩn đoán là u lympho Burkitt, ngay cả khi có sự thay đổi về hình thái học của tế bào u.

U lympho thể nang theo phân loại của TCYTGT 2001 chia thành ba độ là độ 1, độ 2 và độ 3. Tuy nhiên các nghiên cứu thấy rằng không có sự khác biệt lớn nào ở độ 1 và 2 về kết quả điều trị và tiên lượng bệnh. Do vậy phân loại của TCYTGT 2008 đã gộp các trường hợp có một vài nguyên tâm bào là u lympho thể nang độ 1-2 (độ thấp) và không cần tách ra cụ thể hơn nữa. U lympho thể nang độ 3 được chia thành 3A và 3B. Một số nghiên cứu đã xác định được sự khác biệt sinh học giữa 2 nhóm này và với hầu hết các trường hợp của u lympho thể nang độ 3B liên quan chặt chẽ tới u lympho tế bào B lớn lan tỏa ở mức độ phân tử.

KẾT LUẬN

ULPKH là bệnh ác tính hay gặp hàng thứ 3 ở trẻ em. Bệnh cần được phát hiện chẩn đoán càng sớm càng tốt. Bệnh có đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, hình ảnh MBH và điều trị khác hẳn u cùng loại trên người trưởng thành. Đa số BN đến bệnh viện ở giai đoạn muộn. Hai yếu tố đánh giá, tiên lượng là giai đoạn bệnh và độ mô học. Về MBH, 90% trường hợp ULPKH trẻ em có độ MBH ác tính cao, do đó thường bệnh tiến triển nhanh, nặng nề hơn ở người lớn. Việc chẩn đoán ULPKH trẻ em dựa vào đặc điểm u hạch trên lâm sàng và bằng chứng MBH. Phân loại theo WF 1982

không còn phù hợp với mức độ tiến triển nhanh, triệu chứng lâm sàng nặng của bệnh. Hiện tại phân loại MBH theo TCYTGT 2001 vẫn đang được áp dụng rộng rãi và góp phần hiệu quả cao trong công tác chẩn đoán và điều trị bệnh nhân. Phân loại MBH theo TCYTGT 2008 là hệ thống phân loại chi tiết, có ý nghĩa thực tiễn nhưng chưa áp dụng rộng rãi ở Việt Nam do chi phí tốn kém và đòi hỏi bác sĩ Giải phẫu bệnh phải có hiểu biết sâu sắc về u lympho. Trong tương lai, cần áp dụng phân loại này trong thực hành chẩn đoán và điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức (2007), “U của một số cơ quan và hệ thống”, *Bệnh hệ thống các khối không u*, tr. 408-416.
2. Phạm Thị Việt Hương (2016), *Nghiên cứu kết quả điều trị u lympho ác tính không Hodgkin ở trẻ em giai đoạn III + IV bằng phác đồ NHL – BFM 90 tại Bệnh viện K*, Luận văn tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
3. Lê Đình Roanh (2001), “U của một số cơ quan và hệ thống”, *Bệnh hệ thống các khối không u*, tr. 256-271.
4. Jaffe E. S. (2009), “The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research”, *Hematology Am. Soc. Hematol Educ. Program*, pp. 523-531.
5. Rappaport H. et al (1996), “Rosette – Forming non – Hodgkin’s lymphomas”, *Histopathology*, volume 29, Issue 6, pp. 532-591.
6. Swerdlow S. H. et al (2008), WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, *IARC Lyon*, 2008.

SUMMARY

REVIEW CLASSIFICATION NON HODGKIN' LYMPHOMA IN CHILDREN**Nguyen Thu Thuy*, Hoang Quoc Huy***University of Medicine and Pharmacy – TNU*

The classification of non-Hodgkin's lymphomas in adults and children has undergone several major modifications over the past 40 years. Nowadays, in Vietnam and many countries in the world still apply the Histopathology classification according to the Working Formulation, because it is easy to apply, low cost. However, the Working Formulation also revealed some inadequacies such as: not suitable between histology and development of the tumor in clinical, especially children and a failure to classify the cell group. Currently, classification of the World Health Organization 2001 is still widely used in Viet Nam and contributes to high efficiency in the diagnosis and treatment of patients. The classification of the World Health Organization 2008 is a detailed classification system which has practical significance but it is not widely used in Vietnam because of the expensive cost and the requirement for the pathologists to have an in-depth understanding of lymphoma. In the future, this classification should be used in the practice of diagnosis and treatment.

Keywords: *histopathological classification; lymphoma; non-Hodgkin's lymphoma in children; histopathological classification according to World Health Organization 2008; Cancer of the immune system*

Ngày nhận bài: 19/01/2018; **Ngày phản biện:** 06/02/2018; **Ngày duyệt đăng:** 27/4/2018

*Tel:0977 291335 Email: ngthuy8288@gmail.com