

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



HOÀNG NGỌC THẠCH

**ĐẶC ĐIỂM HÌNH THÁI HỌC
VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG CỦA
U NGUYÊN BÀO THẦN KINH Ở TRẺ EM**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

HOÀNG NGỌC THẠCH

**ĐẶC ĐIỂM HÌNH THÁI HỌC
VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG CỦA
U NGUYÊN BÀO THẦN KINH Ở TRẺ EM**

Chuyên ngành : Giải phẫu bệnh và pháp y

Mã số : 62720105

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Trần Văn Hợp
2. PGS.TS. Nguyễn Văn Thắng

HÀ NỘI - 2020

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan:

- Đây là luận án của riêng tôi và do bản thân tôi trực tiếp thực hiện.
- Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam và quốc tế.
- Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.
- Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Người làm cam đoan

Hoàng Ngọc Thạch

CHỮ VIẾT TẮT TRONG LUẬN VĂN

ALK	: Anaplastic lymphoma kinase
CT	: Chụp cắt lớp vi tính
BDNF	: Brain-derived neurotrophic factor Yếu tố tăng trưởng thần kinh có nguồn gốc não
BN	: Bệnh nhân
CGH	: Comparative genomic hybridization - Lai so sánh hệ gen
CISH	: Chromogenic in situ hybridization - Lai nhuộm màu tại chỗ
COG	: Children's Oncology Group – Nhóm nghiên cứu ung thư trẻ em
DI	: Diploidy index - chỉ số lưỡng bội
DNA	: Deoxyribonucleic acid
DOPA	: Dihydroxyphenylalanine
EFS	: Event free survival – Tỷ lệ sống tự do không bệnh
FH	: Favorable histology – Mô bệnh học thuận lợi
FISH	: Fluorescence in situ hybridization Lai huỳnh quang tại chỗ
CGH	: Comparative genomic hybridization - Lai so sánh hệ gen
CISH	: Chromogenic in situ hybridization - Lai nhuộm màu tại chỗ
GPB	: Giải phẫu bệnh
HE	: Hematoxylin và Eosin
HMMD	: Hoá mô miễn dịch
HVA	: Homovanilic acid
IDRFs	: Image-defined risk factors Các yếu tố nguy cơ chẩn đoán hình ảnh
INPC	: International Neuroblastoma Pathology Committee Hội giải phẫu bệnh học u nguyên bào thần kinh quốc tế
INRG	: International Neuroblastoma Risk Group Nhóm nguy cơ u NBTK quốc tế

INSS	: International Neuroblastoma Staging System Hệ thống phân loại giai đoạn u NBTK quốc tế
INRGSS	: International Neuroblastoma Risk Group Staging System Phân loại giai đoạn u NBTK quốc tế theo nhóm nguy cơ
LDH	: Lactic dehydrogenase
MBH	: Mô bệnh học
MD	: Minimal disease – Tồn dư u
MRD	: Minimal residual disease – Tồn dư u tối thiểu
MIBG	: Meta-iodobenzyl guanidine
MKI	: Mitotic-Karyorrhectic index - Chỉ số nhân chia-nhân tan
MRI	: Chụp cộng hưởng từ
NBTK	: Nguyên bào thần kinh
NGF	: Nerve growth factor - Yếu tố tăng trưởng thần kinh
NGH	: Next generation sequencing - Giải trình tự gen thế hệ mới
MĐS	: Mô đệm schwann
NSE	: Neuron specific enolase
NST	: Nhiễm sắc thể
PNET	: Primitive neuro ectodermal tumour U ngoại bì thần kinh nguyên thủy
SIOPEN	: International Society of Paediatric Oncology European Hiệp hội ung thư nhi Châu Âu
TK	: Thần kinh
Trk	: Tropomyosin – receptor – kinase
OS	: Overall survival – Tỷ lệ sống toàn bộ
UH	: Unfavorable histology – Mô bệnh học thuận lợi
VIP	: Vasoactive intestinal polypeptid
VMA	: Axit Vanillylmandelic

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
Chương 1: TỔNG QUAN	3
1.1. Đặc điểm dịch tễ học	3
1.2. Nguyên nhân	3
1.2.1. Yếu tố môi trường	3
1.2.2. Yếu tố di truyền.....	4
1.3. Bệnh học u NBTK	4
1.3.1. Phôi thai học và quá trình tiến triển	4
1.3.2. Biến đổi di truyền trong u NBTK và phương pháp phát hiện.....	7
1.3.2.1. Bất thường về số lượng nhiễm sắc thể	7
1.3.2.2. Bất thường về cấu trúc nhiễm sắc thể	8
1.3.2.3. Phương pháp phát hiện biến đổi di truyền trong u NBTK	9
1.3.3. Các yếu tố phân tử.....	10
1.4. Biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng u NBTK.....	11
1.4.1. Biểu hiện lâm sàng	11
1.4.2. Biểu hiện cận lâm sàng	12
1.4.2.1. Một số dấu ấn sinh học đặc hiệu	12
1.4.2.2. Một số dấu ấn khác trong u NBTK	12
1.4.2.3. Chẩn đoán hình ảnh	13
1.5. Giải phẫu bệnh học u NBTK	13
1.5.1. Phân loại u NBTK theo Shimada (1984) và Joshi (1992)	13
1.5.2. Phân loại U NBTK theo Hội giải phẫu bệnh học u NBTK quốc tế ..	14
1.6. Đặc điểm giải phẫu bệnh u NBTK theo INPC	16
1.6.1. U nguyên bào thần kinh	16
1.6.1.1. Đặc điểm đại thể.....	16
1.6.1.2. Đặc điểm vi thể.....	16
1.6.2. U hạch NBTK thể nốt.....	18
1.6.2.1. Đại thể.....	18
1.6.2.2. Vi thể	18

1.6.3. U hạch NBTK thể hỗn hợp	21
1.6.3.1. Đại thể.....	21
1.6.3.2. Vi thể	21
1.6.4. U hạch thần kinh (u NBTK có MĐS nổi bật)	22
1.6.4.1. Đại thể.....	22
1.6.4.2. Vi thể	22
1.7. Hoá mô miễn dịch (HMMD) trong chẩn đoán u NBTK	23
1.8. Phân loại giai đoạn u NBTK (Staging).....	27
1.9. Yếu tố tiên lượng trong u NBTK.....	31
1.10. Phân nhóm nguy cơ quốc tế và nguyên tắc điều trị u NBTK.....	33
1.11. Cập nhật các Nghiên cứu về u NBTK quốc tế và trong nước	34
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	37
2.1. Đối tượng nghiên cứu	37
2.1.1. Đối tượng.....	37
2.1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng.....	37
2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ	38
2.2. Phương pháp nghiên cứu	38
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	38
2.2.2. Chọn mẫu	38
2.2.3. Cỡ mẫu	38
2.2.4. Sơ đồ nghiên cứu.....	40
2.2.5. Các phương pháp, kỹ thuật nghiên cứu.....	41
2.2.5.1. Thu thập thông tin bệnh, đặc điểm đại thể, vi thể	41
2.2.5.2. Phân tích mô bệnh học	42
2.2.5.3. Phân loại giai đoạn bệnh	43
2.2.5.4. Đánh giá di căn.....	43
2.2.5.5. Nghiên cứu biểu hiện gen MYCN.....	43
2.2.5.6. Xác định nguy cơ và phương pháp chọn BN nguy cơ không cao... 44	
2.2.5.7. Nghiên cứu yếu tố tiên lượng	44

2.3. Nội dung nghiên cứu	46
2.3.1. Đặc điểm hình thái học	46
2.3.1.1. Đại thể.....	46
2.3.1.2. Vi thể	46
2.3.1.3. Đặc điểm biểu hiện gen MYCN	46
2.3.1.4. Đặc điểm giai đoạn u NBTK.....	46
2.3.2. Yếu tố tiên lượng và, kết quả theo dõi sống BN nguy cơ không cao ..	46
2.4. Xử lý số liệu.....	47
2.5. Khía cạnh đạo đức của đề tài.....	47
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	48
3.1. Đặc điểm hình thái học.....	48
3.1.1. Đặc điểm đại thể.....	48
3.1.1.1. Đặc điểm chung, tuổi, giới, vị trí u.....	48
3.1.1.2. Đặc điểm kích thước u:	49
3.1.1.3. Màu sắc u:.....	49
3.1.2. Đặc điểm vi thể	50
3.1.2.1. Phân loại u theo típ mô học	50
3.1.2.2. Đặc điểm biểu hiện u NBTK theo tiên lượng MBH	54
3.1.2.3. Đặc điểm hóa mô miễn dịch.....	58
3.1.3. Đặc điểm biểu hiện gen <i>MYCN</i>	61
3.1.3.1. Đặc điểm chung	61
3.1.3.2. Liên quan giữa biểu hiện gen MYCN với nhóm tuổi.....	61
3.1.3.3. Liên quan giữa biểu hiện Gen MYCN với típ mô học.....	62
3.1.3.4. Gen MYCN và các dưới típ u NBTK nghèo MDS	63
3.1.3.5. Đặc điểm phân bố gen MYCN theo tiên lượng MBH	63
3.1.4. Đặc điểm giai đoạn u NBTK.....	64
3.1.4.1. Đặc điểm phân loại giai đoạn u NBTK	64
3.1.4.2. Liên quan giữa giai đoạn và tiên lượng MBH.....	65
3.1.4.3. Liên quan giữa giai đoạn và biểu hiện gen MYCN.....	65
3.1.5. Một số hình ảnh đại thể và vi thể u NBTK	66

3.2. Tiên lượng và theo dõi sống của BN u NBTK nguy cơ không cao.	73
3.2.1. Đặc điểm chung.....	73
3.2.1.1. Tổng hợp một số đặc điểm nhóm BN u NBTK nguy cơ không cao.	73
3.2.1.2. Theo dõi sống toàn bộ của BN u NBTK nguy cơ không cao.....	74
3.2.2. Yếu tố tiên lượng cơ bản.....	75
3.2.2.1. Thời gian sống toàn bộ của BN theo nhóm tuổi	75
3.2.2.2. Thời gian sống của bệnh BN theo tít mô học.....	76
3.2.2.3. Thời gian sống của BN theo các dưới tít u NBTK nghèo MĐS...	77
3.2.2.4. Thời gian sống của BN theo tiên lượng MBH	78
3.2.2.5. Thời gian sống của BN theo giai đoạn.....	79
3.2.2.6. Thời gian sống của BN theo biểu hiện gen MYCN	80
3.2.3. Yếu tố tiên lượng khác	81
3.2.3.1. Thời gian sống của bệnh nhân theo giới	81
3.2.3.2. Thời gian sống của BN theo đặc điểm chảy máu hoại tử	82
3.2.3.3. Thời gian sống của BN theo đặc điểm can xi hóa.....	83
3.2.3.4. Thời gian sống của BN theo vị trí u	84
3.2.4. Kết quả phân tích hồi quy đa biến các yếu tố tiên lượng.....	85
Chương 4: BÀN LUẬN	86
4.1. Đặc điểm hình thái học u nguyên bào thần kinh	86
4.1.1. Đặc điểm đại thể.....	86
4.1.1.1. Đặc điểm chung theo giới, tuổi, vị trí u.....	86
4.1.1.2. Đặc điểm kích thước u.....	88
4.1.1.3. Đặc điểm màu sắc u.....	88
4.1.2. Đặc điểm vi thể	89
4.1.2.1. Phân loại u NBTK theo tít mô học	89
4.1.2.2. Đặc điểm u NBTK theo tiên lượng MBH.....	95
4.1.2.3. Đặc điểm hóa mô miễn dịch.....	99
4.1.3. Đặc điểm biểu hiện gen <i>MYCN</i>	100
4.1.3.1. Đặc điểm chung	100
4.1.3.2. Đặc điểm liên quan giữa biểu hiện gen MYCN và nhóm tuổi ...	101

4.1.3.3. Đặc điểm liên quan giữa biểu hiện gen MYCN và tít mô học.	102
4.1.3.4. Biểu hiện gen MYCN và các dưới tít u NBTK nghèo MDS ...	103
4.1.3.5. Liên quan giữa biểu hiện gen MYCN với tiên lượng MBH	103
4.1.4. Đặc điểm giai đoạn u NBTK.....	104
4.1.4.1. Đặc điểm phân loại giai đoạn bệnh	104
4.1.4.2. Liên quan giữa giai đoạn và tiên lượng MBH.....	107
4.1.4.3. Liên quan giữa giai đoạn và biểu hiện gen MYCN.....	108
4.2. Đặc điểm tiên lượng và theo dõi sống BN u NBTK nguy cơ không cao	109
4.2.1. Đặc điểm chung.....	109
4.2.1.1. Một số đặc điểm nhóm BN u NBTK nguy cơ không cao	109
4.2.1.2. Kết quả theo dõi sống toàn bộ của BN u NBTK nguy cơ không cao	110
4.2.2. Một số yếu tố tiên lượng chính của u NBTK.....	113
4.2.2.1. Yếu tố tuổi	113
4.2.2.2. Yếu tố tít mô học	115
4.2.2.3. Yếu tố tiên lượng mô bệnh học	116
4.2.2.4. Yếu tố giai đoạn.....	117
4.2.2.5. Yếu tố khuếch đại gen MYCN	118
4.2.3. Một số yếu tố tiên lượng khác.....	120
4.2.3.1. Yếu tố giới tính.....	120
4.2.3.2. Chảy máu hoại tử u.....	120
4.2.3.3. Yếu tố canxi hóa.....	121
4.2.3.4. Vị trí u.....	122
4.2.4. Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố tiên lượng	123
KẾT LUẬN	124
KIẾN NGHỊ	126
CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC 1: PHIẾU NGHIÊN CỨU BN U NBTK	
PHỤ LỤC 2: DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1:	Phân loại u NBTK theo Shimada (1984) và Joshi (1992).....	14
Bảng 1.2:	Phân loại u NBTK theo INPC (1999-2003).....	15
Bảng 1.3:	Các dấu ấn HMMD dùng trong chẩn đoán u NBTK.	25
Bảng 1.4:	Phân loại giai đoạn u NBTK quốc tế 1993 (INSS)	28
Bảng 1.5:	Phân loại giai đoạn U NBTK quốc tế 2009 (INRGSS).....	29
Bảng 1.6:	Tiên lượng MBH theo INPC	32
Bảng 1.7:	Bảng phân loại nguy cơ u NBTK quốc tế (INRG).....	33
Bảng 2.1.	Phân loại u NBTK theo INPC (1999-2003).....	42
Bảng 2.2:	Phân loại giai đoạn u NBTK quốc tế INRGSS 2009	43
Bảng 2.3:	Tiên lượng MBH u NBTK theo phân loại INPC	45
Bảng 3.1.	Đặc điểm phân bố u theo giới, tuổi, vị trí.....	48
Bảng 3.2.	Phân bố u NBTK theo các tít mô học.....	50
Bảng 3.3.	Đặc điểm liên quan giữa tít mô học với vị trí u.....	51
Bảng 3.4:	Phân bố các tít mô học u theo màu sắc.....	51
Bảng 3.5.	Liên quan giữa tít mô học với đặc điểm chảy máu hoại tử	52
Bảng 3.6.	Liên quan giữa tít mô học với đặc điểm canxi hóa	53
Bảng 3.7:	Liên quan giữa tiên lượng MBH và nhóm tuổi	54
Bảng 3.8:	Liên quan giữa tiên lượng MBH và vị trí u.....	55
Bảng 3.9:	Liên quan giữa tiên lượng MBH và các tít mô học.....	56
Bảng 3.10:	Liên quan giữa tiên lượng MBH với chảy máu hoại tử	57
Bảng 3.11:	Liên quan giữa tiên lượng MBH với đặc điểm canxi hóa.....	57
Bảng 3.12.	Kết quả nhuộm hóa HMMD chẩn đoán phân biệt u NBTK	58
Bảng 3.13:	Liên quan giữa biểu hiện gen <i>MYCN</i> với nhóm tuổi.....	61
Bảng 3.14:	Liên quan giữa đặc điểm biểu hiện gen <i>MYCN</i> và tít mô học....	62
Bảng 3.15:	Liên quan giữa biểu hiện gen <i>MYCN</i> với dưới tít u NBTK nghèo MDS .	63
Bảng 3.16:	Liên quan giữa khuếch đại gen <i>MYCN</i> với tiên lượng MBH.....	63

Bảng 3.17. Đặc điểm phân bố u NBTK theo phân loại giai đoạn u NBTK quốc tế INRG (1993) và INRGSS (2009)	64
Bảng 3.18: Liên quan giữa giai đoạn và tiên lượng MBH.....	65
Bảng 3.19: Liên quan giữa giai đoạn và biểu hiện gen <i>MYCN</i>	65
Bảng 3.20. Tỷ lệ phân bố u theo một số đặc điểm cơ bản	73
Bảng 3.21: Tổng hợp kết quả phân tích đa biến một số yếu tố tiên lượng	85
Bảng 4.1: So sánh tỷ lệ mắc u NBTK theo vùng cơ thể.....	87
Bảng 4.2: Đặc điểm phân bố giai đoạn của các bệnh nhân u NBTK so sánh giữa INRGSS với INSS	105

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1:	Phân bố kích thước u	49
Biểu đồ 3.2:	Đặc điểm phân bố u theo màu sắc	49
Biểu đồ 3.3:	Phân bố u NBTK theo tiên lượng MBH.....	54
Biểu đồ 3.4:	Đặc điểm khuếch đại gen <i>MYCN</i>	61
Biểu đồ 3.5:	Tỷ lệ sống toàn bộ của BN u NBTK nguy cơ không cao.....	74
Biểu đồ 3.6:	Thời gian sống toàn bộ của bệnh nhân theo nhóm tuổi.....	75
Biểu đồ 3.7:	Thời gian sống toàn bộ của bệnh nhân theo tít mô học	76
Biểu đồ 3.8:	Tỷ lệ sống toàn bộ của bệnh nhân u NBTK theo các dưới tít u NBTK nghèo MDS.....	77
Biểu đồ 3.9:	Tỷ lệ sống toàn bộ của bệnh nhân u NBTK theo tiên lượng tiên lượng MBH.....	78
Biểu đồ 3.10:	Tỷ lệ sống toàn bộ của bệnh nhân u NBTK theo giai đoạn.....	79
Biểu đồ 3.11:	Tỷ lệ sống của bệnh nhân u NBTK theo biểu hiện gen <i>MYCN</i> ...	80
Biểu đồ 3.12:	Tỷ lệ sống của bệnh nhân theo giới	81
Biểu đồ 3.13:	Tỷ lệ sống của bệnh nhân theo biểu hiện chảy máu hoại tử....	82
Biểu đồ 3.14:	Tỷ lệ sống của bệnh nhân theo tình trạng can xi hoá	83
Biểu đồ 3.15:	Tỷ lệ sống của bệnh nhân theo vị trí u.....	84

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Hệ thống hạch thần kinh giao cảm cạnh sống và tử thượng thận.	5
Hình 1.2.	U hạch NBTK thể nốt, dạng cổ điển và các biến thể.	20
Hình 1.3.	Biểu hiện của u NBTK khi nhuộm hóa mô miễn dịch với MYCN (A) và CMYC (B).	26

DANH MỤC ẢNH

Ảnh 1.1.	A. U NBTK không biệt hóa. B. U NBTK ít biệt hóa.....	17
Ảnh 1.2.	U hạch NBTK thể nốt.....	18
Ảnh 1.3.	U hạch NBTK thể hỗn hợp.....	21
Ảnh 1.4.	U hạch TK trưởng thành.	23
Ảnh 3.1.	Sarcoma cơ vân, nữ, 17 tháng tuổi, mã số 8695b13.	59
Ảnh 3.2.	A, B: Sarcoma Ewing, nữ 25 tháng tuổi, mã số 7819b14.....	60
Ảnh 3.3.	U ác dạng cơ vân ngoài thận, nữ 15 tháng tuổi, mã số 3391b14. .	60
Ảnh 3.4:	U NBTK không biệt hóa. BN nữ 30 tháng, mã số 2108b08.....	66
Ảnh 3.5:	U NBTK ít biệt hóa. BN nữ, 34 tháng, mã số 4758b15.....	67
Ảnh 3.6:	U NBTK ít biệt hóa. BN nam 8 tháng, mã số 772b15.	68
Ảnh 3.7:	BN nam 8 tháng, mã số 772b15, khuếch đại gen MYCN.....	68
Ảnh 3.8:	U NBTK đang biệt hóa. BN nam, 20 tháng, mã số 3157b12.	69
Ảnh 3.9:	U hạch NBTK thể nốt. BN nam, 25 tháng, mã số 12425b15..	70
Ảnh 3.10:	U hạch NBTK thể hỗn hợp, nữ 72 tháng.	71
Ảnh 3.11:	U hạch TK đang trưởng thành. Nam 84 tháng, mã số 7878b13. ..	71
Ảnh 3.12.	U hạch TK trưởng thành. BN nam 60 tháng, mã số 6562b14.	72

ĐẶT VẤN ĐỀ

U nguyên bào thần kinh (NBTK) là các 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 giải phẫu của cơ thể có chứa mô TK giao cảm bao gồm tủy thượng thân, hệ thống hạch TK giao cảm cạnh sống. Đây là một trong các u đặc ác tính thường gặp ở trẻ em, chiếm khoảng 8% các bệnh ung thư ở trẻ em theo các thống kê trên thế giới, đứng thứ 4 sau bạch cầu cấp, u não và u lympho [1], [2]. U NBTK chiếm khoảng 15% các loại u thống kê được ở trẻ dưới 4 tuổi, 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 [1], [3].

Tại Bệnh viện Nhi Trung ương, trong những năm gần đây mỗi năm có khoảng 50 – 70 trẻ mắc u NBTK được chẩn đoán và điều trị. Nhiều trẻ đến nhập viện muộn khi u đã rất lớn, di căn nhiều nơi thậm chí trong tình trạng đe dọa tính mạng [4]. Mặc dù chất lượng chẩn đoán và điều trị u NBTK ngày càng được nâng cao, nhưng tỷ lệ trẻ tử vong chung đối với các trường hợp u NBTK thống kê sau 5 năm có thể tới 60% [3]. Bên cạnh Bệnh viện Nhi trung ương, trong cả nước cũng có nhiều trung tâm tiếp nhận, chẩn đoán và điều trị bệnh nhân u NBTK, tuy nhiên chưa có sự thống nhất trong chẩn đoán, phân loại, điều trị và tiên lượng bệnh.

Phân loại giải phẫu bệnh học u NBTK quốc tế INPC (International Neuroblastoma Classification) ra đời năm 2009, sửa đổi năm 2003 [5],[6],[7] là dấu mốc quan trọng đặc biệt đối với Giải phẫu bệnh, thống nhất phân loại u nguyên bào thần kinh trên toàn thế giới. Thực tế, u NBTK có biểu hiện lâm sàng đa dạng, có thể thoái triển hoặc tiến triển ác tính mạnh không có khả năng cứu sống. U có đặc điểm tế bào phức tạp, không đồng nhất về mặt sinh học và phân tử. Một số típ mô học đặc biệt của u NBTK cũng được nhắc đến với độ ác tính rất cao, ít đáp ứng với các phác đồ điều trị [2],[8]. Nhiều nghiên

cứu cũng chỉ ra rằng sự đa dạng và khác biệt về độ ác tính của u cũng rất liên quan đến đặc điểm sinh học phân tử của từng khối u gồm những biến đổi nhiễm sắc thể (NST) và gen trong u [9],[9],[11]. Trong những biến đổi này, khuếch đại gen *MYCN* thấy ở 20% các u tiên phát có liên quan đặc biệt đến độ ác tính, tiên lượng rất xấu [12], [13].

Bên cạnh những tiến bộ về chẩn đoán, phân loại bệnh và những khám phá về đặc điểm sinh học phân tử của u NBTK, việc điều trị u NBTK cũng ngày càng tiến bộ. Dựa trên các yếu tố tiên lượng bệnh như típ mô học, tuổi, giai đoạn bệnh, đặc điểm biến đổi số lượng và cấu trúc nhiễm sắc thể mà phân loại nguy cơ u NBTK quốc tế [14] đã hỗ trợ các nhà ung thư có được phác đồ và chiến lược điều trị u NBTK ngày càng có hiệu quả.

Hiện nay tại Việt Nam tuy đã có một số công trình nghiên cứu về u NBTK nhưng chưa đi sâu nghiên cứu chi tiết về hình thái mô bệnh học, vai trò của khuếch đại gen *MYCN*, yếu tố tiên lượng và liên quan của yếu tố tiên lượng đến thời gian sống sau điều trị. Nghiên cứu này được tiến hành với những mục tiêu cụ thể sau:

- 1. Nghiên cứu đặc điểm đại thể và vi thể u nguyên bào thần kinh ở trẻ em theo phân loại của Hội giải phẫu bệnh học u nguyên bào thần kinh quốc tế.**
- 2. Xác định một số yếu tố tiên lượng của u nguyên bào thần kinh ở trẻ em.**

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Đặc điểm dịch tễ học

U NBTK được nhắc đến trong nhiều báo cáo trên thế giới là u ác tính của hệ thần kinh giao cảm và tủy thượng thận [2],[6],[13]. Bên cạnh các nghiên cứu đi vào tìm hiểu bản chất bệnh, chẩn đoán và điều trị bệnh thì các nghiên cứu về dịch tễ học cũng có ý nghĩa đóng góp chung cho sự hiểu biết hơn về u.

Một số nghiên cứu cho thấy tần suất mắc bệnh có sự tăng lên trong vài thập kỷ gần đây [15], [16]. Theo báo cáo toàn cầu, tỷ lệ mắc u NBTK ước tính từ 3 – 12/1 triệu trẻ dưới 15 tuổi [17]. Tỷ lệ mắc bệnh khác nhau ở các vùng địa lý khác nhau. Tỷ lệ mắc bệnh của người vùng Alaska thấp hơn so với quần thể người Mỹ da trắng [18], trong khi đó bệnh lại hiếm gặp ở một số nước Châu Phi. Tỷ lệ bệnh thấp ở vùng Đông và Nam Châu Á bao gồm cả Ấn Độ với mức dao động từ 0-3,7/ 1 triệu trẻ, tỷ lệ này cao hơn ở Hồng Kông (7,3/1 triệu) và cao hơn hẳn ở Nhật Bản (14.0/1 triệu) [19]. Ở Mỹ, Tần suất biểu hiện bệnh vào khoảng 10,5/1 triệu trẻ dưới 15 tuổi và ước chừng có khoảng 600 ca mới mắc hàng năm [19].

U NBTK chiếm khoảng 8% - 10% ung thư ở trẻ em và là nguyên nhân của 15% các trường hợp tử vong do ung thư. Tần suất mắc bệnh ở nam không cao hơn nhiều so với nữ. Có tới 40% trẻ biểu hiện bệnh và được chẩn đoán trước 1 tuổi, 97% được chẩn đoán trước 10 tuổi. Có khoảng 1% – 2% u NBTK được cho là có yếu tố gia đình [20].

1.2. Nguyên nhân

1.2.1. Yếu tố môi trường

Nguyên nhân thực sự gây ra u NBTK hiện nay vẫn chưa được biết rõ. Phần lớn các u NBTK được phát hiện ở trẻ nhỏ nên có một số giả thiết cho

rằng có thể có một số yếu tố phơi nhiễm của môi trường đối với quá trình trước khi thụ thai hoặc trong khi mang thai. Đã có những nghiên cứu đi vào tìm hiểu sự ảnh hưởng của một số yếu tố lên quá trình phát triển phôi thai như: nghề nghiệp của bố mẹ, thuốc lá, thuốc an thần, thuốc trừ sâu, sóng điện từ.v.v. Tuy nhiên cho đến nay vẫn chưa có nghiên cứu nào đưa ra được bằng chứng về nguyên nhân gây bệnh [21], [22].

1.2.2. Yếu tố di truyền

U NBTK có tiền sử gia đình hiếm gặp, thống kê được khoảng 1% trong tổng số u NBTK, tuổi trung bình chẩn đoán là 9 tháng [20], trong khi độ tuổi trung bình chẩn đoán u NBTK nói chung là 2 – 3 năm. Nghiên cứu di truyền các trường hợp bệnh tại Bắc Mỹ, người ta cho rằng vị trí liên quan là vùng 12 – 13 trên cánh ngắn NST 16 (16p12 – p13) [23]. Trong khi đó, nghiên cứu ở Châu Âu lại chỉ ra vị trí di truyền liên quan nằm trên cánh ngắn các NST 12 (12p) và NST 2 (2p) [24].

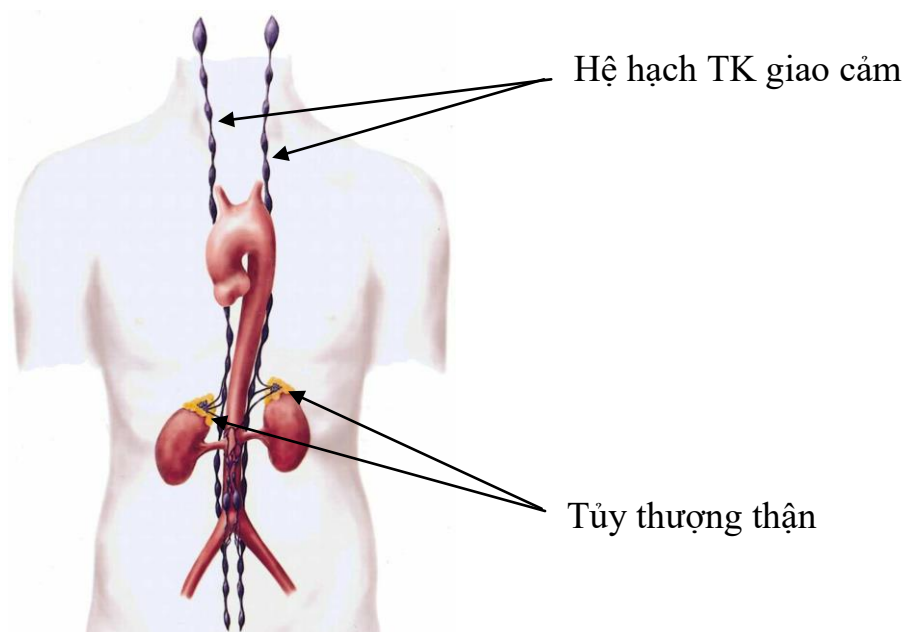
Điểm thú vị là biến đổi gen tác động đến các thụ thể anaplastic lymphoma kinase (ALK) lại đồng thời được xác định như là dấu hiệu chỉ điểm cho hầu hết các trường hợp u NBTK có tính chất gia đình và một số trường hợp u NBTK không mang tính chất di truyền trên [25]. Một gen ứng cử khác cho u NBTK là Phox2B liên quan đến hội chứng rối loạn trung tâm hô hấp bẩm sinh gây thở chậm và bệnh phình đại tràng bẩm sinh, một số trường hợp trong nhóm này có thể phát triển u NBTK.

1.3. Bệnh học u NBTK

1.3.1. Phôi thai học và quá trình tiến triển

U NBTK được xếp vào nhóm “u tế bào tròn nhỏ màu xanh” (small blue round cell tumour) ở trẻ em. U phát triển từ các tế bào chưa biệt hoá có nguồn gốc từ mào TK. Tại tuần thứ 5 của thời kỳ phát triển phôi và tạo mô, các nguyên bào TK giao cảm nguyên thủy có nguồn gốc từ mào TK di cư đến vị

trí mới biệt hoá tạo thành tuỷ thượng thận tương lai. Các nguyên bào này cũng đồng thời di cư và phát triển tạo thành toàn bộ chuỗi TK giao cảm. Vì thế u NBTK có thể xuất hiện bất cứ đâu dọc theo chuỗi TK giao cảm cạnh sống và tuỷ thượng thận (Hình 1.1). Mào TK cũng được cho là nơi đã tạo ra các dòng tế bào biệt hoá thành tế bào của của hệ TK tự động, tế bào schwann, hắc tố bào, một số dòng tế bào TK nội tiết, và thậm chí cả tổ chức trung mô vùng đầu và cổ [6] [26].



Hình 1.1. Hệ thống hạch thần kinh giao cảm cạnh sống và tuỷ thượng thận.

Trích dẫn: Gael J (2002), *RadioGraphics* [27].

Cơ chế sinh bệnh hiện vẫn chưa được biết rõ. Khiếm khuyết từ giai đoạn phôi các gen kiểm soát quá trình phát triển tế bào tại mào thần kinh được cho là lý do chính dẫn đến mất cân bằng quá trình phát triển và rối loạn quá trình biệt hóa [28], [29].

Ở trẻ em, U NBTK được xếp loại là một trong những u phôi thường gặp mặc dù quá trình phát triển u có thể xảy ra trong thời kỳ phôi thai hoặc thời gian sau đẻ. U có biểu hiện đa dạng về phương diện biến đổi sinh học: thoái triển tự phát; biệt hoá trưởng thành; tiến triển ác tính mạnh [2],[8],[30].

Sự thoái triển tự phát

Chết theo chương trình (apoptosis) là tiến trình đã xảy ra ngay từ thời kỳ bào thai, có ảnh hưởng đặc biệt đến sự phát triển của hệ TK được cho là sự thoái triển tự phát. Bằng chứng là có các ổ NBTK chưa biệt hoá bị chết đi trước khi chúng kịp biệt hoá hoàn toàn [30], có thể tiến trình này là hậu quả của sự mất cung cấp một số yếu tố đặc biệt duy trì phát triển TK [32].

Các nốt NBTK xác định được trong quá trình phát triển tuỷ thượng thận, có thể tiếp tục biệt hoá thành một phần cấu trúc tuỷ thượng thận hoặc đi vào con đường tự thoái triển [2],[33]. Thoái triển tự phát còn xảy ra ở một số trường hợp u NBTK đã có biểu hiện lâm sàng, hiện tượng u này được xếp vào giai đoạn đặc biệt, giai đoạn 4-S [34],[35]. Thiếu hụt yếu tố duy trì phát triển thần kinh, hay không hoạt động của men telomerase được cho là nguyên nhân gây chết tế bào u trong các trường hợp này [36],[37]. Bên cạnh đó cũng có nhiều bằng chứng cho rằng yếu tố di truyền có vai trò quan trọng quyết định sự thoái triển.

Sự biệt hoá trưởng thành

Sự biệt hoá của các u NBTK là một hiện tượng đã được nói đến trong một số nghiên cứu trước đây và trong phân loại quốc tế [5],[6],[8]. U Hạch TK hiếm thấy ở trẻ nhỏ, thường gặp ở trẻ lớn do quá trình biệt hoá liên quan đến thời gian [38]. Khi phân tích gen các nhà nghiên cứu nhận thấy chúng có một số đặc điểm liên quan đến sự nguyên vẹn tại cánh ngăn NST 1, không có sự nhân lên của gen *MYCN* và bộ NST gần tam bội (near-triploid DNA) [39].

Trong u NBTK, một số nghiên cứu cho thấy các tế bào Schwann trong u có những đặc điểm đặc trưng của phản ứng tự nhiên được huy động từ tổ chức quanh u [39]. Các nhà khoa học cho rằng các NBTK đã sản xuất ra những chất hoá ứng động và chất gây phân bào có vai trò huy động tế bào Schwann. Các tế bào Schwann sau khi được huy động và nhân lên trong u sẽ sản xuất ra các yếu tố kháng phát triển và yếu tố hướng các NBTK theo con đường biệt hoá.

Tiến triển ác tính mạnh

Phần lớn các u NBTK trên lâm sàng không tự thoái triển hoặc biệt hoá trưởng thành mà thường tiến triển ác tính ở các giai đoạn cao (giai đoạn 3, 4). Số ít các khối u giai đoạn 4S có thể phát triển thành giai đoạn 4. Có một mối liên quan giữa mức độ tiến triển ác tính của u với một số bất thường đặc biệt của NST, ví dụ như: sự khuếch đại của gen *MYCN* tương ứng với biểu hiện không thuận lợi, mất đoạn cánh ngắn NST 1 (1p36.3), thể NST lưỡng bội hoặc tứ bội [40], [41],[42].

Giả thuyết tế bào nguồn ung thư trong u NBTK

Các tế bào trong NBTK không đồng nhất. Giả thuyết về tế bào nguồn ung thư cho rằng một số ít tế bào nguồn đa tiềm năng có vai trò quan trọng trong quá trình tự biến đổi và phát triển bệnh. Đến nay đã có những công bố về tế bào nguồn ung thư trong bệnh bạch cầu và một số u đặc [42],[43],[44], nhưng tế bào nguồn ung thư trong u NBTK vẫn chưa được xác định. Sự phát triển theo chương trình và sự điều khiển tái tạo tế bào của các tế bào nguồn thần kinh theo một số con đường như Wnt/Betacatenin, Notch...đã được xác định trong quá trình hình thành u từ bào thai [45], [46]. Điều này đưa đến khả năng là các tế bào nguồn u NBTK từ bào thần kinh đã có một phần duy trì phát triển, một phần mất điều chỉnh theo các con đường sinh học trên.

1.3.2. Biến đổi di truyền trong u NBTK và phương pháp phát hiện

1.3.2.1. Bất thường về số lượng nhiễm sắc thể

U NBTK có thể được chia thành 2 nhóm chính gồm nhóm có nhân chứa bộ NST gần lưỡng bội (45%) và nhóm có nhân chứa bộ NST gần tam bội (55%). U NBTK nhóm NST gần tam bội được đặc trưng bởi thêm hoặc mất NST hoặc đoạn NST mà không có sự sai lệch về cấu trúc gen. Trên lâm sàng, u NBTK loại này thường khu trú và có tiên lượng thuận lợi. Trái lại, u NBTK nhóm gần lưỡng bội lại có những bất thường về gen, ví dụ: khuếch đại gen *MYCN*, thêm đoạn cánh dài NST 17 (17q gain), và cả những thiếu hụt NST

[8],[47]. Gần đây, một nghiên cứu các yếu tố tiên lượng u NBTK đã được công bố [48], dựa trên 3415 tài liệu nghiên cứu có uy tín, Riley và cộng sự đã tổng hợp được 31 yếu tố tiên lượng trong đó có 6 dấu ấn về biến đổi cấu trúc di truyền (đa bội thể, khuếch đại *NMYC*, mất đoạn 1p, thêm đoạn 17q, mất đoạn 14q, mất đoạn 11q). Trong đó khuếch đại *MYCN* và DNA gần lưỡng bội cho tiên lượng rất xấu.

1.3.2.2. Bất thường về cấu trúc nhiễm sắc thể

Thêm và khuếch đại gen

MYCN được xác định là một gen ung thư (oncogene) nằm ở vùng xa trên cánh ngắn NST số 2. Khuếch đại gen này chiếm khoảng 25% các trường hợp u NBTK tiên phát, u thường có độ ác tính cao tiên lượng không thuận lợi cho dù u ở giai đoạn sớm hay muộn [8],[47],[42]. Giai đoạn 3, 4, khuếch đại gen *MYCN* thấy trong 30% - 40% các trường hợp [47],[49], trong khi chỉ có 5% khuếch đại gen này thấy ở các trường hợp u khu trú hoặc giai đoạn 4s.

Thêm toàn bộ NST 17 hoặc các phần của 17q thấy ở trên 60% các u NBTK. Thêm một phần 17q thường là do chuyển đoạn không cân xứng 17q21-25 với NST khác (ví dụ NST1), tiên lượng không thuận lợi [49],[50].

Bất thường các gen ức chế u

Biến đổi liên quan đến một số vùng gen ức chế u NBTK. Các vùng hay gặp thường thấy trên NST 1p (30%-40%), 4p (20%), 11q (25%), 14q (25%) [44],[6].

Mất đoạn 1p hay xảy ra với u NBTK ở trẻ lớn giai đoạn 3, 4. Hầu hết các u NBTK có khuếch đại gen *MYCN* đều thấy mất đoạn 1p kèm theo nhưng mất đoạn 1p có thể không thấy khuếch đại *MYCN* [50],[44].

Mất đoạn 11q thấy ở khoảng 40% các trường hợp [8],[47]. Mất đoạn 11q có biểu hiện ngược với khuếch đại *MYCN*, được dùng để xác định thêm một số trường hợp nguy cơ cao ở nhóm bệnh nhân lớn tuổi, giai đoạn muộn, mô học không thuận lợi. Đối với trẻ dưới 1,5 tuổi, giai đoạn 4, khuếch đại *MYCN*

là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất. Ngược lại, với các trường hợp không có khuếch đại *MYCN*, giai đoạn 4S, mất đoạn 11q trở thành là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất.

1.3.2.3. Phương pháp phát hiện biến đổi di truyền trong u NBTK

Lai huỳnh quang tại chỗ (FISH)

Lai huỳnh quang tại chỗ (Fluorescence in situ hybridization - FISH) là một kỹ thuật phân tử phân tích gen được phát triển và ứng dụng vào đầu những năm 1980. Nguyên lý của kỹ thuật là sử dụng các mẫu dò (probe) là một đoạn trình tự DNA trên NST lai đặc hiệu với vùng gen nghiên cứu. Trong u NBTK, các mẫu dò này sẽ phát hiện và bắt cặp đặc hiệu với vùng gen *MYCN*. Vùng gen nghiên cứu thường được đánh dấu huỳnh quang màu xanh, vị trí tâm động đối chứng thường được đánh dấu màu đỏ. Tín hiệu quan sát dưới kính hiển vi huỳnh quang. FISH có độ đặc hiệu cao, phát hiện các biến đổi ở mức phân tử lớn, các bất thường về số lượng nhiễm sắc thể, các chuyển đoạn, thêm đoạn hoặc mất đoạn NST [52].

FISH được đánh giá có nhiều ưu điểm và đặc biệt là độ đặc hiệu cao hơn khi so sánh với một số kỹ thuật truyền thống khác bao gồm kỹ thuật Southern blot hay CISH (Chromogenic in situ hybridization), kỹ thuật dựa trên nguyên lý của hóa mô miễn dịch kết hợp với lai tại chỗ với các môi có sẵn, có thể đánh giá cấu trúc tế bào trên KHV quang học) [53],[54].

Lai so sánh hệ gen (CGH)

Lai so sánh hệ gen (Comparative genomic hybridization - CGH) là kỹ thuật được phát triển và ứng dụng đầu tiên tại Mỹ vào năm 1992 trong nghiên cứu u đặc. Phát triển trên cơ sở của kỹ thuật FISH, CGH dựa trên sự so sánh hai hệ gen đối chứng (DNA chip thiết kế sẵn) với hệ gen nghiên cứu (DNA bệnh), lai huỳnh quang được thực hiện cho từng hệ gen với các màu khác nhau (thường là xanh và đỏ) với tỷ lệ tương ứng 1:1. Trên cơ sở so sánh sự khác nhau của tín hiệu huỳnh quang trên từng NST tương ứng của 2 hệ gen có

thể xác định được sự thay đổi bất thường của vật chất di truyền về số lượng và cấu trúc [55]. Đây là kỹ thuật hiện được sử dụng hàng đầu trong nghiên cứu u NBTK do đánh giá được các biến đổi có ý nghĩa về biến đổi số lượng NST và nhiều biến đổi cấu trúc khác nhau chỉ trên một lần chạy [56]. Kỹ thuật cũng có hạn chế là không xác định được một số biến đổi cân bằng như chuyển đoạn NST, đảo đoạn, hay NST nhân (ring chromosomes), kèm theo đó là quy trình phức tạp và chi phí cao.

Các kỹ thuật phát triển tiếp theo và kế thừa CGH phải kể đến Array CGH hay kỹ thuật Giải trình tự gen thế hệ mới (Next generation sequencing - NGH) là những đột phá bổ sung hiểu biết về vật chất di truyền và các biến đổi ứng dụng trong chẩn đoán và điều trị bệnh.

Khuếch đại đa môi dựa trên phản ứng nối

Kỹ thuật khuếch đại đa môi dựa trên phản ứng nối (Multiplex ligation dependent probe amplification - MLPA) có nguyên lý dựa theo kỹ thuật PCR đa môi (Multiplex polymerase chain reaction) cho phép khuếch đại vật chất di truyền đích với chỉ một cặp môi duy nhất. Cặp môi 2 đoạn, sau quá trình lai gắn đặc hiệu, chúng được nối với nhau thành một trình tự hoàn chỉnh. Ưu điểm của cặp môi 2 đoạn này là chỉ các trình tự sau khi ghép nối hoàn chỉnh mới được khuếch đại với độ dài chính xác. Với phần mềm phân tích, có thể xác định được sự thay đổi về số lượng của gen hay một đoạn AND. Đây là một kỹ thuật vẫn được dùng trong nghiên cứu u NBTK [57], tuy nhiên hạn chế là không đánh giá được toàn bộ hệ gen trong một lần chạy và chi phí cao.

1.3.3. Các yếu tố phân tử

Các quá trình sinh học tác động đối với ung thư nói chung cũng có những ảnh hưởng đối với u NBTK nói riêng. Đặc biệt quan trọng đó là các quá trình: biệt hoá u, chết theo chương trình, kháng thuốc, quá trình tạo mạch, di căn. Biểu hiện lâm sàng và sinh học của tropomyosin-receptor-kinase (Trk) gồm TrkA, TrkB, TrkC trong việc điều khiển các loại đáp ứng sinh học khác

nhau đã được nhắc đến trong nhiều nghiên cứu. Thụ thể tương ứng của Trk receptors là các thụ thể họ neurotrophine bao gồm: nerve grow factor (NGF); brain-derived nerotrophic factor (BDNF); neurotrophin-3. Trk receptors đã được xác định là yếu tố tiên lượng quan trọng đối với u NBTK [58],[59]. Biểu hiện cao của TrkA trong u NBTK tương ứng với hình thái sinh học thuận lợi, tiên lượng tốt. Ngược lại, sự biểu hiện cao của TrkB liên quan đến khuếch đại MYCN tương ứng với u NBTK tiến triển, không thuận lợi [59],[60],[44]. Nghiên cứu trên mẫu nuôi cấy tế bào u NBTK, tác động sinh học của TrkA trong các quá trình biệt hoá neron và chết theo chương trình phụ thuộc vào sự có mặt hoặc vắng mặt của NGF. NGF/TrkA có thể kích thích NBTK biệt hoá, thoái triển [29],[61].

Sự hoạt hoá của TrkB bởi thụ thể của nó BDNF kích thích sự phát triển, xâm nhập, tạo mạch và kháng hoá trị liệu của các tế bào u NBTK. Mất đáp ứng sinh học của TrkB thấy ở các khối u biệt hoá. Không đáp ứng tại vị trí tiếp xúc giữa thụ thể NGF và TrkA lại thấy ở u NBTK tiến triển, hoặc sự gắn kết với các thụ thể ngoại lai lại kích thích tế bào sống sót, phát triển u, tăng sinh mạch [58],[59],[62].

Sự tạo mạch quá mức trong u và biểu hiện cao của các yếu tố tiên tạo mạch có liên quan chặt chẽ với u NBTK thể tiến triển [63],[44]. Kìm hãm sự tạo mạch hiện là hướng điều trị đầy triển vọng đã được sử dụng rộng rãi trong các nghiên cứu tiền lâm sàng.

1.4. Biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng u NBTK

1.4.1. Biểu hiện lâm sàng

Lâm sàng u NBTK phụ thuộc vào vị trí u tiên phát, độ lớn của u và các hội chứng cận u. Có khoảng 65% trường hợp u phát hiện được ở ổ bụng trong đó hơn một nửa từ tuyến thượng thận, các vị trí khác ít gặp hơn là cổ, ngực, hố chậu. Khoảng 1% bệnh nhân không xác định được u tiên phát [3],[44].

U NBTK có thể khu trú, di căn hạch vùng hoặc di căn xa. Các trường hợp u khu trú thường không biểu hiện triệu chứng. Các trường hợp khác thường thấy bụng to lên hoặc có khối bất thường trong ổ bụng kèm theo triệu chứng đau. Bệnh nhân có u phát triển từ chuỗi hạch thần kinh cạnh cột sống cổ thường có kèm theo hội chứng Horner (sụp mí, hẹp đồng tử, loạn tiết mồ hôi). Chèn ép trong và ngoài tuỷ sống thấy ở 5% - 15% các u NBTK và có thể đi kèm các biểu hiện tổn thương TK khu trú [44],[64],[65]. U cũng thường di căn đến gan, xương (thân xương dài, xương sọ), tuỷ xương. Một thể lâm sàng kinh điển của u NBTK ở trẻ em là hình ảnh sung, bầm máu quanh hốc mắt, lồi mắt (raccoon eyes - mắt gấu trúc) do u di căn tới.

1.4.2. Biểu hiện cận lâm sàng

1.4.2.1. Một số dấu ấn sinh học đặc hiệu

Hầu hết các u NBTK sản xuất catecholamines (chất vận mạch, tăng huyết áp), sản phẩm chuyển hoá của chúng có thể định lượng được trong nước tiểu. Các sản phẩm thường được phân tích góp phần quan trọng trong chẩn đoán và tiên lượng gồm homovanilic acid (HVA), anillylmandelic acid (VMA). Ở các u NBTK biệt hoá, nồng độ HVA thường cao hơn VMA [64].

Trong hội chứng Kerner-Morrison, bệnh nhân bị tiêu chảy xuất tiết khó kiểm soát. Nguyên nhân là u NBTK tiết ra yếu tố gây tiêu chảy xuất tiết vasoactive intestinal peptide (VIP). Hội chứng này thường thấy ở các trường hợp u hạch thần kinh và u hạch NBTK, tiên lượng tốt [44].

1.4.2.2. Một số dấu ấn khác trong u NBTK

Neuron-specific enolase (NSE), lactic dehydrogenase (LDH), và ferritin là các yếu tố có vai trò xác định mức độ phát triển và tiên lượng bệnh [2],[8].

Khoảng 96% bệnh nhân có u NBTK di căn cho thấy có tăng nồng độ NSE trong máu tương ứng với tiên lượng không thuận lợi. Ferritine có thể thấy tăng ở một số bệnh nhân có u phát triển nhanh. LDH cũng được sử dụng như một yếu tố tiên lượng bệnh, LDH tăng cao phản ánh tình trạng u tiến triển nhanh, kích thước lớn.

1.4.2.3. Chẩn đoán hình ảnh

Có nhiều phương thức chẩn đoán hình ảnh ứng dụng tùy từng trường hợp như siêu âm, chụp cắt lớp vi tính (CT), cộng hưởng từ (MRI), xạ hình xương [8] [44],[64].

Siêu âm là một xét nghiệm không xâm nhập có thể tìm thấy khối u, xác định vị trí u và tương quan của nó với các cơ quan lân cận. U NBTK thường là u đặc, đậm độ âm không đều, có các nốt canxi hoá. Chụp bụng không chuẩn bị ít có ý nghĩa, một số trường hợp vô tình kiểm tra bụng phát hiện khối u, chụp phổi thấy các nốt di căn, hay tổn thương của xương kèm theo.

CT và MRI thường được sử dụng sau siêu âm. Đây là các phương pháp thăm dò có xâm nhập, với trẻ nhỏ phải sử dụng thêm thuốc an thần. CT và MRI làm rõ hơn các thông tin mà siêu âm đem lại đồng thời cung cấp thêm thông tin về hạch vùng, sự xâm nhập mạch hay di căn xa của u.

Chụp nhấp nháy đồ nghiên cứu các tổn thương của hệ xương thực sự có vai trò quan trọng trong u NBTK. Metaiodobenzylguanidine (MIBG) là phức hợp gắn Iod sẽ kết hợp với các tế bào của hệ thần kinh giao cảm chế tiết catecholamines do đó MIBG cũng sẽ được giữ lại bởi các tế bào u NBTK. Chụp nhấp nháy đồ bằng MIBG rất đặc hiệu cho việc xác định di căn xương và mô mềm của u NBTK [65]. Thực tế MIBG thường được làm kết hợp với tuỷ đỏ hoặc sinh thiết tuỷ xương [67]. Xạ hình xương bằng Technetium 99 xác định các tổn thương di căn xương, đặc biệt là tổn thương tại vỏ xương, có thể sử dụng độc lập hoặc phối hợp với MIBG tùy trường hợp.

1.5. Giải phẫu bệnh học u NBTK

1.5.1. Phân loại u NBTK theo Shimada (1984) và Joshi (1992)

Trong lịch sử phát hiện bệnh u NBTK, u đã được đề cập và mô tả nhưng chưa có những thuật ngữ, tiêu chuẩn và phân loại chung nhất. U NBTK có nhiều mức độ biệt hóa khác nhau nên thuật ngữ chỉ u khá đa dạng dẫn đến sự lẫn lộn, khó khăn trong chẩn đoán các típ mô học [26].

Năm 1984 Shimada và cộng sự đề xuất bảng phân loại u NBTK dựa trên sự biến đổi hình thái học của u nhân mạnh đến sự có mặt của mô đệm schwann (MDS) (Bảng 1.1) [64]. Tuy nhiên tại thời điểm bảng phân loại ra đời vẫn chưa có các nghiên cứu làm sáng tỏ vấn đề tiến triển ác tính bất thường và sự thoái triển tự phát diễn ra đối với u NBTK. Năm 1992, phân loại của Joshi và cộng sự chú trọng đến mối liên quan giữa hình thái học và tiên lượng [26]. U NBTK được phân loại thành 5 nhóm chính: u NBTK, u hạch NBTK thể nốt, u hạch NBTK thể hỗn hợp, u hạch NBTK thể giáp ranh, u hạch TK (Bảng 1.1). Tuy nhiên vẫn còn một số tranh cãi nên 2 hệ thống phân loại của Joshi và Shimada vẫn được sử dụng song song.

Bảng 1.1: Phân loại u NBTK theo Shimada (1984) và Joshi (1992)

Shimada (1984)	Joshi (1992)
- U NBTK nghèo mô đệm schwann Không biệt hoá	- U NBTK Không biệt hoá Ít biệt hoá
Đang biệt hoá	Đang biệt hoá
- U NBTK giàu mô đệm schwann Nốt	- U hạch NBTK thể nốt
Hỗn hợp	- U hạch NBTK thể hỗn hợp
Khá biệt hoá	- U hạch NBTK thể giáp ranh
- U hạch TK	- U hạch TK

Trích dẫn: Sternberg's. Diagnostic Surgical Pathology. Lippincott Williams & Wilkins. P. 664 [64].

1.5.2. Phân loại U NBTK theo Hội giải phẫu bệnh học u NBTK quốc tế

Bảng phân loại u NBTK của hiệp hội u NBTK quốc tế (International Neuroblastoma Pathology Committee - INPC) ra đời vào năm 1999 (Bảng 1.2), sửa đổi vào năm 2003 đã kế thừa được phân loại của Shimada và các phân loại khác, gắn liền các đặc điểm hình thái học, sinh học, yếu tố tiên lượng của u NBTK với biểu hiện lâm sàng [68],[69]. Trong phân loại của

INPC, u NBTK được chia thành 4 nhóm chính: u NBTK nghèo MĐS, u hạch NBTK thể hỗn hợp (giàu MĐS), u hạch thần kinh (nổi bật MĐS), u hạch NBTK thể nốt (giàu MĐS /nổi bật MĐS và nghèo MĐS). Các thuật ngữ sử dụng trong phân loại đã được biết, hiện nay phân loại này đã được thống nhất và ứng dụng trên toàn thế giới (Bảng 1.2).

Bảng 1.2: Phân loại u NBTK theo INPC (1999-2003)

-
- U NBTK (nghèo mô đệm schwann)
 - Không biệt hoá (a)
 - Ít biệt hoá (b)
 - Đang biệt hoá (c)
 - U hạch NBTK thể nốt (bao gồm giàu mô đệm schwann/ nổi bật mô đệm schwann và nghèo mô đệm schwann) (d)
 - U hạch NBTK thể hỗn hợp (giàu mô đệm schwann) (e)
 - U hạch TK (mô đệm schwann nổi bật)
 - Đang trưởng thành (f)
 - Trưởng thành (g)
-

Trích dẫn: Sternberg's. *Diagnostic Surgical Pathology*. P. 664 [64].

Chú giải:

- (a) U NBTK không biệt hoá: không có NBTK đang biệt hoá thành tế bào hạch thần kinh, không có tơ thần kinh.
- (b) U NBTK ít biệt hoá: < 5% NBTK đang biệt hoá, có mạng lưới tơ thần kinh, có hoặc không MĐS.
- (c) U NBTK đang biệt hoá: >5% NBTK đang biệt hoá, có tơ thần kinh, MĐS < 50%.
- (d) U hạch NBTK thể nốt: 1 hoặc nhiều nốt NBTK có ranh giới rõ trên mô nền hạch thần kinh hoặc hạch NBTK thể hỗn hợp.
- (e) U hạch NBTK thể hỗn hợp: các đám NBTK và tơ thần kinh trộn lẫn với MĐS, giống như u NBTK đang biệt hoá, nhưng MĐS > 50%.
- (f) U hạch TK đang trưởng thành: một vài NBTK xen lẫn với các tế bào hạch TK đang biệt hoá, không có mặt của các ô NBTK.
- (g) U hạch TK trưởng thành: U bao gồm các tế bào hạch thần kinh trưởng thành và MĐS.

1.6. Đặc điểm giải phẫu bệnh u NBTK theo INPC

1.6.1. U nguyên bào thần kinh (ngheò MDS)

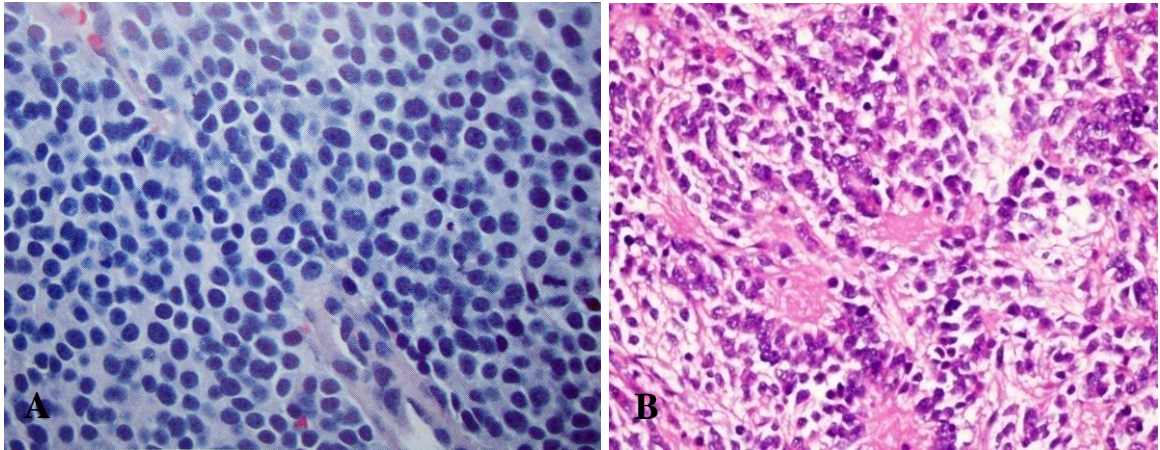
1.6.1.1. Đặc điểm đại thể

U có kích thước rất khác nhau, có thể thay đổi từ dưới 1cm hay lớn hơn lấp đầy ổ bụng hoặc trung thất. U thường có mật độ mềm, màu sắc thay đổi từ trắng cho đến màu xám hồng. Có thể thấy chảy máu, hoại tử, canxi hoá.

1.6.1.2. Đặc điểm vi thể

U NBTK ngheò MDS được tạo bởi các đám tế bào nhỏ có riềm bào tương hẹp, nhân tăng sắc. Trên vi thể có thể thấy hình ảnh các thùy tế bào do các đám tế bào u được vây quanh bởi các dải mỏng mô liên kết xơ mạch tạo thành. Phụ thuộc vào mức độ biệt hoá mà có thể thấy mạng lưới các sợi tơ TK (neuropil) giữa các tế bào u. Dưới kính hiển vi điện tử các sợi tơ này là các sợi trục không myelin. Hình ảnh giả hoa hồng (Homer Wright pseudorosettes) thấy ở 30% các trường hợp, là cấu trúc hướng tâm mà vùng trung tâm được tạo bởi các sợi tơ TK, bên ngoài là 1 đến 2 hàng tế bào u.

U NBTK không biệt hoá (không có MDS) (Ảnh 1.1. A): Tế bào u có kính thước nhỏ hoặc trung bình, riềm bào tương hẹp, ranh giới giữa các tế bào không rõ. Nhân tế bào hình tròn hoặc hình bầu dục chứa các hạt nhiễm sắc thô tạo hình ảnh muối tiêu (salt and pepper), không rõ hạt nhân. Mạng lưới tơ TK không có trong phân nhóm u này. Một số ổ hoại tử đông trong u có thể dẫn đến nhầm lẫn với mô nền tơ TK. Rất hiếm có thể thấy các tế bào nhân có hốc, hạt nhân nổi rõ là các tế bào có hướng biệt hoá có hướng thành tế bào hạch TK. Hoá mô miễn dịch có vai trò quan trọng, thực sự cần thiết trong chẩn đoán phân biệt và chẩn đoán xác định nhóm u này.



Ảnh 1.1. A. U NBTK không biệt hóa. B. U NBTK ít biệt hóa.

Nguồn: Sternberg's (2004). Diagnostic Surgical Pathology [64].

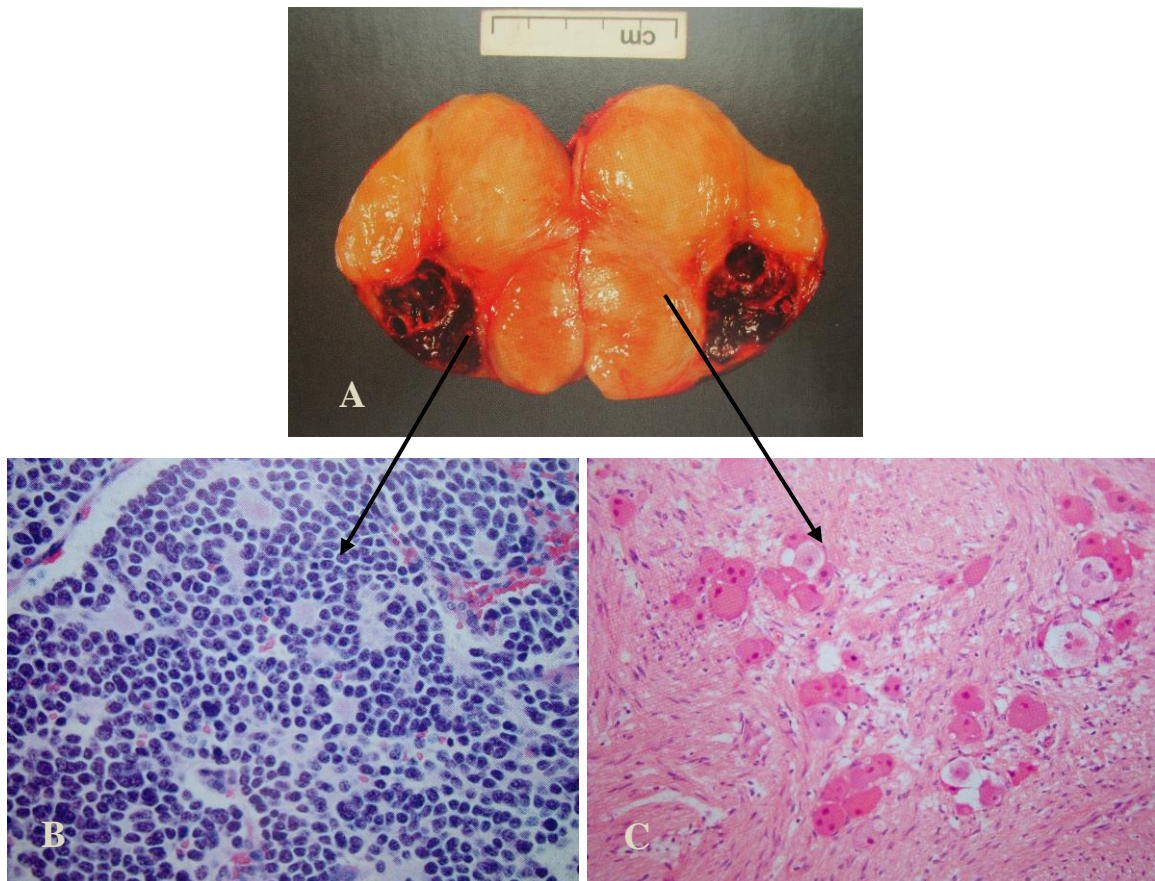
U NBTK ít biệt hoá (có hoặc không có MDS) (Ảnh 1.1.B): Gồm hầu hết các tế bào u giống như trong u NBTK không biệt hoá, các tế bào này tựa trên mô nền là tơ TK, số lượng tế bào đang biệt hoá theo hướng tế bào hạch TK thường gặp hơn chiếm dưới 5% số lượng tế bào u. Các tế bào u thể hiện sự biệt hoá diễn ra cả ở nhân (nhân to ra lệch về một phía, hạt nhân nổi rõ) và bào tương (màu hồng ưa axit). Các tế bào này phải có kích thước ít nhất gấp 2 lần kích thước của nhân. Đôi khi có thể thấy một số tế bào đa hình có nhân lớn, hạt nhân nổi bật, các tế bào này có thể mang đặc điểm của tế bào cơ vân (rhabdoid features) dễ gây nhầm lẫn với các NBTK đang biệt hoá.

U NBTK đang biệt hoá (ít MDS): U tạo bởi sự có mặt của trên 5% tế bào u biệt hoá gồm các NBTK đang biệt hoá và tế bào hạch TK. Thường thì u NBTK đang biệt hoá sẽ chứa nhiều tơ TK hơn u NBTK ít biệt hoá mặc dù tiêu chuẩn quan trọng nhất là tỷ lệ về thành phần của các NBTK biệt hoá. Tế bào hạch TK và MDS mặc dù khá nổi bật nhưng chỉ chiếm dưới 50% khối u. Đôi khi, chẩn đoán phân biệt giữa u NBTK đang biệt hoá với u hạch NBTK thể hỗn hợp và thể nốt cũng có những khó khăn không phải bao giờ cũng dễ dàng thực hiện được.

1.6.2. U hạch NBTK thể nốt (giàu MDS/MDS nổi bật và nghèo MDS)

1.6.2.1. Đại thể

U hạch NBTK thể nốt thường thấy có một hoặc nhiều nốt chảy máu màu sẫm đỏ hoặc nâu đen trên nền tổ chức bóng, màu hồng hơi vàng. Tại các nốt chảy máu, mô u mềm dễ nát. Các vùng còn lại mô u đặc, chắc.



Ảnh 1.2. U hạch NBTK thể nốt. A: Đại thể, vùng nốt sẫm màu tương ứng mô học NBTK ít biệt hóa (B). Vùng ngoài nốt sáng màu, tương ứng u hạch TK (C). Nguồn: *Diagnostic Pediatric Surgical Pathology*, 2010 [68].

1.6.2.2. Vi thể

Đặc điểm cấu tạo mô học tại nốt NBTK rất khác nhau giữa các khối u, thậm chí tại một khối u cũng có sự khác nhau. Nhiều trường hợp, tại một nốt

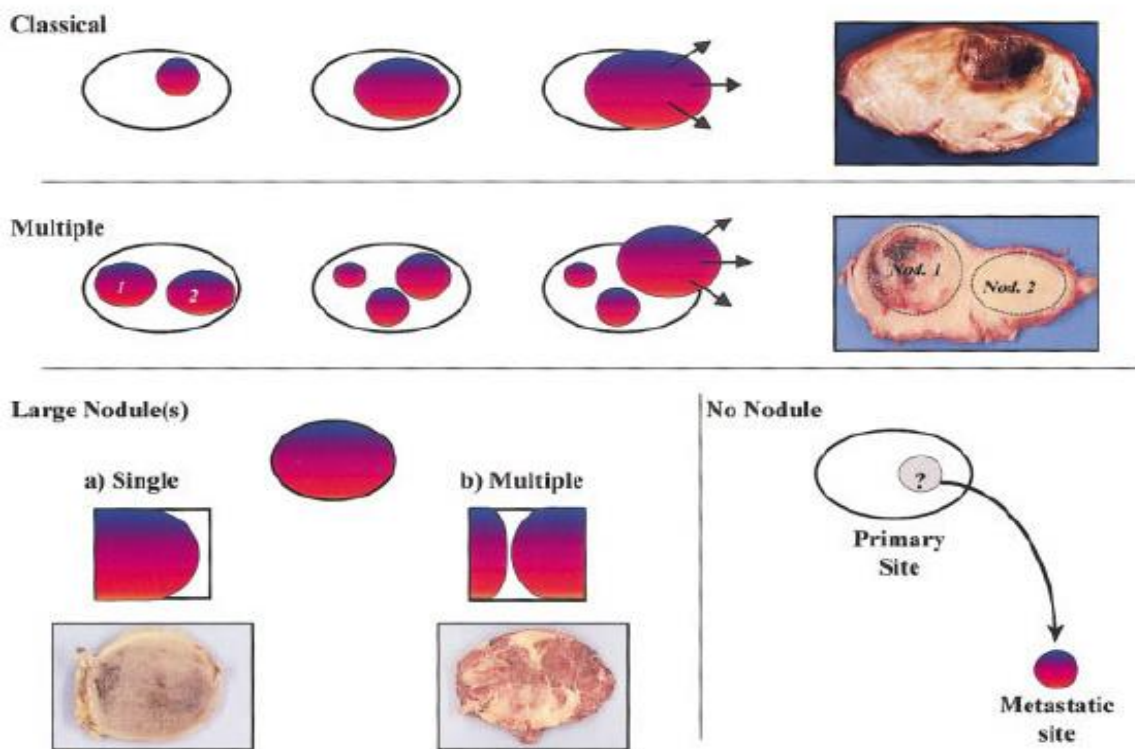
hoặc nhiều nốt NBTK có cùng mức độ biệt hóa tế bào. Tuy nhiên có những trường hợp mà mức độ biệt hóa của tế bào khác nhau ở các nốt khác nhau.

Tại các nốt, dễ nhận thấy là hình ảnh chảy máu, vi thể biểu hiện thành phần của u NBTK nghèo MDS, bên cạnh đó là mô u hạch NBTK thể hỗn hợp hoặc u hạch TK (Ảnh 1.3). Thuật ngữ “composite” – “hỗn hợp” nhấn mạnh rằng thành phần u có nguồn gốc sinh học gồm nhiều dòng tế bào khác nhau. Các nốt NBTK được cho là hậu quả của một sự biến đổi gen mới bất thường hoặc do đã tồn tại trước đó hai hay nhiều hơn các dòng tế bào u có biểu hiện ác tính mạnh. Dưới kính hiển vi (KHV) quang học, u có sự biến đổi cấu trúc đột ngột giữa một bên là nốt U NBTK nghèo MDS với thành phần u còn lại. Hai vùng cấu trúc này có ranh giới rõ bởi vách xơ ngăn cách.

Có khoảng 1/2 các khối u trong nhóm này có thể chứa đựng nhiều nốt. Mặc dù thành phần u giàu MDS/MDS nổi bật thường ở vùng ngoại vi u, nhưng chúng cũng có thể ở dạng vách hoặc dải mỏng giữa các nốt liền kề.

Hiếm hơn, nốt NBTK lại quá lớn, trên đại thể không xác định được vùng giàu MDS/MDS nổi bật. Với những trường hợp này, để chẩn đoán phải kiểm tra kỹ ngoại vi hoặc vách của u để tìm ra vùng MDS có chứa các ổ vi thể u hạch NBTK thể hỗn hợp hay các tế bào hạch TK đơn độc trưởng thành, đang trưởng thành. Vách xơ, các sợi TK, hạch TK giao cảm có thể là nguồn gốc cho sự nhầm lẫn trong chẩn đoán phân biệt nhóm u này. Nếu có nghi ngờ trong chẩn đoán, việc cắt sâu hơn nhiều lát để kiểm tra vi thể là cần thiết và có thể giải quyết được nhầm lẫn.

Đặc điểm nốt và các biến thể trong u hạch NBTK thể nốt:



Hình 1.2. U hạch NBTK thể nốt, dạng cổ điển và các biến thể.

Trích dẫn: Peuchmaur M, et al (2003). *Cancer* [7].

Nốt cổ điển (Classical): Các nốt chảy máu là vùng có thành phần của u NBTK nghèo MDS. Mô học có sự chuyển đổi đột ngột giữa thành phần nốt NBTK và thành phần xung quanh. **Nhiều nốt (Multiple nodules):** Nhìn thấy nhiều nốt trên đại thể kèm với thành phần của u hạch TK trong mô u còn lại. **Nốt lớn (Large):** Thành phần chính giống với u NBTK nghèo MDS, vì thể chỉ thấy thành phần u hạch TK là dải nhỏ ở vùng ngoại vi hoặc dạng bè giữa các nốt NBTK. **Không có nốt (No nodule):** U tiên phát có hình ảnh của u hạch NBTK thể hỗn hợp hoặc u hạch TK, nhưng vị trí di căn xương hay nơi khác có hình ảnh của u NBTK nghèo MDS.

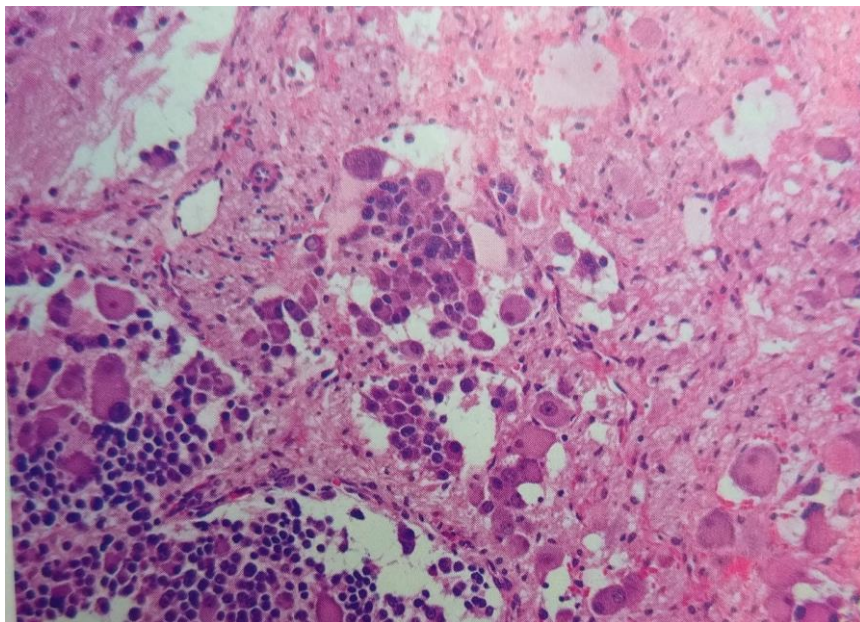
1.6.3. U hạch NBTK thể hỗn hợp

1.6.3.1. Đại thể

Đặc điểm đại thể u khác nhau tùy thuộc vào mức độ biệt hoá. Mức độ biệt hoá thấp, u có đặc điểm đại thể giống với u NBTK, mức độ biệt hoá cao u có đặc điểm đại thể giống với u hạch TK.

1.6.3.2. Vi thể

U có cấu tạo bởi các đám NBTK xen lẫn với vùng u giàu mô đệm schwann. Hình ảnh thường thấy là sự trộn lẫn các NBTK ở các giai đoạn biệt hoá khác nhau và tế bào hạch thần kinh nổi bật trên mô nền phong phú tơ TK. U hạch NBTK thể hỗn hợp không có các nốt chảy máu trên đại thể, trên vi thể là sự trộn lẫn các thành phần của u nghèo và giàu MĐS. Trong mô u, trên các vi trường khác nhau thành phần hạch TK và MĐS phải chiếm trên 50%. U được xếp vào nhóm mô học thuận lợi, tiên lượng tốt.



Ảnh 1.3. U hạch NBTK thể hỗn hợp.

Nguồn: Diagnostic Pediatric Surgical Pathology, 2010 [68].

1.6.4. U hạch thần kinh (u NBTK có MDS nổi bật)

1.6.4.1. Đại thể

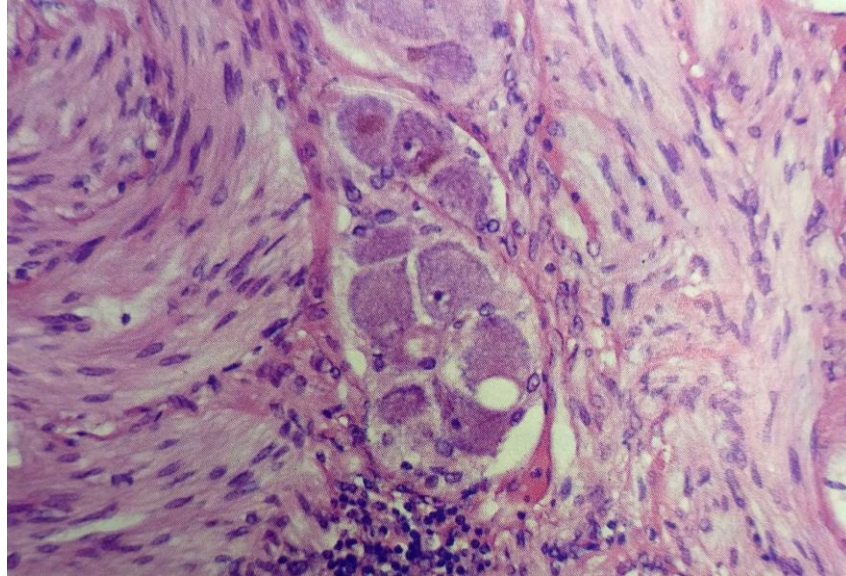
U có màu trắng hoặc vàng, bề mặt hơi bóng. Mật độ u thay đổi, có thể xốp, đặc như gelatin hoặc đặc và chắc hơn giống đặc điểm của một u cơ trơn.

1.6.4.2. Vi thể

INPC chia u hạch TK thành 2 nhóm: u hạch TK đang trưởng thành và u hạch TK trưởng thành. U có ranh giới rõ nhưng không có vỏ thực sự.

U hạch TK đang trưởng thành: Thành phần chính là mô đệm schwann, thành phần ít hơn là các NBTK đang biệt hoá phân bố rải rác và/hoặc tế bào hạch TK đang trưởng thành kèm theo các tế bào hạch TK. U hạch TK đang trưởng thành phân biệt với u hạch NBTK thể hỗn hợp dựa vào đặc điểm là các NBTK không bao giờ tập trung thành đám riêng biệt mà thay vào đó là các NBTK đang biệt hoá trộn lẫn vào trong mô đệm hạch TK.

U hạch TK trưởng thành: Gồm các tế bào hạch TK trưởng thành và mô đệm schwann nổi bật, kèm theo là số lượng khác nhau của thành phần collagen. Có thể thấy một số tế bào hạch TK nhiều nhân. Các tế bào schwann và thành phần collagen thường xuất hiện cùng nhau thành các dải hoặc bó. Tế bào hạch TK có thể phân bố lan toả hoặc đứng thành đám. Các tế bào lympho (đương tính với CD45) cũng thường thấy xuất hiện trong tíu u này.



Ảnh 1.4. U hạch TK trưởng thành.

Nguồn: Sternberg's (2004). Diagnostic Surgical Pathology [64].

1.7. Hoá mô miễn dịch (HMMD) trong chẩn đoán u NBTK

Phần lớn u NBTK không cần sử dụng HMMD do các hầu hết các típ u đều có hình ảnh mô học đặc hiệu. Nhuộm HMMD chủ yếu được sử dụng để chẩn đoán xác định và chẩn đoán phân biệt u NBTK không biệt hóa.

Các dấu ấn hóa mô miễn dịch cơ bản dùng trong chẩn đoán u NBTK

Synaptophysin: Là một protein chính của các synap thấy ở các tế bào thần kinh nội tiết, các neuron của não bộ và tủy sống, liên quan đến hoạt động dẫn truyền thông tin. Trong nghiên cứu của Miettinen [69], Synaptophysin (+) cho tất cả các u NBTK trong khi dấu ấn này âm tính hoàn toàn với sarcoma cơ vân, u limpho, sarcoma Ewing. Mặc dù vậy, Synaptophysin cũng đồng thời dương tính với các u thần kinh nội tiết và một số u khác, do đó việc chẩn đoán u NBTK vẫn cần kết hợp đặc điểm mô học u và các dấu ấn loại trừ u tế bào tròn nhỏ khác.

NB84: NB84 là một kháng thể đơn dòng được tạo ra từ kháng nguyên mô u NBTK người. NB84 có tỷ lệ dương tính khoảng 90% các trường hợp u

NBTK và dương tính khu trú với 64% các trường hợp sarcoma Ewing. Theo nghiên cứu của Miettinen [71] khi nhuộm NB84, u NBTK không biệt hóa có 21/22 trường hợp dương tính, u NBTK ít biệt hóa tất cả 83 trường hợp đều dương tính. NB84 cũng dương tính với 20% các trường hợp sarcoma Ewing, u nguyên thủy bào, dương tính khoảng 50% với u tế bào tròn nhỏ sinh sợi.

Chromogranin A: Chromogranin (A;B;C) có mặt ở hầu hết các mô thần kinh và các u nội tiết. Trong nghiên cứu của Stridsberg và cộng sự [72], các tác giả nhận thấy biểu hiện của Chromogranin A trong nhuộm HMMD cho các mô nội tiết và u thần kinh nội tiết vượt trội hơn so với Chromogranin B và Chromogranin C. Đối với U NBTK, Chromogranin có độ nhạy khá cao nhưng độ đặc hiệu thấp hơn so với Synaptophysin. Biểu hiện dương tính với Chromogranin của u NBTK bao gồm cả ở bào tương và tơ sợi ngoài tế bào u.

CD56: CD56 là một glycoprotein đơn dạng bộc lộ trên bề mặt các neuron, tế bào thần kinh đệm, cơ vân và tế bào giết tự nhiên. Các u có CD56 dương tính gồm: Bạch cầu cấp dòng tủy, u tủy, u TK nội tiết, u Wilms', u NBTK, u limpho tế bào T/NK, ung thư biểu mô ống tủy, u sắc bào, u cận hạch giao cảm, ung thư phôi tế bào nhỏ, họ Ewing sarcoma. Các NBTK nhuộm dương tính với CD56 biểu hiện tại bào tương, màng bào tương và cả tơ sợi TK. Để áp dụng cho chẩn đoán u NBTK, CD56 thường phải phối hợp với một dấu ấn khác như Synaptophysin.

NSE (Neuron-Specific Enolase): NSE thuộc một trong 3 nhóm enzym enolases. Nhuộm HMMD, NSE biểu hiện cả các u thần kinh nội tiết, các mô thần kinh và nguồn gốc thần kinh. Với u NBTK, hầu như tất cả các trường hợp đều có NSE dương tính. NSE thực tế có độ nhạy khá cao nhưng không đặc hiệu cho u NBTK nên chỉ được dùng phối hợp trong chẩn đoán.

S100: Đây là dấu ấn được sử dụng khá rộng rãi trong chẩn đoán các khối u có nguồn gốc thần kinh bao gồm cả thần kinh trung ương và thần kinh ngoại

vi. S100 là dấu ấn không đặc hiệu, có thể dương tính với nhiều loại u. S100 dương tính nổi bật với các tế bào schwann trong mô liên kết thưa tại các đám NBTK và tế bào hạch TK. S100 nhuộm âm tính với các NBTK.

Hóa Mô miễn dịch trong chẩn đoán phân biệt u NBTK

Các loại u cần chẩn đoán phân biệt với u NBTK chủ yếu thuộc nhóm u tế bào tròn nhỏ (Small round cell tumours) gồm: Sarcoma Ewing/PNET, Sarcoma cơ vân, u Wilms, u tế bào tròn nhỏ sinh sợi, u limpho. Các dấu ấn cơ bản được sử dụng như trong bảng 1.3.

Bảng 1.3: Các dấu ấn HMMD dùng trong chẩn đoán u NBTK.

Dấu ấn HMMD	U NBTK	Ewing PNET	Sarcoma cơ vân	Wilms (TB mầm)	U tế bào tròn nhỏ sinh sợi	U lympho
NB84	++++	+	±	±	++	-
Neurofilament	+++	+	+	±	-	-
Synaptophysin	++	+	-	-	+	-
Chromogranin	+++	-	-	-	±	-
CD56	±	+	+	-	++	±
CD99	-	++++	+	+	+	±
FLI-1	-	+++	-	-	+	+
Desmin	-	-	++++	++	++++	-
Myogenin	-	-	+++	±	-	-
Cytokertin	-	±	+	±	++++	±
EMA	±	±	±	-	++++	±
CD45	-	-	-	-	-	++++
WT1	±	-	++	+++	++++	-

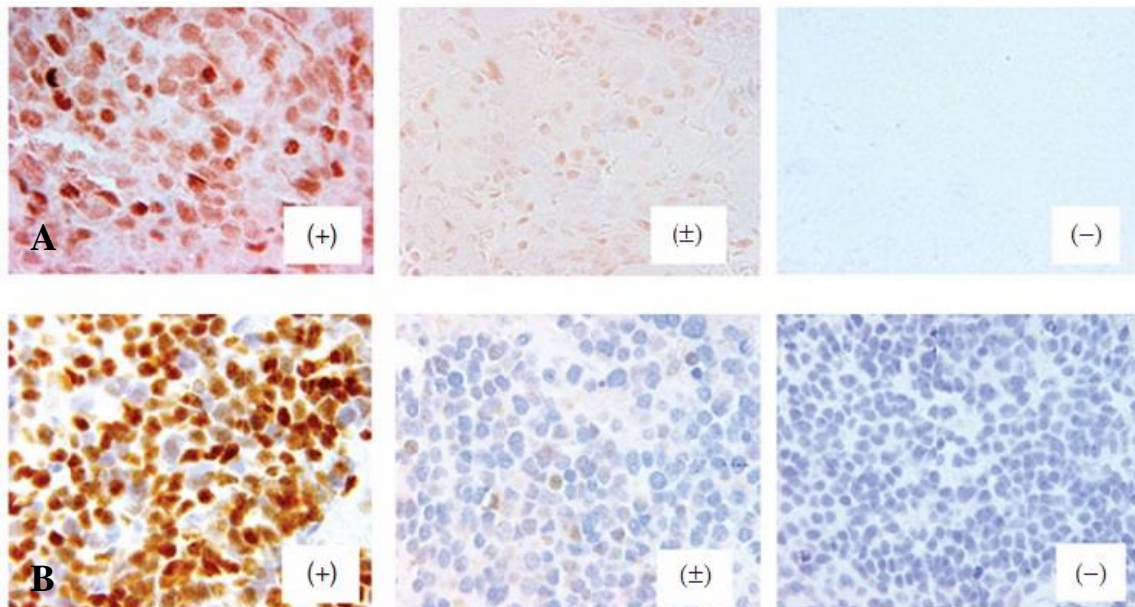
Chú thích: (-) – (++++): cường độ biểu hiện miễn dịch; ±: các mức độ dương tính khác nhau. Trích dẫn: Sternberg's (2004). Diagnostic Surgical Pathology [64].

Một số dấu ấn miễn dịch liên quan đến tiên lượng

Mặc dù chưa thực sự được áp dụng rộng rãi trong u NBTK nhưng một số dấu ấn được sử dụng bao gồm CD44, MYCN, CMYC.

CD44 là một glycoprotein kết dính màng tế bào liên quan đến sự phát triển, di căn của một số loại ung thư [73]. Các trường hợp U NBTK nhuộm CD44 (-) thường ở giai đoạn cao, di căn. Trong khi đó CD44 (+) thường biểu hiện UNBTK có tiên lượng thuận lợi.

CMYC (C-myc) và MYCN là 2 phân tử thuộc họ MYC protein. U NBTK nhuộm CMYC (+), MYCN (-) thường có tiên lượng thuận lợi, kèm theo phân tích gen không có khuếch đại gen *MYCN*. Nhuộm MYCN (+) tương ứng với U NBTK nhóm không thuận lợi, thường hay có giai đoạn cao và có khuếch đại gen *MYCN* [74]. Trong nghiên cứu của Hyiama trên 44 bệnh nhân: 9 bệnh nhân có khuếch đại *MYCN* thì protein MYCN (+); nhưng 18 bệnh nhân nhuộm MYCN (+) thì chỉ có 8 trường hợp (42%) có khuếch đại gen *MYCN*. Tác giả kết luận: Protein MYCN là một yếu tố có vai trò tiên lượng, tuy nhiên bằng chứng xác định có khuếch đại gen *MYCN* có ý nghĩa hơn so với nhuộm HMMD có MYCN (+) [74].



Hình 1.3: Biểu hiện của u NBTK khi nhuộm hóa mô miễn dịch với MYCN (A) và CMYC (B). (+): dương tính mạnh; (±): dương tính nhẹ; (-): âm tính. Trích dẫn: LL Wang, et al (2015). *British journal of cancer* [75].

Hóa mô miễn dịch trong xác định di căn tủy xương và tồn dư u

Sự đánh giá xâm nhập của tế bào u vào tủy xương có vai trò quan trọng cho phân chia giai đoạn, định hướng điều trị và theo dõi tiến triển u trong suốt quá trình điều trị. Theo INSS, phiên đồ mô học máu tủy xương (Bone marrow - BM) truyền thống vẫn là phương pháp được chấp nhận và đang được sử dụng ở nhiều nước để đánh giá thâm nhiễm NBTK [76],[77].

Trong trường hợp nếu số lượng tế bào u thấp hơn 0,1% thì khó có thể xác định được bằng phương pháp xác định thông thường [78]. Để giải quyết vấn đề này, hội NBTK tủy xương (Neuroblastoma Bone Marrow Committee – NBMC) đã cho ra đời tài liệu xác định tồn dư tối thiểu u NBTK ở tủy xương (Minimal residual disease – MRD) trên các bệnh nhân u NBTK [76]. INRG cũng đạt được đồng thuận trong việc đưa ra tiêu chuẩn và phương pháp đánh giá tồn dư (Minimal disease - MD) u NBTK ở tủy xương, máu ngoại vi (peripheral blood - PB) và ở mẫu thu hoạch tế bào gốc trong máu ngoại vi bằng kỹ thuật miễn dịch tế bào và RT-PCR [79]. Qua so sánh, GD2 (disialo ganglioside) được cho là dấu ấn nhuộm ổn định và phù hợp, được chấp nhận sử dụng để đánh giá MD và MRD tại tủy xương với [80]. Mặc dù vậy kết quả theo dõi trên lâm sàng không có nhiều khác biệt so với xác định tồn dư theo phương pháp truyền thống [79].

1.8. Phân loại giai đoạn u NBTK (Staging)

Mốc quan trọng trong phân loại giai đoạn u NBTK là Hệ thống phân loại giai đoạn u NBTK quốc tế (International Neuroblastoma Staging System: INSS) ra đời sau khi có sự đồng thuận vào năm 1988, sửa đổi vào năm 1993 [81],[82]. Phân loại gồm các giai đoạn: 1, 2A, 2B, 3, 4, 4S (Bảng 1.4). Trong đó giai đoạn 4S là giai đoạn đặc biệt. Phân loại này dựa vào đánh giá u nguyên phát và đánh giá hạch vùng hoặc hạch xa qua phẫu thuật.

Bảng 1.4: Phân loại giai đoạn u NBTK quốc tế 1993 (INSS)

Giai đoạn 1	U khu trú cắt bỏ hoàn toàn trên đại thể, có hoặc không còn sót u vi thể, hạch vùng cùng bên âm tính, hạch dính vào u đã được cắt cùng khối u có thể dương tính.
Giai đoạn 2A	U khu trú cắt bỏ không hoàn toàn trên đại thể, hạch vùng cùng bên không dính vào u âm tính.
Giai đoạn 2B	U khu trú cắt bỏ hoàn toàn hoặc không hoàn toàn, hạch cùng bên không dính vào u dương tính, hạch bên đối diện âm tính.
Giai đoạn 3	U không thể cắt bỏ phát triển qua đường giữa, có hoặc không di căn hạch vùng; hoặc u một bên di căn hạch bên đối diện; hoặc u ở giữa phát triển ra 2 bên theo hình thức xâm lấn không thể cắt bỏ hoặc xâm nhập hạch vùng.
Giai đoạn 4	U tiên phát bất kỳ kèm theo di căn hạch xa, xương, tủy xương, gan, da hoặc tổ chức khác (trừ các trường hợp 4S)
Giai đoạn 4S	Trẻ dưới 1 tuổi. U tiên phát khu trú (giai đoạn 1, 2A, 2B) kèm theo di căn da, gan, hoặc tủy xương.

Trích dẫn: Brodeur G.M et al (1993). *J Clin Oncol* 11: 1466-77 [82]

Tuy nhiên, do khoa học kỹ thuật ngày càng có nhiều tiến bộ, trong điều trị u đặc trẻ em nói chung và u NBTK nói riêng không nhất thiết phải cố gắng phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ khối u và lấy hạch nhiều nơi để xác định di căn. Tiếp cận chẩn đoán u qua sinh thiết kim dưới hướng dẫn siêu âm và kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh đã đem lại rất nhiều thuận lợi, hơn nữa sinh học phân tử phát triển kết hợp với phân loại MBH u giúp cho việc phân loại nguy cơ (risk) đối với từng trường hợp bệnh khả thi hơn. Hệ thống phân loại giai đoạn u NBTK quốc tế theo nhóm nguy cơ (International Neuroblastoma Risk Group Staging System - INRGSS) công bố vào năm 2009 - gọi chung là Hệ thống phân loại giai đoạn u NBTK quốc tế 2009 - đã đáp ứng được yêu cầu phân loại giai đoạn trong thời kỳ mới [83]. Đây là hệ thống phân loại giai đoạn

trước phẫu thuật. Phạm vi và mức độ phát triển bệnh được xác định bằng sự xuất hiện hay không xuất hiện của các yếu tố nguy cơ chẩn đoán hình ảnh (Image-defined risk factors - IDRFs) và/hoặc hình ảnh di căn tại thời điểm chẩn đoán trước khi có can thiệp phẫu thuật hay điều trị.

INRSS chia u NBTK thành các giai đoạn L1, L2, M, Ms (Bảng 1.4), phối hợp với MBH, các yếu tố sinh học phân tử, mỗi bệnh nhân sẽ xác định được nguy cơ bệnh (Risk group) có vai trò định hướng tiên lượng và tiếp cận phác đồ điều trị phù hợp [14]. Giá trị tiên lượng theo INRGSS thực sự có ý nghĩa thấy được dựa trên cơ sở nghiên cứu sống còn, giai đoạn L1, tỷ lệ sống 5 năm tự do không bệnh (EFS) là 90%, tỷ lệ sống toàn bộ (OS) là 98%; giai đoạn L2, EFS và OS lần lượt là 79% và 89% [83].

Bảng 1.5: Phân loại giai đoạn U NBTK quốc tế 2009 (INRGSS)

Giai đoạn	Mô tả
L1	U khu trú không liên quan đến cơ quan sinh tồn xác định trong danh sách IDRFs và khu trú ở một khoang cơ thể.
L2	U tại một vùng cơ thể với sự có mặt của 1 hoặc hơn số lượng yếu tố nguy cơ IDRFs*.
M	Di căn xa (không bao gồm MS)
MS	Trẻ dưới 18 tháng, u di căn đến da, gan và/ hoặc tủy xương. Tế bào u < 10% tế bào tủy.

Trích dẫn: Monclair T, et al (2009). J Clin Oncol [83].

***IDRFs [83] bao gồm:**

U nhiều khoang cơ thể

- *U cùng phát triển ra 2 khoang cơ thể: cổ- ngực; ngực- bụng; bụng- hố chậu.*

Vùng cổ

- *U bao quanh động mạch cảnh và/hoặc động mạch đốt sống và/hoặc tĩnh mạch cảnh trong*

- *U phát triển vào nền sọ*
- *Chèn ép chít hẹp khí quản*

Vùng cổ-ngực

- *Bao bọc đám rối thần kinh cánh tay*
- *Bao bọc động tĩnh mạch dưới đòn và/hoặc động mạch đốt sống và /hoặc động mạch cảnh*
- *Chèn ép chít hẹp khí quản*

Vùng ngực

- *U bao quanh động mạch chủ và/hoặc các nhánh chính của động mạch chủ*
- *U chèn ép chít hẹp khí quản và/hoặc phế quản gốc*
- *U trung thất vị trí thấp, thâm nhiễm vùng cột sống – bờ sườn giữa các đốt sống ngực 9 – 12*

Vùng ngực-bụng

- *U bao quanh động tĩnh mạch chủ*

Vùng bụng/tiểu khung

- *Thâm nhiễm khoảng cửa của gan và/hoặc dây chằng gan – tá tràng.*
- *U bao quanh các nhánh động mạch mạc treo tràng trên tại vị trí phân nhánh*
- *U bao quanh nguyên ủy và trục động mạch thân tạng và/hoặc động mạch mạc treo tràng trên.*
- *U thâm nhiễm các thành phần vùng rốn thận một bên hoặc cả hai bên*
- *U bao quanh động tĩnh mạch chủ; U bao quanh động tĩnh mạch chậu.*
- *U hố chậu vượt qua khuyết mề hông.*

U phát triển vào tủy sống mọi vị trí với điều kiện:

- *Trên 1/3 ống tủy sống bị thâm nhiễm và/hoặc khoang màng cứng bị xóa và hoặc tín hiệu hình ảnh tủy sống bất thường.*

U thâm nhiễm ra các tạng/ cơ quan lân cận

- *Màng ngoài tim, cơ hoành, thận, gan, khối tá-tụy, mạc treo.*

Tùy theo điều kiện chẩn đoán và điều trị của mỗi nơi trên thế giới mà các trung tâm có thể áp dụng phân loại giai đoạn u NBTK quốc tế 1993 hay 2009. Tại Việt Nam hiện đang sử dụng cả hai hệ thống và có xu hướng chuyển đổi áp dụng hoàn toàn Phân loại giai đoạn u NBTK quốc tế 2009 (Bảng 1.4).

1.9. Yếu tố tiên lượng trong u NBTK

Giai đoạn bệnh và **tuổi** là 2 yếu tố có giá trị tiên lượng độc lập trong u NBTK được đề cập đến đầu tiên trong nhiều tài liệu [84],[3],[12]. Nhóm nghiên cứu yếu tố nguy cơ u NBTK quốc tế (International Neuroblastoma Risk Group: INRG) dựa trên 8.800 ca bệnh đã phân tích và đánh giá các yếu tố nguy cơ trong đó nhấn mạnh đến vai trò của tuổi, giai đoạn, khuếch đại gen *MYCN* [14], trong đó tuổi là một trong các yếu tố có giá trị tiên lượng rất mạnh. Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng trẻ nhỏ dưới 1,5 tuổi, dù ở giai đoạn cao, kết quả điều trị vẫn tốt hơn các trẻ trên 1,5 tuổi.

Độ mô học theo INRG là yếu tố có giá trị tiên lượng mạnh nhất. Theo Shimada, u NBTK được phân loại thành nhiều típ mô học [26]. U NBTK nghèo MDS và u hạch NBTK thể nốt được đánh giá chỉ số nhân chia nhân tan MKI (Mitosis karyorrhexis index) dựa vào đếm số lượng nhân chia và nhân tan trong tổng số 5000 tế bào. MKI thấp, trung bình, cao tương ứng với số lượng nhân chia nhân tan dưới <2%; 2%-4%; >4%. U NBTK sẽ được xếp vào nhóm thuận lợi hay không thuận lợi căn cứ vào độ mô học, tuổi và MKI.

Joshi đề xuất tiên lượng dựa vào tỷ lệ nhân chia và canxi hoá [85]. Độ I: tỷ lệ nhân chia thấp (dưới 100 nhân chia trên 10 vi trường lớn) và có canxi hoá. Độ II: tỷ lệ nhân chia thấp hoặc có canxi hoá. Độ III: Tỷ lệ nhân chia không thấp và không có canxi hoá. Tỷ lệ sống 5 năm của bệnh nhân u NBTK độ I, II, III tương ứng là 89%, 77%, 33%.

INPC đã kết hợp phân loại mô học với tuổi và MKI lập ra bảng yếu tố tiên lượng MBH hiện đang áp dụng rộng rãi trên thế giới (Bảng 1.6):

Bảng 1.6: Tiên lượng MBH theo INPC

Độ mô học	MKI	Tuổi (năm)		
		< 1,5	1,5-5	> 5
Không biệt hoá	Thấp	-	-	-
	Trung bình	-	-	-
	Cao	-	-	-
Ít biệt hoá	Thấp	+	-	-
	Trung bình	+	-	-
	Cao	-	-	-
Đang biệt hoá	Thấp	+	+	-
	Trung bình	+	-	-
	Cao	-	-	-

Chú giải: +, tốt (mô học thuận lợi); -, xấu (mô học không thuận lợi)

Trích dẫn Sternberg's. Diagnostic Surgical Pathology. Lippincott Williams & Wilkins. P. 664 [64].

Theo INPC, u NBTK nghèo MĐS được xếp vào 2 nhóm tiên lượng là thuận lợi (Favorable histology: FH) và không thuận lợi (Unfavorable histology: UH). U hạch TK và u hạch NBTK thể hỗn hợp có tiên lượng tốt, mô học thuận lợi, tỷ lệ sống 5 năm là 100%. U hạch NBTK thể nốt theo phân loại sửa đổi 2003 cũng được chia làm 2 nhóm FH và UH [7] (Bảng 1.6). Các nhóm FH và UH có tỷ lệ sống 5 năm tương ứng là 97,8% và 35,6% [68].

Như vậy trên cơ sở của nhiều nghiên cứu cơ bản, đặc biệt là các nghiên cứu của INPC, INRG, INRGSS [68],[83],[14],[11], tổng hợp lại các yếu tố tiên lượng trong u NBTK bao gồm: **1/ Nhóm yếu tố tiên lượng cơ bản** tham gia vào phân loại nguy cơ gồm: Yếu tố tuổi,тип mô học, giai đoạn, tiên lượng MBH, gen *MYCN*...; **2/ Các yếu tố khác:** Chảy máu hoại tử, canxi hóa, vị trí

u,... Các yếu tố này hiện nay vẫn tiếp tục được nghiên cứu để có được kết quả điều trị ngày càng tốt hơn cho các bệnh nhân u NBTK.

1.10. Phân nhóm nguy cơ quốc tế và nguyên tắc điều trị u NBTK

Năm 2009, các nhà ung thư học cũng đã thống nhất phân loại nguy cơ u NBTK quốc tế làm cơ sở cho điều trị bệnh (Bảng 1.7) [14].

Bảng 1.7: Bảng phân loại nguy cơ u NBTK quốc tế (INRG)

Giai đoạn	Tháng tuổi	Típ MBH	Độ biệt hóa u	MYCN	Biến đổi 11q	Bộ NST	Nhóm nguy cơ
L1/ L2		U hạch TK đang trưởng thành; U hạch NBTK, hỗn hợp					A Rất thấp
L1		Mọi típ, trừ u hạch TK đang trưởng thành hoặc u hạch NBTK hỗn hợp		(-)	Không		B Rất thấp
					Có		K Cao
L2	< 18	Mọi típ, trừ u hạch TK đang trưởng thành hoặc u hạch NBTK, hỗn hợp		(-)	Không		D Thấp
					Có		G Trung bình
	≥ 18	U hạch NBTK, nốt; UNBTK nghèo MDS	Đang BH	(-)	Không		E Thấp
			Ít BH hoặc không BH	(-)	Có		H Trung bình
			(+)			N Cao	
M	< 18			(-)		Đa bội	F Thấp
	< 12			(-)		Lưỡng bội	I Trung bình
	12 - 18			(-)		Lưỡng bội	J Trung bình
	< 18			(+)			O Cao
	≥ 18						P Cao
MS	< 18			(-)	Không		C Rất thấp
					Có		Q Cao
					(+)		R Cao

Trong bảng phân loại, u NBTK được phân loại vào 4 nhóm nguy cơ: Rất thấp, thấp, trung bình, cao. Trên cơ sở phân loại này, một số nơi có thể có biến đổi trong áp dụng điều trị. Theo Nhóm nghiên cứu ung thư của Mỹ COG: Nhóm nguy cơ thấp, theo dõi đơn thuần hoặc cắt u; Nhóm nguy cơ trung bình: hóa trị liệu kèm theo phẫu thuật, OS 3 năm khoảng 96% [86]; Nhóm nguy cơ cao: Điều trị bao gồm hóa chất, phẫu thuật, xạ trị, ghép tế bào gốc, điều trị miễn dịch, liệu pháp khác. Tỷ lệ sống thấp dưới 50%.

Hiệp hội nghiên cứu ung thư Châu Âu SIOPEN (International Society of Paediatric Oncology European) cũng dựa trên phân nhóm nguy cơ u NBTK quốc tế nhưng có một số thay đổi, được nhiều nước áp dụng trong đó có Việt Nam. Bệnh nhân nguy cơ cao gồm các bệnh nhân giai đoạn 2, 3, 4, 4S có khuếch đại *MYCN*; hoặc giai đoạn 4, tuổi > 12 tháng, không khuếch đại *MYCN* [87], sẽ được sử dụng phác đồ Rapid COJEC (hóa chất, phẫu thuật, ghép tế bào gốc, xạ trị, kháng thể kháng GD2 ch14.18 với Interleukin-2/yếu tố thu hút dòng bạch cầu hạt-đại thực bào và Isotretinoin). Bệnh nhân nguy cơ không cao (nguy cơ rất thấp, thấp và trung bình) gồm các bệnh nhân sau khi đã loại trừ nguy cơ cao. BN nguy cơ rất thấp phẫu thuật, theo dõi đơn thuần. BN nguy cơ thấp, theo tiêu chuẩn được xếp vào các nhóm 1 đến nhóm 6, điều trị hóa chất đơn thuần hoặc phối hợp hóa chất, phẫu thuật [88]. Riêng các BN nhóm 4 (giai đoạn MS, dưới 12 tháng, *MYCN* (-), không có biến đổi cấu trúc NST và dấu hiệu đe dọa tính mạng) sẽ theo dõi đơn thuần. BN nguy cơ trung bình được xếp vào nhóm 7 đến nhóm 10, sẽ điều trị hóa chất và/hoặc phẫu thuật; Bệnh nhân nhóm 8 được điều trị hóa chất và/hoặc phẫu thuật, kèm theo xạ trị, 13-cis-RA (Retinoic acid). Bệnh nhân nhóm 9 điều trị hóa chất, xạ trị, 13-cis-RA [88].

Hiện nay tại Việt Nam, chỉ một số ít trung tâm có khả năng điều trị u NBTK nguy cơ cao trong đó có Bệnh viện Nhi trung ương, tuy nhiên số bệnh nhân có thể điều trị đủ phác đồ là rất thấp, nhiều bệnh nhân không có khả năng điều trị hoặc điều trị giảm nhẹ vì tình trạng quá nặng [4].

1.11. Cập nhật các Nghiên cứu về u NBTK quốc tế và trong nước

Nghiên cứu Phân loại u NBTK

Phân loại MBH u NBTK 2009 [5] sau khi sửa đổi năm 2013 [68] hiện vẫn đang sử dụng trên thế giới. Bên cạnh đó, bảng tiên lượng MBH từ 2013 [68] và phân nhóm nguy cơ quốc tế [14] cho đến nay không có thay đổi. Tuy

nhân phân loại giai đoạn u NBTK quốc tế INSS 1993 [82] đang có sự chuyển đổi dần sang phân loại giai đoạn u NBTK quốc tế 2009 [83] dựa trên yếu tố nguy cơ chẩn đoán hình ảnh IDRFs.

Tại Việt Nam, Phân loại mô bệnh học u NBTK quốc tế được áp dụng tại Bệnh viện Nhi trung ương vào khoảng thời gian từ 2006 [3],[89]. Tuy nhiên các nghiên cứu chưa mang tính hệ thống, sau đó phân loại MBH u NBTK quốc tế mặc dù được sử dụng tại một số trung tâm, nhưng chưa có sự thống nhất, số lượng nghiên cứu liên quan đến phân loại bệnh chưa nhiều.

Nghiên cứu điều trị u NBTK

Nghiên cứu điều trị u NBTK có nhiều tiến bộ theo thời gian. Các nhóm nghiên cứu lớn bao gồm: Nhóm nghiên cứu ung thư trẻ em của Mỹ (COG), Châu Âu (SIOPEN), Đức (GPOH), Nhật (JANB)...[14]. Nhìn chung các nghiên cứu đi vào mục tiêu tăng thời gian sống, giảm liều hóa chất cho u NBTK nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình [90]. Với các tiên bộ trong điều trị, tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm của bệnh nhân u NBTK có thể tới 85% [14]. Theo báo cáo của Valeria [91], đối với u NBTK nguy cơ cao, nhìn chung điều trị đều dựa trên các pha cơ bản gồm: Pha cảm ứng (Hóa chất, thu hoạch tế bào gốc, phẫu thuật u nguyên phát); Pha củng cố (Hóa chất liều cao, ghép tủy tự thân, xạ trị); Pha duy trì (Liệu pháp miễn dịch, cis-Retinoic Acid). Kết quả điều trị u NBTK nguy cơ cao gần đây cũng rất khả quan với tỷ lệ EFS 5 năm là 40% và OS 5 năm là 50% - 51% [90].

Trong nước, nghiên cứu của Phùng Tuyết Lan báo cáo vào năm 2007, theo dõi điều trị 60 bệnh nhân, tỷ lệ sống toàn bộ 3 năm với nguy cơ thấp, trung bình và cao tương ứng là 74%; 61,2% và 7,02% [3]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Nga và cộng sự năm 2017 trên 54 bệnh nhân u NBTK nguy cơ không cao, OS 2 năm các trường hợp nguy cơ rất thấp, thấp, trung bình có tỷ lệ khá cao lần lượt là 92,9%; 96,8%; 53,3% [92]. Theo Tô Thùy Nhi và cộng

sự năm 2018, 63 bệnh nhân được phân tích MYCN có tỷ lệ khuếch đại gen là 10%, OS 4 năm của toàn bộ BN nguy cơ cao và không cao là 43% [93].

Các nghiên cứu phân tích biến đổi sinh học phân tử u NBTK

Nhiều nghiên cứu về biến đổi sinh học u NBTK, trong đó các phân tích biến đổi gen có ý nghĩa tiên lượng và tham gia phân loại nguy cơ đã được công nhận và áp dụng trong phân loại nguy cơ u NBTK quốc tế, đặc biệt là biến đổi khuếch đại gen *MYCN*, mất đoạn 1p, 11q, thêm đoạn 17q và NST đa bội [14],[94]. Lastowska và cộng chia các biến đổi di truyền thành 3 nhóm có ý nghĩa tiên lượng bao gồm: Nhóm 1, bộ NST gần tam bội, không có biến đổi cấu trúc, u khu trú, tiên lượng thuận lợi; Nhóm 2, bộ NST gần lưỡng bội, mất đoạn 11q, thường kèm theo mất đoạn 3p, u giai đoạn cao, trẻ lớn, hay tái phát; Nhóm 3, bộ NST gần lưỡng bội, có khuếch đại gen *MYCN* và mất đoạn 1p, u giai đoạn cao, tiên lượng tái phát cao [95]. Các biến đổi di truyền khác tiếp tục được nghiên cứu bao gồm các phát hiện liên quan đến cơ chế xuất hiện bệnh và các biến đổi gen định hướng cho điều trị đích như *ALK*, *ATRX*, *MYCN*, *NRAS*, *GD2*, *PHOX2B*, *MARD*...[90],[94],[96]. Từ các khám phá này, các thuốc điều trị đích ra đời và được áp dụng có hiệu quả như lorlatinib, crizotinib, alisertib, anti GD2 antibody, dinutuximab beta, và cả vắc-xin gangliosides (GD2, GD3) [90],[96].

Trong nước, nghiên cứu của Vũ Đình Quang tại bệnh viện Nhi trung năm 2016, phát hiện khuếch đại gen *MYCN* có tỷ lệ cao ở BN trên 18 tháng [97], tỷ lệ khuếch đại gen *MYCN* chung là 21%, bên cạnh đó là một số kết quả bước đầu trong phân tích biến đổi về số lượng và cấu trúc NST [98], [99]. Một số nghiên cứu khác cũng đã cho thấy vai trò đặc biệt quan trọng của gen *MYCN* trong phân loại và điều trị u NBTK như nghiên cứu của Nguyễn Thị Nga năm 2017 [92], Nguyễn Minh Trang năm 2019 [4] và Tô Thùy Nhi năm 2018 với tỷ lệ khuếch đại gen *MYCN* tương đương 10% [93].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng

- Tất cả những bệnh nhân được sinh thiết mở hoặc sinh thiết kim, chẩn đoán u NBTK tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 1/2008 – 12/2015.

2.1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng

Lựa chọn đối tượng nghiên cứu đặc điểm hình thái:

- Bệnh nhân ≤ 16 tuổi, sinh thiết u tại Bệnh viện Nhi trung ương có chẩn đoán MBH là u NBTK.
- Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định:
 - Các trường hợp u không biệt hóa: chẩn đoán xác định dựa vào phân tích mô bệnh học và xét nghiệm hóa mô miễn dịch, tế bào u dương tính với 2 dấu ấn Synaptophysin và Chromogranin/hoặc CD56. Các dấu ấn miễn dịch được làm đồng thời bao gồm: CD99, LCA, WT1, Desmin, Myogenin, INI1, EMA, để loại trừ các u tế bào tròn nhỏ khác.
 - Các trường hợp còn lại: chẩn đoán xác định dựa vào mô bệnh học.
- Hồ sơ đầy đủ thông tin chi tiết về hành chính, kết quả chẩn đoán hình ảnh, biên bản phẫu thuật, chẩn đoán mô bệnh học.
- Nghiên cứu hồi cứu: còn tiêu bản và khối nén chứa mẫu bệnh phẩm.

Lựa chọn đối tượng nghiên cứu gen *MYCN* và giai đoạn bệnh

- Trong số các bệnh nhân nghiên cứu đặc điểm hình thái: Chọn tất cả các trường hợp có kết quả phân tích gen *MYCN*.

Lựa chọn đối tượng nghiên cứu các yếu tố tiên lượng bệnh

- Chọn tất cả các bệnh nhân nguy cơ không cao: Trong các bệnh nhân có kết quả phân tích gen *MYCN*, phân loại nguy cơ và loại trừ các trường hợp nguy cơ cao, còn lại là các bệnh nhân nguy cơ không cao.

- Bệnh nhân phải tuân thủ đúng phác đồ điều trị tại bệnh viện Nhi trung ương, được theo dõi định kỳ sau khi kết thúc điều trị.

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ

Nhóm nghiên cứu đặc điểm hình thái:

- Các trường hợp không có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán như trên.
- Các trường hợp chỉ xác định được vị trí di căn mà không xác định được u tiên phát.
- Các trường hợp u tái phát nhưng sinh thiết u tiên phát ngoài thời gian nghiên cứu của đề tài.

Nhóm nghiên cứu yếu tố tiên lượng bệnh

- Loại trừ các bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao: BN giai đoạn 2, 3, 4, 4S có khuếch đại *MYCN*; hoặc giai đoạn 4, tuổi > 12 tháng, không khuếch đại *MYCN*.
- Các trường hợp không tuân thủ phác đồ điều trị làm cho việc đánh giá thời gian sống sai lệch.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu: hồi cứu và tiền cứu, mô tả cắt ngang, theo dõi dọc.
- Lập phiếu nghiên cứu thống nhất cho mỗi bệnh nhân để thu thập số liệu.

2.2.2. Chọn mẫu

Tất cả các bệnh nhân phù hợp tiêu chuẩn lựa chọn (mục 2.1.2.) đều được chọn vào nhóm nghiên cứu.

2.2.3. Cỡ mẫu

- **Nghiên cứu đặc điểm hình thái u NBTK:**
 - Cỡ mẫu được tính theo công thức:

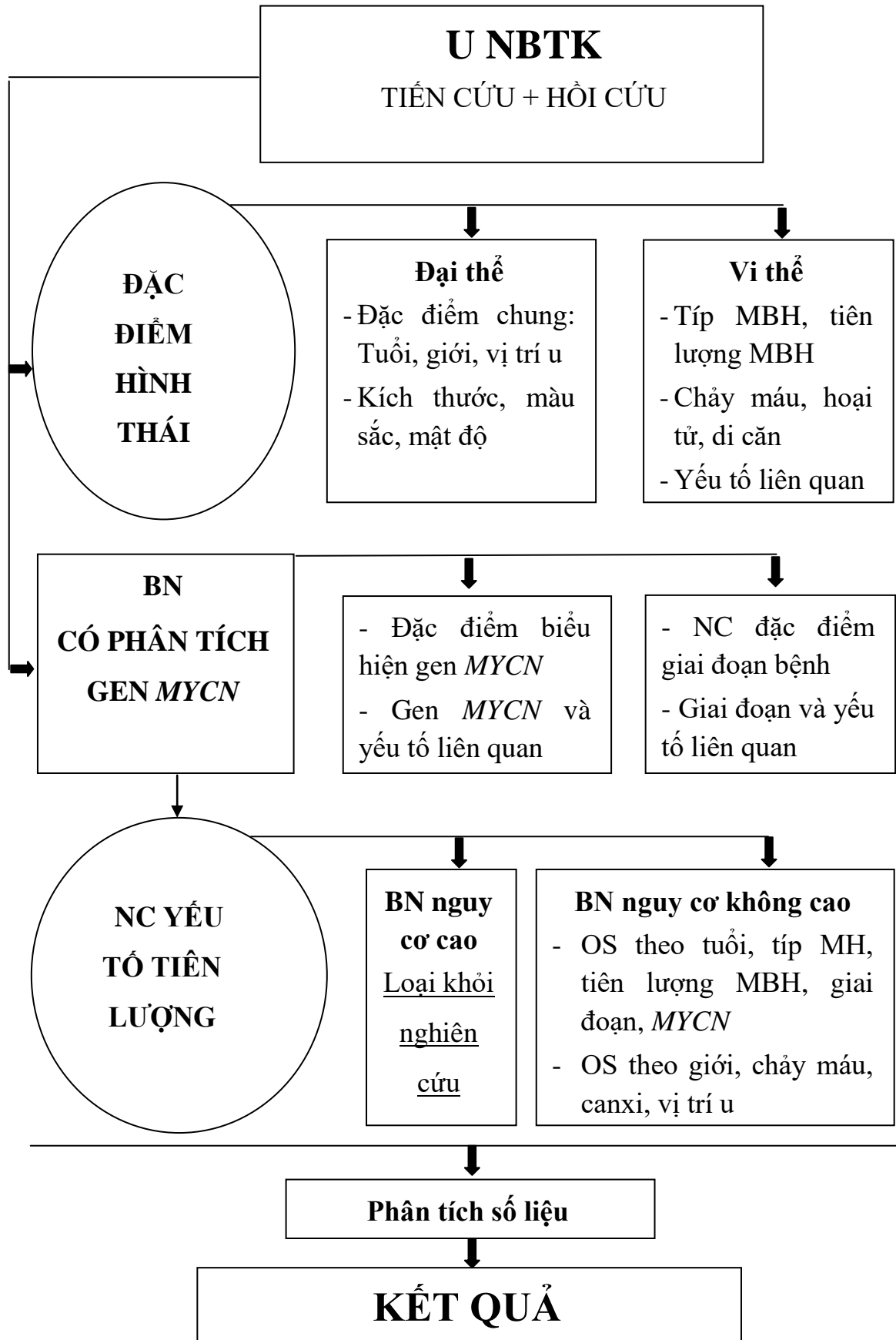
$$N = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \cdot p \cdot (1-p)}{d^2}$$

$$N = 111$$

Trong đó:

- N : Cỡ mẫu mỗi nhóm
- P : Tỷ lệ mắc bệnh của nhóm tương tự theo nghiên cứu trước. (Theo nghiên cứu trước [89]: $p = 0,078$ (7,8%))
- d : Độ sai lệch cho phép. Với độ tin cậy 95%, $d = 0.05$
- $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$: Giá trị tới hạn của phân bố chuẩn ứng với giá trị α ($\alpha = 0,05$)
- Mẫu thu thập từ 1/2008 – 12/2015: Tổng số 345 trường hợp.
- **Nghiên cứu gen MYCN, giai đoạn bệnh.**
 - Cỡ mẫu chọn theo phương thức thuận tiện, thu thập tất cả các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đặc điểm hình thái có phân tích gen MYCN (Phân tích gen MYCN áp dụng từ năm 2010 chủ yếu được thực hiện trên bệnh phẩm tươi, các mẫu phân tích không có tế bào u bị loại bỏ). Các BN này cũng đồng thời được đánh giá, ghi nhận giai đoạn bệnh phục vụ phân tích và đánh giá tiên lượng.
 - Tổng số 194 trường hợp
- **Nghiên cứu yếu tố tiên lượng**
 - Trong số 194 trường hợp có phân tích gen MYCN, loại các BN nguy cơ cao theo tiêu chuẩn loại trừ mục 2.1.3 (BN giai đoạn 2, 3, 4, 4S có khuếch đại MYCN; hoặc giai đoạn 4, tuổi > 12 tháng, không khuếch đại MYCN), còn lại là BN nguy cơ không cao.
 - Tổng số: 128 BN nguy cơ không cao được đưa vào nghiên cứu.

2.2.4. Sơ đồ nghiên cứu



2.2.5. Các phương pháp, kỹ thuật nghiên cứu

2.2.5.1. Thu thập thông tin bệnh, đặc điểm đại thể, vi thể

Nhóm hồi cứu

Nghiên cứu từ tháng 1/2008 – 6/2013: 220 trường hợp

- Thông tin về hành chính, lâm sàng, kết quả phân tích gen *MYCN*, đặc điểm đại thể được đánh giá qua hồ sơ bệnh án và phiếu kết quả sinh thiết tại Bệnh viện Nhi trung ương.

- Đặc điểm tổn thương vi thể được đánh giá qua thu thập và phân tích tiêu bản, khối nén chứa bệnh phẩm. Cắt nhuộm lại, nhuộm đặc biệt hoặc nhuộm hoá mô miễn dịch theo tiêu chuẩn nhuộm HMMD, mục 2.1.2 .

Nhóm tiền cứu

Nghiên cứu từ tháng 7/2013 – tháng 12/2015: 125 trường hợp

- Khai thác thông tin

- Ghi nhận thông tin về hành chính gồm họ tên, tuổi, giới, đặc điểm biểu hiện bệnh qua bệnh án và qua tiếp xúc trực tiếp với bệnh nhân.

- Xác định vị trí u qua bệnh án, chẩn đoán hình ảnh và biên bản phẫu thuật.

- Đại thể

- Các trường hợp cắt hết u: Đo và ghi nhận kích thước bệnh phẩm, xác định kích thước lớn nhất, đơn vị cm.

- Những trường hợp sinh thiết một phần u và sinh thiết kim: xác định kích thước lớn nhất dựa vào CT/MRI. Ghi nhận màu sắc u: Sẫm màu, sáng màu, hỗn hợp.

- Có ổ chảy máu hoại tử hay không, ổ chảy máu lan toả hay thành nốt.

- Có ổ canxi hoá hay không (đối chiếu với vi thể).

- Vi thể

- Mẫu bệnh phẩm được lấy ở vùng vỏ, trung tâm u các vị trí nhiều tổn thương. Phần u còn lại được lưu giữ trong formol trung tính 10% để phòng khi cần lấy mẫu thêm. Mẫu sinh thiết mở và mẫu sinh thiết kim lấy toàn bộ.

- Mảnh sinh thiết được cố định trong dung dịch formol trung tính 10%, chuyển đúc và nhuộm H-E theo quy trình thường quy, đọc dưới kính hiển vi quang học có độ phóng đại từ 40 - 400 lần.

- Những trường hợp u không biệt hóa được nhuộm HMMD theo tiêu chuẩn mục 2.1.2, để chẩn đoán xác định. HMMD sử dụng phương pháp chuỗi polyme (Polymeric method, Envision systems), kháng thể của hãng Dako – Đan Mạch, đánh giá kết quả trên KHV quang học.

2.2.5.2. Phân típ mô bệnh học

Áp dụng phân loại của INPC [68].

Bảng 2.1. Phân loại u NBTK theo INPC (1999-2003)

- U NBTK (nghèo mô đệm schwann)

Không biệt hoá

Ít biệt hoá

Đang biệt hoá

- U hạch NBTK thể nốt (bao gồm giàu mô đệm schwann/nổi bật mô đệm schwann và nghèo mô đệm schwann)

- U hạch NBTK thể hỗn hợp (giàu mô đệm schwann)

- U hạch thần kinh (mô đệm schwann nổi bật)

Đang trưởng thành

Trưởng thành

2.2.5.3. Phân loại giai đoạn bệnh

Áp dụng phân loại giai đoạn u NBTK quốc tế INSS 1993 (Bảng 1.4) [82] để so sánh phân loại giai đoạn và tổng hợp loại trừ u nguy cơ cao.

Áp dụng phân loại giai đoạn u NBTK quốc tế INRGSS 2009 [83] để so sánh phân loại giai đoạn và phân tích yếu tố tiên lượng (Bảng 2.2).

Bảng 2.2: Phân loại giai đoạn u NBTK quốc tế INRGSS 2009

Giai đoạn	Mô tả
L1	U khu trú không liên quan đến cơ quan sinh tồn xác định trong danh sách IDRFs và khu trú ở một khoang cơ thể.
L2	U tại một vùng cơ thể với sự có mặt của 1 hoặc hơn số lượng yếu tố nguy cơ IDRFs*.
M	Di căn xa (không bao gồm MS)
MS	Trẻ dưới 18 tháng, u di căn đến da, gan và/ hoặc tủy xương, tế bào u < 10% tế bào tủy.

2.2.5.4. Đánh giá di căn

- Di căn xương: CT, MRI có tổn thương và sinh thiết xương (+); hoặc khi có xạ hình xương (+) và/hoặc sinh thiết xương (+)
- Di căn tủy xương: Tủy đồ (+), đánh giá % tế bào u
- Di căn các tạng: CT, MRI và/hoặc sinh thiết (+)
- Di căn mô mềm, hạch, vị trí khác: U NBTK tiên phát + sinh thiết hoặc xét nghiệm tế bào học vị trí di căn (+).

2.2.5.5. Nghiên cứu biểu hiện gen MYCN

- *MYCN* là gen nằm trên nhiễm sắc thể (NST) số 2 (2p24). Đánh giá có khuếch đại gen *MYCN* bằng kỹ thuật FISH thông qua việc gắn một cặp môi DNA đã được đánh dấu huỳnh quang vào vùng gen *MYCN*.

- Mẫu bệnh phẩm tươi sau sinh thiết hoặc mẫu cắt từ khối nén sau loại nén được tiến hành lai đặc hiệu. Kỹ thuật được thực hiện tại khoa Di truyền và sinh học phân tử, Bệnh viện Nhi trung ương. Lai đặc hiệu bằng đầu dò 2 màu LSI N-MYC (2p24) phổ xanh (Spectrum Green/CEP 2) và phổ da cam (Spectrum Orange - Vysis) để đánh dấu vào 2 vị trí trên NST số 2: màu xanh đánh dấu vào vị trí gen *MYCN* (2p24), màu đỏ da cam đánh dấu vào tâm động NST số 2. Phân tích bằng hệ thống KHV huỳnh quang với phần mềm ISIS. Dựa vào số lượng tín hiệu xanh và đỏ sẽ cho biết số lượng bản sao của gen *MYCN* và số lượng NST số 2.

- Không có khuếch đại gen *MYCN*: mỗi tế bào có 2 tín hiệu xanh. Có khuếch đại gen *MYCN*: số tín hiệu xanh nằm rải rác hoặc tập trung thành cụm lớn, xác định khi số tín hiệu này ≥ 10 .

2.2.5.6. Xác định nguy cơ và phương pháp chọn BN nguy cơ không cao

- Dựa theo tiêu chuẩn nguy cơ của SIOPEN gồm nguy cơ cao và nguy cơ không cao (nguy cơ rất thấp, thấp, trung bình) [87],[88]. Bệnh nhân nguy cơ cao là các bệnh nhân giai đoạn 2, 3, 4, 4S có khuếch đại *MYCN*; hoặc giai đoạn 4, tuổi > 12 tháng, không khuếch đại gen *MYCN* [87]. Bệnh nhân nguy cơ không cao là các bệnh nhân còn lại sau đi đã loại đi nguy cơ cao.

2.2.5.7. Nghiên cứu yếu tố tiên lượng

Theo dõi thời gian sống tính từ khi bắt đầu điều trị, kết thúc theo dõi vào tháng 8/2018. Ghi nhận thời gian sống, chết, mất theo dõi. Phân tích yếu tố tiên lượng theo thời gian sống của BN (mốc theo dõi sống còn là 5 năm) gồm các yếu tố sau:

- **Yếu tố tuổi:** Đánh giá theo nhóm nghiên cứu yếu tố nguy cơ u NBTK quốc tế (INRG-International Neuroblastoma Risk Group) INRG. Mốc xác định ranh giới tuổi là 1,5 tuổi.

- **Độ mô học** (Nghiên cứu thời gian sống theo típ mô học): Gồm u NBTK (nghèo mô đệm schwann), u hạch NBTK thể nốt, u hạch NBTK thể hỗn hợp, u hạch thần kinh.

- **Tiên lượng mô bệnh học**: 2 nhóm tiên lượng gồm thuận lợi và không thuận lợi (Bảng 2.3).

Bảng 2.3: Tiên lượng MBH u NBTK theo phân loại INPC [68]

Độ mô học	MKI	Tuổi (năm)		
		< 1,5	1,5-5	> 5
Không biệt hoá	Thấp	-	-	-
	Trung bình	-	-	-
	Cao	-	-	-
Ít biệt hoá	Thấp	+	-	-
	Trung bình	+	-	-
	Cao	-	-	-
Đang biệt hoá	Thấp	+	+	-
	Trung bình	+	-	-
	Cao	-	-	-

Chú giải: +, tốt (mô học thuận lợi); -, xấu (mô học không thuận lợi)

- **Giai đoạn bệnh**: Nghiên cứu thời gian sống theo phân loại giai đoạn bệnh của INRGSS (Bảng 2.2).

- **Khuếch đại gen MYCN**: Đánh giá thời gian sống theo 2 nhóm trường hợp có khuếch đại và không có khuếch đại gen MYCN.

- **Các yếu tố tiên lượng khác**: Tỷ lệ sống theo giới, canxi hóa, chảy máu hoại tử, vị trí u.

2.3. Nội dung nghiên cứu

2.3.1. Đặc điểm hình thái học

2.3.1.1. Đại thể

- ❖ Đặc điểm tuổi, giới, vị trí u
- ❖ Đặc điểm kích thước, màu sắc

2.3.1.2. Vi thể

- ❖ Phân loại u theo típ mô học
 - Tỷ lệ các típ mô học
 - Liên quan típ mô học và vị trí, màu sắc, chảy máu hoại tử, canxi hóa
- ❖ Đặc điểm u NBTK theo tiên lượng MBH
 - Đặc điểm chung
 - Liên quan tiên lượng MBH và nhóm tuổi, vị trí u, típ MH, chảy máu hoại tử, canxi hóa
- ❖ Đặc điểm hóa mô miễn dịch trong chẩn đoán u NBTK

2.3.1.3. Đặc điểm biểu hiện gen MYCN

- Đặc điểm chung
- Liên quan biểu hiện gen MYCN với nhóm tuổi, típ MH, dưới típ MH, tiên lượng MBH

2.3.1.4. Đặc điểm giai đoạn u NBTK

- Đặc điểm phân loại giai đoạn
- Liên quan giữa giai đoạn và tiên lượng MBH, biểu hiện gen MYCN

2.3.2. Yếu tố tiên lượng và, kết quả theo dõi sống BN nguy cơ không cao

- ❖ Theo tỷ lệ đời sống toàn bộ của BN u NBTK nguy cơ không cao
- ❖ Yếu tố tiên lượng cơ bản
 - Thời gian sống của BN theo nhóm tuổi
 - Thời gian sống của BN theo típ MH, dưới típ MH, tiên lượng MBH
 - Thời gian sống của BN theo giai đoạn
 - Thời gian sống của BN theo biểu hiện gen MYCN

- ❖ Yếu tố tiên lượng khác
 - Thời gian sống của BN theo giới
 - Thời gian sống đặc điểm chảy máu hoại tử, canxi hóa
 - Thời gian sống của BN theo vị trí u
- ❖ Phân tích hồi quy đa biến yếu tố tiên lượng

2.4. Xử lý số liệu

- Xử lý số liệu theo phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm Stata phiên bản 14.0.
- Biến định tính: Tính tỷ lệ phần trăm. Biến định lượng: Tính giá trị lớn nhất, nhỏ nhất, trung bình, trung vị, độ lệch.
- Kiểm định sự khác biệt bằng test Khi-bình phương, hiệu chỉnh bằng Fisher's exact test.
- Theo dõi sống theo Kaplan-Meier, so sánh bằng Log-Rank test. Phân tích hồi quy đa biến bằng phương pháp phân tích hồi qui Cox.
- Kết quả được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$, độ tin cậy 95%.

2.5. Khía cạnh đạo đức của đề tài

- Nghiên cứu nhằm đưa ra phương pháp chẩn đoán phù hợp và áp dụng phân loại tối ưu nhất đối với u NBTK, từ đó gợi ý cho các nhà ung thư chiến lược điều trị đạt kết quả cao nhất cho bệnh nhân.
- Nghiên cứu đã được đánh giá, có sự đồng ý của hội đồng y đức của Bệnh viện. Tư liệu nghiên cứu trong đề tài được Bệnh viện Nhi trung ương chấp thuận và cho phép sử dụng.
- Thông tin cá nhân của bệnh nhân trên hồ sơ bệnh án và phiếu kết quả giải phẫu bệnh được đảm bảo giữ bí mật.
- Kết quả nghiên cứu được công bố rộng rãi làm tài liệu tham khảo và nghiên cứu.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm hình thái học

3.1.1. Đặc điểm đại thể

3.1.1.1. Đặc điểm chung, tuổi, giới, vị trí u

Tổng số trường hợp nghiên cứu:	345
Tuổi vào viện nhỏ nhất:	08 ngày
Tuổi vào viện lớn nhất:	15 tuổi
Tuổi trung vị:	1,8 tuổi

Bảng 3.1. Đặc điểm phân bố u theo giới, tuổi, vị trí

Biến phân tích		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Giới	Nam	195	56,5
	Nữ	150	43,5
Tuổi	< 1,5	157	45,5
	1,5 - 5	134	38,8
	> 5	54	15,7
Vị trí	Cổ	15	4,3
	Ngực	60	17,4
	Bụng	256	74,2
	Tiểu khung	14	4,1

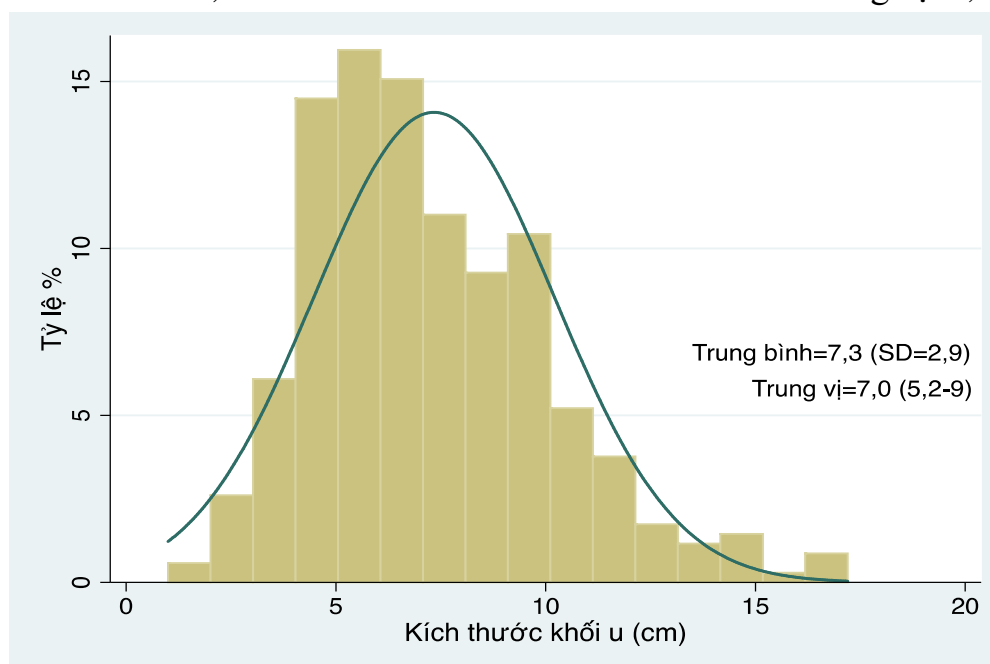
Nhận xét: 1/ Tỷ lệ mắc bệnh ở Nam cao hơn Nữ, Nam/Nữ = 1,3; 2/ Theo nhóm tuổi: tỷ lệ bệnh ở nhóm dưới 1,5 tuổi cao chiếm 45,5%, tới dưới 5 tuổi tỷ lệ mắc bệnh lên đến 84,3%; 3/ Theo vị trí: u vùng bụng có tỷ lệ cao nhất chiếm đến 74,2%, trong đó u thượng thận có 155/345 trường hợp, chiếm 45% u NBTK toàn cơ thể.

3.1.1.2. Đặc điểm kích thước u:

Lớn nhất: 17,2 cm

Nhỏ nhất: 1.0 cm

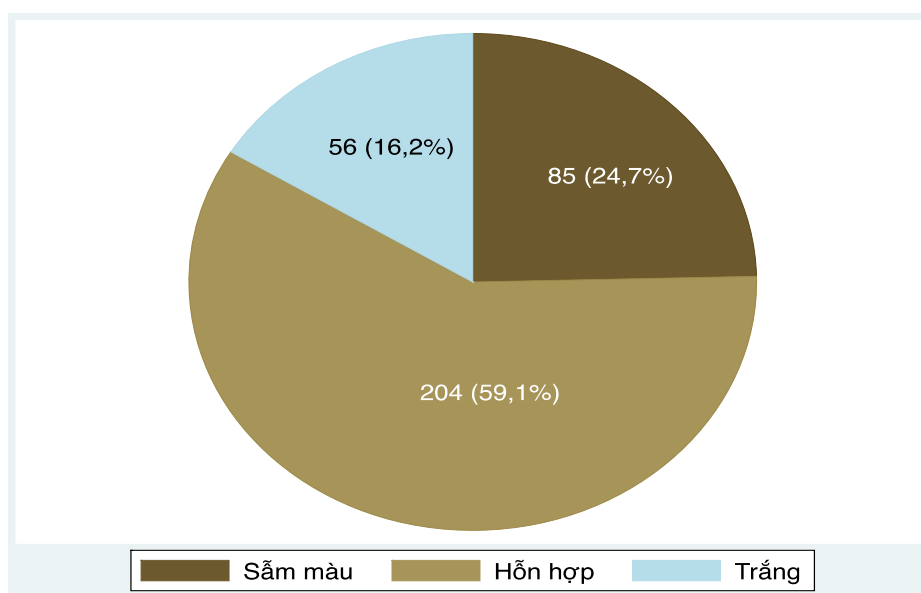
Trung vị: 7,0 cm



Biểu đồ 3.1: Phân bố kích thước u

Nhận xét: Kích thước u dao động từ 1 cm đến trên 17 cm, phần lớn u có kích thước trong khoảng 4 – 9 cm. Tỷ lệ u nhỏ hơn 3 cm thấp dưới 5%.

3.1.1.3. Màu sắc u:



Biểu đồ 3.2: Đặc điểm phân bố u theo màu sắc

Nhận xét: U có màu sắc hỗn hợp chiếm tỷ lệ cao nhất với 59,1%.

3.1.2. Đặc điểm vi thể

3.1.2.1. Phân loại u theo típ mô học

❖ Tỷ lệ phân bố u NBTK theo típ mô học

Bảng 3.2. Phân bố u NBTK theo các típ mô học

Típ mô học	Số lượng	Tỷ lệ %
U NBTK nghèo MDS	262	75,9
U hạch NBTK, nốt	24	7,0
U hạch NBTK, hỗn hợp	18	5,2
U hạch TK	41	11,9
Tổng số	345	100,0

Nhận xét: u NBTK nghèo MDS gồm có tỷ lệ cao nhất chiếm 75,9%. U hạch NBTK thể hỗn hợp có tỷ lệ thấp nhất chiếm 5,2%.

- Tỷ lệ các dưới típ u NBTK nghèo MDS: Không biệt hóa: 5,4% (14 trường hợp); Ít biệt hóa 88,6% (227 trường hợp); Đang biệt hóa: 8,0% (21 trường hợp). Các dưới típ này tương ứng chiếm tỷ lệ 4,1%; 65,8%, 6,1% toàn bộ các u NBTK.
- Tỷ lệ các dưới típ u hạch TK: Đang trưởng thành 29,3% (12 trường hợp); Trưởng thành: 70,7% (29 trường hợp). Các dưới típ này tương ứng chiếm tỷ lệ 3,5% và 8,4% toàn bộ u NBTK.

❖ Liên quan giữa típ mô học với vị trí u

Bảng 3.3. Đặc điểm liên quan giữa típ mô học với vị trí u

Vị trí	Tổng	U NBTK nghèo MDS + U hạch NBTK, nốt	U hạch NBTK, hỗn hợp + u hạch TK	Giá trị p*	
Cổ	15	13 (86,7%)	2 (13,3%)	0,257	0,794
Ngực	60	47 (78,3%)	13 (21,7%)	0,603	
Bụng	256	215 (83,9%)	41 (16,1%)	0,906	
Tiểu khung	14	11 (78,6%)	3 (21,4%)	0,554	
Tổng số	345	286 (82,9%)	59 (17,1%)		

*: Fisher exact test

Nhận xét: U NBTK nghèo MDS và u hạch NBTK thể nốt có tỷ lệ cao hơn ở vùng bụng và cổ (83,9% và 86,7%) so với vị trí khác. Khác biệt về phân bố các típ mô học u theo vị trí u chưa có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

❖ Liên quan giữa típ mô học với màu sắc u

Bảng 3.4: Phân bố các típ mô học u theo màu sắc

Màu sắc	Tổng	U NBTK nghèo MDS + U hạch NBTK, nốt	U hạch NBTK, hỗn hợp + u hạch TK	Giá trị p*	
Sẫm màu	85	85 (100%)	0 (0%)	0,000	0,000
Hỗn hợp	204	199 (97,5%)	5 (2,5%)	0,000	
Trắng	56	2 (3,5%)	54 (96,5%)	0,000	
Tổng số	345	286 (82,9%)	59 (17,1%)		

*: Fisher exact test

Nhận xét: u NBTK nghèo MĐS và u hạch NBTK thể nốt có tỷ lệ phân bố rất cao với màu sắc dạng hỗn hợp (97%) và sẫm màu (100%), trong khi hầu hết u hạch NBTK thể hỗn hợp và u hạch TK có màu trắng (96,5%). Khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa với $p < 0,001$.

❖ **Liên quan giữa tít mô học với chảy máu hoại tử**

Bảng 3.5. Liên quan giữa tít mô học với đặc điểm chảy máu hoại tử

Tít mô học	Tổng	Chảy máu hoại tử		Giá trị p*	
		Có	Không		
U NBTK nghèo MĐS	262	188 (71,8%)	74 (24,2%)	0,000	0,000
U hạch NBTK, nốt	24	15 (62,5%)	9 (37,5%)	0,706	
U hạch NBTK, hỗn hợp	18	0 (0%)	18 (100%)	0,000	
U hạch TK	41	0 (0%)	41 (100%)	0,000	
Tổng số	345	203 (58,8%)	142 (41,2%)		

*: Fisher exact test

Nhận xét: U NBTK nghèo MĐS và u hạch NBTK thể nốt có tỷ lệ chảy máu hoại tử cao tương ứng là 71,8% và 62,5%. Trong khi đó u hạch NBTK thể hỗn hợp và u hạch thần kinh không thấy chảy máu hoại tử. Khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa với $p < 0,001$. Trong u hạch NBTK thể nốt, khác biệt giữa nhóm có chảy máu hoại tử và không có chảy máu hoại tử không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

❖ Liên quan giữa tít mô học và đặc điểm canxi hóa

Bảng 3.6. Liên quan giữa tít mô học với đặc điểm canxi hóa

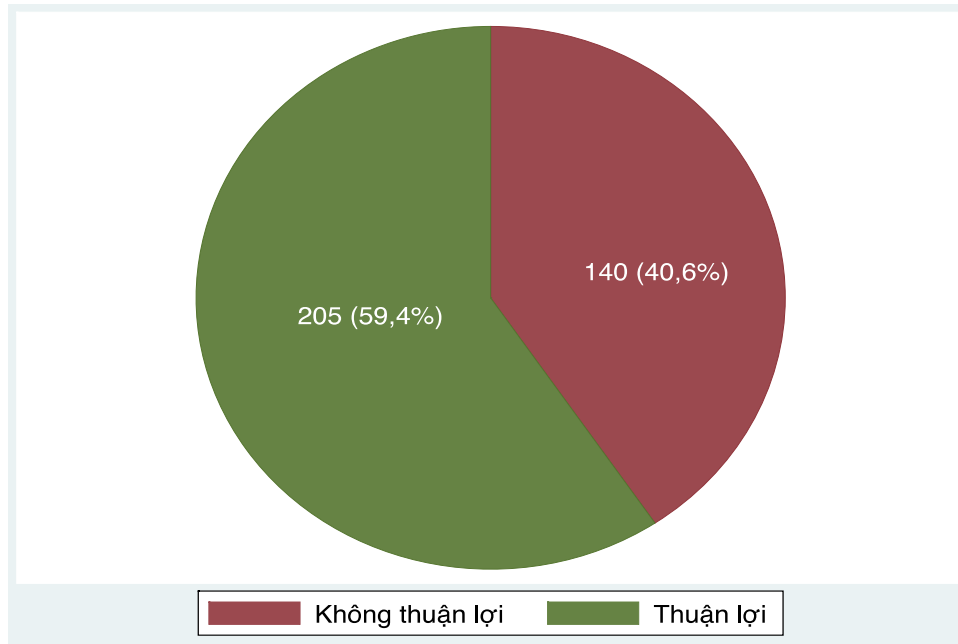
Tít mô học	Tổng	Canxi hoá		Giá trị p*	
		Có	Không		
U NBTK nghèo MDS	262	138 (52,7%)	124 (47,3%)	0,228	0,017
U hạch NBTK, nốt	24	18 (75,0%)	6 (25,0%)	0,036	
U hạch NBTK, hỗn hợp	18	14 (77,8%)	4 (22,2%)	0,034	
U hạch TK	41	18 (43,9%)	23 (56,1%)	0,147	
Tổng số	345	188 (54,5%)	157 (45,5%)		

*: Fisher exact test

Nhận xét: Đặc điểm canxi hóa có tỷ lệ cao nhất ở tít u hạch NBTK thể hỗn hợp với tỷ lệ 77,8 %, tiếp theo là u hạch NBTK thể nốt 75%. Hai tít mô học còn lại, tỷ lệ u có canxi hóa thấp hơn. Khác biệt về tỷ lệ có canxi hóa và không có canxi hóa giữa các nhóm có ý nghĩa với $p < 0,05$.

3.1.2.2. Đặc điểm biểu hiện u NBTK theo tiên lượng MBH

❖ Đặc điểm chung



Biểu đồ 3.3: Phân bố u NBTK theo tiên lượng MBH

Nhận xét: Trên 40% u NBTK có tiên lượng MBH không thuận lợi.

❖ Liên quan giữa tiên lượng MBH và nhóm tuổi

Bảng 3.7: Liên quan giữa tiên lượng MBH và nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Tổng	Tiên lượng MBH		Giá trị P*	
		FH	UH		
< 1,5	157	138 (87,9 %)	19 (12,1 %)	0,000	0,000
1,5 – 5	134	40 (29,9 %)	94 (70,1 %)	0,000	
> 5	54	27 (50 %)	27 (50 %)	0,318	
Tổng số (%)	345	205 (59,4 %)	140 (40,6 %)		

*: Fisher exact test

Nhận xét: Bệnh nhân 1,5 – 5 tuổi có tỷ lệ tiên lượng MBH không thuận lợi cao chiếm 70,1%. Nhóm bệnh nhân < 1,5 tuổi có tỷ lệ tiên lượng MBH thuận lợi cao nhất với tỷ lệ 87,9%. Khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,001$.

❖ **Tiên lượng MBH và vị trí u**

Bảng 3.8: Liên quan giữa tiên lượng MBH và vị trí u

Vị trí u	Tổng	Tiên lượng MBH		Giá trị p*	
		FH	UH		
Cổ	15	11 (73,3%)	4 (26,7%)	0,262	0,004
Ngực	60	44 (73,3%)	16 (26,7%)	0,016	
Bụng	256	138 (53,9%)	118 (46,1%)	0,000	
Tiểu khung	14	12 (85,7%)	2 (14,3%)	0,033	
Tổng số	345	205 (59,4%)	140 (40,6%)		

*: Fisher exact test

Nhận xét: U vùng bụng có tỷ lệ tiên lượng MBH không thuận lợi cao nhất với 46,1 % trong khi ở các vị trí khác đều có tỷ lệ tiên lượng MBH không thuận lợi thấp hơn. Kết quả có ý nghĩa với $p < 0,005$.

❖ Liên quan giữa tiên lượng MBH và típ mô học

Bảng 3.9: Liên quan giữa tiên lượng MBH và các típ mô học

Típ mô học	Tổng	Tiên lượng MBH		Giá trị p*	
		FH	UH		
U NBTK nghèo MDS	262	141 (53,8%)	121 (46,2%)	0,000	0,000
U hạch NBTK, nốt	24	5 (20,8%)	19 (79,2%)	0,000	
U hạch NBTK, hỗn hợp	18	18 (100%)	0 (0%)	0,000	
U hạch TK	41	41 (100%)	0 (0%)	0,000	
Tổng số	345	205 (59,4%)	140 (40,6%)		

*: Fisher exact test

Nhận xét: u với tiên lượng MBH không thuận lợi có tỷ lệ cao ở típ u hạch NBTK thể nốt và u NBTK nghèo MDS, tỷ lệ tương ứng là 79,2% và 46,2%. Trong khi đó ở u hạch NBTK thể hỗn hợp và u hạch TK, 100% các trường hợp đều có MBH thuận lợi. $P < 0,001$.

❖ Liên quan giữa tiên lượng MBH và đặc điểm chảy máu, hoại tử

Bảng 3.10: Liên quan giữa tiên lượng MBH với chảy máu hoại tử

Tiên lượng MBH	Tổng	Chảy máu hoại tử		OR	Giá trị p*
		Có	Không		
FH	205	82 (40,0%)	123 (60,0%)	0,06 -	0,000
UH	140	121 (86,3%)	19 (13,7%)	0,18	
Tổng số	345	203 (58,8%)	142 (41,2%)		

*Chi-square tests

Nhận xét: Nhóm tiên lượng MBH không thuận lợi có tỷ lệ chảy máu hoại tử cao chiếm 86,4%, nhóm tiên lượng MBH thuận lợi, tỷ lệ chảy máu hoại tử trong u thấp chỉ 40%, $p < 0,001$. U có chảy máu hoại tử có tiên lượng kém thuận lợi hơn so với u không có chảy máu hoại tử (OR = 0,06 – 0,18).

❖ Tiên lượng MBH và đặc điểm canxi hóa

Bảng 3.11: Liên quan giữa tiên lượng MBH với đặc điểm canxi hóa

Tiên lượng MBH	Tổng	Canxi hóa		OR	Giá trị p*
		Có	Không		
FH	205	132 (64,4%)	73 (35,6%)	1,74 –	0,000
UH	140	56 (40,0%)	84 (60,0%)	4,23	
Tổng số	345	188 (54,5%)	157 (45,5%)		

*Chi-square test

Nhận xét: Tỷ lệ canxi hoá ở nhóm u có tiên lượng MBH thuận lợi cao hơn so với ở nhóm tiên lượng MBH không thuận lợi (64,4% so với 40,0%).

Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. U có canxi hóa, tiên lượng thuận lợi hơn u không có canxi hóa (OR = 1,74 – 4,23).

3.1.2.3. Đặc điểm hóa mô miễn dịch

Có 23 trường hợp được chẩn đoán qua tiêu bản nhuộm HE là u NBTK không biệt hóa, sau khi nhuộm HMMD, kết quả chi tiết như sau:

Bảng 3.12. Kết quả nhuộm hóa HMMD chẩn đoán phân biệt u NBTK

Ca bệnh Dấu ấn	504b15 2144b13	7819b14 3927b13 3087b08	444b09 8695b13	1066b14	3391b14	***
Synapto	-	-	-	-	-	+
CD56	-	-	-	-	-	+
CD99	-	+	-	-	-	-
LCA	+	-	-	-	-	-
WT1	-	-	-	+	-	-
Desmin	-	-	+	-	+	-
Myogenin	-	-	+	-	-	-
EMA	-	-	-	-	+	-
INI1	+	+	+	+	-	+
Kết quả	U lympho	Sarcoma Ewing	Sarcoma cơ vân	U Wilm	Rhab- doid	U NBTK

Chú thích: ***: 14 trường hợp u nguyên bào thần kinh không biệt hóa mã số: 509b08; 3086b08; 2108b08; 825b08; 578b08; 4772b10; 589b12; 4423b12; 4477b13; 5946b13; 9128b14; 12909b15; 8000b15; 13710b15.

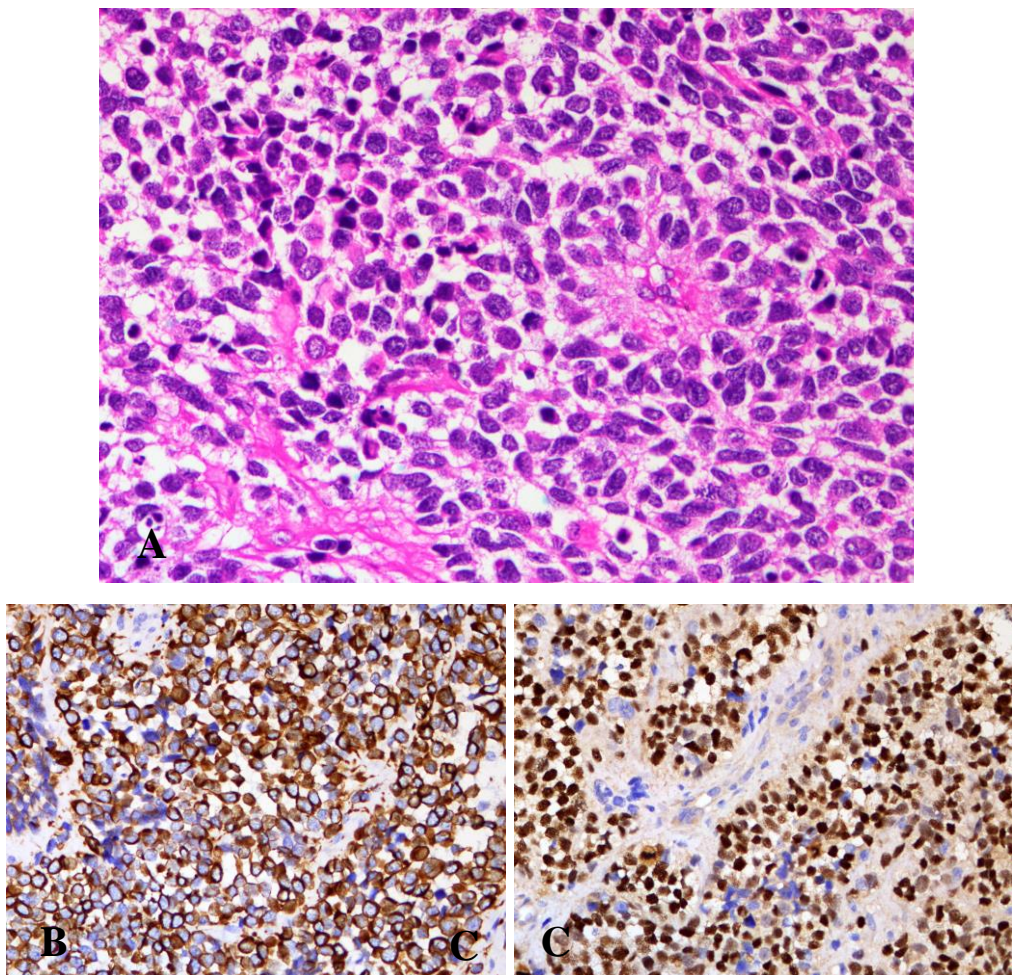
Nhận xét: Các trường hợp u tế bào tròn nhỏ dễ nhầm với u NBTK không biệt hóa nhất là sarcoma Ewing, tiếp theo là u lympho và sarcoma cơ

vân, ít gặp hơn là u Wilm. Hiếm gặp, nhưng u NBTK không biệt hóa cũng có thể nhầm với u dạng cơ vân ác tính ngoài thận, INI1 là dấu ấn hóa mô miễn dịch đặc hiệu để chẩn đoán u này, nhuộm nhân INI1 (-).

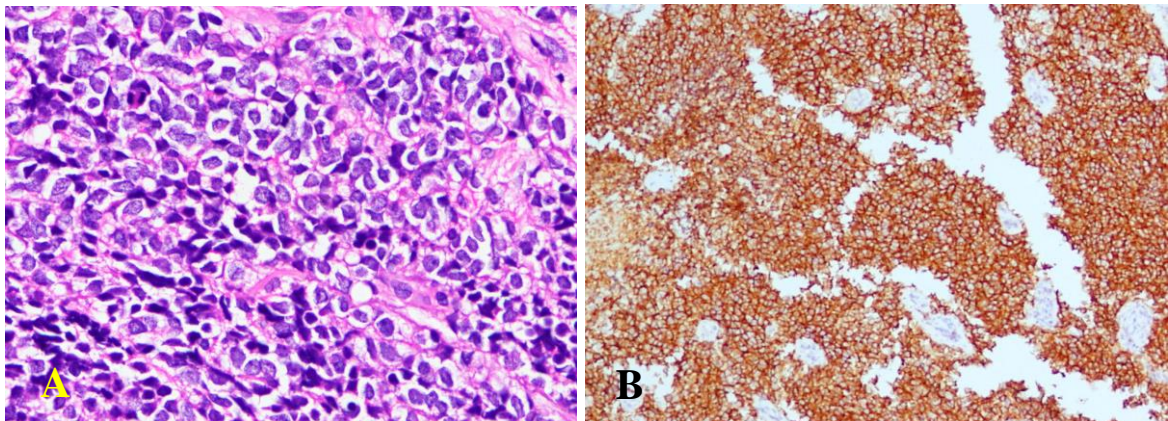
Kết quả sau khi nhuộm HMMD hỗ trợ, phân bố các loại u được chẩn đoán phân biệt như sau: U NBTK không biệt hóa 14 trường hợp (60,9 %); U loại khác 9 trường hợp (39,1%) gồm sarcom Ewing 3 trường hợp, u lympho 2 trường hợp, sarcom cơ vân 2 trường hợp, u Wilm 1 trường hợp; 1 trường hợp u dạng cơ vân ngoài thận ác tính (Malignant extra renal rhabdoid tumour).

❖ **Một số hình ảnh nhuộm HE và HMMD trong chẩn đoán bệnh**

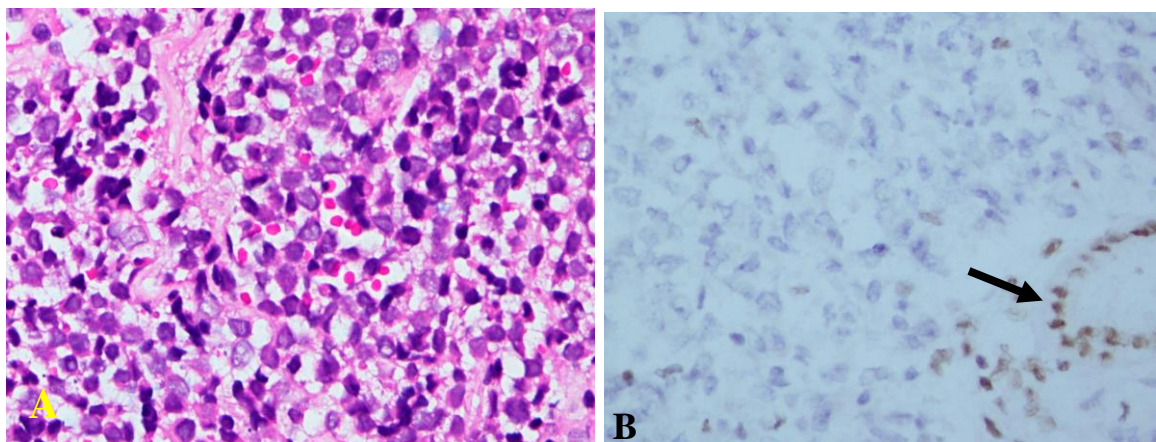
Sarcoma cơ vân:



Ảnh 3.1: Sarcoma cơ vân, nữ, 17 tháng tuổi, mã số 8695b13. A: HE, tế bào u tròn, bào tương hơi hồng. B: Nhuộm Desmin (+). C: Myogenin, nhân (+).

Sarcoma Ewing:

Ảnh 3.2: A, B: Sarcoma Ewing, nữ 25 tháng tuổi, mã số 7819b14; A: HE, tế bào u xanh tròn nhỏ, một số tế bào có bào tương sáng; B: Nhuộm hóa mô miễn dịch, CD99 (+++).

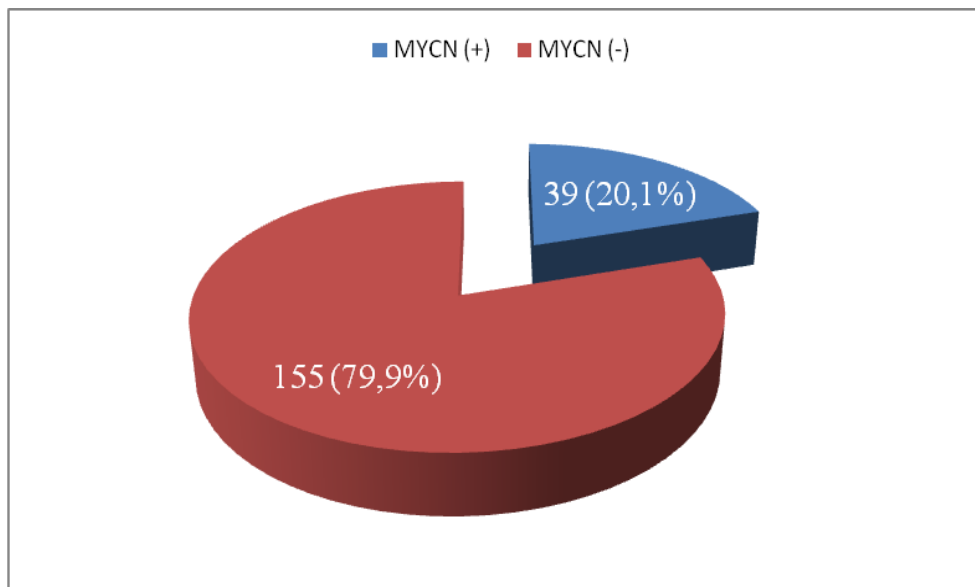
U ác dạng cơ vân ngoài thận (Malignant extrarenal rhabdoid tumour):

Ảnh 3.3: U ác dạng cơ vân ngoài thận, nữ 15 tháng tuổi, mã số 3391b14. A: HE, tế bào u có nhân kiềm tính, bào tương hẹp hơi hồng hoặc có thể hạt ưa axit. B: Hóa mô miễn dịch, INI1 có giá trị đặc hiệu, nhuộm nhân (-), nội chứng là tế bào nội mô mạch máu (+) (mũi tên).

3.1.3. Đặc điểm biểu hiện gen *MYCN*

3.1.3.1. Đặc điểm chung

n = 194



Biểu đồ 3.4: Đặc điểm khuếch đại gen *MYCN*

Nhận xét: Trong số 194 u bệnh nhân u NBTK được làm phân tích gen *MYCN*, có đến 1/4 số trường hợp (20,1%) có khuếch đại gen *MYCN*.

3.1.3.2. Liên quan giữa biểu hiện gen *MYCN* với nhóm tuổi

Bảng 3.13: Liên quan giữa biểu hiện gen *MYCN* với nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Tổng	Biểu hiện gen <i>MYCN</i>		Giá trị p*	
		<i>MYCN</i> (+)	<i>MYCN</i> (-)		
< 1,5	103	15 (14,6%)	88 (85,4%)	0,000	0,024
1,5 – 5	73	22 (30,1%)	51 (69,9%)	0,000	
> 5	18	2 (11,1%)	16 (88,9%)	0,318	
Tổng số	194	39 (20,1%)	155 (79,9%)		

*: Fisher exact test

Nhận xét: Biểu hiện khuếch đại gen thấy ở tất cả các nhóm tuổi. Bệnh nhân 1,5 – 5 tuổi có tỷ lệ *MYCN* (+) cao nhất chiếm 30,1%. Các lứa tuổi khác có tỷ lệ khuếch đại *MYCN* thấp hơn. Khác biệt về biểu hiện gen giữa các nhóm tuổi có nghĩa với $p < 0,05$.

3.1.3.3. Liên quan giữa biểu hiện Gen *MYCN* với tít mô học

Bảng 3.14: Liên quan giữa đặc điểm biểu hiện gen *MYCN* và tít mô học

Tít mô học	Tổng	Biểu hiện gen <i>MYCN</i>		Giá trị p*	
		<i>MYCN</i> (+)	<i>MYCN</i> (-)		
U NBTK nghèo MĐS	172	39 (22,7%)	133 (77,3%)	0,005	0,100
U hạch NBTK, nốt	14	0 (0%)	14 (100%)	0,038	
U hạch NBTK, hỗn hợp	5	0 (0%)	5 (100%)	0,321	
U hạch TK	3	0 (0%)	3 (100%)	0,508	
Tổng số	194	39 (20,1%)	155 (79,9%)		

*: Fisher exact test

Nhận xét: Có 39 trường hợp khuếch đại gen *MYCN* đều biểu hiện trong tít U NBTK nghèo MĐS, tỷ lệ *MYCN* (+) là 22,7%. Các tít mô học còn lại không thấy có khuếch đại gen *MYCN*. Sự khác biệt về tỷ lệ *MYCN* (+) và *MYCN* (-) trong nhóm u NBTK nghèo MĐS có ý nghĩa với $p < 0,01$. Khác biệt giữa các tít u không có ý nghĩa với $p > 0,05$.

3.1.3.4. Gen MYCN và các dưới típ u NBTK nghèo MDS

Bảng 3.15: Liên quan giữa biểu hiện gen MYCN với dưới típ u NBTK nghèo MDS

Dưới típ mô học	Tổng	Biểu hiện gen MYCN		Giá trị p*
		MYCN (+)	MYCN (-)	
U NBTK không biệt hóa	9	2 (22,2)	7 (77,8)	0,917
U NBTK ít biệt hóa	150	35 (23,3)	135 (76,7)	
U NBTK đang biệt hóa	13	2 (15,4)	11 (84,6)	
Tổng số	172	39 (22,7)	133 (77,3)	

*: Fisher exact test

Nhận xét: Khuếch đại gen MYCN biểu hiện ở tất cả các dưới típ u NBTK nghèo MDS. Kết quả chưa có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

3.1.3.5. Đặc điểm phân bố gen MYCN theo tiên lượng MBH

Bảng 3.16: Liên quan giữa khuếch đại gen MYCN với tiên lượng MBH

Tiên lượng MBH	Tổng	Biểu hiện gen MYCN		OR	Giá trị p*
		MYCN (+)	MYCN (-)		
FH	109	13 (11,9)	96 (88,1)	0,147 –	0,001
UH	85	26 (30,6)	59 (69,4)	0,644	
Tổng số	194	39 (20,1)	155 (79,9)		

*: Chi-square

Nhận xét: Tỷ lệ khuếch đại gen *MYCN* trong nhóm u có tiên lượng MBH không thuận lợi cao hơn so với nhóm u có tiên lượng thuận lợi (30,6% so với 11,9%). Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. U có tiên lượng MBH thuận lợi, tỷ lệ *MYCN* (+) thấp; u có tiên lượng MBH không thuận lợi, tỷ lệ *MYCN* (+) cao (OR = 0,147 – 0,644).

3.1.4. Đặc điểm giai đoạn u NBTK

3.1.4.1. Đặc điểm phân loại giai đoạn u NBTK

n = 194 (Các trường hợp u có phân tích gen *MYCN*)

Bảng 3.17. Đặc điểm phân bố u NBTK theo phân loại giai đoạn u NBTK quốc tế INRG (1993) và INRGSS (2009)

Phân loại	Giai đoạn	Số lượng	Tỷ lệ %	Tổng (%)
INRG (1993)	1	51	26	100%
	2	31	16	
	3	44	23	
	4	56	29	
	4S	12	6	
INRGSS (2009)	L1	52	26,8	100%
	L2	74	38,0	
	M	58	30,0	
	MS	10	5,2	

Nhận xét: Theo phân loại giai đoạn quốc tế INRG 1993, các giai đoạn 1, 2, 3 có tỷ lệ gần tương đương nhau, trong khi giai đoạn 4S có tỷ lệ thấp nhất (6%) và giai đoạn 4 có tỷ lệ cao nhất (29%). Với phân loại quốc tế INRGSS 2009, giai đoạn MS có tỷ lệ thấp nhất (5,2%), giai đoạn L2 có tỷ lệ cao nhất (38,0%).

3.1.4.2. Liên quan giữa giai đoạn và tiên lượng MBH

Bảng 3.18: Liên quan giữa giai đoạn và tiên lượng MBH

Giai đoạn	Tổng	Tiên lượng MBH		Giá trị p*	
		FH	UH		
L1	52	42 (80,8%)	10 (19,2%)	0,000	0,000
L2	74	38 (51,4%)	36 (48,6%)	0,505	
M	58	20 (34,5%)	38 (65,5%)	0,000	
MS	10	9 (90%)	1 (10%)	0,016	
Tổng số	194	85 (43,8%)	109 (56,2%)		

*: Fisher exact test

Nhận xét: Tiên lượng MBH không thuận lợi có tỷ lệ cao ở giai đoạn M (65,5%), thấp nhất là giai đoạn MS (10%). Khác biệt có ý nghĩa, $p < 0,001$.

3.1.4.3. Liên quan giữa giai đoạn và biểu hiện gen MYCN

Bảng 3.19: Liên quan giữa giai đoạn và biểu hiện gen MYCN

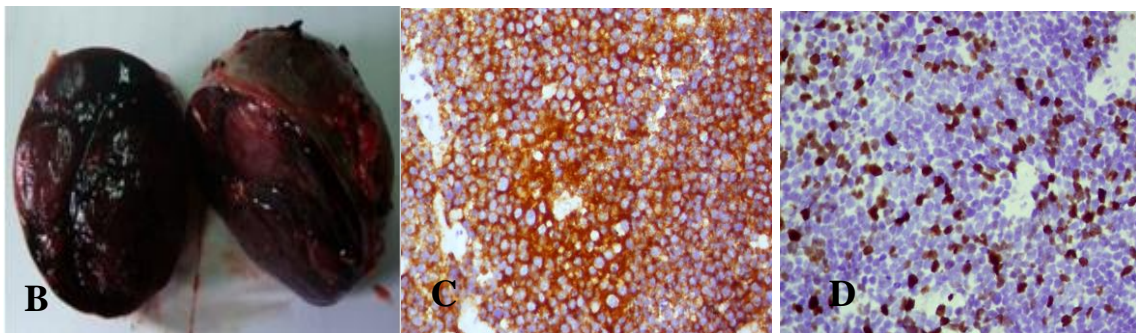
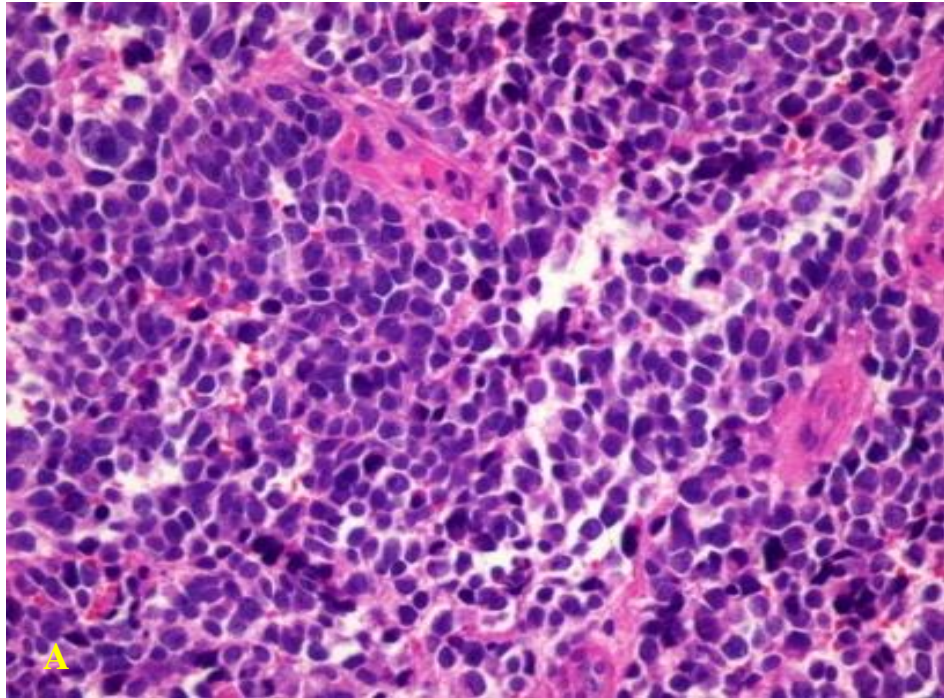
Giai đoạn	Tổng	Biểu hiện gen MYCN		Giá trị p*	
		MYCN (+)	MYCN (-)		
L1	52	2 (3,8%)	50 (96,2%)	0,000	0,000
L2	74	14 (18,9%)	60 (81,1%)	0,448	
M	58	22 (37,9%)	36 (62,1%)	0,000	
MS	10	1 (10%)	9 (90%)	0,366	
Tổng số	194	39 (20,1%)	155 (79,9%)		

*: Fisher exact test

Nhận xét: Khuếch đại gen *MYCN* có tỷ lệ cao nhất ở giai đoạn M chiếm 37,9%, thấp nhất ở giai đoạn L1 với tỷ lệ 3,8%. Tỷ lệ khuếch đại gen *MYCN* so sánh giữa các giai đoạn khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,001$.

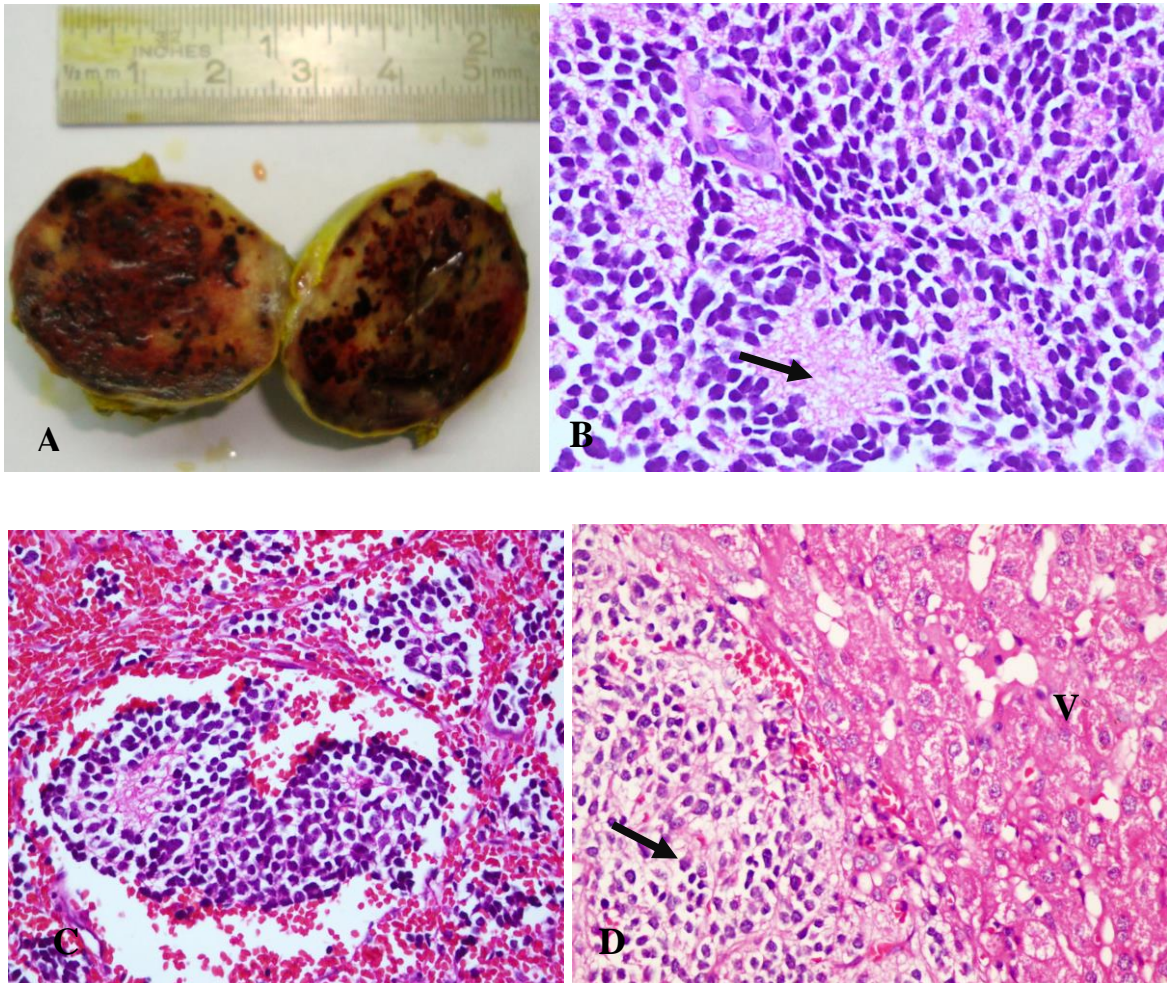
3.1.5. Một số hình ảnh đại thể và vi thể u NBTK

U nguyên bào thần kinh không biệt hóa:

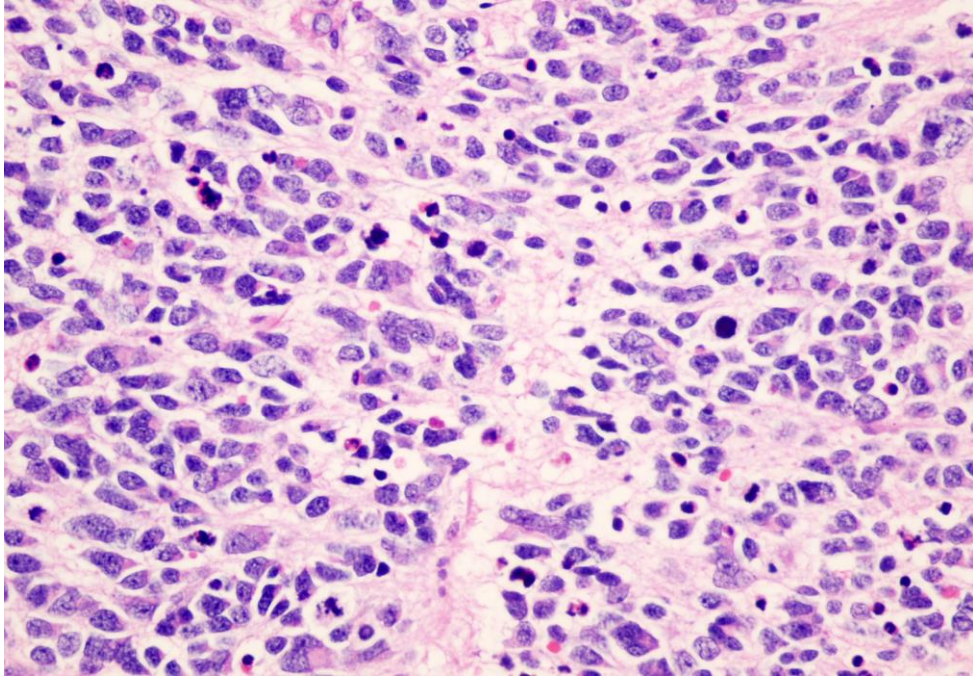


Ảnh 3.4: U NBTK không biệt hóa. BN nữ 30 tháng, mã số 2108b08. A: HE, tế bào tròn nhỏ không biệt hóa. B: Đại thể, u sẫm màu. C: Nhuộm HMMD: Synaptophysin (+). D: Ki67 (+) 25%. Các dấu ấn khác: CD99 (-), LCA (-), INI1 (-), WT1 (-), Myogenin (-) (Không thể hiện trong ảnh).

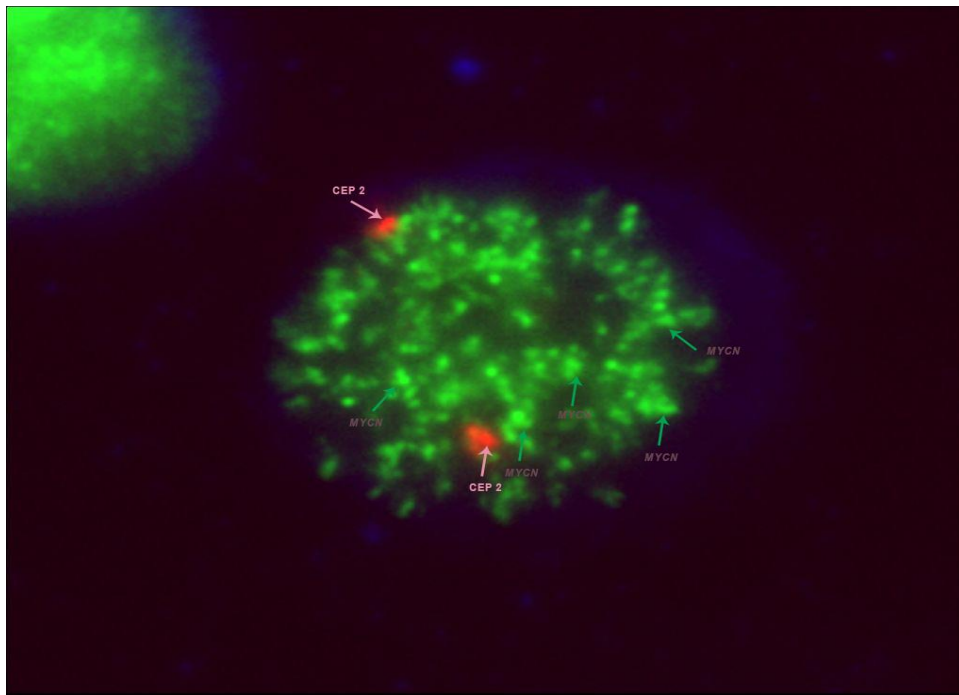
U nguyên bào thần kinh ít biệt hóa:



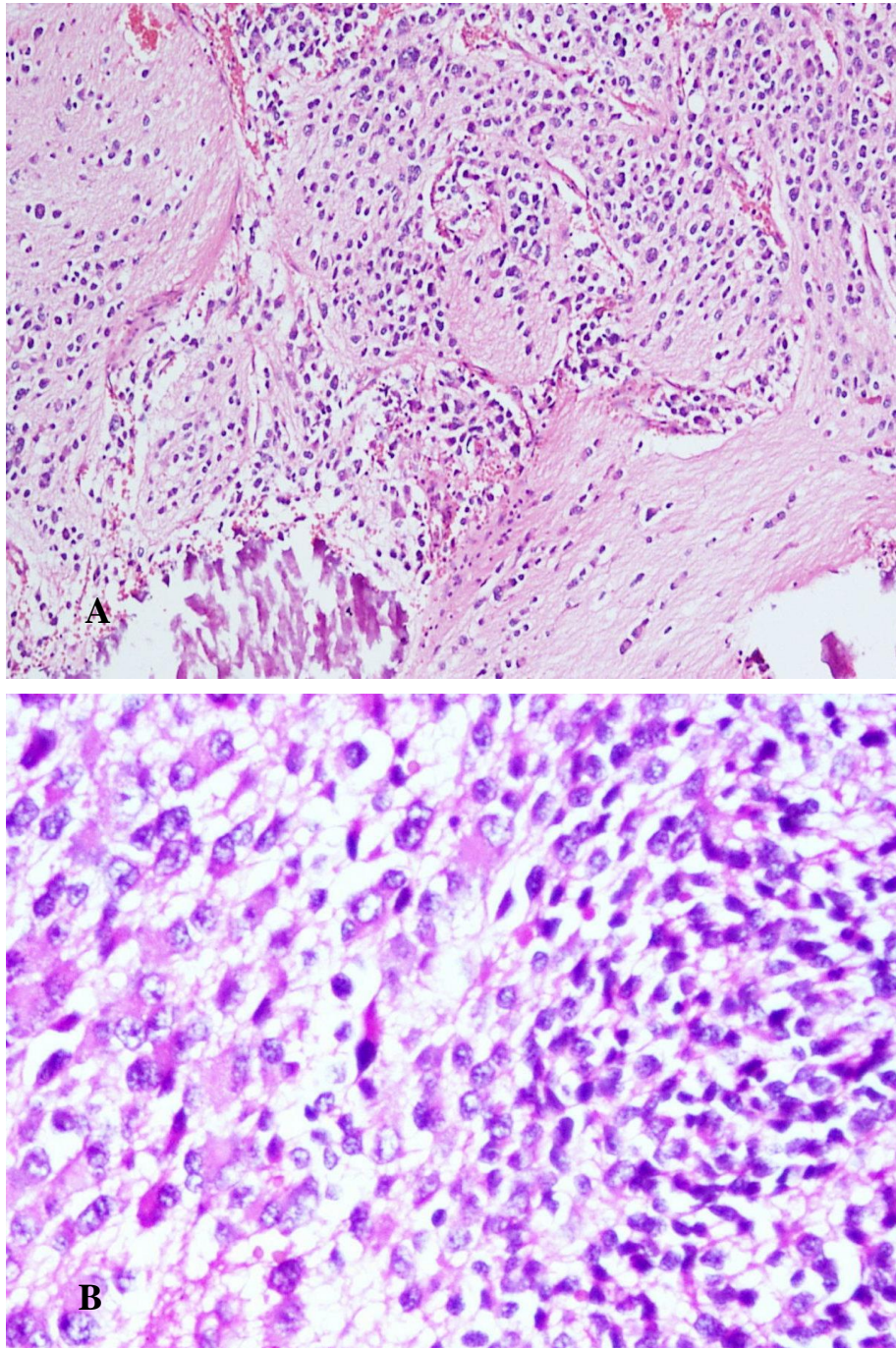
Ảnh 3.5: U NBTk ít biệt hóa. BN nữ, 34 tháng, mã số 4758b15. A: Đại thể, u có màu sắc hỗn hợp chỗ sẫm màu, chỗ sáng màu. B: HE, tế bào kiềm tính, mô nền có tơ sợi, hình ảnh hoa hồng thật (mũi tên). C: U chảy máu mạnh. D: U NBTk di căn gan (mũi tên) và mô gan (V).



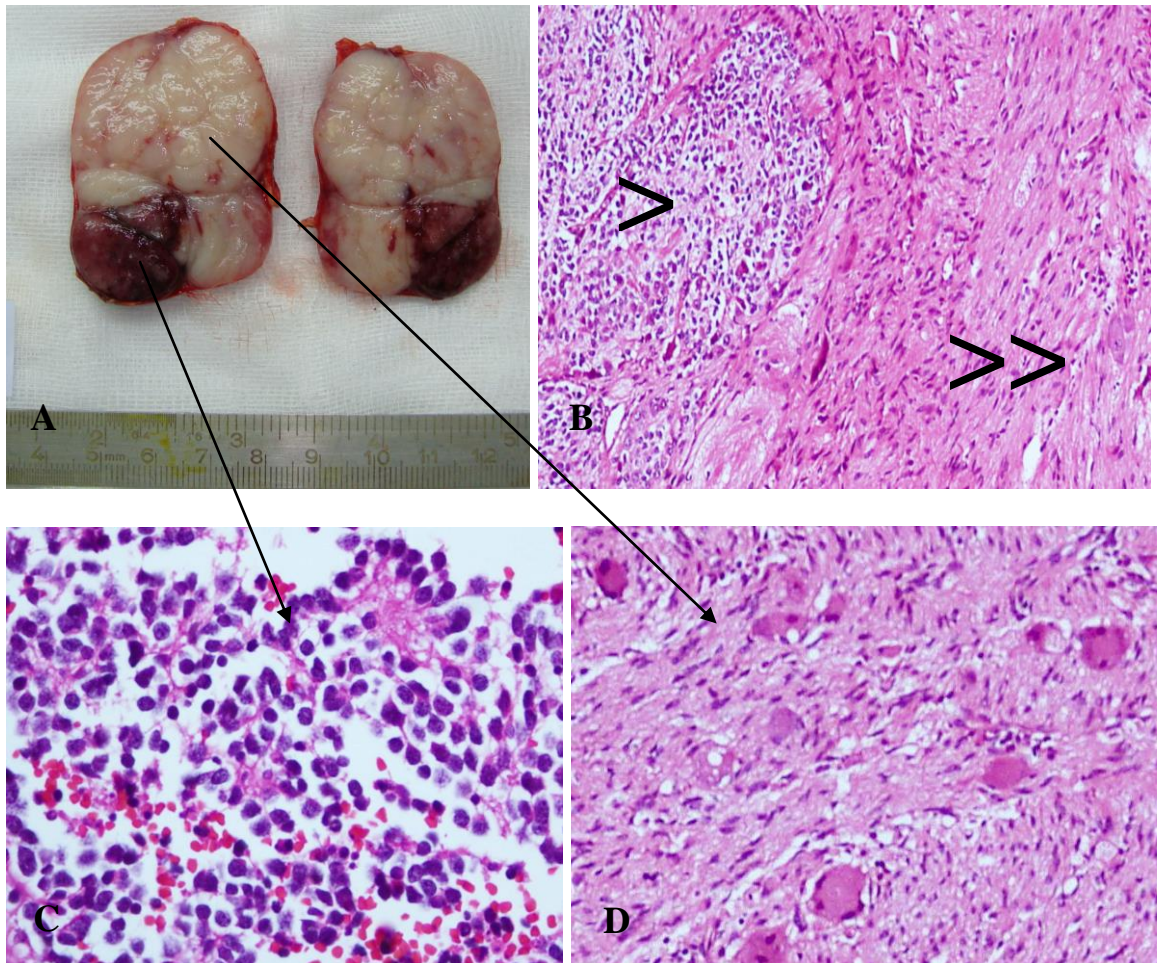
Ảnh 3.6: U NBTK ít biệt hóa. BN nam 8 tháng, mã số 772b15. HE x 400, tế bào u đa hình, bất thực sản (anaplasia), MKI cao (> 4%).



Ảnh 3.7: BN nam 8 tháng, mã số 772b15, khuếch đại gen MYCN. Tín hiệu đỏ: tâm động NST số 2; Tín hiệu xanh: rải rác và chòm lớn (Bình thường: 1 tín hiệu đỏ, 2 tín hiệu xanh).

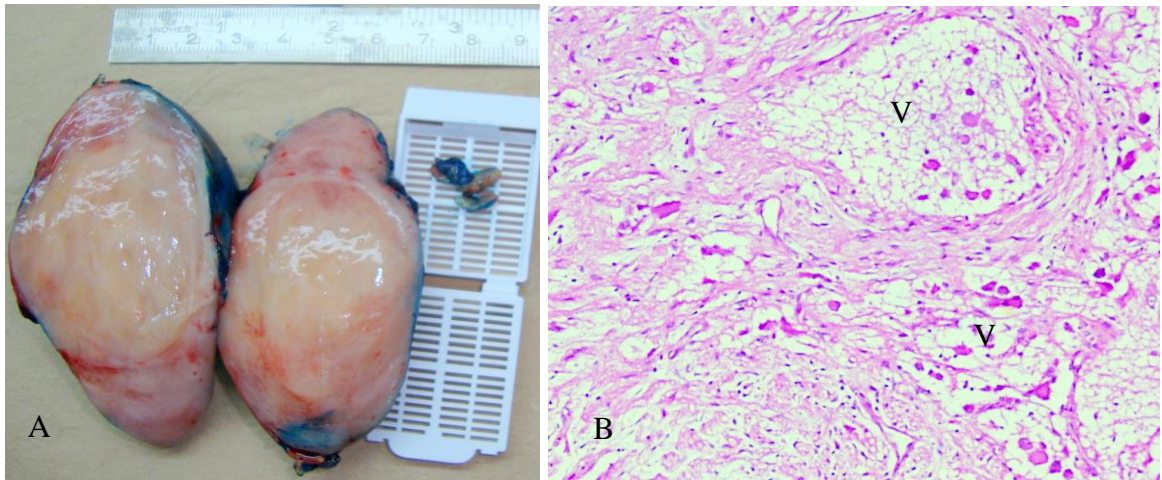
U nguyên bào thần kinh đang biệt hóa:

*Ảnh 3.8: U NBTK đang biệt hóa. BN nam, 20 tháng, mã số 3157b12. Vi thể.
A: HE x 100, nền tơ sợi thần kinh phong phú, ổ can xi hóa (dưới trái). B: HE
x 400, tế bào u to, đang biệt hóa, bào tương rộng bắt màu hồng, nhân lớn, hạt
nhân nổi rõ.*

U hạch nguyên bào thần kinh thể nốt:

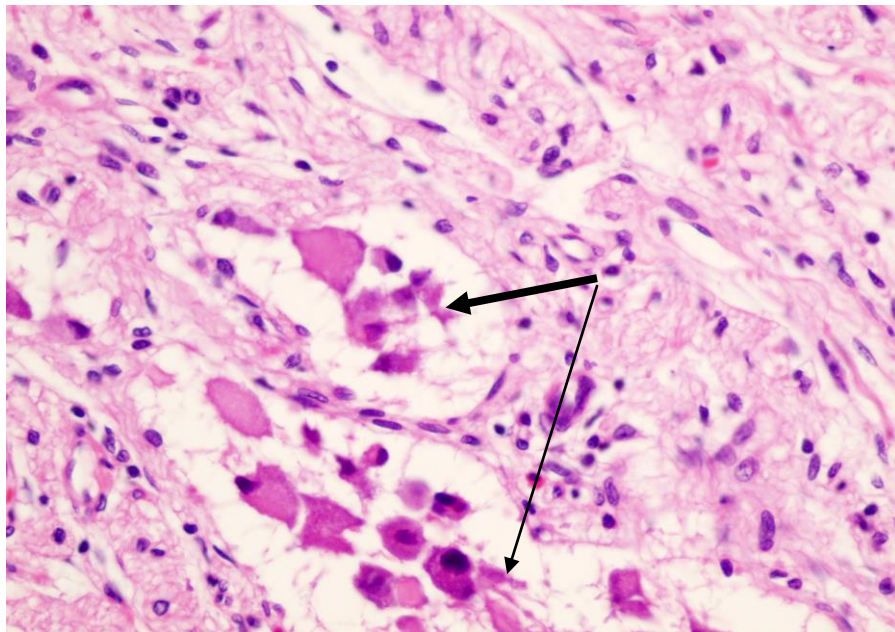
Ảnh 3.9: U hạch NBTK thể nốt. BN nam, 25 tháng, mã số 12425b15. A: Đại thể, nốt sẫm màu ranh giới rõ với vùng u sáng màu kế cận. B: Vi thể, HE x 100, vùng nốt mô học u NBTK ít biệt hóa (>) ranh giới rõ với vùng u hạch thần kinh và mô đệm schwann kế cận (>>). C: Vi thể u trong vùng nốt, u NBTK ít biệt hóa. D: Vi thể u ngoài nốt, u hạch TK trưởng thành, các tế bào hạch TK biệt hóa kèm theo mô đệm schwann rõ.

U hạch nguyên bào thần kinh thể hỗn hợp:



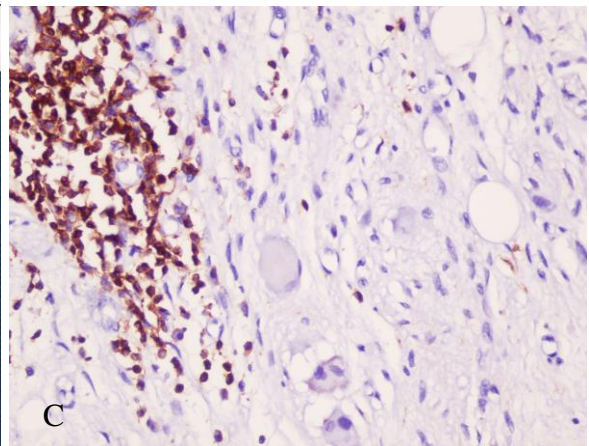
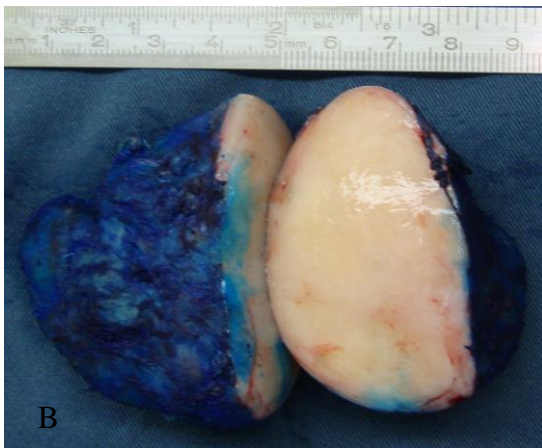
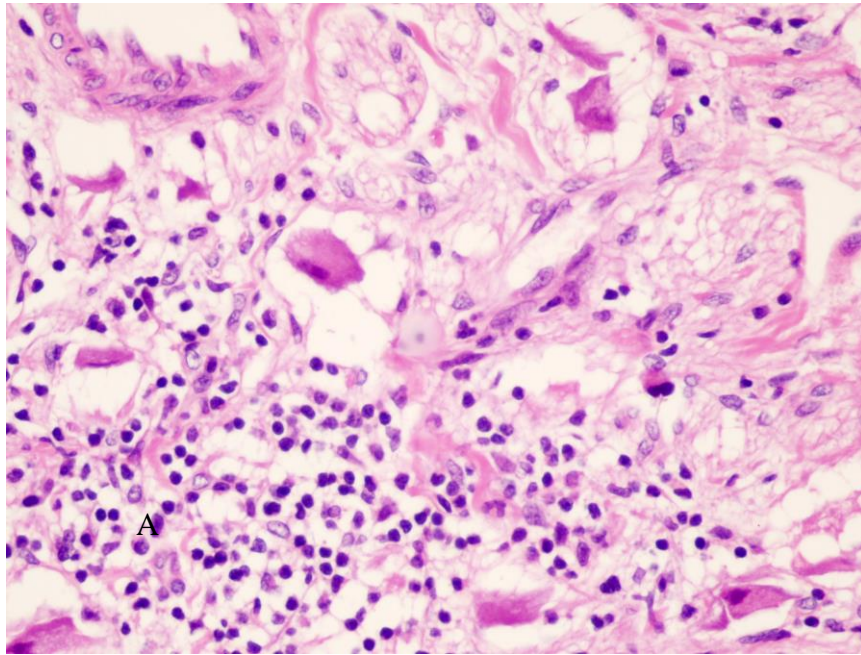
Ảnh 3.10: U hạch NBTk thể hỗn hợp, nữ 72 tháng. A: Đại thể, u sáng màu, hơi hồng. B: HE x 100, mô đệm schwann rõ và các vùng NBTk biệt hóa nhiều giai đoạn (V) trộn lẫn vào nhau.

U hạch thần kinh đang trưởng thành:



Ảnh 3.11: U hạch TK đang trưởng thành. Nam 84 tháng, mã số 7878b13. HE x 400. Mô đệm schwann nổi bật bao quanh các ổ tế bào hạch TK chưa biệt hóa hoàn toàn (mũi tên). Mô nền trong các ổ tế bào rải rác thấy tơ TK.

U hạch thần kinh trưởng thành:



Ảnh 3.12. U hạch TK trưởng thành. BN nam 60 tháng, mã số 6562b14. A: Nhuộm HE, tế bào hạch TK trưởng thành trên nền mô đệm schwann kèm theo đám tế bào lympho (dưới trái). B: Đại thể, u đã nhuộm vỏ xác định diện phẫu thuật, mật độ chắc, sáng màu. C: Nhuộm HMMD với CD45, lympho bào dương tính bắt màu nâu (góc trên trái).

3.2. Tiên lượng và theo dõi sống của BN u NBTK nguy cơ không cao.

3.2.1. Đặc điểm chung

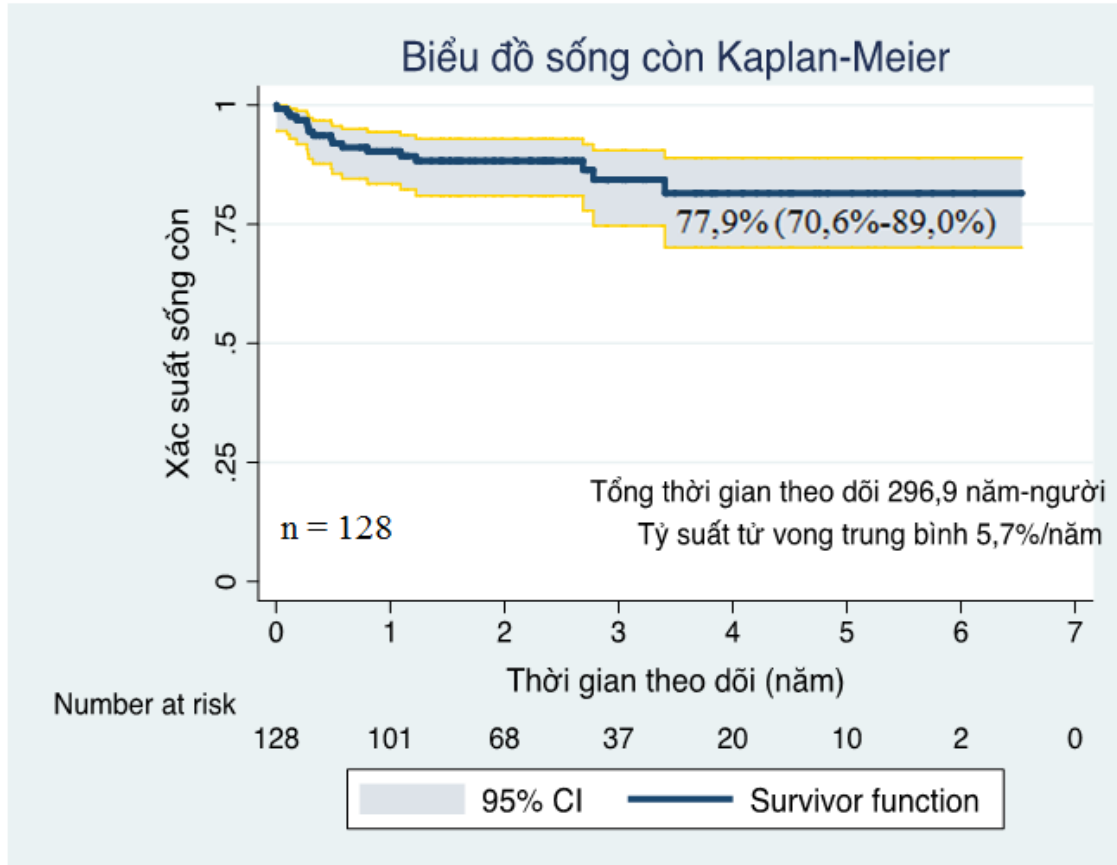
3.2.1.1. Tổng hợp một số đặc điểm nhóm BN u NBTK nguy cơ không cao

Bảng 3.20. Tỷ lệ phân bố u theo một số đặc điểm cơ bản

Đặc điểm	Nhóm các biến	Số lượng	Tỷ lệ %
Nhóm tuổi	< 1,5	88	68,8
	1,5 - 5	30	23,4
	> 5	10	7,8
Giới	Nam	70	54,7
	Nữ	58	45,3
Típ mô học	U NBTK nghèo MĐS	113	88,3
	U hạch NBTK, nốt	10	7,8
	U hạch NBTK, hỗn hợp	4	3,1
	U hạch TK	1	0,8
Vị trí u	Cổ	9	7,0
	Ngực	24	18,8
	Bụng	87	68,0
	Tiểu khung	8	6,2
Tiên lượng MBH	Thuận lợi	90	70,3
	Không thuận lợi	38	29,7
Giai đoạn	L1	50	39,1
	L2	59	46,1
	M	10	7,8
	MS	9	7,0
Biểu hiện MYCN	MYCN (+)	2	2
	MYCN (-)	126	98
Chảy máu hoại tử	Có	70	54,6
	Không	58	45,4
Canxi hóa	Có	88	68,8
	Không	40	31,2

Nhận xét: U NBTK nguy cơ không cao (n = 128) có tỷ lệ cao ở nhóm < 1,5 tuổi, tiên lượng MBH thuận lợi, nhóm có canxi hóa; phân bố u giảm xuống ở nhóm u giai đoạn M, nhóm có MYCN (+).

3.2.1.2. Theo dõi sống toàn bộ của BN u NBTK nguy cơ không cao

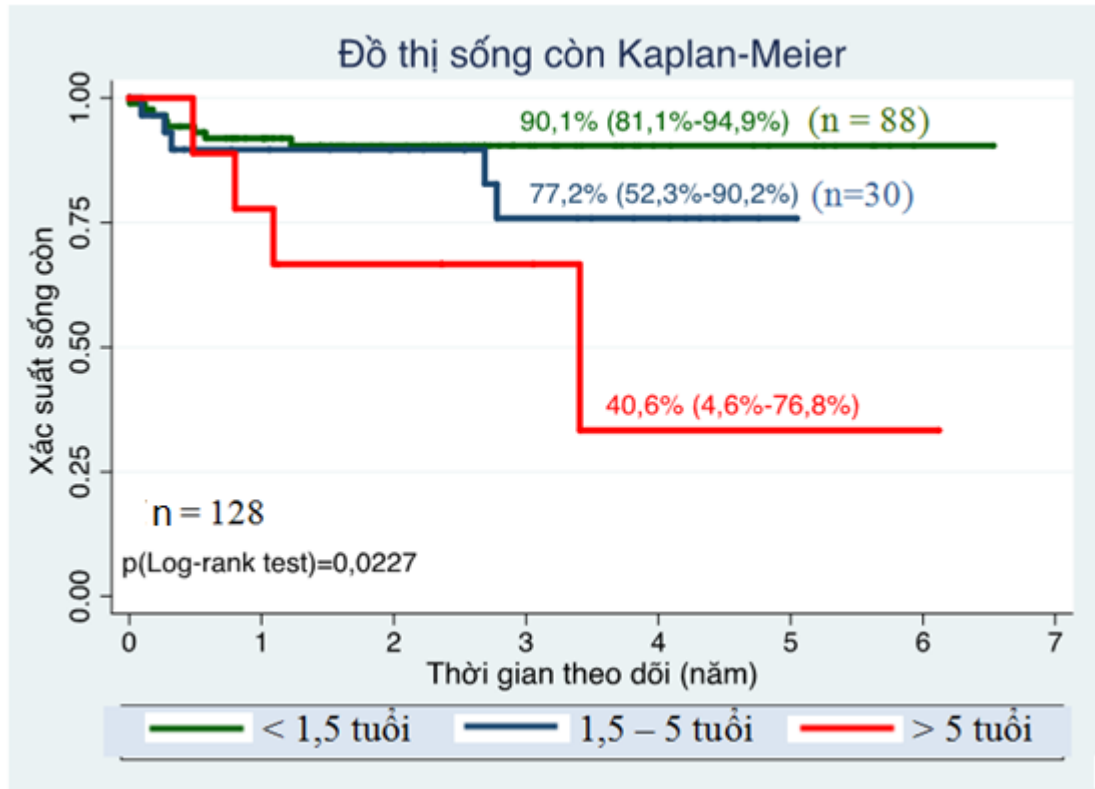


Biểu đồ 3.5: Tỷ lệ sống toàn bộ của BN u NBTK nguy cơ không cao

Nhận xét: 128 bệnh nhân nguy cơ không cao được theo dõi trong thời gian trung bình là 2,3 năm, dài nhất là 6,5 năm; tổng thời gian theo dõi là 296,9 năm-người. Trong đó có 17 bệnh nhân tử vong, đều diễn ra trong 4 năm đầu, chủ yếu là năm đầu tiên (12 trường hợp) với tỷ suất tử vong trung bình 5,7%/năm. Tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm là 77,9% (95% CI: 70,6% – 89,0%).

3.2.2. Yếu tố tiên lượng cơ bản

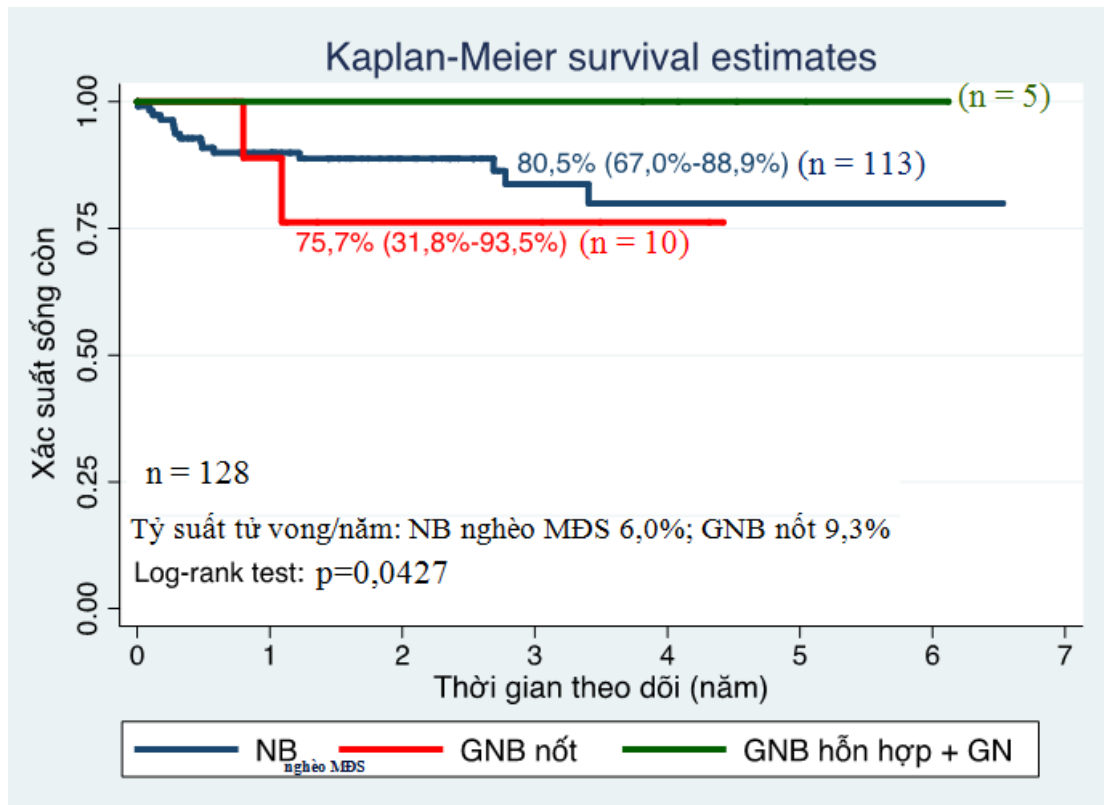
3.2.2.1. Thời gian sống toàn bộ của BN theo nhóm tuổi



Biểu đồ 3.6: Thời gian sống toàn bộ của bệnh nhân theo nhóm tuổi

Nhận xét: Tỷ suất tử vong hàng năm lần lượt là 3,9% ở nhóm dưới 1,5 tuổi; 6,9% ở nhóm từ 1,5 - 5 tuổi và 19,9 ở nhóm trên 5 tuổi. Tỷ lệ sống toàn bộ của bệnh nhân có xu hướng giảm dần khi tuổi tăng dần: ở nhóm dưới 1,5 tuổi từ cuối năm thứ hai là 90,1% (95%CI: 81,1% - 94,9%); ở nhóm 1,5 - 5 tuổi từ cuối năm thứ ba là 77,2% (95%CI: 52,3% - 90,2%) và ở nhóm trên 5 tuổi trở lên từ cuối năm thứ tư là 40,6% (95%CI: 4,6% - 76,8%). OS toàn bộ tại thời điểm 5 năm của 3 nhóm tuổi lần lượt là: 90,1%; 77,2%; 40,6%. Khác biệt về xác suất sống còn theo nhóm tuổi có ý nghĩa thống kê với p (Log-rank) < 0,05.

3.2.2.2. Thời gian sống của bệnh BN theo típ mô học

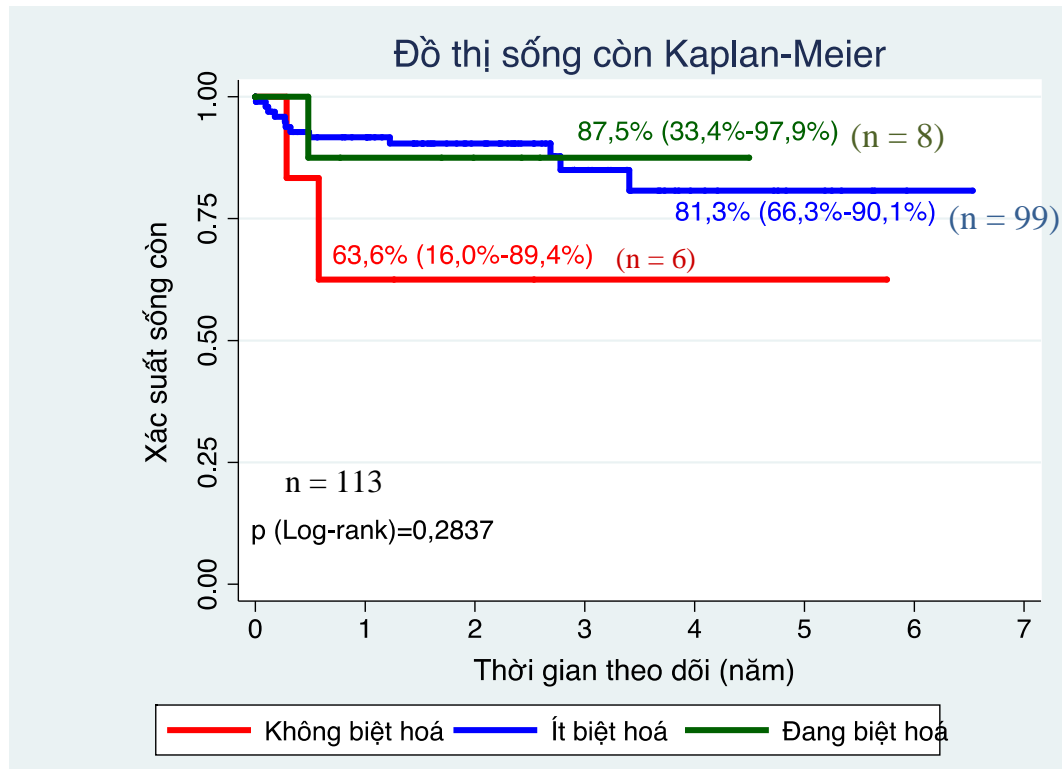


Biểu đồ 3.7: Thời gian sống toàn bộ của bệnh nhân theo típ mô học

Chú thích: NB nghèo MDS: u NBTK nghèo MDS; GNB nốt: u hạch NBTK thể nốt; GNB hỗn hợp: u hạch NBTK thể hỗn hợp; GN: u Hạch TK.

Nhận xét: Trong thời gian theo dõi, nhóm U NBTK nghèo MDS và hạch NBTK nốt có 17 BN tử vong. Tỷ suất tử vong của BN u NBTK nghèo MDS và u hạch NBTK thể nốt tương ứng là 6,0%/năm và 9,3%/năm, trong khi ở nhóm u hạch NBTK hỗn hợp và u hạch thần kinh không có trường hợp nào tử vong. Tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm của bệnh nhân u hạch NBTK thể nốt là 75,7% (95%CI: 31,8% - 93,5%), OS 5 năm của bệnh nhân u NBTK nghèo MDS là 80,5% (95%CI: 67,0% - 88,9%), OS 5 năm của bệnh nhân u hạch NBTK thể hỗn hợp và u hạch TK là 100%. Khác biệt tỷ lệ sống giữa các típ mô học có ý nghĩa thống kê với p (Log-rank) < 0,05.

3.2.2.3. Thời gian sống của BN theo các dưới típ u NBTK nghèo MDS

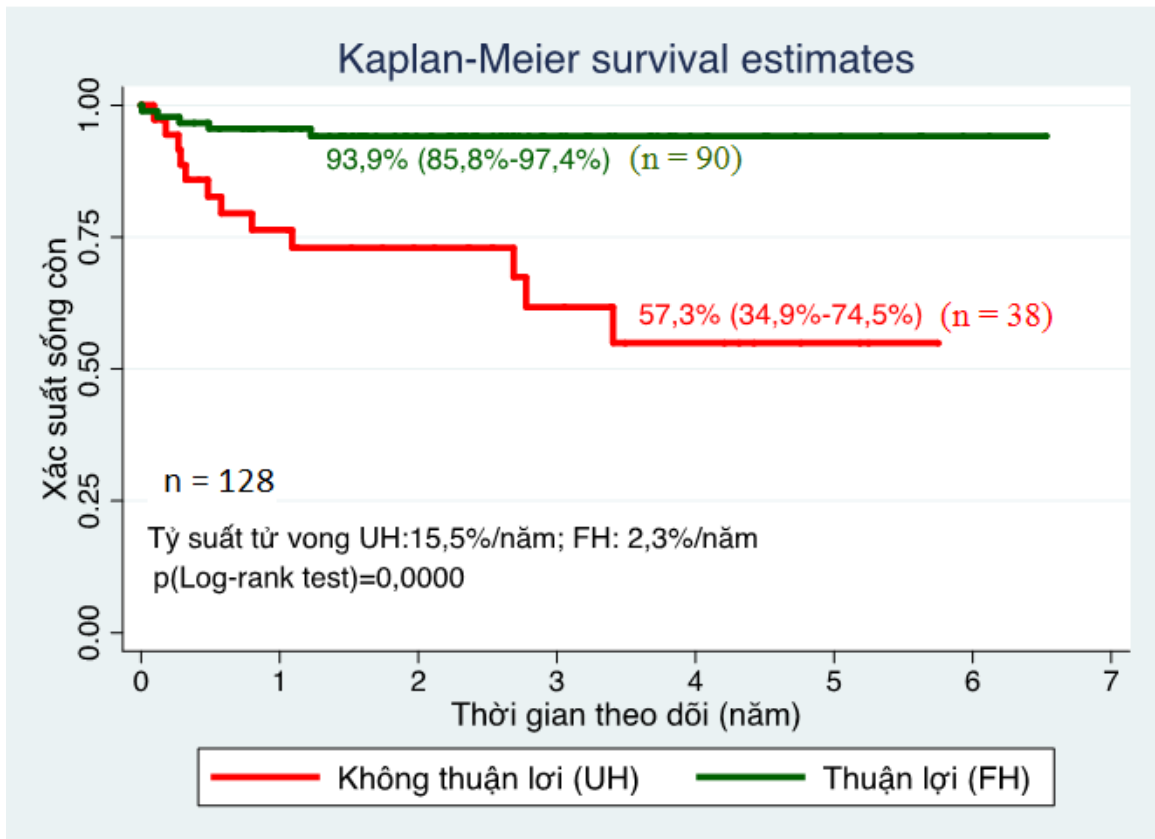


Biểu đồ 3.8: Tỷ lệ sống toàn bộ của bệnh nhân u NBTK theo các dưới típ u NBTK nghèo MDS.

Chú thích: Không BH: u NBTK không biệt hóa. Ít BH: u NBTK ít biệt hóa. Đang BH: u NBTK đang biệt hóa.

Nhận xét: Tỷ suất tử vong hằng năm của u NBTK nghèo MDS lần lượt là 18,5% với u không biệt hoá; 6,6% với u NBTK đang biệt hóa và 5,3% với u ít biệt hoá. Từ cuối năm thứ 4 trở đi, tỷ lệ sống của 3 dưới típ này lần lượt là 63,6% (95%CI; 16,0% - 89,4%); 81,3% (66,3% - 90,1%) và 85,7% (33,4% - 97,4%) cho u không biệt hoá, ít biệt hoá và đang biệt hoá; OS 5 năm của 3 dưới típ lần lượt là: 63,6%; 81,3%; 85,7%. Sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê, p (Log-rank) > 0,05.

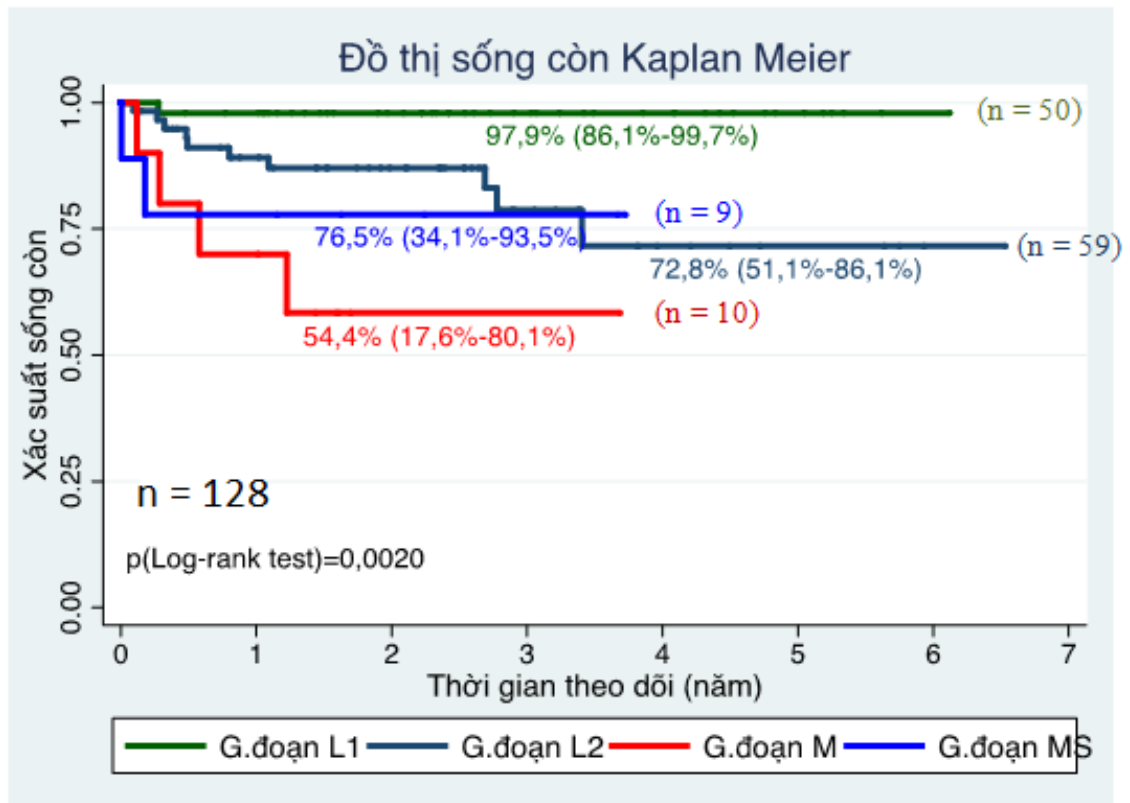
3.2.2.4. Thời gian sống của BN theo tiên lượng MBH



Biểu đồ 3.9: Tỷ lệ sống toàn bộ của bệnh nhân u NBTK theo tiên lượng tiên lượng MBH

Nhận xét: Tỷ suất tử vong trung bình hằng năm ở nhóm có tiên lượng MBH không thuận lợi là 15,5%, cao hơn so với 2,3% ở nhóm tiên lượng MBH thuận lợi. Từ cuối năm thứ 4 trở đi, tỷ lệ sống ở nhóm tiên lượng không thuận lợi chỉ còn 57,3% (95%CI: 34,9% - 74,5%), trong khi tỷ lệ sống ở nhóm tiên lượng MBH thuận lợi là 93,9% (95%CI: 85,8% - 97,4%); OS 5 năm của 2 nhóm này tương ứng là 57,3% và 93,9%. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p(\text{Log-rank}) < 0,001$.

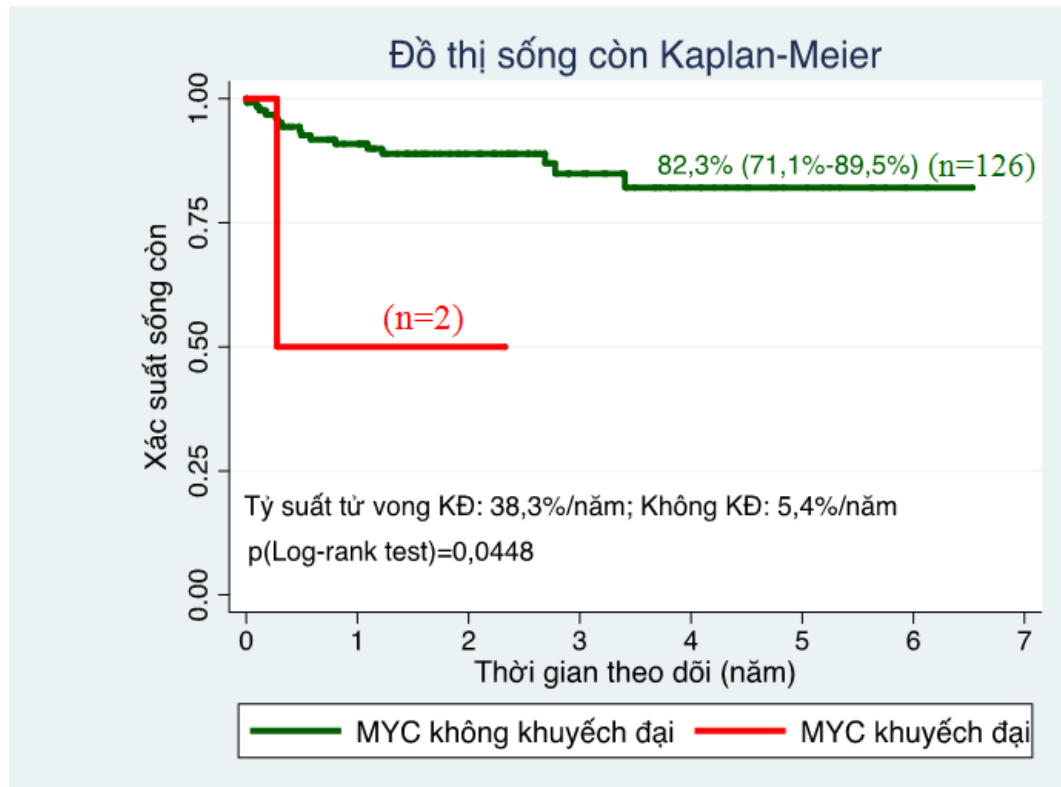
3.2.2.5. Thời gian sống của BN theo giai đoạn



Biểu đồ 3.10: Tỷ lệ sống toàn bộ của bệnh nhân u NBTK theo giai đoạn

Nhận xét: Tỷ suất tử vong trung bình hằng năm tăng dần từ 0,7% ở giai đoạn L1 lên 7,4% ở giai đoạn L2; 14,0% ở giai đoạn MS và 30,2% ở giai đoạn M. Tỷ lệ sống ở cuối năm thứ 4 thấp nhất là 54,4% (95CI: 17,6% - 80,1%) ở nhóm BN thuộc giai đoạn M và cao nhất là 97,9% (95%CI: 86,1% - 99,7%) ở giai đoạn L1. OS toàn bộ 5 năm của các giai đoạn L1; L2; MS; M lần lượt là 97,9%; 76,5%; 72,8%; 54,4%. Khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p (Log-rank) < 0,001.

3.2.2.6. Thời gian sống của BN theo biểu hiện gen MYCN

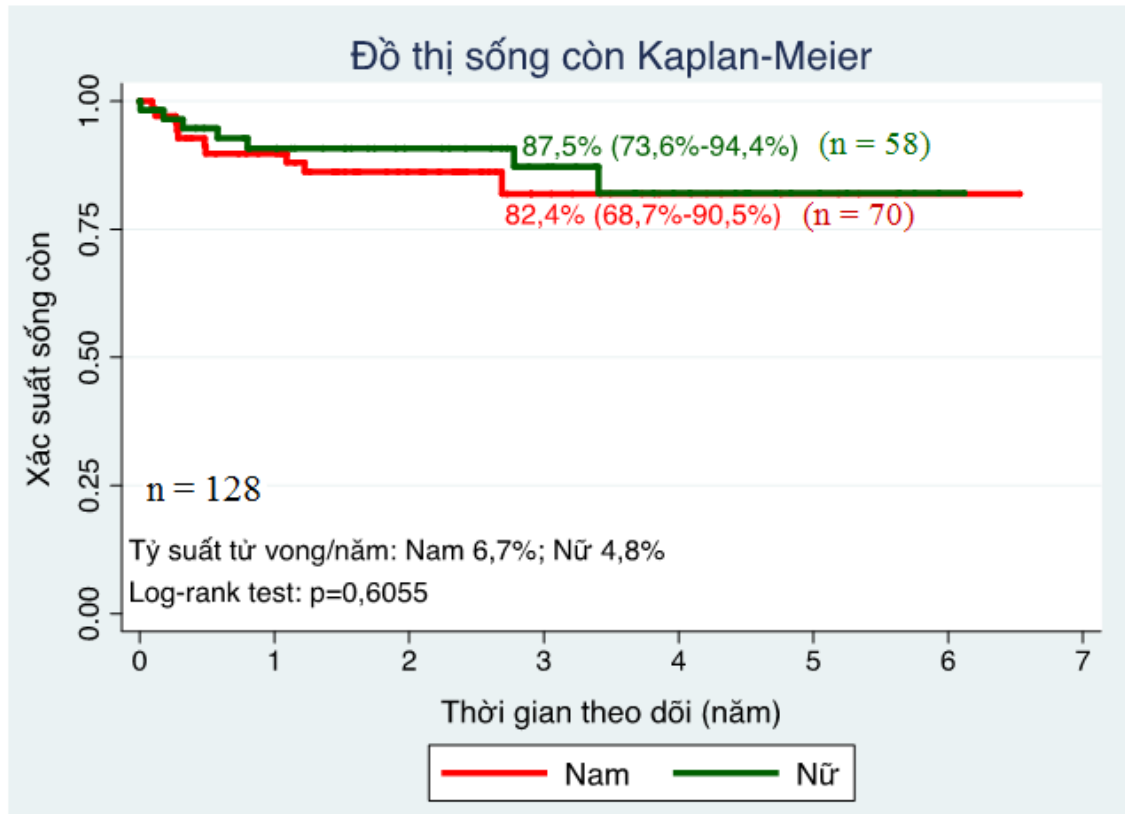


Biểu đồ 3.11: Tỷ lệ sống của bệnh nhân u NBTK theo biểu hiện gen MYCN

Nhận xét: Tỷ suất tử vong trung bình hằng năm ở nhóm có khuếch đại gen *MYCN* (38,3%) cao hơn ở nhóm không khuếch đại gen *MYCN* (5,4%). Tỷ lệ sống ở nhóm không khuếch đại *MYCN* từ cuối năm thứ 4 trở đi là 82,3% (95% CI: 71,1% - 89,5%), trong khi ở nhóm MYC khuếch đại không còn bệnh nhân nào được theo dõi kể từ cuối năm thứ ba. OS 5 năm của bệnh nhân không có khuếch đại *MYCN* là 82,3%. Có 2 bệnh nhân u NBTK nguy cơ không cao, *MYCN* (+), tử vong trong 3 năm đầu theo dõi. Khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với p (Log-rank) < 0,05.

3.2.3. Yếu tố tiên lượng khác

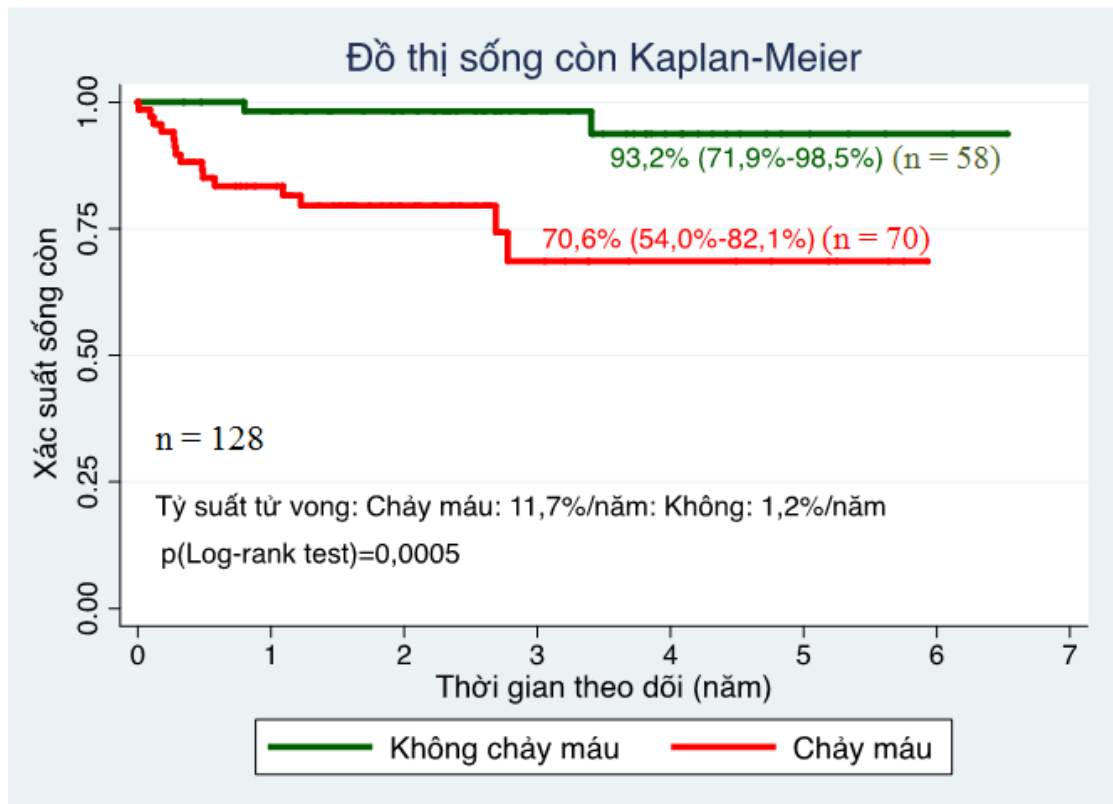
3.2.3.1. Thời gian sống của bệnh nhân theo giới



Biểu đồ 3.12: Tỷ lệ sống của bệnh nhân theo giới

Nhận xét: Tỷ suất tử vong trung bình ở nam và nữ lần lượt là 6,7% và 4,8%/năm. Tỷ lệ sống của bệnh nhân nam từ cuối năm thứ 3 là 82,4% (95%CI: 68,7% - 90,5%) và của bệnh nhân nữ là 87,5% (95%CI: 64,2% - 92,0%). OS 5 năm của bệnh nhân nam và nữ tương ứng là 82,4%; 87,5%. Khác biệt về xác suất sống còn giữa hai giới chưa có ý nghĩa thống kê, p (Log-rank) > 0,05.

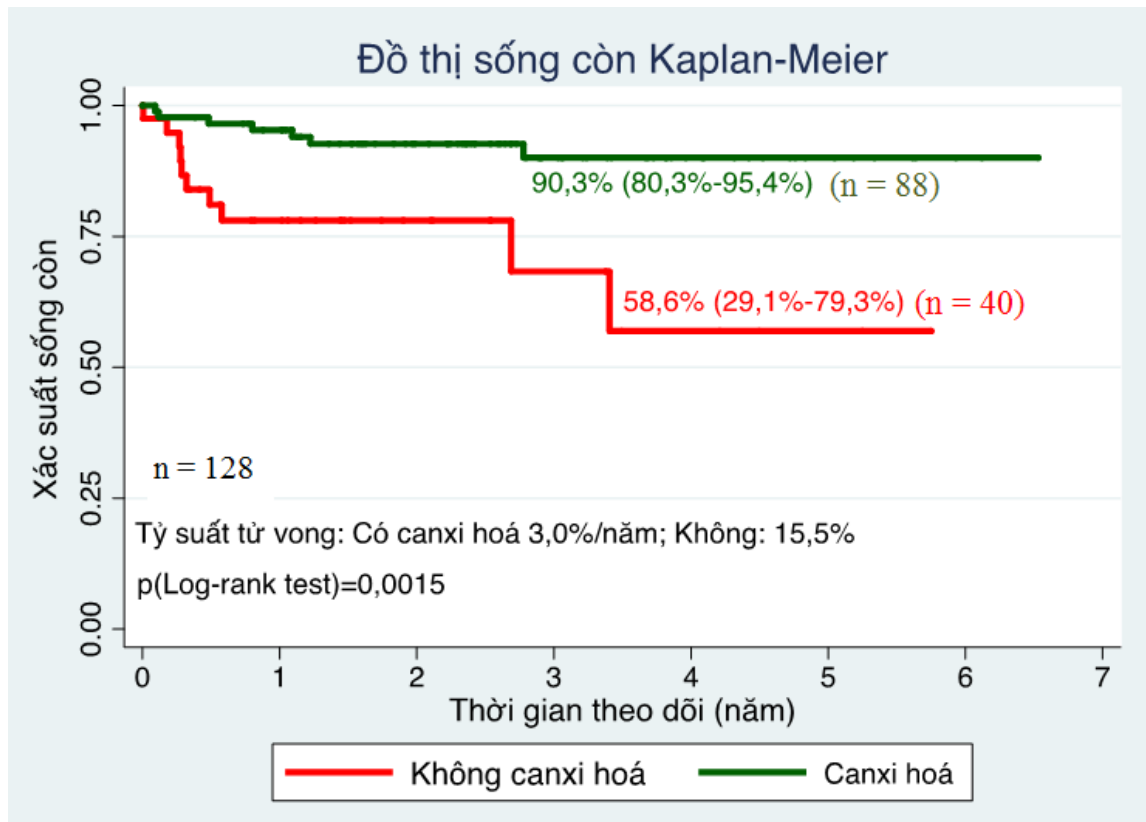
3.2.3.2. Thời gian sống của BN theo đặc điểm chảy máu hoại tử



Biểu đồ 3.13. Tỷ lệ sống của bệnh nhân theo biểu hiện chảy máu hoại tử

Nhận xét: Tỷ suất tử vong trung bình hằng năm ở nhóm có chảy máu cao hơn so với nhóm không chảy máu (11,7% so với 1,2%). Tỷ lệ sống ở cuối năm thứ 5 của nhóm có chảy máu là 70,6% (95CI: 54,0% - 82,1%), thấp hơn so với nhóm không chảy máu, 93,2% (95%CI: 71,9% - 98,5%). OS 5 năm của các bệnh nhân nhóm u NBTK có chảy máu là 70,6%; nhóm không chảy máu là 93,2%. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với p (Log-rank) < 0,001.

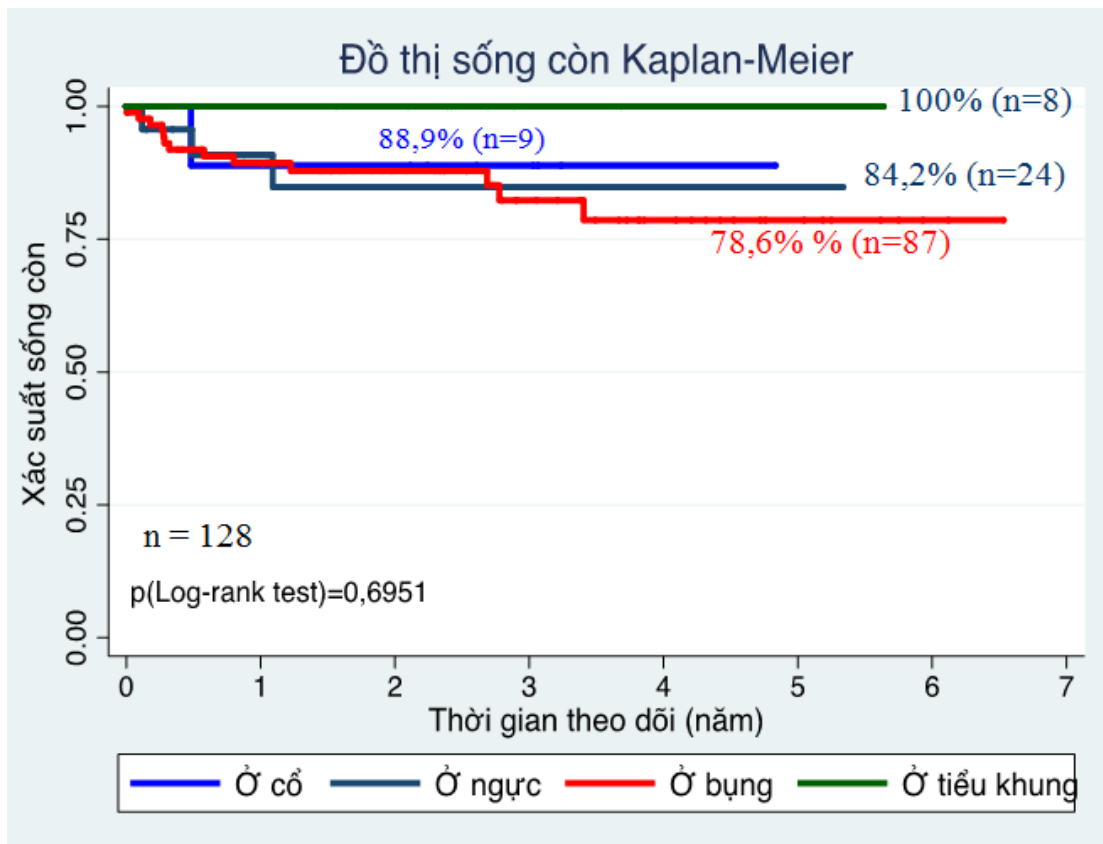
3.2.3.3. Thời gian sống của BN theo đặc điểm canxi hóa



Biểu đồ 3.14. Tỷ lệ sống của bệnh nhân theo tình trạng canxi hoá

Nhận xét: Tỷ suất tử vong trung bình hằng năm ở nhóm có canxi hoá (3,0%) thấp hơn so với nhóm không có canxi hoá (15,5%). Tỷ lệ sống của bệnh nhân ở cuối năm thứ 5, nhóm có canxi hoá là 90,3% (95CI: 80,3% - 95,4%), cao hơn so với nhóm không canxi hoá, 59,6% (95%CI: 29,1% - 79,3%). OS 5 năm của bệnh nhân ở nhóm không có canxi hóa và có canxi hóa tương ứng là 59,6% và 90,3%. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với p (Log-rank) < 0,005.

3.2.3.4. Thời gian sống của BN theo vị trí u



Biểu đồ 3.15: Tỷ lệ sống của bệnh nhân theo vị trí u

Nhận xét: Tỷ suất tử vong trung bình hằng năm là 4,1% với các trường hợp u vùng cổ; 6,4% với u vùng ngực và bụng, và 0% với khối u ở tiểu khung. Tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm với khối các trường hợp u vùng cổ là 88,9% (95%CI: 43,3% - 98,4%); với bệnh nhân u vùng ngực là 84,2% (95%CI: 57,9% - 94,7%); với bệnh nhân u vùng bụng là 78,6% (95%CI: 63,8% - 87,9%) và với bệnh nhân có u vùng tiểu khung khung là 100%. Khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, p (log-rank) > 0,05.

3.2.4. Kết quả phân tích hồi quy đa biến các yếu tố tiên lượng

Bảng 3.21: Tổng hợp kết quả phân tích đa biến một số yếu tố tiên lượng

Yếu tố		HR	95% CI	P
Giới	Nữ	0,62	0,21 – 0,79	0,374
Vị trí	Bụng	0,816	0,380 – 1,753	0,602
Típ mô học	U biệt hóa cao (*)	0,72	0,11 – 0,97	0,0431
Tuổi	≥ 1,5 tuổi	2,29	1,35 - 14,81	0,0385
Tiên lượng MBH	FH	0,44	0,09 – 2,09	0,302
Giai đoạn	M	44,66	3,6 – 548,66	0,003
MYCN	MYCN (+)	289,5	11,1 – 7,55E3	0,001
Chảy máu	Có	5,75	1,19 – 27,85	0,030
Canxi hóa	Có	0,32	0,08 – 1,26	0,103

Chú thích: (). U hạch NBTK thể hỗn hợp và U hạch TK*

Nhận xét: Các yếu tố Giới tính, vị trí u, tiên lượng MBH, canxi hóa là các yếu tố chưa có ý nghĩa tiên lượng. Các yếu tố làm tăng nguy cơ tử vong bao gồm: tuổi ≥ 1,5 tuổi, giai đoạn M, MYCN (+), chảy máu. Yếu tố làm giảm nguy cơ tử vong là các típ u biệt hóa cao gồm u hạch NBTK thể hỗn hợp và u hạch TK.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm hình thái học u nguyên bào thần kinh

4.1.1. Đặc điểm đại thể

4.1.1.1. Đặc điểm chung theo giới, tuổi, vị trí u

❖ Đặc điểm bệnh theo giới tính

Tỷ lệ mắc u NBTK ở trẻ gái nhìn chung thấp hơn trẻ trai mặc dù tỷ lệ nam/ nữ có một số khác nhau tùy theo từng nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy, tỷ lệ mắc bệnh của nam là 56,5% cao hơn của nữ với tỷ lệ tương ứng là 43,5% (Bảng 3.1), tỷ lệ Nam/ Nữ $\approx 1,3$. Nhiều nghiên cứu khác cũng có kết quả là nam mắc bệnh nhiều hơn nữ [1], [19]. Theo Berstein là tỷ lệ này là 1,2:1 [1]. Tuy nhiên theo nghiên cứu của Mathay, tỷ lệ Nam mắc bệnh khá cao so với nữ, Nam/ Nữ $\approx 1,7:1$ [8].

❖ Đặc điểm bệnh theo tuổi

U nguyên bào thần kinh là một trong những u phôi đặc trưng ở trẻ em, u rất hiếm gặp ở người lớn và trẻ lớn. Với 345 trường hợp bệnh trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy, trẻ dưới 1,5 tuổi là độ tuổi có tỷ lệ mắc bệnh cao nhất chiếm tới 45,5% u nguyên bào thần kinh ở trẻ em. Tới 5 tuổi tỷ lệ mắc bệnh lên tới 84,3% (Bảng 3.1). Trẻ lớn hơn, tỷ lệ mắc bệnh giảm thấp hẳn, tỷ lệ mắc bệnh ở lứa tuổi 5 tuổi trở lên chỉ còn tương đương 15%. Kết quả này hơi thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của Berstein với tỷ lệ trẻ bị bệnh dưới 1 tuổi là 38% và dưới 5 tuổi là 95% [1], tuy nhiên điểm chung là hầu hết các trường hợp bệnh thấy ở trẻ dưới 5 tuổi, trẻ càng lớn tỷ lệ mắc bệnh càng thấp. So sánh với kết quả nghiên cứu khác trong nước thì thấy rằng đặc điểm mắc bệnh của trẻ là khá giống nhau: tỷ lệ phát hiện bệnh cao nhất thuộc nhóm trẻ dưới 1 tuổi chiếm 23,71%, dưới 5 tuổi là 85,57% [3].

Độ tuổi xác định chẩn đoán bệnh trung vị là 1,8 tuổi, trẻ vào viện nhỏ nhất là 8 ngày và tuổi vào viện lớn nhất là 15 tuổi. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Stiller và cộng sự với tuổi phát hiện bệnh trung bình là 23 tháng (gần 2 tuổi) [19], sự khác biệt là không đáng kể mặc dù có khác nhau về quần thể bệnh, chủng tộc.

❖ Đặc điểm phân bố u theo vị trí

Bảng 3.1 thể hiện phân bố u NBTK theo các vị trí cơ thể. Tỷ lệ u vùng bụng cao nhất, chiếm 74,2%, tiếp theo là ngực 17,4%, cổ 4,3% và thấp nhất là vùng tiểu khung 4,1%. Có những trường hợp BN đến viện không phải vì triệu chứng của u tiên phát mà do phát hiện khối bất thường vùng cổ, thái dương, mô mềm, hạch hay đau nhức xương. Sau khi kiểm tra, xét nghiệm tế bào hoặc sinh thiết khối tổn thương, xác định là u NBTK sau đó mới tìm thấy vị trí u tiên phát. Nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước cũng cho thấy tỷ lệ u vùng bụng cao hơn hẳn so với nơi khác, bảng 4.1 thể hiện phân bố u NBTK theo vị trí giữa một số tác giả.

Bảng 4.1: So sánh tỷ lệ mắc u NBTK theo vùng cơ thể

Vị trí	NC này n = 345 (Tỷ lệ %)	Lan P.T [3] n = 97 (Tỷ lệ %)	Mathay [8] n = 3432 (Tỷ lệ %)	Brodeur [2] n = 910 (Tỷ lệ %)
Cổ	4,3	2,06	5	1
Ngực	17,4	10,31	13	19
Bụng	74,2	84,54	60	65
Tiểu khung	4,1	1,03	4	2

Trong nghiên cứu của Mathay [8] và Brodeur [2], u vùng bụng có tỷ lệ khá cao tương ứng 60% và 65%. Các tỷ lệ này hơi thấp hơn kết quả u vùng bụng trong nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu của Phùng Tuyết Lan [3]. U NBTK ở các vị trí khác đều có tỷ lệ thấp hơn hẳn so với u vùng bụng.

Bên cạnh vị trí hệ thần kinh giao cảm cạnh sống, u NBTK còn có vị trí xuất hiện đặc biệt đó là hai tuyến thượng thận. Trong nghiên cứu của Park [44] và Riccardo Haupt, u NBTK tại thượng thận có tỷ lệ tương ứng là 35% và 43,6% [100]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ u NBTK tại thượng thận cũng chiếm tới 45% u NBTK toàn cơ thể.

4.1.1.2. Đặc điểm kích thước u

U NBTK có kích thước khác nhau tùy theo thời điểm phát hiện bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, u có kích thước trung bình 7,3 cm, trung vị 7,0 cm, có trường hợp u lớn đến 17,2 cm. Kết quả này khá phù hợp với nghiên cứu của Joshi với kích thước u trung bình là 7,2 cm [26]. Biểu đồ 3.1 cho thấy hầu hết u có kích thước trong khoảng 4 – 9 cm. Các khối u lớn thường kèm theo chảy máu hoại tử và xâm lấn mô kế cận. U sau phúc mạc lớn có thể lấp đầy ổ bụng đồng thời xâm lấn nhiều tạng trong ổ bụng cùng lúc. Những trường hợp này thường làm cho việc xác định chính xác vị trí u tiên phát gặp khó khăn. Theo Brodeur, các u NBTK có thể có kích thước từ 1 – 10 cm [2], hay theo De Lellis, u từ dưới 1 cm đến các trường hợp u lớn lấp đầy ổ bụng, trung thất [64].

4.1.1.3. Đặc điểm màu sắc u

U thường biểu hiện với 3 trạng thái màu sắc chính: sẫm màu, trắng, và hỗn hợp màu sắc. U có màu sắc hỗn hợp có tỷ lệ cao nhất chiếm 59,1% (gần 2/3 các trường hợp) trong khi u sẫm màu có tỷ lệ 24,6 %, các u màu trắng có tỷ lệ thấp nhất chiếm 16,2% (Biểu đồ 3.2). U có màu sắc hỗn hợp thường ghi nhận được là u NBTK ít biệt hoá hoặc đang biệt hoá. U hạch NBTK thể nốt cũng có màu sắc hỗn hợp nhưng các vùng màu sắc khác nhau tách biệt rõ ràng hơn, đó là các nốt hoặc ổ sẫm màu ranh giới khá rõ với vùng sáng màu xung quanh. Một dấu hiệu chỉ điểm là thành phần mô đệm schwann và tơ thần kinh. Mô đệm schwann và tơ thần kinh có tỷ lệ thấp hoặc không có ở các u

sẫm màu và hay kèm theo chảy máu hoại tử. Khi thành phần mô đệm schwann và tơ TK chiếm tỷ lệ cao, u sáng màu và hiếm thấy chảy máu hoại tử. Trong nghiên cứu này, các u NBTK không biệt hoá (14 trường hợp) đều sẫm màu. Các u hạch TK (41 trường hợp) đều sáng màu, không thấy chảy máu hoại tử. U hạch thần kinh thể hỗn hợp có thể có màu sắc hỗn hợp hoặc sáng màu. Kết quả nghiên cứu về đặc điểm màu sắc u của chúng tôi khá phù hợp với nghiên cứu của các tác giả De Lellis [64] và Conran [101].

4.1.2. Đặc điểm vi thể

4.1.2.1. Phân loại u NBTK theo típ mô học

Đặc điểm phân bố các típ mô học

Định típ mô học hay phân độ mô học u NBTK là yêu cầu đặc biệt quan trọng và cốt yếu đối với u NBTK. Theo INPC thì đây là yếu tố cốt lõi trong việc xác định u, ngoài giá trị chẩn đoán, định típ còn có vai trò khẳng định mức độ biệt hóa của u, định hướng điều trị và cả giá trị tiên lượng đối với mỗi trường hợp bệnh. Với u NBTK nghèo MDS và u hạch NBTK thể nốt, các nhà Giải phẫu bệnh sẽ phải phối hợp với tuổi bệnh nhân và chỉ số nhân chia nhân tan (MKI) để đưa ra quyết định đánh giá tiên lượng mô bệnh học thuận lợi hay không thuận lợi (Bảng 1.6) làm cơ sở cho phân loại nguy cơ, từ đó sẽ có phác đồ điều trị theo mức nguy cơ tương ứng. Các típ mô học này cũng đồng thời chỉ ra khả năng tiến triển của u phức tạp do đặc điểm sinh học phân tử của các dòng tế bào trong u đa dạng. U NBTK các trường hợp này thường có tỷ lệ sống không cao. Theo Shimada, OS đối với u NBTK không biệt hóa, ít biệt hóa và đang biệt hóa tương ứng là 50%, 69% và 87,3% [68]. Trong khi đó các trường hợp u hạch NBTK thể hỗn hợp và u hạch TK nhìn chung có tiên lượng tốt, tế bào u biệt hóa cao, thậm chí biệt hóa hoàn toàn (u hạch TK trưởng thành). Các trường hợp này thường chỉ cần phẫu thuật cắt u, theo dõi. Tiên lượng sống 5 năm với các trường hợp này có thể tới 100% [68].

Bảng 3.2 cho thấy sự phân bố và tỷ lệ các típ mô học u NBTK, trong đó u NBTK nghèo MĐS có tỷ lệ cao nhất chiếm 75,9%, tiếp theo là u hạch TK 11,9%. U hạch NBTK thể nốt và u hạch NBTK thể hỗn hợp có tỷ lệ thấp lần lượt là 7,0 và 5,2%. Theo kết quả nghiên cứu của Shimada (n = 746), u NBTK nghèo MĐS chiếm 84,5%, u hạch NBTK thể nốt 10,2%, u hạch NBTK thể hỗn hợp 4,0%, u hạch TK 1,3% [68]. Cả hai nghiên cứu đều thấy u NBTK nghèo MĐS có tỷ lệ rất cao từ khoảng 75% đến 85%. Tuy nhiên tỷ lệ các típ mô học u hạch TK, u hạch NBTK thể nốt và u hạch NBTK thể hỗn hợp trong nghiên cứu của Shimada hơi khác so với nghiên cứu của chúng tôi. Theo nghiên cứu của Phùng Tuyết Lan [3], u NBTK nghèo MĐS có tỷ lệ cao nhất chiếm 67,9%, các típ khác chỉ chiếm hơn 30%.

Điều đáng chú ý là u NBTK với độ biệt hóa thấp có tỷ lệ rất cao tới trên 80% gồm u NBTK nghèo MĐS (75,9%) và u hạch NBTK thể nốt (7%). Đây là các trường hợp u có thể biến đổi phức tạp, khả năng di căn cao. Trong khi đó các típ u biệt hóa hơn, điều trị thường không phức tạp gồm u hạch NBTK thể hỗn hợp và u hạch TK thì tỷ lệ u lại thấp chỉ chiếm trên 10% u NBTK.

Các dưới nhóm của u NBTK nghèo mô đệm Schwann cũng đều có ý nghĩa quan trọng trong việc tiên lượng. U NBTK nghèo MĐS theo phân loại có 3 dưới nhóm là u NBTK không biệt hóa (undifferentiated), ít biệt hóa (poorly differentiated) và đang biệt hóa (differentiating), trong nghiên cứu này ba dưới típ có tỷ lệ tương ứng là 5,4%; 88,6%; 8,0% (n = 262). Theo nghiên cứu của Joshi [26] thì các dưới típ của u NBTK nghèo MĐS gồm u NBTK không biệt hóa, ít biệt hóa, đang biệt hóa có tỷ lệ lần lượt là 2,1%; 69,3%; 28,6%. Tất cả các trường hợp u NBTK không biệt hóa đều phải sử dụng hóa mô miễn dịch để chẩn đoán xác định và chẩn đoán phân biệt. U NBTK không biệt hóa mặc dù có tỷ lệ không cao nhưng theo INPC chúng được xếp vào nhóm mô học không thuận lợi, tiên lượng xấu.

U hạch TK là nhóm có thành phần mô đệm schwann cao nhất, mô bệnh học thuận lợi. Nghiên cứu này có 41 trường hợp u hạch TK trong đó: u hạch TK đang trưởng thành có 12 trường hợp chiếm 29,3%; u hạch TK trưởng thành 29 trường hợp chiếm 70,7%. Trong u hạch TK, các tế bào u đã biệt hóa rõ hoặc biệt hóa hoàn toàn thành tế bào hạch TK, việc phân biệt hai dưới nhóm này chủ yếu nhằm chỉ ra hai mức độ biệt hoá trưởng thành khác nhau về mặt mô học mà ít có ý nghĩa về mặt tiên lượng. Trong u hạch TK hay có các đám lympho bào, đây là dấu hiệu chỉ điểm cho quá trình biệt hoá trưởng thành của các NBTK thành tế bào hạch TK. Nhuộm hoá mô miễn dịch, các đám lympho này dễ phân biệt với NBTK do chúng dương tính với LCA, âm tính với các dấu ấn synaptophysin, chromogranin hay CD56.

Một số ít trường hợp u NBTK được nhắc đến với các tế bào u rất lớn, nhân đa hình thái hoặc kỳ quái, chất nhiễm sắc thô vón, một số tế bào có nhiều cực. Trên KHV quang học, bên cạnh các tế bào u bất thường này vẫn có thể thấy quần thể các NBTK ở các cấp độ biệt hóa khác nhau và mô đệm tơ sợi TK hoặc mô đệm schwann như đặc điểm vốn có của các tít mô học u NBTK. Các trường hợp u trên đã được đề cập đến với các thuật ngữ gồm u NBTK đa hình bất thực sản (Pleomorphic anaplastic neuroblastoma) hay u NBTK tế bào lớn (Large cell neuroblastoma) [68], [102], [103]. Mặc dù thế, trong phân loại quốc tế, INPC vẫn không tách riêng nhóm u này do chúng không mang ý nghĩa đặc biệt về mặt tiên lượng [68]. Các trường hợp này hầu hết thuộc nhóm u NBTK nghèo MDS loại ít biệt hoá hoặc đang biệt hoá.

Đặc điểm liên quan giữa tít mô học và vị trí u

Đặc điểm liên quan giữa tít mô học và vị trí u được thể hiện ở bảng 3.3. Các trường hợp u có độ biệt hóa thấp gồm U NBTK nghèo MDS (n = 262) và u hạch NBTK thể nốt (n = 24) có sự phân bố thấy được ở tất các vị trí cổ, ngực, bụng và tiểu khung, trong đó tại vùng bụng 2 tít u này chiếm đến

83,9% trong khi u hạch NBTK thể hỗn hợp và u hạch thần kinh chỉ chiếm tỷ lệ nhỏ là 16,1%. Ngược lại, u hạch NBTK thể hỗn hợp ($n = 18$) và u hạch TK ($n = 41$) có tỷ lệ cao hơn ở vùng ngực (21,7%) và tiểu khung (21,4%). Tuy nhiên sự khác biệt về phân bố các típ mô học của u theo vị trí chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước cũng cho kết quả tương tự với sự xuất hiện của các típ u NBTK phân bố đều ở các vùng cơ thể, trong đó u với độ biệt hóa thấp thường có tỷ lệ cao hơn ở vùng bụng so với các vị trí khác trên cơ thể [3], [26], [5].

Đặc điểm liên quan giữa típ mô học và màu sắc u

Màu sắc u là một trong các đặc điểm mà các nhà Giải phẫu bệnh học thường xuyên đề cập đến khi tiếp xúc với các khối u. Các khối u ác tính thường có màu sẫm do bản chất của u, hay do có các vùng chảy máu hoại tử trong u. Các khối u lành thường đơn dạng về màu sắc, hay có màu sáng hơn các màu khác, mô u thường đồng nhất. U NBTK cũng có những đặc điểm chung với các loại u khác, tuy nhiên điểm khác biệt là do u NBTK có các mức độ biệt hóa khác nhau, nên u có thể có các màu sắc khác nhau [6],[64]. Mối liên quan giữa các típ mô học của u NBTK hay các mức độ biệt hóa khác nhau của u với màu sắc u được thể hiện trong bảng 3.4. U NBTK biểu hiện 3 nhóm màu sắc cơ bản: u sẫm màu, trắng (sáng màu) và hỗn hợp màu sắc (màu nâu hoặc u có chỗ nâu, sẫm, có chỗ trắng). Theo bảng 3.4, Tất cả u NBTK có màu sẫm đều là u NBTK nghèo MĐS và u hạch NBTK thể nốt. Trong nhóm các trường hợp u có màu sắc hỗn hợp, 2 típ mô học trên cũng có tỷ lệ rất cao chiếm đến 97,5%, trong khi u hạch NBTK thể hỗn hợp và u hạch TK chỉ chiếm một tỷ lệ nhỏ là 2,5%. Ngược lại, với nhóm u sáng màu thì u hạch NBTK thể hỗn hợp và u hạch TK lại có tỷ lệ rất cao chiếm tới 96,5%, còn u NBTK nghèo MĐS và u hạch NBTK thể nốt chỉ chiếm một tỷ lệ nhỏ là 3,5%. Tổng hợp lại về biến đổi màu sắc u, có sự biến đổi mang tính liên tục từ sẫm

màu đến màu sắc hỗn hợp và sáng màu tương ứng với u có xu hướng biến đổi từ biệt hóa thấp đến biệt hóa cao hơn. Sự biến đổi về màu sắc, thành phần, và độ biệt hóa của u cũng được nhắc đến trong một số nghiên cứu với kết quả tương tự [2],[64].

Đặc điểm liên quan giữa tít mô học và chảy máu hoại tử

Một đặc điểm chung dễ nhận thấy của bệnh lý u và ung thư là các u ác tính thường có biểu hiện chảy máu hoại tử. Nói cách khác, đặc điểm chảy máu và hoại tử là tiêu chí góp phần đánh giá đặc điểm ác tính của các khối u. Ở u NBTK, bảng 3.5 cho thấy, tỷ lệ chảy máu, hoại tử chung đối với u NBTK là 58,8%, trong đó u NBTK nghèo MDS là tít mô học mà các tế bào u có độ biệt hóa thấp so với các tít khác lại có tỷ lệ chảy máu hoại tử cao chiếm đến 71,8%, các trường hợp còn lại có tỷ lệ chưa đến 30%. Tiếp theo là u hạch NBTK thể nốt, chảy máu hoại tử u cũng có tỷ lệ khá cao chiếm đến 62,5%. Hai tít mô học còn lại là u hạch NBTK thể hỗn hợp và u hạch TK đều không thấy có chảy máu hoại tử. Kết quả có ý nghĩa với $p < 0,001$. Dễ nhận thấy là u NBTK nghèo MDS kém biệt hóa nhất, chảy máu hoại tử có tỷ lệ cao nhất thì sự có mặt của mô đệm schwann cũng ít nhất. Ở u hạch NBTK thể nốt, u biệt hóa hơn (trừ các nốt), chảy máu hoại tử ít hơn thì thành phần mô đệm schwann cũng có tỷ lệ tương ứng cao hơn, tuy nhiên khác biệt giữa có và không có chảy máu hoại tử trong nhóm này chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Ở tít u có độ biệt hóa cao là u hạch NBTK thể hỗn hợp, không thấy có chảy máu hoại tử, thành phần mô đệm schwann có tỷ lệ cao ($> 50\%$). Ở tít cuối cùng là u hạch TK, tế bào u biệt hóa rất cao hoặc đã biệt hóa hoàn toàn (Ganglioneuroma, mature), không thấy có chảy máu hoại tử, thành phần mô đệm schwann nổi bật (Ganglioneuroma, schwannion stroma dominant). Theo Conran và De Lellis, quá trình biệt hoá của u cũng có mối liên quan tương ứng với tính chất chảy máu hoại tử trong u [101],[64]. Riêng đối với u hạch

NBTK thể nốt, chảy máu hoại tử có thể gặp tập trung trong các nốt NBTK, vùng u ngoài nốt, không phát hiện chảy máu hoại tử.

Đặc điểm liên quan giữa tít mô học và canxi hóa

Tỷ lệ u NBTK có canxi hóa là 54,5% (Bảng 3.6). Tít mô học có tỷ lệ canxi hóa cao nhất là u hạch NBTK thể hỗn hợp chiếm 77,8%, tiếp theo là u hạch NBTK thể nốt chiếm 74%. Tỷ lệ này của u NBTK nghèo MDS là 52,7% và của u hạch TK là 52%. Sự khác biệt giữa tỷ lệ canxi hóa giữa các nhóm và các tít mô học có ý nghĩa với $p < 0,05$. Yếu tố canxi hóa hiện nay không được dùng để tiên lượng độc lập, nhưng một số tác giả cũng đánh giá cao sự có mặt của thành phần canxi hóa trong u. Joshi cũng đã sử dụng yếu tố canxi hóa phối hợp với tỷ lệ nhân chia áp dụng cho tiên lượng [85]. Theo Joshi, u NBTK có tỷ lệ nhân chia thấp và có canxi hóa, tỷ lệ sống 5 năm cao tới 89%; các trường hợp u có tỷ lệ nhân chia không thấp và không có canxi hóa, tỷ lệ sống 5 năm chỉ có 33%. INPC chỉ sử dụng yếu tố canxi hóa với ý nghĩa tham khảo và gợi ý cho tiên lượng. Ở u NBTK nghèo MDS, mặc dù tỷ lệ canxi hóa không cao với 52,7%, nhưng nó cũng có ý nghĩa một cách trực tiếp: đây là các trường hợp u có độ biệt hóa thấp, tỷ lệ chảy máu hoại tử cao (Bảng 3.5), u tiến triển phức tạp, tiên lượng ít thuận lợi hơn so với các tít mô học khác.

Điểm đặc biệt đáng chú ý là tỷ lệ u có canxi hóa cao thấy rõ ở 2 tít mô học gồm u hạch NBTK thể hỗn hợp (77,8%) và u hạch NBTK thể nốt (74%), tế bào u biệt hóa ở các cấp độ khác nhau thậm chí tế bào hạch TK đã biệt hóa rõ. Các trường hợp này thường xuất hiện kèm theo các nang lympho trong u (dấu hiệu được xem như xuất hiện song hành với sự biệt hóa của tế bào hạch TK). Tuy nhiên tỷ lệ canxi hóa lại thấp đối với tít u hạch TK, tỷ lệ này là 52%, theo INPC - 100% các trường hợp này có tiên lượng thuận lợi. Khả năng lớn là do quá trình chảy máu hoại tử trong u hạch TK không còn tồn tại, thời gian biệt hóa u kéo dài đã làm giảm đi hiện tượng canxi hóa.

4.1.2.2. Đặc điểm u NBTK theo tiên lượng MBH

❖ Đặc điểm chung

Tiên lượng MBH là yếu tố rất quan trọng đối với các nhà lâm sàng. Tại Việt Nam hiện nay, không phải tất cả các trung tâm lớn trong nước đều có khả năng làm được các xét nghiệm về di truyền đối với u NBTK như khuếch đại N-myc, chỉ số ADN thì giá trị của yếu tố tiên lượng dựa theo MBH càng có ý nghĩa. Theo INPC, u NBTK nghèo MDS và u hạch NBTK thể nốt được chia thành 2 nhóm có tiên lượng thuận lợi FH và không thuận lợi UH [7]. U hạch TK và u hạch NBTK thể hỗn hợp có tiên lượng tốt, mô học thuận lợi, tỷ lệ sống 5 năm là 100%. Chi tiết về tiên lượng MBH của u NBTK được trình bày trong bảng 2.3, nhóm có tiên lượng MBH thuận lợi và không thuận lợi có tỷ lệ sống 5 năm tương ứng là 97,8% và 35,6% [68].

Trong nghiên cứu này tỷ lệ u NBTK có tiên lượng MBH thuận lợi là 59,4%, tỷ lệ tiên lượng MBH không thuận lợi là 40,6%. Điều này cho thấy tỷ lệ u ở nhóm UH khá cao, vì 140/345 trường hợp u thuộc nhóm UH, tương ứng với các trường hợp bệnh có điều trị phức tạp, tiên lượng xấu hơn các trường hợp u còn lại. Theo báo cáo của INRG, cũng giống nghiên cứu của chúng tôi, nhóm FH có tỷ lệ cao hơn so với nhóm UH, tỷ lệ này tương ứng là 64% và 36% [14]. Theo một nghiên cứu trong nước, tỷ lệ kết quả nhóm FH và UH là 60,5% và 39,5% khá phù hợp với nghiên cứu này [3].

Chỉ số nhân chia nhân tan MKI là yếu tố tham gia vào phân nhóm tiên lượng MBH. Vì INPC không đánh giá MKI độc lập, do đó các nhà nghiên cứu thường không tách riêng yếu tố này khi nhận định tiên lượng. Mặc dù vậy chúng tôi thấy chúng vẫn có giá trị chi điểm đặc biệt là với các trường hợp có MKI cao, tất cả các trường hợp này đều có tiên lượng không thuận lợi không liên quan đến tuổi và tít mô học. Với các trường hợp MKI trung bình và thấp, tiên lượng phải kết hợp chặt chẽ theo tít mô học và yếu tố tuổi của

bệnh nhân. U hạch NBTK và u hạch TK đều có tiên lượng thuận lợi vì đặc điểm biệt hóa của u, không liên quan đến MKI.

❖ Liên quan giữa tiên lượng MBH và nhóm tuổi

Bảng 3.7 cho thấy: nhóm bệnh nhân < 1,5 tuổi có tiên lượng MBH thuận lợi với tỷ lệ cao nhất chiếm 87,9%. Các nhóm 1,5 – 5 tuổi và nhóm > 5 tuổi, tiên lượng thuận lợi có tỷ lệ thấp tương ứng là 29,9% và 50%. Nghiên cứu về đặc điểm sinh học cho thấy u NBTK ở trẻ càng nhỏ, đặc biệt là trẻ dưới 1 tuổi có khả năng tự thoái hoá và thường có các đặc điểm sinh học thuận lợi [44]. Về mặt biểu hiện, các bệnh nhân dưới 1,5 tuổi có tỷ lệ di căn thấp hơn, giai đoạn sớm hơn, kết quả điều trị tốt hơn ở các trẻ lớn. Theo Phùng Tuyết Lan, tỷ lệ sống sau 3 năm ở nhóm dưới 1 tuổi là 61,11% trong khi tỷ lệ này ở nhóm trên 1 tuổi là 17,36% [3]. INPC cũng đã tổng kết, đánh giá đặc điểm sinh học của u NBTK từ nhiều nghiên cứu và nhận thấy rằng độ tuổi 12 tháng đến 18 tháng là mốc thời gian quan trọng để đánh giá tiên lượng bệnh [68],[44]. Cũng theo tác giả này thì hiệu quả điều trị ở trẻ < 1,5 tuổi có kết quả tốt, mặc dù liều điều trị thấp hơn so với các trẻ lớn.

Cũng trong bảng 3.7, u NBTK có tiên lượng MBH không thuận lợi cao nhất ở nhóm tuổi 1,5 – 5 tuổi với tỷ lệ là 70,1 %, tiếp theo là nhóm bệnh nhân > 5 tuổi với tỷ lệ nhóm UH là 50%, nghĩa là 1/2 số trường hợp bệnh nhân trên 5 tuổi sẽ có tiên lượng MBH không thuận lợi và tiên lượng điều trị phức tạp hơn các trường hợp khác. Trong khi đó nhóm < 1,5 tuổi, có tỷ lệ BN nhóm UH rất thấp, chỉ chiếm 12,1%. Điều này rất có ý nghĩa trong thực tế, đặc biệt là với bác sĩ lâm sàng khi phải đối mặt với u NBTK ở trẻ em.

❖ Liên quan giữa tiên lượng MBH và vị trí u

U NBTK không những đặc biệt về về tiến triển, đặc điểm sinh học, phân loại, mà ngay cả vị trí u ở những vùng cơ thể khác nhau cũng có những đặc điểm khác nhau. Bảng 3.8 cho thấy u ở vùng cổ, ngực và tiểu khung có tiên

lượng MBH thuận lợi cao hơn so u ở vùng bụng, tỷ lệ tiên lượng MBH nhóm FH ở các nhóm này cao trên 70% trong khi các u vùng bụng tỷ lệ FH chỉ có 53,9% ($p < 0,005$). Thực tế trong nghiên cứu cho thấy các u bụng, thượng thận, sau phúc mạc và tiểu khung thường có kích thước lớn, ranh giới không rõ, hay xâm lấn vào các tạng trong ổ bụng như gan thận, di căn hạch vùng trong ổ bụng và di căn xa. Bảng 3.8 cũng chỉ ra rằng u vùng bụng có tỷ lệ nhóm MBH không thuận lợi cao tới 46,1%, trong khi ở vị trí khác tỷ lệ này đều dưới 27%. Tác giả Phùng Tuyết Lan cũng nhận thấy các khối u ở bụng có tỷ lệ MBH không thuận lợi cao, trong khi tỷ lệ MBH thuận lợi trội hơn thuộc về các khối u ngực [3]. Nghiên cứu của Joshi cũng cho thấy kết quả tương tự nghiên cứu của chúng tôi [85].

❖ Liên quan giữa tiên lượng MBH và típ mô học u NBTK

Phân típ mô học u NBTK có liên quan chặt chẽ với tiên lượng MBH của u. Theo INPC, các trường hợp u thuộc típ u NBTK biệt hóa cao là u hạch NBTK thể hỗn hợp và u hạch TK đều có tiên lượng MBH thuận lợi. U NBTK nghèo MĐS và u hạch NBTK thể nốt phải áp dụng bảng phân loại tiên lượng MBH để định nhóm UH hay FH. Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.9), u NBTK nghèo MĐS và u hạch NBTK thể nốt có tỷ lệ tiên lượng MBH không thuận lợi cao chiếm 46,2% và 79,2%. Về bản chất u hạch NBTK thể nốt là u đã biệt hóa một phần, u gồm thành phần ngoài nốt là u hạch TK hoặc u hạch NBTK thể hỗn hợp, thành phần thứ 2 là các nốt nhìn thấy trên đại thể, vì thế là u NBTK nghèo MĐS, khả năng tiếp tục biệt hóa của chúng rất thấp. Phần lớn các trường hợp u hạch NBTK thể nốt trong nghiên cứu thuộc nhóm trên 1,5 tuổi. Hai típ mô học còn lại là u hạch NBTK thể hỗn hợp và u hạch TK đều có tiên lượng MBH thuận lợi, nhóm FH. Nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ sống không bệnh 5 năm đối với 2 nhóm này là 100% [68],[85].

❖ Liên quan giữa tiên lượng MBH với chảy máu, hoại tử

U NBTK cũng giống như các u ác tính khác là đặc điểm máu hoại tử trong u rất hay gặp. U NBTK có chảy máu hoại tử không những biểu hiện độ biệt hóa của tế bào u thấp mà còn thể hiện tiên lượng MBH xấu hơn các trường hợp u không có chảy máu hoại tử. Bảng 3.10 cho thấy: Ở nhóm u NBTK có tiên lượng MBH không thuận lợi, tỷ lệ chảy máu hoại tử u rất cao chiếm đến 86,3%, trong khi tỷ lệ u không có chảy máu hoại tử rất thấp chỉ chiếm 13,7%. Bên cạnh đó, nhóm u NBTK tiên lượng thuận lợi FH lại có đặc điểm khác hẳn, chảy máu hoại tử chỉ chiếm 40%. Kết quả nghiên cứu có ý nghĩa với $p < 0,001$. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy có sự liên quan rõ ràng giữa tiên lượng MBH với đặc điểm chảy máu hoại tử trong u ($OR = 0,06 - 0,018$), u có tiên lượng MBH thuận lợi, tỷ lệ chảy máu hoại tử thấp; u có tiên lượng MBH không thuận lợi, tỷ lệ chảy máu hoại tử cao. Trong thực hành có thể dễ dàng nhận thấy: các trường hợp có chảy máu hoại tử thường thuộc nhóm u NBTK nghèo MDS và u hạch NBTK thể nốt, là các khối u có tế bào u kém biệt hoá. U hạch NBTK thể hỗn hợp và u hạch TK không thấy có hình ảnh chảy máu hoại tử. Đặc điểm này cũng được INPC nhắc đến trong phân loại u NBTK và nhiều tác giả trên thế giới đề cập đến [104],[64],[5]. Đây cũng là đặc điểm giúp các nhà giải phẫu bệnh có định hướng khi tiếp cận bệnh phẩm và phân tích trên đại thể, đồng thời kết hợp với các yếu tố khác để đưa ra một chẩn đoán và tiên lượng chính xác.

❖ Liên quan giữa tiên lượng MBH với đặc điểm canxi hóa

Đặc điểm canxi hoá trong u NBTK đã được nhiều tác giả đề cập liên quan đến vấn đề tiên lượng. Trong nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng nhóm u NBTK có tiên lượng MBH thuận lợi, tỷ lệ canxi hóa là 64,4%, tỷ lệ u không có canxi hóa thấp chỉ chiếm 35,6% (bảng 3.11). Trong khi đó, ở nhóm tiên lượng MBH không thuận lợi, tỷ lệ canxi hóa chỉ có 40%, tỷ lệ u không

có canxi chiếm tới 60% ($p < 0,001$). Theo kết quả nghiên cứu của Joshi [85], nhóm tiên lượng MBH thuận lợi tỷ lệ u có canxi hóa là 70%, trong nhóm MBH không thuận lợi UH, tỷ lệ u có canxi hóa là 44%. Kết quả nghiên cứu này khá phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, đồng thời cũng có điểm tương đồng với kết quả nghiên cứu của Shimada và cộng sự [5]. Bên cạnh đó, phân tích nghiên cứu cho thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa tiên lượng MBH và đặc điểm canxi hóa ($OR = 1,74 - 4,23$), tiên lượng MBH thuận lợi, u có tỷ lệ canxi hóa cao; tiên lượng MBH không thuận lợi, u có tỷ lệ canxi hóa thấp. Theo Shimada, ở nhóm có canxi hoá, EFS 3 năm là 76%; ở nhóm không có canxi hoá. EFS 3 năm thấp hơn chiếm 62%.

4.1.2.3. Đặc điểm hóa mô miễn dịch

Mặc dù phần lớn u NBTK có đặc điểm mô bệnh học rõ ràng và không cần sử dụng hóa mô miễn dịch hỗ trợ chẩn đoán. Tuy nhiên u NBTK không biệt hóa là tít mô học dù có tỷ lệ không cao nhưng nhất thiết phải sử dụng hóa mô miễn dịch để chẩn đoán phân biệt với các u khác. Ngay cả phân tích gen trong trường hợp này cũng không có vai trò quan trọng hỗ trợ chẩn đoán mà chỉ được sử dụng để đánh giá bất thường về số lượng và cấu trúc NST đóng góp cho điều trị và tiên lượng bệnh. Ngoài việc phối hợp chặt chẽ giữa đặc điểm lâm sàng, tuổi, vị trí u và kết quả nhuộm thường quy để định hướng, chẩn đoán xác định u NBTK thường sử dụng các dấu ấn HMMD quan trọng là Synaptophysin và CD56 hoặc Chromogranin [64]. Đồng thời cũng phải sử dụng HMMD để loại trừ các u tế bào tròn nhỏ khác. Các dấu ấn HMMD quan trọng thường dùng trong chẩn đoán phân biệt gồm: Desmin, Myogenin cho sarcoma cơ vân; LCA cho u limpho, CD99 cho sarcoma Ewing, WT1 cho u nguyên bào thận tít tế bào mầm. Đôi khi có thể phải chẩn đoán phân biệt u tế bào tròn nhỏ sinh sợi (desmoplastic small round cell tumour), u ác tính dạng cơ vân ngoài thận (extra renal rhabdoid tumour) [64].

Trong nghiên cứu này, với 23 trường hợp chẩn đoán trên tiêu bản HE thường quy là hình ảnh u NBTK không biệt hóa, sau khi nhuộm hóa mô miễn dịch, có 14 trường hợp xác định được là u NBTK không biệt hóa chiếm tỷ lệ 60,9%, các u khác có 9 trường hợp chiếm 39,1% (Bảng 3.12). Trong số các u tế bào tròn nhỏ đã được chẩn đoán phân biệt, sarcoma Ewing có 3 trường hợp chiếm 13%, đây là loại u có đặc điểm gần giống với u NBTK nhất, nhuộm HMMD dương tính đặc hiệu với CD99 (Ảnh 3.2). Sarcoma cơ vân (dương tính đặc hiệu với Myogenin, ảnh 3.1) và u limpho (dương tính với LCA) đều có 2 trường hợp, mỗi loại chiếm tỷ lệ 8,7%. U Wilm cấp tế bào mầm (dương tính với WT1) có 1 trường hợp, chiếm 4,3%. Đáng chú ý là 01 trường hợp u có vị trí liên quan đến đường giữa rất khó phân biệt với u NBTK không biệt hóa, tuy nhiên sau khi nhuộm INI1, nhân tế bào u mất biểu hiện (âm tính) trong khi nội chứng là nội mô mạch máu và limpho bào nhuộm nhân dương tính, ca bệnh được kết luận là u ác dạng cơ vân ngoài thận (Ảnh 3.3).

4.1.3. Đặc điểm biểu hiện gen *MYCN*

4.1.3.1. Đặc điểm chung

Đối với u NBTK, việc kết hợp đặc điểm lâm sàng, chẩn đoán và phân loại mô bệnh học với biến đổi di truyền trong u có ý nghĩa vô cùng quan trọng. Bên cạnh vai trò xác định biến đổi về số lượng NST thì đánh giá biến đổi về cấu trúc NST, đặc biệt là khuếch đại gen *MYCN* là không thể thiếu. Hầu hết các nghiên cứu về u NBTK đều đề cập đến tầm quan trọng của gen *MYCN* [9], [12], [13], [105]. Khuếch đại gen *MYCN* phối hợp với biểu hiện lâm sàng, giai đoạn và chẩn đoán mô học xếp loại u NBTK nguy cơ cao, cũng đồng nghĩa với u có tiên lượng xấu. Bên cạnh đó, bản thân biến đổi gen *MYCN* cũng có ý nghĩa tiên lượng độc lập, u có khuếch đại *MYCN*, tỷ lệ sống thường rất thấp so với u không có khuếch đại gen *MYCN*. Trong nghiên cứu của Brodeur [11], tỷ lệ u NBTK có khuếch đại *MYCN* chung là 22%, tỷ lệ

khuếch đại *MYCN* ở u khu trú giai đoạn thấp là 4%, giai đoạn 4S là 8% và ở các trường hợp u di căn (giai đoạn 3, 4) là 31%. Theo dõi tỷ lệ sống tự do không bệnh EFS 3 năm của các bệnh nhân có khuếch đại *MYCN*, tác giả thấy rằng tỷ lệ này rất thấp chỉ chiếm 10%, trong khi đó EFS 3 năm của nhóm không có khuếch đại gen *MYCN* rất cao tới 93%. Trong nghiên cứu của chúng tôi với 194 trường hợp đánh giá *MYCN*, có khuếch đại gen *MYCN* là 39 trường hợp chiếm tỷ lệ 20,1%, không có khuếch đại gen *MYCN* có 155 trường hợp, chiếm tỷ lệ 79,9%. Tỷ lệ này gần tương đương với kết quả nghiên cứu của Brodeur. Theo một nghiên cứu khác của Daria và cộng sự, nghiên cứu trên 8.800 ca bệnh [11], tác giả nhận thấy tỷ lệ u NBTK có khuếch đại gen *MYCN* là 28,1% (cao hơn của Brodeur và nghiên cứu của chúng tôi), tỷ lệ khuếch đại *MYCN* thấp ở giai đoạn u khu trú và giai đoạn 4S tương ứng là 6,9% và 8,9%, cao hơn ở giai đoạn giai đoạn 3 và giai đoạn 4 tương ứng 17,6% và 30,4%.

4.1.3.2. Đặc điểm liên quan giữa biểu hiện gen *MYCN* và nhóm tuổi

Các nghiên cứu cơ bản đều chỉ ra sự khác nhau về đặc điểm biểu hiện và biến đổi của u NBTK ở các nhóm tuổi khác nhau. Tuy nhiên hai nhóm chính hay được đề cập đến là lứa tuổi trên và dưới 1,5 tuổi. Đây cũng là yếu tố mà INPC sử dụng kết hợp với phân độ mô học và chỉ số nhân chia, nhân tan MKI để định nhóm tiên lượng MBH [68]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy, khuếch đại gen *MYCN* ở nhóm tuổi dưới 1,5 chỉ chiếm tỷ lệ 14,6%, trong khi đó tỷ lệ này rất cao ở nhóm tuổi 1,5 – 5 chiếm tới 30,1%, $p < 0,05$ (Bảng 3.17). Tỷ lệ khuếch đại gen *MYCN* ở nhóm tuổi trên 5 chỉ chiếm 11,1%, tuy nhiên khác biệt giữa nhóm khuếch đại *MYCN* và không khuếch đại *MYCN* ở các bệnh nhân trên 5 tuổi chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Nhìn chung, biến đổi gen *MYCN* có thay đổi rõ rệt ở nhóm tuổi dưới 1,5 và trên 1,5 tuổi. Trong báo cáo của INRG do nhóm nghiên cứu của Daria và

công sự tiến hành [11], sự khác biệt về tỷ lệ khuếch đại gen *MYCN* giữa nhóm tuổi < 1,5 và trên 1,5 tuổi cũng rất rõ ràng, các tỷ lệ này tương ứng là 9,9% và 24,7%, $p < 0,001$. Đồng thời có đến 65% các trường hợp khuếch đại gen *MYCN* thuộc về nhóm tuổi ≥ 18 tháng. Các tác giả cũng chỉ ra, mặc dù tỷ lệ khuếch đại gen cao ở nhóm trên 18 tháng, nhưng khuếch đại gen *MYCN* biểu hiện mạnh nhất ở khoảng lứa tuổi 18 tháng – 24 tháng, đạt đỉnh cao ở 21 – 23,9 tháng với tỷ lệ khuếch đại gen là 38,4% [11]. Sau mốc thời gian này tỷ lệ khuếch đại gen *MYCN* giảm dần, giảm thấp hơn sau 60 tháng, tỷ lệ khuếch đại gen *MYCN* thấp nhất ở giai đoạn 0 – 2,9 tháng với tỷ lệ 3,6%.

Vai trò của khuếch đại gen *MYCN* cũng còn đặc biệt được nhấn mạnh trong nghiên cứu Susan L. Cohn và cộng sự [14]. Mặc dù đều có khuếch đại gen nhưng nhóm bệnh nhân u NBTK dưới 18 tháng có tiên lượng tốt hơn nhóm trên 18 tháng. Nghiên cứu cũng chỉ ra, ngay cả ở giai đoạn 4 của bệnh, những bệnh nhân dưới 18 tháng nếu không có khuếch đại gen, tỷ lệ sống 5 năm tự do không bệnh EFS là 83%, trong khi những bệnh nhân có khuếch đại gen *MYCN*, EFS 5 năm chỉ có 26%.

4.1.3.3. Đặc điểm liên quan giữa biểu hiện gen *MYCN* và tít mô học

Đặc điểm u NBTK và phân tít mô học đã được đề cập đến trong bảng 3.2. Mặc dù tỷ lệ các trường hợp u có độ biệt hóa cao (u hạch NBTK thể hỗn hợp, u hạch TK) là không cao (< 10%), nhưng chúng thực sự có ý nghĩa bởi giá trị tiên lượng, hướng điều trị nhẹ nhàng, ít tốn kém, tỷ lệ sống cao. Trong mối liên quan giữa tít mô học với biểu hiện gen *MYCN*, các nghiên cứu đã cho thấy: Ở các trường hợp u kém biệt hóa, tỷ lệ khuếch đại gen *MYCN* thường cao, tiên lượng xấu hơn; các trường hợp u biệt hóa cao, tỷ lệ khuếch đại gen *MYCN* thường thấp hơn, tiên lượng tốt hơn. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy, khuếch đại gen *MYCN* có 39 trường hợp ($n = 194$) đều tập trung ở u NBTK nghèo MĐS. Tít mô học u hạch NBTK thể nốt ($n = 14$),

u hạch NBTK thể hỗn hợp ($n = 5$) và u hạch TK ($n = 3$) đều không thấy có khuếch đại gen *MYCN*. Sự khác biệt giữa các nhóm không có ý nghĩa, $p > 0,05$ (Bảng 3.14). Trong nghiên cứu tổng hợp số liệu của Châu Âu và Nhóm nghiên cứu ung thư Nhi Hoa Kỳ, với cỡ mẫu 3349, u NBTK nghèo MĐS có tỷ lệ khuếch đại gen *MYCN* là 17,3%, trong khi đó u hạch NBTK và u hạch TK đang trưởng thành có tỷ lệ khuếch đại gen *MYCN* rất thấp là 2,2% [11]. Một nghiên cứu của Châu Á cho thấy, u NBTK nghèo MĐS có tỷ lệ khuếch đại *MYCN* là 26%, tỷ lệ này của u hạch NBTK thể nốt là 14% và u hạch NBTK thể hỗn hợp là 0% [105]. Các nghiên cứu có cỡ mẫu rất lớn, và việc có lấy mẫu vào vùng nốt trong u hạch NBTK thể nốt hay không có thể ảnh hưởng tới kết quả đánh giá biểu hiện gen *MYCN*.

4.1.3.4. Biểu hiện gen *MYCN* và các dưới típ u NBTK nghèo MĐS

Bảng 3.15 cho thấy đặc điểm biểu hiện của gen *MYCN* tương ứng với các dưới típ của u NBTKnmđs. Khuếch đại gen *MYCN* thấy cả ở 3 dưới típ là u NBTK không biệt hóa, kém biệt hóa và đang biệt hóa với tỷ lệ tương ứng là 22,2%; 23,3%; 15,4%. Sự khác biệt giữa các dưới típ không có ý nghĩa, $p > 0,05$. Tuy nhiên típ mô học u NBTK nghèo MĐS là típ rất lớn chiếm đến 75,9% toàn bộ u NBTK (262/345 trường hợp), nên biểu hiện khuếch đại gen *MYCN* với tỷ lệ cao của các dưới típ u NBTK nmđs là đặc biệt có ý nghĩa. Các trường hợp u trong nhóm này vừa có đặc điểm sinh học phức tạp, lại có biến đổi khó lường, độ ác tính cao, điều trị cũng thường phức tạp. Riêng dưới típ u NBTK đang biệt hóa, tiên lượng thường khả quan hơn, tế bào u biệt hóa rõ ràng hơn các dưới típ khác.

4.1.3.5. Liên quan giữa biểu hiện gen *MYCN* với tiên lượng MBH

Bảng 3.16 cho thấy có sự khác biệt rõ ràng về đặc điểm khuếch đại gen *MYCN* giữa nhóm tiên lượng thuận lợi và không thuận lợi. U NBTK nhóm UH, khuếch đại gen *MYCN* có tỷ lệ khá cao là 30,6% trong khi đó, nhóm FH

tỷ lệ này chỉ có 11,9%, $p < 0,005$. Kết quả nghiên cứu cũng chỉ ra mối tương quan có ý nghĩa giữa tiên lượng MBH và đặc điểm khuếch đại gen *MYCN*: tiên lượng MBH không thuận lợi, tỷ lệ khuếch đại gen *MYCN* cao; tiên lượng MBH thuận lợi, tỷ lệ khuếch đại gen *MYCN* thấp, OR = 0,147 – 0,64. Trong nghiên cứu của INRG – Nhóm nghiên cứu u NBTK quốc tế [11], tỷ lệ khuếch đại gen *MYCN* ở nhóm UH cũng cao tới 33,3%, tương đương kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Thực tế trong phân loại của INPC, tiên lượng MBH và đặc điểm khuếch đại gen *MYCN* là hai yếu tố vô cùng quan trọng, chúng cùng được sử dụng để phân loại nhóm nguy cơ u NBTK, từ đó mới có phác đồ điều trị tương ứng theo nhóm nguy cơ. Bên cạnh đó, hai yếu tố này cũng còn đồng thời được sử dụng làm các yếu tố tiên lượng độc lập. Theo INRG [14], tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm của các trường hợp u NBTK nhóm FH rất cao tới 95%, trong khi đó OS 5 năm của nhóm UH chỉ chiếm 49%, $p < 0,001$. Theo dõi sống còn theo biểu hiện khuếch đại gen *MYCN*, OS 5 năm của nhóm *MYCN* (-) rất cao tới 82%, trong khi tỷ lệ này của nhóm *MYCN* (+) chỉ có 34%, $p < 0,001$ [14].

4.1.4. Đặc điểm giai đoạn u NBTK

4.1.4.1. Đặc điểm phân loại giai đoạn bệnh

Hệ thống Phân loại giai đoạn nguy cơ U NBTK quốc tế 2009 (INRGSS) [83] ra đời sau 16 năm so với Phân loại giai đoạn u NBTK quốc tế 1993 (INSS) [82] có một số thay đổi căn bản về tên gọi và phương pháp phân loại. INRGSS (Bảng 1.5) mặc dù kế thừa các tiêu chí cơ bản của INSS (Bảng 1.4) là đều có phân loại u ở các mức độ khu trú và xâm nhập hoặc di căn (giai đoạn L1, L2 tương ứng các giai đoạn 1,2,3), di căn xa (giai đoạn M tương ứng giai đoạn 4), giai đoạn di căn đặc biệt (giai đoạn Ms tương đương giai đoạn 4S). Nhưng INRGSS dựa vào đặc điểm bệnh trước phẫu thuật, phạm vi và mức độ phát triển bệnh được xác định bằng sự xuất hiện hay không xuất hiện của các yếu tố nguy cơ chẩn đoán hình ảnh IDRFs và/ hoặc hình ảnh di căn tại

thời điểm chẩn đoán trước khi có bất kỳ một can thiệp nào (Bảng 1.5). Phân loại này cảnh báo cho các nhà phẫu thuật về đặc điểm u, khả năng có phẫu thuật được hết u hay không và biến chứng có thể gặp trong và sau quá trình mổ. Tom Monclair và cộng sự khi cho ra đời hệ thống phân loại INRGSS [83], đã tiến hành phân tích và phân loại lại giai đoạn của 661 bệnh nhân u NBTK, so sánh giai đoạn u NBTK theo hai hệ thống và thấy rằng có một số khác biệt giữa các giai đoạn L1, L2 theo INRGSS với các giai đoạn 1,2,3 theo INSS (Bảng 4.2).

Bảng 4.2: Đặc điểm phân bố giai đoạn của các bệnh nhân u NBTK so sánh giữa INRGSS với INSS [83].

Giai đoạn INSS	INRGSS L1		INRGSS L2		Tổng số
	No	%	No	%	
1	239	79	64	21	303
2	81	55	66	45	147
3	12	6	199	94	211
Tổng số	332	50	329	50	661

Trong bảng so sánh, tương ứng INS giai đoạn 1 có 79% ca bệnh INRGSS giai đoạn L1 và 21% giai đoạn L2; Tương ứng INSS giai đoạn 2 có 55% ca bệnh INRGSS giai đoạn L1 và 45% giai đoạn L2; Tương ứng INSS giai đoạn 3 có 6% ca bệnh INRGSS giai đoạn L1 và 94% giai đoạn L2. Hai lý do nữa dẫn đến sự khác nhau giữa các giai đoạn trong hai hệ thống phân loại là: Thứ nhất, INRGSS không đề cập đến vai trò của đường giữa (midline) trong phân loại giai đoạn; Thứ hai, INRGSS không ghi nhận vai trò của hạch vùng trong phân loại u khứ trú (L1, L2) [83].

Trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3.17), So sánh giữa phân loại giai đoạn u NBTK quốc tế INRGSS 2009 và INRG 1993 nhận thấy: tỷ lệ phân bố

u NBTK giai đoạn L1 (26,8%) và giai đoạn 1 (26%) gần tương đương nhau, tương tự như vậy giai đoạn MS (5,2%) tương đương với giai đoạn 4S (6%). Hay u di căn xa giai đoạn M theo INRGSS là 30% trong khi giai đoạn 4 theo INRG là 29%. Sự khác nhau thấy rõ là trong khi theo INRGSS giai đoạn L2 có tỷ lệ 38% thì theo INGR, giai đoạn 2 (u khu trú) chiếm 16% và giai đoạn 3 chiếm 23% (u phát triển 2 bên khoang cơ thể qua đường giữa hoặc u 1 bên, di căn hạch bên đối diện). Sự khác nhau giữa các giai đoạn trong phân loại có ý nghĩa quan trọng trong điều trị: Giai đoạn L1, u khu trú, có thể phẫu thuật cắt bỏ u toàn bộ, sau đó theo dõi mà không cần điều trị thêm. U NBTK giai đoạn L2 với các yếu tố IDRFs chính là những đặc điểm làm cho việc phẫu thuật gặp nhiều khó khăn, điều trị phải phối hợp đồng thời nhiều phương pháp, tiên lượng kém hơn so với giai đoạn L1. Theo INRGSS, sự khác nhau giữa L1 và L2 thực sự có ý nghĩa, EFS 5 năm của L1 và L2 tương ứng là 89% (n = 213) và 78% (n = 261). Thời gian sống toàn bộ giai đoạn L1 là 96%, L2 là 89%. Thời gian sống tự do không bệnh theo INSS giai đoạn 1,2,3 tương ứng là 92%, 78%, 75% [83].

Giai đoạn M là giai đoạn u đã di căn xa, điều trị phức tạp và phải phối hợp đa mô thức, tiên lượng xấu. Trong khi đó, giai đoạn MS được xếp là giai đoạn đặc biệt vì mặc dù u cũng di căn xa, nhưng tuổi bệnh nhân giới hạn ở dưới 18 tháng, u di căn tới da, gan, tủy xương, tiên lượng tốt hơn giai đoạn M, u có khả năng thoái triển không cần điều trị mà chỉ theo dõi. Một số ít trường hợp giai đoạn MS (tương tự như 4S), nếu có biểu hiện nguy cơ đe dọa chức năng sống thì mới phải tiến hành điều trị.

Kết quả trong nghiên cứu, trong số 194 trường hợp, di căn có 89 trường hợp chiếm 45,9% bao gồm cả di căn hạch vùng và di căn xa. U có thể di căn một vị trí (32%), hai vị trí (10,8%) hoặc trên 3 vị trí (3,1%). Các vị trí di căn thường gặp ghi nhận được trong nghiên cứu là hạch vùng và hạch xa, gan,

xương (xương dài, xương sọ, nền sọ), tủy xương, mắt và xương hốc mắt (gây bầm tím tạo hình ảnh mắt gấu trúc), da... U NBTK di căn là một trong những đặc điểm được đề cập đến trong nhiều nghiên cứu. Theo nghiên cứu của tác giả Wen và cộng sự [105], u di căn có tỷ lệ thay đổi từ 14% đến 44% tùy theoтип mô học u có độ biệt hóa cao hay biệt hóa thấp. Theo một số nghiên cứu khác tỷ lệ di căn u nói chung bao gồm cả di căn gần và di căn xa có tỷ lệ từ 30% đến 50% [64],[8]. U NBTK có thể di căn theo đường bạch huyết u thường di căn đến hệ thống hạch vùng, sau đó đến các hạch xa, hạch ngoại vi bao gồm cả hạch cổ, nách, bẹn. Các trường hợp u di căn hạch ngoại vi thường có thể dễ dàng xét xác định bằng chẩn đoán tế bào học. Theo đường máu, u di căn đến một số cơ quan đích như gan, xương, tủy xương, da và mô dưới da bao gồm cả da bìu. Các trường hợp u di căn vào xương, tủy xương, hốc mắt, hệ TK trung ương, phổi, màng phổi thường có tiên lượng xấu hơn các trường hợp khác ở cả trẻ lớn và trẻ nhỏ. Các bệnh nhân di căn hạch đơn thuần có vẻ có tỷ lệ sống cao hơn so với các bệnh nhân có di căn ở nơi khác [3].

4.1.4.2. Liên quan giữa giai đoạn và tiên lượng MBH

Bảng 3.18 cho thấy có biểu hiện thay đổi rõ rệt về tiên lượng MBH giữa các giai đoạn khác nhau của u NBTK. Ở giai đoạn L1, tỷ lệ u thuộc nhóm tiên lượng MBH thuận lợi rất cao, chiếm 80,8%, nhóm không thuận lợi UH chỉ chiếm 19,2%. Ở giai đoạn này u thường gọn, không có xâm nhập cơ quan lân cận hay di căn, kết quả điều trị và tiên lượng rất tốt. Giai đoạn L2, tỷ lệ u có tiên lượng MBH thuận lợi đã giảm xuống so với giai đoạn L1 chỉ còn 51,4% trong khi tỷ lệ MBH không thuận lợi tăng lên 48,6%. Đặc biệt quan trọng là ở giai đoạn M, tỷ lệ u NBTK có tiên lượng MBH không thuận lợi cao nhất, chiếm tới 65,5%. Đây là nhóm u có tiên lượng xấu nhất, giai đoạn muộn, u di căn xa đến xương và/hoặc các tạng khác trong cơ thể. Bên cạnh đó, nghiên cứu cũng chứng minh, ở giai đoạn M, tỷ lệ u có khuếch đại gen *MYCN* cũng

tăng lên cao hơn giai đoạn khác, tỷ lệ *MYCN* (+) có thể đến trên 30% [11]. Ngược lại, ở giai đoạn MS, tỷ lệ u NBTK nhóm UH lại giảm thấp chỉ có 10% và tỷ lệ nhóm FH rất cao tới 90%. Theo Susan, thời gian sống toàn bộ 5 năm của các bệnh nhân nhóm FH tới 95%, trong khi nhóm UH chỉ có 49% [14]. Cũng theo nghiên cứu này, OS 5 năm ở giai đoạn 4 (u di căn xa) chỉ có 42%, trong khi tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm của các giai đoạn còn lại cao hơn hẳn tới 91%, $p < 0,0001$.

4.1.4.3. Liên quan giữa giai đoạn và biểu hiện gen *MYCN*

Đặc điểm khuếch đại gen *MYCN* và giai đoạn bệnh là hai yếu tố có ý nghĩa đặc biệt quan trọng của u NBTK. Ngoài vai trò tiên lượng cho điều trị, bản thân mỗi yếu tố đã có ý nghĩa nói lên mức độ phức tạp của bệnh. Hai yếu tố này đều tham gia vào xếp loại nguy cơ để quyết định phác đồ điều trị bệnh. U NBTK ở giai đoạn sớm mà có khuếch đại gen *MYCN*, việc tiên lượng và điều trị đã có nhiều phức tạp, u NBTK ở giai đoạn muộn có khuếch đại gen *MYCN* thì việc tiên lượng và điều trị càng trở nên khó khăn hơn nhiều lần. Trong nghiên cứu này, dễ nhận thấy là có sự thay đổi rõ ràng về đặc điểm biểu hiện gen *MYCN* giữa các giai đoạn khác nhau của u NBTK. Ở giai đoạn L1, tỷ lệ khuếch đại gen *MYCN* thấp chỉ có 3,8%. Tuy nhiên ở giai đoạn L2, mặc dù u vẫn thuộc nhóm khu trú nhưng tỷ lệ khuếch đại gen *MYCN* đã tăng lên 18,9%. Khác với giai đoạn L1, u thường gọn, ranh giới rõ, có thể phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn thì ở giai đoạn L2 u thường lớn hơn kèm theo có yếu tố IDRF trên chẩn đoán hình ảnh, u có thể xâm nhập tổ chức, cơ quan lân cận. U ở giai đoạn L2 điều trị cũng phức tạp hơn, u khó có thể cắt bỏ hoàn toàn, thường phải điều trị hóa chất trước, sau đó mới phối hợp phẫu thuật và các phương pháp điều trị kết hợp khác. Tỷ lệ khuếch đại gen *MYCN* tăng lên đến 18,9% cũng là đặc điểm nói lên diễn tiến có hướng phức tạp của u.

Ở giai đoạn M là giai đoạn u di căn xa, khuếch đại gen *MYCN* biểu hiện với tỷ lệ cao nhất chiếm 37,9%. Giai đoạn MS, trong nghiên cứu cho thấy tỷ lệ khuếch đại gen thấp chỉ chiếm 10% (Bảng 3.19), thấp hơn giai đoạn M, thấp hơn cả giai đoạn L2. Đây chính là điều đặc biệt khác của u NBTK so với các u ác tính khác ở trẻ em và cả ở người lớn, vì chỉ có u NBTK mới có đặc điểm giai đoạn MS. Đối chiếu bảng 3.14 nhận thấy, các trường hợp u có khuếch đại gen *MYCN* đều thuộc tít u NBTK nghèo MDS, tế bào u có độ biệt hóa thấp và rất thấp. Tuy nhiên u NBTK giai đoạn MS lại biểu hiện tình trạng ít ác tính hơn so với giai đoạn M. Các trường hợp u NBTK giai đoạn MS có tiên lượng thuận lợi, hầu hết các trường hợp u giai đoạn này theo phác đồ thậm chí không cần điều trị mà chỉ theo dõi tiến triển. Trong mối tương quan giữa biểu hiện gen *MYCN* và giai đoạn, Daria và cộng sự trong nghiên cứu của mình cũng nhận thấy u di căn xa, tương ứng giai đoạn 4, tỷ lệ khuếch đại gen *MYCN* cao, chiếm 30,4%. Trong khi đó các trường hợp u khu trú chỉ chiếm 2,9% - 4%. U NBTK giai đoạn 4S, tỷ lệ khuếch đại gen *MYCN* là 8,9%. Kết quả này cũng tương tự kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

4.2. Đặc điểm tiên lượng và theo dõi sống BN u NBTK nguy cơ không cao

4.2.1. Đặc điểm chung

4.2.1.1. Một số đặc điểm nhóm BN u NBTK nguy cơ không cao

Bảng 3.20 tổng hợp đặc điểm phân bố u NBTK nguy cơ không cao theo các yếu tố nhóm tuổi, giới, tít mô học, vị trí u, tiên lượng MBH, giai đoạn, biểu hiện gen *MYCN*, chảy máu hoại tử, canxi hóa. Dễ dàng nhận thấy có một số thay đổi về tỷ lệ phân bố u NBTK nguy cơ không cao ở 128 trường hợp bệnh so với 345 trường hợp u NBTK nói chung bao gồm cả nguy cơ cao và nguy cơ không cao. Theo tuổi, tỷ lệ u ở nhóm dưới 1,5 tuổi nguy cơ không cao lên tới 68,8% trong khi tỷ lệ này trong tổng số u ở tất cả các mức nguy cơ chỉ chiếm 45,5% (Bảng 3.1). Điều này cho thấy u NBTK nguy cơ không cao

có xu hướng tập trung ở lứa tuổi thấp. Bên cạnh đó, tiên lượng MBH thuận lợi của u NBTK nguy cơ không cao chiếm tới 70,3%, trong khi đó tỷ lệ này của toàn bộ u NBTK chỉ có 59,4% (Biểu đồ 3.3). Kết quả này có thể lý giải là do phần lớn các trường hợp u phức tạp thuộc nhóm nguy cơ cao, thường có tiên lượng MBH không thuận lợi đã bị loại bỏ theo tiêu chí loại trừ bệnh nhân. Cũng tương tự như vậy, ở u NBTK nguy cơ không cao, tỷ lệ u có canxi hóa là 88% trong khi tỷ lệ này trong số toàn bộ 345 trường hợp u NBTK nói chung là 54,5% (Bảng 3.5).

Tỷ lệ phân bố u có thay đổi không nhiều giữa u NBTK nguy cơ không cao với toàn bộ u NBTK khi phân tích theo giới, tıp mô học, đặc điểm chảy máu hoại tử. Tuy nhiên tỷ lệ u giai đoạn M ở nhóm nguy cơ không cao lại giảm thấp chỉ có 7,8% so với tỷ lệ 30% trong tổng số u NBTK gồm cả nguy cơ cao và không cao (Bảng 3.17). Hay tỷ lệ khuếch đại gen *MYCN* giảm xuống chỉ có 2% ở u NBTK nguy cơ không cao so với 20,1% của toàn bộ u (biểu đồ 3.4). Những sự thay đổi này đều có liên quan đến tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân khi phân tích tiên lượng, hầu hết các bệnh nhân có khuếch đại gen *MYCN* và giai đoạn M thuộc nhóm nguy cơ cao đều bị loại khỏi nghiên cứu, chỉ số ít trường hợp u NBTK có khuếch đại gen *MYCN* nhưng thuộc giai đoạn 1 sẽ thuộc tiêu chuẩn lựa chọn trong nghiên cứu. Nhìn chung, dù tỷ lệ phân bố u thay đổi nhiều hay ít khi so sánh giữa các nhóm nguy cơ, bảng 3.20 cũng đem lại những thông tin tổng quát về đặc điểm phân bố u NBTK nguy cơ không cao theo từng yếu tố mà các yếu tố này sẽ tiếp tục được phân tích thời gian sống và tiên lượng bệnh trong các phần tiếp theo của nghiên cứu.

4.2.1.2. Kết quả theo dõi sống toàn bộ của BN u NBTK nguy cơ không cao

Mục tiêu cuối cùng của các nghiên cứu trên thế giới về u NBTK là đem lại kết quả điều trị tốt nhất cho bệnh nhân dựa vào đánh giá tỷ lệ điều trị khỏi bệnh, tăng thời gian sống, giảm tái phát. Trên cơ sở của biểu hiện lâm sàng,

phân loại mô bệnh học u, đặc điểm sinh học phân tử đối với từng trường hợp bệnh (INRG gọi chung là các yếu tố tiên lượng – Prognostic factors) mà các bệnh nhân u NBTK được xếp loại theo các mức nguy cơ khác nhau (Risk factors) [14]. Với mỗi mức yếu tố nguy cơ, bệnh nhân sẽ được sử dụng một phác đồ điều trị riêng phù hợp nhất. Cơ sở của việc xác định các yếu tố tiên lượng và yếu tố nguy cơ u NBTK chính là việc theo dõi sống còn của bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị.

Nhóm nghiên cứu yếu tố nguy cơ u NBTK quốc tế INRG được thành lập vào năm 2004, các thành viên của INRG là các chuyên gia từ nhiều nhóm nghiên cứu u NBTK trên thế giới bao gồm Mỹ, Úc, Đức, Nhật Bản, Trung Quốc, SIOPEN. Tổng số 52 nhà nghiên cứu trên thế giới trong 4 hội đồng nghiên cứu, trải qua 4 hội nghị quốc tế lớn tại Ý, Canada, Mỹ, Thụy Sĩ, các nhà nghiên cứu đã đánh giá lại 8800 trường hợp u NBTK, thống nhất chẩn đoán, phân tích yếu tố nguy cơ, yếu tố sinh học, lâm sàng, cận lâm sàng, phân tích sống còn. Tất cả u NBTK được phân loại nguy cơ trước điều trị vào 4 nhóm: Rất thấp, thấp, trung bình, cao [14] và có phác đồ điều trị tương ứng: theo dõi đơn thuần, hay phẫu thuật cắt u và theo dõi với nguy cơ rất thấp và nguy cơ thấp, phối hợp hóa chất với phẫu thuật cắt u và/hoặc xạ trị đối với u NBTK nguy cơ trung bình. U NBTK nguy cơ cao, điều trị phối hợp hóa chất, phẫu thuật, xạ trị, ghép tế bào gốc, điều trị miễn dịch, liệu pháp khác... Tuy nhiên, kết quả điều trị với u NBTK nguy cơ cao cũng rất kém, tỷ lệ sống 5 năm cũng chỉ tương đương 50% hoặc thấp hơn, đồng thời tỷ lệ tái phát u sau 5 năm cũng rất cao [106]. Trong khi đó kết quả điều trị u NBTK nguy cơ thấp trái ngược hẳn với nguy cơ cao, tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm có thể lên đến 95% hoặc hơn [107]. Tuy nhiên việc điều trị đầy đủ theo các mức nguy cơ, đặc biệt là nguy cơ cao thường chỉ áp dụng được ở các nước phát triển. Ở các nước đang phát triển, khả năng áp dụng điều trị phác đồ nguy cơ cao là rất khó khăn. Tại Việt Nam, gần đây Bệnh viện Nhi trung ương là trung tâm đi đầu

trong cả nước đã áp dụng phác đồ điều trị bệnh nhân u NBTK nguy cơ cao, tuy nhiên số lượng bệnh nhân được điều trị còn rất ít, phần lớn bệnh nhân thường chỉ điều trị giảm nhẹ hoặc từ chối điều trị, tỷ lệ tử vong rất cao. Do vậy, nghiên cứu này chỉ tập trung nghiên cứu, theo dõi thời gian sống và phân tích yếu tố tiên lượng đối với 128 trường hợp bệnh nhân nguy cơ không cao đáp ứng tiêu chuẩn chọn mẫu và đảm bảo điều trị theo phác đồ.

Cũng theo INRG, có nhiều yếu tố tiên lượng đối với u NBTK bao gồm các yếu tố quyết định để phân loại yếu tố nguy cơ và các yếu tố không tham gia vào phân loại nguy cơ. Theo phân loại INRG [14], các yếu tố tiên lượng quan trọng trực tiếp tham gia phân loại, định hướng điều trị u NBTK như yếu tố tuổi, phân loại giai đoạn u, phân típ MBH, tiên lượng MBH, biểu hiện gen *MYCN*, chỉ số AND và các yếu tố có vai trò tiên lượng khác bao gồm: canxi hóa, chảy máu hoại tử, vị trí u, LDH, VMA... Mặc dù có nhiều yếu tố liên quan như vậy tới quá trình điều trị, tiên lượng BN, tuy nhiên với sự tiến bộ của khoa học y học về mọi mặt cộng thêm các phác đồ điều trị ngày nay đều quốc tế hóa, kết quả điều trị u NBTK gần đây ngày càng tốt hơn.

Biểu đồ 3.5 biểu diễn thời gian sống toàn bộ (OS) của 128 bệnh nhân u NBTK nguy cơ không cao trong nghiên cứu. Các bệnh nhân được theo dõi với thời gian trung bình là 2,3 năm, dài nhất là 6,5 năm, tổng thời gian theo dõi là 296,9 năm-người. Trong số các biến cố xảy ra, 17 bệnh nhân tử vong đều diễn ra trong 4 năm đầu với tỷ suất tử vong trung bình 5,7%/năm. Tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm là 77,9% (95% CI: 70,6% – 89,0%). Như vậy có thể thấy thời gian sống toàn bộ 5 năm của các bệnh nhân u NBTK nguy cơ không cao so với nhiều loại ung thư khác là không hề thấp. Tuy nhiên so sánh với kết quả nghiên cứu của các nhóm nghiên cứu trên thế giới, thời gian sống của bệnh nhân u NBTK của chúng ta vẫn còn thấp hơn. Theo tác giả Holly [90], theo dõi sống toàn bộ của bệnh nhân u NBTK nguy cơ không cao trong

nghiên cứu thử nghiệm tại Mỹ và Anh, OS 5 năm của bệnh nhân nguy cơ không cao lần lượt là 90% - 95%. Cụ thể trong nhóm nguy cơ thấp, EFS và OS 5 năm là 89% và 97%; nhóm nguy cơ trung bình thời gian sống 3 năm EFS và OS có thể tới 88% và 96%. Các nghiên cứu càng gần đây cho thấy tỷ lệ sống của bệnh nhân u NBTK càng cải thiện mặc dù điều trị u NBTK nguy cơ thấp và trung bình đều có xu hướng giảm nhẹ mức độ, giảm liều hóa chất và xạ trị. Trong kết quả nghiên cứu được công bố của INRG [14], nhóm các bệ

nh nhân u NBTK chỉ phải điều trị tối thiểu bằng phẫu thuật hoặc hóa trị cơ bản hoặc không phải điều trị mà chỉ theo dõi đơn thuần, OS 5 năm lên tới 86%, trong khi đó những trường hợp bệnh phức tạp phải điều trị đa mô thức, tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm chỉ có 41%.

Theo kết quả nghiên cứu trong nước, điều trị u NBTK trước năm 2007 [3], BN u NBTK nói chung có tỷ lệ sống toàn bộ 3 năm khá thấp, 40%. Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Nga và cộng sự năm 2017, tỷ lệ sống tự do không bệnh EFS của bệnh nhân u NBTK nguy cơ không cao, gồm nguy cơ rất thấp; nguy cơ thấp; nguy cơ trung bình lần lượt là 92,9%; 96,8%; 53,3% [92].

4.2.2. Một số yếu tố tiên lượng chính của u NBTK

4.2.2.1. Yếu tố tuổi

Trong hầu hết các nghiên cứu về u NBTK trên thế giới, đặc biệt là trong các phân loại u NBTK quốc tế, tuổi là yếu tố luôn được nhắc đến là một yếu tố quan trọng liên quan đến phân loại nguy cơ, quyết định phác đồ điều trị và tiên lượng u NBTK. Mốc tuổi được xác định thực sự có ý nghĩa ở các mốc trên dưới 1,5 tuổi và 5 tuổi theo kết quả nghiên cứu của INRG [14] do kết quả điều trị và theo dõi sống còn có ý nghĩa trong thực hành. INRG cũng có mốc tham chiếu phân loại nguy cơ rất thấp, nguy cơ thấp, nguy cơ trung bình, và nguy cơ cao tương ứng với các mốc tỷ lệ sống của bệnh nhân u NBTK sau

điều trị tương ứng là $> 85\%$; $> 75 - \leq 85\%$; $\geq 50\% - \leq 75\%$; $< 50\%$. Mốc tuổi 1,5 tuổi còn đặc biệt được sử dụng trong phân loại giai đoạn theo INRGSS [83] với giai đoạn MS. Các bệnh nhân giai đoạn MS (Bảng 2.2) là các bệnh nhân dưới 1,5 tuổi, u di căn đến da, gan và/ hoặc tủy xương, tuy nhiên các bệnh nhân giai đoạn MS có tiên lượng tốt, thậm chí thoái triển, theo dõi đơn thuần mà không cần điều trị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi khi phân tích sống còn theo Kaplan-Meier với biến nhóm tuổi, đường biểu diễn thể hiện trong biểu đồ 3.6 cho thấy: Tỷ suất tử vong hằng năm lần lượt là 3,9% ở nhóm dưới 1,5 tuổi; 6,9% ở nhóm từ 1,5 - 5 tuổi và 19,9% ở nhóm trên 5 tuổi. Như vậy tỷ suất tử vong có xu hướng tăng lên tương ứng theo nhóm tuổi bệnh tăng lên. Tỷ suất tử vong ở nhóm tuổi dưới 1,5 tuổi thấp hơn hẳn so với nhóm trên 5 tuổi (3,9% và 19,9%). Trong khi đó, tỷ lệ sống toàn bộ của bệnh nhân có xu hướng giảm dần khi tuổi tăng dần: ở nhóm dưới 1,5 tuổi từ cuối năm thứ hai là 90,1% (95%CI: 81,1% - 94,9%); ở nhóm 1,5 - 5 tuổi từ cuối năm thứ ba là 77,2% (95%CI: 52,3% - 90,2%) và ở nhóm trên 5 tuổi trở lên từ cuối năm thứ tư là 40,6% (95%CI: 4,6% - 76,8%). OS toàn bộ tại thời điểm 5 năm của 3 nhóm tuổi lần lượt là: 90,1%; 77,2%; 40,6%. Khác biệt về xác suất sống còn theo nhóm tuổi có ý nghĩa thống kê với p (Log-rank) $< 0,05$. Có thể dễ dàng nhận thấy, tỷ lệ sống toàn bộ giảm một cách rõ ràng (90,1% - 40,5%) khi lứa tuổi tăng lên (dưới 1,5 tuổi – trên 5 tuổi).

Nhiều nghiên cứu trong nước và trên thế giới cũng cho kết quả theo dõi sống có sự khác biệt rất rõ ràng có ý nghĩa thống kê giữa các BN dưới 1,5 tuổi, trên 1,5 tuổi và BN trên 5 tuổi [3],[14],[100]. Các kết quả nghiên cứu cũng cho thấy kết quả điều trị bệnh nhân của chúng ta vẫn còn đi sau so với nhiều nước. Theo INRG, OS 5 năm đối với tất cả bệnh nhân u NBTK (gồm cả bệnh nhân nguy cơ cao và nguy cơ không cao) nhóm dưới 1,5 tuổi là 88%,

nhóm trên 1,5 tuổi dao động từ 40% - 49% [14]. Trong nghiên cứu của Hideki Sano và cộng sự, tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm với tất cả BN dưới 5 tuổi là 84,9% [108]. Theo kết quả nghiên cứu của Douglas và cộng sự với nhóm nguy cơ thấp, OS 5 năm của BN khá cao với nhóm dưới 1,5 tuổi và trên 1,5 tuổi tương ứng là 99% và 90% [109].

4.2.2.2. Yếu tố típ mô học

Biểu đồ 3.7 theo dõi thời gian sống của bệnh nhân u NBTK theo típ mô học. Trong thời gian theo dõi, các típ u NBTK nghèo MDS và u hạch NBTK thể nốt có 17 bệnh nhân tử vong, trong khi đó u hạch NBTK thể hỗn hợp và u hạch TK không có bệnh nhân tử vong. Tỷ suất tử vong ở típ mô học u NBTK thể nốt là 9,3%/năm cao hơn so với u NBTK nghèo MDS tương ứng là 6,0%/năm. Tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm của bệnh nhân u hạch NBTK thể nốt là 75,7%, thấp hơn so với OS 5 năm của bệnh nhân u NBTK nghèo MDS với tỷ lệ 80,5%. Bên cạnh đó OS 5 năm của bệnh nhân u hạch NBTK thể hỗn hợp và u hạch TK có tỷ lệ rất cao là 100%. Khác biệt về xác suất sống trong thời gian theo dõi giữa các típ mô học có ý nghĩa thống kê với p (Log-rank) $< 0,05$. Tuy nhiên theo dõi thời gian sống của các típ mô học u NBTK chỉ thực hiện được với các u NBTK nguy cơ không cao (các trường hợp u nguy cơ cao đã loại trừ theo tiêu chuẩn loại trừ, u thường rất nặng, giai đoạn muộn, di căn nhiều nơi, khả năng thành công trong điều trị thấp), nên nếu theo dõi đánh giá thời gian sống của tất cả bệnh nhân nguy cơ cao và không cao thì thời gian sống toàn bộ sẽ giảm thấp hơn so với kết quả thể hiện trong biểu đồ 3.7.

Theo INRG, phân loại mô bệnh học u ngoài vai trò chỉ rõ bản chất, đặc điểm của mỗi típ mô học, nó còn có vai trò chỉ điểm đối với sinh học phân tử và định hướng tiên lượng điều trị [14]. Do vậy nó có ý nghĩa rất lớn, bản thân yếu tố này cũng đủ có ý nghĩa tiên lượng độc lập. Dễ dàng nhận thấy tương ứng với đặc điểm tế bào u biệt hóa thấp ở típ u NBTK nmđs và u hạch NBTK

thể nốt, kèm theo đó là khả năng phát triển u mạnh, khả năng di căn cao, tiến triển u thất thường, đặc điểm sinh học u phức tạp, các biến đổi gen không có lợi bao gồm cả tình trạng khuếch đại gen *MYCN*. Do đó ở hai típ này tỷ lệ sống không cao, đặc biệt là u NBTK nghèo MDS. Ngược lại u hạch NBTK thể hỗn hợp và u hạch thần kinh, tế bào u biệt hóa rất cao, u trở nên lành tính, tỷ lệ khuếch đại gen *MYCN* rất thấp hoặc không thấy khuếch đại. Tỷ lệ sống của các trường hợp u ở 2 típ này rất cao, có thể tới 100% mặc dù phác đồ điều trị phẫu thuật là chính. Trong nghiên cứu của Susan và cộng sự [14], kết quả cũng tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi với tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm của u hạch NBTK thể hỗn hợp và u hạch TK là rất cao, trong khi OS 5 năm của u NBTK nghèo MDS và u hạch NBTK thể nốt thấp hơn hẳn. Nghiên cứu với tất cả các nhóm nguy cơ thấy OS 5 năm của u hạch NBTK thể hỗn hợp là 96%; OS 5 năm của u hạch NBTK thể nốt và u NBTK nghèo MDS đều có tỷ lệ thấp hơn tương ứng là 68% và 71%. Theo INPC, OS 5 năm của u NBTK thể hỗn hợp cũng rất cao tới 100% [5].

Đi sâu hơn vào theo dõi sống còn với các dưới típ mô học u NBTK nghèo MDS (biểu đồ 3.8) nhận thấy: Tỷ suất tử vong hàng năm của u NBTK không biệt hóa (18,5%) cao hơn hẳn so với u ít biệt hóa và đang biệt hóa (6,6% và 5,3%). Bên cạnh đó, OS 5 năm của 3 dưới típ này lần lượt là: 63,6%; 81,3%; 85,7%. Sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê, p (Log-rank) $> 0,05$. Theo Susan và cộng sự, 2009, OS 5 năm của u NBTK không biệt hóa và u NBTK đang biệt hóa tương ứng là 72% và 89%, $p < 0,001$.

4.2.2.3. Yếu tố tiên lượng mô bệnh học

Tiên lượng MBH là yếu tố rất quan trọng phục vụ điều trị và tiên lượng u NBTK. Yếu tố này được đặc biệt nhắc đến và áp dụng rộng rãi trên thế giới từ khi có thống nhất phân loại u NBTK của Hội giải phẫu bệnh học nguyên bào thần kinh quốc INPC [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ suất tử vong

trung bình hằng năm ở nhóm có tiên lượng MBH không thuận lợi là 15,5% cao hơn hẳn so với nhóm tiên lượng MBH thuận lợi, 2,3%. Từ cuối năm thứ 4 trở đi, tỷ lệ sống ở nhóm tiên lượng không thuận lợi chỉ còn 57,3%, trong khi tỷ lệ sống ở nhóm tiên lượng MBH thuận lợi là 93,9%; OS 5 năm của 2 nhóm này tương ứng là 57,3% và 93,9%. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với p (Log-rank) < 0,001.

Trong bảng phân loại tiên lượng MBH của INPC (Bảng 2.3) có thể nhận thấy, u NBTK không thuận lợi chủ yếu bắt gặp ở các trường hợp u không biệt hóa và biệt hóa rất thấp, bệnh nhân tuổi cao và MKI cao. Tất cả các trường hợp u có độ biệt hóa cao gồm u hạch NBTK thể hỗn hợp và u hạch TK đều có tiên lượng MBH thuận lợi [68], tiên lượng điều trị đều rất tốt, thể hiện bởi OS 5 năm của các BN này từ 90% - 100%. Theo nghiên cứu của nhóm COG - Mỹ, nghiên cứu trên 404 trường hợp, sự khác biệt về tỷ lệ sống giữa 2 nhóm tiên lượng MBH rất rõ ràng, OS 5 năm của nhóm FH là 98% và OS 5 năm của nhóm UH là 40,8% [68]. Theo INRG [14], OS 5 năm của u NBTK nhóm UH là 49%, trong khi đó OS 5 năm của các trường hợp u nhóm FH cũng rất cao chiếm tới 95% (Log-ranks, p < 0,001).

Như vậy, mặc dù chất lượng chẩn đoán và điều trị u NBTK của chúng ta hiện nay đã tốt hơn nhiều so với trước đây nhưng vẫn cần cố gắng hơn nữa để tiếp tục nâng cao tỷ lệ sống cho bệnh nhi.

4.2.2.4. Yếu tố giai đoạn

Đối với ung thư nói chung, khi phát hiện u càng sớm, kết quả điều trị càng cao. Phát hiện u muộn, tỷ lệ thất bại trong điều trị càng lớn. Ung thư nếu phát hiện ở giai đoạn quá muộn, bác sĩ có thể phải từ chối điều trị hoặc chỉ điều trị giảm nhẹ. Mặc dù đặc điểm của u NBTK nhìn chung phức tạp và biến đổi thất thường, nhưng yếu tố giai đoạn cũng vẫn được đề cập đến là một yếu tố có vai trò tiên lượng quan trọng như các loại ung thư khác. Điều này

được thể hiện trong nhiều nghiên cứu về u NBTK nói chung và nghiên cứu của INRGSS nói riêng [83].

Kết quả dõi thời gian sống còn của BN theo giai đoạn (biểu đồ 3.10) cho thấy: Tỷ suất tử vong trung bình hằng năm tăng dần từ 0,7% ở giai đoạn L1 lên 7,4% ở giai đoạn L2; 14,0% ở giai đoạn MS và 30,2% ở giai đoạn M. Tỷ lệ sống ở cuối năm thứ 4 thấp nhất là 54,4% (95CI: 17,6% - 80,1%) ở nhóm BN thuộc giai đoạn M và cao nhất là 97,9% (95%CI: 86,1% - 99,7%) ở giai đoạn L1. OS toàn bộ 5 năm của các giai đoạn L1; L2; MS; M lần lượt là 97,9%; 76,5%; 72,8%; 54,4%. Khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p (Log-rank) < 0,001. Điều này cho thấy với yếu tố giai đoạn, tiên lượng có ý nghĩa mặc dù nghiên cứu đã loại đi các bệnh nhân nặng giai đoạn M có *MYCN* (+) và bệnh nhân giai đoạn M trên 18 tháng *MYCN* (-). Sự khác biệt càng rõ ràng hơn khi so sánh cặp giữa giai đoạn M với các giai đoạn khác. Tuy nhiên giai đoạn MS, mặc dù u có di căn (gan, da, tủy xương, bệnh nhân dưới 1,5 tuổi), nhưng OS 5 năm của bệnh nhân khá cao, tới 72,8%.

Trong nghiên cứu của Tom Monclair và cộng sự nhận thấy, tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm trong nghiên cứu của các tác giả theo giai đoạn rất cao và có ý nghĩa tiên lượng rõ, OS 5 năm giai đoạn L1 và L2 của các tác giả tương ứng là 96% và 89%, $p = 0,001$ [83]. So sánh với phân loại giai đoạn cũ theo INSS, u NBTK giai đoạn 1, 2 và 3 có tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm lần lượt là 98%, 95% và 84%. Theo dõi sống còn các giai đoạn M và MS trên thế giới không khác so với giai đoạn 4 và 4S trong phân loại trước [82]. Tỷ lệ sống toàn bộ OS 5 năm của giai đoạn M và giai đoạn 4 đều thấp chiếm 22,4% - 36%, trong khi đó giai đoạn MS và giai đoạn 4S, OS 5 năm khá cao 81 - 92% [100], [14].

4.2.2.5. Yếu tố khuếch đại gen *MYCN*

Khuếch đại gen *MYCN* là yếu tố đặc biệt trong số các biến đổi sinh học phân tử của u NBTK ảnh hưởng tới tỷ lệ sống của các bệnh nhân. Hơn thế

nữa, khuếch đại gen *MYCN* còn được cho là yếu tố quan trọng bậc nhất trong số các biến đổi liên quan đến vật chất di truyền có vai trò tiên lượng quan trọng tham gia vào phân loại nguy cơ của INRG [48],[14]. Mặc dù khuếch đại gen *MYCN* chỉ phát hiện được tăng số lượng bản sao ở 25% - 30% của tất cả các trường hợp U NBTK (ở giai đoạn 3 và giai đoạn 4, khuếch đại gen *MYCN* thấy được từ 30% - 40% trường hợp trong khi khuếch đại gen này chỉ biểu hiện 5% ở các u khu trú hay U NBTK giai đoạn 4S) nhưng các u NBTK có khuếch đại gen *MYCN* thường có biểu hiện lâm sàng ác tính mạnh, nhóm u không thuận lợi [11], [47], [48]. Khuếch đại gen *MYCN* thậm chí được xếp không thuận lợi ngay cả đối với các trường hợp u NBTK khu trú phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn và các trường hợp U NBTK giai đoạn 4S. Cụ thể, tác giả Susan và cộng sự khi theo dõi sống còn của u NBTK liên quan đến biến đổi gen *MYCN* cho thấy, các trường hợp u có khuếch đại gen *MYCN*, OS 5 năm rất thấp, chỉ chiếm 34%, trong khi u NBTK không có khuếch đại gen *MYCN*, OS 5 năm lên tới 82%, $p < 0,0001$ [14].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, vì nghiên cứu tập trung vào u NBTK nguy cơ không cao nên hầu hết các trường hợp u có *MYCN* (+) đều bị loại theo tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân, chỉ còn u giai đoạn 1 có *MYCN* (+) được giữ lại trong nghiên cứu. Kết quả phân tích sống còn của bệnh nhân thể hiện trên biểu đồ 3.11 cho thấy: Tỷ suất tử vong trung bình hằng năm ở nhóm có khuếch đại gen *MYCN* là 38,3% cao hơn tỷ lệ 5,4% ở nhóm không khuếch đại gen *MYCN*. Tỷ lệ sống ở nhóm không khuếch đại gen *MYCN* từ cuối năm thứ 4 trở đi là 82,3% (95%CI: 71,1% - 89,5%), trong khi ở nhóm *MYCN* khuếch đại không còn bệnh nhân nào được theo dõi kể từ cuối năm thứ ba (Biểu đồ 3.11). Tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm của bệnh nhân không có khuếch đại *MYCN* là 82,3%. Có 2 bệnh nhân u NBTK nguy cơ không cao, *MYCN* (+), tử vong trong 3 năm đầu theo dõi. Khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với p (Log-rank) $< 0,05$.

Nghiên cứu của Ricardo và cộng sự cũng thấy có sự khác biệt rõ về tỷ lệ sống đối với hai nhóm u có *MYCN* khuếch đại và không khuếch đại, OS 5 năm theo thứ tự là 28% và 69,2% ($p < 0,02$). Hay theo INRG, tỷ lệ sống của hai nhóm *MYCN* (+) và *MYCN* (-) này như đã nêu lần lượt là 34% và 82% [14]. Ngay cả trong nghiên cứu theo dõi tiên lượng khuếch đại gen *MYCN* đối với các trường hợp u NBTK di căn xương năm 2017, Zhi-Xia Yue cũng chỉ ra: Các trường hợp có khuếch đại gen *MYCN*, OS 3 năm thấp chỉ có 41,5%; trong khi nhóm không có khuếch đại gen *MYCN*, OS 3 năm là 76,7% ($p = 0,005$) [49]. Tất cả các nghiên cứu đều chỉ ra sự khác biệt có ý nghĩa và giá trị tiên lượng khi theo dõi thời gian sống của các bệnh nhân có khuếch đại gen *MYCN* và không có khuếch đại gen *MYCN*.

4.2.3. Một số yếu tố tiên lượng khác

4.2.3.1. Yếu tố giới tính

Theo biểu đồ 3.12, đường cong Kaplan-Meier hiển thị đặc điểm sống còn của bệnh nhân u NBTK theo giới tính nam và nữ. Hai đường cong biểu diễn tình trạng sống của bệnh nhân không có nhiều tách biệt, trong đó OS 5 năm của bệnh nhân nam là 82,4% hơi thấp hơn OS 5 năm của bệnh nhân nữ tương ứng là 87,5%. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Kết quả nghiên cứu cũng chỉ ra tỷ suất tử vong trung bình của nam và nữ ít khác nhau, trong đó tỷ suất tử vong của nam là 6,7% và của nữ là 4,8%. Trong nghiên cứu của Ricardo và cộng sự [100], tỷ lệ sống toàn bộ theo dõi 10 năm của bệnh nhân nam và nữ cũng không có nhiều khác biệt trong đó OS của nam và nữ tương ứng là 52,4% và 58,8%, $p = 0,047$.

4.2.3.2. Chảy máu hoại tử u

Chảy máu hoại tử trong u là yếu tố hay được đề cập đến trong các phân tích mô bệnh học và phân loại quốc tế u NBTK [85],[6],[110]. Các nghiên cứu cũng chỉ ra biểu hiện chảy máu hoại tử trong u hay tình trạng không có

canxi hóa trong u thường được đề cập đến với tiên lượng không thuận lợi. Các yếu tố này thường xuất hiện trong các báo cáo phân loại và chẩn đoán mô bệnh học u NBTK. Mặc dù các yếu tố này không tham gia vào phân loại nguy cơ nhưng chúng có ý nghĩa định hướng, gợi ý và cảnh báo cho các nhà lâm sàng, bác sĩ phẫu thuật và bác sĩ giải phẫu bệnh. Biểu đồ 3.13 thể hiện kết quả theo dõi sống còn của bệnh nhân u NBTK nguy cơ không cao theo đặc điểm chảy máu hoại tử u. Kết quả cho thấy tỷ suất tử vong trung bình hằng năm ở nhóm có chảy máu cao hơn so với nhóm không chảy máu (11,7% so với 1,2%). Tỷ lệ sống toàn bộ của các bệnh nhân nhóm u NBTK có chảy máu là 70,6% thấp hơn hẳn so với tỷ lệ này của nhóm không chảy máu tương ứng là 93,2%. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với p (Log-rank) $< 0,001$. Kết quả này cũng thể hiện sự liên quan mật thiết với tít mô học và các đặc điểm khác trong u bao gồm cả tiên lượng MBH và tình trạng khuếch đại gen *MYCN*. U có chảy máu hoại tử thường là các u có độ biệt hóa thấp tương ứng với u NBTK nghèo MDS và u hạch NBTK thể nốt (Bảng 3.5), u tiến triển thất thường, khả năng di căn cao. Mặt khác các trường hợp u này cũng tương ứng với tỷ lệ MBH không thuận lợi cao (Bảng 3.10), vì thế chảy máu hoại tử u là đặc điểm thường hay được đề cập tới trong các nghiên cứu về u NBTK và phân loại quốc tế [6],[64].

4.2.3.3. Yếu tố canxi hóa

Canxi hóa là thành phần được mô tả trong nhiều tài liệu bao gồm cả INPC về đặc điểm mô học u NBTK [26],[5],[111]. Bên cạnh việc đánh giá song song với các đặc điểm vi thể u, canxi hóa còn được sử dụng như một yếu tố chỉ điểm cho tiên lượng u. Joshi dựa vào sự có mặt của yếu tố canxi hóa và tỷ lệ nhân chia để chia độ u: Độ I, tỷ lệ nhân chia thấp (< 100 nhân chia/10 vi trường lớn) và có canxi hóa; Độ II, tỷ lệ nhân chia thấp hoặc có canxi hóa; Độ III, tỷ lệ nhân chia không thấp và không có canxi hóa. Tỷ lệ sống toàn bộ 5

năm của bệnh nhân độ I, II, III tương ứng là 89%, 77%, 33% [26],[85]. Trong nghiên cứu phân loại và đánh giá tiên lượng u NBTK của INPC, canxi hóa cũng được sử dụng với mục đích nghiên cứu và đánh giá tiên lượng [6].

Trong nghiên cứu này, kết quả phân tích chỉ ra: tỷ suất tử vong trung bình hằng năm ở nhóm có canxi hoá là 3,0%, thấp hơn so với tỷ lệ 15,5% ở nhóm không có canxi hoá. Kèm theo đó, OS 5 năm của bệnh nhân ở nhóm không có canxi hóa thấp hơn hẳn so với nhóm có canxi hóa, 59,6% và 90,3% (Biểu đồ 3.14). Khác biệt có ý nghĩa thống kê với p (Log-rank) $< 0,005$. Theo Shimada và cộng sự, OS 3 năm của bệnh nhân không có canxi hóa trong u cũng thấp hơn bệnh nhân có canxi hóa, các tỷ lệ này lần lượt là 62% và 76%, $p = 0,019$ [6]. Mặt khác, canxi hóa còn có mối liên quan có ý nghĩa với yếu tố tiên lượng MBH (Bảng 3.11), tiên lượng MBH thuận lợi – tỷ lệ canxi hóa cao (64,4%), tiên lượng MBH không thuận lợi, tỷ lệ canxi hóa thấp (40%), OR = 1,74 - 4,23, $p < 0,001$.

4.2.3.4. Vị trí u

Biểu đồ 3.15 thể hiện theo dõi sống còn của bệnh nhân u NBTK theo vị trí u vùng bụng, cổ, ngực và tiểu khung. OS 5 năm của bệnh nhân u vùng bụng thấp nhất, 78,6%. OS 5 năm của các khối u vùng ngực là 84,2%, vùng cổ và tiểu khung tương ứng là 88,9% và 100%. Tỷ suất tử vong của u NBTK vùng bụng (6,5%) cũng cao hơn so với các vùng khác (0 – 4%). Tỷ lệ sống của bệnh nhân khá cao với BN có u ở các vị trí ngực, cổ và tiểu khung, tuy nhiên sự khác biệt về tỷ lệ sống của bệnh nhân so sánh giữa các vị trí u trên cơ thể chưa có ý nghĩa với $p > 0,05$.

Thực tế lâm sàng cũng cho thấy, nhiều trường hợp u vùng bụng lớn không những chèn ép xâm nhập các tạng xung quanh, hoặc vượt qua đường giữa chiếm toàn bộ ổ bụng, mà còn hay di căn xa nhiều nơi. Có trường hợp u vỡ ra toàn bộ ổ bụng gây ra tình trạng rất khó khăn cho điều trị bệnh. Vai trò

tiên lượng và đặc điểm tiến triển u khác nhau theo vị trí cũng được đề cập đến trong nhiều nghiên cứu với đặc điểm u không thuận lợi ở vùng bụng so với nơi khác [3],[6],[68]. Nghiên cứu theo dõi tỷ lệ sống toàn bộ 10 năm của Ricardo và cộng sự với tất cả u NBTK các nhóm nguy cơ cho thấy, OS vùng bụng thấp nhất chiếm 52,5%, trong khi đó OS vùng ngực là 79,6%, OS vùng cổ và tiểu khung là 81,4% [100].

4.2.4. Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố tiên lượng

Theo kết quả trong bảng 3.21 phân tích hồi quy đa biến các yếu tố tiên lượng, kết quả có độ tin cậy hơn so với phân tích riêng từng yếu tố, trong đó các yếu tố chưa có ý nghĩa tiên lượng bao gồm: giới tính, vị trí u, tiên lượng MBH, canxi hóa. Điều đáng lưu ý là mặc dù yếu tố tiên lượng MBH có vai trò quan trọng trong phân loại nguy cơ, nhưng kết quả phân tích cho thấy yếu tố này chưa thực sự ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong của BN. Điều này có thể giải thích do đối tượng nghiên cứu chỉ tập trung vào nhóm nguy cơ không cao, trong khi tỷ lệ tử vong cao thuộc nhóm BN nguy cơ cao.

Có ý nghĩa liên quan làm tăng tỷ lệ tử vong là các yếu tố: $\geq 1,5$ tuổi, giai đoạn M, MYCN (+), chảy máu hoại tử, đây là kết quả phù hợp với nhiều nghiên cứu khác [13],[83],[84]. Tuy nhiên các tác giả phân tích sống còn dựa trên tất cả các nhóm nguy cơ bệnh nên kết quả phân tích toàn diện hơn. Trong nghiên cứu này, vai trò của một số yếu tố tiên lượng vẫn cần tiếp tục được đánh giá bổ sung, ví dụ: yếu tố giai đoạn có ảnh hưởng đến tỷ lệ tử vong nhưng rõ ràng có ý nghĩa mới chỉ được thể hiện đối với giai đoạn M. Bên cạnh đó, bảng 3.20 cũng cho thấy yếu tố có ảnh hưởng làm giảm tỷ lệ tử vong của u NBTK là nhóm u có độ biệt hóa cao gồm u hạch NBTK thể hỗn hợp và u hạch TK, điều này cũng hoàn toàn phù hợp với kết quả theo dõi sống toàn bộ 5 năm của 2 tít u này là 100%.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu đặc điểm hình thái 345 trường hợp u NBTK và phân tích một số yếu tố tiên lượng trong nhóm BN nguy cơ không cao. Chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Hình thái học

Đặc điểm đại thể

- ❖ U NBTK có tỷ lệ cao ở vùng bụng chiếm 74,2%; tỷ lệ Nam/Nữ = 1,3; 84,3% ca bệnh phát hiện ở dưới 5 tuổi.
- ❖ U có kích thước dao động, kích thước trung vị là 7 cm. U hỗn hợp màu sắc có tỷ lệ cao (59,1%).

Đặc điểm vi thể và các yếu tố liên quan

- ❖ U biểu hiện có 4 típ mô học theo phân loại quốc tế INPC, trong đó u NBTK nghèo MDS có tỷ lệ cao nhất chiếm 75,9%; u hạch NBTK thể nốt, u hạch NBTK thể hỗn hợp và u hạch thần kinh đều có tỷ lệ thấp. U biệt hóa cao thường sáng màu, u biệt hóa thấp thường sẫm màu.
- ❖ Đặc điểm chảy máu hoại tử rõ ở u có độ biệt hóa thấp là u NBTK nghèo MDS và u hạch NBTK thể nốt. Trong khi đó, canxi hóa có tỷ lệ cao ở u hạch NBTK thể hỗn hợp (77,8%).
- ❖ Gần một nửa số ca bệnh (40,6%) có tiên lượng MBH không thuận lợi. Tỷ lệ MBH không thuận lợi cao ở u NBTK nghèo MDS (46,2%) và u hạch NBTK thể nốt (79,2%). 100% các trường hợp u hạch NBTK thể hỗn hợp và u hạch TK có tiên lượng MBH thuận lợi. Tiên lượng MBH kém thuận lợi ở BN trên 1,5 tuổi, u vùng bụng, u có chảy máu, u không có canxi hóa.
- ❖ Hóa mô miễn dịch đặc biệt quan trọng trong chẩn đoán xác định và chẩn đoán phân biệt u NBTK không biệt hóa. Các loại ung thư cần chẩn đoán phân biệt với u NBTK theo mức độ thường gặp là sarcoma Ewing, u lympho, sarcoma cơ vân, u Wilm, u dạng cơ vân ác tính ngoài thận.

Đặc điểm biến đổi gen MYCN

- ❖ Khuếch đại gen *MYCN* chiếm 20,1% u NBTK tập trung ở tít u NBTK nghèo MDS và nhóm bệnh nhân trên 1,5 tuổi. Khuếch đại gen *MYCN* cũng có tỷ lệ khá cao ở nhóm u có MBH không thuận lợi (30,6%), đặc biệt cao ở giai đoạn M (37,9%) so với các giai đoạn khác.

2. Yếu tố tiên lượng đối với u NBTK nguy cơ không cao

- ❖ U NBTK nguy cơ không cao có tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm là 77,9%.
 - ❖ Phân tích đơn biến, các yếu tố có ý nghĩa tiên lượng bao gồm: Tuổi, tít mô học, tiên lượng MBH, giai đoạn, biểu hiện gen *MYCN*, chảy máu hoại tử u, canxi hóa. Các yếu tố chưa có ý nghĩa tiên lượng bao gồm: Giới tính, vị trí u.
 - ❖ Phân tích đa hồi quy đa biến, các yếu tố có ý nghĩa tiên lượng bao gồm: Tuổi, giai đoạn, biểu hiện gen *MYCN*, chảy máu hoại tử, tít mô học. Yếu tố tiên lượng chưa có ý nghĩa bao gồm: Giới tính, tiên lượng MBH, vị trí u, canxi hóa.
- Yếu tố có ý nghĩa tăng nguy cơ tử vong: 1/ Tuổi trên 1,5 tuổi, OS 5 năm từ 77,2% - 40,6%; 2/ Giai đoạn M, OS 5 năm là 54,4%, trong khi OS 5 năm các giai đoạn khác từ 72,8% - 97,9%; 3/ Khuếch đại gen *MYCN*, 2 trường hợp *MYCN* (+) đều tử vong trong 3 năm đầu trong khi OS 5 năm các trường hợp *MYCN* (-) là 82,3%; 4/ Có chảy máu hoại tử, OS 5 năm là 70,6%.
 - Yếu tố có ý nghĩa giảm nguy cơ tử vong: Các tít mô học biệt hóa cao (u hạch NBTK thể hỗn hợp và u hạch TK), OS 5 năm là 100%; Các tít mô học khác có tỷ lệ OS 5 năm thấp hơn từ 80,5% - 75,7%.

KIẾN NGHỊ

- Phân loại u NBTK quốc tế theo INPC là phân loại có nhiều ưu điểm đã được chứng minh, cần được áp dụng thống nhất trong cả nước.
- Hóa mô miễn dịch có vai trò quan trọng trong chẩn đoán xác định và chẩn đoán phân biệt u NBTK không biệt hóa, nên sử dụng đối với tất cả các trường hợp u không biệt hóa.
- Các yếu tố tiên lượng đem lại nhiều ý nghĩa trong chẩn đoán và điều trị nên được các nhà chuyên môn chú trọng để mang lại hiệu quả điều trị tốt nhất cho bệnh nhân.
- Việc áp dụng phân tích gen, đặc biệt là MYCN có vai trò quan trọng trong phân loại nguy cơ bệnh, cần được phân tích đầy đủ trước khi quyết định điều trị.
- Cần phối hợp liên khoa chặt chẽ: Ung thư, Giải phẫu bệnh, Chẩn đoán hình ảnh, Ngoại khoa, Sinh học phân tử... vào chẩn đoán, điều trị và theo dõi để mang lại kết quả tốt nhất cho người bệnh.

CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Hoàng Ngọc Thạch, Trần Văn Hợp (2017). Một số đặc điểm phân loại mô bệnh học và kiểu biểu hiện gen MYCN của bệnh nhân u nguyên bào thần kinh nghèo mô đệm Schwann. Hội thảo khoa học chuyên ngành Giải phẫu bệnh các tính phía nam lần thứ XI, Thành Phố Hồ Chí Minh ngày 30/7/2017, *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 21 (4): 37-42.
2. Hoàng Ngọc Thạch, Vũ Đình Quang, Phó Hồng Điệp, Trần Văn Hợp (2017). Mối liên quan giữa phân loại tít mô bệnh học với kiểu biểu hiện gen MYCN trên 139 trường hợp u nguyên bào thần kinh tại Bệnh viện Nhi trung ương. *Tạp chí Nhi khoa*, 10 (5): 65-69.
3. Hoàng Ngọc Thạch, Vũ Đình Quang, Bùi Ngọc Lan (2019). Đặc điểm biểu hiện và vai trò tiên lượng của biến đổi gen MYCN trong u Nguyên bào thần kinh. *Tạp chí Nhi khoa*, 12 (2): 66-71.
4. Hoàng Ngọc Thạch, Bùi Ngọc Lan, Vũ Đình Quang (2019). Nghiên cứu đặc điểm tiên lượng u Nguyên bào thần kinh ở trẻ em. Hội nghị phòng chống ung thư thường niên 2019, Huế, ngày 29/30/8/2019, *Tạp chí Y học lâm sàng*, 55: 191-97.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. 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.
2. Brodeur G.M, Maris J.M (2006). *Neuroblastoma, Principles and practice of Paediatrics Oncology*. Philip A. Pizzo, David G. Poplack, Williams and Wlkins, pp. 895-937.
3. 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.
4. Nguyễn Minh Trang, Bùi Ngọc Lan, Hoàng Ngọc Thạch (2019). Đặc điểm lâm sàng, Cận lâm sàng u Nguyên bào thần kinh nguy cơ cao. *Y học thực hành*, 9 (1110): 148-51.
5. Shimada H, Amros I.M, Dehner L.P et al (2000). The international Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer*, Nov, Vol.86, No 2, 464-72.
6. Shimada H, Amros I.M, Dehner L.P et al (1999). Terminology and Morphologic Criteria of Neuroblastic Tumour. *Cancer*, July, Vol.86, No 2.
7. Peuchmaur M, d’Amore E.S, Jochi V.V, et al (2003). Revision of the international neuroblastoma Pathology classification: confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular. *Cancer*, 98 (10): 2274-81.
8. 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.

9. Brodeur G.M (2003). Neuroblastoma: Biological Insights into a Clinical Enigma. *Nat Rev Cancer*, 3, pp, 203-16.
10. Maris J.M and Mathay K.K et al (1999). Molecular Biology of Neuroblastoma. *J Clin Oncol*, 17 (7), pp. 2264-79.
11. Daria T, Kieuhoa T. Vo, Wendy B, et al (2016). Identification of Patient Subgroup with Markedly Disparate Rate of *MYCN* Amplification in Neuroblastoma: A Report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Project. *Cancer*, March 15; 122(6): 935-945.
12. Katzenstain HM, Bowman LC, Brodeur GM et al (1998). Prognostic significance of age, *MYCN* oncogene amplification, tumour cell ploidy, and histology in 110 infants with stage D (S) neuroblastoma: the pediatric oncology group experience – a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol*, 16: 2007-2017.
13. Schwab M, Westermann F, Hero B, Berthold F (2003). Neuroblastoma: biology and molecular and chromosomal pathology. *Lancet oncol*, 4, 472 – 480.
14. Susan L. Cohn, Pearson A, London W, et al (2009). The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification system: an INRG Task Force Report. *J Clin Oncol*, 27: 289-97.
15. Kaatsch P, Steliarova-Foucher E, Crocetti E et al (2006). Time trends of cancer incidence in European children (1978-1997): Report from the automated Childhood Cancer Information system project. *European Journal of Cancer*, 42: 1961-71.
16. Spix C, Pastore G, Sankila R et al (2006). Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978-1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information system project *European Journal of Cancer*, 42: 2081-2091.

17. Stiller CA, Parkin D.M (1996). Geographic and ethnic variation in the incidence of childhood cancer. *Br Med Bull*, 52: 682-703.
18. Lanier AP, Holck P, Ehrensam Day G, Key C (2003). Childhood cancer among Alaska natives. *Pediatrics*, 112: 396.
19. Stiller CA, Parkin D.M (1992). International variation in the incidence of neuroblastoma. *Int J cancer*, 52 (4): 538-43.
20. Kushner B.H, Gilbert F, Helson L (1986). Familial neuroblastoma: case report, literature review, and etiologic considerations. *Cancer*, 57(9): 1887-93.
21. Belson M, Kingsley B, Holmes A (2007). Risk factors for acute leukemia in children: a review *Environ Health Perspect*, 115(1): 138-45.
22. Connelly J.M, Malkin M.G (2007). Environmental risk factors for brain tumour. *Curr Neurol Neurosci Rep* May, 7(3): 2008-14.
23. Maris J.M, Weiss M.J, Mosse, et al (2002). Evidence for a hereditary neuroblastoma predisposition locus at chromosome 16p12-13. *Cancer Res*, 62(22): 6651-8.
24. Longo L, Panza E, Schena F, et al (2007). Genetic predisposition to familial neuroblastoma: identification of two novel genomic regions at 2p and 12p. *Hum Hered*, 63(3-4): 205-11.
25. Mosse YP, Laudenslager M, Longo L et al (2008). Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature* 455: 930-5.
26. Joshi V.V, Cantor A.B, Atshuler G et al (1992). Recommendations for Modification of Terminology of Neuroblastic tumours and Prognostic Significance of Shimada Classification. *Cancer*, April 15, Vol. 69, No. 8, 2183-96.

27. Gael J. L, Cornelia M. S, Eric S. Suarez et al (2002). Neuroblastoma, Ganglioneuroblastoma and Ganglioneuroma: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*; 22(4)911–934.
28. Trochet D, Bourdeaut F, Janoueix-Lerosey I, et al (2004). Germline mutations of the paired-like homeobox 2B (PHOX2B) gene in neuroblastoma. *Am J Hum Genet*, 2004; 74(4): 761-4.
29. Van Lympt V, Schramm A, Van Lakeman A, et al (2004). The phox2B homeobox gene is mutated in sporadic neuroblastomas. *Oncogene*, 23, 9280-8.
30. Tornoczky T., Kalman E., Kajtar P.G. et al (2004). Large cell neuroblastoma: a distinct phenotype of neuroblastoma with aggressive clinical behavior. *Cancer*, 100: 390-97.
31. Oppenheim R.W (1985). Naturally occurring cell death during neural development. *Trends neurosci*, p. 487-93.
32. Levi-Montalcini R, Angeletti P.U (1968). Nerve growth factor. *Physiol Rev*, 48, p. 534-69.
33. Cooper M.J, Hutchins GM, Cohen PS. et al (1990). Human neuroblastoma tumour cell lines correspond to the arrested differentiation of chromaffin adrenal medullary neuroblasts. *Cell Growth Diff*, 1, p. 149-158.
34. Haas D, Alin A.R, Miller C, Zoger S, Matthay K.K (1988). Complete pathologic maturation and regression of stage IV-S neuroblastoma without treatment. *Cancer*, 62, p. 818-25.
35. Elimam NA, Atra AA, Faye NY, et al (2006). Stage 4S neuroblastoma, disseminated tumour with excellent outcome. *Saudi Med J*; 27(11):1734-6.
36. Boland A.P (1992). A natural immune system in pregnancy serum lethal to human neuroblastoma cells: a possible mechanism for spontaneous regression. *Perspect Pediatr Pathol*, 16, p. 120-33.

37. Hiyama E, Hiyama K, Yokoyama T, Matsuura Y, et al (1995). Correlating telomerase activity levels with human neuroblastoma outcomes. *Nat Med*, 1, p. 249-55.
38. Grosfeld J.L, Skinner M.A, Rescorla F.J, et al (1994). Mediastinal tumours in children: experience with 196 cases. *Ann Surg Oncol*, 1, p. 121-7.
39. Ambros I.M, Zellner A, Roald B, Amann G, Landenstein R, Printz D, et al (1996). Role of ploidy, chromosome 1p, and schwann cells in the maturation of neuroblastoma. *N Engl J Med*, 334, p. 1500-11.
40. Ambros P.F, Ambros I.M, Strehl S, Bauer S, Luegmayr A, Kovar H, et al (1995). Regression and progression in neuroblastoma: does genetics predict tumour behaviour? *Eur J Cancer*, 31A, p. 510-15.
41. Brodeur G.M (1995). Molecular basis for heterogeneity in human neuroblastoma. *Eur J Cancer*, 31A, p. 505-10.
42. Kyle J, Van A, Dai H.C (2019). Neuroblastoma: Tumour Biology and Its Implications for Staging and treatment. *Children*, 6,12.
43. Tirode F, Laud-Duval K, Prieur A, et al (2007). Mesenchymal stem cell features of Ewing tumours. *Cancer Cell*, 11, p. 421-9.
44. Park J.R, Eggert A, Caron H (2008). Neuroblastoma: Biology, Pognosis, and Treatment. *Pediatr N Am*, 55, 97-120.
45. Allenspach E.J, Maillard I, Aster J.C, et al (2002). Notch signaling in cancer. *Cancer Biol Ther*, 1, 466-76.
46. Taipale J, Beachy P.A (2001). The Hedgehog and Wnt signalling parthways in cancer. *Nature*, 411, 349-54.
47. Maris J.M (2005). The biology basis for neuroblastoma heterogeneity and risk stratification. *Curr Opin Pediatr*, 17,7-13.

48. Riley R.D, Heney D, Jones D.R, et al (2004). A systematic review of molecular and biological tumour marker in neuroblastoma. *Clin Cancer Res*, 10, 4-12.
49. Zhi-Xia Yue, Cheng Huang, Chao Gao, et al (2017). MYCN amplification predicts poor prognosis base on interphase fluorescence in situ hybridization analysis of bone marrow cells in bone marrow metastasises of neuroblastoma. *Cancer cell Int*, 17:43.
50. Bown N, Cotterill S, Lastowska, et al (1999). Gain of chromosoma arm 17q and adverse outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med*, 340, 1954-61.
51. Caron H, Van Sluis P, de Kraher J, et al (1996). Allelic lost of chromosome 1p and 11q as a predictor of unfavorable outcome in pation with neuroblastoma. *N Engl J Med*, 334, 225-30.
52. Zubair AR, Sojib BZ, Varshil M, et al (2017). Application of Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) technique for the detection of Genetic Aberration in Medical Sceience. *Cureus*;9(6)1325:1-13.
53. Bhargava R, Oppenheimer O, Gerald W, et al (2005). Identification of MYCN gene amplification in neuroblastoma using chromogenic in situ hybridization (CISH): an alternative and practical method. *Diagn Mol Pathol*; 14(2): 72-6.
54. Prasad M, Marcus BV, Laura CB, et al (2001). Detection of MYCN Gene Amplification in Neuroblastoma by Fluorescence In Situ Hybridization: A Pediatric Oncology Group Study. *Neoplasia*; 3(2): 105-109.
55. Cheung SW, Bi W, (2018). Novel application of array comperative genomic hybridization in molecular diagnostic. Expert review of Molecular Diagnostics; 18(6): 531-542.

56. Rosswog C, Schmidt R, Oberthuer A, et al (2017). Molecular classification substitutes for the prognostic variables stage, age, MYCN status in neuroblastoma risk assesment. *Neoplasia*;19(12):928-990.
57. Abbasi MR, Rifatbegovic F, Brunner C, et al (2015). Bone marrows from neuroblastoma pateints: Anexellent source for tumour genome analysis. *Molecular Oncology*;9(3):545-554.
58. Amatu A., Satore BA, Bencadino K, et al (2019). Tropomyosin receptor kinase (TRK) biology and the role of NTRK gene fusion in cancer. *Ann oncol*; 30(8):5-15
59. Brodeur JM, Minturn JE, Evans EA, et al (2009). Trk Receptor Expression and Inhibition in Neuroblastomas. *Clin cancer res*;15(10):3244-3250
60. Aoyama M, Asai K, Shishikura T, et al (2001). Human neuroblastoma with unfavorable biologies express high levels of brain-derived neurotrophic factor mRNA and a variety of its variants. *Cancer Lett*, 164, 51-60.
61. Van lympt V, Chan A, Schramm A, et al (2005). Phox2B mutation and the Delta-Notch pathway in neuroblastoma. *Cancer Lett*, 228, 59-63.
62. Tacconeli A, Farina A.R, Cappabianca L, et al (2004). Trk A alternative splicing: a regulated tumour-promoting swich in human neuroblastoma. *Cancer Cell*, 6, 347-60.
63. Eggert A, Ikegaki N, Kwiatkowski J, et al (2000). High-level expression of angiogenic stimulators is associated with advanced tumour stage in human neuroblastoma. *Clin Cancer Res*, 6, 1900-8.
64. De Lellis R.A, Mangray S (2004). Sternberg's. In Diagnostic Surgical Pathology. Volume one, fourth edition. *Lippincott Williams & Wilkins*, 643-55.

65. Bernadi B., Pianca C., Boni L. Pistamiglio et al (2001). Neuroblastoma With Symptomatic Spinal Cord Compression at Diagnosis: Treatment and Results With 76 cases. *J Clin Oncol*, 19, 183-90.
66. Mathay K.K, Ediline V, Lumbroso J, et al (2003). Corelation of Early Metastatic Response by I-MIBG Scintigraphy with Overall Response and Event-free Survival in Stage IV Neuroblastoma. *J Clin Oncol*, 21, 2486-91.
67. Hero B, Hunnerman D.H, Gahr M, Berthld F (2001). Evaluation of Catecholamine Metabolites, MIBG scan and Bone Marrow Cytology As Respone Markers in stage IV Neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol*, 36, 220-223.
68. Neil J.S, Marian M., Michael A., et al (2010), Diagnostic Pesiatric Surgerycal Pathology. Churchill Livungstone Elsilver. First published, 165-170.
69. Umehara S., Nakagawa A., Matthay.K.K (2000). Pronosgtic Subsets of Ganglioneuroblastoma, Nodular. *Cancer*, September 1, Vol 89, No5:1150-1161.
70. Miettinen M, Rapola J (1987). Synaptophysin--an immuno-histochemical marker for childhood neuroblastoma. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A*; 95(4):167-70.
71. Miettinen M, Chatten J, Paetau A, et all (1998). Monoclonal antibody NB84 in the differential diagnosis of neuroblastoma and other small round cell tumors. *Am J Surg Patho*; 22(3):327-32.
72. Stridsberg M, Oberg K, Li Q, Engström U (1995). Measurements of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreastatin in plasma and urine from patients with carcinoid tumours and endocrine pancreatic tumours. *J Endocrinol*; 144(1): 49-59.

73. Valentiner U, Valentiner FU, Schumacher U (2008). Expression of CD44 is associated with a metastatic pattern of human neuroblastoma cells in a SCID mouse xenograft model. *Tumour Biol*; 29(3):152-60.
74. Hiyama E, Hiyama K, Yokoyama T, et al (1991). Immunohistochemical analysis of N-myc protein expression in neuroblastoma: correlation with prognosis of patients. *J Pediatr Surg*; 26(7):838-43.
75. LL Wang, R Teshiba, N Ikegaki, et al (2015). Augmented expression of MYC and/ or MYCN protein defines highly aggressive MYC-driven neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *British journal of cancer*. 113:57-63.
76. Katrien Swerts, Peter F. Ambros, Chantal Brouzes, et al (2005). Standardization of the Immunocytochemical Detection of Neuroblastoma Cells in Bone Marrow. *J Histochem Cytochem*. 53(12): 1433–1440.
77. Fan HH, Cheng S, Yan W, et al (2019). Clinical characteristics of children with high-risk neuroblastoma with bone marrow metastasis and prognosis. *Chinese Journal of Pediatrics*;57(11):863-869.
78. Mehes G, Luegmayer A, Kornmuller R, et al (2003) Detection of disseminated tumor cells in neuroblastoma: 3 log improvement in sensitivity by automatic immunofluorescence plus FISH (AIPF) analysis compared with classical bone marrow cytology. *Am J Pathol*, 163: 393–399.
79. Beiske K, Burchill S.A, Cheung I.Y (2009). Consensus criteria for sensitive detection of minimal neuroblastoma cells in bone marrow, blood and stem cell preparations by immunocytology and QRT-PCR: recommendations by the International Neuroblastoma Risk Group Task Force. *Cancer*. 19; 100(10): 1627–1637.

80. Swerts K, De Moerloose B, Dhooge C, et al (2004). Detection of residual neuroblastoma cells in bone marrow: comparison of flow cytometry with immunocytochemistry. *Cytometry B Clin Cytom*; 61(1):9-19.
81. Brodeur G.M, Seeger R.C, Barrett A, et all (1988). International criteria for diagnosis staging and response to treatment. *J Clin Oncol*, 6: 1874-81.
82. Brodeur G.M, Pritchard J., Berthold F. (1993). Revision of the International criteria for diagnosis staging and response to treatment. *J Clin Oncol*, 11: 1466-77.
83. Monclair T, Garrett M. Brodeur, Peter F. Ambros, et al (2009). The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report. *J Clin Oncol*; 27(2): 298–303.
84. Meredith S.I (2020). *Neuroblastoma: Prognostic factors and risk stratification*. Springer Nature: 271-292.
85. Joshi V.V, Cantor A.B, Altshular G, et al (1992). Age linked prognostic categorization based on a new histologic grading system of neuroblastomas. *Cancer*, 69, 2197-2211.
86. Baker DL, Schmidt ML, Cohn SL, et al (2010). Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. *N Engl J Med*; 363 (14): 1313-23.
87. Ruth LS, Adela C, Alberto G, et al (2011). High Risk Neuroblastoma Study 1.5 of SIOP-EUROPE. *International Society of Pediatric Oncology*;HRNBL:5-8.
88. Gudrun S, Andrea DC, Adela CP, et al (2010). European Low and Intermediate Risk Neuroblastoma Protocol. *A SIOPEN STUDY*;1.0:4-9

89. 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.
90. Holly J.Meany (2019). Non-High-Risk Neuroblastoma: Classification and Achivement in Therapy. *Children*;6,5.
91. Valeria S, Jenifer F (2018). High-Risk Neuroblastoma Tretment Review. *Children*; 5(9):114
92. Nguyễn Thị Nga, Phùng Tuyết Lan, Bùi Ngọc Lan, và cộng sự (2017). Nhận xét kết quả điều trị u Nguyên bào thần kinh nguy cơ không cao tại Bệnh viện Nhi trung ương. *Tạp trí Ung thư học*; 2: 43-48.
93. Tô Thùy Nhi, Nguyễn Thụy Minh Nhi, Nguyễn Hoàn Châu và cộng sự (2018). Kết quả điều trị u Nguyên bào thần kinh tại Bệnh viện Nhi đồng 2. *Ung thư học Việt Nam*;2:146-151.
94. Erin KB, Mark AA (2018). Genetic predisposition to Neuroblastoma. *Children*;5,119.
95. Lastowska M, Cullinane C, Coterrill S, et al (2001). Comprehensive genetic and histopathologic studies reviews three types of neuroblastoma tumours. *J Clin Oncol*;19(12): 3080-90.
96. Vanessa PT, Katherine KM, et all (2018). Neuroblastoma, Clinical and Biological Approach to Risk Stratification and Treatment. *Cell Tissue Res*;372(2):195-209.
97. Vũ Đình Quang, Phùng Tuyết Lan, và cộng sự (2016). Nghiên cứu mối quan hệ giữa trạng thái gen *MYCN* với tuổi và kết quả Mô bệnh học trên 41 bệnh nhân u Nguyên bào thần kinh. *Tạp chí nhi khoa*; 9(3): 46-50.

98. Vu Dinh Quang, Phung Tuyet Lan, Pham Duy Hien, et all (2016). Study on the relationship between MYCN status and certain prognostic factors in 131 patients with neuroblastoma. *Journal of clinical medicine*; 36:37-40.
99. Vũ Đình Quang, Nguyễn Thị Hồng Vân, Phùng Tuyết Lan, và cộng sự (2017). Ứng dụng kỹ thuật lai so sánh hệ gen trong xác định biến đổi di truyền ở bệnh nhân u Nguyên bào thần kinh không khuếch đại gen MYCN. *Khoa học tự nhiên và công nghệ*; 33(2S):109-113.
100. Riccardo H., Alberto G., Caudio G. et all (2010). Improve survival of children with Neuroblastoma between 1979 and 2005: A report of the Italian Neuroblastoma Registry. *Clinical oncology*, Vol 28, No 14, 2331-37.
101. Conran R.M., Askin F.B., Dehner L.P (2001). In *Pediatric Pathology*. Volume two, second edition. Lippincott Williams & Wilkins, 1051-63.
102. Cozzuto C., Carbone A (1988). Pleomorphic (anaplastic) Neuroblastoma. *Arch Pathol Lab Med*, 112, p. 621-25.
103. Tornoczky T., Kalman E., Kajtar P.G. et al (2004). Large cell neuroblastoma: a distinct phenotype of neuroblastoma with aggressive clinical behavior. *Cancer*, 100, p. 390-97.
104. Ambros I.M, Hata J, Joshi VV, et al (2002). Morphologic features of neuroblastoma (schwannian stroma-poor tumours) in clinical favorable and unfavorable groups. *Cancer*, 94,1574-83.
105. Wen G.H, Yu Y., Wen T., et al (2017). Clinical and biological features of neuroblastoma and ganglioneuroblastoma. *Oncotarget*, 8,23, 37730-37739.
106. Maris JM (2010). Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med*; 362 (23): 2202-11.

107. Strother DR, London WB, Schmidt ML, et al (2012). Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group study P9641. *J Clin Oncol*; 30 (15): 1842-8.
108. Hideki Sano, Jeffrey Bonadio, Robert B Gerbing, et al (2006). International Neuroblastoma Pathology Classification and independent prognostic information beyonds the prognostic contribution of age. *European journal of cancer*; 42:1113-19.
109. Douglas G Strother, Wendy B London, Mary Lou Schmidt, et al (2012). Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patient with Low-risk neuroblastoma: Result of children's Oncology group study P9641. *Journal of clinical oncology*, 30(15): 1842-48.
110. Julie R. Park, Angelika Eggert, Huib Caron (2010). Neuroblastoma: Biology, Prognosis, and Treatment. *Hematol Oncol Clin N AM*, 24: 65-86.
111. 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, 2451-2461.

PHỤ LỤC 1

PHIẾU NGHIÊN CỨU BỆNH NHÂN U NGUYÊN BÀO THẦN KINH

HÀNH CHÍNH

Mã số GPB: Mã số bệnh án:
Họ và tên: Giới: 1 Nam 2 Nữ
Ngày sinh: Ngày vào viện:
Ngày chẩn đoán:

THÔNG TIN LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG

Vị trí u: 1 Cổ 2 Ngực 3 Bụng 4 Tiểu khung
CDHA kích thước u (CT, MRRI): cm
Di căn: 1 Có 2 Không
Vị trí di căn: 1 Gan 2 Hạch 3 Xương
4 Tủy xương 5 Mắt 6 Da
7 Nơi khác

ĐẠI THỂ

Kích thước u: cm
Màu sắc: 1 Sẫm màu (đỏ – tím - đen) 2 Hỗn hợp (sẫm + sáng màu)
3 Sáng màu (trắng/vàng)
Mật độ: 1 Mềm 2 hỗn hợp 3 Chắc

VI THỂ

Chảy máu hoại tử: 1 Có 2 Không
Canxi hóa: 1 Có 2 Không

CHẨN ĐOÁN TÍP MÔ HỌC

1 U NBTK nmđs

2 U hạch NBTK thể nốt

3 U hạch NBTK thể hỗn hợp

4 U hạch TK

CHẨN ĐOÁN DƯỚI TÍP MÔ HỌC

U NBTK NMĐS

1 Không biệt hóa

2 Ít biệt hóa

3 Đang biệt hóa

U Hạch TK

1 Đang trưởng thành

2 Trưởng thành

TIỀN LƯỢNG MBH

1 Thuận lợi

2 Không thuận lợi

ĐẶC ĐIỂM GEN MYCN

1 Có khuếch đại

2 Không khuếch đại

NHÓM NGUY CƠ BỆNH

1 Nguy cơ cao

2 Nguy cơ không cao

THEO DÕI SỐNG CÒN (6/2018)

2 Sống

2 Chết

3 Mất theo dõi

- Thời điểm cuối còn thông tin, ngày / tháng / năm:

Thầy hướng dẫn:

Người đọc kết quả:

PGS.TS. Trần Văn Hợp

NCS. Hoàng Ngọc Thạch

PHỤ LỤC 2**DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU**

STT	Họ và tên	Mã số GPB	Mã số BA	Giới	Ngày sinh	Ngày CD
1	Phung Thi Quynh A	2b2010	9265668	Nữ	11/6/2009	4/1/2010
2	Vu Minh Q	113b10	9271613	Nam	1/5/2009	12/1/2010
3	Hoang Anh D	120b10	9280327	Nam	14/11/2009	12/1/2010
4	Chu Quoc Kh	147b10	8125956	Nam	1/8/2006	14/1/2010
5	Nguyen Quynh A	372b10	9068983	Nữ	11/1/2009	28/1/2010
6	Le Minh M	613b2010	10010932	Nữ	27/12/2009	12/1/2010
7	Dinh C A M	677b10	10018159	Nam	15/6/2009	1/3/2010
8	Quach Ngoc A	698b10	10676433	Nam	13/12/1999	3/2/2010
9	Bui T Diem Q	718b10	10007747	Nữ	6/4/2006	4/3/2010
10	Hoang Vu D	1078b10	9186804	Nam	24/7/2009	25/3/2010
11	Dinh T Minh A	1411b10	10028945	Nữ	18/6/2009	13/4/2010
12	Dinh Cong L	1728b10	10080866	Nam	12/2/2005	7/5/2010
13	Long Trung K	1816b10	10551000	Nam	24/12/2007	12/5/2010
14	Le Dinh Thanh L	1884b2010	10094881	Nam	30/9/2009	12/5/2010
15	Nguyen Duc A	2039b10	10099624	Nam	6/6/2005	25/5/2010
16	Nguyen Tung D	2071b10	5167743	Nam	14/8/2003	31/5/2010
17	Duong Thanh D	2129b10	10910410	Nam	6/6/2009	1/6/2010
18	Tran Ngoc M Th	2872b2010	10158785	Nữ	16/9/2009	20/6/2010
19	Truong Do Q	2913b10	4039092	Nữ	20/6/2003	21/6/2010
20	Le The N	2941b2010	10045613	Nam	29/8/2009	22/6/2010
21	Tran Thi Huyen M	2945b10	10023491	Nữ	4/10/2009	23/6/2010
22	Nguyen Thi Ch	3049b2010	10012311	Nữ	26/9/2008	30/6/2010
23	Nguyen Van A	3054b2010	10175028	Nam	7/10/2006	30/6/2010
24	Phi T H Tr	3076b10	10165882	Nữ	27/9/2009	2/7/2010
25	Le Duc A	3108b2010	10173285	Nam	13/3/2006	3/8/2010
26	Pham Ha V	3124b10	10176123	Nữ	31/3/2009	5/8/2010
27	Nguyen Quang M	3261b10	10797418	Nam	3/8/1996	13/8/2010
28	Duong Vu H	3306b10	10188489	Nam	18/12/2009	17/8/2010
29	Bui T mai L	3341b10	10163434	Nữ	5/4/2008	24/8/2010
30	Ng Dao tra M	3577b10	10193100	Nữ	11/7/2005	30/8/2010
31	Nguyen Ngoc H	4018b10	10224759	Nữ	16/8/2010	23/9/2010
32	Vu Thanh T	4118b2010	10125331	Nam	2/10/2005	28/9/2010

33	Pham Thanh H	4482b10	10240526	Nữ	10/7/2009	18/10/2010
34	Nguyen Thi Th	4684b2010	10235642	Nữ	27/5/2008	29/10/2010
35	Nguyen T Hong Nh	4772b2010	10972382	Nữ	2/9/2009	3/11/2010
36	Nguyen Phuoc Gia L	4869b2010	9223741	Nữ	3/1/2009	8/11/2010
37	Cao Anh B	4979b10	10867664	Nam	2/11/2003	12/11/2010
38	Vo Nhu Q	5443b10	10290576	Nữ	29/8/2010	8/11/2010
39	Do Hoang D	5711b2010	10285035	Nam	3/1/2010	20/11/2010
40	Than Van D	5790b2010	10299050	Nam	2/11/2003	27/11/2010
41	Do Duy H	5828b10	10916837	Nam	23/8/2009	28/12/2010
42	Nguyen Tra M	17b2011	8088582	Nữ	10/7/2007	5/1/2011
43	Dinh Quang V	273b11	10303059	Nam	29/10/2010	21/1/2011
44	Luong Hoang L	503b2011	11000473	Nữ	19/11/2009	16/2/2011
45	Do Gia Kh	506b11	11573311	Nam	9/8/2008	16/2/2011
46	Nguyen Duc A	893b2011	11009949	Nam	29/7/2006	11/3/2011
47	Ngo Khac T	926b11	10319158	Nam	17/2/2010	14/3/2011
48	Truong Thi Khanh L	1016b2011	10336310	Nữ	27/1/2011	21/3/2011
49	Tran T Binh Ph	1062b2011	11014864	Nữ	7/11/2008	22/3/2011
50	Pham Tien M	1265b2011	11006621	Nam	21/9/2010	4/4/2011
51	Vu Huong L	1311b2011	11034430	Nữ	1/10/2008	7/4/2011
52	Pham Hung M	1360b2011	11987961	Nam	5/11/2009	8/4/2011
53	Le Phuong Th	1555b2011	10311065	Nữ	3/12/2007	21/4/2011
54	Luc Van L	1637b2011	11033542	Nam	24/10/2010	25/4/2011
55	Le Ng Thao V	1690b11	11870411	Nữ	1/2/2007	29/4/2011
56	Pham Thi H	2058b2011	11073052	Nữ	1/4/2006	19/5/2011
57	Nguyen M Tung L	2485b2011	11088642	Nữ	9/11/2006	8/6/2011
58	Bui T Yen V	2687b2011	11673643	Nữ	2/9/2009	17/6/2011
59	Vo Pham Viet H	3014b2011	11133899	Nữ	10/6/2009	4/7/2011
60	Nguyen Chi Th	3220b11	11998523	Nam	7/12/2008	12/7/2011
61	Pham Quang H	3221b2011	11242740	Nam	27/5/2010	12/7/2011
62	Dinh Thi Nh	3496b2011	11145728	Nữ	23/7/2004	21/7/2011
63	Hoang Thi Diem Q	3549b2011	11141691	Nữ	4/3/2011	22/7/2011
64	Nguyen Huu A	3686b2011	11161301	Nam	28/5/2011	28/7/2011
65	Truong T M Ph	3789b11	11161257	Nữ	31/5/2010	2/8/2011
66	Pham Ng H Ph	3811b2011	11157420	Nữ	26/6/2011	2/8/2011
67	Pham Minh D	3848b2011	11158679	Nam	6/3/2010	3/8/2011
68	Pham Huyen D	3849b2011	11157681	Nữ	13/1/2009	3/8/2011
69	Nguyen Phuong L	4200b11	4091927	Nữ	3/6/2003	18/8/2011

70	Bui Duc M	4234b11	10297149	Nam	1/9/2010	23/8/2011
71	Duong Khac H	4318b2011	11021573	Nam	1/10/2008	23/8/2011
72	Nguyen Cong B	4552b2011	11199239	Nam	15/7/2011	1/9/2011
73	Chu Tuan Th	4662b2011	11188007	Nam	20/2/2009	8/9/2011
74	Hoang D Anh T	4678b2911	11205623	Nam	12/11/2007	8/9/2011
75	Truong Duc Ph	4729b2011	9042760	Nam	30/9/2007	12/9/2011
76	Le Dai Ngh	5292b2011	11961014	Nam	29/4/2010	6/10/2011
77	Nguyen Van M	5381/2011	11153775	Nam	12/2/2008	11/10/2011
78	Dao Duy D	5748b2011	11747878	Nam	1/4/2006	31/10/2011
79	Ha Duc M	5772b11	11197476	Nam	14/5/2010	27/10/2011
80	Do Nguyen H	5816b11	11257730	Nam	16/6/2008	31/10/2011
81	Le Phuong Th	5904b11	10311065	Nữ	3/12/2007	3/11/2011
82	Nguyen Minh H	6655b11	10183526	Nữ	24/12/2008	2/12/2011
83	Hoang D	6745b11	11298396	Nam	27/7/2003	14/12/2011
84	Nguyen Van H	6878b11	11288627	Nam	10/2/2011	20/12/2011
85	Hoang Van Th	6917b11	11318475	Nam	9/5/2001	22/12/2011
86	Nguyen Linh D	263b12	11532345	Nữ	14/11/2002	17/1/2012
87	Dang Tuan L	5341/12	12254616	Nam	4/10/2011	5/10/2012
88	Do Kim Ng	411b2012	10018994	Nữ	29/1/2009	1/2/2012
89	Bui Trang A	589b2012	12015956	Nữ	19/4/2010	13/2/2012
90	Le Huyen Tr	958b12	12021220	Nữ	1/3/2003	1/3/2012
91	Nguyen Minh Kh	1039b2012	11951099	Nam	3/5/2009	5/3/2012
92	Le Quang H	1103b2012	11350293	Nam	16/4/2008	9/3/2012
93	Ha Ngoc Nh	1502b12	12052861	Nữ	26/5/2008	30/3/2012
94	Nguyen Quang V	1571b12	12050915	Nam	4/3/2008	5/4/2012
95	Luong Van Kh	1576b2012	12018991	Nam	30/5/2009	5/4/2012
96	Tran Q Minh Kh	1163b2012	12071829	Nam	7/3/2012	10/4/2012
97	Doan Bao H	1703b2012	12088018	Nữ	13/2/2012	13/2/2012
98	Ha Uyen Nh	1706b12	12285412	Nữ	2/4/2004	12/4/2012
99	Pham Dinh S	1922b12	12083244	Nam	20/8/1999	23/4/2012
100	Nguyen Bao L	2038b12	11218816	Nam	29/5/2010	27/4/2012
101	Nguyen Cong Th	2050b12	10098041	Nam	12/6/2008	2/5/2012
102	Nguyen Thi lan A	2131b2012	12085378	Nữ	12/2/2003	8/5/2012
103	Nguyen Vinh H	2688b2012	10311359	Nam	14/8/2007	4/6/2012
104	Nguyen Thanh T	3157b12	11304136	Nam	16/10/2010	27/6/2012
105	Nguyen Tan T	3321b2012	12032754	Nam	6/9/2008	4/7/2012
106	Bui Minh V	3365b2012	12193508	Nam	5/8/2008	6/7/2012

107	Nguyen T K H	3426b2012	11183993	Nữ	6/10/2007	9/7/2012
108	Truong Duc Ph	3578b12	9042760	Nam	30/9/2007	17/7/2012
109	Chu Mai A	3683b2012	12099568	Nữ	15/11/2010	20/7/2012
110	Nguyen Thai T	3758b2012	12210183	Nam	6/1/2012	24/7/2012
111	Tran Thi Ngoc B	4048b2012	12287144	Nữ	1/6/2010	6/8/2012
112	Nguyen T Huyen Th	4423b2012	12260376	Nữ	16/4/2010	21/8/2012
113	Dang Tu Q	4635b2012	12216285	Nữ	7/7/2011	29/8/2012
114	Nguyen Hai A	4731b2012	12271025	Nữ	24/12/2011	4/9/2012
115	Cao T Thu Tr	4768b2012	12261820	Nữ	22/10/2009	6/9/2012
116	Do Quoc H	5041b2012	11282439	Nam	30/4/2006	18/9/2012
117	Hoang Van N	5153b2012	12236793	Nam	1/5/2012	21/9/2012
118	Nguyen T Khanh L	5159b2012	12316219	Nữ	1/5/2006	21/9/2012
119	Vu Khanh L	5432b12	12223559	Nữ	12/1/2008	1/10/2012
120	Dinh Thi Th	5748b2012	12011924	Nữ	8/12/2009	4/10/2012
121	Nguyen Minh D	5482b2012	12286290	Nam	26/8/2012	4/10/2012
122	Vu Huyen Tr	5483b2012	12378344	Nữ	1/8/2012	5/10/2012
123	Dang Hai D	5522b12	12326251	Nam	22/10/2011	5/10/2012
124	Pham Minh Ngh	5533b2012	12232071	Nam	10/7/2010	5/10/2012
125	Nguyen The T	6176b2012	12351292	Nam	2/9/2012	2/11/2012
126	Hoang Ha V	6259b2012	12365882	Nữ	30/1/2011	7/11/2012
127	Nguyen T Khanh H	6568b2012	12876473	Nữ	9/12/2009	20/11/2012
128	Nguyen Huong Gi	6652b2012	12387109	Nữ	10/11/2003	26/11/2012
129	Tran T Bich Ng	6705b12	12287144	Nữ	1/6/2010	26/11/2012
130	Trinh Hong Nh	6970b12	12304984	Nữ	10/8/2009	7/12/2012
131	Nguyen Khanh L	6971b2012	12404248	Nữ	16/8/2012	7/12/2012
132	Do Ngan Kh	6972b2012	12418420	Nữ	7/12/2011	7/12/2012
133	Dao Tr Bao Kh	7173b2012	12400676	Nam	5/9/2012	17/12/2012
134	Chao Kim Ph	7411b12	12867767	Nam	24/7/2009	14/11/2012
135	Vu Long N	7417b12	12409045	Nam	11/8/2012	28/11/2012
136	Nguyen Thuy D	46b13	12213172	Nữ	1/7/2009	4/1/2013
137	Nguyen Long D	209b2013	12402458	Nam	28/4/2012	11/1/2013
138	Nguyen D H Kh	358b13	12014642	Nam	1/10/2012	22/1/2013
139	Dang Duc A	408b2013	12315557	Nam	23/2/2012	23/1/2013
140	Do Duc H	589b2013	12014300	Nam	26/10/2012	1/2/2013
141	Dang Phuong L	737b2013	13212121	Nữ	1/7/2011	8/2/2013
142	Ng Duc D	914b2013	12284053	Nam	28/8/2007	25/2/2013
143	Nguyen Hong Nh	915b13	13013406	Nữ	6/12/2007	25/2/2013

144	Hoang T Lan A	1050b13	13876744	Nữ	6/12/2007	4/3/2013
145	Nguyen Trong Ngh	1204b13	12349619	Nam	26/2/2010	12/3/2013
146	Nguyen Minh D	1393b2013	13044915	Nam	2/6/2012	19/3/2013
147	Luong Minh Nh	1522b2013	13010006	Nam	18/1/2013	25/3/2013
148	Pham Ng Q Nh	1716b13	13967426	Nữ	26/2/2013	3/4/2013
149	Do D Duc A	2192b13	13080604	Nam	2/7/2012	26/4/2013
150	Do Hong Q	2283b13	12420301	Nam	13/8/2010	26/4/2013
151	Ng T Hong A	2288b2013	13956464	Nữ	12/9/2012	26/4/2013
152	Nguyen Ngoc D	2289b2013	13145897	Nữ	9/5/2012	26/4/2013
153	Do T Yen Nh	2485b2013	13454897	Nữ	28/12/2012	7/5/2013
154	Nguyen Huy Ph	2486b2013	12195765	Nam	14/11/2011	7/5/2013
155	Ng T Thu Ph	2813b2013	13095160	Nữ	21/8/2012	21/5/2013
156	Chiu T Van B	3060b2013	13148950	Nữ	1/2/2009	27/5/2013
157	Pham Duc Th	3067b13	13076240	Nam	30/8/2008	31/5/2013
158	Nguyen Thanh Nh	3506b13	13119126	Nam	28/12/2012	20/6/2013
159	Ng to U	3896b2013	13198763	Nữ	18/6/2013	28/6/2013
160	Ho Tien D	3926b2013	13170414	Nam	16/5/2010	28/6/2013
161	Ng Phuong Q	4213b13	13157555	Nữ	11/12/2009	5/7/2013
162	Ng Quoc Gia B	4435b13	13217296	Nam	18/7/2010	11/7/2013
163	Ng Duc N	4777b2013	10306686	Nam	11/1/2011	27/7/2013
164	Do T Hoai Th	5052b13	13169658	Nữ	24/5/2007	1/8/2013
165	Le Ngoc U	5068b2013	13088348	Nữ	24/5/2009	2/8/2013
166	Pham Khanh Ph	5665b2013	13030437	Nam	14/6/2012	16/8/2013
167	Dinh Huu B	5666b2013	13192273	Nam	9/9/2012	18/8/2013
168	Bui Dieu L	5668b2013	13250220	Nữ	19/10/2011	18/8/2013
169	Ng Thuy D	5732b13	13251367	Nữ	24/2/2010	27/8/2013
170	Le Huong Gi	5746b2013	13252355	Nữ	23/7/2012	26/8/2013
171	Pham Viet A	5833b2013	13763321	Nam	21/1/2010	26/8/2013
172	Bui Ngoc M Ch	5837b2013	13248882	Nam	6/10/2012	26/8/2013
173	Ng Tran Huu Ph	5946b2013	13254225	Nam	26/6/2012	28/8/2013
174	Doan Viet C	5948b13	13241469	Nam	20/1/2009	27/8/2013
175	Do T Lan A	6030b13	12375247	Nữ	3/2/2010	30/8/2013
176	Nguyen Tien Th	7878b13	13368027	Nam	15/6/2006	4/11/2013
177	Le Gia B	8232b2013	13346568	Nam	18/4/2013	19/11/2013
178	Nguyen Duy M	8696b2013	10015257	Nam	21/9/2012	4/12/2013
179	Nguyen Bao Ng	9100b2013	13427586	Nam	6/1/2013	20/12/2013
180	Nguyen Thanh Tr	9203b2013	13424241	Nữ	24/9/2013	20/12/2013

181	Pham T Khanh L	9204b13	13434007	Nữ	9/11/2011	20/12/2013
182	Tran Ba A	9238b13	13406604	Nam	2/5/2010	23/12/2013
183	Bui Ng Minh Ch	9358b13	13248882	Nữ	6/10/2012	31/12/2013
184	Vu Dinh D	9416b13	13302753	Nam	12/7/2008	4/1/2014
185	Mai Thanh Ch	9445b2013	13705615	Nam	27/10/2010	3/1/2014
186	Nguyen Duc M	97b2014	13427427	Nam	22/11/2012	11/1/2014
187	Diep Tien Ph	588b2014	1435832	Nam	9/2/2011	28/1/2014
188	Nguyen Phuong A	604b2014	13412347	Nữ	28/4/2012	28/1/2014
189	Duong Bao Tr	1627b2014	14052172	Nữ	16/9/2013	15/3/2014
190	Vu Qui Nam Ph	2727b2014	11035459	Nam	31/1/2009	26/4/2014
191	Phan T Truc L	3426b2014	14696597	Nữ	14/1/2014	2/6/2014
192	Ng Van Tr	3600b2014	14137270	Nam	23/6/2012	12/6/2014
193	Bui Tran M Ch	4100b2014	14795965	Nam	14/10/2013	24/6/2014
194	Lo Nhu Ng	4689b2014	14210800	Nữ	29/10/2012	9/7/2014
195	Nguyen Lam Ph	4798b2014	14194072	Nam	29/5/2014	15/7/2014
196	Cao Huyen D	5246b2014	14206682	Nữ	17/1/2013	22/7/2014
197	Pham Dai Kh	5245b2014	14225622	Nam	25/11/2013	22/7/2014
198	Ng Kim L	5728b14	14233858	Nam	25/9/2012	30/7/2014
199	Le Nhat Ph	5947b2014	14220131	Nữ	1/9/2008	4/8/2014
200	Ho Dang Viet S	6562b14	12075025	Nam	10/8/2009	19/8/2014
201	Nguyen Quang H	7441b14	14264482	Nam	22/4/2011	25/8/2014
202	Nguyen Vu K Th	6849b2014	14248153	Nữ	12/6/2013	28/8/2014
203	Ng Khac Duc Q	7011b2014	14255146	Nam	19/6/2014	29/8/2014
204	Dang T A (V)	7126b2014	14665767	Nữ	19/8/2013	5/9/2014
205	Dang Hong D	7812b2014	14209139	Nam	24/9/2012	23/9/2014
206	Tran Ngoc S	7813b2014	14302622	Nam	19/3/2014	23/9/2014
207	Dinh T Tam B	7823b2014	14759565	Nữ	6/7/2012	23/9/2014
208	Vu Huy H	8304b2014	14287366	Nam	12/5/2014	5/10/2014
209	Nguyen T H	8305b2014	14874144	Nữ	13/12/2012	7/10/2014
210	Doan Van H	8841b2014	14491245	Nam	22/10/2013	21/10/2014
211	Nguyen Huu Kh	8937b2014	14338734	Nam	27/8/2014	22/10/2014
212	Vu Huy H	8945b14	14287366	Nam	12/5/2014	24/10/2014
213	Ng Hong Bao Ng	9091b2014	14341373	Nữ	18/12/2012	29/10/2014
214	Ha Dinh Kh	9128b2014	14334000	Nam	13/6/2010	28/10/2014
215	Tran Nhat H	9300b2014	9010994	Nam	20/12/2003	13/11/2014
216	Ta Ngoc D	9351b2014	14022227	Nữ	7/7/2012	5/11/2014
217	Vu Anh T	9352b2014	14220754	Nam	12/10/2014	5/11/2014

218	Le Khac Gia Ph	9394b2014	14193558	Nam	20/1/2014	5/11/2014
219	Tran Tung Ng	9524b2014	14795626	Nam	1/1/2014	4/11/2014
220	Ng Duc T	10333b14	13900224	Nam	20/9/2011	26/11/2014
221	Nguyen Dinh Gi	10861b14	14390425	Nam	3/3/2014	15/12/2014
222	Ng Dinh Quang H	11018b14	14418160	Nam	20/7/2013	16/12/2014
223	Pham Dai Kh	11362b14	14225622	Nam	25/11/2013	26/12/2014
224	Tran Nhu Q	11367b14	14033535	Nữ	26/11/2014	27/12/2014
225	Le Kh Gia Ph	11525b14	14193558	Nam	26/1/2014	5/1/2015
226	Nguyen Huu C	4067b15	15133965	Nam	2/7/2010	27/4/2015
227	Nguyen Duc A	507b15	14423710	Nam	15/7/2014	21/1/2015
228	Dinh Bao A	506b15	15020587	Nữ	12/9/2014	21/1/2015
229	Vu Thi Kim Ng	7098b15	15203164	Nữ	19/6/2011	13/7/2015
230	Tran Van H	7100b15	15200787	Nữ	6/4/2015	13/7/2015
231	Hoang Thi S	5591b15	15765145	Nữ	6/9/2014	10/6/2015
232	Hoang Hai Ph	5248/15	7082012	Nam	7/8/2012	2/6/2015
233	Dinh Ha Tram A	6028b15	15715054	Nữ	26/2/2014	16/6/2015
234	Ngo Thi Thuy D	8421b15	15697865	Nữ	15/10/2014	5/8/2015
235	Nguyen Pham Gia H	5943b15	14217257	Nam	6/5/2014	16/6/2015
236	Luc Quang D	8423b15	15272993	Nam	20/7/2012	5/8/2015
237	Nguyen Gia B	10055b15	15322134	Nam	3/6/2015	15/9/2015
238	Nguyen Hong Q	12425b15	15400771	Nam	8/9/2013	10/10/2015
239	Dinh Huong Gi	12909b15	15388336	Nữ	30/12/2011	25/11/2015
240	Nguyen Trung H	1035b15	15320145	Nam	1/4/2014	3/2/2015
241	Vu Le The V	1036b15	15018362	Nam	7/3/2013	3/2/2015
242	Le Ngoc B	2270b15	15077644	Nam	8/2/2015	17/3/2015
243	Hoang Lan Ph	418b15	14418674	Nữ	30/9/2014	21/1/2015
244	Bui Duc H	5367b15	15190781	Nam	26/11/2014	5/6/2015
245	Pham Tuong Ng	4487b15	14253508	Nam	8/10/2013	18/5/2015
246	Nguyen Van C	1381b15	15004273	Nam	23/5/2014	12/2/2015
247	Pham Minh D	772b15	14422183	Nam	6/5/2014	29/1/2015
248	Pham Ng Quynh D	215b15	14410419	Nữ	27/10/2014	12/1/2015
249	Bui Trong Kh	1625b15	15063522	Nam	20/10/2014	3/3/2015
250	Ha Anh T	3187b15	15105711	Nam	30/5/2011	7/4/2015
251	Luu Khanh Ng	3192b15	8903588	Nữ	16/10/2007	7/4/2015
252	Nguyen Phuong A	1675b15	15063648	Nữ	23/4/2011	2/3/2015
253	Nguyen Duc A	507b15	14423710	Nam	15/7/2014	21/1/2015
254	Pham Duy V	1445b15	15046819	Nam	26/1/2014	13/2/2015

255	Nguyen Hong Ph	9015b15	15275084	Nam	4/7/2015	19/8/2015
256	Nguyen Ng Uyen Q	9016b15	15019904	Nữ	17/5/2012	19/8/2015
257	Doan Th Thu Tr	8000b15	15261002	Nữ	1/10/2012	29/7/2015
258	Pham Khoi Ng	8003/15	15254437	Nam	14/9/2012	29/7/2015
259	Lai Hai D	8005/15	15264416	Nam	25/3/2015	29/7/2015
260	Nguyen Nhat N	4884/15	15154960	Nam	10/1/2015	22/5/2015
261	Vu Huu V	9418b15	15303071	Nam	15/4/2013	26/8/2015
262	Hoang Van L	6618b15	15213484	Nam	28/2/2015	1/7/2015
263	Nguyen Duc L Kh	4757b15	14074215	Nam	18/11/2013	21/5/2015
264	Nguyen Dai Th	9643b15	15314262	Nam	15/6/2011	3/9/2015
265	Pham Ngoc M Ch	6382b15	15640669	Nữ	25/8/2014	1/7/2015
266	Pham Bui P Th	9922b15	15317990	Nữ	9/5/2013	8/9/2015
267	Luong T Khanh Ng	9923b15	14234721	Nữ	6/7/2014	8/9/2015
268	Pham Tuong Ng	4487b15	14253508	Nam	8/10/2013	18/5/2015
269	Nguyen T Tuyet M	4758b15	15153066	Nữ	13/7/2012	22/5/2015
270	Phung Khac T A	8761b15	15180046	Nam	4/2/2013	13/8/2015
271	Vu T kim Ng	7098b15	15203164	Nữ	19/6/2011	13/7/2015
272	Tran Van H	7100b15	15220787	Nữ	6/4/2015	13/7/2015
273	Briu H	12733b15	15413970	Nam	13/3/2015	17/11/2015
274	Nguyen Hai Y	12969b15	15439963	Nữ	26/4/2015	22/11/2015
275	Vu Thi Q	13295b15	15422414	Nữ	3/2/2015	30/10/2015
276	Ha Minh Q	12124b15	15401767	Nam	25/9/2015	4/11/2015
277	Dinh Thi Mai Th	12971b15	15269769	Nữ	8/5/2011	22/11/2015
278	Nguyen Hai Y	12071b15	15202961	Nữ	19/11/2011	3/11/2015
279	Ha Van V	8004b15	15256221	Nam	29/7/2011	29/7/2015
280	Vuong Thanh H	7245b15	12258851	Nam	8/2/2007	16/7/2015
281	Nguyen Chau A	2271b15	15136089	Nữ	29/10/2008	17/3/2015
282	Do Van Th	12424b15	15419057	Nam	3/7/2009	11/11/2015
283	Dang Ngoc Bao Tr	13076b15	15441187	Nữ	21/9/2011	25/11/2015
284	Le T Khoi Ng	1154b15	15016990	Nữ	29/9/2009	5/2/2015
285	Luu Yen Nh	10658b15	15344474	Nữ	25/7/2014	30/9/2015
286	Tran Le V	10659b15	15354988	Nữ	18/6/2013	30/9/2015
287	Nguyen Hoang M	12972b15	15551148	Nam	7/5/2014	22/11/2015
288	Nguyen Duc T	11817b15	15382855	Nam	9/10/2014	28/10/2015
289	Nguyen Minh Q	12622b15	143706048	Nam	20/11/2012	16/11/2015
290	Le Tuan A	13710b15	15466610	Nam	13/4/2015	9/12/2015
291	Nguyen Van The A	13709b15	15451513	Nam	22/9/2013	9/12/2015

292	Nguyen Minh D	13168b15	15439711	Nam	14/9/2015	25/11/2015
293	Tran Le V	10659b15	15354988	Nữ	18/6/2013	30/9/2015
294	Nguyen T Quynh Ch	12631b15	15456892	Nữ	5/2/2015	12/11/2015
295	Bui Thi Cam L	509b08	835357	Nữ	10/3/2007	4/3/2008
296	Nguyen Thanh Ch	3908b08	8895991	Nam	1/12/2002	4/12/2008
297	Le T Thanh Th	3851b08	8179508	Nữ	10/9/2003	28/1/2008
298	Lo Thi Ph	3828b08	8214661	Nữ	13/2/2003	27/11/2008
299	Ho Quoc T	3688b08	8204340	Nam	28/7/2006	17/11/2008
300	Bui Dieu Ch	3102b08	8146096	Nữ	18/7/2007	29/9/2008
301	Nguyen Quoc Kh	3086b08	8173764	Nam	2/9/2007	26/9/2008
302	Khuat Quang H	2973b08	8137129	Nam	11/12/2003	3/9/2008
303	Truong Van V	2501b08	8124418	Nam	15/5/2007	11/8/2008
304	Nguyen Ng Thai B	2499b08	8997815	Nam	5/8/2006	11/8/2008
305	Hoang Van S	2451b08	8083523	Nam	30/6/1997	6/8/2008
306	Nguyen Th Thu Tr	2108b08	8109191	Nữ	13/7/2002	18/7/2008
307	Pham Van Ph	2116b08	445739	Nam	8/5/2008	15/7/2008
308	Duong Chuc Q	1764b08	8055951	Nữ	6/2/2006	17/6/2008
309	Le Huy V	1583b08	8070923	Nam	4/3/2005	3/6/2008
310	Tran Thanh N	1480b08	7373718	Nam	1/5/2002	29/5/2008
311	Le T Khanh H	1479b08	7757556	Nữ	2/9/2005	29/5/2008
312	Nguyen Hoang L	1436b08	8964356	Nam	2/9/2007	22/5/2008
313	Le Duy H	1164b08	842807	Nam	1/6/2006	29/4/2008
314	Nguyen Thi D	1010b08	437535	Nữ	1/8/2006	16/4/2008
315	Truong Duc A	979b08	437447	Nam	27/11/2007	14/4/2008
316	Ly Thanh Tr	825b08	851472	Nam	23/10/2002	2/4/2008
317	Cao Thu Tr	578b08	816662	Nữ	23/11/2006	11/3/2008
318	Bui TienTh	346b08	436377	Nam	11/8/2007	14/2/2008
319	Le Thi Khanh H	145b08	7797556	Nữ	2/9/2005	16/1/2008
320	Nguyen Vu K L	62b08	7409740	Nữ	1/4/2004	8/1/2008
321	Tran Dang H	6b08	426303	Nam	5/8/2002	2/11/2008
322	Vu D Ha Tr	3904b09	9178293	Nữ	17/9/2005	25/9/2009
323	Hoang Vu D	3837b09	9186804	Nam	24/7/2009	22/9/2009
324	Nguyen Ngoc A	3751b09	9159467	Nữ	12/9/2007	16/9/2009
325	Nguyen Khanh T	3948b09	9143760	Nam	22/8/2005	27/8/2009
326	Le Dang D	2824b09	7401268	Nam	18/11/2006	22/7/2009
327	Le Duc Tr	2728b09	9212010	Nam	25/11/2006	15/7/2009
328	Vu Phuong A	2430b09	8217644	Nữ	6/11/2005	29/6/2009

329	Nguyen H Khanh L	1986b09	854994	Nữ	1/6/2003	2/6/2009
330	Luong Tuan D	1852b09	508125	Nam	22/9/2007	25/5/2009
331	Nguyen Vu Th H	1701b09	7409712	Nữ	12/5/2006	14/5/2009
332	Nguyen Phuong A	1683b09	507110	Nữ	15/12/2008	17/5/2009
333	Nguyen Son H	1533b09	9641110	Nam	23/3/2006	5/5/2009
334	Nguyen Xuan B	1487b09	510824	Nam	19/1/2009	28/4/2009
335	Nguyen Tuan D	1219b09	496716	Nam	17/5/2008	13/4/2009
336	Nguyen Duc Th	1132b09	479066	Nam	1/3/2009	1/4/2009
337	Tran Nhat H	1064b09	910994	Nam	25/12/2003	31/3/2009
338	Tran Long H	982b09	9216635	Nam	14/1/2009	25/3/2009
339	Ta Ha Ph	970b09	928062	Nữ	6/8/2004	24/3/2009
340	Le Viet H	653b09	9564567	Nam	2/1/1997	3/3/2009
341	Nguyen Tran D	600b09	83417	Nam	14/11/2008	26/2/2009
342	Truong My D	378b09	94838	Nữ	22/11/2003	12/2/2009
343	Pham T Thu Th	312b09	8352517	Nữ	8/10/2007	6/2/2009
344	Nguyen T Hong D	123b09	480508	Nữ	9/1/2004	13/1/2009
345	Vu T Linh Ph	32b09	8350423	Nữ	2/12/2008	6/1/2009

Xác nhận của khoa GPB

Xác nhận của Thầy hướng dẫn

Xác nhận của Bệnh viện nhi trung ương