

Case Report

Chemotherapy for Progressive Intramedullary Spinal Cord Low-Grade Gliomas in Children: Three Case Studies and a Review of the Literature about Low Grade Gliomas

Tran Thu Ha, Bui Ngoc Lan, Nguyen Thi Nga, Hoang Ngoc Thach

Vietnam National Children's Hospital, 18/879 La Thanh, Dong Da, Hanoi, Vietnam

Received 22 October 2021

Revised 27 October 2021; 22 November 2021

Abstract

Pediatric low grade gliomas (PLGGs) are the most common brain tumors in the pediatric population comprising around 30-50% of all newly diagnosed brain tumors and comprising around 80% glioma. LGG can occur anywhere within the central nervous system, and the most common location is within the posterior fossa (around 20-25%), other common locations are brainstem or midline location (optic pathway, suprasella, tectal, thalamic); primary spinal location is rare, described at around 5%. Intraspinal and intracranial LGG share the same histologic features and have similar biologic behavior. PLGGs are associated with an excellent long term survival, treatment strategies should therefore aim for disease control during childhood and adolescence with an emphasis on minimizing long term tumor itself and treatment induced morbidity.

Three cases of progressive intraspinal LGG and their responses to chemotherapy are reported here and a review of the literature.

Keywords: chemotherapy, low grade glioma, spinal cord, central nervous system.

* Corresponding author.

E-mail address: tranthuha001@yahoo.com

<https://doi.org/10.47973/jprp.v5i6.383>

Hóa trị liệu điều trị u thần kinh đệm bậc thấp tủy sống tiến triển ở trẻ em: 3 trường hợp và xem lại y văn về u thần kinh đệm bậc thấp

Trần Thu Hà, Bùi Ngọc Lan, Nguyễn Thị Nga, Hoàng Ngọc Thạch

Bệnh viện Nhi Trung ương, 18/879 La Thành, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 22 tháng 10 năm 2021

Chỉnh sửa ngày 27 tháng 10 năm 2021; Chấp nhận đăng ngày 22 tháng 11 năm 2021

Tóm tắt

U thần kinh đệm bậc thấp (u TKĐBT) là u não thường gặp nhất ở trẻ em, chiếm khoảng 30 - 50% các khối u não mới chẩn đoán và chiếm khoảng 80 % u thần kinh đệm. U có thể gặp ở bất kỳ vị trí nào của hệ thần kinh trung ương (TKTU), hay gặp nhất ở hố sau chiếm 20 - 25%; những vị trí hay gặp khác như thân não hoặc đường giữa (đường thị giác, trên yên, thể máu, đồi thị); u nguyên phát ở tủy sống hiếm gặp, chỉ chiếm khoảng 5%. Các khối u TKĐBT trong tủy sống và nội sọ có chung đặc điểm mô bệnh học và có đặc điểm sinh học tương tự nhau. Trẻ em với u TKĐBT có tỷ lệ sống lâu dài cao, vì vậy chiến lược điều trị hướng tới kiểm soát bệnh trong thời kỳ niên thiếu và vị thành niên, đồng thời tập trung giảm thiểu tình trạng bệnh lâu dài gây ra bởi khối u và các liệu pháp điều trị.

Nhân báo cáo ba trường hợp u TKĐBT tủy sống tiến triển và đáp ứng của các bệnh nhân này với hóa trị liệu, bài viết này tổng quan lại vấn đề chẩn đoán, điều trị u TKĐBT hệ thần kinh trung ương nói chung và u thần kinh đệm bậc thấp tủy sống nói riêng.

Từ khóa: hóa trị liệu, u thần kinh đệm bậc thấp, tủy sống, hệ thần kinh trung ương.

I. Giới thiệu ca bệnh

Bệnh nhân số 1

Trẻ nam 45 tháng tuổi, bệnh diễn biến 2 tháng với triệu chứng đột ngột đau cổ, tăng dần, cổ gập, hạn chế ngửa cổ, vai khom; đau và hạn chế vận động hai tay. MRI tủy sống: Khối u vùng tủy cổ từ C1–D1, kích thước 79 x15 x11 mm, ngấm thuốc đối quang từ mạnh, không đều, chiếm gần hết toàn bộ ống sống; khối phát triển ra ngoài tủy cổ ở phân thấp mặt

lưng (Hình 1). Không có khả năng phẫu thuật cắt u, sinh thiết u được tiến hành. Mô bệnh học của khối u là u sao bào lông độ I, có chỉ định điều trị hóa chất. Gia đình chưa đồng ý điều trị. Bệnh tiến triển trong 1 tháng tiếp theo, cổ gập, đau nhiều, không ngồi được, liệt tứ chi không hoàn toàn, tay nhiều hơn chân; tăng trương lực cơ và phản xạ gân xương tứ chi, có cơn xoắn vặn tay phải. MRI tủy sống: khối u trong tủy tiến triển từ hành não đến D2; 110 x15x11 mm. Bệnh nhân được điều trị hóa chất phác đồ SIOP-LGG 2004 [1], giai đoạn tấn công gồm VCR/Carboplatin/Etoposide 21 tuần, duy trì bằng VCR/Carboplatin đến 81 tuần. Sau điều

* Tác giả liên hệ

E-mail address: tranthuha001@yahoo.com

<https://doi.org/10.47973/jprp.v5i6.383>

trị 4 tuần, bệnh nhân cải thiện về lâm sàng: hết đau cổ, đau tay; cổ đỡ gập, ngồi được; sau tuần 21 trẻ hết liệt chi, đi lại được. MRI thấy bệnh ổn định trong quá trình điều trị. Kết thúc điều trị, dáng đi và cơ lực trẻ bình thường; MRI thấy khối u tủy cổ từ C1- D1; chủ yếu là nang dịch, có ít vách mỏng, ngấm thuốc thành, có nốt đặc 5mm ngang mức C3, ngấm thuốc mạnh; khối u nhũ mô tủy ra ngoại vi. 42 tháng sau khi kết thúc hóa chất, bệnh nhân vẫn ổn định về lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh.

Bệnh nhân số 2

Trẻ nữ 65 tháng tuổi, bệnh biểu hiện 2 tháng trước khi phát hiện với dáng đi cúi đầu, ưỡn lưng, đau ngực; mức độ đau tăng giảm từng đợt, trẻ vẫn đi học. MRI tủy sống: U tủy ngực từ D4-9, kích thước 62x13x11 mm, chiếm gần hết tủy, ngấm thuốc đôi quang tử không đồng nhất, giãn ống tủy trung tâm đoạn cao đường kính 9mm. Chỉ định phẫu thuật, gia đình xin về điều trị thuốc đông y. Bệnh tiến triển dần, trẻ không ngẩng được cổ, lưng ưỡn, đau cổ - ngực tăng; tê tay, yếu 2 chân, đi hay ngã, táo bón. Sau 19 tháng trẻ xuất hiện tê bì và rối loạn vận mạch ngoại vi 2 tay; liệt 2 chân, đau các chi, lưng, hông; trẻ không ngồi, không ngẩng cổ được, rối loạn cơ tròn. MRI tủy sống thấy u tiến triển, chiếm toàn bộ tủy từ C2 – D12, kích thước 155 x 12 x 11mm, phần đặc ngấm thuốc, xen kẽ các nang dịch; vùng chóp tủy dày, ngấm thuốc. MRI sọ não thấy khối u nang và ít phần đặc vị trí trung tâm ống tủy cổ ngang mức C2 lan lên hố sau, kích thước 45x19x18mm, ống nội tủy giãn to; hệ thống não thất giãn: P 18mm, T 20mm, III 14mm. Đặt van dẫn lưu não thất – màng bụng, sinh thiết u tủy D4 – D6. Mô bệnh học khối u là u sao bào lan tỏa độ II. Trẻ được điều trị theo phác đồ SIOP-LGG 2004 [1] nguy cơ chuẩn với VCR/Carboplatin kéo dài 81 tuần. Sau điều trị tấn công tuần 21, trẻ ngừng đau đầu,

không đau cổ, ngực, lưng, hai tay hết tê bì và đỡ rối loạn vận mạch ngoại vi; còn liệt 2 chân; MRI thấy bệnh ổn định trong quá trình điều trị. Đánh giá khi kết thúc điều trị, trẻ ngồi được, vận động cổ, 2 tay bình thường, còn liệt 2 chân và rối loạn cơ tròn; MRI thấy khối u tủy từ C2 – D10 ngấm thuốc ngoại vi không đều, bên trong chủ yếu cấu trúc nang dịch, 130 x 10 mm; tủy thắt lưng tăng kích thước, phần trung tâm từ D9 – 10 đến sát chóp tủy có nang dịch 98 x 13mm; khối u nang trung tâm vùng hố sau liên tục với khối cổ - ngực, phần nhũ mô tủy sống ở ngoại vi ngấm thuốc sau tiêm.

Bệnh nhân số 3

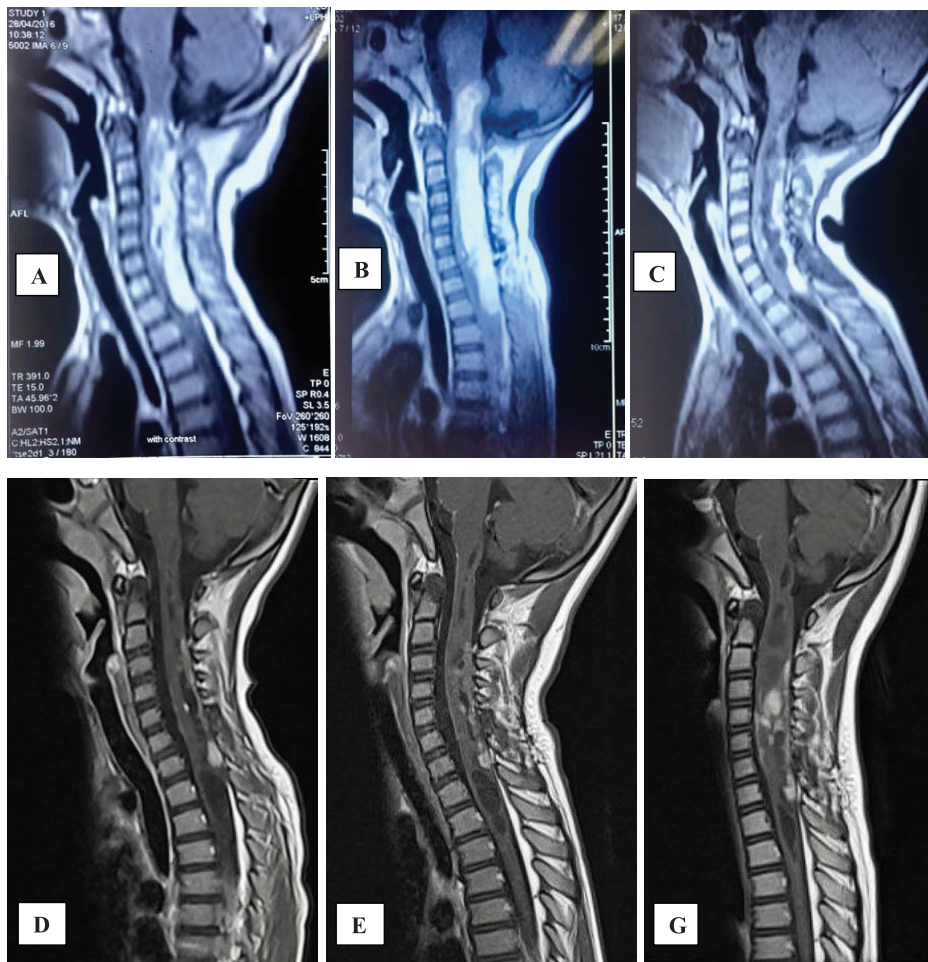
Trẻ nam 46 tháng tuổi, bệnh diễn biến 2 năm với biểu hiện đau cổ, cổ gập, khó quay cổ, tay trái cầm nắm kém, hay làm rơi đồ với mức độ tăng dần. Khám lúc nhập viện: vai trái xệ; yếu 2 tay, trái yếu hơn phải, cơ lực 2/5; giật cơ tay trái; tăng phản xạ gân xương tứ chi, bên trái tăng hơn phải, clonus 2 bên (+); babinski bên trái (+), không rối loạn cơ tròn. MRI tủy sống: khối u cột trước tủy cổ – ngực từ C5–D7, kích thước 74 x 21 x 16 mm; rải rác có ổ giảm tín hiệu nhỏ trên T1W; ngấm thuốc ít, có ổ tăng ngấm thuốc dạng viền 23x 10 x 8mm. Phẫu thuật cắt u có nguy cơ cao gây liệt chi và liệt hô hấp, sinh thiết u được tiến hành. Mô bệnh học của khối u là u sao bào lông độ I. Bệnh nhân được điều trị hóa chất phác đồ SIOP-LGG 2004 [1] nguy cơ chuẩn với VCR/Carboplatin kéo dài 81 tuần. Sau giai đoạn tấn công tuần 21, bệnh nhân cải thiện về lâm sàng: hết đau cổ, vận động cổ bình thường, liệt nhẹ tay trái, cơ lực 4/5; chỉ giật nhẹ cơ tay trái khi chống tay; MRI thấy khối u tủy cổ từ C5 – D5; kích thước 70 x 17 x 16 mm, chủ yếu là nang dịch, ngấm thuốc ít, có ổ tăng ngấm thuốc dạng viền 23x 10 x 8 mm. Bệnh nhân tiếp tục được điều trị hóa chất theo phác đồ, hiện đến tuần 59 và ổn định về lâm sàng.

II. Bàn luận

U thần kinh đệm bậc thấp hệ thần kinh trung ương

Triệu chứng lâm sàng: Bệnh thường diễn biến vài tháng đến hàng năm với triệu chứng chính là não úng thủy mãn tính (u vị trí mái gian não, hố sau hoặc não thất). U thần kinh đệm đường thị giác thường gặp chứng rung giật nhãn cầu, ám điểm, giảm thị lực, lồi mắt, thu hẹp hoặc mất thị trường. U vùng trên yên thường có biểu hiện rối loạn nội tiết, như thiếu

hormon tăng trưởng và hội chứng não giữa. Tổn thương cuống não có thể biểu hiện hội chứng Parinaud, nôn không kèm đau đầu, hạ huyết áp tư thế, khó nuốt, khàn tiếng, ngừng thở trung tâm hoặc tắc nghẽn. Thâm nhiễm màng não chiếm khoảng 3 - 10%, thường xảy ra trong trường hợp bệnh tiến triển. Yếu tố thuận lợi làm dễ mắc bệnh là hội chứng u thần kinh – da ngoại bì di truyền như u xơ thần kinh typ 1 và 2 (NF-1 và 2) hoặc xơ hóa củ (TS) [2, 3].



Hình 1. MRI U sao bào lông kéo dài từ hành não đến D2 của bệnh nhân nam 45 tháng tuổi. Sagittal T1 có tiêm thuốc đối quang từ (A) lúc chẩn đoán; (B) sau sinh thiết 1 tháng, bệnh tiến triển; (C) sau điều trị 24 tuần, bệnh đáp ứng một phần; (D) khi kết thúc điều trị, bệnh đáp ứng tốt; (E) sau kết thúc điều trị 18 tháng, bệnh ổn định; (G) sau kết thúc điều trị 42 tháng, bệnh duy trì ổn định.

Chẩn đoán hình ảnh

Cộng hưởng từ (MRI) có thuốc cản quang là thăm dò chuẩn cho những khối u này. Hình ảnh điển hình là u giảm tỷ trọng trên T1, tăng tỷ trọng trên T2. Mức độ ngấm thuốc rất thay đổi. Cộng hưởng từ chức năng có thể giúp cho kế hoạch phẫu thuật.

U sao bào lông vùng hố sau điển hình là phức hợp gồm nang lớn với phần đặc nhỏ ở thành, tăng ngấm thuốc. Khối u rời ra ngoài ở thân não gợi ý một u TKĐBT. U thần kinh đệm thị giác có hình ảnh điển hình là dây thần kinh thị đoạn trong ổ mắt dày và uốn khúc. U sao bào tế bào khổng lồ dưới màng não thất có hình ảnh “các quả bóng tuyết” trong não thất [2,3].

Giải phẫu bệnh

U TKĐBT là một nhóm các khối u không đồng nhất độ I hoặc II theo hệ thống phân độ của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO). Theo Phân loại WHO 2016 các khối u hệ TKTU nguyên phát, u TKĐBT gồm các u thường gặp: u sao bào lông độ I; u sao bào tế bào khổng lồ dưới màng não thất độ I; u sao bào lan tỏa đột biến IDH độ II; u sao bào vàng đa hình độ II; u hạch thần kinh đệm độ I hoặc II; u thần kinh đệm ít nhánh đột biến IDH hoặc mất đoạn 1p/19q độ II, u thần kinh đệm mạch máu não thất III độ I hoặc II, u thần kinh đệm trung tâm độ I hoặc II, u thần kinh đệm và u sao bào xơ trẻ nhỏ độ I [4].

Sinh học phân tử

Trọng tâm nghiên cứu hiện nay tập trung vào đột biến gen BRAF, một gen ung thư nguyên thủy. Phần lớn u sao bào bậc thấp có gen hợp nhất KIAA -1549. Sự hợp nhất gen BRAF – KIAA – 1549 là yếu tố tiên lượng đáng tin cậy ở bệnh nhân u sao bào bậc thấp cắt không hoàn toàn. Con đường này có thể sử dụng làm liệu pháp đích sinh học với các

thuốc ức chế BRAF và/hoặc MEK. Sự hoạt hóa con đường mTor đã được quan sát thấy ở bệnh nhân u TKĐBT. Việc nhận ra các dấu ấn này không những đưa chúng ta tới các thuốc đích phân tử mới, mà còn cho phép nhanh chóng xác định và phân loại mô bệnh học các khối u này [5].

Điều trị

Bệnh có thể được chữa khỏi khi khối u được cắt bỏ hoàn toàn với sự thiếu hụt chức năng có thể chấp nhận được.

Phẫu thuật là phương thức điều trị chính, đầu tiên và được áp dụng với 80% u TKĐBT. Với những khối u ở vị trí có thể cắt bỏ hoàn toàn (u tiểu não hoặc bán cầu đại não), phẫu thuật là biện pháp điều trị hiệu quả nhất với PFS 10 năm đạt hơn 90% [6-8]. U ở vùng dưới đồi/đồi thị, thân não thường không cắt bỏ được hoàn toàn vì di chứng thần kinh nặng nề nếu cố gắng cắt bỏ xâm lấn; u thường tái phát hoặc tiến triển với OS 5 năm là 62% [9,10].

Chiến lược điều trị những khối u không thể cắt bỏ, vẫn còn được bàn luận; những cách tiếp cận khác như hóa trị liệu, xạ trị, hoặc theo dõi có thể được cân nhắc, OS 5 năm đạt trên 80% [6,7].

Xạ trị tại chỗ có thể được áp dụng cho những khối u ở vị trí sâu, hạn chế khả năng phẫu thuật, u tiến triển hoặc tái phát. Xạ trị theo hình thái ít độc tính hơn xạ trị trường rộng truyền thống, có vai trò quan trọng trong điều trị đa chuyên ngành các khối u tái phát hoặc tiến triển với OS và PFS 5 năm là 93% và 71%; tuy nhiên nên hạn chế sử dụng với trẻ nhỏ vì độc tính đáng kể [11]. Qua nhiều năm, giới hạn tuổi được chỉ định xạ trị như một liệu pháp hỗ trợ lựa chọn đầu tiên đã được tăng lên (hơn 10 tuổi). Người ta đã có thêm những hiểu biết về sự suy giảm thần kinh

nhận thức và cả những biến chứng về mạch máu, như u máu thể hang (cavernomas), bệnh Moyamoya, các bệnh lý nội tiết liên quan đến xạ trị và ung thư thứ phát đặc biệt ở trẻ NF 1. Những trẻ được điều trị bằng xạ trị có OS thấp hơn nhóm trẻ không nhận xạ trị bất kể tình trạng phẫu thuật. Vì vậy xạ trị được gợi ý nên dành cho số ít những trẻ có bệnh không kiểm soát được bằng phẫu thuật, hóa trị liệu hoặc thuốc đích [12,13].

Hiện nay hóa trị liệu đã giành được vai trò quan trọng, là liệu pháp hàng đầu điều trị u TKĐBT, đặc biệt với trẻ nhỏ. Nhiều nghiên cứu tiền cứu đã chứng minh sự an toàn và hiệu quả của hóa trị liệu như lựa chọn điều trị đầu tiên với PFS 2 năm và 3 năm là 75% và 68%. Vì tác dụng phụ nặng nề và lâu dài của xạ trị đến sự phát triển của trẻ, việc cân nhắc nhắc lại hóa trị liệu ngay cả đối với các khối u tiến triển đã tăng lên [9].

Phức hợp được sử dụng phổ biến nhất là Carboplatin/Vincristin (CV) và Thioguanine, Procarbazine, Lomustine, Vincristine (TPCV). Nghiên cứu ngẫu nhiên hiệu quả của 2 phức hợp trên với những bệnh nhân tái phát hoặc tiến triển cho thấy không có sự khác biệt về EFS; OS và EFS 5 năm của cả 2 nhóm lần lượt là 86% và 45% [14]. Với OS và PFS 5 năm là 89% và 46%, thử nghiệm SIOP- LGG 2004 sử dụng CV 6 tháng tấn công, 12 tháng củng cố được coi là liệu pháp chuẩn lựa chọn đầu tiên hiện nay tại châu Âu [15].

Đơn hóa trị liệu Vinblastine hàng tuần đã được sử dụng đối với trẻ em mắc u TKĐBT tiến triển chưa được điều trị hóa chất hoặc thay thế nếu bệnh nhân phản ứng với Carboplatin (lên tới 30%) [16]. Một thử nghiệm tiền cứu pha II Vinblastine hàng tuần đối với những khối u TKĐBT tái phát hoặc tiến triển, OS và PFS 5 năm là và 94,4 % và 53,2% [17].

Liệu pháp hóa chất mới hơn, mà cơ sở là Bevacizumab đang được nghiên cứu đối với u TKĐBT tái phát [18]. Phần lớn bệnh nhân nhận được phức hợp là Bevacizumab và Irinotecan. 86% bệnh nhân đáp ứng với điều trị ban đầu, PFS 2 năm là 47,8%; các bệnh nhân chỉ tiến triển sau khi ngừng điều trị nhưng tất cả lại được cứu với Bevacizumab [19].

Điều trị đích hiện đang được nghiên cứu với u TKĐBT có NF I, TS, hoặc những khối u tái phát hoặc tiến triển. Những chất ức chế con đường mTor (sirolimus, everolimus) hiện đang được áp dụng trong thử nghiệm pha I/ II để điều trị u sao bào tế bào khổng lồ dưới màng não thất [20]. Các thử nghiệm pha I/ II đã sử dụng Everolimus đơn thuần [21], phức hợp erlotinib và sirolimus [22], những chất ức chế BRAF V600E như sorafenib, vemurafenib, dabrafenib hoặc chất ức chế MEK selumetinib để điều trị bệnh nhân tái phát hoặc tiến triển [23-27]. Liệu pháp đích hướng tới con đường RAS/MAPK đã cho thấy triển vọng ban đầu có ý nghĩa, nhiều bệnh nhân đáp ứng một phần hoặc ổn định bệnh lâu dài .

III. U thần kinh đệm bậc thấp tủy sống

U trong ống tủy chỉ chiếm 4-8% các khối u hệ TKTU , hầu hết u xuất hiện ở tủy cổ, ngực nhưng cũng có thể gặp u toàn bộ tủy sống. Khoảng 90% u tủy sống là u TKĐBT, bệnh thường tiến triển rất dài, có thể từ vài tháng đến vài năm. Trẻ nhỏ có những triệu chứng không đặc hiệu kèm theo chậm hoặc thoái triển phát triển thể chất như quấy khóc, giảm vận động và ngoẹo cổ. Trẻ lớn biểu hiện đau cổ, đau lưng tiến triển, gù vẹo cột sống và giảm vận động. Một số trường hợp bệnh có thể biểu hiện triệu chứng bán cấp (dưới 3 tháng) như đau vẹo cổ cấp tính, liệt 2 chân cấp do chảy máu trong u [28,29].

Các khối u TKĐBT trong tủy sống và nội sọ có chung đặc điểm mô bệnh học như nhau và có đặc điểm sinh học tương tự nhau. Vì thế những bài học từ việc điều trị u TKĐBT nội sọ trong nhiều năm gần đây, là rất quan trọng [30].

Phẫu thuật đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán và điều trị u TKĐBT nội tủy với những nguyên lý được áp dụng với các u TKĐBT nội sọ [8]. Epstein và Epstein đã trình bày loạt bệnh nhân u TKĐBT nội tủy đầu tiên được điều trị ban đầu bằng phẫu thuật cắt bỏ xâm lấn và trì hoãn các biện pháp hỗ trợ [31]. Tuy nhiên, có khả năng sự thiếu hụt chức năng thần kinh lâu dài liên quan đến phẫu thuật ngày càng tăng [32]. Hơn nữa, 25-40% bệnh nhân chịu đựng tình trạng tủy sống xấu đi sau phẫu thuật cắt cung sau cột sống chủ yếu do mất ổn định cơ học [30]. Cắt bỏ hoàn toàn đại thể có tiên lượng tốt với tỷ lệ sống kéo dài, nên được thực hiện nếu có thể để giảm bệnh tiến triển, nhưng phải cân nhắc với nguy cơ gây thiếu hụt chức năng thần kinh [33]. Khoảng 70% các khối u được cắt bỏ một phần; 25% chỉ sinh thiết u; sau đó các bệnh nhân được theo dõi hoặc điều trị hỗ trợ. OS 5 năm và 10 năm đạt 95% và 89%; PFS 5 năm và 10 năm là 62% và 58% [28].

Vai trò của xạ trị đối với bệnh nhân u TKĐBT nội tủy vẫn là vấn đề đang tranh cãi [34,35]. Tủy sống vẫn đang phát triển của trẻ em dung nạp 10-15% thấp hơn người lớn vì tính nhạy cảm hơn với tia xạ và có thể còn giảm thấp hơn nữa vì sự thâm nhiễm của khối u. Trên ngưỡng tủy sống, tác dụng phụ đáng kể của xạ trị bao gồm giảm chiều cao cột sống tới 15cm, biến dạng cột sống (lên tới 70%) và bệnh lý tủy (nguy cơ 5-10%), ngoài ra là hoại tử cấp do xạ trị hoặc bệnh mạch máu mãn tính, tăng nguy cơ ung thư thứ phát (lên tới 20%); tăng tỷ lệ biến chứng vết thương, giảm khả năng sinh sản và những vấn đề dạ dày ruột [28,36].

Xem xét giữa lợi ích và tác dụng phụ của xạ trị ảnh hưởng đến tỷ lệ sống lâu dài, các nghiên cứu đưa ra khuyến cáo nên tránh hoặc trì hoãn xạ trị càng lâu càng tốt [37] và gợi ý phương pháp này chỉ nên cân nhắc sử dụng trong u TKĐBT nội tủy khi bệnh tái phát hoặc tiến triển, không kiểm soát được bằng phẫu thuật, hóa trị liệu hoặc thuốc đích [12, 13,33].

Dựa trên kinh nghiệm điều trị u TKĐBT nội sọ, giả thiết hóa trị liệu có thể là một lựa chọn điều trị cho u TKĐBT nội tủy đã bắt đầu được đưa vào y văn. Nhiều báo cáo đã trình bày bằng chứng những bệnh nhi có u TKĐBT nội tủy tiến triển đáp ứng hóa trị liệu [9,32,34-36,38,39]. Phần lớn bệnh nhân đã được điều trị liệu pháp cơ sở là Carboplatin. Các bệnh nhân u TKĐBT tủy sống có tỷ lệ sống cao nhưng thường tái phát hoặc tiến triển, OS và EFS 10 năm lần lượt là 93% và 38%. Điều trị đa phương thức có thể kiểm soát bệnh lâu dài. Những chất ức chế BRAF V600E hoặc chất ức chế MEK cũng đã được sử dụng để điều trị bệnh nhân tái phát hoặc tiến triển [28,40].

Ba bệnh nhân trong báo cáo được điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ năm 2016 - 2021. Các bệnh nhân đều biểu hiện đáng đi bất thường và các triệu chứng khác nhau trong thời gian dài trước khi chẩn đoán. Triệu chứng báo trước một thời gian dài là điển hình của các khối u này và đã được lưu ý bởi các tác giả khác. Tình trạng chức năng của trẻ đã giảm rõ rệt vào thời điểm chẩn đoán, các bệnh nhân đều có u tủy cổ - ngực và đều không có khả năng cắt bỏ. Hai bệnh nhân đã được điều trị bằng VCR/Carboplatin; một ca tiến triển bán cấp, VCR/Carboplatin/Etoposide đã được sử dụng trong giai đoạn tấn công, sau đó được tiếp tục duy trì bằng VCR/Carboplatin. Hóa chất này được dùng với mục tiêu đạt được một giai đoạn ổn định

bệnh kéo dài. Hai bệnh nhân được điều trị trong vòng một tháng từ khi chẩn đoán, các chức năng thần kinh được phục hồi tốt, một bệnh nhân được điều trị sau khi chẩn đoán 19 tháng, có tình trạng di chứng. Ba ca này đã cung cấp thêm những bằng chứng về tác dụng của liệu pháp Vincristin/Carboplatin trong u TKĐBT nội tủy với sự cải thiện triệu chứng và ổn định bệnh ở mỗi bệnh nhân. Hóa trị liệu được thực hiện dễ dàng ở đơn vị ngoại trú, 2 ca được dung nạp tốt, chỉ giảm sản tủy nhẹ; một ca xuất hiện triệu chứng dị ứng với Carboplatin ở tuần thứ 37, bệnh nhân đã được điều trị giải mẫn cảm ở những đợt sau đó.

V. Kết luận

U thần kinh đệm bậc thấp ở tủy sống hiếm gặp, có tỷ lệ sống cao tuy vậy bệnh thường tiến triển và kèm theo những di chứng liên quan đến khối u hoặc việc điều trị, làm ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống. Bệnh có thể được xem là mãn tính, sự can thiệp và theo dõi phải được cân bằng với bệnh lâu dài. Mặc dù chiến lược điều trị u thần kinh đệm bậc thấp tủy sống giống với điều trị u thần kinh đệm nội sọ nhưng vị trí, chức năng và các cơ quan lân cận khác nhau có thể dẫn đến việc cân nhắc các phương án điều trị khác nhau, nhằm tránh những độc tính lâu dài. Việc sử dụng hóa trị liệu giúp kiểm soát bệnh, trì hoãn xạ trị đối với những khối u này đang được tích cực nghiên cứu. Nhiều chế độ hóa trị liệu mới hơn và các tác nhân sinh học đích đã mang lại những giải pháp điều trị u thần kinh đệm bậc thấp mới, đầy hứa hẹn.

Tài liệu tham khảo

[1] Cooperative multicenter study for Children and adolescent with Low grade

glioma. SIOP- LGG 2004. Version I, April 2004.

- [2] Scheinemann K, Hukin J. Low-grade glioma. *Pediatric Neuro - oncology*. Springer, Third edition; 2015, 90-99.
- [3] Banerjee A, Nicolaidis T. Low-grade glioma. *Pediatric CNS tumors*. Springer, Third edition 2017:1-36.
- [4] Cosnarovici MM, Cosnarovici RV, Piciu D. Updates on the 2016 World Health Organization Classification of Pediatric Tumors of the Central Nervous System- a systematic review. *Med Pham Rep* 2021;94(3):282-288.
- [5] Peter C, David T, Caterina G et al. Pilocytic astrocytoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol* 2015;129(6):775-88. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1410-7>
- [6] Wisoff JH, Sanford RA, Heier LA et al. Primary neurosurgery for Pediatric low-grade glioma: a prospective multi-institutional study from the Children's Oncology Group. *Neurosurgery* 2011;68(6):1548-1554. <https://doi.org/10.1227/NEU.0b013e318214a66e>
- [7] Hessissen L, Parkes J, Amayiri N et al. SIOP PODC Adapted treatment guidelines for low grade gliomas in low and middle income settings. *Practice guideline* 2017;64 Suppl 5. <https://doi.org/10.1002/psc.26737>.
- [8] Gnekow AK, Kandels D, Tilburg C et al. SIOP-E-BTG and GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Children and Adolescents with Low Grade Glioma. *Klin Padiatr* 2019;231(3):107-135. <https://doi.org/10.1055/a-0889-8256>

- [9] Packer RJ, Ater J, Allen J et al. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade glioma. *J Neurosurg* 1997;86(5):747-754. <https://doi.org/10.3171/jns.1997.86.5.0747>
- [10] Kim AH, Thompson EA, Governale LS et al. Recurrence after gross-total resection of low-grade pediatric brain tumors: the frequency and timing of postoperative imaging. *J Neurosurg Pediatr* 2014;14(4):356-364. <https://doi.org/10.3171/2014.6.PEDS1321>
- [11] Joel M, Dennis W, Linda R et al. Conformal Radiation Therapy for Pediatric Patients with Low-Grade Glioma: Results from the Children's Oncology Group Phase 2 Study ACNS0221. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;103(4):861-868. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2018.11.004>
- [12] Merchant TE, Conklin HM, Wu S et al. Late effects of conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma: prospective evaluation of cognitive, endocrine and hearing deficits. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3691-3697. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.2738>
- [13] Bandopadhyay P, Bergthold G, London WB et al. Long-term outcome of 4,040 children diagnosed with pediatric low-grade gliomas: an analysis of the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) database. *Pediatric Blood Cancer* 2014;61(7):1173-1179. <https://doi.org/10.1002/pbc.24958>
- [14] Alter JL, Zhou T, Holmes E et al. Randomized study of two chemotherapy regimens for treatment of low-grade glioma in young children: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2012;30(21):2641-2647. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.6054>
- [15] Gnekov AK, Walker DA, Kandels D et al. Corrigendum to "A European randomised controlled trial of the addition of etoposide to standard vincristine and carboplatin induction as part of an 18-month treatment programme for childhood (≤ 16 years) low grade glioma – A final report" [*Eur J of Canc* (2017) 206–225]. *Eur J Cancer* 2018;90:156-157. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.11.017>
- [16] Lafay-Cousin L, Holm S, Qaddoumi I et al. Weekly Vinblastine in Pediatric low-grade glioma patient with Carboplatin allergic reaction. *Cancer* 2005;103(12):2636-2642. <https://doi.org/10.1002/cncr.21091>
- [17] Lassaletta A, Scheinemann K, Zelcer SM et al. Phase II weekly vinblastine for chemotherapy-naïve children with progressive low grade glioma: A Canadian Pediatric Brain Tumor Consortium study. *J Clin Oncol* 2016;34(29):3537-3543. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.1585>
- [18] Gorski HS, Khanna PC, Tumblin M et al. Single agent bevacizumab in the treatment of recurrent or refractory pediatric low grade glioma : A single institutional experience. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(9):e27264. <https://doi.org/10.1002/pbc.27234>
- [19] Gururangan S, Fangusaro J, Poussaint TY et al. Efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent low-grade gliomas-a Pediatric Brain

- Tumor Consortium study. *Neuro Oncol* 2014;16:310-317. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not154>
- [20] Ouyang T, Zhang N, Benjamin T et al. Subependymal giant cell astrocytoma: current concepts, management, and future directions. *Childs Nerv Syst* 2014;30:561-570. <https://doi.org/10.1007/s00381-014-2383-x>
- [21] Ullrich NJ, Prabhu SP, Reddy AT et al. A phase II study of continuous oral mTOR inhibitor everolimus for recurrent, radiographic-progressive neurofibromatosis type 1-associated pediatric low-grade glioma: a Neurofibromatosis Clinical Trials Consortium study. *Neuro Oncol* 2020;22(10):1527-1535. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa071>.
- [22] Yalon M, Rood B, MacDonald TJ et al. A feasibility and efficacy study of rapamycin and erlotinib for recurrent pediatric low-grade glioma (LGG). *Pediatric Blood and Cancer* 2013;60:71-76. <https://doi.org/10.1002/pbc.24142>
- [23] Karajannis MA, Legault G, Fisher MJ et al. Phase II study of sorafenib in children with recurrent or progressive low-grade astrocytomas. *Neuro Oncol* 2014;16(10):1408-1416. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou059>
- [24] Theodore N, Kellie J, John C et al. Phase I study of vemurafenib in children with recurrent or progressive BRAF V600E mutant brain tumors: Pacific Pediatric Neuro-Oncology Consortium study (PNOC-002). *Oncotarget* 2020;11(21):1942-1952. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27600>.
- [25] Hargrave DR, Bouffet E, Tabori U et al. Efficacy and safety of Dabrafenib in Pediatric patients with BRAF V600 mutation positive relapsed or refractory low-grade gliomas: Result from a Phase I/II Study. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for cancer research* 2019;25(24):7303-7311. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-2177>
- [26] Nobre L, Zapotocky M, Ramaswamy V et al. Outcomes of BRAF V600 Pediatric glioma treated with target BRAF inhibition. *JCO precision oncology* 2020;4:561-571.
- [27] Fangusaro J, Thomas AO, Poussaint TY et al. Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type 1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade glioma: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2019;20(7):1011-1022. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30277-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30277-3)
- [28] Carey SS, Sadighi Z, Wu S et al. Evaluating pediatric spinal low grade glioma: a 30 year retrospective analysis. *J Neurooncol* 2019;145(3):519-529. <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03319-4>.
- [29] Scheinemann K, Bartels U, Huang A et al. Survival and functional outcome of childhood spinal cord low-grade gliomas. *J Neurosurg Pediatrics* 2009;4:254-261.
- [30] Hassall TEG, Mitchell AE, Ashley DM. Carboplatin chemotherapy for progressive intramedullary spinal cord low-grade gliomas in children: three case studies and a review of the literature. *Neuro Oncol* 2001: 251-257.

- [31] Epstein F, Epstein N. Surgical treatment of spinal cord astrocytomas of childhood: A series of 19 patients. *J Neurosurg* 1982;57(5):685-689. <https://doi.org/10.3171/jns.1982.57.5.0685>
- [32] Nishio S, Morioka T, Fujii K et al. Spinal cord glioma: Management and outcome with reference to adjuvant therapy. *J Clin. Neurosci* 2000;7(1):20-23. <https://doi.org/10.1054/jocn.1999.0128>
- [33] Houten JK, Cooper PR. Spinal cord astrocytoma: presentation, management and outcome. *J Neurooncol* 2000;47(3):219-224. <https://doi.org/10.1023/a:1006466422143>
- [34] Bouffet E, Amat D, Devaux Y et al. Chemotherapy for spinal cord astrocytoma. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:560-562.
- [35] Lowis SP, Pizer BL, Coakham H et al. Chemotherapy for spinal cord astrocytoma: Can natural histoty be modified?. *Childs Nerv Syst* 1998;14:317-321.
- [36] Doireau V, Grill J, Zerah M et al. Chemotherapy for unresectable and recurrent intramedullary glial tumours in children. *British J Cancer* 1999;81(5):835-840.
- [37] Valera E, Serafini L, Machado H et al. Complete surgical resection in children with low grade astrocytomas after neoadjuvant chemotherapy. *Childs Nerv syst* 2003;19(2):86-90. <https://doi.org/10.1007/s00381-002-0704-y>
- [38] Merchant TE, Kiehna EN, Thompson SJ et al. Pediatric low-grade and ependymal spinal cord tumors. *Pediatr. Neurosurg* 2000;32:30-36. <https://doi.org/10.1159/000028894>
- [39] Fakhreddine M, Mahajan, Penas-Prado M. Treatment, prognostic factors, and outcomes in spinal cord astrocytomas. *Neuro Oncol* 2013;15(4):406-412. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nos309>
- [40] Perwein T, Benesch M, Kandels D et al. High frequency of disease progression in pediatric spinal cord low-grade glioma (LGG): management strategies and results from the German LGG study group. *Neuro-Oncology* 2021;23(7):1148-1162. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa296>