

SARCOMA NGUYÊN BÀO XƠ CƠ VIÊM DẠNG BIỂU MÔ Ở TRẺ EM:
BÁO CÁO VÀ HỒI CỨU Y VĂN VỀ MỘT TRƯỜNG HỢP HIẾM GẶP

Thiều Mạnh Cường¹, Nguyễn Đình Lê², Lê Thị Thu Thủy^{1,3}, Nguyễn Thị Hương⁴

¹Trung tâm Giải phẫu bệnh và Sinh học phân tử, Bệnh viện K

²Bộ môn Nhi, Trường Đại học Y Hà Nội

³Bộ môn Giải phẫu bệnh, Trường Đại học Y Hà Nội

⁴Bộ môn Chẩn đoán hình ảnh, Trường Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Sarcoma nguyên bào xơ cơ viêm dạng biểu mô (epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma - EIMS) là một biến thể rất hiếm gặp của u nguyên bào xơ cơ viêm, có hình thái đặc trưng trên mô bệnh học (MBH), bộc lộ ALK ở màng nhân trên hóa mô miễn dịch (HMMD) và có tái sắp xếp gen ALK. Chúng tôi báo cáo một trường hợp EIMS gặp ở trẻ nữ 8 tuổi. Bệnh nhân có u ở cạnh bàng quang, được mổ cắt trọn u. Với chẩn đoán giải phẫu bệnh là EIMS, bệnh nhân được điều trị bổ trợ bằng thuốc kháng ALK. Đây là trường hợp EIMS đầu tiên ở Việt Nam ghi nhận ở trẻ em. Do u hiếm gặp và có tiến triển nhanh, ác tính, các nhà lâm sàng và giải phẫu bệnh (GPB) rất cần thiết nắm rõ về đặc điểm lâm sàng, hình thái và sinh học phân tử của bệnh.

Từ khóa: Sarcoma nguyên bào xơ cơ viêm dạng biểu mô, ALK, trẻ em.

ABSTRACT

EPITHELIOID INFLAMMATORY MYOFIBROBLASTIC SARCOMA: A PEDIATRIC CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE

Thieu Manh Cuong¹, Nguyen Dinh Le², Le Thi Thu Thuy^{1,3}, Nguyen Thi Huong⁴

Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma (EIMS), known as a scarce variant of the inflammatory myofibroblastic tumor (IMT), is characterized by distinctive morphology, nuclear membrane staining of ALK, and ALK gene fusion. Herein, we present a rare case of EIMS, appearing as an abdominal mass of an 8-year-old girl. The mass was next to the bladder and was indicated to be removed by surgery. With the pathological diagnosis of EIMS, the patient received adjuvant treatment with ALK inhibitor. To the best of our knowledge, the case is potentially the first instance of EIMS in a Vietnamese child. Given the rarity and aggressive clinical course of EIMS, clinicians' and pathologists' familiarity with its clinicopathological and molecular characteristics can be crucial for diagnosis.

Keywords: Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma, ALK, child.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U nguyên bào xơ cơ viêm (IMT) là tân sản mô đệm đặc trưng bởi các tế bào nguyên bào xơ cơ và xâm nhập viêm, nổi trội là tương bào. U có thể tái phát nhưng hiếm khi di căn. Tái sắp xếp ALK gặp trong 50% số trường hợp [1]. Năm 2011, Mariño-

Enríquez lần đầu tiên mô tả một biến thể mới của IMT, biến thể này được đặt tên là EIMS [2]. Phân loại u của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) coi đây là một biến thể cần được lưu ý, do tiến triển ác tính hơn hẳn so với IMT thông thường. Hồi cứu y văn chi tiết cho thấy chỉ có 56 trường hợp EIMS được báo cáo

Ngày nhận bài: 16/6/2024. Ngày chỉnh sửa: 02/8/2024. Chấp thuận đăng: 16/8/2024

Tác giả liên hệ: Thiều Mạnh Cường. Email: dr.tmcuong@gmail.com. ĐT: 0386126894

Sarcoma nguyên bào xơ cơ viêm dạng biểu mô ở trẻ em...

cho đến nay. Chẩn đoán xác định EIMS hoàn toàn do nhà GPB quyết định, do vậy y văn thế giới đa phần tập trung vào vấn đề chẩn đoán trên MBH. Phẫu thuật đóng vai trò quan trọng trong điều trị đa mô thức và thuốc ức chế ALK - crizotinib cho thấy hiệu quả rất khả quan [3] [4]. Trong bài viết này, chúng tôi báo cáo một trường hợp EIMS ở trẻ em, trong đó đi sâu vào vấn đề chẩn đoán EIMS trên vi thể cũng như bàn luận thêm về đặc điểm lâm sàng, cơ chế bệnh sinh, điều trị và tiến triển của bệnh.

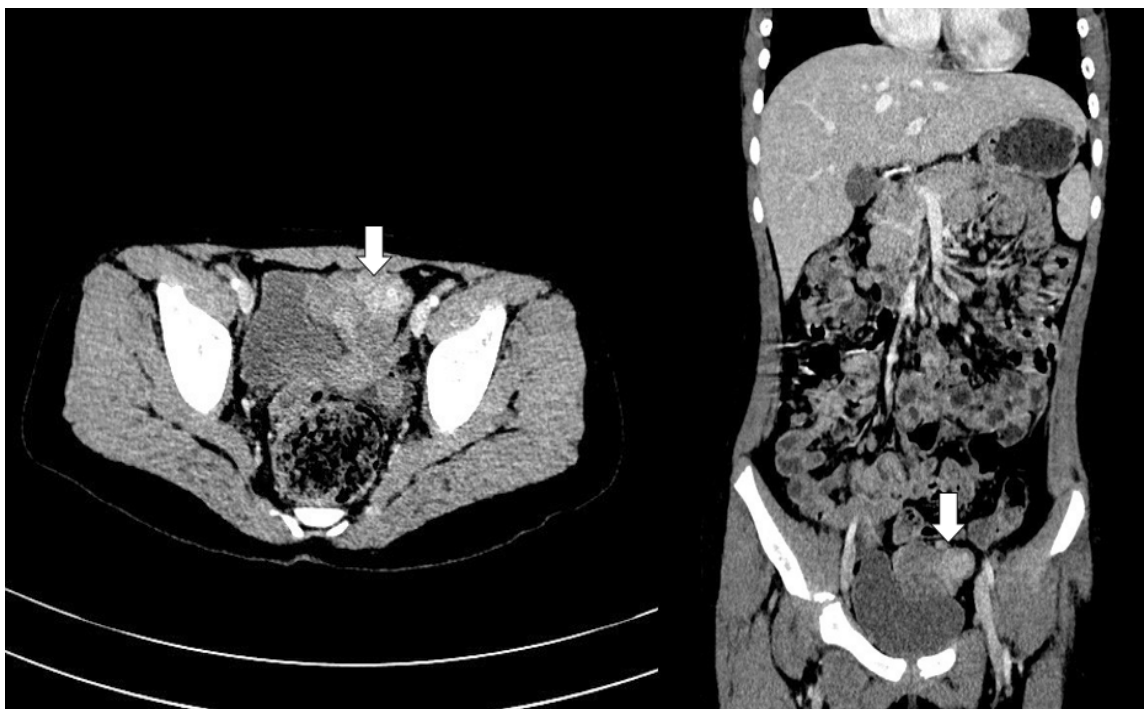
II. BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP

Trẻ nữ, 08 tuổi, đến khám và nhập viện vì đau bụng vùng quanh rốn. Trẻ đau bụng âm ỉ đã 02 tháng nay. Khám lâm sàng thấy có khối ranh giới không rõ, mật độ hơi chắc ở ngay dưới rốn. Siêu âm ổ bụng thấy vùng tiểu khung bên trái có khối giảm âm, bờ thùy múi kích thước 41 x 38 x 32 mm. Chụp cắt lớp vi tính đa lát cắt (MSCT) vùng bụng - tiểu khung thấy ngay trên trái bàng quang có khối tổ chức đặc, ranh giới khá rõ, kích thước 46 x 34 x

29 mm, không thấy thành phần mỡ và vôi hóa, sau tiêm khối ngấm thuốc khá mạnh. Các xét nghiệm khác trong giới hạn bình thường, chưa phát hiện di căn. Bệnh nhân được chỉ định mổ cắt bỏ u. Kết quả GPB sau mổ như sau:

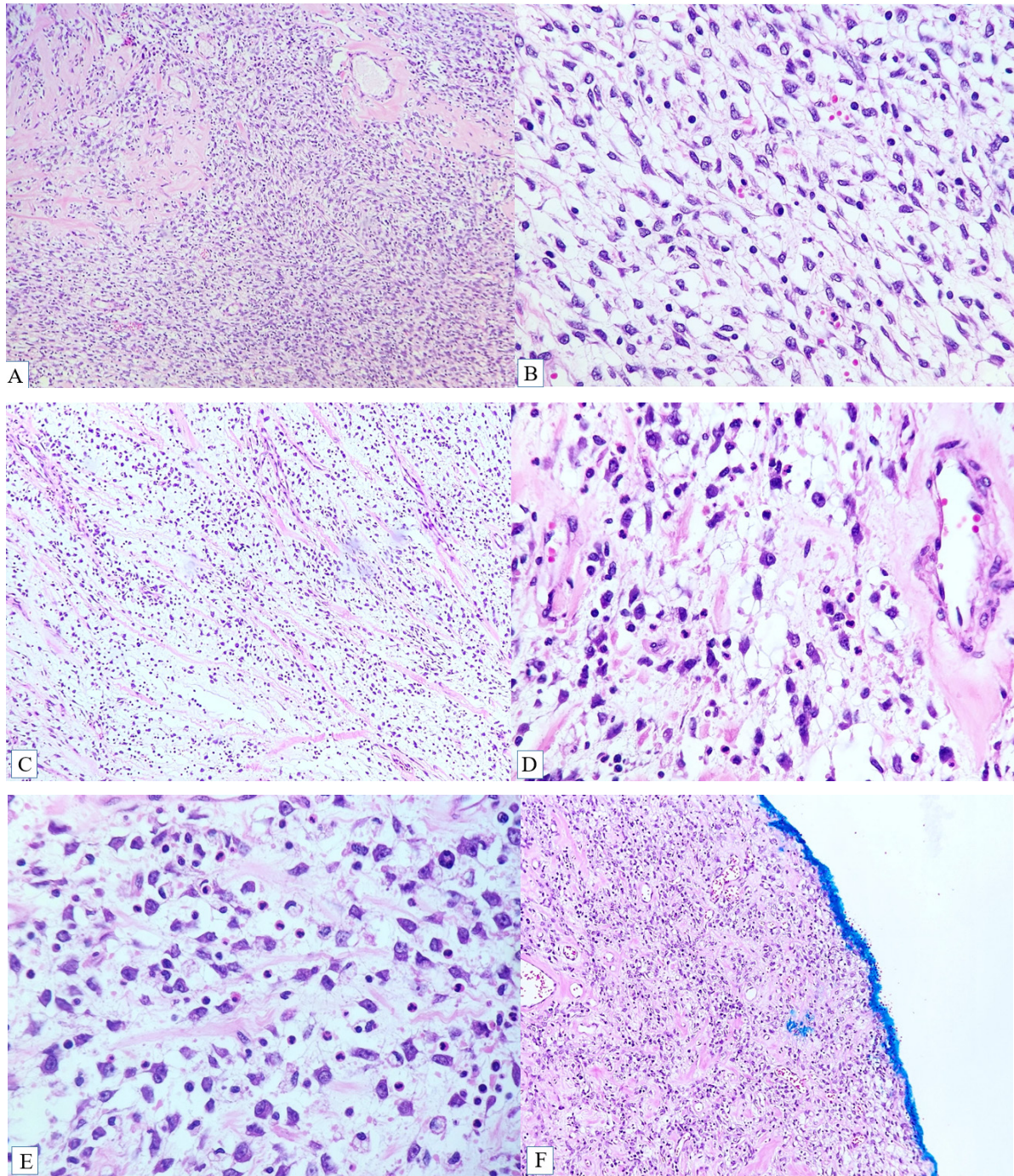
Về đại thể, bệnh phẩm phẫu thuật kích thước 5 x 4 x 3 cm, có vỏ mỏng nhẵn, chia thùy. Diện cắt qua không thuần nhất, trắng vàng bóng xen lẫn những vùng nâu mềm.

Trên vi thể, tổn thương u giàu tế bào, một số vùng vẫn còn thấy các tế bào hình thoi sắp xếp lộn xộn hoặc thành bó ngắn, xâm nhập nhiều tế bào viêm, nhất là tương bào. Đây là hình ảnh MBH điển hình của IMT. Chiếm phần lớn u là các tế bào kích thước lớn, hình tròn hoặc dạng biểu mô, với nhân mờ, hạt nhân rõ, bào tương rộng. Các tế bào u đứng đơn lẻ, như trôi nổi trên nền mô đệm nhầy, xen lẫn với các tế bào viêm, nổi trội là bạch cầu đa nhân trung tính. Không thấy hoại tử, chỉ số nhân chia là 5 nhân chia trên 10 vi trường độ phóng đại lớn.



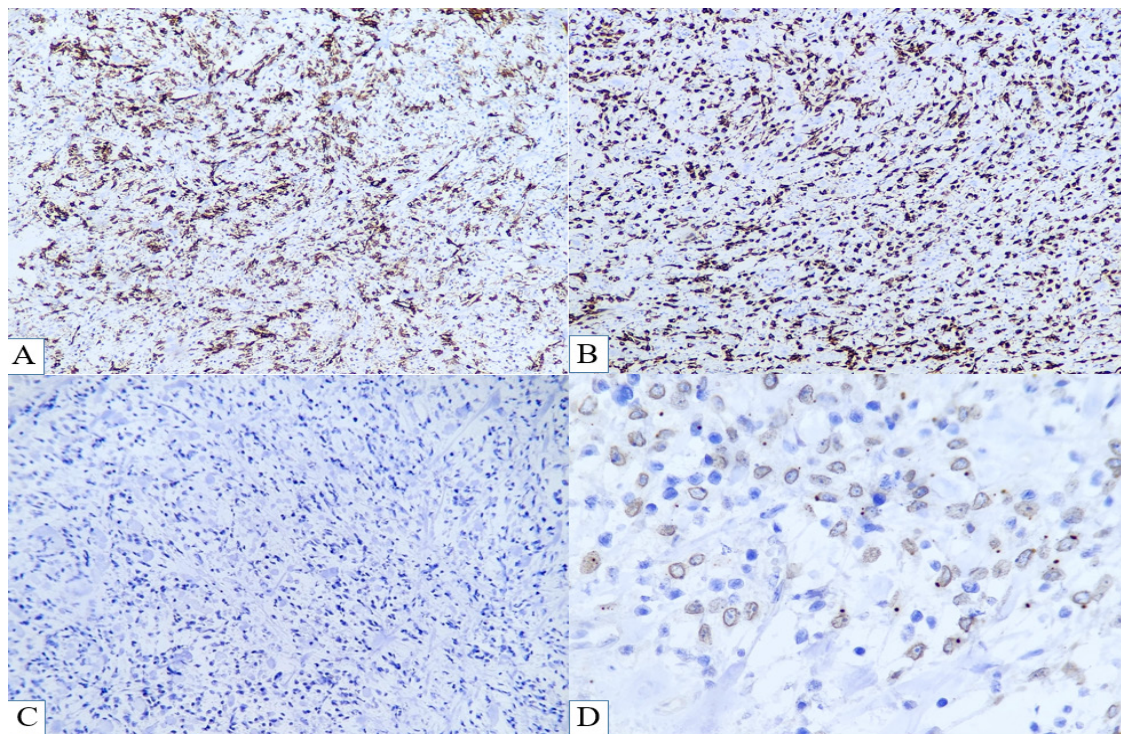
Hình 1: MSCT vùng bụng - tiểu khung

Mặt phẳng ngang (bên trái) và đứng ngang (bên phải) thấy khối ở trên trái bàng quang (mũi tên trắng).



Hình 2: Hình ảnh MBH của trường hợp bệnh. Nhuộm hematoxylin - eosin. A. Một số vùng u thấy tế bào hình thoi đứng lộn xộn hoặc thành bó ngắn (độ phóng đại x100). B. Xâm nhập các tế bào viêm đơn nhân, nổi bật là tương bào (x400). C. Đa phần u gồm các tế bào đứng đơn lẻ, như trôi nổi trên mô đệm dạng nhầy (x100). D, E. Tế bào u chủ yếu có hình tròn, oval hoặc dạng biểu mô, bào tương rộng, nhân lớn, hạt nhân rõ (x400). F. Diện phẫu thuật (vùng đánh dấu mực xanh) còn u (x100).

Nhuộm HMMD thấy tế bào u dương tính lan tỏa với SMA, dương tính mạnh và lan tỏa với desmin. ALK dương tính, bộc lộ ở màng nhân và dạng chấm ở bào tương (nuclear membrane and cytoplasmic dot-like pattern). Các dấu ấn CKAE1/AE3, S100, myogenin, MYOD1 âm tính, có chứng dương ngoại. Chỉ số Ki-67 là 10%.



Hình 3: Nhuộm HMMD với một số dấu ấn.

Tế bào u dương tính mạnh, lan tỏa với SMA (A) và desmin (B). S-100 âm tính (C) (độ phóng đại x100). ALK bộc lộ ở màng nhân và dạng chấm trong bào tương (D, x 400).

Kết luận chẩn đoán: Hình ảnh MBH và HMMD phù hợp với sarcoma nguyên bào xơ cơ viêm dạng biểu mô (epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma). Diện phẫu thuật còn u.

Sau mổ bệnh nhân toàn trạng ổn định, vết mổ khô. Bệnh nhân được hội chẩn, điều trị hỗ trợ bằng crizotinib, tuy nhiên gia đình từ chối điều trị tiếp sau 2 chu kỳ do khó khăn tài chính. Bệnh nhân không quay lại tái khám theo hẹn.

III. BÀN LUẬN

EIMS là một biến thể hiếm gặp của IMT. Biến thể này được Marino-Enriquez gọi tên lần đầu vào năm 2011 sau một thời gian theo dõi và nhận thấy tiến triển của nó ác tính hơn so với IMT thông thường [2]. Từ đó đến nay, y văn ghi nhận 56 trường hợp EIMS [5]. Tuổi mắc bệnh trung bình là 31,6 tuổi, bệnh nhân nhỏ tuổi nhất từng ghi nhận là 4 tháng tuổi, lớn nhất là 76 tuổi [5]. Nghiên cứu ban đầu của Marino-Enriquez và cộng sự cho rằng nữ giới mắc bệnh như trường hợp của chúng tôi là cực kỳ hiếm gặp, vì trong số 11 trường hợp nghiên cứu, chỉ có duy nhất 1 trường hợp là nữ [2]. Đến năm 2023, tổng hợp dữ liệu của 56 trường hợp bệnh, người ta thấy rằng tỉ lệ nam/nữ mắc bệnh là 2/1 [5]. Theo y văn, u chủ yếu gặp ở ổ bụng - tiểu khung. U ở ngoài ổ bụng rất hiếm gặp, đã có các báo cáo về EIMS gặp ở phổi, màng ngoài tim, não, mô mềm dưới da

vùng bẹn, tuy nhiên mỗi vị trí này chỉ ghi nhận duy nhất một trường hợp [5-8]. Triệu chứng tại chỗ của EIMS thường không đặc hiệu, tùy thuộc vào vị trí u. Với các u ở ổ bụng - tiểu khung, triệu chứng thường là đau bụng nhiều ngày và sờ thấy khối [9]. Trường hợp sốt nhẹ và sụt cân như bệnh nhân của chúng tôi cũng là triệu chứng toàn thân trong một số trường hợp y văn ghi nhận [7].

Chẩn đoán EIMS đến thời điểm hiện tại vẫn là thách thức lớn, do u rất hiếm gặp, triệu chứng lâm sàng và hình thái u trên chẩn đoán hình ảnh không đặc trưng. Vai trò của bác sĩ GPB mang tính quyết định. Trên vi thể, khác với IMT thông thường, EIMS gồm các tế bào hình tròn hoặc dạng biểu mô, trôi nổi trên nền mô đệm dạng nhầy, xâm nhập nhiều bạch cầu đa nhân. Tế bào u dương tính với các dấu ấn xơ - cơ, như SMA, MSA, calponin, desmin ở nhiều mức độ [1]. Năm 2018, Du và cộng sự chỉ ra một số

tiêu chuẩn chẩn đoán trên vi thể như sau: 1, Tế bào u hình tròn hoặc dạng biểu mô; 2, Mô đệm dạng nhầy xâm nhập nổi trội tế bào viêm; 3, HMMD dương tính với ALK ở màng nhân hoặc quanh nhân; 4, Tế bào u dương tính với desmin ở bào tương [9]. Trường hợp của chúng tôi thỏa mãn tất cả các tiêu chuẩn trên. Trong ấn bản mới nhất của WHO về u ở trẻ em ra mắt tháng 11 năm 2023, chẩn đoán xác định EIMS cũng dựa vào hình thái MBH kinh điển như trên và sự bộc lộ ALK [1]. Tuy nhiên, giống như IMT thông thường, EIMS có thể âm tính với ALK khi nhuộm HMMD, như ghi nhận của Azad và cộng sự năm 2022 [6]. Khi đó, với hình thái MBH nghi ngờ, cần làm thêm các xét nghiệm sinh học phân tử để phát hiện tái sắp xếp ALK, như lai tại chỗ gắn huỳnh quang (FISH), phản ứng tổng hợp chuỗi polymerase sao chép ngược (RT-PCR) và giải trình tự gen thế hệ mới (NGS).

Hình thái tế bào tròn - dạng biểu mô hiện diện trong nhiều u, không chỉ các u mô mềm ác tính. Riêng ở trẻ em, cần đặt ra chẩn đoán phân biệt EIMS với các tổn thương sau: Chẩn đoán loại trừ đầu tiên cần phải nghĩ đến là u lympho tế bào lớn bất thực sản (ALCL). ALCL ở trẻ em hay gặp hình ảnh tế bào tròn đa hình, thường dương tính với ALK và SMA. Tuy nhiên, ALCL thường gặp ALK dương tính ở màng bào tương và bộ Golgi, còn EIMS thường gặp ALK dương tính ở màng nhân. Thêm nữa, desmin không bộc lộ mạnh và lan tỏa trong ALCL. Chẩn đoán thứ hai cần loại trừ là sarcoma cơ vân thể hốc, kiểu hình đặc. Đây là sarcoma hay gặp nhất ở trẻ em, thường dương tính mạnh với desmin và cũng dương tính với ALK trong một số ít trường hợp. So với EIMS, các tế bào u trong sarcoma cơ vân thể hốc thường đồng dạng, bào tương hẹp, đứng chen chúc không có mô đệm dạng nhầy và xâm nhập bạch cầu đa nhân. Myogenin và MYOD1 không bộc lộ ở nhân tế bào giúp loại trừ chẩn đoán này. U tế bào tròn nhỏ sinh xơ cũng là chẩn đoán nên được nhà GPB nghĩ đến, với độ tuổi, vị trí u và triệu chứng lâm sàng tương tự EIMS. U này chủ yếu gặp ở trẻ em và thanh niên, ở ổ bụng - tiểu khung và dương tính với desmin, âm tính với myogenin khi nhuộm HMMD. Phân biệt với EIMS chủ yếu dựa vào hình thái tế bào. Đúng như tên gọi, tế bào u là những tế bào nhỏ, đứng ken đặc trên nền mô đệm xơ. Một sarcoma dạng biểu mô khác cũng dương

tính mạnh với desmin là sarcoma cơ trơn độ cao kiểu hình dạng biểu mô, tuy nhiên u này ít gặp ở trẻ em, thường có vùng hình thái điển hình (tế bào thoái tạo bó bào tương ưa toan mạnh, nhân hình xì gà) và hiếm khi dương tính với ALK. Một số u mô mềm khác có thể có hình thái gần giống EIMS như sarcoma mỡ mất biệt hóa, u mô đệm dạ dày ruột (GIST) cũng có thể loại trừ bằng HMMD [5].

Về cơ chế bệnh sinh, đa số IMT thông thường có tái sắp xếp gen ở đoạn nhiễm sắc thể 2p23, gây hợp nhất vùng 3'kinase của gen ALK với các gen khác. Sự hợp nhất này dẫn tới hoạt hóa gen kinase sinh u, gây bộc lộ quá mức ALK kinase. Có tới hơn 15 gen khác nhau hợp nhất với ALK đã được ghi nhận, tùy thuộc vào gen "đối tác" này mã hóa mà ALK bộc lộ ở những vị trí khác nhau khi nhuộm HMMD. Với EIMS, hợp nhất gen của ALK với RANBP2 và RRBP1 được phát hiện nhiều nhất [1]. RANBP2 là một đại phân tử protein ở lỗ màng nhân, do vậy trên HMMD ALK bộc lộ quá mức ở màng nhân. Còn RRBP1 là một protein gắn với ribosom, nên hợp nhất gen RRBP1::ALK sẽ bộc lộ HMMD ở bào tương và quanh nhân tế bào [5]. Một số gen đối tác khác hợp nhất với ALK trong EIMS, như EML4, VCL cũng đã được phát hiện. Trường hợp của chúng tôi, ALK bộc lộ ở màng nhân và dạng chấm ở bào tương, có thể dự đoán cặp gen hợp nhất trong trường hợp này là RANBP2::ALK.

Hiện nay, do u quá hiếm gặp, các nhà ung bướu lâm sàng vẫn chưa có đồng thuận nào về phác đồ điều trị tối ưu cho EIMS. Phẫu thuật cắt bỏ u là biện pháp đầu tay, với 48 bệnh nhân được phẫu thuật trên tổng số 52 trường hợp EIMS thu thập được thông tin về điều trị. Trong đó, có 16 trên 48 trường hợp được phẫu thuật đơn thuần. Các trường hợp còn lại sau phẫu thuật được chỉ định hóa trị (12 trường hợp), xạ trị (1 trường hợp), dùng thuốc kháng ALK (13 trường hợp) hoặc kết hợp các phương pháp điều trị sau mổ kể trên [5]. Một số báo cáo ca bệnh cho thấy crizotinib - một loại thuốc kháng ALK cho kết quả rất hứa hẹn trong điều trị EIMS [3, 4]. Trong số 48 trường hợp có thông tin theo dõi diễn tiến bệnh, tỉ lệ tái phát sau phẫu thuật là 89,5%, tỉ lệ di căn là 25%. Có tới 18 trường hợp (37,5%) tử vong do bệnh, trong đó 15 trường hợp tử vong trong vòng 1 năm sau khi phát hiện bệnh, 3 trường hợp còn lại tử vong trong vòng 3 năm [5]. So với IMT thông

thường, vốn là tân sản ít khi tái phát và rất hiếm khi di căn, rõ ràng EIMS có tiến triển ác tính hơn hẳn, do đó đây là một biến thể đáng lưu tâm.

Cho đến nay, người ta vẫn chưa rõ yếu tố lâm sàng - bệnh học nào có liên quan đến tiên lượng của EIMS. Một số yếu tố được ghi nhận trong các trường hợp bệnh tiến triển nhanh như sau: u nằm trong ổ bụng, kích thước u lớn, diện phẫu thuật còn u, và mang hợp nhất gen RANBP2::ALK [5].

IV. KẾT LUẬN

EIMS là biến thể mới, còn ít được biết đến của IMT, với hình thái tế bào tròn hoặc dạng biểu mô, mô đệm dạng nhầy và thường dương tính với ALK ở màng nhân. Do u rất hiếm gặp và tiến triển nhanh, ác tính, vấn đề chẩn đoán chính xác trên MBH, với sự hỗ trợ của HMMD và sinh học phân tử là rất quan trọng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Pfister SM, Reyes-Mugica M, Chan JKC, Hasle H, Lazar AJ, Rossi S, et al: A Summary of the Inaugural WHO Classification of Pediatric Tumors: Transitioning from the Optical into the Molecular Era. *Cancer Discov* 2022, 12(2):331-355.
2. Marino-Enriquez A, Wang WL, Roy A, Lopez-Terrada D, Lazar AJ, Fletcher CD, et al: Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma: An aggressive intra-abdominal variant of inflammatory myofibroblastic tumor with nuclear membrane or perinuclear ALK. *Am J Surg Pathol* 2011, 35(1):135-144.
3. Cheng H, Lin Y, Zhu J, Qin H, Yang W, Chang X, et al: Clinical features, treatment strategies, and prognosis of epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma in children: a multicenter experience. *Transl Pediatr* 2024, 13(2):288-299.
4. Yu L, Liu J, Lao IW, Luo Z, Wang J: Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma: a clinicopathological, immunohistochemical and molecular cytogenetic analysis of five additional cases and review of the literature. *Diagn Pathol* 2016, 11(1):67.
5. Dou W, Guan Y, Liu T, Zheng H, Feng S, Wu Y, et al: Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma: a case report and brief literature review. *Front Oncol* 2023, 13:1212529.
6. Azad M, Oye M, Torrente N, Mirsaeidi M: Pericardial Epithelioid Inflammatory Myofibroblastic Sarcoma: An Atypical Presentation. *Cureus* 2022, 14(7):e26827.
7. Fu X, Jiang J, Tian XY, Li Z: Pulmonary epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma with multiple bone metastases: case report and review of literature. *Diagn Pathol* 2015, 10:106.
8. Gadeyne L, Creytens D, Dekeyser S, Van der Meulen J, Haspeslagh M: Primary Cutaneous Epithelioid Inflammatory Myofibroblastic Sarcoma Harboring RANBP2-ALK Fusion: Report of an Exceptional Case. *Am J Dermatopathol* 2022, 44(4):302-305.
9. Du X, Gao Y, Zhao H, Li B, Xue W, Wang D: Clinicopathological analysis of epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma. *Oncol Lett* 2018, 15(6): 9317-9326.