

SARCOMA EWING NGOÀI XƯƠNG NGUYÊN PHÁT Ở ÂM HỘ: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP VÀ HỒI CỨU Y VĂN

Đào Thị Thúy Hằng, Nguyễn Văn Thắng, Phạm Thị Thanh Yên, Nguyễn Đình Quyết, Nguyễn Thị Thu Hoài, Trần Thị Hải Yến, Lê Quang Vinh
Bệnh viện Phụ Sản Trung ương

DOI 10.46755/vjog.2019.4.586

Từ khóa: Sarcoma ngoài xương, âm hộ, mô mềm.
Key words: Extraskelatal Ewing's sarcoma, vulva, soft tissue.

Tóm tắt

Sarcoma Ewing là một loại u ác tính ở xương và mô mềm đặc trưng bởi đột biến gen EWSR1. Lần đầu tiên được miêu tả vào năm 1921 bởi James Ewing. Sarcoma Ewing ngoài xương hiếm gặp đặc biệt ở âm hộ. Bệnh có tiên lượng xấu vì khi được chẩn đoán đã có di căn. Mục tiêu của bài báo cáo này là chia sẻ một trường hợp sarcoma Ewing ngoài xương nguyên phát ở âm hộ. Bệnh nhân nữ, 16 tuổi có khối ở âm hộ trái cách đây một năm, vào viện vì sưng đau rất. Hình ảnh vi thể cho thấy các đám tế bào tròn nhỏ đồng dạng với bào tương hẹp và không rõ màng bào tương, nhân tròn, chất nhiễm sắc mịn và không rõ hạt nhân. Các tế bào u bắt màu với phương pháp nhuộm PAS, dương tính với dấu ấn CD99, và âm tính với các dấu ấn CD45, CK, Chromogranin, NSE, MS Actin, S100, Synaptophysin.

Từ khóa: Sarcoma ngoài xương, âm hộ, mô mềm.

Abstract

PRIMARY EXTRASKELETAL EWING'S SARCOMA OF VULVA: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Extraskelatal Ewing's sarcoma is a maglignant tumor in bone and soft tissue characterized by the EWSR1gene mutation, It was first described by James Ewing in 1921, as a case of osteosarcoma with high malignancy. Extraskelatal Ewing is extremely rare in female vulva. Poor prognosis because it is metastasis when diagnosed. The aim of this report is to share a case of primary extraskelatal Ewing's sarcoma in the vulva. A female patient, 16 years old, had a tumor in the left vulva a year ago, went to the hospital because of painful and swelling. Histopathological examination showed uniform sheets of small round cells with scanty, indistinct cytoplasmic outline, round nuclei with fine chromatin and inconspicuous nucleoli. Tumor cells were stained with PAS stain, positive with CD99 marker and negative with CD45, CK, Chromogranin, NSE, MS Actin, S100, Synaptophysin.

Key words: Extraskelatal Ewing's sarcoma, vulva, soft tissue.

Tác giả liên hệ (Corresponding author):

Lê Quang Vinh,
email:

Ngày nhận bài (received): 03/05/2019

Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised):
20/05/2019

Ngày bài báo được chấp nhận đăng
(accepted): 20/05/2019

1. Giới thiệu

Sarcoma Ewing (ES) là loại u ác tính nguyên phát ở xương hay gặp thứ hai sau sarcoma xương, được James Ewing mô tả lần đầu vào năm 1921 [1]. Ngày nay, dựa vào di truyền tế bào và sinh học phân tử người ta chấp nhận ES và u thần kinh ngoại bì nguyên thủy (PNET) là những biến thể cùng một loại các với mức độ biệt hóa thần kinh khác nhau. Nếu những u này ít biệt hóa thần kinh thì xếp là ES; còn các u có biệt hóa thần kinh nhiều thì xếp vào PNET [2]. Sarcoma Ewing là một bệnh hiếm gặp với xấp xỉ 3 ca trên một triệu dân mỗi năm. Sarcoma Ewing ngoài xương/U thần kinh ngoại bì nguyên thủy ngoại vi chiếm từ 6 đến 47% tổng số ca ES [3]. Sarcoma Ewing ngoài xương thường xuất phát từ mô mềm quanh các xương dài như sụn hay cơ, một số báo cáo ở vị trí hiếm gặp như thanh quản, khoang mũi, cổ, phổi, khoang sau màng bụng, trung thất và đường sinh dục. Đến nay mới chỉ có 29 ca ES ngoài xương ở vị trí âm hộ và âm đạo được báo cáo trong y văn [4]. Thường gặp ở độ tuổi từ 10 đến 20 năm. Tiên lượng bệnh xấu vì khi được chẩn đoán thường đã có di căn [2]. Chúng tôi báo cáo một ca bệnh Sarcoma Ewing ngoài xương nguyên phát ở âm hộ trên một bệnh nhân nữ 16 tuổi.

2. Ca bệnh

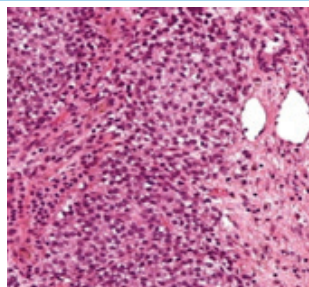
Bệnh sử

Bệnh nhân nữ, Phan Diệu L, thấy khối sưng ở âm hộ trái một năm nay, khi đó bệnh nhân đi khám được chẩn đoán viêm tuyến Bartholin. Hai tuần gần đây bệnh nhân thấy khối to nhanh lên, đau rất vào viện tỉnh Hòa Bình được cho dùng kháng sinh không đỡ và chuyển ra bệnh viện Phụ Sản Trung Ương. Khám thấy bệnh nhân có một khối u chắc, không rõ ranh giới, kích thước 6x5cm ở môi lớn âm hộ bên trái không thấy loét, bề mặt da nguyên vẹn. Các xét nghiệm huyết học và sinh hóa máu cho kết quả bình thường. Bệnh nhân được chỉ định mổ bóc u ngày 18/03/2018.

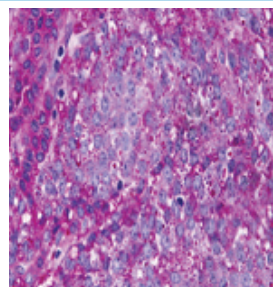
Đại thể: U đã cắt thành nhiều mảnh nặng 15g, diện cắt mềm màu hồng hoặc vàng nhạt kèm theo một mảnh da bề mặt nhẵn.

Vi thể: Mô bệnh học khối u thấy các tế bào u đồng dạng xanh tròn nhỏ, nhân đậm màu, chất nhiễm sắc khá mịn, không rõ hạt nhân, bào tương hẹp và viền bào tương không rõ. Các tế bào này xếp thành đám, bè, quay quanh mạch và được phân cách với nhau bởi mô đệm xơ. Xen lẫn một số vùng hoại tử. Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch: Các tế bào u bắt màu với phương pháp nhuộm PAS, dương tính với mạnh lan tỏa với dấu ấn CD99, vimentin, phản ứng âm tính với các dấu ấn CD45, CK, Chromogranin, NSE, MS Actin, S100, Synaptophysin. Kết luận: Hình ảnh mô bệnh học và hóa mô miễn dịch phù hợp với Sarcoma Ewing ngoài xương.

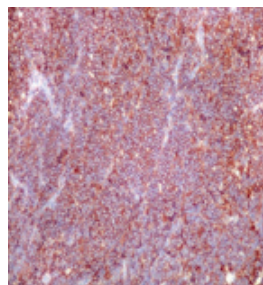
Sau mổ bóc u 3 tháng thì bệnh nhân xuất hiện di căn phổi và được điều trị hóa chất. Sau 6 đợt điều trị hóa chất bệnh nhân phải ngưng điều trị vì viêm mạch máu và viêm nội tâm mạch, khối di căn phổi to lên. Không phát hiện thêm tổn thương di căn ở vị trí khác.



Hình 1: HE x 100: Các tế bào u đồng dạng xanh tròn nhỏ



Hình 2: Bào tương tế bào u bắt màu hồng với PAS (x400)



Hình 3: Tế bào u dương tính với dấu ấn CD99 (x100)

3. Bàn luận

Sarcoma Ewing là sarcoma xảy ra nhiều thứ hai ở xương và mô mềm trên trẻ em (15%). Sarcoma Ewing ngoài xương thường xảy ra ở mô mềm ở thân hoặc tứ chi đặc biệt là thành ngực và vùng cạnh cột sống, nhưng rất hiếm báo cáo ở vị trí thanh quản, khoang mũi, cổ, phổi, sau khoang phúc mạc, trung thất và đường sinh dục. Ở âm hộ và âm đạo chỉ có 29 ca được báo cáo [4]. Tuổi trung bình là 15 tuổi, hay gặp từ 10 đến 20 tuổi. Tỷ lệ nam: nữ là 1.4:1. Hay gặp ở người da trắng, ít gặp người châu Phi hoặc Mỹ gốc Phi [2].

Triệu chứng lâm sàng: Sưng và đau tại chỗ, kích thước tăng nhanh, khi ở vị trí âm hộ thì khối u là một khối dưới da hoặc giống khối dạng polyp, tương tự nang Bartholin. Bề mặt da có thể loét hoặc không. Ngoài ra còn có các triệu chứng toàn thân như sốt, thiếu máu, tăng bạch cầu [2], [5].

Đặc điểm mô bệnh học

Đại thể:

U có kích thước thay đổi, từ một khối nhỏ 2cm dưới da tới khối có đường kính 20cm. Không rõ ranh giới. Diện cắt u xám, bở, thường có chảy máu và hoại tử, có thể có nang hóa với chất hoại tử [5].

Vi thể: Các mảng đám tế bào u với nhân xanh tròn nhỏ. Chất nhiễm sắc phân tán và không rõ hạt nhân. Màng bào tương hẹp và không rõ màng, có thể bào tương sáng do chứa glycogen. Có thể có biệt hóa ngoại bì thần kinh (Hoa hồng Homer Wright rosettes - Các cấu trúc tạo ra bởi nhóm tế bào u quay xung quanh một khoảng trống có chứa phần bào tương từ các tế bào bao quanh). Một số hiếm u có ổ nhỏ tế bào hình thoi. Giữa các tế bào u có rất ít sợi tạo keo và sợi chun. Hoại tử thường gặp và giữ được tế bào u quanh mạch. Ngoài ra có một số biến thể hiếm gặp như biến thể không điển hình (tế bào lớn) với nhân lớn hơn chất nhiễm sắc thô, màng nhân không đều, hạt nhân rõ, đa hình thái và có vùng hình thoi. Biến thể tế bào sáng và xơ hóa [2], [5].

Thuật ngữ PNET được dùng lần đầu với các khối u ES có từ 20% hình hoa hồng trên thể tích bệnh phẩm. Gần đây người ta chấp nhận ES và PNET là những biến thể của cùng một loại u. Tất cả các u này đều có chung các bất thường về di truyền tế bào và phân tử; có cùng tiên lượng và do vậy

việc xếp loại u đó là ES hay PNET không còn quan trọng nữa [2].

Bào tương tế bào u Sarcoma Ewing bắt màu hồng với phương pháp nhuộm Periodic acid Schiff (PAS). PAS là một phương pháp nhuộm được sử dụng khá phổ biến ở các khoa giải phẫu bệnh để phát hiện polysaccharides như glycogen, mucosubstance. Trong bào tương EW có chứa glycogen, chính vì vậy đây cũng là một gợi ý cực kì quan trọng để phân biệt EW với các u khác trong nhóm u tế bào xanh tròn nhỏ ở những cơ sở chưa thực hiện nhuộm hóa mô miễn dịch. Tuy nhiên có tới 1/3 u EW không có bắt màu với PAS, và có một số u như U lympho lymphoblastic có bắt màu với PAS [6].

Hóa mô miễn dịch: Các tế bào u ES dương tính với dấu ấn CD99 với đặc trưng là màng nhân bắt màu mạnh, lan tỏa. Trường hợp bắt màu yếu hoặc từng ổ thì nên nghĩ đến các chẩn đoán khác. CD99 là một glycoprotein 32 kDa ở bề mặt tế bào được mã hóa bởi gen MIC2, có mặt ở màng bào tương của u EW/PNET. Tuy nhiên, người ta cũng thấy MIC2 có mặt ở u lympho lymphoblastic, thymoma... Một dấu ấn khá nhạy khác là FLI-1 nhưng không đặc hiệu cho ES (dương tính ở nhân) [7]. Có thể bắt màu dạng ổ với CK, CD117, S100 trong 25-30% các trường hợp. Âm tính với các dấu ấn Myogenin, MYOD1, TdT, CD56, WT1, CD45, TLE1, SMA.

Sự có mặt của chuyển đoạn t(11;22)(q24;12) trên nhiễm sắc thể đặc hiệu cao cho Ewing Sarcoma/u ngoại bì thần kinh nguyên thủy vì đã được tìm thấy trên 90% số u [7].

Chẩn đoán phân biệt: ES cần được chẩn đoán phân biệt với một số ung thư khác trong nhóm u tế bào xanh tròn nhỏ như:

Sarcoma cơ vân: Tế bào thường lớn hơn Sarcoma Ewing. Ngoài các tế bào xanh tròn nhỏ thì còn xuất hiện một số nguyên bào cơ vân có bào tương rộng ưa axit và tế bào nhiều nhân dạng vòng hoa. Hình ảnh vi thể thường gặp là các tế bào u xếp thành những ổ nhỏ bao quang bởi mô đệm sơ tạo lên những hình ảnh giống tổ ong. Hóa mô miễn dịch: các tế bào u dương tính với các dấu ấn cơ, thường âm tính với dấu ấn CD99.

U nguyên bào thần kinh: Thường gặp dưới 10 tuổi. Vi thể: Ngoài các tế bào xanh tròn nhỏ thì

còn có các nguyên bào thần kinh với các biệt hoá tế bào hạch. Hóa mô miễn dịch: các tế bào u phản ứng dương tính với các dấu ấn Synaptophysin, Chromogranin, NSE, CD56 và NB84; âm tính với dấu ấn CD99.

Ung thư biểu mô tế bào nhỏ: Thường ở nội tạng nhưng có thể di căn tới. Các tế bào u thường có nhân bầu dục giống hạt thóc, bào tương hẹp. Hóa mô miễn dịch: Các tế bào u dương tính với CD5, TTF1, thường dương tính dạng dot-like với dấu ấn CK và âm tính với dấu ấn CD99 trong hầu hết các trường hợp.

Lymphoma: Bệnh nhân thường trên 20 tuổi. Các tế bào u phản ứng dương tính với dấu ấn CD45. Âm tính với dấu ấn CD99 (trừ u lympho lymphoblast).

Điều trị:

Mạng lưới ung thư toàn diên quốc gia (NCCN) và hiệp hội ung thư Hoa Kỳ khuyến cáo rằng đối với khối u chưa có di căn thì nên phẫu thuật và/ hoặc xạ trị kết hợp với hóa trị. Khối u được phẫu thuật với các diện cắt 3 chiều không còn u là tốt nhất. EES khá nhạy cảm với tia xạ, nhưng những cải tiến trong kỹ thuật phẫu thuật và những rủi ro liên quan đến xạ trị (khối u ác tính thứ phát) đã làm giảm sự phụ thuộc vào xạ trị. Hóa trị có thể được chỉ định sau phẫu thuật để cải thiện tỷ lệ sống sót chung và giảm khả năng tái phát khối u. Hiện nay, hóa

trị liệu xen kẽ các thuốc vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide và ifosfamide, etoposide (VDC/IE) và điều trị khối u chính bằng phẫu thuật và / hoặc xạ trị tạo thành cách tiếp cận thông thường với sarcoma Ewing ngoài xương chưa có di căn ở Bắc Mỹ [3], [8]. Đối với Sarcoma Ewing ngoài xương đã có di căn hoặc bệnh tái phát không thể cắt bỏ được thì lựa chọn duy nhất là hóa trị, vì hầu hết bệnh nhân đã bị xạ trị trước đó [3].

Theo dõi và tiên lượng:

Vị trí thường gặp di căn bao gồm phổi, xương và tủy xương. Tỷ lệ sống 10 năm đối với u chưa di căn là 67%. Đối với những trường hợp đã có di căn là 28%. Một số yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ sống sót là kích thước u nguyên phát >10cm, đã có di căn, vị trí u gần đường trục cơ thể, tuổi bệnh nhân trên 19 năm [2].

4. KẾT LUẬN

Sarcoma Ewing ngoài xương rất hiếm gặp, đặc biệt là ở vị trí âm hộ với dấu hiệu lâm sàng không đặc hiệu, tiến triển nhanh, tiên lượng xấu vì phát hiện muộn. Chẩn đoán xác định dựa vào tiêu bản HE, kết hợp với nhuộm hóa mô miễn dịch là cần thiết. Đặc biệt với dấu ấn CD99. Ở các cơ sở không thực hiện được kỹ thuật hóa mô miễn dịch, phương pháp hóa mô (nhuộm PAS) cũng là một lựa chọn.

Tài liệu tham khảo

1. Ewing J. Diffuse endothelioma of bone. *Pathol Soc.* 1921; 17-24.
2. Matthew R, David L, et al. *Diagnostic pathology soft tissue tumor.* Amirsys Elsevier. 2016; 700-20.
3. George G, karantzikos, et al. Extrasosseous Ewing Sarcoma: Diagnosis, prognosis and Optimal management. *Indian J surg.* 2016; 49-53.
4. Shao-Min Che , Pei-Long Cao et al. Primary Ewing's sarcoma of vulva: A case report and a review of the literature. *Gynaecol.* 2013; 746-749.
5. Robert J, Maria C, et al. Who classification of tumor of female reproductive organs. *IARC,* 230-42. 2014.
6. Yang J, Guo Q, et al. Primary vulvar Ewing sarcoma/ primitive neuroectodermal tumor: a report of one case and review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2012. 93-7.
7. Pinto A, Dickman P, Parham D, et al. Pathobiologic markers of the Ewing Sarcoma family of tumors: state of the art and prediction of behaviour. *Sarcoma Article.*
8. Noelia T, Lara N, et al. Primary paraesophageal Ewing's sarcoma: an uncommon case report and literature review. *Onco Targets Ther.* 2015; 8: 1053-59.