

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP LYMPHÔM KHÔNG HODGKIN CÓ TỔN THƯƠNG PHÂN MỀM VÀ XƯƠNG LAN RỘNG

Lê Tấn Đạt¹, Đoàn Thái Cang¹, Bùi Thị Hồng Khang²

¹Trung tâm Ung bướu, BV Đa khoa Quốc tế Vinmec Central Park. ²Khoa Giải phẫu bệnh, BV Đa khoa Quốc tế Vinmec Central Park.

Liên hệ: Lê Tấn Đạt - ĐT: 0908642868 - E-mail: v.datt10@vinmec.com.

Tóm tắt

Lymphôm (u lymphô) xương nguyên phát (LXNP) là thể lymphôm hiếm gặp phát sinh từ mô xương. Hầu hết các trường hợp LXNP được mô tả đều thuộc nhóm LKH tế bào B lớn lan tỏa. Trong khi LKH kèm tổn thương xương thường là thể lymphôm thứ phát, thì LXNP lại khá hiếm gặp. LXNP chiếm chưa đến 5% trong số tất cả các khối u ác tính xương nguyên phát, 4-5% u lympho ngoài hạch và chưa đến 1% trong số tất cả các LKH. Chúng tôi trình bày một trường hợp nam thanh niên trưởng thành được chẩn đoán mắc LXNP ở xương đùi. Đáng chú ý là trường hợp này được chẩn đoán chậm trễ, khiến u phát triển to, gây đau nhiều và bệnh nhân bị bất động khớp háng trong thời gian dài trước khi được chẩn đoán xác định về mặt mô bệnh học, xếp giai đoạn và điều trị hiệu quả. Bệnh nhân được điều trị bằng hóa trị R-CHOP, phối hợp với xạ trị củng cố vào vùng tổn thương, giúp đạt được đáp ứng hoàn toàn và không tái phát sau gần hai năm kết thúc hoá trị.

Từ viết tắt: CD: Cluster of differentiation; GPB: giải phẫu bệnh; HMMD: hoá mô miễn dịch; LKH: lymphôm không Hodgkin; LXNP: Lymphôm xương nguyên phát.

Giới thiệu

Lymphôm nguyên phát của xương (LXNP) là một thể lymphôm ngoài hạch, xuất phát từ khoang tủy xương và biểu hiện dưới dạng tổn thương khu trú, đơn độc, chiếm khoảng 3% trong số tất cả các khối u ác tính nguyên phát của xương và 1% trong số tất cả các lymphôm^{1,2,4,5,8,9}. Nguyên nhân của bệnh không được biết rõ và bất kỳ phần nào của bộ xương đều có thể bị ảnh hưởng. LXNP là một căn bệnh có khả năng chữa khỏi cao nên điều quan trọng là phải phân biệt với các nguyên nhân khác gây ra tổn thương huỷ xương khác, chẳng hạn như carcinôm di căn xương hay các khối u xương nguyên phát. Tiên lượng của LXNP được cải thiện sau khi hóa trị và xạ trị. Chúng tôi báo cáo một trường hợp LXNP của xương và tổng quan tài liệu liên quan đến LXNP để tìm hiểu thêm về biểu hiện lâm sàng, đặc điểm hình ảnh, giai đoạn, chẩn đoán và chẩn đoán phân biệt, phương pháp điều trị tối ưu và tiên lượng của thể bệnh hiếm gặp này.

Trình bày ca lâm sàng

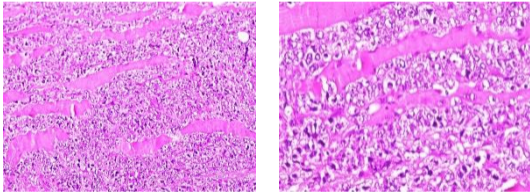
Bệnh nhân nam, 35 tuổi, có tiền căn tăng huyết áp vô căn, vào viện tháng 06/2022. Trước vào viện 8 tháng, người bệnh xuất hiện khối vùng đùi phải, tăng kích thước dần, đau vùng đùi phải khiến không thể cử động. Khoảng 2 tháng tiếp theo, người bệnh thấy đùi phải đau nhiều, sưng phù chân phải, đã nhập viện tại Bệnh viện Chợ Rẫy. Tại đây anh được đã sinh thiết tổn thương u đùi phải. GPB: u tế bào tròn, nghi ngờ ác tính, đề nghị nhuộm thêm các dấu ấn HMMD: CD20, CD3, CK. Người bệnh chưa thực hiện xét nghiệm nhuộm HMMD, đến Vinmec để được tiếp tục điều trị. Khám lâm sàng (tháng 06/2022): Người bệnh tinh táo, thể trạng trung bình, ECOG PS = 1, chiều cao 165 cm, cân nặng: 70 kg; huyết áp: đang kiểm soát bằng congar, ivabradine, converam, hiện tại đang duy trì ở mức huyết áp dao động 140-155 /80-90 mmHg. Đùi phải sưng to, đau nhiều, kèm dị cảm. Phù chân phải, phù mềm, ấn lõm. Hạch bẹn không sờ thấy. Khớp háng phải bị hạn chế vận động. LDH: 943.84 U/L, beta-2 microglobulin: 2489 ug/L (tăng cao). Các tế bào máu và tủy xương: trong giới hạn bình thường. Khi tiếp nhận bệnh nhân, chúng tôi đã tích cực điều trị giảm đau (nội khoa), đánh giá lâm sàng và tinh huớng chẩn đoán xác định. Bệnh cảnh lâm sàng không loại trừ sarcom, lymphôm, nên bắt buộc phải khảo sát chuyên sâu qua các dấu ấn CD trên tế bào. Vì vậy chúng tôi đã hội chẩn lại giải phẫu bệnh từ bệnh viện Chợ Rẫy, kết quả hoá mô miễn dịch xác định là lym phôm tế bào B lớn lan tỏa, CD 20 (+).

Bệnh nhân được hóa trị R-CHOP, với kết quả đáp ứng một phần sau 3 chu kỳ. Sau khi hoá trị 6 chu kỳ (tháng 12/2022), chúng tôi đánh giá chỉ đạt đáp ứng một phần vì còn hình ảnh tổn thương tăng hấp thu FDG ở vùng đầu trên xương đùi trên PET CT scan. Chúng tôi quyết định xạ trị vào nên u – vị trí sang thương nghi ngờ còn sót sau hoá trị, sau đó theo dõi định kỳ. Ngoài ra, trường hợp này chúng tôi đã phối hợp với đơn vị phục hồi chức năng, tập vận động khớp háng phải từ rất sớm (khi u có đáp ứng thu nhỏ bướu – sau 2 chu kỳ hóa trị, và bệnh nhân giảm đau vùng u). Tuy nhiên do bệnh nhân bị bất động khớp háng lâu, nên sau khi hoàn tất điều trị (hoá trị, xạ trị), anh chỉ hồi phục vận động khớp chi đạt được khoảng 80%. Người bệnh có thể đi lại được nhưng hơi khập khiễng. Hiện nay người bệnh ổn định, không ghi nhận tái phát trong kỳ tái khám gần nhất (tháng 09/2024), và hiện nay đã được 23 tháng sau hoá trị.

Bàn luận

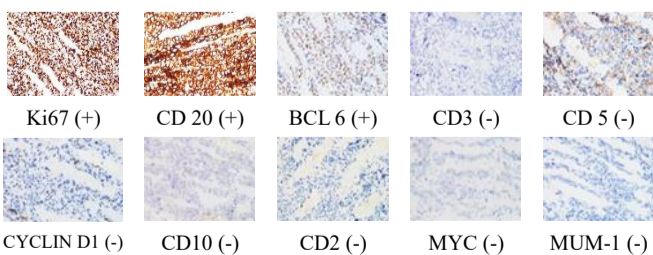
Về chẩn đoán mô bệnh học

Chẩn đoán sơ bộ: U tế bào tròn nhỏ ở phần mềm đùi (P), đề nghị nhuộm HMMD: LCA, CK, Vimentin, Myogenin, CD99 để chẩn đoán xác định.



Hình 1: Nhuộm H&E vi thể: Giữa các bó cơ vân hiện diện các tế bào tròn, nhỏ, có nhân sáng, sẫm, đôi khi thấy rõ hạt nhân hoặc nhân hình móng ngựa, bào tương ít, phân bào nhiều. Hình ảnh này gợi ý u ác vì đã phá hủy cơ và có nhiều phân bào, nhân đa dạng, với tế bào tròn nhỏ có thể là lymphôm không Hodgkin, hoặc ung thư biểu mô (carcinôm) biệt hóa kém, hoặc ung thư trung mô (sarcom) biệt hóa kém mà ở người lớn vùng đùi nghĩ đến nhiều nhất là sarcom cơ vân hay u ngoại bì thần kinh nguyên thủy/sarcom Ewing. Đề chẩn đoán phân biệt các u nói trên cần nhuộm HMMD với các kháng thể đặc hiệu cho từng loại u.

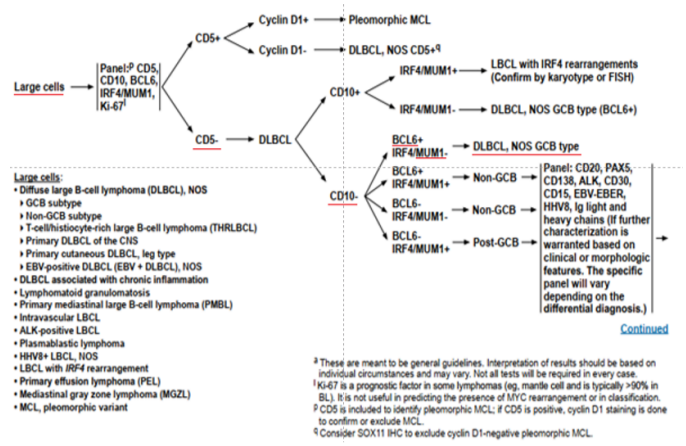
Kết quả HMMD lần đầu: LCA (+++), Vimentin (+++), Myogenin (-), CD99 (-), CK (-). Kết quả này phù hợp với Lymphôm không Hodgkin do có LCA (+++). Các tế bào lymphôm cũng (+++) với Vimentin (vì vậy trước đây có lúc gọi lymphôm là *lymphosarcoma*).



Hình 2: Kết quả HMMD để xác định phân nhóm lymphôm

Tiếp theo là phân nhóm lymphôm không Hodgkin. Vì tế bào u có nhân kích thước gấp 2 lần lympho bào nên thuộc nhóm *tế bào lớn*, sẽ được nhuộm HMMD với các kháng thể: CD3, CD20, Cyclin D1, CD5, CD10, BCL2, BCL6, CMYC, MUM 1, Ki67.

Kết quả HMMD lần hai (hình 2): Tế bào u (+) với CD20, BCL6, Ki67 (+) 70% và (-) với CD3, Cyclin D1, CD5, CD10, BCL2, BCL6, CMYC, MUM 1. Kết luận: Phù hợp với Lymphôm tế bào B lớn lan tỏa, loại tế bào trung tâm mầm, không đặc hiệu (*Diffuse large B Cell Lymphoma, NOS, Germinal Center B cell*), theo sơ đồ chẩn đoán của NCCN (hình 3).



Hình 3: Hướng dẫn sử dụng các dấu ấn HMMD trong chẩn đoán lymphôm tế bào B lớn

Như vậy, sau khi được chúng tôi tiếp nhận và khảo sát lại đầy đủ, bệnh nhân được chẩn đoán: *Lymphôm tế bào B lớn lan tỏa giai đoạn IV_{Ea}, CD20(+), Bulky(+), Chi số tổn thương quốc tế: IP1= 3.*

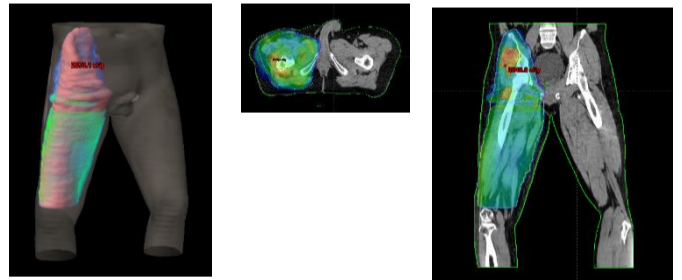
Theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới về khối u mô mềm và xương năm 2013, LXNP được định nghĩa là một u lympho xương đơn lẻ có hoặc không có liên quan đến hạch bạch huyết khu vực và nhiều tổn thương xương không liên quan đến hạch bạch huyết hoặc nội tạng.

Theo một số tác giả trước đây, bệnh nhân LXNP thường có đặc điểm là đau xương cục bộ, sưng mô mềm và có thể sờ thấy một khối u ở vị trí tổn thương. Bệnh thường phát triển ở những bệnh nhân trong độ tuổi từ 20 đến 50, nam giới chiếm ưu thế và tỷ lệ mắc bệnh ở nam giới cao hơn một chút so với nữ giới. Vị trí thường gặp của LXNP là xương đùi, chiếm 29% trong số tất cả các trường hợp và các vị trí khác bao gồm xương chậu, xương cánh tay, hộp sọ và cổ, và xương chày. Phân tích thống kê góp trong nghiên cứu IELSG-14 cho thấy tỷ lệ mắc u lympho xương DLBCL nguyên phát liên quan đến cẳng tay thấp (5,6%) ở bệnh nhân LXNP.⁶

Bệnh nhân của chúng tôi lần đầu tiên xuất hiện với tình trạng u to vùng đùi phải, đau toàn bộ đùi và hạn chế vận động / bất động khớp háng phải và vùng đùi phải kéo dài. Chẩn đoán phân biệt bao gồm LXNP và các khối u xương ác tính nguyên phát khác. Tuy nhiên, LXNP chỉ chiếm khoảng 5% u lympho ngoài hạch, 1% trong số tất cả các lymphôm không Hodgkin và chỉ chiếm khoảng 3% các khối u xương ác tính; tất cả chúng đều có thể gây đau và sưng ở vị trí tổn thương xương. Bên cạnh đó, các phát hiện chụp X-quang của LXNP là không điển hình: chụp X-quang xương thường biểu hiện là tổn thương huỷ xương hoặc tạo xương, hoặc các tổn thương thậm chí có thể cùng tồn tại trong cùng một xương; do đó, rất khó để phân biệt các tình trạng này. Tuy nhiên, chụp cộng hưởng từ cho thấy mức độ và chi tiết của các tổn thương rõ ràng hơn CT đối với xương và khớp khuỷu tay, mặc dù chụp CT có tiềm năng cung cấp tiêu chuẩn là phương thức chính để phân loại, phân loại lại và theo dõi bệnh nhân lymphôm.⁶

Về điều trị

Phẫu thuật chủ yếu dùng để sinh thiết u. Một vài trường hợp có biến cố ở xương (gãy xương) thì phẫu thuật có thể giúp cố định xương, sinh thiết u, ... nhưng sau đó vẫn là vai trò của điều trị toàn thân. Phác đồ R-CHOP vẫn là phác đồ chuẩn. Phối hợp với xạ trị vùng tổn thương, nhất là vùng này là tổn thương *bulky* lúc đầu. Các hướng dẫn điều trị gần đây cũng khuyến nghị như vậy.



Hình 4: Xạ trị củng cố sau hóa trị

Vai trò của xạ trị củng cố cũng là chủ đề của nhiều cuộc tranh luận trong những thập kỷ qua khi ngày càng có nhiều thử nghiệm có thể giải quyết vai trò của xạ trị trong kỷ nguyên rituximab. Theo một loạt thử nghiệm hồi cứu gần đây về lymphôm lan tỏa tế bào B lớn và khối u *bulky* còn sót lại, người ta cho rằng việc bổ sung xạ trị củng cố có thể giúp cải thiện kết quả điều trị⁷. Trong nghiên cứu RICOVER-60 dành cho bệnh nhân u lympho tế bào B ở người lớn tuổi, PFS và OS được ghi nhận là kém hơn khi không có phối hợp xạ trị. Đối với LXNP nguyên phát, nghiên cứu IELSG-14 báo cáo rằng việc bổ sung xạ trị sau hóa trị không cải thiện thêm kết quả, với cả hóa trị-xạ trị và hóa trị đơn thuần đều mang lại PFS 5 năm lần lượt là 74% và 67%⁶.

Đối với những bệnh nhân mắc LXNP, một trong những yếu tố tiên lượng thuận lợi cho sự sống còn cụ thể của OS và lymphôm là liều xạ trị > 40 Gy (P = 0,005). Randa và cộng sự đã báo cáo rằng việc tiếp nhận xạ trị có liên quan đến việc cải thiện PFS sau 5 năm và có xu hướng hướng tới lợi ích về OS, trong khi không có sự khác biệt đáng kể nào về PFS hoặc OS được tìm thấy giữa những bệnh nhân được điều trị bằng 30-35 Gy so với > 36 Gy⁸. Trong nghiên cứu IELSG-14, không có sự khác biệt đáng kể nào về sự sống còn giữa liều < 36 Gy và > 36 Gy ở những bệnh nhân mắc lymphôm lan tỏa tế bào B lớn xương nguyên phát. So với liều chuẩn trước đây là 40-45 Gy, xạ trị 30 Gy không liên quan đến việc mất hiệu quả ở lymphôm xâm lấn và không có sự khác biệt đáng kể nào về PFS và OS⁶.

Kết luận

Chúng tôi đã trình bày một trường hợp lâm sàng lym phôm không Hodgkin xương nguyên phát điều trị thành công nhờ *kết hợp đa mô thức* (hoá trị và xạ trị củng cố). Cần lưu ý là trong chẩn đoán cần nhuộm bộ các dấu ấn miễn dịch phù hợp và trong điều trị cần phối hợp tập *lý trị liệu, phục hồi chức năng* để có kết quả tối ưu nhất.

Tài liệu tham khảo

- Ayesh Haj Yousef M.H., Audat Z., Al-Shorafat D.M. et al (2022). Primary Diffuse Large B Cell Lymphoma of Bone: A Single-Center Experience. J. Blood Med. 2022;13:143-149.
- Bindal P., Desai A., Delasos L.(2020). Primary Bone Lymphoma: A Case Series and Review of Literature. Case Rep Hematol Apr 10;2020: 4254803.
- Held, G., Murawski, N., Ziepert, M., et al. (2014). Role of Radiotherapy to Bulky Disease in Elderly Patients With Aggressive B-Cell Lymphoma. Journal of Clinical Oncology, 32(11), 1112-1118.
- Kanavos T., Birbas E., Papoudou-Bai A., et al (2023). Primary Bone Lymphoma: A Review of the Literature with Emphasis on Histopathology and Histogenetics. Diseases 2023 Mar 2;11(1):42
- Mengiaroli, B., Honegger, H., Hodler, J., Exner, U. G., Csherhati, M. D., & Brühlmann, W. (2005). Primary Lymphoma of Bone: MRI and CT Characteristics During and After Successful Treatment. American Journal of Roentgenology, 184(1), 185-192.
- Messina, C., Ferreri, A. J. M., Govi, S. et al (2014). Clinical features, management and prognosis of multifocal primary bone lymphoma: a retrospective study of the international extranodal lymphoma study group (the IELSG 14 study). British Journal of Haematology, 164(6), 834-840.
- Müller, A., Dreyling, M., Roeder, F. et al (2020). Primary bone lymphoma: Clinical presentation and therapeutic considerations. Journal of Bone Oncology, 25, 100326.
- Tao, R., Allen, P. K., Rodriguez, A. et al (2015). Benefit of Consolidative Radiation Therapy for Primary Bone Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Intl J Rad Oncol Biol Physics, 92(1), 122-129.
- Yohannan B., Rios A. (2023). Primary Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Bone. J Hematol, 12(2),2023, 75-81.