

MULTIFOCAL OSTEOSARCOMA: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Bui Hoang Lac*, Le Van Tho, Le Uy Phuong, Nguyen Phu, Le Chi Dung

Hospital for Traumatology and Orthopaedics - 929 Tran Hung Dao, Ward 1, Dist 5, Ho Chi Minh City, Vietnam

Received: 25/10/2024

Revised: 02/11/2024; Accepted: 15/11/2024

ABSTRACT

Multifocal osteosarcoma or osteosarcomatosis is a rare pathological condition, characterized by two or more in the skeleton, either synchronous or metachronous, without visceral metastasis. We report a case of synchronous multifocal osteosarcoma treated at the Department of Orthopaedic Diseases and Oncology, Ho Chi Minh City Orthopaedic and Trauma Hospital.

Keywords: Multifocal osteosarcoma (multicentric osteosarcoma), synchronous, metachronous.

*Corresponding author

Email: buihoanglacmd@gmail.com **Phone:** (+84) 913756831 **Https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD11.1746**

SARCÔM TẠO XƯƠNG THỂ NHIỀU XƯƠNG: BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP VÀ NHÌN LẠI Y VẤN

Bùi Hoàng Lạc*, Lê Văn Thọ, Lê Uy Phương, Nguyễn Phú, Lê Chí Dũng

Bệnh viện Chấn thương Chỉnh hình Thành phố Hồ Chí Minh - 929 Trần Hưng Đạo, P. 1, Q. 5, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

Ngày nhận bài: 25/10/2024

Chỉnh sửa ngày: 02/11/2024; Ngày duyệt đăng: 15/11/2024

TÓM TẮT

Sarcôm tạo xương thể nhiều xương là một bệnh lý hiếm gặp, đặc trưng bởi hai hay nhiều tổn thương trong bộ xương, đồng thời hoặc không đồng thời, không có di căn nội tạng. Chúng tôi báo cáo một trường hợp sarcôm tạo xương thể nhiều xương đồng thời được điều trị tại Khoa Bệnh học Cơ - Xương- Khớp, Bệnh viện Chấn thương Chỉnh hình TP. Hồ Chí Minh.

Từ khóa: Sarcôm tạo xương thể nhiều xương, đồng thời, không đồng thời.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sarcôm tạo xương thể nhiều xương (MFOS) được mô tả đầu tiên bởi Silverman vào năm 1936 [1]. Bệnh có nhiều thuật ngữ khác nhau như: osteosarcomatosis, multifocal hoặc multicentric osteosarcoma. MFOS được đặc trưng bởi tính đa tổn thương của sarcôm tạo xương, gồm loại đồng thời hoặc không đồng thời mà không liên quan nội tạng, chiếm khoảng 1,5% các sarcôm tạo xương. Đa số MFOS đồng thời có 1 tổn thương ưu thế với 1 đến 4, rất hiếm có 5 hoặc nhiều hơn tổn thương thứ phát. Vị trí đầu dưới xương đùi và đầu trên xương chày là vị trí phổ biến nhất của tổn thương ưu thế. Tiên lượng của bệnh rất xấu ngay cả khi kết hợp hóa trị và phẫu thuật.

Năm 1969, Amstutz [2,3] dựa trên lâm sàng phân loại MFOS thành 3 loại: loại I tổn thương đồng thời ở trẻ em và thanh thiếu niên. Loại II: tổn thương đồng thời ở người trưởng thành, độ ác thấp, thường chỉ giới hạn ở xương trục. Loại III: các tổn thương không đồng thời (MOS) và chia làm 2 loại nhỏ, IIIA: tổn thương đồng thời sớm, khối u phát triển trước 24 tháng so với tổn thương nguyên phát, IIIB: tổn thương đồng thời muộn, khối u phát triển sau 24 tháng so với tổn thương nguyên phát.

Năm 1979, Mahoney [2,4,5,6] phân loại MFOS thành 4 loại dựa trên tuổi, mô học, thời gian xuất hiện. (1): trẻ em và thiếu niên, nhiều tổn thương đồng thời ở đầu thân xương, tiên lượng xấu. (2): người trưởng thành, tổn thương đồng thời, độ ác thấp. (3): tổn thương không đồng thời, xảy ra sớm (<24 tháng). (4): tổn thương không đồng thời, xảy ra muộn (> 24 tháng).

Sự phân chia sớm và muộn rất quan trọng đối với kết quả điều trị của bệnh nhân. Nhiều tài liệu cho thấy tỷ lệ sống còn có liên quan đến thời gian chẩn đoán. Bệnh

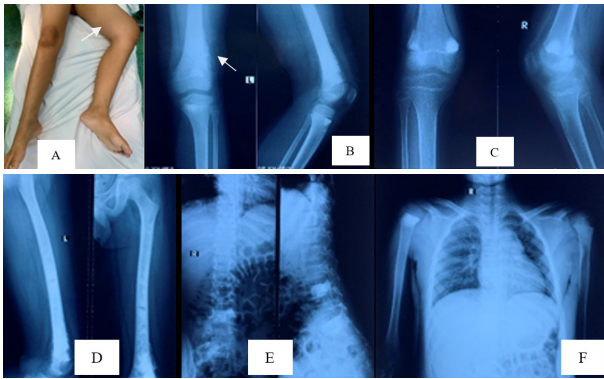
nhân phát triển MOS muộn có tiên lượng tốt hơn và sống lâu hơn so với bệnh nhân mắc MOS sớm, đặc biệt là khi điều trị bằng phương pháp tích cực bao gồm phẫu thuật kết hợp với hóa trị tân hỗ trợ và hỗ trợ [1,2,3,4,5].

2. GIỚI THIỆU CA BỆNH

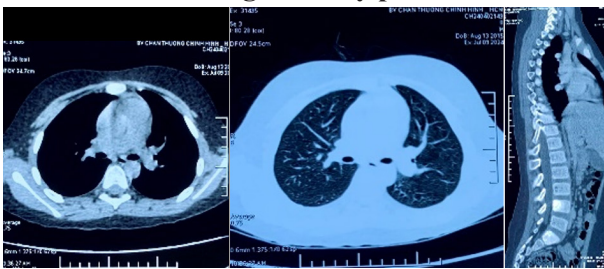
Bệnh nhân nam, 9 tuổi, nhập viện ngày 3/4/2024 vì đau gối trái do chạy té tại nhà. Khám lâm sàng sưng đau 1/3 dưới đùi trái. X-quang quy ước cho thấy hình ảnh hủy-tạo xương đầu dưới xương đùi và đầu trên xương chày trái. Tiền căn gia đình chưa phát hiện gì bất thường. Sau đó bệnh nhân được chụp phim khảo sát thêm các tổn thương khác của bộ xương. Kết quả cho thấy “tổn thương chính” là đầu thân dưới xương đùi trái, các “tổn thương thứ phát” gồm: đầu thân trên xương chày trái, đầu thân dưới xương đùi phải, đầu thân trên xương cánh tay phải, đốt sống thắt lưng 4, đốt sống cùng 1, xương chậu trái. Tuy nhiên phim xquang phổi và CT scan ngực chưa ghi nhận di căn phổi. Xét nghiệm máu nồng độ LDH và phosphatase kiềm tăng cao. Bệnh nhân được phẫu thuật sinh thiết ngày 5/4/2024. Kết quả giải phẫu bệnh là sarcôm tạo xương quy ước. Bệnh nhân được hóa trị 3 đợt phác đồ CAAA (Cisplatin- Adriamycin). Sau đó bệnh nhân được khám lâm sàng và chụp phim CT scan và MRI cho thấy “tổn thương chính” ở xương đùi trái lớn, chiếm toàn bộ xương đùi và xâm lấn nhiều phần mềm. Bệnh nhân được phẫu thuật tháo khớp háng trái và tiếp tục hóa trị thêm 3 đợt sau mổ. Hiện tại vết mổ khớp háng trái lành, tuy nhiên bệnh nhân vẫn còn đau ở các tổn thương xương khác.

*Tác giả liên hệ

Email: buihoanglacmd@gmail.com Điện thoại: (+84) 913756831 <https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD11.1746>



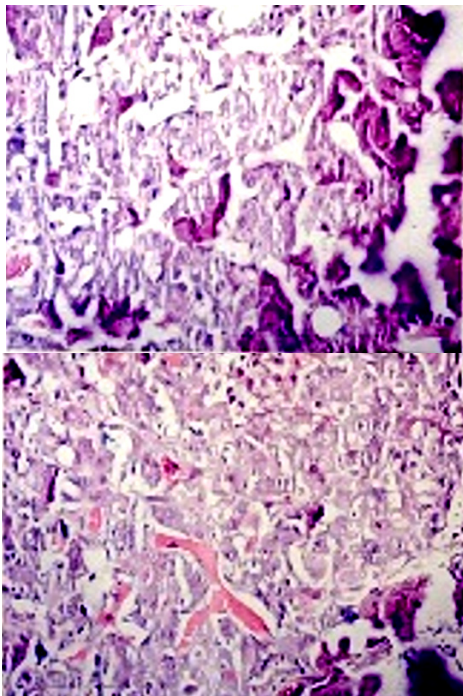
Hình 1: a -bướu đầu dưới xương đùi trái. Hình ảnh xq cho thấy tổn thương nhiều xương, b-đầu dưới xương đùi trái.c- đầu dưới xương đùi phải. d-toàn bộ xương đùi trái. e- thất lung 4, cùng 1.f-đầu trên xương cánh tay phải



Hình 2. CT scan: không thấy di căn phổi nhưng di căn đốt sống thất lung 4, cùng 1

TÊN XÉT NGHIỆM	KẾT QUẢ	THANG Đ.CHIẾU	ĐƠN VỊ
SINH HÓA			
Lactate Dehydrogenase (LDH) Serum, Photometric	852.00	125-220	U/L
Phosphatase Kiềm (Alkaline Phosphatase/ALP) Serum, Photometric	≥ 4522	153-367	U/L

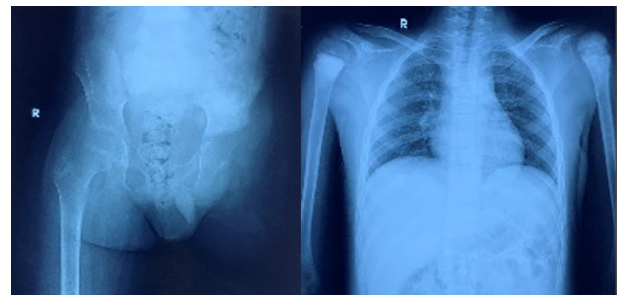
Hình 3. xét nghiệm máu LDH, phosphatase kiềm tăng cao



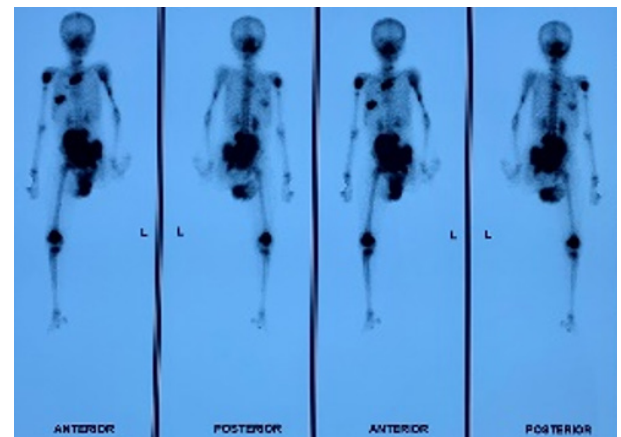
Hình 4. hình ảnh vi thể sarcôm tạo xương quy ước



Hình 5. hình ảnh bướu lớn trên lâm sàng, tổn thương tấn công mạnh, xâm lấn ra mô mềm trên phim xquang, CT scan, MRI sau 3 đợt hóa trị



Hình 6. Xquang sau mổ tháo khớp háng, chưa phát hiện di căn phổi



Hình 7. xạ hình xương cho thấy tổn thương nhiều xương

3. BÀN LUẬN

3.1. Cơ chế bệnh sinh

Fuchs [1] đã mô tả nhiều yếu tố nguyên nhân gây ra sự phát triển của bệnh sarcôm tạo xương. MFOS có thể xảy ra như 1 phần của hội chứng di truyền (hội chứng Rothmund -Thomson, Bloom và Li-Fraumeni). Các sự kiện di truyền như đột biến của gen ức chế khối u RB1 và p53 hoặc đột biến mới chưa xác định có thể đóng vai trò trong quá trình sinh bệnh của MFOS.

Có nhiều tranh luận trước đây trong y văn liệu MFOS có biểu hiện cho nhiều khối u nguyên phát hay bệnh di căn. Nhiều tác giả cho rằng MFOS có liên quan đến nhiều khối u xương nguyên phát khi không có di căn phổi [2]. Các yếu tố sau đây ủng hộ giả thuyết cho rằng nhiều tổn thương xương biểu hiện cho nhiều khối u xương nguyên phát : (1) sự xuất hiện đồng thời, nhanh chóng và đối xứng của các tổn thương xương ở các vùng điển hình của sarcôm tạo xương. (2) có cùng đặc điểm mô học và kích thước. (3) di căn xương của bệnh sarcôm tạo xương là không phổ biến theo y văn thời đó. (4) không mắc bệnh Paget hoặc không tiếp xúc với phóng xạ, chất gây ung thư. (5) bằng chứng hạn chế về di căn phổi trên phim XQ ngực.

Tài liệu hiện tại vẫn chưa rõ ràng về việc liệu tổn thương MFOS có phải là di căn sớm hay thực sự có nguồn gốc từ nhiều tổn thương nguyên phát. Một số nghiên cứu cho rằng MFOS đồng thời đại diện cho biến thể của một phổ rộng của sarcôm tạo xương di căn [1,7], với 1 tổn thương chính là sarcôm tạo xương nguyên phát, các tổn thương còn lại gợi ý di căn, thường biểu hiện dưới dạng xơ cứng hoàn toàn và hoặc các tổn thương ngấm khoáng nặng với vùng chuyển tiếp hẹp và không có bằng chứng về sự phá hủy vỏ xương, xâm lấn mô mềm hoặc hình thành xương mới ác tính ở màng xương. Giả thuyết về di căn xương –xương được hỗ trợ bởi sự hiện diện của của tổn thương chính với các tổn thương thứ phát nhỏ hơn, gợi ý di căn sớm. Enneking và Kagan đề xuất di căn xương-xương có thể xảy ra thông qua các cơ chế như trong ung thư tiền liệt tuyến, như đám rối tĩnh mạch Batson hoặc thuyên tắc trong xương [1]. Tuy nhiên nghiên cứu của Corradi phát hiện ra rằng tất cả các tổn thương đều phản ứng tương tự với hóa trị liệu, hỗ trợ nguồn gốc nhiều tổn thương nguyên phát [6,8]. Việc không có di căn phổi ban đầu càng cho thấy nguồn gốc nhiều tổn thương nguyên phát, vì điều này sẽ loại trừ khả năng di căn qua đường máu. Hatori chứng minh sự xâm lấn bạch huyết là một con đường lây lan có thể xảy ra trong MFOS [1]. Mặt khác 1 số nghiên cứu cũng chỉ ra 1 số đặc điểm như: (1) không có di căn đến phổi loại trừ khả năng qua đường máu. (2) đột biến gen của p53 và gen u nguyên bào võng mạc và (3) phản ứng như nhau của khối u chính và thứ phát sau hóa trị- ủng hộ cho nhiều tổn thương nguyên phát đồng thời [1].

3.2. Đặc điểm lâm sàng và chẩn đoán

MFOS chủ yếu xảy ra ở người trẻ, tuổi trung bình 16 (2-70 tuổi), nam chiếm ưu thế [1]. Bệnh nhân thường

biểu hiện sưng, đau ở vị trí chính, các vị trí khác được phát hiện tình cờ khi khảo sát chụp phim x-quang hoặc CT scan. Đầu dưới xương đùi và đầu trên xương chày là vị trí xảy ra nhiều nhất với 1 đến 4 tổn thương (hiếm khi hơn 5) xảy ra đồng thời [6,8]. MFOS cũng có thể xảy ra ở cột sống, đầu trên xương cánh tay, xương chậu và hộp sọ. Ở xương dài, các tổn thương này nằm ở đầu xương, đầu thân-thân xương với các hình ảnh điển hình của sarcôm tạo xương [6]. Trong nghiên cứu 42 trường hợp của Bacci cho thấy có 88% và 61% nồng độ phosphatase kiềm và LDH trong huyết thanh tăng cao [8]. Các đặc điểm mô học của MFOS cũng giống như của sarcôm tạo xương kinh điển [6,8]. Trong nghiên cứu của Corradi, MFOS chỉ chiếm 1,5% (0,6% đồng thời và 0,9% không đồng thời) trong tổng số sarcôm tạo xương kinh điển [8].

Bulut [7] cho rằng MFOS là 1 phân nhóm của sarcôm tạo xương, với tỷ lệ mắc bệnh là 0,4-4,2% trong tổng số các sarcôm tạo xương. Các biểu hiện lâm sàng và vị trí liên quan không có sự khác biệt đáng kể giữa MFOS đồng thời và không đồng thời.

Trường hợp của chúng tôi bệnh nhân nam, 9 tuổi, sưng đau 1/3 dưới đùi trái do chấn thương 14 ngày trước đó. Khi chụp phim x-quang phát hiện tổn thương bệnh lý đầu dưới xương đùi trái, sau khi tầm soát thì phát hiện tổn thương xảy ra nhiều xương, nhưng không phát hiện ở phổi. Xét nghiệm máu nồng độ LDH và phosphatase kiềm tăng cao. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng này phù hợp với y văn khi cho rằng MFOS đồng thời thường xảy ra ở người trẻ tuổi, có 1 tổn thương chính với biểu hiện lâm sàng tấn công và các tổn thương thứ phát xảy ra ít triệu chứng hơn và không có tổn thương ở phổi. “Tổn thương chính” trong trường hợp của chúng tôi là đầu dưới xương đùi trái, các “tổn thương thứ phát” là đầu trên xương chày trái, đầu dưới xương đùi phải, đầu trên xương cánh tay phải, đốt sống thắt lưng 4, cùng 1, xương chậu.

3.3. Điều trị và tiên lượng

Hiện nay hóa trị tân hỗ trợ và hỗ trợ kết hợp với phẫu thuật cắt rộng “tổn thương chính” là phương pháp điều trị chính trong y văn. Phẫu thuật cắt bỏ tối đa 4 tổn thương thứ phát được ghi nhận trong y văn, nhưng chỉ những bệnh nhân có 1-2 tổn thương thứ phát mới thuyên giảm hầu hết các nghiên cứu [8]. Tài liệu cho thấy ngoài hóa trị thì xạ trị có thể được sử dụng như 1 phương pháp hỗ trợ phẫu thuật hoặc như 1 chiến lược điều trị chính cho các bệnh nhân ung thư như MFOS [10].

Tiên lượng của bệnh rất xấu ngay cả khi kết hợp hóa trị và phẫu thuật [1,2,7]. Bacci và cộng sự đánh giá 42 bệnh nhân MFOS đồng thời và phát hiện ra rằng, mặc dù đã kết hợp hóa trị và phẫu thuật, tiên lượng của MFOS đồng thời vẫn cực kỳ kém. 83% bệnh nhân tử vong trong vòng 2 năm sau khi được chẩn đoán, thời gian sống trung bình 27 tháng và chỉ có 1/ 42 bệnh nhân không mắc bệnh sau 9 năm [7] [9]. Corradi và cộng sự

đã báo cáo thời gian sống sót ngắn hơn đáng kể ở những bệnh nhân MFOS đồng thời so với bệnh nhân MFOS không đồng thời trong nghiên cứu 56 bệnh nhân: chỉ 21 bệnh nhân (n=8) là những bệnh nhân sống sót lâu dài, 7 trong số bệnh nhân này là không đồng thời, chỉ có 1 là đồng thời. Nghiên cứu cũng cho rằng không có mối liên hệ đáng kể nào giữa số lượng hoặc vị trí xương của khối u và sự sống còn. [8]. Trong nghiên cứu của Bulut [10] có 2 bệnh nhân còn sống, tuy nhiên đối với bệnh nhân đầu tiên MFOS đồng thời, thời gian theo dõi chỉ là 5 tháng, thời gian này không đủ để đánh giá tiên lượng. Mặt khác bệnh nhân thứ 2 còn sống sau theo dõi 21 tháng. Bệnh nhân thứ 3 là MFOS đồng thời đã chết sau 7 tháng chẩn đoán. Bệnh nhân thứ 4 MFOS bứu đồng thời đã chết sau 24 tháng. Một yếu tố tiên lượng có thể có khác của bệnh là sự gia tăng nồng độ phosphatase kiềm (ALP) trong xét nghiệm tại thời điểm chẩn đoán. Ngoài ra các phương pháp điều trị mới như liệu pháp miễn dịch, liệu pháp nhắm trúng đích hiện đang được bàn luận cho MFOS. Mặc dù các liệu pháp này vẫn chưa được sử dụng thường xuyên, nhưng có nhiều triển vọng trong tương lai.

Trường hợp của chúng tôi sau khi hóa trị 3 đợt tân hỗ trợ với phác đồ Cisplatin-Adriamycin, bệnh nhân đã được phẫu thuật tháo khớp háng trái và đang tiếp tục hóa trị hỗ trợ 3 đợt sau mổ. Hiện tại bệnh nhân vết mổ lành tốt, nhưng vẫn còn đau nhẹ ở các tổn thương thứ phát còn lại, chụp phim phổi chưa phát hiện bất thường. Cần tiếp tục theo dõi để đánh giá kết quả điều trị và tiên lượng của bệnh.

4. KẾT LUẬN

Sarcôm tạo xương thể nhiều xương đồng thời là bệnh hiếm gặp và có tiên lượng rất xấu, khó phân biệt giữa sarcôm tạo xương thể nhiều xương đồng thời với sarcôm tạo xương nguyên phát có di căn xương nhiều nơi, có thể phân biệt dựa trên không tìm thấy tổn thương ở phổi trong sarcôm tạo xương thể nhiều xương đồng thời. Việc khám lâm sàng và sàng lọc ban đầu rất quan trọng để phát hiện bệnh sớm, giúp thay đổi tiên lượng bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Agrawal M., Patil A., James T., et al. Multifocal Osteosarcoma: Multiple Primaries or Me-

tastases? A Report of Rare Case and Review of Literature. *Journal of Orthopaedic Case Reports* 2020; 10(8): 97-100. Doi: 10.13107/jocr. 2020.v10.i 08.1878.

- [2] Buzzoni R., Torre SD., Cortinovis D., et al. Case report of synchronous multicentric osteosarcoma and review of the literature: the importance of autopsy for diagnosis. *Tumori*. 2005;91(1):90-2. Doi: 10.1177/030089160509100119.
- [3] Amstutz HC. Multiple Osteogenic Sarcoma-Metastatic or Multicentric? Report of Two Cases and Review of Literature. *Cancer* 1969; 24: 923-931. Doi:10.1002/1097-0142(196911).
- [4] Mahoney. JP., Spanier SS., Morris JL., et al. Multifocal Osteosarcoma: A Case Report with Review of the Literature. *Cancer* 1979;44: 1897-1907. Doi:10.1002/1097-0142(197911).
- [5] Gotta J., Bochennek K., Klingebiel T., et al. Metachronous Osteosarcoma, A Differential Diagnosis to be Considered in Children with Osteosarcoma: A Review of Literature and a Case from Our Center. *J Pediatr Hematol Oncol* 2023; 45:105–110. Doi: 10.1097/MPH.0000000000002560.
- [6] Setiawati R., Lay ES., Testini V., et al. Case Report. Advance MR evaluation of synchronous multifocal osteosarcoma with pathologic fracture. *BJR Case Rep* 2021; 7: 20210015. doi.org/10.1259/bjrcr.20210015.
- [7] Gavane S., Price AP., Magnan H., et al. Multifocal Osteosarcoma Unusual Presentation and Imaging Findings. *Clin Nucl Med* 2017;42: e202–e206. Doi: 10.1097/RLU.0000000000001560.
- [8] Corradi D., Wenger DE., Bertoni F., et al. Multicentric Osteosarcoma Clinicopathologic and Radiographic Study of 56 Cases. *Am J Clin Pathol* 2011;136: 799-807 799. Doi: 1309/AJCP0V0OATKCNAZP.
- [9] Bacci G., Fabbri., Ballardelli A., et al. Treatment and prognosis for synchronous multifocal osteosarcoma in 42 patients. *J Bone Joint Surg [Br]* 2006;88-B:1071-5. Doi:10.1302/0301-620X.88B8. 17809
- [10] Bulut HI., Kanay E., Anarat FB., et al. Synchronous multifocal osteosarcoma: Report of 4 cases and literature review. *Surgery Case Reports: Advances and Techniques* 3 (2024) 100062. Doi.org/10.1016/j.sycrs.2024.100062.