

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



PHẠM THỊ HÂN

**NGHIÊN CỨU MÔ BỆNH HỌC SARCOM
XƯƠNG NGUYÊN PHÁT THEO PHÂN LOẠI CỦA
TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI (WHO) NĂM 2013**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI - 2022

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



PHẠM THỊ HÂN

**NGHIÊN CỨU MÔ BỆNH HỌC SARCOM
XƯƠNG NGUYÊN PHÁT THEO PHÂN LOẠI
CỦA TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI (WHO) NĂM 2013**

Chuyên ngành: Giải phẫu bệnh và Pháp Y

Mã số: 9720101

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học

PGS.TS. Tạ Văn Tờ

HÀ NỘI - 2022

LỜI CẢM ƠN

Em xin trân trọng cảm ơn Ban giám hiệu, Phòng Sau Đại học Trường Đại học Y Hà Nội; Ban chủ nhiệm và Bộ môn Giải phẫu bệnh đã giúp đỡ và tạo điều kiện cho em trong quá trình học tập và nghiên cứu để em có thể hoàn thành luận án.

Em cũng xin bày tỏ lời cảm ơn chân thành tới Ban giám đốc và các phòng ban chức năng của Bệnh viện K; Giám đốc trung tâm cùng tập thể trung tâm Giải phẫu bệnh – Sinh học phân tử, Trưởng khoa và tập thể khoa Giải phẫu Bệnh – Tế Bào Quán Sứ nơi em công tác đã ủng hộ, giúp đỡ và tạo mọi điều kiện thuận lợi trong suốt thời gian em đi học và thực hiện luận án.

Em xin trân trọng cảm ơn PGS.TS Tạ Văn Tờ, người Thầy đã trực tiếp hướng dẫn và đóng góp những ý kiến quý báu, luôn thúc giục để em có thể hoàn thành luận án.

Em xin trân trọng cảm ơn các thầy cô trong hội đồng chấm đề cương, các chuyên đề và tiểu luận tổng quan đã đóng góp nhiều ý kiến quý báu giúp em hoàn thiện luận án, các thầy cô đã giảng dạy - giúp đỡ em trong học tập và công việc từ khi bước vào Giải phẫu bệnh.

Em xin được cảm ơn các anh chị em và các bạn bè đã giúp đỡ em trong rất nhiều công việc khác liên quan đến quá trình học tập và nghiên cứu.

Em xin được bày tỏ lòng biết ơn đến bố mẹ kính yêu, người đã sinh thành dưỡng dục và là nguồn động viên to lớn cổ vũ em học tập và phấn đấu. Cảm ơn những người thân yêu trong gia đình, họ hàng, anh em nội ngoại đã luôn ở bên cạnh em giúp đỡ em ngay từ trước khi em bước chân vào trường đại học Y cho đến tận ngày hôm nay.

Cuối cùng, xin được cảm ơn chồng và các con yêu dấu đã là nguồn động viên khích lệ và luôn cổ vũ em, là chỗ dựa vững chắc cho em vượt qua mọi khó khăn trong suốt quá trình em học tập và nghiên cứu để có được kết quả như ngày hôm nay.

Em xin trân trọng cảm ơn!

Hà nội, ngày 14 tháng 09 năm 2022

Nghiên cứu sinh

Phạm Thị Hân

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là **Phạm Thị Hân**, nghiên cứu sinh khóa 34, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Giải phẫu bệnh – Pháp Y, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy **PGS.TS. Tạ Văn Tờ**.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 14 tháng 09 năm 2022

Người viết cam đoan

Phạm Thị Hân

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

| Chữ viết tắt | Tên đầy đủ | Nghĩa tiếng Việt |
|--------------|---|--|
| AJCC | American Joint Committee on Cancer | Hội ung thư Hoa Kỳ |
| ALP | Alkaline phosphatase | Phosphatase kiềm |
| CD | Clusters of differentiation | Cụm biệt hóa |
| <i>CDK4</i> | <i>Cyclin-dependent kinase 4</i> | Kinase 4 phụ thuộc Cyclin |
| CDHA | Chẩn đoán hình ảnh | Chẩn đoán hình ảnh |
| CGH analysis | Comparative genomic hybridization analysis | Phân tích lai so sánh bộ gen |
| CK | Cytokeratin | Cytokeratin |
| CT-scanner | Computed Tomography Scanner | Chụp cắt lớp vi tính |
| DNA | Deoxyribonucleic acid | A xít Deoxyribonucleic |
| EMA | Epithelial membrane antigen | Kháng nguyên màng biểu mô |
| ESR | Erythrocyte Sedimental rate | Tỉ lệ phân đoạn hồng cầu |
| <i>EWSR1</i> | <i>Ewing sarcoma breakpoint region 1</i> | Vùng 1 điểm ngắt sarcom Ewing |
| <i>FLI1</i> | <i>Friend leukemia integration 1 transcription factor</i> | Yếu tố phiên mã tích hợp 1 Friend leukemia |
| Gđ | Giai đoạn | Giai đoạn |
| GPB | Giải phẫu bệnh | Giải phẫu bệnh |
| H&E | Hematoxylin and Eosin | Hematoxylin and Eosin |
| HMMD | Hóa mô miễn dịch | Hóa mô miễn dịch |

| | | |
|---------------|--|--|
| HPF | High Power Field | Vi trường độ phóng đại lớn |
| IBMPFD | Frontotemporal dementia | Chứng mất trí nhớ vùng trán |
| IDH | isocitrate dehydrogenase | isocitrate dehydrogenase |
| LCA | Leukocyte Common Antigen | Kháng nguyên chung bạch cầu |
| LDH | Lactat Dehydrogenase | Lactat Dehydrogenase |
| LS | Lâm sàng | Lâm sàng |
| MBH | Mô bệnh học | Mô bệnh học |
| <i>MDM2</i> | <i>Mouse double minute 2 homolog</i> | Mouse double minute 2 homolog |
| MRI | Magnetic Resonance Imaging | Chụp cộng hưởng từ |
| <i>NFKB1</i> | <i>Nuclear Factor Kappa B Subunit 1</i> | Tiểu đơn vị 1 yếu tố nhân Kappa B |
| NSE | Neuro Specific Enolase | Enolase đặc hiệu thần kinh |
| NST | Nhiễm sắc thể | Nhiễm sắc thể |
| MAP | Methotrexate, doxorubicin và cisplatin | Methotrexate, doxorubicin và cisplatin |
| MSTS | Musculoskeletal Tumor Society | Hội u cơ xương |
| NOS | Not otherwise specified | Không xếp loại khác được |
| PET | Positron Emission Tomography | Chụp cắt lớp phóng xạ Positron |
| <i>RB1</i> | <i>Retinoblastoma 1</i> | U nguyên bào võng mạc 1 |
| <i>RECOL4</i> | <i>RecQ like helicase 4</i> | Helicase 4 giống RecQ |
| <i>RUNX</i> | <i>Runt-related transcription factor</i> | Yếu tố phiên mã liên quan với Runt |

| | | |
|--------|--|-------------------------------------|
| S. | Sarcom | Sarcom |
| S.NBX | Sarcom xương nguyên bào xương | Sarcom xương nguyên bào xương |
| S.NBS | Sarcom xương nguyên bào sụn | Sarcom xương nguyên bào sụn |
| S.NBXơ | Sarcom xương nguyên bào xơ | Sarcom xương nguyên bào xơ |
| S.GM | Sarcom xương giãn mạch | Sarcom xương giãn mạch |
| S.TTĐT | Sarcom xương trung tâm độ thấp | Sarcom xương trung tâm độ thấp |
| SMA | Smooth Muscle Actin | Actin cơ trơn |
| TNM | Tumour, lymph node, metastasis | U, hạch lympho, di căn |
| Tt | Tổn thương | Tổn thương |
| TTTB | Thời gian trung bình | Thời gian trung bình |
| UICC | The Union for International Cancer Control | Liên minh kiểm soát ung thư Quốc tế |
| UTBM | Ung thư biểu mô | Ung thư biểu mô |
| WHO | World Health Organisation | Tổ chức Y tế Thế giới |
| XQ | X - quang | X - quang |
| MBN | Mã bệnh nhân | Mã bệnh nhân |

MỤC LỤC

| | |
|--|----------|
| ĐẶT VẤN ĐỀ | 1 |
| CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU..... | 3 |
| 1.1. Dịch tễ học của sarcom xương..... | 3 |
| 1.1.1. Trên thế giới..... | 3 |
| 1.1.2. Tại Việt Nam..... | 3 |
| 1.2. Đặc điểm mô học của mô xương | 4 |
| 1.2.1. Các loại tế bào xương | 4 |
| 1.2.2. Cấu tạo mô học của xương..... | 4 |
| 1.3. Đặc điểm lâm sàng của sarcom xương | 5 |
| 1.3.1. Các biểu hiện lâm sàng | 5 |
| 1.3.2. Các xét nghiệm sinh hóa | 6 |
| 1.3.3. Đánh giá giai đoạn trong sarcom xương | 7 |
| 1.4. Đặc điểm về chẩn đoán hình ảnh của sarcom xương | 10 |
| 1.4.1. Các sarcom xương nội tủy nguyên phát | 10 |
| 1.4.2. Các sarcom xương bề mặt..... | 15 |
| 1.5. Đặc điểm mô bệnh học của sarcom xương | 17 |
| 1.5.1. Phân loại mô bệnh học các sarcom xương theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2013 | 17 |
| 1.5.2 Đặc điểm mô bệnh học của sarcom xương thông thường | 18 |
| 1.5.3 Đặc điểm mô bệnh học của các sarcom xương độ cao ít gặp khác . | 21 |
| 1.5.4 Đặc điểm mô bệnh học của các sarcom xương độ thấp..... | 23 |
| 1.6 Sự khác nhau giữa phân loại sarcom xương lần thứ 4 (2013) và lần thứ 3 (2002) của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) và những cập nhật trong phân loại sarcom xương lần thứ 5 | 26 |
| 1.8. Các phương pháp điều trị sarcom xương..... | 29 |
| 1.8.1. Phương pháp điều trị phẫu thuật..... | 29 |
| 1.8.2. Phương pháp điều trị hóa chất | 31 |

| | |
|--|-----------|
| 1.8.3. Phương pháp xạ trị và sinh học..... | 32 |
| 1.9. Những yếu tố liên quan đến tiên lượng bệnh..... | 33 |
| 1.10 Tình hình nghiên cứu sarcom xương trên thế giới và tại Việt Nam.... | 35 |
| 1.10.1 Tình hình nghiên cứu trên thế giới: | 35 |
| 1.10.2 Tình hình nghiên cứu sarcom xương trong nước: | 36 |
| CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU..... | 38 |
| 2.1. Đối tượng nghiên cứu | 38 |
| 2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn..... | 38 |
| 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ | 38 |
| 2.1.3. Tính cỡ mẫu | 39 |
| 2.2. Phương pháp nghiên cứu | 39 |
| 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu..... | 39 |
| 2.2.2. Các bước tiến hành nghiên cứu..... | 44 |
| 2.2.3. Phương pháp đánh giá sống thêm | 51 |
| 2.3. Phân tích và xử lý số liệu | 53 |
| 2.4. Sai số và hạn chế sai số..... | 53 |
| 2.4.1 Các sai số có thể gặp..... | 53 |
| 2.4.2 Cách hạn chế sai số | 54 |
| 2.5. Khía cạnh đạo đức của nghiên cứu | 54 |
| 2.6 Sơ đồ nghiên cứu | 55 |
| CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU | 56 |
| 3.1 Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu..... | 56 |
| 3.1.1 Đặc điểm lâm sàng..... | 56 |
| 3.1.2 Thời gian diễn biến bệnh trước vào viện | 57 |
| 3.1.3. Triệu chứng lâm sàng đầu tiên..... | 57 |
| 3.1.4 Giai đoạn bệnh khi nhập viện | 58 |
| 3.2. Một số đặc điểm về xét nghiệm sinh hóa..... | 59 |
| 3.3 Một số đặc điểm về CDHA của u | 61 |
| 3.3.1 Phân bố vị trí của u trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh..... | 61 |

| | |
|---|-----------|
| 3.3.2. Kích thước u trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh | 61 |
| 3.3.3 Diện tổn thương trên xương..... | 62 |
| 3.3.4 Dạng tổn thương của u trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh .. | 62 |
| 3.4 Một số đặc điểm về mô bệnh học | 63 |
| 3.4.1 Phân loại hình thái tế bào trong các sarcom xương..... | 63 |
| 3.4.2. Đặc điểm tạo xương trong sarcom xương..... | 63 |
| 3.4.3 Phân loại tít mô bệnh học sarcom xương theo WHO 2013 | 64 |
| 3.4.4 Đặc điểm hóa mô miễn dịch của một số sarcom xương nguyên phát.... | 65 |
| 3.4.5. Phân độ mô học các sarcom xương nguyên phát..... | 66 |
| 3.5 Một số mối liên quan giữa lâm sàng - chẩn đoán hình ảnh - mô bệnh học | 67 |
| 3.5.1 Tương quan giữa tổn thương mô mềm đánh giá trên lâm sàng so với tổn thương thực thể trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh..... | 67 |
| 3.5.2. Tương quan giữa tổn thương khớp khi khám lâm sàng so với trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh..... | 67 |
| 3.5.3. Mối liên quan giữa tít mô bệnh học với các đặc điểm trên CDHA: | 68 |
| 3.5.4 Mối tương quan giữa độ mô học với các đặc điểm trên CDHA..... | 73 |
| 3.5.5 Mối liên quan giữa các kiểu tạo xương với các đặc điểm trên CDHA | 75 |
| 3.6. Một số đặc điểm về điều trị và kết quả..... | 78 |
| 3.6.1. Phân bố về điều trị của người bệnh trong nghiên cứu | 78 |
| 3.6.2. Tình trạng sống còn của người bệnh trong nghiên cứu | 79 |
| 3.7. Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm của người bệnh trong nghiên cứu..... | 79 |
| 3.7.1. Thời gian sống thêm toàn bộ của người bệnh trong nghiên cứu | 79 |
| 3.7.2. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm với một số yếu tố lâm sàng.... | 80 |
| 3.7.3. Mối liên quan giữa xác suất sống thêm với một số yếu tố cận lâm sàng. | 85 |
| CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN | 92 |
| 4.1. Đặc điểm lâm sàng, sinh hóa của bệnh sarcom xương..... | 92 |
| 4.1.1. Tuổi và giới | 92 |
| 4.1.2. Thời gian diễn biến bệnh và dấu hiệu lâm sàng | 94 |

| | |
|---|------------|
| 4.1.3. Giai đoạn bệnh khi nhập viện theo phân loại của Enneking | 94 |
| 4.1.4. Một số đặc điểm về xét nghiệm sinh hóa..... | 96 |
| 4.2. Một số đặc điểm về chẩn đoán hình ảnh của u. | 98 |
| 4.2.1. Phân bố vị trí u | 98 |
| 4.2.2. Đặc điểm về kích thước u | 99 |
| 4.2.3. Diện tổn thương của u trên xương | 100 |
| 4.3. Một số đặc điểm về mô bệnh học | 101 |
| 4.3.1. Đặc điểm về hình thái tế bào u..... | 101 |
| 4.3.2. Đặc điểm tạo xương trong u | 103 |
| 4.3.3. Các típ mô bệnh học và phân độ mô học của u | 103 |
| 4.3.4. Các phương pháp hỗ trợ trong chẩn đoán sarcom xương..... | 105 |
| 4.4. Mối liên quan giữa các đặc điểm mô bệnh học và chẩn đoán hình ảnh | 107 |
| 4.4.1. Mối liên quan giữa các típ mô bệnh học, độ mô học với đặc điểm của sarcom xương trên CDHA..... | 107 |
| 4.4.2. Mối liên quan giữa hình thái tạo xương trên mô bệnh học với đặc điểm của sarcom xương trên CDHA..... | 108 |
| 4.5. Các phương pháp điều trị u và kết quả | 109 |
| 4.5.1. Các phương pháp điều trị u..... | 109 |
| 4.5.2. Đánh giá kết quả sống thêm..... | 111 |
| 4.5.3. Phân tích đơn biến các yếu tố tiên lượng..... | 113 |
| 4.5.4. Các yếu tố có ý nghĩa tiên lượng độc lập..... | 121 |
| KẾT LUẬN | 123 |
| KIẾN NGHỊ..... | 125 |
| CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ ĐƯỢC XUẤT BẢN VÀ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI | |
| TÀI LIỆU THAM KHẢO | |
| PHỤ LỤC | |

DANH MỤC BẢNG

| | | |
|------------|---|----|
| Bảng 1.1: | Phân loại giai đoạn các sarcom xương theo phân loại của Enneking và cs. | 8 |
| Bảng 1.2: | Các sarcom xương theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2013 | 17 |
| Bảng 3.1: | Đặc điểm tuổi và giới ở người bệnh sarcom xương nguyên phát..... | 56 |
| Bảng 3.2: | Thời gian diễn biến bệnh trước vào viện | 57 |
| Bảng 3.3: | Triệu chứng lâm sàng đầu tiên của người bệnh..... | 57 |
| Bảng 3.4: | Giai đoạn bệnh khi nhập viện theo phân loại Enneking..... | 58 |
| Bảng 3.5: | Phân bố u trên các xương..... | 61 |
| Bảng 3.6: | Kích thước u trên các phương tiện CDHA | 61 |
| Bảng 3.7: | Diện tổn thương của u trên xương | 62 |
| Bảng 3.8: | Đặc điểm tổn thương xương trên các phương tiện CDHA..... | 62 |
| Bảng 3.9: | Các hình thái tế bào trong sarcom xương | 63 |
| Bảng 3.10: | Đặc điểm hình thái tạo xương trong sarcom xương | 63 |
| Bảng 3.11: | Tính chất nhuộm của một số típ sarcom xương với các dấu ấn định tính chung | 65 |
| Bảng 3.12: | Tính chất nhuộm của một số típ sarcom xương với các dấu ấn cơ.. | 65 |
| Bảng 3.13: | Mối liên quan giữa lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh khi đánh giá tổn thương khớp..... | 67 |
| Bảng 3.14: | Mối tương quan giữa tổn thương khớp qua khám lâm sàng với tổn thương khớp trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh. | 67 |
| Bảng 3.15: | Mối tương quan giữa phân típ MBH với đặc điểm hủy xương trên CDHA | 68 |
| Bảng 3.16: | Mối tương quan giữa phân típ MBH với hình ảnh đặc xương trên CDHA | 69 |
| Bảng 3.17: | Mối tương quan giữa các típ MBH với hình ảnh góc Codman trên CDHA | 70 |

| | | |
|------------|--|-----|
| Bảng 3.18: | Mối tương quan giữa các típ mô bệnh học với hình ảnh đám cỏ cháy trên CDHA | 71 |
| Bảng 3.19: | Mối tương quan giữa các típ mô bệnh học với hình ảnh phòng vỏ xương trên CDHA..... | 72 |
| Bảng 3.20: | Mối tương quan giữa độ mô học với hình ảnh hủy xương..... | 73 |
| Bảng 3.21: | Mối tương quan giữa độ mô học với hình ảnh tạo xương..... | 73 |
| Bảng 3.22: | Mối tương quan giữa độ mô học với hình ảnh góc Codman..... | 74 |
| Bảng 3.23: | Mối tương quan giữa độ mô học với hình ảnh đám cỏ cháy..... | 74 |
| Bảng 3.24: | Mối tương quan giữa độ mô học với hình ảnh phòng vỏ xương | 75 |
| Bảng 3.25: | Mối tương quan giữa những kiểu tạo xương trên MBH với hình ảnh hủy xương trên CDHA..... | 75 |
| Bảng 3.26: | Mối tương quan giữa những kiểu tạo xương trên MBH với hình ảnh đặc xương trên CDHA | 76 |
| Bảng 3.27: | Mối tương quan giữa các kiểu tạo xương trên MBH với hình ảnh góc Codman trên CDHA | 76 |
| Bảng 3.28: | Mối tương quan giữa những hình thái tạo xương trên MBH với hình ảnh đám cỏ cháy trên CDHA..... | 77 |
| Bảng 3.29: | Mối tương quan giữa những kiểu tạo xương trên MBH với hình ảnh phòng vỏ xương trên CDHA..... | 77 |
| Bảng 3.30: | Phân bố điều trị của người bệnh trong nghiên cứu..... | 78 |
| Bảng 3.31: | Tình trạng sống còn của người bệnh tại thời điểm nghiên cứu .. | 79 |
| Bảng 3.32: | Sống thêm và các yếu tố tiên lượng..... | 90 |
| Bảng 4.1: | So sánh kết quả nghiên cứu về tuổi, giới của sarcom xương | 92 |
| Bảng 4.2: | So sánh kết quả nghiên cứu về vị trí phân bố của sarcom xương | 98 |
| Bảng 4.3: | So sánh thời gian sống thêm toàn bộ ở một số nghiên cứu | 112 |

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

| | | |
|---------------|---|----|
| Biểu đồ 3.1: | Biểu đồ phân bố nồng độ ALP tại thời điểm vào viện và ra viện..... | 59 |
| Biểu đồ 3.2: | Biểu đồ phân bố nồng độ LDH tại thời điểm vào viện và ra viện..... | 60 |
| Biểu đồ 3.3: | Phân loại mô bệnh học các sarcom xương nguyên phát theo WHO 2013..... | 64 |
| Biểu đồ 3.4: | Phân độ mô học các sarcom xương nguyên phát | 66 |
| Biểu đồ 3.5: | Xác suất sống thêm toàn bộ theo Kaplan - Meier | 79 |
| Biểu đồ 3.6: | Mối liên quan giữa xác suất sống thêm với vị trí u theo Kaplan - Meier..... | 80 |
| Biểu đồ 3.7: | Mối liên quan giữa xác suất sống sót với kích thước u theo Kaplan - Meier | 81 |
| Biểu đồ 3.8: | Mối liên quan giữa xác suất sống thêm với giai đoạn Enneking.. | 82 |
| Biểu đồ 3.9: | Mối liên quan giữa xác suất sống thêm với phương pháp điều trị..... | 83 |
| Biểu đồ 3.10: | Mối liên quan giữa xác suất sống thêm với kiểu phẫu thuật.. | 84 |
| Biểu đồ 3.11: | Mối liên quan giữa xác suất sống thêm với phân típ mô bệnh | 85 |
| Biểu đồ 3.12: | Mối liên quan giữa xác suất sống thêm với phân độ mô học . | 86 |
| Biểu đồ 3.13: | Mối liên quan giữa xác suất sống thêm với diện tổn thương trên CDHA..... | 87 |
| Biểu đồ 3.14: | Mối liên quan giữa xác suất sống thêm với tình trạng ALP vào viện..... | 88 |
| Biểu đồ 3.15: | Mối liên quan giữa xác suất sống thêm với tình trạng LDH vào viện..... | 89 |
| Biểu đồ 3.16: | Biểu đồ hồi quy Cox về mối tương quan giữa sống thêm và các yếu tố tiên lượng | 91 |

DANH MỤC HÌNH

| | | |
|----------|--|----|
| Hình 1.1 | Sarcom xương nguyên bào sụn và nguyên bào xương hỗn hợp | 19 |
| Hình 1.2 | Sarcom xương nguyên bào xơ | 20 |
| Hình 1.3 | Sarcom xương giãn mạch | 22 |
| Hình 1.4 | Sarcom xương tế bào nhỏ | 23 |
| Hình 1.5 | Sarcom nội tủy độ thấp | 24 |
| Hình 1.6 | Sarcom xương tıp vỏ ngoài..... | 26 |
| Hình 3.1 | Người bệnh Nguyễn Thị Thanh T. 19t, U đầu trên xương chày phải, giai đoạn Enneking IIB | 58 |
| Hình 3.2 | Minh họa phân bố các u trên hệ xương | 61 |

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư hiện đang là một vấn đề thời sự, không chỉ ở Việt Nam mà trên toàn thế giới. Theo ghi nhận ung thư toàn cầu, số ca ung thư mới mắc hiện đang tăng nhanh ở cả hai giới. Tần suất mới mắc trung bình ở nữ năm 2018 là 182,6/100 000 dân, cao hơn năm 2012 là hơn 35% (so với 134,9/100 000 dân) và cao hơn gần gấp đôi so với thống kê năm 2000 (101,6/100 000 dân). Nam giới cũng ghi nhận tình trạng tương tự. Số lượng mới mắc thống kê năm 2018 là 218,6/100 000 dân so với năm 2012 là 181,3/100 000 và so với 141,6/100 000 trong năm 2000. Trong số này, các sarcom xương không phải là những ung thư hay gặp, chỉ chiếm 0,2% trong tổng số ung thư^{1,2}. Tuy nhiên, sarcom xương lại là ung thư phổ biến thứ 3 ở tuổi vị thành niên và chiếm khoảng 56% các u xương³. Mặc dù phổ biến hơn ở tuổi vị thành niên nhưng u vẫn có thể xuất hiện ở người trưởng thành. Người ta thấy rằng sarcom xương có hai nhóm tuổi mắc phổ biến nhất là nhóm tuổi từ 15 đến 19 tuổi và từ 70 đến 80 tuổi⁴.

Mặc dù sarcom xương không nằm trong số những ung thư phổ biến trong mô hình bệnh ung thư ở Việt Nam nhưng tỷ lệ mắc đang ngày càng gia tăng theo xu hướng chung. Theo số liệu thống kê tại bệnh viện K, nếu như năm 2014, số ca sarcom xương được phẫu thuật là 40 trường hợp, thì trong năm 2015, con số này là 76. Mặc dù u hay gặp ở lứa tuổi vị thành niên nhưng ở người trưởng thành (lứa tuổi 30 – 40 tuổi) cũng ghi nhận tỷ lệ mắc cao⁵. Điều này khác với ghi nhận trên y văn.

Một vấn đề nữa đáng quan tâm là việc chẩn đoán xác định sarcom xương còn gặp nhiều khó khăn. Nguyên nhân do hình thái tổn thương trên giải phẫu bệnh nhiều khi không điển hình, đặc biệt trên những sinh thiết xương nhỏ. Trong khi đó, hiệu quả của hóa trị tiền phẫu tốt nên người bệnh có xu hướng được hóa trị trước khi phẫu thuật nhằm bảo tồn chi, nên tỉ lệ sinh thiết xương ngày càng tăng. Do đó, việc chẩn đoán chính xácтип mô bệnh học trước điều trị là vô cùng quan trọng.

Trong một số trường hợp, chẩn đoán sarcom xương không chỉ dựa vào kết quả mô bệnh học mà phải kết hợp với lâm sàng (LS) và chẩn đoán hình ảnh (CDHA). Dù vậy, việc phối hợp chẩn đoán giữa các chuyên ngành vẫn chưa được tiến hành đồng bộ. Thêm vào đó, giá trị chẩn đoán của các xét nghiệm bổ trợ như hóa mô miễn dịch, sinh học phân tử cũng rất hạn chế⁶. Vì vậy, chẩn đoán mô bệnh học dựa trên tiêu bản nhuộm H&E vẫn được coi là tiêu chuẩn quan trọng nhất trong chẩn đoán sarcom xương.

Trong những năm qua, các nhà bệnh học đã luôn cập nhật, không ngừng thay đổi phân loại mô bệnh học với mục đích đáp ứng ngày càng cao nhu cầu điều trị. Tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, phân loại sarcom xương theo WHO năm 2013 được cho là mới nhất, đã bắt đầu ứng dụng hóa mô miễn dịch, sinh học phân tử trong chẩn đoán các tít mô bệnh học dù còn rất hạn chế. Chính vì những lý do trên, chúng tôi đã tiến hành đề tài nghiên cứu: **“Nghiên cứu mô bệnh học sarcom xương nguyên phát theo phân loại của tổ chức y tế thế giới (WHO) năm 2013”** với hai mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm mô bệnh học của sarcom xương nguyên phát theo phân loại của WHO năm 2013 và khảo sát mối liên quan với lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh.

2. Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Dịch tễ học của sarcom xương

1.1.1. Trên thế giới:

Các sarcom xương rất hiếm gặp, chỉ chiếm khoảng 0,2% các u ác tính (theo một nghiên cứu rất lớn)⁷. So với các sarcom mô mềm thì ung thư xương chỉ bằng 1/10 về tần suất mới mắc. Tỷ lệ mới mắc trung bình hàng năm ở Bắc Mỹ và châu Âu là 0,8/100 000 dân. Tỷ lệ này cao hơn một chút ở Argentina và Brazil (1,5-2 lần) và Israel (1,4 lần)⁸. Tỷ lệ mới mắc của các loại sarcom xương riêng biệt phụ thuộc vào nhóm tuổi. Mỗi nhóm thường có hai đỉnh về tần suất mắc, lứa tuổi vị thành niên hay gặp nhất. Đỉnh thứ nhất xuất hiện xung quanh tuổi 20, trong khi đỉnh thứ hai gặp ở nhóm trên 60 tuổi. Nguy cơ tiến triển thành ung thư ở hai nhóm tuổi này như nhau nhưng con số mắc tuyệt đối của nhóm 20 tuổi nhiều hơn hẳn so với nhóm trên 60 tuổi⁹. Nam giới thường gặp hơn nữ giới (tỷ lệ 1,3/1)¹⁰. Các u xương hàm nguyên phát thường xuất hiện ở lứa tuổi muộn hơn, 30 – 40 tuổi¹¹.

1.1.2. Tại Việt Nam:

Hiện nay, hiện vẫn chưa có thống kê cụ thể về tần suất mắc bệnh và tử vong của ung thư xương nguyên phát. Nhưng tần suất ngày càng tăng theo xu hướng chung. Tại bệnh viện K hiện nay, mỗi năm có khoảng từ 100 đến 150 trường hợp điều trị ung thư xương nguyên phát trên tổng số 3000 ca ung thư mỗi năm^{5,12}. Theo Lê Chí Dũng¹³, các u xương ác tính hay gặp trong độ tuổi từ 11 đến 30 tuổi, tương ứng với giai đoạn xương tăng trưởng mạnh, nhất là lứa tuổi dậy thì. U thường ở nam hơn ở nữ (55,2% so với 44,8%), nhất là trong độ tuổi từ 11 đến 30 tuổi.

1.2. Đặc điểm mô học của mô xương ^{14,15}

Xương được cấu tạo bởi các tế bào và chất nền ngoại bào chủ yếu là collagen (collagen típ I) được gọi là chất nền dạng xương. Khi chất nền này khoáng hóa do lắng đọng canxi hydroxyapatite, do đó tạo cho xương độ cứng và sức mạnh đáng kể.

1.2.1. Các loại tế bào xương

Các tế bào của xương bao gồm:

- Tạo cốt bào - tổng hợp chất nền dạng xương và làm trung gian cho quá trình khoáng hóa. Chúng phân bố dọc theo chiều dài bề mặt xương.
- Cốt bào – là những tạo cốt bào không hoạt động nằm trong mô xương đã hình thành. Chúng có thể hỗ trợ quá trình nuôi dưỡng xương.
- Hủy cốt bào - các tế bào thực bào có khả năng ăn mòn xương. Chúng cùng với nguyên bào xương tạo ra quá trình luân chuyển và tái tạo xương liên tục.

Tạo cốt bào và cốt bào có nguồn gốc từ một tế bào trung mô nguyên thủy được gọi là tế bào tiền thân. Hủy cốt bào là những tế bào thực bào đa nhân có nguồn gốc từ dòng tế bào bạch cầu mono – đại thực bào.

1.2.2. Cấu tạo mô học của xương

Xương tạo thành bộ xương cứng chắc mà các cơ xương được gắn vào để cho phép cử động. Nó cũng đóng vai trò như một nguồn dự trữ canxi và rất quan trọng trong việc cân bằng canxi nội bào.

Xương nặng và cấu trúc của nó được sắp xếp một cách tối ưu nhằm cung cấp sức mạnh tối đa với trọng lượng nhỏ nhất có thể. Hầu hết các xương đều có lớp vỏ đặc, cứng bên ngoài gọi là vỏ xương. Tủy xương là mô liên kết nằm trong hốc tủy xương của xương xốp và ống tủy của thân xương dài. Tủy xương có bốn loại gồm tủy tạo cốt, tủy tạo huyết, tủy mỡ và tủy xơ.

Nếu tính về cấu tạo xương thì có ba loại xương, đó là xương dài, xương ngắn và xương dẹt:

- Xương dài được cấu tạo bởi xương đặc. Các xương này gồm ba lớp. Lớp ngoài mỏng (hệ thống cơ bản ngoài) là xương cốt mạc. Lớp giữa dày là xương Havers đặc. Lớp trong mỏng (hệ thống cơ bản trong) là xương đặc. Phía ngoài thân xương được bao bọc bởi màng xương, giữa thân xương là một cái ống chứa tủy xương gọi là ống tủy. Đầu xương gồm hai lớp. Lớp ngoài mỏng, được cấu tạo bởi xương cốt mạc, trừ diện khớp. Lớp giữa là xương Havers xốp. Phía ngoài đầu xương được bao bọc bởi màng xương, trừ diện khớp.

- Xương ngắn: Cấu tạo tương tự đầu xương dài.

- Xương dẹt như xương vòm sọ gồm 3 lớp. Lớp ngoài và lớp trong là xương kết mạc, lớp giữa là xương Havers xốp. Mặt ngoài của xương vòm sọ được phủ bởi màng xương, mặt trong được phủ bởi màng liên kết (màng cứng).

1.3. Đặc điểm lâm sàng của sarcom xương

1.3.1. Các biểu hiện lâm sàng

Phần lớn người bệnh có triệu chứng đau cục bộ, thường kéo dài vài tháng. Đau thường xuất hiện sau chấn thương, có thể tăng lên rồi giảm đi theo thời gian. Những triệu chứng toàn thân như sốt, sụt cân và mệt mỏi thường không có. Triệu chứng thực thể quan trọng nhất khi thăm khám là khối u mô mềm. U thường to và đau khi sờ nắn. U có thể xuất hiện ở nhiều vị trí, nhiều xương nhưng thường ở hành xương của các xương dài. Một số xương hay gặp nhất theo thứ tự giảm dần là đầu xa xương đùi, đầu gần xương chày, đầu gần xương quay, phần giữa và đầu gần xương đùi và những xương khác¹⁶.

Tại thời điểm chẩn đoán, 10 đến 20% người bệnh có di căn trên lâm sàng. Biểu hiện lâm sàng phụ thuộc vào vị trí di căn. Những người bệnh này được xếp vào giai đoạn III theo phân loại của hội U Cơ – Xương Quốc Tế. Vị trí di căn xa hay gặp nhất là phổi nhưng di căn tại một vị trí khác của chính xương đó hoặc xương khác cũng hay gặp¹⁷.

Tại phổi, người bệnh có biểu hiện ho, thường ho khan, đôi khi ho ra máu. Với tổn thương di căn xương, người bệnh hay có đau mơ hồ tại xương tổn thương, có khi gây gãy xương bệnh lý. Nhiều trường hợp người bệnh không có biểu hiện gì cho đến khi khám định kỳ phát hiện thấy di căn trên phim chụp XQ phổi hay xạ hình xương.

Với hóa trị liệu hỗ trợ thường quy, ít nh trị liệu hỗ trợ thường quyhan, đôi khi ho ra máu. Với tổn thương di căn xương, người bệnh hay có đau mơ hồ tại xương tổn thương, có khi gây gãy xương bệnh lý. Nhiều trườnghcăn. Tiên lượng đặc biệt xấu trên những người bệnh trưởng thành bị sarcom xương, đặc biệt trên những người bệnh trên 65 tuổi¹⁸.

1.3.2. Các xét nghiệm sinh hóa

Các xét nghiệm thường bình thường, trừ alkaline phosphatase tăng (khoảng 40%)¹⁹, lactate dehydrogenase (LDH) tăng trong khoảng 30%²⁰, và tỷ lệ máu lắng tăng. Những bất thường về xét nghiệm không liên quan với tình trạng bệnh mặc dù mức LDH cao thường liên quan đến tiên lượng bệnh xấu²¹.

ALP là một glycoprotein có nguồn gốc trong xương, gan, thận, hoặc nhau thai. ALP liên quan với mọi hoạt động của xương và rất dễ tăng trong huyết thanh. Sarcom xương đặc trưng bởi hiện tượng tạo xương, hay xương chưa trưởng thành, do đó ALP tăng cao trong những trường hợp này²². Bình thường, ALP nằm trong giới hạn từ 40 đến 129 U/l²³.

Gu và cs²² đã phân tích tổng hợp 11 nghiên cứu với 1336 người bệnh và nhận thấy rằng nồng độ ALP cao hơn thì khả năng sống thêm thấp hơn so với những người bệnh có nồng độ ALP bình thường. Các nghiên cứu các cũng cho kết quả tương tự^{19,24}. Tuy nhiên, Thorpe¹⁹ không thấy mối liên quan như trên khi đánh giá nồng độ phosphatase kiềm sau phẫu thuật và tiên lượng. Stokkel²⁵ lại chỉ thấy mối liên quan giữa tình trạng di căn với tiên lượng sống

chứ không thấy mối liên quan rõ ràng của các thông số sinh hóa (ALP, GGT, ASAT) với tiên lượng do tác giả không thể phân định được giá trị giới hạn để phân biệt người bệnh có nguy cơ thấp hoặc cao.

Lactate dehydrogenase (LDH) tham gia vào quá trình chuyển hóa giữa lactate và pyruvate, cung cấp NAD^+ cho quá trình đường phân giúp cơ hoạt động và là yếu tố cần thiết đối với quá trình oxy hóa axit béo chuỗi dài trong peroxisome tại gan²⁶. LDH phản ánh khối lượng u và đã chứng minh ý nghĩa tiên lượng trong một số khối u, bao gồm cả ung thư tuyến tụy, ung thư phổi, ung thư trực tràng, ung thư tuyến tiền liệt, các bệnh máu ác tính cũng như các u xương ác tính khác như sarcom Ewing²⁷.

Chen và cs²⁸ nghiên cứu tổng hợp 10 công trình từ năm 1997 đến 2013 với tổng số 943 người bệnh sarcom xương nguyên phát. Phân tích về độ nhạy cho thấy nhìn chung khả năng sống còn toàn bộ của những người bệnh LDH bình thường cao hơn 1,92 lần so với người bệnh có LDH cao (95%CI 1,53-2,40). Giá trị bình thường của LDH được hiệu chuẩn là từ 110 đến 480 U/l²⁹. Nhìn chung, tỉ lệ biến cố khá đồng nhất giữa các nghiên cứu, chỉ trừ một nghiên cứu không thấy LDH biến đổi đáng kể giữa các nhóm.

Như vậy, qua các nghiên cứu trên ta có thể thấy rằng LDH và ALP huyết thanh trước khi điều trị sẽ giúp tiên lượng người bệnh u xương. Việc làm cần thiết là phải theo dõi sát và thường xuyên đánh giá đối với nhóm không đáp ứng điều trị sớm.

1.3.3. Đánh giá giai đoạn trong sarcom xương

Enneking và cộng sự³⁰ đã mô tả một hệ thống phân loại u cơ xương từ những năm 1980 và được hội u cơ xương (The Musculoskeletal Tumor Society - MSTS) sử dụng. Cho đến nay, phân loại này được chấp nhận rộng rãi và được phần lớn các nhà phẫu thuật cơ xương sử dụng do nó giúp ích trong việc quyết định phương pháp phẫu thuật. Hệ thống này không thay đổi

kể từ lần đầu nó được giới thiệu. Phân loại giai đoạn u dựa vào độ ác tính của u (I: độ thấp; II: độ cao), phạm vi của u (A: u khu trú trong xương; B: u lan tràn ra ngoài xương) và di căn xa (III). Hệ thống phân độ được mô tả trong bảng 1.1.

Bảng 1.1: Phân loại giai đoạn các sarcom xương theo phân loại của Enneking và cs.³⁰

| Giai đoạn | Độ mô học | Vị trí | Di căn |
|------------------|------------------|---------------|---------------|
| IA | Thấp | Trong xương | Không |
| IB | Thấp | Ngoài xương | Không |
| IIA | Cao | Trong xương | Không |
| IIB | Cao | Ngoài xương | Không |
| III | Bất kỳ | Bất kỳ | Vùng hoặc xa |

Hầu hết các sarcom xương thông thường độ cao khi chẩn đoán thuộc giai đoạn IIB (u chưa di căn nhưng đã tổn thương mô mềm)³¹. Bệnh nhân có giai đoạn u IA có tiên lượng sống sau 5 năm đạt gần 100%³². Những bệnh nhân ở giai đoạn IIB có tiên lượng xấu hơn với tỉ lệ sống sau 5 năm khoảng 40-47%. Những bệnh nhân khi chẩn đoán ở giai đoạn III gần như không sống được sau 5 năm, nhưng tỉ lệ này thay đổi đáng kể trong những năm gần đây do tác dụng của hóa chất. Nếu tại thời điểm chẩn đoán chỉ có di căn phổi thì tiên lượng sống sau năm của bệnh nhân khoảng 68%³².

Hệ thống phân loại TNM được mô tả bởi Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ (American Joint Committee on Cancer - AJCC) và Liên hiệp phòng chống Ung thư Quốc tế (Union for International Cancer Control - UICC). Hệ thống này hiện có phiên bản thứ 8 và dựa vào những yếu tố tiên lượng³³. 8 cm là điểm cắt để phân biệt T1 và T2. U phân thành T3 khi có tổn thương nhảy cóc. Hầu hết các u xương đều có di căn nguyên phát tại phổi và được xếp thành M1a (giai đoạn IVA). Các di căn tới xương hoặc vị trí khác (M1b) có tiên

lượng xấu hơn (giai đoạn IVB). U di căn tới hạch vùng, ít gặp, cũng được xếp giai đoạn IVB. Những u xương ở vùng trục có tiên lượng xấu hơn u ở các chi. Do đó, phân loại AJCC lần thứ 8 có nhóm phân loại T riêng giành cho cột sống và xương chậu.

Tại cột sống, phân loại T dựa vào 5 thành tố. Theo đó, u T1 khu trú tại một đốt sống hay hai đốt sống liền nhau. U T2 khu trú trong ba đoạn đốt sống liền nhau; Các u T3 tổn thương bốn hoặc nhiều hơn bốn đốt sống liền nhau hoặc tổn thương thêm đốt sống bất kỳ không liên quan. Các u T4 xâm nhập ống sống hoặc các mạch máu lớn. Nhóm T4 được phân thành nhóm nhỏ là T4a chỉ xâm nhập vào ống sống, nhóm T4b có bằng chứng xâm nhập mạch máu lớn trên đại thể hoặc có huyết khối u tại đó.

Tuy nhiên, trong phân loại T giành cho xương chậu, điểm cắt là 8 cm và phân loại tính chất u xâm nhập dựa vào 4 thành tố. Theo đó, các u T1 chỉ khu trú tại một đoạn xương chậu và không có bằng chứng xâm nhập ngoài xương. Các u T1a có kích thước lớn nhất ≤ 8 cm, u T1b kích thước lớn nhất > 8 cm. Các u T2 khu trú tại một đoạn xương chậu và có xâm nhập ra ngoài hoặc u khu trú tại hai đoạn của xương chậu nhưng chưa mở rộng ra bên ngoài. U T2a ≤ 8 cm, U T2b > 8 cm. Các u T3 tổn thương 2 phần của xương chậu và có xâm nhập ra ngoài xương. 8 cm cũng là mốc để phân T3a và T3b. Các u T4 tổn thương ba phần của xương chậu hoặc vượt qua khớp cùng – chậu. Cột sống và xương chậu không có phân giai đoạn rõ ràng.

Như vậy, so với phân loại của AJCC, phân loại Enneking vẫn còn một số nhược điểm. Thứ nhất, theo phân loại Enneking thì hầu hết các u đều ở giai đoạn IIB. Điều này làm hạn chế tính phân lập giữa các bệnh nhân. Điểm thứ hai là về kích thước u nguyên phát. Đây là một yếu tố quan trọng trong tiên lượng u nhưng phân loại Enneking không đề cập đến. Thêm vào đó, phân loại

Enneking phân loại riêng các u tại cột sống và vùng chậu. Tuy nhiên, phân loại Enneking lại rất đơn giản giúp các bác sĩ dễ nhớ, dễ phân biệt và đặc biệt là hữu ích trong điều trị nên phân loại này vẫn phổ biến hơn và được chứng minh là hiệu quả hơn so với phân loại TNM.

1.4. Đặc điểm về chẩn đoán hình ảnh của sarcom xương

Chụp phim XQ vẫn là bước đầu tiên trong chẩn đoán hình ảnh ung thư xương. Với những trường hợp khó chẩn đoán, CT là sự lựa chọn thứ hai. MRI là phương tiện chẩn đoán hình ảnh đóng vai trò chủ yếu trong đánh giá giai đoạn, đánh giá điều trị và phát hiện tái phát. PET hiện vẫn chưa nghiên cứu nhiều. Những chỉ số quan trọng khi đánh giá u xương dưới chẩn đoán hình ảnh, bao gồm vị trí u, kích thước, ranh giới u, loại nền u và phản ứng quanh xương⁶.

1.4.1. Các sarcom xương nội tủy nguyên phát

Phần lớn sarcom xương nguyên phát xuất phát từ ống nội tủy. U được định nghĩa là có nguồn gốc từ tủy xương và thường chiếm hết bề dày của xương. U chia thành nhiều loại, chủ yếu dựa vào hình thái mô bệnh học.

1.4.1.1. Sarcom xương nội tủy độ cao (sarcom xương thông thường độ cao)

Sarcom xương nội tủy độ cao (sarcom xương thông thường) hay gặp nhất trong các sarcom xương với tỷ lệ khoảng 75%^{6,34,35}. Hầu hết số ca gặp trên các người bệnh ở lứa tuổi từ 10 đến 30 tuổi với 75% người bệnh gặp ở 15 – 25 tuổi^{6,34,35}.

Phần lớn sarcom xương thông thường phát triển tại các xương dài (70% – 80% số ca), đặc biệt là vị trí “gần gối, xa khuỷu”^{6,13}. Ngoài ra, u cũng được phát hiện ở các xương nhỏ và xương dẹt như xương mác, xương đòn, xương mặt, xương chậu... Phần lớn u (90% - 95%) xuất hiện ở hành xương^{6,13,34}. Tổn thương nguyên phát ở thân xương gặp trong 2% - 11% số ca và những người bệnh này thường giai đoạn biểu hiện triệu chứng trước chẩn đoán dài hơn so

với những u xuất phát ở hành xương³⁶. Mặc dù sarcom xương thường xuất phát ở hành xương và xâm lấn đến đầu xương nhưng người ta vẫn phát hiện một số ít trường hợp u tiến triển từ đầu xương (<1%)³⁵.

Về CDHA, phần lớn tổn thương (90%) có hình ảnh đám mờ dạng đám mây, lông tơ trong tổn thương, đặc trưng của sự hình thành ma trận dạng xương^{6,13,34,35}. Một số trường hợp có hình ảnh tạo xương hoặc hủy xương hoàn toàn (típ nguyên bào xơ) nhưng thường gặp nhất vẫn là các tổn thương hỗn hợp các vùng đặc xương và tiêu xương. Sarcom xương thông thường độ cao có xu hướng phá vỡ mà không làm phòng vỏ xương, đặc tính phản ánh tính chất xâm lấn dữ dội của u. Đặc tính này liên quan với các hình ảnh phản ứng màng xương mạnh (góc Codman, chia lớp, đám cỏ cháy hay tia nắng, đầu đinh). Khối mô mềm xuất hiện trong 80% - 90% trường hợp^{6,13,34,35}.

Hầu hết các sarcom xương có thể chẩn đoán bằng X - quang thường quy mà không gặp khó khăn gì và cũng không nhất thiết phải dùng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh khác. Tuy nhiên, một số trường hợp có hình ảnh X - quang không điển hình, nếu không kết hợp với các phương tiện khác thì có thể khó chẩn đoán hoặc nhầm với một tổn thương lành tính khác³⁷. Những trường hợp hay gây nhầm lẫn là những u tại những vị trí giải phẫu phức tạp như xương chậu hoặc những tổn thương nhỏ (thường <5 cm và sát với màng trong xương). Trong những trường hợp này, các phương pháp cho hình ảnh mặt cắt ngang u có thể không giúp khẳng định tổn thương nhưng có thể làm nổi bật ma trận xương mà X - quang thường quy không nhìn thấy rõ. Quan trọng hơn nữa là các phương pháp chẩn đoán hình ảnh này rất cần thiết để đánh giá giai đoạn và định hướng trước phẫu thuật.

Tính chất xâm lấn mạnh, bao gồm xâm lấn trong xương và lan ra mô mềm của sarcom xương nội tủy độ cao được quan sát thấy rất rõ trên hình ảnh CT-scanner³⁸. Trong xương, phần không khoáng hóa của u có tỉ trọng giảm

giống của mô mềm và thay thế tỉ trọng thấp của tủy mỡ. Thành phần nguyên bào sụn cũng giảm tỉ trọng trên phim CT - scanner nhưng cao hơn tỉ trọng dịch. Các vùng chảy máu hoặc hoại tử cũng thường giảm tỉ trọng. Chất nền dạng xương trong xương hay mô mềm đều thấy rõ do có tỉ trọng cao. Tác dụng chính của CT-scanner là khả năng hiển thị những vùng tạo xương nhỏ trên những tổn thương tiêu xương chiếm chủ đạo mà MRI không thể phát hiện được^{38,39}.

MRI hiện là lựa chọn để đánh giá trước phẫu thuật và đánh giá giai đoạn của sarcom xương do độ phân giải đối lập vượt trội và khả năng thể hiện được nhiều mặt cắt^{39,40}.

Trên hình ảnh MRI, sarcom xương có cường độ tín hiệu trung gian trên T1 và tăng cường độ tín hiệu trên T2 thay thế tín hiệu mỡ bình thường của tủy xương. Những vùng ma trận xương giảm tín hiệu trên cả T1 và T2. Các ổ chảy máu tăng tín hiệu trên tất cả các xung điện từ. Những ổ hoại tử giảm tín hiệu trên T1 và tăng tín hiệu trên T2. Hai thành phần này thường thấy trong cả thành phần trong xương và khối mô mềm.

Giống như tất cả các ung thư cơ – xương khác, đánh giá chính xác diện xâm lấn trong, ngoài xương vô cùng cần thiết giúp định hướng phẫu thuật. MRI cung cấp hình ảnh nhiều diện cắt giúp nhận biết được nhiều thông tin sống còn: (a) các mốc giải phẫu nhằm đánh giá mức độ xâm lấn tủy xương, tổn thương mô mềm và mối liên quan với các cấu trúc giải phẫu xung quanh; (b) Sự xâm nhập đầu xương; (c) tổn thương khớp hoặc các cấu trúc mạch thần kinh; (d) nhận diện các vùng u sống và chất nền dạng xương nhằm định hướng để sinh thiết chính xác^{39,40}.

1.4.1.2. Sarcom xương giãn mạch

Sarcom xương giãn mạch là một phân típ ít gặp, chiếm khoảng 4,5% - 11% các sarcom xương^{6,13,34,35}. Sarcom xương giãn mạch được Paget mô tả

lần đầu tiên năm 1854⁴¹ như một ung thư của tủy xương có rất nhiều mạch và nang chứa đầy máu. Ewing⁴² lần đầu tiên xếp sarcom xương giãn mạch thành một típ mô học riêng biệt, đặc trưng bởi sarcom tại xương ác tính với nhiều xoang mạch chứa đầy máu.

Sarcom xương giãn mạch có hình ảnh hay gặp nhất là phá hủy xương dạng bản đồ với vùng chuyển tiếp rộng. Nhiều trường hợp xâm nhập mạch có hình ảnh mối gặm⁴³. Một số ít trường hợp có hình ảnh nang xương phình mạch nội tủy (19%). Các u ở hành xương thường xâm nhập vào đầu xương (87%)⁴³. Những triệu chứng hay gặp khác gồm phản ứng vỏ xương, phá hủy vỏ xương, khối mô mềm và gãy xương bệnh lý.

Bản chất dạng nang được phản ánh bằng hình ảnh trên CDHA. Trên hình ảnh CT-scanner, tỉ trọng vùng trung tâm giảm thấp hơn so với tỉ trọng của cơ. Vùng này tăng tín hiệu rất cao trên T2 của phim MRI trên tất cả các chuỗi xung. Mức dịch – dịch thấy được cả trên hình ảnh CT và MRI nhưng rõ hơn trên phim MRI (90% số ca)⁴³.

1.4.1.3. Sarcom xương tế bào nhỏ

Sarcom xương tế bào nhỏ là một típ nổi bật của sarcom xương thông thường, cấu tạo bởi các tế bào u xanh, tròn, nhỏ. U chiếm khoảng 1% - 4% các sarcom xương^{6,34,35}. Nam và nữ có tỉ lệ mắc tương đương nhau. Vị trí u và độ tuổi xuất hiện u tương tự các sarcom xương thông thường độ cao khác, và đầu xa xương đùi là vị trí hay gặp nhất. Tổn thương chủ yếu ở hành xương và thường xâm lấn đầu xương. 15% số ca tổn thương thân xương^{6,44}.

Về mặt CDHA, sarcom xương tế bào nhỏ đặc trưng bởi hình ảnh tổn thương hủy xương dạng mối gặm ở tủy xương, phá vỡ vỏ kèm theo phản ứng màng xương mạnh và khối ở mô mềm quanh u. Mô nền dạng xương, dù rất kín đáo, luôn hiện diện và phát hiện tốt nhất bằng CT-scanner^{6,44}. Đôi khi, tổn thương chỉ có hủy xương, hoàn toàn không thấy bằng chứng của mô nền dạng xương trên CDHA.

1.4.1.4. Sarcom xương nội tủy độ thấp

Sarcom xương nội tủy độ thấp là một tít hiếm gặp, chiếm khoảng 4% - 5% các sarcom xương. U được xem như sarcom xương biệt hóa cao hay sarcom xương xơ hóa^{6,13,34,35}. U thường xuất hiện ở thập kỷ thứ 3 (muộn hơn một thập kỷ so với sarcom xương thông thường độ cao) nhưng có thể gặp ở mọi lứa tuổi. Sarcom xương nội tủy độ thấp xuất hiện ở hai giới với tỉ lệ tương đương nhau. Vị trí của u tương tự như sarcom xương thông thường độ cao^{6,45}.

Trên các phương tiện CDHA, tổn thương có ranh giới rõ với diềm xơ mảnh, hình ảnh tạo bè ở phía trong rõ; xơ hóa lan tỏa; đôi khi u cũng có thể gây phồng vỏ xương⁴⁶. Tuy nhiên, sarcom xương nội tủy độ thấp có những bằng chứng xâm lấn mạnh hơn các u lành tính dù rất kín đáo. Những hình ảnh đó có thể là đặc xương kèm với hủy xương, ranh giới u không rõ khu trú, phá vỡ vỏ xương, khối mô mềm hoặc thậm chí có phản ứng màng xương⁴⁶.

1.4.1.5. Sarcom xương của xương hàm mặt

Các sarcom xương hàm mặt chiếm từ 6% - 9% các loại sarcom xương^{6,34,35}. Sarcom xương hàm mặt được coi là một tít riêng biệt do nó có xu hướng tổn thương ở lứa tuổi lớn hơn (trung bình 34 – 36 tuổi). Những vị trí hay gặp là ổ cối, phần răng xương hàm trên và thân xương hàm dưới. Về mặt mô bệnh học, tổn thương chủ yếu là tít nguyên bào sụn^{6,35}.

Hình ảnh u trên CDHA giống với sarcom xương thông thường độ cao với mô nền dạng xương (60 – 80% số ca), phản ứng màng xương mạnh và khối mô mềm (100%). Mờ các xoang xương hàm trên rất hay gặp trong các sarcom xương hàm trên. CT – scanner là phương pháp tốt nhất để phát hiện mô nền dạng xương ở những vị trí phức tạp này. MRI được sử dụng để định ranh giới các tổn thương trong xương và mô mềm^{6,47}.

1.4.2. Các sarcom xương bề mặt

Sarcom xương bề mặt chiếm khoảng 4 – 10% các sarcom xương^{6,34,35}. Nó bao gồm các sarcom xương trong vỏ, sarcom xương vỏ ngoài, sarcom xương cận vỏ và sarcom xương bề mặt độ cao. Các u này khác nhau về đặc điểm chẩn đoán hình ảnh, mô bệnh học, điều trị, cũng như tiên lượng bệnh.

1.4.2.1. Sarcom xương trong vỏ

Sarcom xương trong vỏ là típ sarcom xương hiếm gặp nhất. Như tên gọi, u xuất phát ở mặt trong vỏ xương. Mô bệnh học là biến thể xơ hóa của sarcom xương. U có thể có những ổ nhỏ sarcom sụn hoặc sarcom xơ.

Về mặt CDHA, tổn thương điển hình là hình ảnh hủy xương dạng bản đồ kèm theo những ổ dạng xương nhỏ, ở trong vỏ xương. U thường ở xương đùi hoặc xương chày, thường dưới 4 cm. Ranh giới u khá rõ với vỏ xương xung quanh dày hơn. Ít khi thấy u xâm nhập tủy^{48,49}.

1.4.2.2. Sarcom xương típ vỏ ngoài

Sarcom xương típ vỏ ngoài chiếm khoảng 65% các sarcom xương vỏ xương và được cho là xuất phát từ lớp ngoài của màng xương^{6,34}. U thường xuất hiện trên những người bệnh ở thập kỷ thứ 3 hoặc thứ 4, nữ có tỉ lệ cao hơn. U thường ở vùng hành xương của xương dài (80% - 90%), hay gặp nhất là đầu xa xương đùi (50% - 65%). Những vị trí hay gặp khác là đầu gần xương cánh tay, xương chày và xương mác.

Hình ảnh X - quang đặc trưng của u là khối u xương lớn cận vỏ (trung tâm đậm đặc hơn), chia thùy (giống súp lơ). Ban đầu, u chỉ là một thân nhỏ gắn với vỏ xương tạo thành một mặt phẳng chia cắt giữa khối u với phần còn lại của xương. U thấu quang một phần. Khi u lớn dần lên, chỗ chia cắt mất dần đi. Hình ảnh CT – scanner và MRI bộc lộ khối mô mềm và tổn thương tủy xương (nếu có). Vùng sinh xương có tỉ trọng cao trên CT – scanner và tập

trung tín hiệu thấp trên tất cả các chuỗi xung MRI. Thêm vào đó, Jeninek và cs⁵⁰ khi nghiên cứu 60 người bệnh sarcom xương tủy vỏ ngoài đã nhận thấy rằng những ổ khoáng hóa trong khối mô mềm phát hiện bằng CT – scanner và MRI lớn hơn 1cm³ tương ứng với tổn thương độ cao.

Sarcom xương tủy vỏ ngoài có thể nhầm lẫn với viêm cơ sinh xương cả về mặt CDHA và giải phẫu bệnh (GPB). Tuy nhiên, đối lập với sarcom xương tủy vỏ ngoài, viêm cơ sinh xương đậm đặc hơn phía ngoại vi và không dính với vỏ xương⁵¹.

1.4.2.3. Sarcom xương quanh vỏ

Sarcom xương quanh xương chiếm khoảng 25% các sarcom xương tủy vỏ xương và được Unni mô tả lần đầu tiên vào 1976⁵². Tuổi hay gặp giống như sarcom xương thông thường độ cao. Tuy nhiên, u có xu hướng phát triển ở vùng thân xương hoặc hành – thân xương. Vị trí hay gặp nhất là xương đùi và xương chày (85% - 95%), tiếp theo là xương gót và xương cánh tay (5% - 10%)^{34,52}.

Về mặt CDHA, sarcom xương quanh vỏ có hình ảnh đặc trưng và khác với các tủy mô học khác. Trên X - quang thường quy, thân xương dày lên giống vỏ sò. Phản ứng màng xương vuông góc với tổn thương và u tạo khối mô mềm có đáy rộng. Phần đặc (vỏ xương dày lên) hoặc phản ứng màng xương mạnh (góc Codman) có thể nhìn thấy rất rõ ở phần trên và dưới của u.

Hình ảnh CT – scanner và MRI tương tự như X - quang thường quy. Những vùng nguyên bào sụn tương ứng với những vùng có tỉ trọng tương đối thấp trên CT – scanner, với MRI là các tín hiệu thấp trên T1 và rất cao trên T2⁵³. Theo Murphey⁵³, u thường chiếm 50% chu vi của xương. Phản ứng màng xương vuông góc là những tia có cường độ tín hiệu thấp trên tất cả các chuỗi xung MRI. Xâm lấn tủy xương rất hiếm gặp. Nếu có cần phải phân biệt với tủy phản ứng (gặp trong 50% trường hợp). Đó là những ổ nhỏ thay thế tủy xương (cường độ tín hiệu thấp trên T1 và cao trên T2 hoặc nghịch đảo trên các hình ảnh khôi phục), ở sát nhưng không liên tiếp với khối trên bề mặt.

1.4.2.4. Sarcom xương bề mặt độ cao

Sarcom xương bề mặt độ cao hiếm gặp, chỉ chiếm khoảng 10% các sarcom xương vỏ xương^{6,54}. Các tổn thương ở thân xương nhiều hơn và hay gặp ở xương đùi, xương cánh tay và xương mác. Về mặt bệnh học và tiên lượng, sarcom xương bề mặt độ cao giống như các sarcom xương thông thường độ cao khác⁶.

Về mặt CDHA, u có hình ảnh giống sarcom xương quanh vỏ⁵⁴. Tuy nhiên, sarcom xương bề mặt độ cao thường chiếm trọn chu vi xương và thường xâm nhập tủy xương⁵³.

1.5. Đặc điểm mô bệnh học của sarcom xương

1.5.1. Phân loại mô bệnh học các sarcom xương theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2013⁶

Bảng 1.2: Các sarcom xương theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2013

| | |
|---------------------------------|--------|
| Sarcom xương thông thường (NOS) | 9180/3 |
| Sarcom xương nguyên bào sụn | 9187/3 |
| Sarcom xương nguyên bào xơ | |
| Sarcom xương nguyên bào xương | 9180/3 |
| Sarcom xương thể giãn mạch | 9183/3 |
| Sarcom xương tế bào nhỏ | 9185/3 |
| Sarcom xương thứ phát | |
| Sarcom xương trung tâm độ thấp | 9191/3 |
| Sarcom xương típ vỏ ngoài | 9192/3 |
| Sarcom xương típ vỏ trong | 9193/3 |
| Sarcom xương bề mặt độ cao | 9194/3 |

Theo phân loại mới của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) (Bảng 1.2), các sarcom xương nguyên phát bao gồm các típ như sarcom xương típ vỏ ngoài, sarcom xương típ vỏ xương, sarcom xương típ trung tâm độ thấp, sarcom xương típ thông thường độ cao, sarcom xương típ giãn mạch, sarcom xương típ tế bào nhỏ, sarcom xương típ bề mặt độ cao. Các típ này khác nhau bởi hình thái mô bệnh học, một số đặc điểm về hóa mô miễn dịch và đặc biệt là di truyền. Ngoài ra, triệu chứng lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh của có một vài điểm khác ở những típ cụ thể.

1.5.2 Đặc điểm mô bệnh học của sarcom xương thông thường

1.5.2.1 Đặc điểm vi thể của sarcom xương thông thường

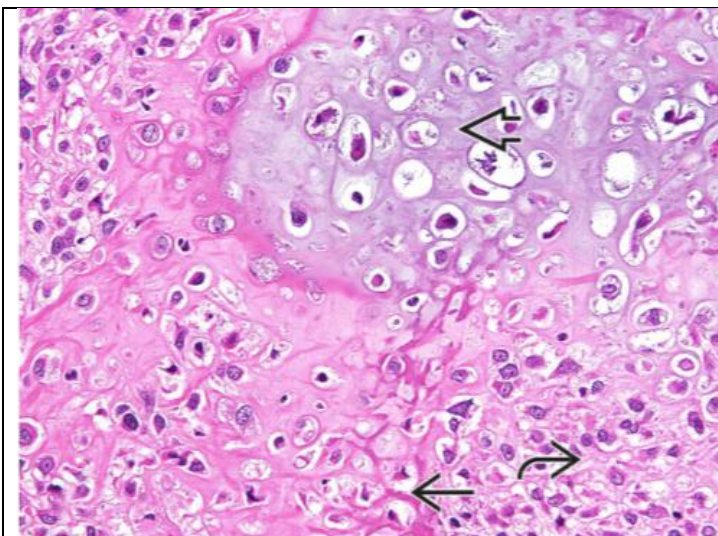
Sarcom xương thông thường có nhiều hình thái khác nhau. U xâm nhập, thay thế tủy xương, vùng xung quanh, bào mòn các bề xương trước, lấp đầy và làm nở rộng hệ thống Havers. Các tế bào u bất thực sản rõ, đa hình thái, có thể có nhiều dạng khác nhau như dạng biểu mô, dạng tương bào, tế bào tròn, nhỏ. Hầu hết các tế bào u có bào tương ưa a-xít nhưng cũng có những tế bào có bào tương sáng. Những tế bào u có xu hướng nhỏ và trông giống bình thường hơn khi có mô đệm xung quanh. Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định sarcom xương là sự hiện diện của vùng xương tân sản. Người ta không giới hạn diện tích tối thiểu để chẩn đoán xác định nhưng chúng liên quan mật thiết với các tế bào u. Hai thành phần này có thể phối hợp tạo thành hình ảnh các bề xương nguyên thủy, rối loạn cấu trúc tạo thành hình thái các sợi nhỏ hay những vòng thô sơ. Đôi khi chúng phối hợp thành những mảng lớn, rộng và liên kết với nhau thành các bề xương tiếp nối nhau. Thành phần xương ưa a-xít khi không khoáng hóa, nhưng nếu khoáng hóa sẽ có màu ưa bazo hoặc màu tím. Đôi khi các tế bào u đứng rải rác trong lớp men.

Sarcom xương thông thường được chia thành các dưới típ với những hình thái đặc trưng. Tuy nhiên theo hiểu biết hiện tại thì các dưới típ này

không có mối liên quan gì với tiên lượng và điều trị. Sarcom xương tủy thông thường thường có thành phần nguyên bào xơ và/hoặc sụn tân sản. Người ta dựa vào sự nổi trội của tùy từng thành phần mà chia ra thành dưới tủy nguyên bào xương (76-80%) (bao gồm thể xơ cứng), nguyên bào sụn (10-13%) và nguyên bào xơ (10%). Những biến thể khác ít gặp hơn bao gồm biến thể giàu tế bào khổng lồ, biến thể giống u nguyên bào xương, dạng biểu mô, dưới tủy tế bào sáng và loại giống u nguyên bào sụn.

Trong sarcom xương nguyên bào xương, thành phần chính là xương u. Thành phần xương này có thể có dạng đặc, bè giống như rải đăng ten, mảnh. Khi thành phần xương đặc chiếm tỉ lệ lớn thì người ta xếp vào thể xơ cứng.

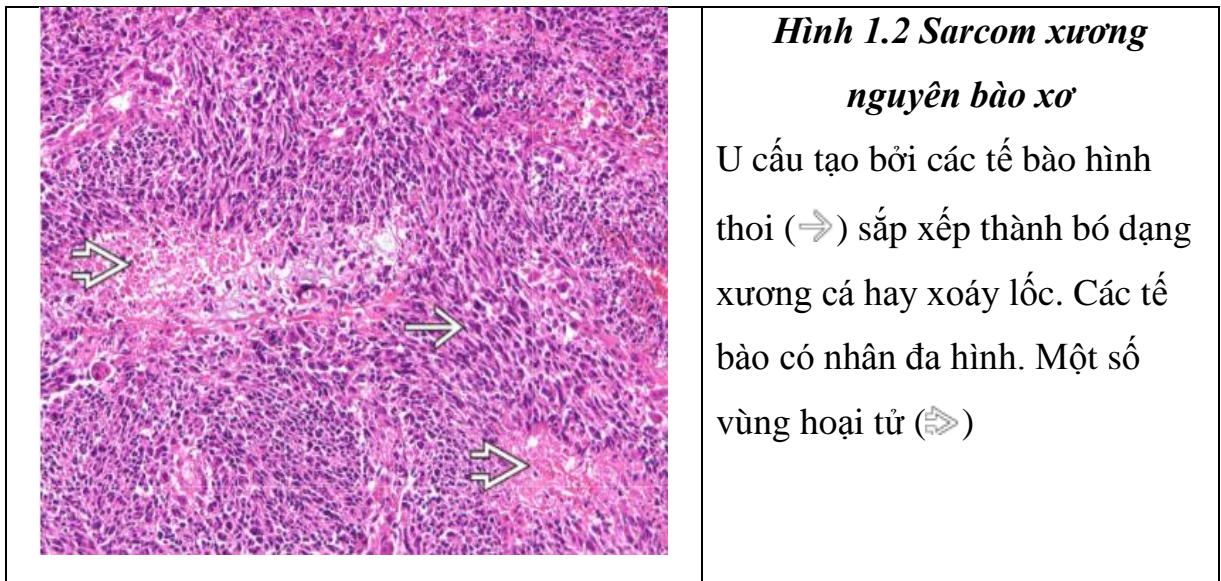
Trong sarcom xương nguyên bào sụn, sụn tân sản thường hyalin và có độ cao nhưng cũng có thể có dạng nhày, đặc biệt ở những u tại vị trí xương hàm. Các tế bào u có dạng sụn, không điển hình và nằm trong các khoảng sáng, trong chất nền hyalin. Với chất nền dạng nhày thì các tế bào u có độ mô học thấp hơn, chúng có thể đứng thành dây hoặc đơn lẻ. Thành phần sụn có thể chiếm phần lớn hoặc rải rác trong u, xen kẽ với những vùng xương u. Do đó, trong những hoàn cảnh nhất định, sinh thiết kim chỉ có thành phần sarcom sụn độ cao gợi ý nhiều đến sarcom xương nguyên bào sụn, chứ không phải là sarcom sụn.



Hình 1.1 Sarcom xương nguyên bào sụn và nguyên bào xương hỗn hợp

Vùng u nguyên bào sụn (↔)
 Vùng u nguyên bào xương (→)
 Vùng không có chất nền có nhiều tế bào không điển hình và đa dạng kích thước (↷)

Trong sarcom xương nguyên bào xơ, các tế bào u thường có hình thoi, đôi khi dạng biểu mô và không phải lúc nào tế bào cũng bắt thường rõ. Các tế bào u thường đi kèm với collagen ngoại bào; khi thành phần collagen nhiều thì chúng có thể có dạng xoáy. Trong phân loại của WHO từ lần thứ 3 trở về trước, thể này gọi là biến thể giống u mô bào xơ ác tính. Các tế bào có bào tương dạng sợi, ưa a - xít về bản chất là các nguyên bào xơ - cơ.



Khi u có các tế bào giống hủy cốt bào, lành tính được gọi là dưới típ giàu tế bào khổng lồ. Ngoài ra, khi u có nhiều các tế bào đa diện, bào tương rộng thì xếp vào dưới típ dạng biểu mô. Trong biến thể giống u nguyên bào xương, các tế bào u đứng viền quanh đám xương u giống hình thái của u nguyên bào xương.

Sarcom xương có những điểm khác biệt như u phát triển với hình thái gặm nhấm, các tế bào u đứng viền quanh đám xương u tạo hình ảnh giống với u nguyên bào xương. U có đặc điểm khác với u nguyên bào xương, đó là: u tiến triển theo kiểu gặm nhấm, các tế bào không điển hình rõ, có các đám tế bào u giữa các bè xương. Biến thể giống u nguyên bào sụn có các đám dạng sụn lành tính nhưng u có tính chất xâm nhập và các tế bào trông bất thường hơn so với u nguyên bào sụn.

Dù là sarcom xương nguyên phát hay thứ phát thì u không có dấu ấn nào đặc hiệu để chẩn đoán, dù có thể dương tính với nhiều dấu ấn. U thường dương tính với các kháng thể như: osteocalcin, osteonectin, S100, actin, SMA, NSE và CD99. Ngoài ra, u còn có thể dương tính với CK và EMA, đây là những cái bẫy trong chẩn đoán. Có một điều lưu ý rằng các sarcom xương âm tính với các dấu ấn yếu tố VIII, CD31 và CD45.

1.5.2.2 Tiên lượng trong sarcom xương thông thường

Xâm nhập phá hủy tại chỗ và reo rắc nhanh theo đường máu là những đặc điểm lâm sàng đặc trưng của sarcom xương tít thông thường. Hai vị trí hay gặp nhất là di căn xương và phổi. Ở thời đại trước hóa trị, 80% người bệnh chỉ phẫu thuật đơn thuần bị tử vong so với hiện nay, 70% người bệnh có thời gian sống thêm dài⁴. Tuy nhiên, những người bệnh di căn và tái phát thì tỉ lệ sống thêm chỉ dưới 20%^{55,56}.

Tiên lượng của sarcom xương ảnh hưởng bởi tuổi người bệnh, giới, kích thước/thể tích u, vị trí, tình trạng diện phẫu thuật và giai đoạn u^{4,21}. Những yếu tố tiên lượng tốt bao gồm u khu trú tại đầu xa chi, 90% u hoại tử sau hóa trị và u được lấy bỏ hoàn toàn. Những người bệnh này có tỉ lệ sống thêm sau 5 năm chiếm đến > 80%^{21,55}. Những yếu tố tiên lượng kém bao gồm u ở đầu gần của chi hay ở vùng trục, u kích thước/thể tích lớn, phát hiện di căn tại thời điểm chẩn đoán và đáp ứng với hóa trị tiên phẫu kém. U tại vùng chậu, cột sống và xương vai có tiên lượng rất tồi. Đáp ứng mô học với hóa trị tiên phẫu không liên quan đến tiên lượng bệnh.

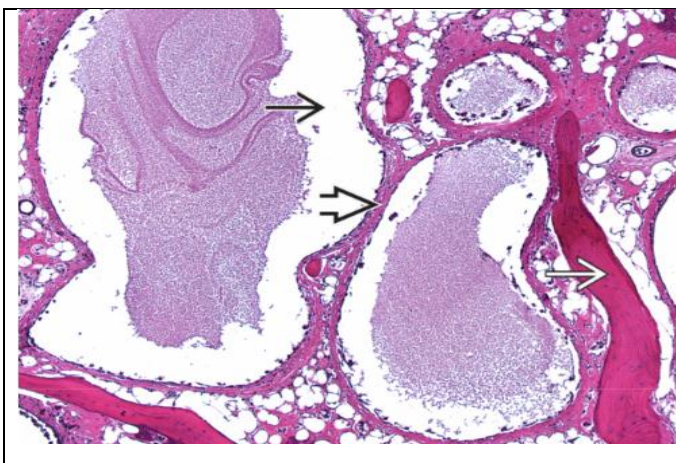
1.5.3 Đặc điểm mô bệnh học của các sarcom xương độ cao ít gặp khác

1.5.3.1 Sarcom xương giãn mạch

Trên hình ảnh vi thể thấy các nang rỗng hoặc chứa máu trông rất giống nang xương hình mạch^{6,42}. Tuy nhiên, trên các vách nang dày mỏng khác nhau là những tế bào có hình thái đa dạng và nhân tăng sắc rõ. Trong một số trường hợp có thể thấy một số tế bào ác tính trôi nổi trong vùng chảy máu. Nhân chia không điển hình nhiều. Vùng tạo xương khu trú thành ổ hoặc dính

chùm với nhau, nhưng cũng có thể không thấy trên các mảnh sinh thiết nhỏ. Vách nang cũng có các tế bào khổng lồ tủy cốt bào và rìa tổn thương thấy hình ảnh u gặm nhấm vào các bề xương lành. Các nghiên cứu về di truyền của sarcom xương giãn mạch rất hạn chế và không đặc hiệu.

Thời gian sống thêm toàn bộ của người bệnh sarcom xương tủy giãn mạch giống các dưới tủy khác. Sarcom xương tủy giãn mạch rất nhạy cảm với hóa trị hiện đại⁵⁷.



Hình 1.3 Sarcom xương giãn mạch

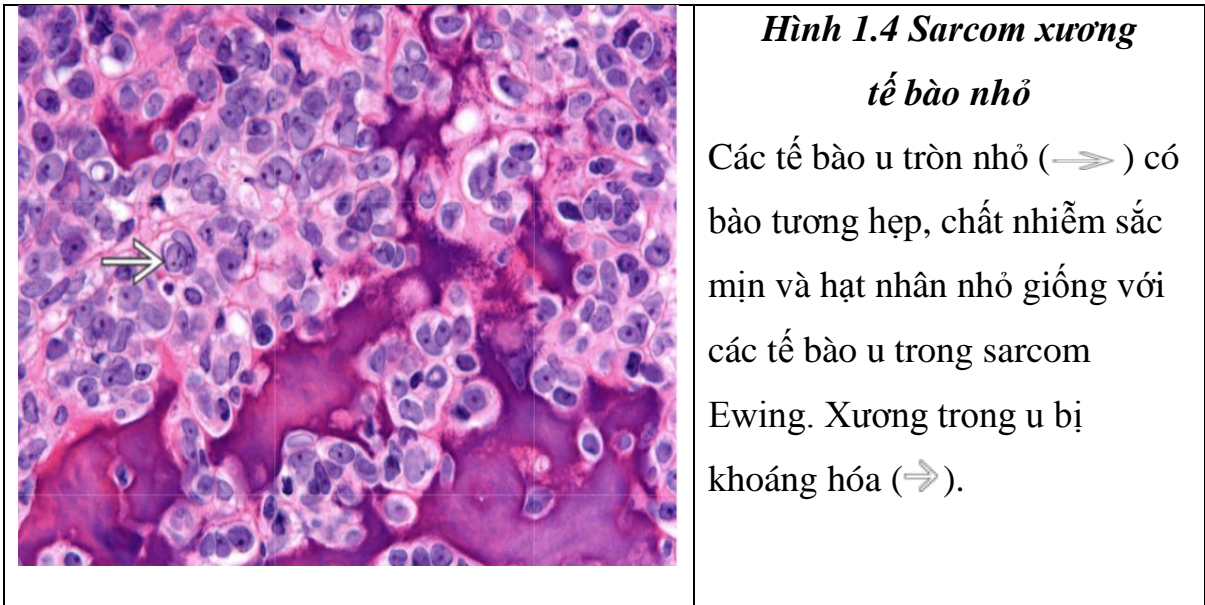
Các nang (→) chứa đầy máu, thành nang (⇔) dày mỏng không đều. U rất dễ bị nhầm với các u mạch hoặc nang xương lành

1.5.3.2 Sarcom xương tế bào nhỏ

Thành phần u bao gồm các tế bào nhỏ với bào tương hẹp và các vùng tạo xương. Nhân tế bào tròn hoặc ovan, chất nhuộm sắc thay đổi từ mịn đến thô. Nhân chia biến đổi từ 3-5/HPF. Trong biến thể dạng hình thoi, nhân tế bào hình ovan hoặc hình thoi, và có thể có các ổ giống u tế bào quanh mạch. Trong u luôn có hình ảnh tạo xương dạng đấng ten, do đó phải đặc biệt chú ý để phân biệt với hình ảnh lắng đọng tơ huyết giữa các tế bào trong sarcom Ewing.

Sarcom xương tế bào nhỏ không có đặc điểm miễn dịch đặc hiệu nào. Các tế bào có thể dương tính với CD99, Osteocalcin, SMA và CD34^{58,59}. Sarcom xương tế bào nhỏ âm tính với FLI-1. Tính chất này có thể giúp phân biệt u với các u tế bào xanh - tròn - nhỏ khác, đặc biệt là sarcom Ewing⁶⁰.

Sarcom xương tít tế bào nhỏ về bản chất tiên lượng xấu hơn so với sarcom xương tít thông thường nhưng hiện tại vẫn chưa có thấy phát hiện cụ thể nào về mối liên quan giữa mô bệnh học, đặc điểm chẩn đoán hình ảnh và di truyền với tiên lượng bệnh.



1.5.3.3 Sarcom xương bề mặt độ cao

Hình thái mô bệnh học của sarcom xương tít bề mặt độ cao giống như sarcom xương tít thông thường⁶. Những nghiên cứu về tính chất di truyền của Sarcom xương tít bề mặt độ cao rất ít và không có tính chất đặc hiệu nào được đưa ra.

Tiên lượng của tít này giống như sarcom xương tít thông thường. Tuy nhiên, một nghiên cứu gần đây cho thấy không giống như sarcom xương tít thông thường, hóa trị tiền phẫu hay hỗ trợ không ảnh hưởng đến tiên lượng sarcom xương tít bề mặt độ cao⁶¹.

1.5.4 Đặc điểm mô bệnh học của các sarcom xương độ thấp

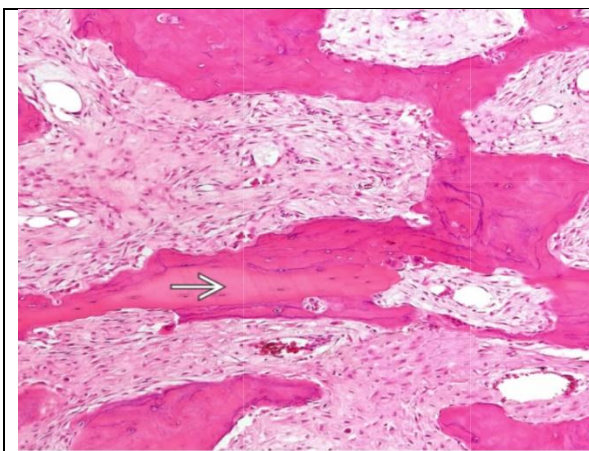
1.5.4.1 Sarcom xương trung tâm độ thấp (Sarcom xương nội tủy độ thấp)

Trên nền nguyên bào xơ ở mức độ ít hoặc vừa thấy có cấu trúc dạng xương ở các mức độ khác nhau. Các tế bào u hình thoi sắp xếp thành bó hoặc các búi đan xen nhau, phát triển ra ngoài xung quanh phần vỏ và hoặc phần xương canxi hóa. Tính không điển hình của tế bào u khá nhỏ và ít nhân chia. Đặc điểm tạo xương thay đổi tùy trường hợp⁵⁷. Một số u có các bè xương

hình vòm, chia nhánh và tiếp nối nhau như hình ảnh lưới xương trong bệnh loạn sản xơ. Một số khác có mật độ xương từ trung bình đến nhiều, tạo thành những dải xương mảnh, dài giống như trong sarcom xương tủy vỏ ngoài. Đôi khi ta có thể thấy những ổ sụn nhỏ không điển hình. Thêm vào đó, trong 38% số trường hợp sarcom xương trung tâm độ thấp có các tế bào khổng lồ nhiều nhân lạnh tính⁶². Đặc điểm mô học hữu ích nhất giúp phân biệt sarcom xương trung tâm độ thấp và loạn sản xơ chính là sự các bề xương bị gặm nhấm và u xâm lấn ra mô mềm xung quanh.

Tất cả các sarcom xương trung tâm độ thấp đều dương tính với *MDM2* và/hoặc *CDK4*, trong khi các tổn thương xơ lạnh tính thì không. Đây là đặc điểm quan trọng giúp nhận biết sarcom xương trung tâm độ thấp^{63,64}. Người ta thường thấy hiện tượng thêm đoạn hoặc khuếch đại quá mức của *MDM2* (tổn thương tại NST 12q13-15) trong hầu hết các sarcom xương trung tâm độ thấp. Bên cạnh đó, u không có những tổn thương phức tạp về NST và tần suất đột biến TP53 thấp – những đặc điểm thường thấy trong sarcom xương tủy thông thường và là những chỉ điểm về gen để phân biệt giữa chúng.

Tiền lượng của u này rất tốt với hơn 90% số trường hợp sống trên 5 năm. Phương pháp điều trị chính là phẫu thuật rộng rãi. Đôi khi có thể thấy u nguyên phát độ cao nhưng thường gặp trong những trường hợp tái phát. Một số báo cáo cho thấy tỉ lệ u tiến triển thành sarcom xương độ cao dao động từ 10 đến 36%. Điều trị hóa chất chỉ khuyến cáo cho những trường hợp u tiến triển thành độ cao.



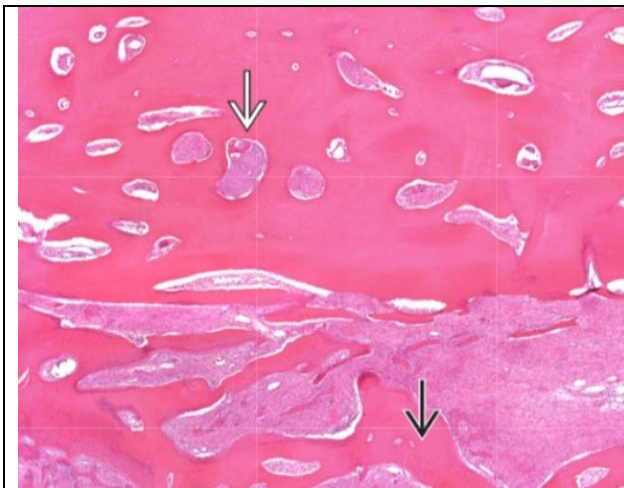
Hình 1.5 sarcom nội tủy độ thấp

U cấu tạo bởi các dải chất dạng xương rộng, xen giữa là các tế bào hình thoi. U bao quanh các bề xương lành (⇒)

1.5.4.2 Sarcom xương vỏ ngoài

Trên hình ảnh MBH, u gồm các tế bào hình thoi có hình thái không điển hình ở mức tối thiểu và các bè xương biệt hóa rõ đứng thành dạng song song. Các bè xương có hoặc không có diềm tạo cốt bào. Phần lớn các trường hợp u có xu hướng ít tế bào, tuy nhiên khoảng 20% u có nhiều tế bào và các tế bào hình thoi có hình thái bất thường ở mức độ trung bình. 50% u có xu hướng biệt hóa sụn. Đó có thể là các nốt sụn giàu tế bào trong u hoặc mũ sụn trên bề mặt. Mũ sụn trong sarcom xương tủy vỏ ngoài có các tế bào quá sản nhẹ, hình thái tế bào bất thường nhẹ và không sắp xếp dạng “cột” như trong u xương sụn. Khoảng 15-25% u có các vùng tế bào hình thoi độ cao, đây là dấu hiệu tiên tri thành sarcom độ cao (mất biệt hóa). Đặc điểm này có thể thấy tại thời điểm chẩn đoán nhưng thường gặp hơn trên những tổn thương tái phát. Vùng tiên tri có thể giống như sarcom xương tủy thông thường hoặc sarcom tế bào hình thoi độ cao (sarcom đa hình không biệt hóa). Những nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng *MDM2* và *CDK4* có thể giúp phân biệt được sarcom xương tủy vỏ ngoài với những tổn thương xơ – xương khác, đặc biệt trên những sinh thiết nhỏ.

Sarcom xương tủy vỏ ngoài có tiên lượng rất tốt với 91% sống thêm toàn bộ tại thời điểm 5 năm. Xâm nhập tủy xương và tế bào bất thường ở mức độ trung bình không làm xấu đi tiên lượng bệnh. Nếu như lấy không hết, u có thể tái phát và tiên tri thành sarcom xương độ cao. Khi đó, tiên lượng bệnh giống như sarcom xương tủy thông thường độ cao nhưng vẫn tốt hơn những trường hợp mất biệt hóa trong sarcom sụn.



Hình 1.6 Sarcom xương tít vỏ ngoài

Vỏ và tủy xương ở bên dưới u. U xâm nhập các hốc Haver, thay thế tủy mỡ và khoét sâu vào các bè xương lành (→)

1.5.4.3 Sarcom xương quanh vỏ

Hình ảnh MBH thấy nổi bật thành phần sụn, với nhiều mức độ biệt hóa khác nhau, đôi khi có mô đệm nhày. Những vùng sinh xương có hình ảnh của một sarcom xương độ ác tính trung gian xen lẫn với những vùng dạng sụn. Đôi khi có những vùng nguyên bào xơ giống với sarcom xương tít nguyên bào xơ độ ác tính trung gian.

Sarcom xương tít vỏ xương có tiên lượng khá tốt với thời gian sống thêm toàn bộ sau 5 năm và 10 năm lần lượt tương ứng là 89% và 83%, tỉ lệ di căn xa chỉ khoảng 15%. Phẫu thuật vẫn là phương pháp điều trị cơ bản với hầu hết số trường hợp đều có thể bảo tồn được chi. Hiện chưa thấy bằng chứng chứng minh rằng hóa trị có tác dụng với sarcom xương tít này và người ta không thể dự đoán được tình trạng hoại tử sau hóa trị. Tuổi, kích thước u và mức độ thích hợp của các diện cắt không ảnh hưởng đến tiên lượng xa của người bệnh. Tuy nhiên, tái phát tại chỗ làm tăng nguy cơ di căn xa⁶.

1.6 Sự khác nhau giữa phân loại sarcom xương lần thứ 4 (2013) và lần thứ 3 (2002) của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) và những cập nhật trong phân loại sarcom xương lần thứ 5

Phân loại lần thứ 4 về các u mô mềm và xương của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO)⁶ năm 2013 được xuất bản sau 11 năm khi xuất bản lần thứ ba⁶⁵. Trong suốt quá trình này, nhiều thay đổi đã được ghi nhận trong phân loại các

u xương và mô mềm, đặc biệt là những phát hiện về di truyền mới trong mỗi loại u khác nhau. Thêm vào đó, một số u có hình thái đặc trưng cùng với những đột biến trung về gen đã được mô tả. Những tiến bộ trong hiểu biết về cơ chế bệnh học và phân loại của các u xương và mô mềm đặc biệt nổi bật trong lĩnh vực ung thư và vượt bậc hơn có với các lĩnh vực khác, trừ trong u của hệ tạo huyết.

Đối với các u ác tính của xương, thay đổi nổi bật nhất là sự tích hợp của sarcom xương thứ phát vào nhóm sarcom xương tıp thông thường trong phân loại lần này. Sarcom tế bào tròn với đột biến cộng gen *CIC-DUX4* có các tế bào u hình tròn hoặc ovan với bào tương ưa acid và hạt nhân có thể nổi bật hoặc không ở các mức độ khác nhau. Các tế bào u cũng dương tính với CD99 nhưng ở dạng ỏ, khác với tính chất dương tính màng, lan tỏa đặc trưng của sarcom Ewing. Sarcom xương tıp thông thường được chia thành các dưới tıp nhỏ dựa vào đặc điểm về hình thái (ví dụ dưới tıp nguyên bào xương, nguyên bào sụn...) nhưng vẫn chưa có mối liên hệ nào giữa các dưới tıp này với tiên lượng và điều trị. Nhìn chung, chỉ sự khác nhau giữa các tıp lớn của sarcom xương là có ý nghĩa về mặt tiên lượng và điều trị. Ngoài ra, phân loại sarcom xương trong lần thứ 4 này phân rõ độ ác tính của các tıp nhờ có sự hỗ trợ trong tiến bộ của sinh học phân tử và di truyền tế bào.

Đặc biệt, sarcom xương hiện nay có thể dùng những công cụ mang tính chất ứng dụng cao như hóa mô miễn dịch để xác định. Trong phân loại trước, phần lớn sarcom xương chỉ có thể chẩn đoán được qua lâm sàng, vi thể và kết hợp với chẩn đoán hình ảnh. Hiện nay, ta có thể phân biệt một số sarcom xương với các u lành tính, ác tính loại khác. Sự khuếch đại của *MDM2* và *CDK4* là hai công cụ rất hữu dụng dùng để chẩn đoán sarcom xương nội tủy độ thấp và sarcom xương tıp vỏ ngoài. Hai dấu ấn miễn dịch này giúp phân biệt hai tıp ung thư trên với sarcom xương độ cao (có tiên lượng xấu hơn) và các u xơ lành tính khác của xương. Ngoài ra, nhiều trường hợp UTBM hoặc các sarcom khác di căn hoặc xâm nhập xương đều có thể chẩn đoán phân biệt được bằng những dấu ấn tương ứng.

Phân loại lần thứ 5 (2020)⁶⁶ về cơ bản vẫn giữ các phân típ sarcom xương như trong phân loại lần thứ 4. Nguyên nhân gây bệnh vẫn còn chưa được làm sáng tỏ nhưng sinh bệnh học đã rõ ràng hơn dưới ánh sáng của kỹ nguyên sinh học phân tử.

Cho đến hiện nay, các nhà khoa học thấy rằng tất cả những hình thái biến đổi di truyền đều có thể liên quan đến quá trình phát triển thành sarcom xương. Những thay đổi này có thể là số lượng, cấu trúc NST, biến đổi cấu trúc gen, những yếu tố liên quan đến quá trình biểu hiện gen hay tính đa hình của các nucleotid đơn lẻ (Single nucleotide polymorphisms - SNPs). Các SNPs ảnh hưởng rất ít đến tính chất của các protein mà gen đó mã hóa và tần suất xuất hiện >1% dân số của quần thể⁶⁷.

Về khối lượng đột biến u, những phân tích di truyền hiện đại cho thấy số lượng nhân chia của sarcom xương tương đối thấp, khoảng 0,3 – 1,2 đột biến/megabase⁶⁸. Do đó, người ta cho rằng sarcom xương là một “u lạnh”, ít khả năng đáp ứng với liệu pháp miễn dịch. Thực tế lâm sàng đã chứng minh điều này. Trong thử nghiệm SARC028 về vai trò của thuốc kháng PD1 – Pembrolizumab trên các sarcom xương và mô mềm giai đoạn tiến xa, chỉ có 1/22 bệnh nhân sarcom xương đáp ứng một phần với liệu pháp điều trị⁶⁹.

Một điểm quan trọng nữa trong những thay đổi của phân loại lần thứ 5 là cái nhìn rõ hơn về độ mô học của các sarcom xương. Trong phân loại lần thứ 4, sarcom xương được coi là những u có độ ác tính cao. Tuy nhiên, trong phân loại lần thứ 5, các u ngày đứng trong nhóm sarcom có độ thấp và trung gian trong phân loại 3 bậc ác tính của các sarcom tại xương. Cụ thể, các sarcom xương độ thấp (độ 1) bao gồm sarcom xương trung tâm độ thấp, sarcom xương típ vỏ ngoài. Các sarcom xương khác được xếp vào nhóm có độ ác tính trung gian (độ 2). Các típ này bao gồm sarcom xương quanh xương, sarcom xương thông thường, sarcom xương típ giãn mạch, sarcom xương tế bào nhỏ, sarcom xương thứ phát và sarcom xương bề mặt độ cao⁶⁶.

1.8. Các phương pháp điều trị sarcom xương

1.8.1. Phương pháp điều trị phẫu thuật

1.8.1.1. Nguyên tắc chung điều trị phẫu thuật sarcom xương

Mặc dù u có đáp ứng rất tốt với hóa trị nhưng phẫu thuật là thành phần không thể thiếu trong phương pháp điều trị⁷⁰. Các phương pháp phẫu thuật cụ thể phụ thuộc vào vị trí và phạm vi của u nguyên phát⁷¹. Các u tại vùng trục thường có tiên lượng xấu do nó thường to hơn so với ước tính và khó lấy hết. Mặc dù sarcom tại các chi có chỉ định cắt cụt nhưng do chức năng của chi nên thường cố gắng phẫu thuật bảo tồn chi. Tuy nhiên, không phải tất cả các bệnh nhân đều có thể phẫu thuật bảo tồn được. Để đạt được mục đích điều trị ung thư, kiểm soát u phải là mục tiêu cơ bản, sau đó mới lưu ý bảo tồn chức năng chi. Do đó, một trong những nhiệm vụ quan trọng nhất của chẩn đoán trước phẫu thuật là đánh giá khả năng phẫu thuật bảo tồn chi dựa vào biểu hiện lâm sàng và phạm vi của u.

1.8.1.2 Phẫu thuật cắt cụt, tháo khớp

Phẫu thuật cắt cụt hoặc tháo khớp được phát triển lần đầu tiên tại Thụy Điển. Kỹ thuật này được chỉ định trong những trường hợp: tổn thương thần kinh và mạch máu chủ yếu của chi, gãy xương bệnh lý, nguy cơ nhiễm trùng sang tổ chức lành do kỹ thuật sinh thiết, nhiễm trùng tại u, đáp ứng hóa trị không hoàn toàn (hoại tử u < 90% sau hóa trị). Phẫu thuật cắt cụt chi cũng chỉ định cho trẻ em dưới 12 tuổi. Tổn thương lan quá rộng vào phần mềm, không còn đủ cơ để đảm bảo chức năng của chi sau khi phẫu thuật⁷². Ngoài ra, phẫu thuật cắt cụt cũng được ưu tiên hơn bảo tồn với những u ở chi, đặc biệt trong trường hợp phần còn lại của chi ngắn⁷³.

Nguyên tắc phẫu thuật cắt cụt chi, tháo khớp: cắt cụt trên khớp gối nếu u ở xương chày hoặc đầu gần xương mác. Cắt cụt dưới khớp gối nếu u ở đầu xa xương chày. Tháo khớp vai hoặc cắt cụt ngang cánh tay nếu u ở đầu xa xương

cánh tay. Tháo bỏ khớp chậu một bên nếu khối u ở vùng cổ xương đùi. Ranh giới cách u khoảng 7 – 10 cm. Sau cắt cụt phải phục hồi chức năng chi bằng lắp chi giả phù hợp và sớm^{49,74}.

1.8.1.3. *Phẫu thuật bảo tồn chi*

Phẫu thuật bảo tồn chi có thể cải thiện chức năng của chi nhưng khó lấy được u hoàn toàn nhưng xét về giải phẫu thì có thể chấp nhận được và thường được kèm theo hóa trị bổ trợ^{56,75}. Tuy nhiên, tỷ lệ biến chứng trên những bệnh nhân phẫu thuật bảo tồn chi cao hơn so với phẫu thuật cắt cụt chi^{74,76,77}.

Chỉ định phẫu thuật bảo tồn chi khi u còn khu trú, chưa xâm lấn mạch máu, thần kinh chủ yếu của chi, còn cơ để di chuyển và tạo lại cấu trúc vận động, còn đủ phần mềm, da che phủ⁷².

Với các tổn thương không ở chi, nguyên lý áp dụng cho phẫu thuật sarcom tại chi được áp dụng cho các u ở trục. Sarcom xương ở xương trục có tiên lượng xấu hơn so với sarcom xương ở chi một phần do khó lấy được rộng u ở những vị trí này. Đặc biệt, có u này thường có kích thước lớn, gần mạch và thần kinh, tạo hình khó khăn và thường có bệnh kèm theo^{78,79}.

1.8.1.4. *Tiên lượng bệnh liên quan đến phương pháp phẫu thuật*

Phẫu thuật cắt cụt kèm lắp chi giả có nguy cơ nhiễm trùng da quanh khu vực nơi cấy ghép xâm nhập vào da. Tuy nhiên, lực của đoạn cấy ghép hoặc chi giả truyền qua xương làm giảm dị cảm xương. Mặc dù phẫu thuật cắt cụt không loại trừ được hoàn toàn khả năng tái phát cục bộ nhưng có thể giảm thiểu nguy cơ. Nguy cơ tái phát chỉ dưới 5%. Những yếu tố làm giảm khả năng tái phát tại chỗ là biên độ phẫu thuật rộng và đáp ứng mô học tốt với hóa trị tiên phẫu⁷⁷.

Kết quả về chức năng vận động trong phẫu thuật bảo tồn chi tốt hơn so với phẫu thuật cắt cụt nhưng chất lượng cuộc sống và những ảnh hưởng về tâm lý lâu dài không khác nhau giữa hai phương pháp. Tuy vậy, tỷ lệ biến

chứng ở bệnh nhân phẫu thuật bảo tồn cao hơn so với phẫu thuật cắt cụt^{80,81}. Mặc dù vậy, một nghiên cứu hồi cứu lớn cho thấy tiên lượng sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh của hai nhóm bệnh nhân bảo tồn và cắt cụt là tương đương nhau⁸².

1.8.2. Phương pháp điều trị hóa chất

Về mặt lịch sử, hơn 80% bệnh nhân sarcom xương chỉ phẫu thuật đơn thuần bị tái phát mặc dù đã kiểm soát tại chỗ tốt. Người ta đưa ra giả thuyết rằng có lẽ các di căn tiền lâm sàng đã có tại thời điểm chẩn đoán trên phần lớn bệnh nhân. Khả năng sống còn của bệnh nhân sarcom xương đã cải thiện rõ rệt trong vòng 30 năm trở lại đây chủ yếu do những tiến bộ trong hóa trị. Hóa trị bổ trợ cải thiện rõ rệt khả năng sống còn của bệnh nhân so với khi phẫu thuật đơn thuần và được coi là một trong các thành phần tiêu chuẩn trong liệu pháp điều trị sarcom xương ở cả trẻ em và người lớn^{4,55,72,83}.

1.8.2.1 Một số phác đồ hóa trị liệu sarcom xương

Hiện nay, có một số phác đồ hóa trị toàn thân đối với bệnh nhân sarcom xương như phác đồ MAP (Methotrexate, doxorubicin và cisplatin), Ifosfamide, Etoposide. Ngoài ra, Phác đồ Doxorubicin, Cisplatin của EOI (European Osteosarcoma Intergroup) là phác đồ đã được nghiên cứu và ứng dụng từ lâu. Phác đồ này gồm có: Doxorubicin 25 mg/m², truyền tĩnh mạch, từ ngày 1 đến ngày 3; Cisplatin 100 mg/m², truyền tĩnh mạch liên tục ngày 1. Chu kỳ 21 ngày, bắt đầu điều trị và ngày 10 – 15 sau phẫu thuật. Thuốc chống nôn loại Ondansetron 8 mg tiêm tĩnh mạch chậm kết hợp corticoid tăng hiệu quả chống nôn. Dùng lợi tiểu bắt buộc bằng Manitol.

1.8.2.2 So sánh lợi ích của hóa trị tân bổ trợ và hóa trị bổ trợ

Sau những thành quả đạt được của hóa trị tân bổ trợ, Hội ung thư nhi khoa Hoa Kỳ đã tiến hành thử nghiệm so sánh kết quả của phẫu thuật ngay lập tức và hóa trị hậu phẫu với một nhóm điều trị 10 tuần với cùng phác đồ hóa trị sau đó phẫu thuật. Nghiên cứu này tiến hành trên 100 bệnh nhân có

sarcom xương độ cao chưa di căn, dưới 30 tuổi và diễn ra trong thời gian từ 1986 đến 1993⁸⁴. Tỷ lệ sống thêm 5 năm không tái phát ở hai nhóm tương tự nhau (65% so với 61% đối với nhóm dùng hóa trị hỗ trợ và tân hỗ trợ, theo thứ tự). Tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn cũng tương đồng (55% và 50% đối với nhóm phẫu thuật ngay lập tức và nhóm có trì hoãn, theo thứ tự).

Do khả năng diệt được các tế bào ung thư, dù tỷ lệ u cơ nhỏ thấp (đặc biệt với sarcom xương tủy nguyên bào sụn), số lượng bệnh nhân đủ tiêu chuẩn phẫu thuật bảo tồn lựa chọn hóa trị tiền phẫu ngày càng nhiều. Phần lớn những bệnh nhân sarcom xương ở chi thực hiện phẫu thuật bảo tồn ở nơi có hóa trị tiền phẫu. Tuy nhiên, hóa trị tiền phẫu không bao giờ có thể thay thế được các nguyên tắc phẫu thuật hợp lý.

1.8.3. Phương pháp xạ trị và sinh học

1.8.3.1 Vai trò của xạ trị trong sarcom xương

Khác với sarcom Ewing, sarcom xương tủy thông thường tương đối kháng xạ trị. Tuy vậy, phân tủy tế bào nhỏ có vẻ nhạy cảm với xạ trị hơn⁸⁵. Thông thường với sarcom xương, đặc biệt những u lớn thì xạ trị không có ý nghĩa nhiều. Phẫu thuật thường được ưu tiên hơn trong những trường hợp này.

Tuy nhiên, do những tiến bộ trong kỹ thuật xạ trị nên càng nhiều bệnh nhân lựa chọn phương pháp này, đó là những bệnh nhân ít đáp ứng với hóa trị hoặc không thể phẫu thuật. Trong một nghiên cứu, tỷ lệ kiểm soát được tại chỗ trong 5 năm là 56% trong số 31 bệnh nhân có sarcom xương chưa di căn ở chi nhưng từ chối phẫu thuật và điều trị bằng xạ trị (liều trung bình là 60Gy)⁸⁶. Tỷ lệ sống thêm không di căn sau 5 năm là 91% và không có trường hợp nào không thể kiểm soát được tại chỗ trong số 11 bệnh nhân đáp ứng với hóa trị (biểu hiện trên phim chụp XQ và nồng độ ALK trong máu). Trong số các bệnh nhân kiểm soát tại chỗ tốt, 86% có chức năng chi “tuyệt vời”. Tuy nhiên, chỉ mỗi nghiên cứu này không đủ thuyết phục để xạ trị thay thế được phẫu thuật với những bệnh nhân vẫn còn khả năng phẫu thuật.

Với những u ở vị trí khó (nền sọ, cột sống, xương cùng), xạ trị có thể là một lựa chọn để kiểm soát tại chỗ, khi bệnh nhân không thể phẫu thuật.

1.8.3.2 Vai trò của các phương pháp điều trị sinh học với sarcom xương

Hiện nay, đã có nhiều nghiên cứu đánh giá vai trò của điều trị đích (trastuzumab đối với bệnh nhân có Her2/neu dương tính)⁸⁷ và điều trị miễn dịch trong sarcom xương⁸⁸⁻⁹⁰. Tuy nhiên, các nghiên cứu đều chưa thấy vai trò của các phương pháp trên đối với bệnh nhân sarcom xương giai đoạn tiến triển.

Tuy vậy, vai trò của thuốc ức chế kinase đa mục tiêu (Multitargeted kinase inhibitors) như regorafenib, cabozantinib, sorafenib và lenvatinib (kết hợp với etoposide và ifosfamide) đã chứng minh được tác dụng nhất định nhưng vẫn cần có thời gian để thu thập thông tin⁹¹⁻⁹³. Trong đó, tác dụng regorafenib đã được chứng minh trong một số thử nghiệm lâm sàng. Trong một thử nghiệm giai đoạn II ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược trên 38 bệnh nhân sarcom xương tiến triển⁹¹, 17/26 bệnh nhân (65%) điều trị bằng regorafenib không xuất hiện triệu chứng trong 8 tuần, trong khi không bệnh nhân nào dùng giả dược có được (0%). Tác dụng không mong muốn giữa hai nhóm là tương đương.

1.9. Những yếu tố liên quan đến tiên lượng bệnh

Kỷ nguyên áp dụng hóa chất trong điều trị sarcom xương đã tạo ra những kết quả kỳ diệu nhằm cứu sống người bệnh. Nhờ có hóa trị mà thời gian sống thêm, thời gian sống thêm không bệnh, chất lượng cuộc sống của người bệnh tăng lên rõ rệt^{4,55,56,94}. Qua phân tích dữ liệu từ chương trình SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results program)⁴, ghi nhận thông tin của 3482 người bệnh sarcom xương từ năm 1973 đến năm 2004 của Hoa Kỳ, Mirabello nhận thấy tỷ lệ sống còn tăng lên đáng kể sau khi áp dụng hóa trị trong điều trị sarcom xương. Tác giả nhận thấy khả năng sống sót cải thiện đáng kể ở cả 3 nhóm tuổi (trẻ em, trưởng thành và người già) khi so sánh số liệu ở hai thời kỳ trước khi áp dụng hóa trị (từ 1973 đến 1983) với thời kỳ áp dụng hóa trị phổ biến (1984 đến 1993). Tỷ lệ sống sót ở nữ trẻ cao hơn so với nam giới.

Bacci⁵⁶ khi phân tích đa biến Cox để tìm mối liên quan giữa xác suất sống thêm với các biến số trên các người bệnh hóa trị thấy những yếu tố liên quan đến tiên lượng xấu bao gồm tuổi người bệnh ≤ 14 , ALP huyết thanh tại thời điểm chẩn đoán cao, thể tích u ≥ 200 ml, diện phẫu thuật còn u và đáp ứng mô học kém. Trong phân tích đa biến, dưới típ mô bệnh học không còn mối liên quan có ý nghĩa thống kê.

Tuy nhiên, Ferrari²¹ khi phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến tiên lượng sống thêm lại nhận thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của dưới típ mô bệnh học với tiên lượng sống thêm. Theo đó, dưới típ nguyên bào xơ và “chảy máu” (giãn mạch) có tiên lượng tốt hơn. Những yếu tố khác cũng có giá trị tiên lượng độc lập và thể tích u và tuổi người bệnh. Những u có thể tích ≤ 150 ml, tuổi người bệnh > 12 tuổi có tiên lượng tốt hơn.

Bieling và cs⁹⁵ tìm thấy hai yếu tố có tiên lượng độc lập với sống thêm đó là thể tích khối u và đáp ứng mô bệnh học với hóa trị.

Di căn là một yếu tố tiên lượng xấu. Mirabello⁴ nhận thấy rằng những người bệnh có di căn xa có tỷ lệ sống sót sau 5 năm thấp hơn nhiều so với nhóm còn lại ở các lứa tuổi. Tuy nhiên, Bielack⁵⁵ lại thấy rằng nếu di căn phổi đơn thuần thì tiên lượng tốt hơn so với di căn tại các vị trí khác hoặc di căn nhiều hơn một vị trí. Trong số 211 người bệnh có di căn tại thời điểm chẩn đoán thì 155 người bệnh có di căn phổi đơn thuần có tiên lượng sống tốt hơn hẳn so với 56 người bệnh di căn đơn thuần tại vị trí khác hoặc kết hợp với di căn phổi.

Kết quả nghiên cứu của Kreuter và cs⁹⁶ chỉ ra rằng sự tăng sinh mạch máu có ý nghĩa tiên lượng tốt trong sarcom xương. Tăng sinh mạch máu giúp u đáp ứng tốt với hóa chất. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 5 năm ở nhóm tăng sinh mạch là 84% so với 49% ở nhóm giảm tạo mạch.

Theo Meyer và cs⁹⁷, điều trị hóa chất hỗ trợ cho người bệnh sarcom xương thấy sống thêm không bệnh liên quan có ý nghĩa thống kê với LDH, vị trí u nguyên phát và phosphatase kiềm. Hàm lượng phosphatase kiềm và LDH huyết thanh là yếu tố tiên lượng quan trọng sau điều trị.

Biểu lộ thụ thể Her-2/neu dương tính có tiên lượng xấu. Zhou và cs⁹⁸ thấy rằng Her-2/neu dương tính trong 70% số trường hợp sarcom xương độ cao di căn phổi và làm giảm kết quả sống thêm ($p < 0,05$). Yếu tố gen ức chế khối u TP53 làm giảm đáp ứng mô học với hóa chất ở người bệnh sarcom xương và làm giảm thời gian sống thêm⁹⁹. Dị hợp tử của gen RB cũng có tiên lượng xấu. Những người bệnh này thường xuất hiện di căn sớm và kháng thuốc¹⁰⁰. Biểu hiện quá mức của c-myc và c-fos ngoài hậu quả làm tăng nguy cơ mắc sarcom xương mà còn tăng nguy cơ di căn của những người bệnh này¹⁰¹.

Về mặt điều trị, những u có hoại tử > 90% sau điều trị có tiên lượng tốt hơn những u hoại tử ít²⁰. Gelderblom⁷⁵ và cộng sự tổng hợp các nghiên cứu trên 1067 người bệnh ở 3 thử nghiệm lâm sàng hóa trị tiền bổ trợ và bổ trợ của hội sarcom xương Châu Âu (European Osteosarcoma Intergroup _EOI) thấy rằng tiên lượng sống sót trên những người bệnh tái phát không có sự khác biệt ở cả 3 nhánh thử nghiệm. Trong đó, những người bệnh tái phát trước 2 năm tiên lượng xấu hơn những người bệnh tái phát sau 2 năm. Những người bệnh đáp ứng mô học tốt với hóa trị tiền phẫu ban đầu có tiên lượng tốt hơn sau khi tái phát so với nhóm đáp ứng kém. Tái phát tại chỗ hay gặp hơn ở nhóm phẫu thuật u tiết kiệm so với nhóm cắt cụt (8% so với 2%). Vị trí của u tái phát lần đầu (tại chỗ 20%, phổi 62%, nơi khác 19%) ảnh hưởng đến tiên lượng sống còn. Tại thời điểm 5 năm, tiên lượng sống sót với nhóm tái phát tại chỗ là 39%, phổi là 19% và nơi khác là 9%.

1.10 Tình hình nghiên cứu sarcom xương trên thế giới và tại Việt Nam

1.10.1 Tình hình nghiên cứu trên thế giới:

Với những tiến bộ trong phân tích di truyền hiện đại, những tiến bộ trong hiểu biết về sarcom xương cũng tương tự như các chuyên ngành khác. Cho

đến hiện nay, các nhà khoa học thấy rằng tất cả những hình thái biến đổi di truyền đều có thể liên quan đến quá trình phát triển thành sarcom xương. Những thay đổi này có thể là số lượng, cấu trúc NST, biến đổi cấu trúc gen, những yếu tố liên quan đến quá trình biểu hiện gen hay tính đa hình của các nucleotid đơn lẻ (Single nucleotide polymorphisms - SNPs). Các SNPs ảnh hưởng rất ít đến tính chất của các protein mà gen đó mã hóa và tần suất xuất hiện >1% dân số của quần thể⁶⁷. Những hiểu biết này đã cụ thể hóa và được tổng hợp trong phân loại lần thứ 5 của WHO về sarcom xương và mô mềm⁶⁶.

Về mặt điều trị, nhiều nghiên cứu cũng được tiến hành. Những nghiên cứu về phẫu thuật, hóa trị và xạ trị đã thành kinh điển. Các phương pháp điều trị đích, miễn dịch cũng được nghiên cứu nhiều. Đã có nhiều nghiên cứu đánh giá vai trò của điều trị đích (trastuzumab đối với bệnh nhân có Her2/neu dương tính)⁸⁷ và điều trị miễn dịch trong sarcom xương⁸⁸⁻⁹⁰. Tuy nhiên, các nghiên cứu đều chưa thấy vai trò của các phương pháp trên đối với bệnh nhân sarcom xương giai đoạn tiến triển. Tuy vậy, vai trò của thuốc ức chế kinase đa mục tiêu (Multitargeted kinase inhibitors) như regorafenib, cabozantinib, sorafenib và lenvatinib (kết hợp với etoposide và ifosfamide) đã chứng minh được tác dụng nhất định nhưng vẫn cần có thời gian để thu thập thông tin⁹¹⁻⁹³. Trong đó, tác dụng regorafenib đã được chứng minh trong một số thử nghiệm lâm sàng. Trong một thử nghiệm giai đoạn II ngẫu nhiên, có đối chứng với giả dược trên 38 bệnh nhân sarcom xương tiến triển⁹¹, 17/26 bệnh nhân (65%) điều trị bằng regorafenib không xuất hiện triệu chứng trong 8 tuần, trong khi không bệnh nhân nào dùng giả dược có được (0%). Tác dụng không mong muốn giữa hai nhóm là tương đương.

1.10.2 Tình hình nghiên cứu sarcom xương trong nước:

Mặc dù thế giới có nhiều tiến bộ trong nghiên cứu về hình thái, di truyền và các liệu pháp điều trị sarcom xương. Tuy nhiên, những nghiên cứu về sarcom xương tại Việt Nam rất ít.

Về lâm sàng và điều trị, những nghiên cứu và sách chuyên khảo về sarcom xương rất ít. Công trình được tham khảo nhiều nhất về sarcom xương là của tác giả Lê Chí Dũng¹³. Những nghiên cứu khác về sarcom xương có thể kể đến là luận văn thạc sĩ của Võ Tiến Minh⁸³ nhận xét về đặc điểm lâm sàng, Xquang, mô bệnh học và kết quả điều trị phẫu thuật của sarcom xương nghiên phát tại Bệnh viện K năm 2000. Tại thời điểm này, hóa trị chưa được áp dụng phổ biến tại Bệnh viện K nên tỷ lệ sống thêm thấp, chỉ 20% tại thời điểm 5 năm. Sau những tiến bộ về hóa trị trên bệnh nhân sarcom xương, tác giả Trần Văn Công⁷² có cuốn sách chuyên khảo về điều trị sarcom xương ở trẻ em và kết quả điều trị khả quan đã được tổng kết trong luận án tiến sĩ năm 2009⁷⁴. Cao Xuân Thời¹⁰² năm 2012 cũng đánh giá kết quả điều trị sarcom xương giai đoạn II theo phác đồ EOI tại Bệnh viện K.

Về mặt giải phẫu bệnh, Nguyễn Phi Hùng¹⁰³ năm 1998 đã thống kê có 76/88 ca là sarcom xương trong số các u của xương nhưng chưa định típ. Những hiểu biết trong phân loại u xương của WHO năm 2013 giúp các bác sĩ giải phẫu bệnh dễ phân biệt các típ mô bệnh học hơn và tiếp cận nhiều hơn đến chẩn đoán chính xác sarcom xương. Đào Thị Nguyệt¹⁰⁴ năm 2018 có đánh giá đặc điểm mô bệnh học của sarcom xương trước và sau điều trị hóa chất. Nguyễn Thị Như Quỳnh¹⁰⁵ năm 2020 có nghiên cứu về đặc điểm mô bệnh học và hình ảnh X quang của sarcom xương ở trẻ em. Như vậy, cho đến nay vẫn chưa có một nghiên cứu đầy đủ về phân loại mô bệnh học, mối tương quan giữa mô bệnh học và chẩn đoán hình ảnh, cũng như mối liên quan giữa các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng với tiên lượng bệnh.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là người bệnh được chẩn đoán mô bệnh học là sarcom xương và được điều trị tại bệnh viện K từ tháng 1 năm 2015 đến tháng 12 năm 2018.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- ❖ Có đầy đủ hồ sơ bệnh án
- ❖ Người bệnh được chụp X-quang xương tổn thương (nếu có phim CT và MRI sẽ đánh giá kết hợp)
- ❖ Được sinh thiết kim hoặc sinh thiết mở để chẩn đoán mô bệnh học trước mổ
- ❖ Chẩn đoán MBH trên sinh thiết là sarcom xương.
- ❖ Những trường hợp nghi ngờ là sarcom xương sẽ tiến hành nhuộm HMMD. Những trường hợp cần nhuộm HMMD thì sinh thiết phải đủ lớn, chất lượng khối nén đảm bảo.
- ❖ Sinh thiết phải đủ lớn để có thể định tít mô bệnh học

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- ❖ Các u xương thứ phát
- ❖ Những trường hợp u ác tính nguyên phát tại xương nhưng không phải là sarcom xương.
- ❖ Sinh thiết nhỏ, không thể xếp loại được sarcom xương.
- ❖ Hồ sơ bệnh án không đầy đủ thông tin.
- ❖ Những ca hồi cứu hình ảnh không rõ ràng, không lấy được khối nén hoặc chất lượng khối nén không tốt.
- ❖ Những trường hợp chẩn đoán ban đầu là sarcom xương nhưng hồi cứu lại không phải.

2.1.3. Tính cỡ mẫu

Xét mục tiêu cuối cùng của đề tài đánh giá được tỷ lệ sống thêm sau 5 năm của các bệnh nhân sau chẩn đoán và điều trị sarcom xương.

Theo các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài, tỷ lệ này khoảng 70% - 80%. Trong điều kiện của Việt Nam, mong muốn tỷ lệ này vào khoảng 70% ($p = 0,7$), với ước lượng sai số là 9% ($E = 0,09$) ($p = 0,05$).

Dựa theo công thức tính cỡ mẫu:

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2})^2 \times p \times (1 - p)}{E^2}$$

Cỡ mẫu cần cho nghiên cứu là:

$$n = \frac{(1,96)^2 \times (0,7) \times (1-0,7)}{(0,09)^2}$$

Như vậy, cỡ mẫu cần có trong nghiên cứu là 100. Số lượng bệnh nhân thực tế có trong nghiên cứu này là 123 bệnh nhân.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- ❖ Nghiên cứu mô tả, có theo dõi dọc.
- ❖ Phương pháp chọn mẫu:

Chọn mẫu có chủ đích, lấy toàn bộ sarcom xương đủ tiêu chuẩn nghiên cứu từ tháng 1/2015 đến tháng 12/2018.

- ❖ Nội dung nghiên cứu:

1. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng dựa vào hồ sơ bệnh án và hỏi bệnh, khám bệnh để lấy được các thông tin về tuổi, giới, các dấu hiệu mà người bệnh phải nhập viện, thời gian biểu hiện bệnh và vị trí tổn thương của u. Các thông tin về điều trị bao gồm phương pháp điều trị, diễn biến, tình trạng bệnh khi ra viện và hình trạng tại thời điểm đóng nghiên cứu được ghi nhận thông qua bệnh án, hỏi bệnh, gọi điện và viết thư.

2. Mô tả một số đặc điểm về chẩn đoán hình ảnh như kích thước lớn nhất, các hình ảnh tạo xương u, xâm lấn mô mềm, tình trạng di căn trên phim Xquang thường quy, CT-scanner hoặc MRI trong những trường hợp cần thiết.

3. Mô tả xét nghiệm sinh hóa ALP, LDH, Canxi toàn phần, Canxi ion hóa tại thời điểm vào viện, trong quá trình điều trị và trước khi ra viện. Các thông số được đối chiếu với giá trị bình thường được hiệu chuẩn tại Bệnh viện K. Theo đó, giá trị bình thường của ALP từ 35 đến 104 U/l, LDH từ 110 – 480 U/l, canxi toàn phần từ 2,15 đến 2,55 mmol/l và canxi ion hóa từ 0,94 đến 1,26 mmol/l.

4. Phân loại típ mô bệnh học của các sarcom xương nguyên phát trên các bệnh phẩm sinh thiết trước mổ theo phân loại về các u mô mềm và xương của WHO năm 2013 bằng phương pháp nhuộm H&E. Những trường hợp nghi ngờ, chưa khẳng định được trên nhuộm H&E sẽ tiến hành nhuộm HMMD với các dấu ấn thích hợp.

5. Phân tích mối liên quan giữa biểu hiện lâm sàng (tổn thương khớp, tổn thương mô mềm) với hình ảnh thực thể trên CDHA (tổn thương khớp, tổn thương mô mềm). Mối liên quan giữa chẩn đoán mô bệnh học và chẩn đoán hình ảnh: tìm sự khác nhau giữa các đặc điểm về mô bệnh học biểu hiện trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh: típ mô học, hình thái tế bào, hình thái tạo xương, độ mô học.

6. Đánh giá sống thêm và phân tích mối liên quan giữa thời gian sống thêm với một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng.

❖ Các biến số và chỉ số trong nghiên cứu

1. Các biến số:

▪ Biến định tính:

✓ Giới: Bệnh nhân thuộc giới nam hoặc nữ.

✓ Triệu chứng lâm sàng đầu tiên của người bệnh bao gồm các dấu hiệu cơ năng và thực thể như: đau đơn thuần, đau kèm sưng nề, khối u, gãy xương, sưng nề.

✓ Vị trí u (được xác định cụ thể tại xương nào): xương cánh tay, xương cẳng tay, xương đòn, xương đòn, xương đùi, xương chày, xương mác, xương chày, xương hàm, xương cùng cụt?

✓ Diện tổn thương trên chẩn đoán hình ảnh là phạm vi tổn thương của u trên các phim chụp. U có thể chỉ khu trú ở đầu xương, hành xương hay thân xương. Những u lớn có thể tổn thương cả đầu xương và hành xương, hành xương và thân xương hay cả đầu, hành và thân xương. Những xương dẹt thì chỉ có thân xương.

✓ Típ mô bệnh học: Típ mô bệnh học được xếp theo phân loại của tổ chức Y tế Thế giới năm 2013 bao gồm 11 phân típ (Bảng 1.2 trang 19).

✓ Hình thái tế bào u: Là quần thể tế bào u nổi trội trên các mảnh cắt MBH. U thường cấu tạo bởi tế bào hình tròn, hình thoi hoặc hỗn hợp. Nếu thành phần hình thái tế bào u thứ 2 dưới 20% thì xếp loại dựa vào hình thái tế bào nổi trội. Nếu thành phần u yếm thế có tỷ lệ trên 20% thì xếp vào típ hỗn hợp tế bào.

✓ Hình thái tạo xương: Theo phân loại u xương của WHO năm 2013⁶, hình thái tạo xương thường có dạng ren, dạng lưới, dạng bè hoặc hỗn hợp những hình thái trên. Tạo xương dạng ren, dạng lưới hay gập trong những sarcom xương độ cao. Tạo xương dạng bè hay gập trong sarcom xương độ thấp.

✓ Tổn thương khớp: là sự xâm lấn vào khớp của u. Tổn thương khớp được đánh giá trên lâm sàng và qua các phương tiện chẩn đoán hình ảnh. Về lâm sàng, bệnh nhân có thể có các triệu chứng về hạn chế vận động khớp, cử động và thụ động, các triệu chứng về tổn thương dây chằng chéo (đối với các khối u vùng quanh khớp gối) hoặc gãy xương bệnh lý vào trong ổ khớp. Về chẩn đoán hình ảnh, MRI được coi là phương pháp có giá trị nhất trong chẩn đoán tính chất xâm lấn ngoài tủy của các khối u xương ác tính. Theo Van trommel¹⁰⁶, xâm lấn khớp bao gồm tất cả các trường hợp khối u phát triển đến dưới mặt khớp (vị trí có thể đảm bảo diện cắt an toàn), các khối u xâm lấn dây chằng bên, dây chằng chéo hay bao hoạt dịch trên xương bánh chè.

✓ **Tổn thương mô mềm:** bao gồm xâm lấn khoang cơ và bó mạch thần kinh. Về lâm sàng, bệnh nhân có thể có triệu chứng về khối mô mềm sát tổn thương, mật độ chắc kèm thâm nhiễm, dày da, thay đổi màu sắc da vị trí tương ứng. Ngoài ra, bệnh nhân có thể có các triệu chứng về rối loạn tưới máu phần chi ngoại vi hoặc rối loạn cảm giác, vận động theo rãnh nếu khối u xâm lấn bó mạch thần kinh lân cận. Về chẩn đoán hình ảnh, hình ảnh xâm lấn cơ hoặc bó mạch thần kinh trên MRI được xác định khi mất đi lớp mỡ giữa khối u và cơ hoặc bó mạch.

✓ **Phương pháp điều trị:** là biện pháp can thiệp trên bệnh nhân sau khi được chẩn đoán xác định. Các phương pháp điều trị có thể là phối hợp hóa trị và phẫu thuật, hóa trị đơn thuần, xạ trị. Trong trường hợp hóa trị có hóa trị tiền phẫu và hóa trị bổ trợ. Những bệnh nhân đã nhập viện nhưng từ chối điều trị tiếp cũng được ghi nhận để phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng bệnh.

✓ **Tình trạng ra viện:** Là tình trạng bệnh của bệnh nhân được bác sĩ điều trị đánh giá khi ra viện. Tình trạng ra viện được đánh giá ở các mức giữ nguyên, cải thiện hoặc nặng hơn.

✓ **Tình trạng sống còn:** là tình trạng còn sống hay đã mất của bệnh nhân tại thời điểm đóng nghiên cứu. Thời điểm này được xác định là tháng 7/2021. Tình trạng sống còn được khai thác bằng cách gọi điện, viết thư cho bệnh nhân thông qua thông tin trên bệnh án.

▪ **Biên định lượng:**

✓ **Tuổi:** Được xác định tại thời điểm khám bệnh, tính bằng đơn vị năm.

✓ **Thời gian diễn biến bệnh:** Là thời điểm từ lúc bệnh nhân có triệu chứng đầu tiên đến khi khám bệnh và có chẩn đoán xác định. Đơn vị tính là tháng.

✓ **Giai đoạn Enneking:** là giai đoạn bệnh được phân loại dựa vào độ mô học của sarcom xương và mức độ xâm lấn. Cụ thể phân loại được đánh giá theo bảng 1.1 (trang 10).

✓ Chỉ số sinh hóa (ALP, LDH, canxi toàn phần, canxi ion hóa): là trị số tuyệt đối được ghi nhận qua xét nghiệm hóa sinh. Đơn vị của ALP, LDH là U/l. Đơn vị của canxi toàn phần, canxi ion hóa là mmol/l.

✓ Kích thước u: Là kích thước tuyệt đối của u được đo trên hình ảnh Xquang, CT-scanner hoặc MRI. Đơn vị kích thước u là cm.

✓ Số lượng nhân chia: Là số lượng nhân chia trên 10 vi trường độ phóng đại cao (HPF) đếm tại vùng có nhiều nhân chia nhất (“hot spot”)

✓ Thời gian sống thêm: Là thời gian tính từ lúc xuất viện đến khi tử vong hoặc thời điểm đóng nghiên cứu. Đơn vị của thời gian sống thêm là tháng.

2. Các chỉ số:

- Tỷ lệ các nhóm tuổi: <10, 10-19, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, ≥60 tuổi.
- Tỷ lệ giới: nam/nữ
- Thời gian biểu hiện triệu chứng trung bình, thời gian biểu hiện ngắn nhất và dài nhất, tỷ lệ thời gian biểu hiện < 1 tháng, 1 – 3 tháng, 4 – 6 tháng, > 6 tháng
- Tỷ lệ gặp các triệu chứng lâm sàng: đau đơn thuần, đau kèm sưng nề, sờ thấy u, gãy xương, sưng nề đơn thuần, tê bì
- Tỷ lệ giai đoạn Enneking
- Tỷ lệ xét nghiệm huyết thanh (ALP, LDH, Canxi toàn phần, Canxi ion hóa) bình thường và cao
- Kích thước u trung bình, kích thước u nhỏ nhất, lớn nhất
- Tỷ lệ phân bố các vị trí u (xương cánh tay, xương cẳng tay, xương đòn, xương đùi, xương chày, xương mác, xương chậu, xương hàm, xương cụt)
- Tỷ lệ phân bố diện tổn thương u (chỉ tổn thương đầu xương, chỉ tổn thương hành xương, chỉ tổn thương thân xương, tổn thương đầu xương và hành xương, tổn thương hành xương và thân xương, tổn thương cả đầu, hành và thân xương)

- Tỷ lệ phân bố các típmô bệnh học (nguyên bào xương, nguyên bào sụn, nguyên bào xơ, các típmô học độ cao khác, các típmô học độ thấp)
- Tỷ lệ phân bố hình thái tế bào u (hình tròn, hình thoi, hỗn hợp hai loại tế bào)
- Tỷ lệ phân bố hình thái tạo xương trong u (Dạng ren, dạng bè, dạng lưới, hỗn hợp hai hay nhiều loại tạo xương trên)
- Số lượng nhân chia trung bình, số lượng nhân chia ít nhất gặp trong một tiêu bản và số lượng nhân chia nhiều nhất gặp trên một tiêu bản.

2.2.2. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.2.1. Nghiên cứu về lâm sàng

❖ Thu thập các dấu hiệu lâm sàng trước điều trị

- ✓ Ghi nhận các thông tin lâm sàng:
 - Tuổi được phân chia theo khoảng tuổi 10 kết hợp với phân chia theo hai giới.
 - Các triệu chứng xuất hiện đầu tiên:
 - Đau đơn thuần hoặc kèm sưng nề
 - Khối u
 - Gãy xương
 - Tê bì chi tổn thương
 - Thời gian xuất hiện bệnh đến lúc chẩn đoán: được tính từ thời điểm khi người bệnh hoặc người nhà phát hiện ra có triệu chứng bệnh đến khi người bệnh vào viện được chẩn đoán (tính bằng tháng).
 - Ghi nhận các vị trí xương. Với những xương dài ghi nhận vị trí cụ thể tại xương: 1/3 trên, 1/3 giữa, 1/3 dưới, toàn bộ xương?
 - Tiền sử lâm sàng:
 - Bệnh trước đó (Paget xương, nhồi máu xương, cốt tủy viêm, các u xương lành tính?) hoặc có tiếp xúc bất thường nào không? (đặc biệt với tia xạ)

- Tiền sử gia đình có bị các hội chứng di truyền (Hội chứng Li-Fraumeni, bệnh Ollier, hội chứng Mafucci, hội chứng u nguyên bào võng mạc có tính gia đình, hội chứng Rothmund-Thomson)
- Tiền sử điều trị hóa chất, tia xạ?
 - Các dấu hiệu lâm sàng:
- Các dấu hiệu toàn thân: thể trạng chung, hạch, gan, lách...
- Vị trí u: xương gì? Đầu xương, thân xương? Số lượng u
- Kích thước u
- Tình trạng mô mềm xung quanh
- Tình trạng khớp
- Khám toàn thân phát hiện khối u ngoài xương.
- Đánh giá giai đoạn bệnh theo Enneking³⁰: Các giai đoạn Enneking bao gồm giai đoạn IA, IB, IIA, IIB và giai đoạn III. Phân giai đoạn Enneking đã tóm lược trong bảng 1.1 (trang 10).

❖ *Phương pháp điều trị*

- Trong 123 người bệnh, 3 người bệnh phẫu thuật đơn thuần, 31 người bệnh hóa trị đơn thuần. Trong 70 người bệnh được điều trị bằng phối hợp hóa trị và phẫu thuật, 48 người bệnh có hóa trị tiền phẫu, 12 người bệnh có hóa trị bổ trợ, 10 người bệnh sử dụng cả tiền phẫu và bổ trợ. 19 người bệnh không điều trị.
- Những người bệnh hóa trị dùng phác đồ Doxorubicin, Cisplatin của nhóm nghiên cứu sarcom xương Châu Âu (phác đồ EOI – European Osteosarcoma Intergroup), MAP (Methotrexate, Doxorubicin và Cysplatin) hoặc phác đồ có IPE (Ifosfamid, Cysplatin và Epirubicin).
- Trong 73 người bệnh được phẫu thuật, 53 người bệnh phẫu thuật cắt cụt, 6 người bệnh tháo khớp, 14 người bệnh được phẫu thuật bảo tồn.

❖ *Các xét nghiệm đánh giá trong và sau điều trị*

○ Chụp Xquang phổi, mỏm cụt, siêu âm ổ bụng tiến hành trước hóa trị liệu và sau 6 đợt hóa trị

○ Sau mỗi đợt hóa trị liệu xét nghiệm:

▪ Công thức máu: Kiểm tra số lượng hồng cầu, định lượng huyết sắc tố, số lượng bạch cầu, bạch cầu đa nhân trung tính, tiểu cầu.

▪ Định lượng AST và ALT trước mỗi đợt hóa trị liệu.

▪ Định lượng Creatinin huyết và Urê huyết

▪ Định lượng điện giải đồ

❖ *Đánh giá kết quả khi người bệnh ra viện theo ba mức độ:*

○ Tốt: Thể trạng chung tốt, các xét nghiệm ở mức bình thường, không có tái phát di căn.

○ Trung bình: Thể trạng trung bình, các xét nghiệm chưa phục hồi hoàn toàn, không có tái phát, di căn.

○ Xấu: Có xuất hiện tái phát, di căn

❖ *Theo dõi sau điều trị*

○ Những người bệnh trong nhóm nghiên cứu được các bác sĩ lâm sàng theo dõi 3 tháng một lần trong 3 năm đầu tại Bệnh viện K. Mỗi lần đến khám được ghi chép vào phiếu riêng. Trong 2 năm tiếp theo cứ 6 tháng khám lại một lần. Trong 2 năm đầu, chụp X - quang lồng ngực được thực hiện 6 tháng 1 lần.

○ Các thông tin được ghi nhận là:

- Người bệnh hiện còn sống hay tử vong, thời điểm tử vong.

- Nguyên nhân tử vong: do ung thư xương hay do các nguyên nhân khác.

- Có tái phát hay không: có bằng chứng xác định trên lâm sàng có tái phát và được khẳng định bằng chẩn đoán tế bào hoặc mô bệnh học.

- Có di căn xa hay không: Các người bệnh được khám lâm sàng, chụp vùng xương còn lại, xương đối bên, xạ hình xương, chụp phổi, siêu âm ổ bụng. Di căn được khẳng định bằng chẩn đoán tế bào hoặc mô bệnh học.

- Ngày mất dấu theo dõi (nếu có): ngày khám bệnh cuối cùng còn sống sau đó không còn thông tin nào khác.

2.2.2.2. Nghiên cứu về chẩn đoán hình ảnh

❖ Các hình ảnh tổn thương trên phim Xquang, CT -scanner và MRI:

- Hình ảnh đặc xương
- Hình ảnh hủy xương
- Hình ảnh đặc xương xen lẫn hủy xương
- Các hình ảnh kèm theo: Phá hủy vỏ xương, khối mô mềm.

❖ Kích thước tổn thương:

○ Kích thước lớn nhất của khối u đo trực tiếp kích thước trên phim X - quang thường quy, CT - scanner hoặc MRI. Đơn vị tính kích thước u là cm.

2.2.2.3. Nghiên cứu về giải phẫu bệnh

❖ Phương pháp tiến hành: sinh thiết kim lõi, sinh thiết mở, bệnh phẩm cắt u, nạo u?

❖ Nhận xét đại thể:

○ Bệnh phẩm sinh thiết kim: đếm số mảnh nhận được. Màu sắc và chất lượng mẫu. Số mảnh sinh thiết đảm bảo từ 3 – 5 mảnh, chiều dài 1 cm, chiều rộng 3 – 5 mm.

○ Bệnh phẩm sinh thiết mở: đo kích thước đại thể 3 chiều bệnh phẩm, cắt lát bệnh phẩm theo chiều dài nhất bệnh phẩm. Mỗi lát dày 3 – 5 mm

❖ Cố định bệnh phẩm trong formol trung tính 10% với thể tích formol gấp 10 -20 lần thể tích u và cố định qua đêm.

❖ Chuyên, đúc, cắt, nhuộm H&E bệnh phẩm theo phương pháp nhuộm thường quy.

❖ Nhuộm HMMD trong các trường hợp cần thiết cho chẩn đoán xác định và chẩn đoán phân biệt:

- Dùng dấu ấn MDM2 và CDK4 để phân biệt sarcom xương tủy vỏ ngoài và sarcom xương trung tâm độ thấp với các tổn thương xơ – xương lành tính

- Dùng dấu ấn CK, LCA, CD31, CD34, HMB45 trong phân biệt sarcom xương tủy thông thường, dưới tủy dạng biểu mô với các tổn thương dạng biểu mô.

- Phân biệt sarcom xương nguyên bào sụn, sarcom xương giãn mạch với u có hạt nhân lớn như u hắc tố bằng các dấu ấn HMB45, S100.

- Phân biệt các sarcom xương có thành phần tế bào hình thoi với các sarcom tế bào hình thoi của mô mềm bằng Actin, Desmin, SMA, H-caldesmon, Myogenin, CD31, CD34.

❖ Phương pháp nhuộm HMMD: Với các dấu ấn miễn dịch phù hợp của hãng Dako - Đan Mạch theo phương pháp nhuộm ABC (Avidine – Biotine - complex). Trong đó, Các loại kháng thể và hóa chất thuộc hãng Dako - Đan Mạch và Roche – Mỹ; Một số kháng thể được hãng pha sẵn, những kháng thể đậm đặc thì nồng độ pha loãng kháng thể và qui trình nhuộm theo hướng dẫn của nhà sản xuất đối với mỗi loại kháng thể trong mỗi lần nhuộm đều có mô chứng dương và chứng âm; Không để tiêu bản khô trong quá trình nhuộm. Các bệnh phẩm nhuộm HMMD thực hiện trên máy Dako Autostainer của Dako (hóa chất của hãng Dako) và Benchmark XT của Ventana (hóa chất của hãng Roche).

- Phản ứng dương tính biểu hiện bằng sự bắt màu nâu của bào tương tế bào u đối với các dấu ấn sau: CK, LCA, HMB45, CD31, CD34, Actin, Desmin, SMA, H-caldesmon, Myogenin.

- Phản ứng dương tính biểu hiện bằng sự bắt màu nâu của nhân tế bào u đối với dấu ấn TLE1, MDM2 và CDK4.

○ Phản ứng dương tính biểu hiện bằng sự bắt màu nâu của cả nhân và bào tương với dấu ấn S100.

❖ Phân loại mô bệnh học theo WHO-2013, bao gồm:

✚ *Sarcom xương nội tủy độ thấp (sarcom xương trung tâm độ thấp)*

✚ *Sarcom xương tủy thông thường*: Sarcom xương tủy thông thường chia thành các dưới tủy với những hình thái đặc trưng như

- *Sarcom xương nguyên bào xương,*
- *Sarcom xương nguyên bào xơ,*
- *Sarcom xương nguyên bào sụn.*
- Các biến thể khác như *biến thể giàu tế bào khổng lồ, biến thể giống u nguyên bào xương, biến thể dạng biểu mô, dưới tủy tế bào sáng.*

✚ *Sarcom xương tủy giãn mạch*

✚ *Sarcom xương tủy tế bào nhỏ*

✚ *Sarcom xương tủy vỏ ngoài (sarcoma xương tủy cận vỏ)*

✚ *Sarcom xương tủy vỏ xương (sarcom xương nguyên bào sụn cận vỏ)*

✚ *Sarcom xương tủy bề mặt độ cao*

Đặc điểm mô bệnh học, đặc tính hóa mô miễn dịch và các chẩn đoán phân biệt cần thực hiện đã được mô tả trong phần tổng quan trong phần 1.5 (từ trang 17 đến trang 24).

❖ Phân độ mô bệnh học theo WHO 2013⁶: dựa vào tiêu chuẩn quan trọng nhất là tính chất của tế bào. Theo đó, mật độ tế bào (tỉ lệ tế bào/mô đệm), đặc điểm của nhân là tiêu chí quan trọng nhất để xếp độ mô học u. Độ mô học cao tương ứng với mật độ tế bào cao, nhân lớn, ưa kiềm, không đều, viền nhân méo mó. Tiêu chí phụ trợ để phân độ mô học sarcom xương là nhân chia và hoại tử. Trong các sarcom xương, tên tủy mô bệnh học đã hàm chứa độ mô học của nó. Thông thường, các sarcom xương được xếp thành hai phân độ:

✚ Các sarcom xương độ thấp bao gồm: Sarcom xương cận vỏ, sarcom xương nội tủy độ thấp và sarcom xương tủy vỏ ngoài.

✚ Các sarcom xương độ cao gồm: Sarcom xương thông thường, Sarcom xương tủy giãn mạch, Sarcom xương tủy tế bào nhỏ, Sarcom xương tủy bề mặt độ cao.

Xếp loại theo hệ thống hai phân độ giúp đơn giản hóa việc đánh giá sarcom xương và phân giai đoạn sarcom xương theo Enneking. Những sarcom xương độ thấp có nguy cơ di căn < 25%. Trong khi đó, các sarcom xương độ cao có khả năng cao tái phát tại chỗ và nguy cơ di căn xa > 25%.

❖ Trong nghiên cứu này, nghiên cứu sinh đọc và phân loại hết các tổn thương. Thầy hướng dẫn đọc lại lần thứ 2 và cho ý kiến tán đồng hoặc cần xem xét lại. Những trường hợp khó phân định, thầy hướng dẫn gửi hội chẩn với Giáo sư Christopher D.M. Fletcher, M.D., FRCPath Vice-Chair, Anatomic Pathology Departement of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, là giáo sư giỏi về sarcom xương và sarcom mô mềm, được làm thêm các dấu ấn HMMD mới hoặc SHPT, đảm bảo chất lượng của các kết quả nghiên cứu.

2.2.2.4. Đối chiếu kết quả của các phương tiện chẩn đoán

❖ Đối chiếu giữa biểu hiện về lâm sàng với đặc điểm tổn thương trên chẩn đoán hình ảnh:

○ Triệu chứng tổn thương khớp và mô mềm biểu hiện trên lâm sàng được so sánh với hình ảnh tổn thương thực sự trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh.

❖ Đối chiếu kết quả chẩn đoán hình ảnh với mô bệnh học:

○ Đối chiếu chẩn đoán chung của giải phẫu bệnh với chẩn đoán của chẩn đoán hình ảnh: (1) U lành tính hay ác tính? (2) Phân loại u? (3) Độ mô học của u?

- Đối chiếu phân típ mô bệnh học (sarcom xương nguyên bào xương, sarcom xương nguyên bào sụn, sarcom xương nguyên bào xơ, nhóm các típ mô học độ cao khác, sarcom xương típ độ mô học thấp) với các đặc điểm đặc trưng của sarcom xương trên chẩn đoán hình ảnh (hủy xương, đặc xương, góc Codman, đám cỏ cháy, phòng vỏ xương).

- Đối chiếu các hình thái tạo xương trên vi thể (dạng ren, dạng bè, dạng lưới hay hỗn hợp) với các đặc điểm tạo xương trên chẩn đoán hình ảnh (hủy xương, đặc xương, góc Codman, đám cỏ cháy, phòng vỏ xương).

2.2.3. Phương pháp đánh giá sống thêm

2.2.3.1. Phân tích thông tin về người bệnh

- Sau khi kết thúc liệu trình điều trị: Người bệnh được hẹn khám lại định kỳ, 3 tháng/lần trong năm đầu tiên. Nếu ổn định thì từ năm thứ 2 là 6 tháng/lần. Các thông tin về người bệnh qua khám được ghi nhận trong bệnh án.

- Những trường hợp không đến khám lại thường xuyên sẽ được khai thác thông tin qua điện thoại.

2.2.3.2. Xác định các dữ liệu cơ bản

- ❖ Thời điểm gốc của nghiên cứu: Tính từ thời điểm nhập viện điều trị.
- ❖ Thời điểm kết thúc nghiên cứu: có thông tin cuối cùng hoặc người bệnh tử vong:

- Thời gian sống thêm tính từ thời điểm bắt đầu can thiệp điều trị đến khi người bệnh tử vong hoặc có thông tin cuối cùng.

- Thông tin sống thêm của người bệnh được ghi lại theo bệnh án khi người bệnh đi khám định kỳ. Trong quá trình nghiên cứu có gọi điện thoại cho người bệnh hoặc người nhà người bệnh để thăm hỏi tình hình sức khỏe.

- ❖ Đánh giá về tình trạng người bệnh qua các lần ghi nhận thông tin và khi có thông tin cuối:

- Ổn định: tình trạng chung tốt, không có các tổn thương trên lâm sàng, X - quang, siêu âm, ALP ở giới hạn thấp nếu trước đó tăng cao.

- Tái phát: Có tổn thương xuất hiện tại chỗ được xác định bằng X - quang, CT - scanner, MRI.
- Xuất hiện di căn: xác định bằng X - quang, siêu âm, CT - scanner, MRI.
- ❖ Phân tích tình trạng tái phát, di căn:
 - Thời gian xuất hiện tái phát, di căn, các vị trí di căn.
 - Phân tích sự di căn với các yếu tố vị trí u, kích thước u, phương pháp điều trị, giai đoạn bệnh, tít mô bệnh học, lượng ALP trước phẫu thuật.
- ❖ Đánh giá kết quả sống thêm tại các thời điểm sau can thiệp điều trị:
 - Sau 12 tháng, 24 tháng, 36 tháng, 48 tháng và 60 tháng.
- ❖ Đánh giá sống thêm toàn bộ sau 3 năm và 5 năm.
- ❖ Sống thêm toàn bộ liên quan với tuổi, giới, giai đoạn bệnh, u nguyên phát, hình ảnh tổn thương trên CDHA, ALP và LDH khi vào viện, phương pháp điều trị.
- ❖ Sống thêm toàn bộ qua phân tích đơn biến và đa biến:
 - Tuổi: so sánh giữa các nhóm 10 tuổi về kết quả sống thêm.
 - Giới: so sánh thời gian sống thêm giữa hai giới.
 - Vị trí tổn thương xương với kết quả sống thêm.
 - Kích thước u: $u \leq 8$ cm và $u > 8$ cm với kết quả sống thêm.
 - Giai đoạn Enneking với kết quả sống thêm.
 - Nồng độ ALP và LDH trước phẫu thuật với kết quả sống thêm.
 - Diện tổn thương trên CDHA với kết quả sống thêm.
 - Tít mô bệnh học với kết quả sống thêm
 - Nhóm mô bệnh học với kết quả sống thêm.
 - Độ mô học với kết quả sống thêm.
 - Phương pháp điều trị với kết quả sống thêm.
 - Phương pháp phẫu thuật với kết quả sống thêm.

2.3. Phân tích và xử lý số liệu

❖ Phân tích dữ liệu bằng ngôn ngữ thống kê R phiên bản 4.0.2. Các kiểm định có ý nghĩa thống kê với mức ý nghĩa $p < 0.05$

❖ Tính các tỷ lệ và các mối liên quan bằng chương trình phân tích thống kê mô tả, phân tích thống kê suy luận.

❖ Phân tích liên quan tuổi, giới bằng Ki bình phương.

❖ Phân tích mối liên quan giữa các tổn thương trên lâm sàng với chẩn đoán hình ảnh bằng Fisher's exact test.

❖ Phân tích mối liên quan giữa các típ mô bệnh học với đặc điểm tạo xương trên chẩn đoán hình ảnh, hình thái tạo xương trên vi thể với đặc điểm tạo xương trên chẩn đoán hình ảnh bằng Fisher's exact test.

❖ Phân tích mối liên quan giữa giai đoạn Enneking với tình trạng bệnh khi ra viện và với tình trạng hiện tại bằng Fisher's exact test.

❖ Phân tích mối liên quan giữa nhóm điều trị và tình trạng ra viện bằng Pearson test.

❖ Phân tích mối liên quan giữa nhóm điều trị và tình trạng hiện tại bằng Ki bình phương.

❖ Tính kết quả sống thêm theo phương pháp ước lượng sống thêm theo các sự kiện của Kaplan-Meier.

❖ Phân tích đơn yếu tố: dùng kiểm định Log Rank tính giá trị p và phân tích từng yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm.

❖ Phân tích đa biến: dùng phương pháp hồi quy Cox để tính giá trị p khi phân tích đa yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm.

2.4. Sai số và hạn chế sai số

2.4.1 Các sai số có thể gặp

❖ Thông tin về bệnh nhân bị sai

❖ Sai số trong nhập số liệu, mã hóa số liệu

❖ Phân tích số liệu không đúng

❖ Diễn giải số liệu không đúng

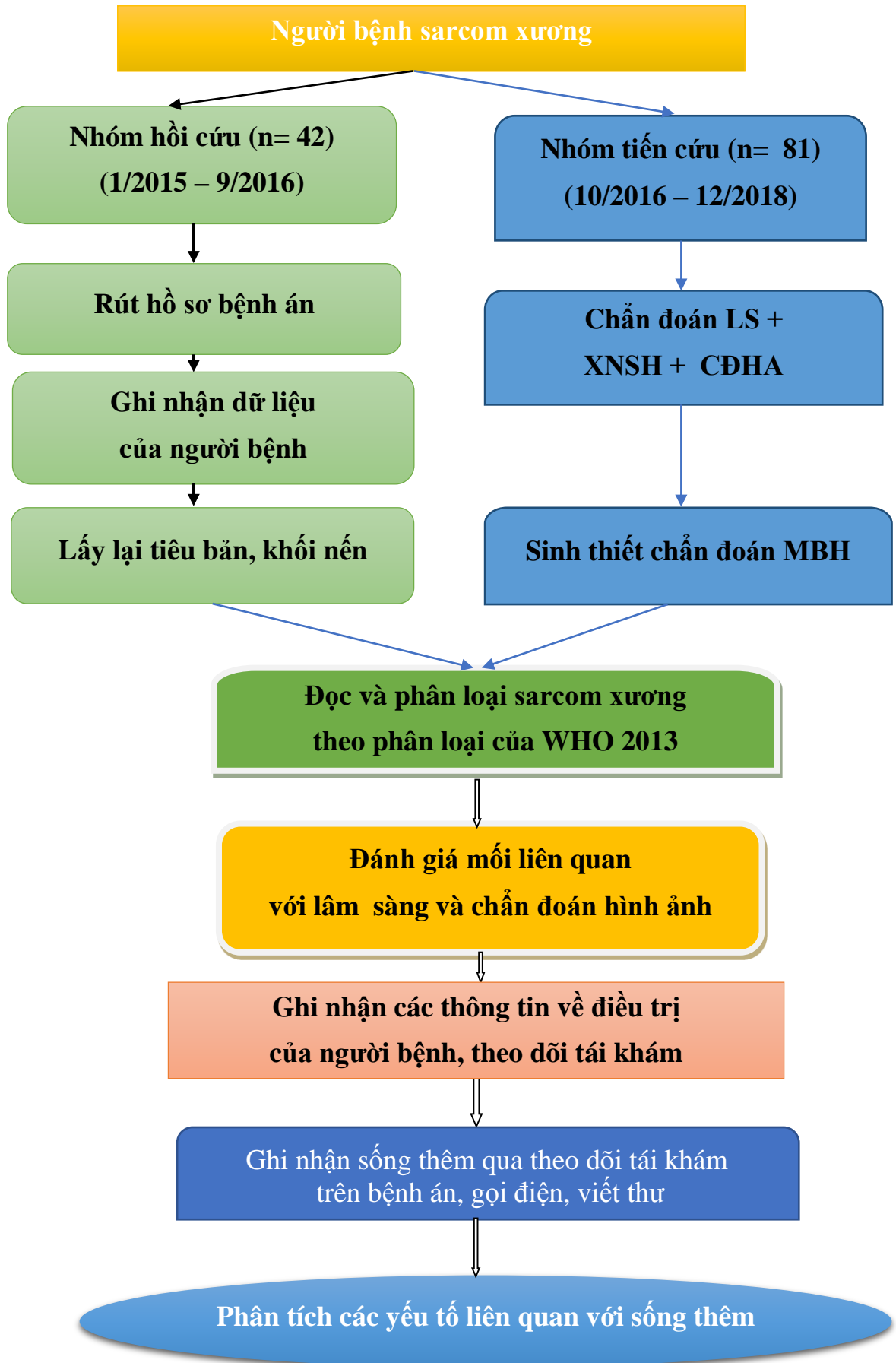
2.4.2 Cách hạn chế sai số

- ❖ Khai thác thông tin từ nhiều nguồn
- ❖ Đảm bảo kỹ thuật cắt nhuộm tiêu bản HE
- ❖ Hội chẩn các trường hợp khó, nhuộm HMMD để chẩn đoán phân biệt
- ❖ Thực hiện đúng quy trình nhuộm HMMD có mô chứng để hạn chế âm tính giả và dương tính giả
- ❖ Nhập số liệu cẩn thận và kiểm tra số liệu thường xuyên
- ❖ Sử dụng test kiểm định đúng

2.5. Khía cạnh đạo đức của nghiên cứu

- ❖ Tất cả các thông tin khai thác từ người bệnh và hồ sơ bệnh án đều được giữ bí mật.
- ❖ Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng chẩn đoán, điều trị, đánh giá tiên lượng bệnh, phục vụ công tác chăm sóc sức khỏe nhân dân và nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh.
- ❖ Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học phê duyệt trong biên bản số 75/HĐĐĐĐHYHN ký ngày 16 tháng 5 năm 2017

2.6 Sơ đồ nghiên cứu



CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

3.1.1 Đặc điểm lâm sàng

3.1.1.1 Kết quả tuổi và giới:

Bảng 3.1: Đặc điểm tuổi và giới ở người bệnh sarcom xương nguyên phát

| Tuổi | Tuổi TB: 21,4 ±12,9 Tuổi nhỏ nhất: 6.0 Tuổi lớn nhất: 68.0 | | | | | | | Tổng số (%) |
|-------------|--|----------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------|
| | <10 (%) | 10-19 (%) | 20-29 (%) | 30-39 (%) | 40-49 (%) | 50-59 (%) | ≥60 (%) | |
| Nam | 2 (1,6) | 46 (37,4) | 10 (8,1) | 2 (1,6) | 6 (4,9) | 2 (1,6) | 1 (0,8) | 69 (56,1) |
| Nữ | 2 (1,6) | 29 (23,6) | 13 (10,6) | 3 (2,4) | 2 (1,6) | 3 (2,4) | 2 (1,6) | 54 (43,9) |
| Tổng | 4 (3,2) | 75 (61,0) | 23 (18,7) | 5 (4,1) | 8 (6,5) | 5 (4,1) | 3 (2,4) | 123 |

* *Nhận xét:* Tỷ lệ nam/nữ ≈ 1,3/1. Tuổi trung bình của các đối tượng trong nghiên cứu là 21,4 tuổi. Tuổi nhỏ nhất được ghi nhận là 6 tuổi. Tuổi lớn nhất là 68 tuổi. Trong các nhóm tuổi, lứa tuổi 10-19 chiếm tỉ lệ lớn nhất với 61,0%.

3.1.2 Thời gian diễn biến bệnh trước vào viện

Bảng 3.2: Thời gian diễn biến bệnh trước vào viện

| Thời gian (tháng) | Thời gian TB: $5,9 \pm 22,7$ min: 1.0 max: 224 | |
|----------------------|--|-------------|
| | n | % |
| <1 | 8 | 6,5 |
| 1 - 3 | 79 | 64,3 |
| 4 - 6 | 20 | 16,2 |
| > 6 | 16 | 13,0 |
| Tổng | 123 | 100 |

**Nhận xét:* Thời gian diễn biến trung bình là $5,9 \pm 22,7$ tháng. Tỷ lệ người bệnh có thời gian diễn biến bệnh từ 1 – 3 tháng cao nhất, chiếm 64,3%. Thời gian diễn biến bệnh trên 6 tháng chỉ gặp 13%.

3.1.3. Triệu chứng lâm sàng đầu tiên

Bảng 3.3: Triệu chứng lâm sàng đầu tiên của người bệnh

| Triệu chứng | n | % |
|------------------------|------------|-------------|
| Đau đơn thuần | 47 | 38,2 |
| Đau kèm sưng nề | 40 | 32,6 |
| Khối u | 33 | 26,8 |
| Gãy xương | 1 | 0,8 |
| Sưng nề | 2 | 1,6 |
| Tổng số | 123 | 100 |

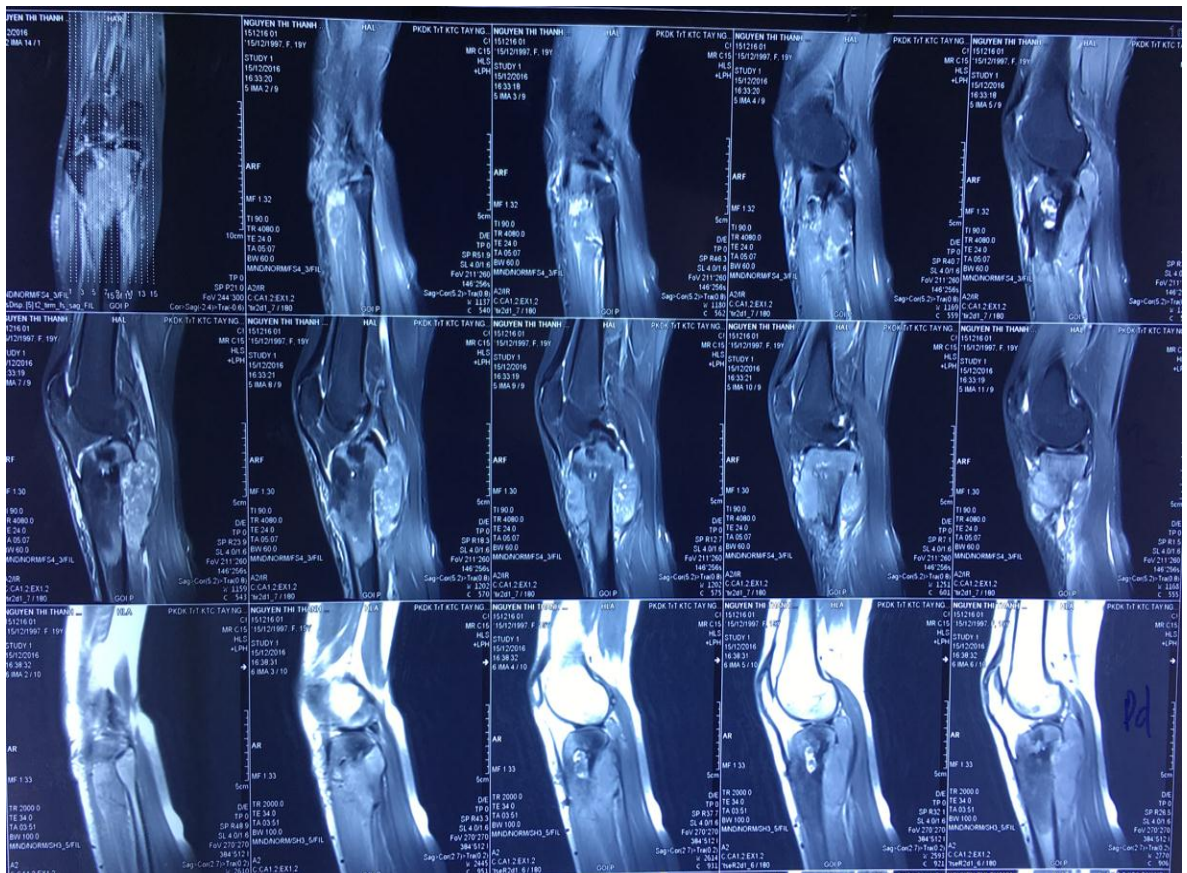
**Nhận xét:* Các dấu hiệu ban đầu hay gặp nhất trên người bệnh sarcom xương là đau đơn thuần, đau kèm sưng nề và khám thấy khối u. Trong đó, triệu chứng đau là phổ biến nhất với 87/123 (70,8%) trường hợp.

3.1.4 Giai đoạn bệnh khi nhập viện

Bảng 3.4: Giai đoạn bệnh khi nhập viện theo phân loại Enneking

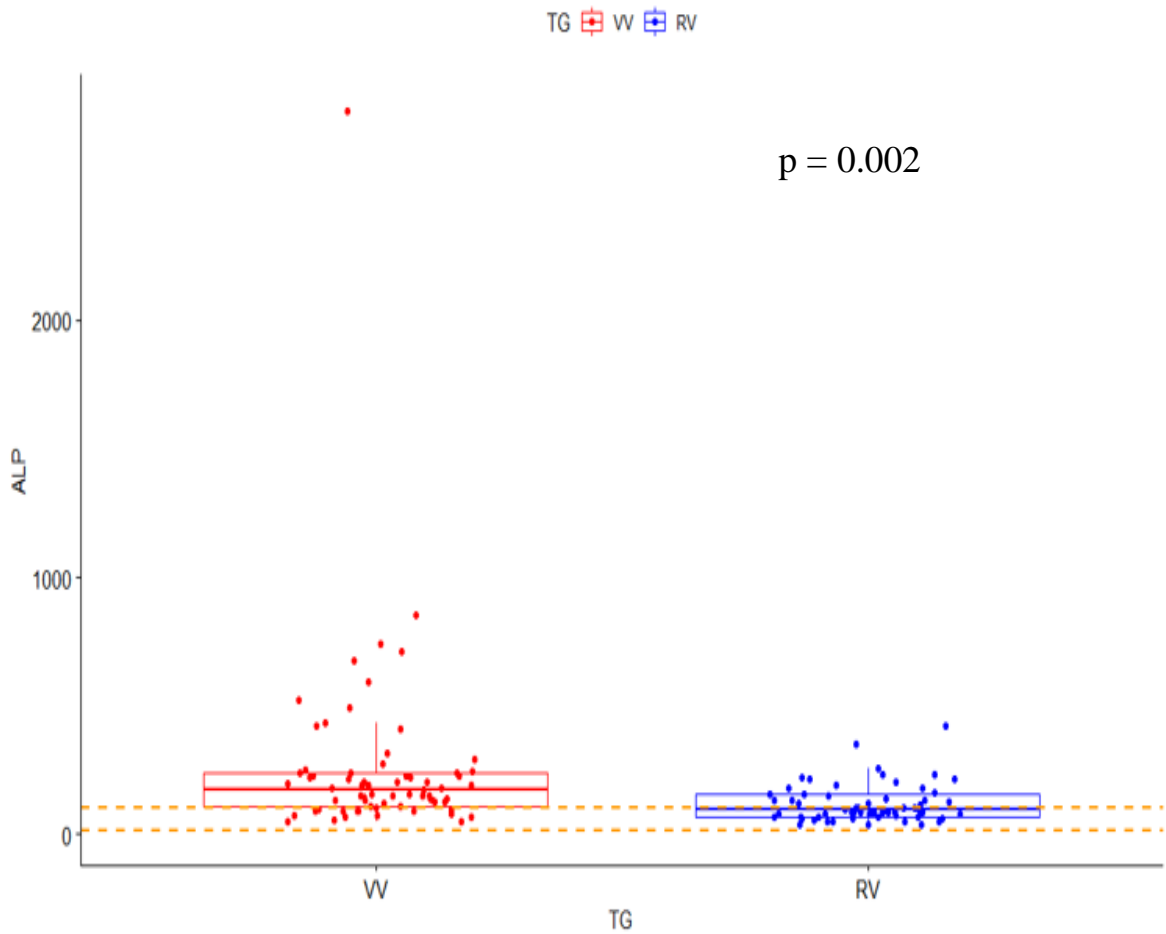
| Giai đoạn | n | % |
|-------------|------------|------------|
| IB | 2 | 1,6 |
| IIB | 100 | 81,3 |
| III | 21 | 17,1 |
| Tổng | 123 | 100 |

**Nhận xét bảng 3.4: Giai đoạn IIB chiếm tỷ lệ lớn nhất với 100/123 người bệnh, chiếm 81,3%. Nghiên cứu không ghi nhận được ca nào thuộc giai đoạn IA và IIA.*



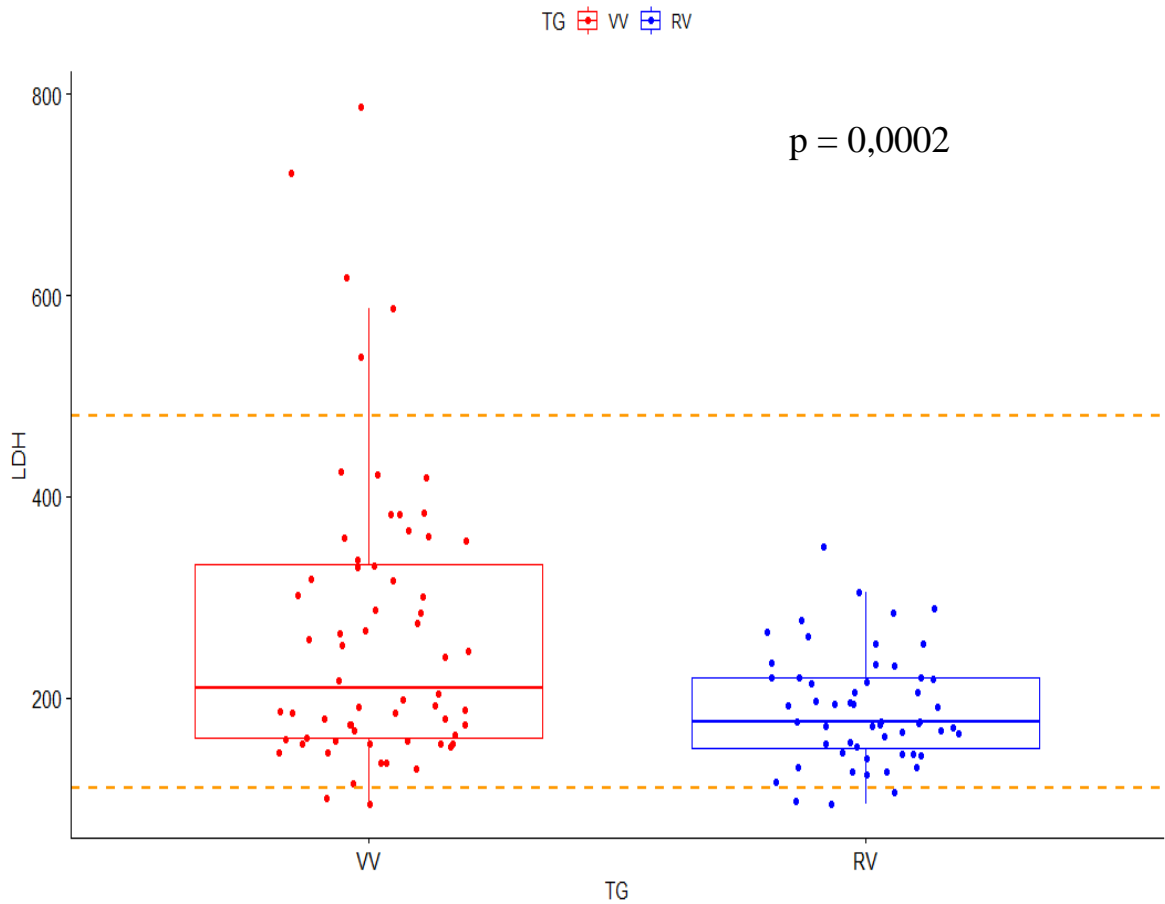
Hình 3.1. Người bệnh Nguyễn Thị Thanh T. 19t, U đầu trên xương chày phải, giai đoạn Enneking IIB (Phim MRI chụp đứng dọc)

3.2. Một số đặc điểm về xét nghiệm sinh hóa



Biểu đồ 3.1: Biểu đồ phân bố nồng độ ALP tại thời điểm vào viện và ra viện.

**Nhận xét:* Số lượng ca cao hơn giá trị bình thường tại thời điểm vào viện (biểu đồ màu đỏ) cao hơn số lượng ca cao hơn giá trị bình thường tại thời điểm ra viện (biểu đồ xanh nước biển) ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.2: Biểu đồ phân bố nồng độ LDH tại thời điểm vào viện và ra viện

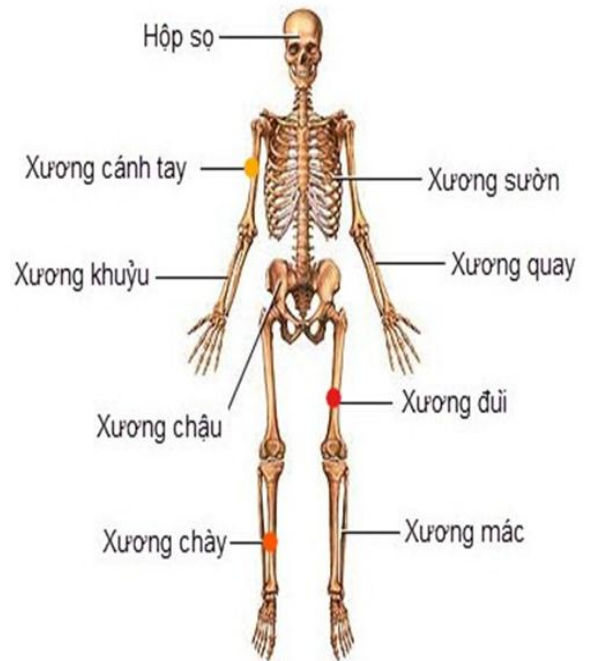
**Nhận xét:* Số lượng ca LDH cao hơn giá trị bình thường tại thời điểm vào viện (biểu đồ màu đỏ) cao hơn số lượng ca cao hơn giá trị bình thường tại thời điểm ra viện (biểu đồ xanh nước biển) ($p < 0,05$). Ngoài ra, tác giả không thấy sự khác biệt ở các thông số sinh hóa khác như canxi toàn phần, canxi ion hóa tại thời điểm vào viện và ra viện.

3.3 Một số đặc điểm về CDHA của u

3.3.1 Phân bố vị trí của u trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh

Bảng 3.5: Phân bố u trên các xương

| Vị trí | n | Tần suất (%) |
|-----------------------|------------|--------------|
| Xương cánh tay | 13 | 10,6 |
| Xương cẳng tay | 2 | 1,6 |
| Xương đòn | 1 | 0,8 |
| Xương đùi | 64 | 52,0 |
| Xương chày | 32 | 26,0 |
| Xương mác | 5 | 4,1 |
| Xương chấu | 4 | 3,3 |
| Xương hàm | 1 | 0,8 |
| Xương cùng cụt | 1 | 0,8 |
| Tổng | 123 | 100,0 |



Hình 3.2: Minh họa phân bố các u trên hệ xương

**Nhận xét:* Các vị trí hay gặp nhất là xương đùi (52,0%), xương chày (26,0%) và xương cánh tay (10,6%). Các xương đẹt có tỉ lệ thấp nhất với 3,3%; 0,8% và 0,8% lần lượt ở các vị trí xương chấu, xương hàm và xương cùng cụt.

3.3.2. Kích thước u trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh

Bảng 3.6: Kích thước u trên các phương tiện CDHA

| Kích thước u (cm) | KTTB: 11,8 ± 6,2 nhỏ nhất: 1,0 lớn nhất: 36,0 | |
|-------------------|---|--------------|
| | n | Tần suất (%) |
| ≤ 8 | 38 | 30,9 |
| > 8 | 85 | 69,1 |

**Nhận xét:* Kích thước u trung bình là 11,8 cm. Số người bệnh có kích thước u lớn (> 8 cm) chiếm chủ yếu với 69,1%.

3.3.3 Diện tổn thương trên xương

Bảng 3.7: Diện tổn thương của u trên xương

| Phạm vi | N | Tần suất (%) |
|---------------------------------|-----------|--------------|
| Đầu xương | 3 | 2,4 |
| Hành xương | 15 | 12,2 |
| Thân xương | 10 | 58,1 |
| Đầu xương và hành xương | 10 | 8,1 |
| Hành xương và thân xương | 32 | 26,1 |
| Đầu, hành, thân xương | 53 | 43,1 |

**Nhận xét:* U tổn thương rộng, chiếm cả ba phần của xương, có tỷ lệ cao nhất với 43,1%. So sánh tần suất tổn thương tại đầu xương, thân xương và hành xương thì tỷ lệ u tổn thương phần hành xương là cao nhất với 90,5%.

3.3.4 Dạng tổn thương của u trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh

Bảng 3.8: Đặc điểm tổn thương xương trên các phương tiện CDHA

| Đặc điểm | N | Tần suất (%) |
|-----------------------|------------|--------------|
| Hủy xương | 118 | 95,9 |
| Đặc xương | 86 | 69,9 |
| Góc Codman | 89 | 72,4 |
| Đám cỏ cháy | 83 | 67,5 |
| Phòng vỏ xương | 6 | 4,9 |

**Nhận xét:* Hình thái hủy xương chiếm tỷ lệ cao nhất với 95,9%. Hình thái phòng vỏ xương có tỷ lệ thấp nhất với 4,9% (Hình 3, 4, 5, 6 và 7).

3.4 Một số đặc điểm về mô bệnh học

3.4.1 Phân loại hình thái tế bào trong các sarcom xương

Bảng 3.9: Các hình thái tế bào trong sarcom xương

| Đặc điểm | | n | Tần suất (%) |
|-------------|--|-----------|--------------|
| Loại tế bào | Hình tròn | 19 | 15,5 |
| | Hình thoi | 39 | 31,7 |
| | Hỗn hợp | 65 | 52,9 |
| Nhân chia | Trung bình: 23 ± 17 Min: 2 Max: 105 | | |

**Nhận xét:* Các u cấu tạo bởi hỗn hợp tế bào (hình tròn và hình thoi) chiếm tỉ lệ cao nhất với 52,9%. Số lượng nhân chia nhiều, trung bình 23 nhân chia (Hình 8).

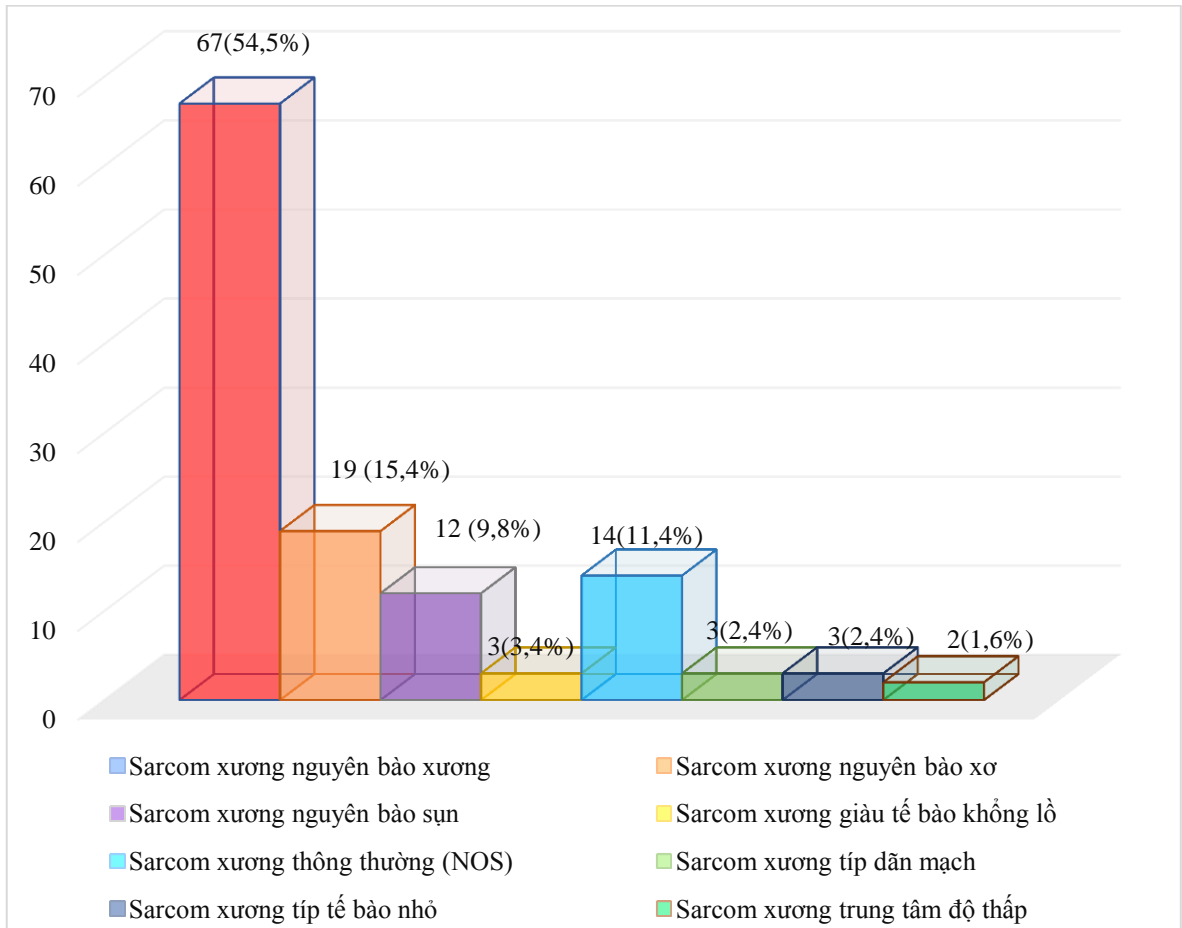
3.4.2. Đặc điểm tạo xương trong sarcom xương

Bảng 3.10: Đặc điểm hình thái tạo xương trong sarcom xương

| Đặc điểm | n | Tần suất (%) |
|-----------------|-----------|--------------|
| Dạng ren | 98 | 79,7 |
| Dạng bè | 10 | 8,1 |
| Dạng lưới | 12 | 9,8 |
| Hỗn hợp | 3 | 2,4 |

* *Nhận xét:* Tạo xương dạng ren chiếm tỷ lệ cao nhất là 79,67%. Tần suất ca bệnh có tạo xương dạng hỗn hợp chiếm tỉ lệ thấp nhất với 2,4% (Hình 9).

3.4.3 Phân loại típ mô bệnh học sarcom xương theo WHO 2013



Biểu đồ 3.3: Phân loại mô bệnh học các sarcom xương nguyên phát theo WHO 2013

**Nhận xét:* Ba típ mô bệnh học phổ biến nhất theo thứ tự giảm dần là sarcom xương nguyên bào xương, nguyên bào xơ và nguyên bào sụn với tỉ lệ lần lượt là 54,5%; 15,4% và 9,8%. Sarcom xương trung tâm độ thấp chiếm tỉ lệ nhỏ nhất với 1,6% người bệnh (Hình 10 – 17).

3.4.4 Đặc điểm hóa mô miễn dịch của một số sarcom xương nguyên phát

Bảng 3.11: Tính chất nhuộm của một số típ sarcom xương với các dấu ấn định tính chung

| | <i>CK</i> | <i>LCA</i> | <i>HMB45</i> | <i>S100</i> | <i>CD31</i> | <i>CD34</i> | <i>MDM2</i> | <i>CDK4</i> | <i>n</i> |
|---------------|-----------|------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------|
| <i>S.NBX</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - | 0 | 0 | 4 |
| <i>S.NBS</i> | 0 | 0 | - | - | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| <i>S.NBXơ</i> | - | 0 | 0 | - | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| <i>S.GM</i> | - | - | - | - | - | - | 0 | 0 | 1 |
| <i>S.TTĐT</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - | + | 2 |

Chú thích: S.NBX: Sarcom xương nguyên bào xơ; S.NBS: Sarcom xương nguyên bào sụn; S.NBXơ: Sarcom xương nguyên bào xơ; S.GM: Sarcom xương giãn mạch; S.TTĐT: Sarcom xương trung tâm độ thấp. (+): 100% xét nghiệm dương tính; (-): 100% xét nghiệm âm tính; (0): Không thực hiện xét nghiệm.

**Nhận xét: Các típ mô bệnh học trên âm tính với các dấu ấn định tính chung về biểu mô, lympho, u hắc tố, u nguồn gốc thần kinh hay nguồn gốc mạch. 2/2 sarcom xương trung tâm độ thấp dương tính với CDK4 và đều âm tính với MDM2.*

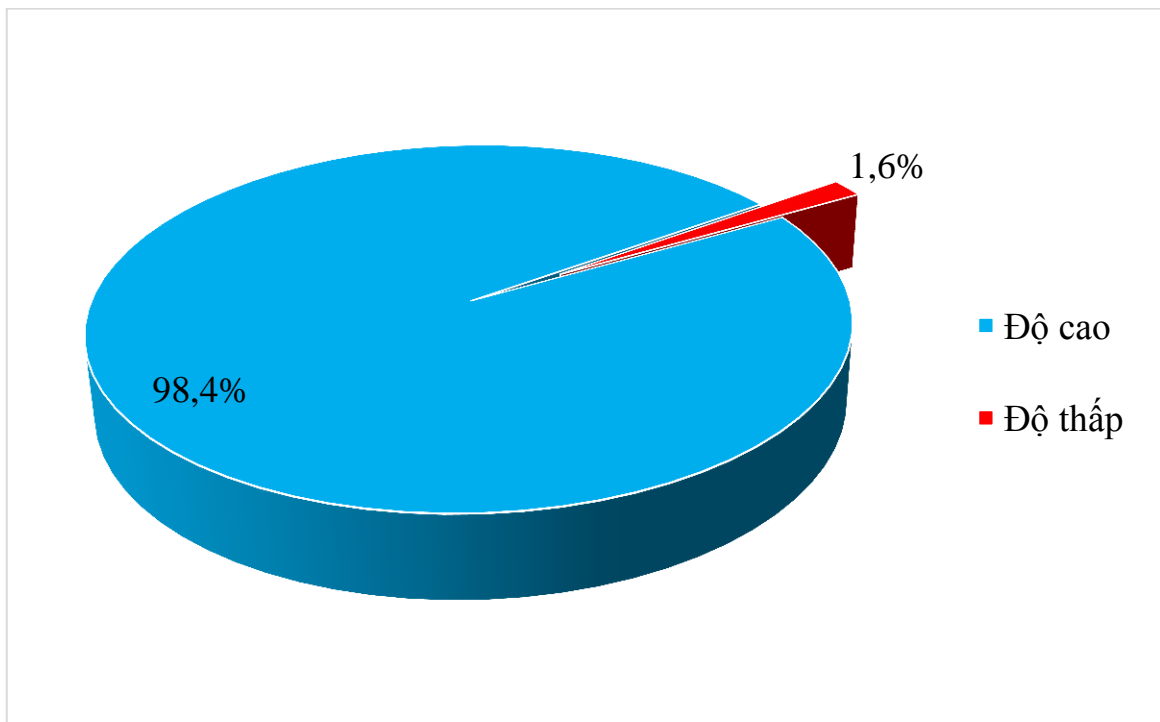
Bảng 3.12: Tính chất nhuộm của một số típ sarcom xương với các dấu ấn cơ

| | Actin | Desmin | SMA | H-caldesmon | Myogenin | n |
|---------------|--------------|---------------|------------|--------------------|-----------------|----------|
| S.NBX | - | +/- | + | - | -/+ | 4 |
| S.NBXơ | - | - | + | - | - | 2 |
| S.GM | - | - | 0 | 0 | 0 | 1 |
| S.TTĐT | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |

Chú thích: S.NBX: Sarcom xương nguyên bào xơ; S.NBXơ: Sarcom xương nguyên bào xơ; S.GM: Sarcom xương giãn mạch; S.TTĐT: Sarcom xương trung tâm độ thấp. (+): 100% xét nghiệm dương tính; (+/-): 50 – 75% số ca dương tính; (-/+): 25-50% số ca dương tính; (-): 100% xét nghiệm âm tính; (0): Không thực hiện xét nghiệm.

**Nhận xét: 4/4 sarcom xương nguyên bào xơ dương tính với SMA, 2/4 dương tính với Desmin, 1/4 ca dương tính với Myogenin, không có ca nào dương tính với Actin. 2/2 ca sarcom xương nguyên bào xơ dương tính với SMA. 1/1 ca sarcom xương giãn mạch âm tính với Actin và Desmin.*

3.4.5. Phân độ mô học các sarcom xương nguyên phát



Biểu đồ 3.4: Phân độ mô học các sarcom xương nguyên phát

**Nhận xét: Tỷ lệ sarcom xương độ cao trong nghiên cứu là 98,4%. Số sarcom xương độ thấp chỉ chiếm 1,6%.*

3.5 Một số mối liên quan giữa lâm sàng - chẩn đoán hình ảnh - mô bệnh học

3.5.1 Tương quan giữa tổn thương mô mềm đánh giá trên lâm sàng so với tổn thương thực thể trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh

Bảng 3.13: Mối liên quan giữa lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh khi đánh giá tổn thương khớp

| Tt mô mềm trên LS \ Tt mô mềm trên CDHA | Có (%) | Không (%) | Tổng (%) |
|---|------------------|------------------|------------|
| Có | 38 (30,9) | 6 (4,9) | 44 (35,8) |
| Không | 57 (46,3) | 22 (17,9) | 69 (64,2) |
| Tổng | 95 (77,2) | 28 (22,8) | 123 |
| k = - 0,022 [CI95%: -0,04; -0,0003], p = 0,045 | | | |

**Nhận xét:* Do Kappa < 0 nên không có sự tương đồng giữa chẩn đoán tổn thương mô mềm trên lâm sàng với hình ảnh thực thể trên CDHA (Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, p < 0,05).

3.5.2. Tương quan giữa tổn thương khớp khi khám lâm sàng so với trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh

Bảng 3.14: Mối tương quan giữa tổn thương khớp qua khám lâm sàng với tổn thương khớp trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh.

| Tt khớp trên LS \ Tt khớp trên CDHA | Có (%) | Không (%) | Tổng (%) |
|---|------------------|------------------|------------|
| Có | 38 (30,9) | 6 (4,9) | 44 (35,8) |
| Không | 57 (46,3) | 22 (17,9) | 89 (64,2) |
| Tổng | 95 (77,2) | 28 (22,8) | 123 |
| k = 0, 113 [CI95%: - 0,002; 0,229], p = 0,05 | | | |

**Nhận xét:* Như vậy có sự đồng thuận ở mức thấp giữa chẩn đoán lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh về tổn thương khớp. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p = 0,05).

3.5.3. Mối liên quan giữa típ mô bệnh học với các đặc điểm trên CDHA:

3.5.3.1. Mối tương quan giữa phân típ MBH với đặc điểm hủy xương trên CDHA

Bảng 3.15: Mối tương quan giữa phân típ MBH với đặc điểm hủy xương trên CDHA

| Típ mô bệnh học | Hủy xương | | Tổng (%) |
|-----------------------------------|-------------------|----------------|------------|
| | Có (%) | Không (%) | |
| Sarcom xương nguyên bào xương | 64 (52,0) | 3 (2,4) | 67 (54,5) |
| Sarcom xương nguyên bào xơ | 18 (14,6) | 1 (6,7) | 19 (15,4) |
| Sarcom xương nguyên bào sụn | 12 (9,8) | 0 (0) | 12 (9,8) |
| Sarcom xương giàu tế bào khổng lồ | 3 (2,4) | 0 (0) | 3 (2,4) |
| Sarcom xương thông thường (NOS) | 14 (11,4) | 0 (0) | 14 (11,4) |
| Sarcom xương típ giãn mạch | 3 (2,4) | 0 (0) | 3 (2,4) |
| Sarcom xương típ tế bào nhỏ | 3 (2,4) | 0 (0) | 3 (2,4) |
| Sarcom xương trung tâm độ thấp | 1 (0,8) | 1 (0,8) | 2 (1,6) |
| Tổng | 118 (95,9) | 5 (4,1) | 123 |
| | p = 0,33 | | |

**Nhận xét:* Sự khác biệt về tính chất hủy xương giữa các típ MBH không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.5.3.2. *Mối tương quan giữa phân típ MBH với hình ảnh đặc xương trên CDHA*

Bảng 3.16: *Mối tương quan giữa phân típ MBH với hình ảnh đặc xương trên CDHA*

| Đặc xương Típ mô bệnh học | Có (%) | Không (%) | Tổng (%) |
|--|------------------|------------------|-----------------|
| Sarcom xương nguyên bào xương | 42 (34,1) | 25 (20,3) | 67 (54,5) |
| Sarcom xương nguyên bào xơ | 14 (11,4) | 5 (4,1) | 19 (15,4) |
| Sarcom xương nguyên bào sụn | 10 (8,1) | 2 (1,6) | 12 (9,8) |
| Sarcom xương giàu tế bào khổng lồ | 1 (0,8) | 2 (1,6) | 3 (2,4) |
| Sarcom xương thông thường (NOS) | 12 (9,8) | 2 (1,6) | 14 (11,4) |
| Sarcom xương típ giãn mạch | 3 (2,4) | 0 (0) | 3 (2,4) |
| Sarcom xương típ tế bào nhỏ | 2 (1,6) | 1 (0,8) | 3 (2,4) |
| Sarcom xương trung tâm độ thấp | 2 (1,6) | 0 (0) | 2 (1,6) |
| Tổng | 86 (69,9) | 37 (30,1) | 123 |
| | p = 0,33 | | |

**Nhận xét:* Sự khác biệt về hình ảnh đặc xương giữa các típ MBH không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.5.3.3. *Mối tương quan giữa phân típ MBH với hình ảnh góc Codman trên CDHA*

Bảng 3.17: *Mối tương quan giữa các típ MBH với hình ảnh góc Codman trên CDHA*

| Góc Codman Típ mô bệnh học | Có (%) | Không (%) | Tổng (%) |
|---|------------------|------------------|------------------|
| Sarcom xương nguyên bào xương | 49 (39,8) | 18 (14,6) | 67 (54,5) |
| Sarcom xương nguyên bào xơ | 10 (8,1) | 9 (7,3) | 19 (15,4) |
| Sarcom xương nguyên bào sụn | 11 (8,9) | 1 (0,8) | 12 (9,8) |
| Sarcom xương giàu tế bào khổng lồ | 3 (2,4) | 0 (0) | 3 (2,4) |
| Sarcom xương thông thường (NOS) | 10 (8,1) | 4 (3,3) | 14 (11,4) |
| Sarcom xương típ giãn mạch | 3 (2,4) | 0 (0) | 3 (2,4) |
| Sarcom xương típ tế bào nhỏ | 3 (2,4) | 0 (0) | 3 (2,4) |
| Sarcom xương trung tâm độ thấp | 0 (0) | 2 (1,6) | 2 (1,6) |
| Tổng | 89 (72,4) | 34 (27,6) | 123 |
| | p = 0,06 | | |

**Nhận xét:* Sự khác biệt về tần suất gặp hình ảnh góc Codman có thể có ý nghĩa thống kê ($p \approx 0,05$). Theo đó, sarcom xương nguyên bào xương, nguyên bào sụn, sarcom xương thông thường (NOS) hay gặp hình ảnh góc Codman. 2/2 ca sarcom xương trung tâm độ thấp không có hình ảnh này.

3.5.3.4. *Mối tương quan giữa phân típ MBH với hình ảnh đám cỏ cháy trên CDHA*

Bảng 3.18: *Mối tương quan giữa các típ mô bệnh học với hình ảnh đám cỏ cháy trên CDHA*

| Típ mô bệnh học | Đám cỏ cháy | | |
|-----------------------------------|--------------------|------------------|-----------------|
| | Có (%) | Không (%) | Tổng (%) |
| Sarcom xương nguyên bào xương | 45 (36,6) | 22 (17,9) | 67 (54,5) |
| Sarcom xương nguyên bào xơ | 12 (9,8) | 7 (5,7) | 19 (15,4) |
| Sarcom xương nguyên bào sụn | 9 (7,3) | 3 (2,4) | 12 (9,8) |
| Sarcom xương giàu tế bào khổng lồ | 3 (2,4) | 0 (0) | 3 (2,4) |
| Sarcom xương thông thường (NOS) | 9 (7,3) | 5 (4,1) | 14 (11,4) |
| Sarcom xương típ giãn mạch | 2 (1,6) | 1 (0,8) | 3 (2,4) |
| Sarcom xương típ tế bào nhỏ | 3 (2,4) | 0 (0) | 3 (2,4) |
| Sarcom xương trung tâm độ thấp | 0 (0) | 2 (1,6) | 2 (1,6) |
| Tổng | 83 (67,5) | 40 (32,5) | 123 |
| | p = 0,49 | | |

**Nhận xét:* Sự khác biệt về tần suất gặp hình ảnh đám cỏ cháy giữa các típ bệnh học không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tuy nhiên, 2/2 ca sarcom xương trung tâm độ thấp không gặp hình ảnh này.

3.5.3.5. *Mối tương quan giữa phân típ MBH với hình ảnh phồng vỏ xương trên CDHA*

Bảng 3.19: *Mối tương quan giữa các típ mô bệnh học với hình ảnh phồng vỏ xương trên CDHA*

| Típ mô bệnh học | Phồng vỏ xương | | |
|---------------------------------------|-----------------------|------------------|-----------------|
| | Có (%) | Không (%) | Tổng (%) |
| Sarcom xương nguyên bào xương | 3 (2,4) | 64 (52,0) | 67 (54,5) |
| Sarcom xương nguyên bào xơ | 1 (0,8) | 18 (14,6) | 19 (15,4) |
| Sarcom xương nguyên bào sụn | 0 (0) | 12 (9,8) | 12 (9,8) |
| Sarcom xương giàu tế bào khổng lồ | 0 (0) | 3 (2,4) | 3 (2,4) |
| Sarcom xương thông thường (NOS) | 0 (0) | 14 (11,4) | 14 (11,4) |
| Sarcom xương típ giãn mạch | 0 (0) | 3 (2,4) | 3 (2,4) |
| Sarcom xương típ tế bào nhỏ | 0 (0) | 3 (2,4) | 3 (2,4) |
| Sarcom xương trung tâm độ thấp | 2 (1,6) | 0 (0) | 2 (1,6) |
| Tổng | 83 (67,5) | 40 (32,5) | 123 |
| | p = 0,028 | | |

**Nhận xét:* Sự khác biệt về tần suất xuất hiện hình ảnh phồng vỏ xương giữa các típ MBH có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Phần lớn các típ sarcom xương độ cao không có hình ảnh này, trong khi đó 2/2 trường hợp sarcom xương trung tâm độ thấp có hình ảnh phồng vỏ xương.

3.5.4 Môi trường quan giữa độ mô học với các đặc điểm trên CDHA

3.5.4.1 Môi trường quan giữa độ mô học với hình ảnh hủy xương trên CDHA

Bảng 3.20: Môi trường quan giữa độ mô học với hình ảnh hủy xương

| Độ mô học \ Hủy xương | Hủy xương | | |
|-----------------------|------------|-----------|------------|
| | Có (%) | Không (%) | Tổng (%) |
| Thấp | 1 (0,8) | 1 (0,8) | 2 (1,6) |
| Cao | 117 (95,1) | 4 (3,3) | 121 (98,4) |
| Tổng | 118 (95,9) | 5 (4,1) | 123 |
| p = 0,08 | | | |

* *Nhận xét:* Hủy xương hay gặp hơn trong sarcom xương độ cao nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.5.4.2 Môi trường quan giữa độ mô học với hình ảnh tạo xương trên CDHA

Bảng 3.21: Môi trường quan giữa độ mô học với hình ảnh tạo xương

| Độ mô học \ Đặc xương | Đặc xương | | |
|-----------------------|-----------|-----------|------------|
| | Có (%) | Không (%) | Tổng (%) |
| Thấp | 2 (1,6) | 0 (0) | 2 (1,6) |
| Cao | 84 (68,3) | 37 (30,1) | 121 (98,4) |
| Tổng | 86 (69,9) | 37 (30,1) | 123 |
| p = 0,9 | | | |

* *Nhận xét:* Sự khác biệt về hình ảnh đặc xương giữa hai nhóm sarcom xương độ cao và độ thấp không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.5.4.3 *Mối tương quan giữa độ mô học với hình ảnh góc Codman trên CDHA*

Bảng 3.22: *Mối tương quan giữa độ mô học với hình ảnh góc Codman*

| Góc Codman Độ mô học | Có (%) | Không (%) | Tổng (%) |
|---------------------------------------|------------------|------------------|-------------------|
| Thấp | 0 (0) | 2 (1,6) | 2 (1,6) |
| Cao | 97 (78,9) | 24 (19,5) | 121 (98,4) |
| Tổng | 97 (78,9) | 26 (21,1) | 123 |
| p = 0,04 | | | |

* *Nhận xét:* Sự khác biệt về hình ảnh góc Codman giữa hai nhóm độ mô học thấp và cao có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Theo đó, góc Codman hay gặp trong sarcom xương độ cao. 2/2 ca sarcom xương độ thấp không thấy hình ảnh này.

3.5.4.4 *Mối tương quan giữa độ mô học với hình ảnh đám cỏ cháy trên CDHA*

Bảng 3.23: *Mối tương quan giữa độ mô học với hình ảnh đám cỏ cháy*

| Đám cỏ cháy Độ mô học | Có (%) | Không (%) | Tổng (%) |
|--|---------------|------------------|-----------------|
| Thấp | 0 (0) | 2 (1,6) | 2 (1,6) |
| Cao | 83 (67,4) | 38 (31,0) | 121 (98,4) |
| Tổng | 83 (67,4) | 40 (32,6) | 123 (100) |
| p = 0,1 | | | |

* *Nhận xét:* Sự khác biệt về hình ảnh đám cỏ cháy ở hai nhóm sarcom xương độ thấp và độ cao không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tuy nhiên, 2/2 ca sarcom xương độ thấp không thấy hình ảnh đám cỏ cháy.

3.5.4.5 Mối tương quan giữa độ mô học với hình ảnh phỏng vỏ xương trên CDHA

Mối tương quan giữa độ mô học với hình ảnh phỏng vỏ xương trên CDHA

Bảng 3.24: Mối tương quan giữa độ mô học với hình ảnh phỏng vỏ xương

| Phỏng vỏ xương Độ mô học | Có (%) | Không (%) | Tổng (%) |
|---|------------------|------------------|-----------------|
| Thấp | 2 (1,6) | 0 (0) | 2 (1,6) |
| Cao | 4 (3,3) | 117 (95,1) | 121(98,4) |
| Tổng | 6 (4,9) | 117 (95,1) | 123 |
| | p = 0,002 | | |

**Nhận xét:* Hình ảnh phỏng vỏ xương gặp trong sarcom xương độ thấp và độ cao có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Theo đó, hình ảnh phỏng vỏ xương hay gặp hơn ở sarcom xương độ thấp.

3.5.5 Mối liên quan giữa các kiểu tạo xương với các đặc điểm trên CDHA

3.5.5.1 Mối tương quan giữa những kiểu tạo xương trên MBH với hình ảnh hủy xương trên CDHA

Bảng 3.25: Mối tương quan giữa những kiểu tạo xương trên MBH với hình ảnh hủy xương trên CDHA

| Hủy xương Hình thái tạo xương | Có (%) | Không (%) | Tổng (%) |
|--|-------------------|------------------|-----------------|
| Dạng ren | 95 (77,2) | 3 (2,4) | 98 (79,7) |
| Dạng bè | 10 (8,1) | 0 (0) | 10 (8,1) |
| Dạng lưới | 10 (8,1) | 2 (1,6) | 12 (9,8) |
| Hỗn hợp | 3 (2,4) | 0 (0) | 3 (2,4) |
| Tổng | 118 (95,9) | 5 (4,1) | 123 |
| | p = 0,18 | | |

**Nhận xét:* Sự khác biệt về phân bố hình ảnh hủy xương trên CDHA giữa các nhóm hình thái tạo xương trên MBH không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.5.5.2 Mối tương quan giữa những kiểu tạo xương trên MBH với hình ảnh đặc xương trên CDHA

Bảng 3.26: Mối tương quan giữa những kiểu tạo xương trên MBH với hình ảnh đặc xương trên CDHA

| Đặc xương Hình thái tạo xương | Có (%) | Không (%) | Tổng (%) |
|--|------------------|------------------|-----------------|
| Dạng ren | 64 (52,0) | 34 (27,6) | 98 (79,7) |
| Dạng bè | 8 (6,5) | 2 (1,6) | 10 (8,1) |
| Dạng lưới | 12 (9,8) | 0 (0) | 12 (9,8) |
| Hỗn hợp | 2 (1,6) | 1 (0,8) | 3 (2,4) |
| Tổng | 86 (69,9) | 37 (30,1) | 123 |
| | p = 0,045 | | |

**Nhận xét:* Sự khác biệt về phân bố hình ảnh đặc xương trên CDHA trong các hình thái tạo xương trên vi thể có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Theo đó, hình ảnh đặc xương phổ biến trong các hình thái tạo xương.

3.5.5.3 Mối tương quan giữa các kiểu tạo xương trên MBH với hình ảnh góc Codman trên CDHA

Bảng 3.27: Mối tương quan giữa các kiểu tạo xương trên MBH với hình ảnh góc Codman trên CDHA

| Góc Codman Hình thái tạo xương | Có (%) | Không (%) | Tổng (%) |
|---|------------------|------------------|-----------------|
| Dạng ren | 69 (56,1) | 29 (23,6) | 98 (79,7) |
| Dạng bè | 8 (6,5) | 2 (1,6) | 10 (8,1) |
| Dạng lưới | 11 (8,9) | 1 (0,8) | 12 (9,8) |
| Hỗn hợp | 1 (0,8) | 2 (1,6) | 3 (2,4) |
| Tổng | 89 (72,4) | 34 (27,6) | 123 |
| | p = 0,18 | | |

**Nhận xét:* Sự khác biệt về phân bố hình ảnh góc Codman trên CDHA giữa các nhóm tạo xương trên MBH không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.5.5.4 Mối tương quan giữa các kiểu tạo xương trên MBH với hình ảnh đám cỏ cháy trên CDHA

Bảng 3.28: Mối tương quan giữa những hình thái tạo xương trên MBH với hình ảnh đám cỏ cháy trên CDHA

| Hình thái tạo xương \ Đám cỏ cháy | Có (%) | Không (%) | Tổng (%) |
|---|------------------|------------------|-----------------|
| Dạng ren | 66 (53,7) | 32 (26,0) | 98 (79,7) |
| Dạng bè | 6 (4,9) | 4 (3,3) | 10 (8,1) |
| Dạng lưới | 10 (8,1) | 2 (1,6) | 12 (9,8) |
| Hỗn hợp | 1 (0,8) | 2 (1,6) | 3 (2,4) |
| Tổng | 83 (67,5) | 40 (32,5) | 123 |
| p = 0,32 | | | |

**Nhận xét:* Sự khác biệt về phân bố hình ảnh đám cỏ cháy trên CDHA giữa những nhóm hình thái tạo xương trên MBH không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.5.5.5. Mối tương quan giữa các kiểu tạo xương trên MBH với hình ảnh đám cỏ cháy trên CDHA

Bảng 3.29: Mối tương quan giữa những kiểu tạo xương trên MBH với hình ảnh phòng vỏ xương trên CDHA

| Hình thái tạo xương \ Phòng vỏ xương | Có (%) | Không (%) | Tổng (%) |
|--|----------------|-------------------|-----------------|
| Dạng ren | 3 (2,4) | 95 (77,2) | 98 (79,7) |
| Dạng bè | 1 (0,8) | 9 (7,3) | 10 (8,1) |
| Dạng lưới | 1 (0,8) | 11 (8,9) | 12 (9,8) |
| Hỗn hợp | 1 (0,8) | 2 (1,6) | 3 (2,4) |
| Tổng | 6 (4,9) | 117 (95,1) | 123 |
| p = 0,057 | | | |

**Nhận xét:* Sự khác biệt trong sự phân bố hình ảnh phòng vỏ xương trên CDHA trong những nhóm tạo xương có thể có ý nghĩa thống kê ($p \approx 0,05$).

Theo đó, phòng vỏ xương ít gặp trong các hình thái tạo xương của sarcom xương.

3.6. Một số đặc điểm về điều trị và kết quả

3.6.1. Phân bố về điều trị của người bệnh trong nghiên cứu

Bảng 3.30: Phân bố điều trị của người bệnh trong nghiên cứu

| | Đặc điểm | n | Tần suất |
|------------------------|---------------------------------------|-----------|-----------------|
| Loại điều trị | Phối hợp hóa trị và phẫu thuật | 70 | 56,9 |
| | Hóa trị đơn thuần | 31 | 25,2 |
| | Phẫu thuật đơn thuần | 3 | 2,4 |
| | Không điều trị | 19 | 15,4 |
| Loại hóa trị | Tiền phẫu | 79 | 78,2 |
| | Hậu phẫu | 12 | 11,9 |
| | Phối hợp tiền và hậu phẫu | 10 | 9,9 |
| Loại phẫu thuật | Cắt cụt | 53 | 72,6 |
| | Tháo khớp | 6 | 8,2 |
| | Bảo tồn | 14 | 19,2 |

* *Nhận xét:* Số lượng người bệnh được điều trị phối hợp cả hai phương pháp (hóa trị và phẫu thuật) chiếm tỷ lệ cao nhất (56,9%). Hóa trị tiền phẫu chiếm chỉ lệ cao nhất trong số những người bệnh được hóa trị (78,2%). Trong số những trường hợp được phẫu thuật thì tỷ lệ cắt cụt chiếm tỷ lệ cao nhất (72,6%).

3.6.2. Tình trạng sống còn của người bệnh trong nghiên cứu

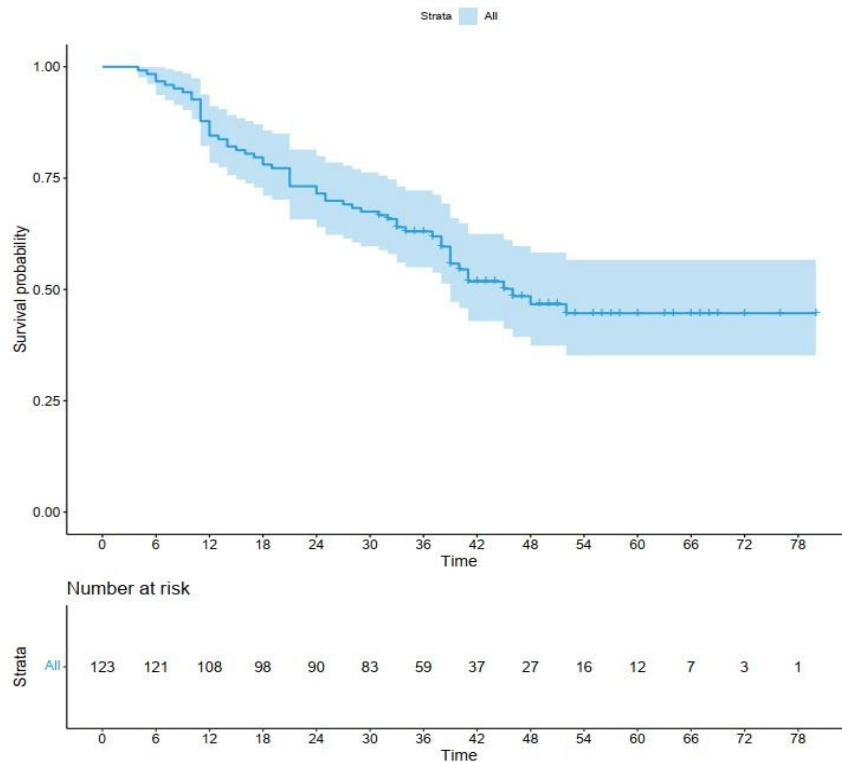
Bảng 3.31: Tình trạng sống còn của người bệnh tại thời điểm nghiên cứu

| Đặc điểm | n | % |
|----------|----|------|
| Còn sống | 65 | 52,8 |
| Đã mất | 58 | 47,2 |

**Nhận xét:* Tỷ lệ người bệnh còn sống khi kết thúc nghiên cứu là 52,8%. Tỷ lệ người bệnh tử vong trong quá trình theo dõi là 47,2%.

3.7. Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm của người bệnh trong nghiên cứu

3.7.1. Thời gian sống thêm toàn bộ của người bệnh trong nghiên cứu

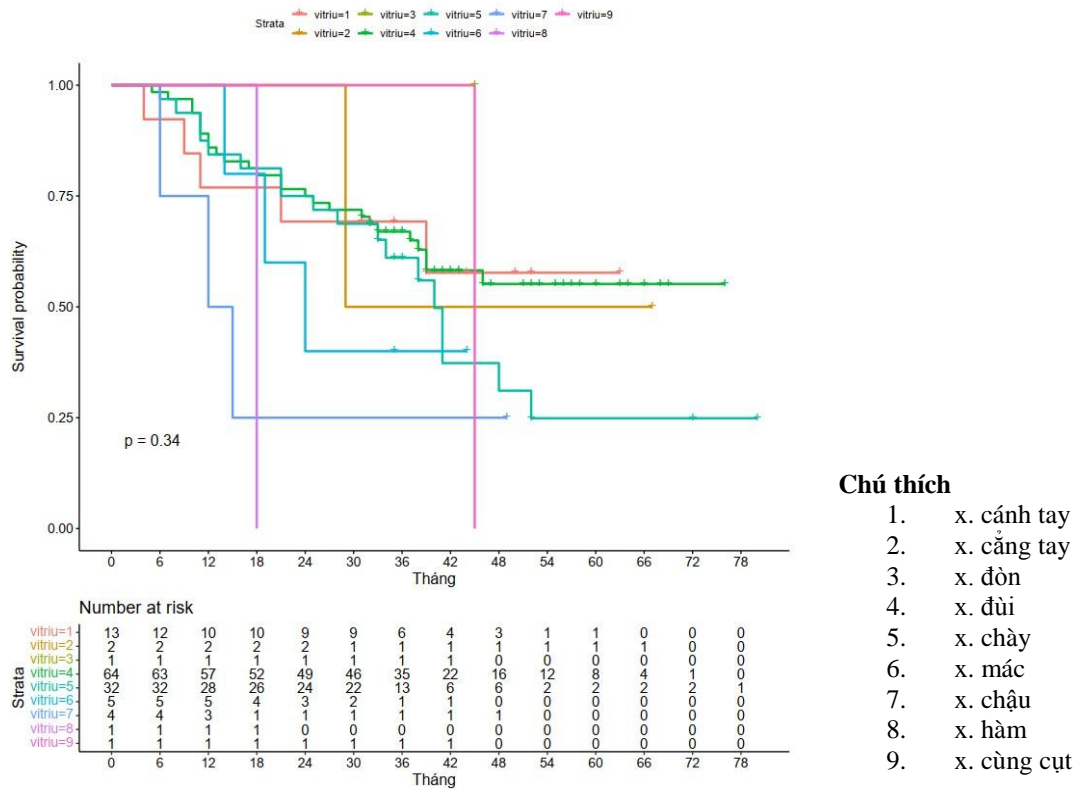


Biểu đồ 3.5: Xác suất sống thêm toàn bộ theo Kaplan - Meier

**Nhận xét:* Tỷ lệ sống thêm của người bệnh sarcom xương giảm nhanh từ sau năm đầu tiên. Tại thời điểm 12 tháng, tỷ lệ sống thêm là 84,6%, nhưng đến thời điểm 36 tháng thì tỷ lệ sống thêm giảm còn 63,0%. Tại thời điểm 5 năm, tỷ lệ sống thêm giảm còn 44,7%.

3.7.2. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm với một số yếu tố lâm sàng

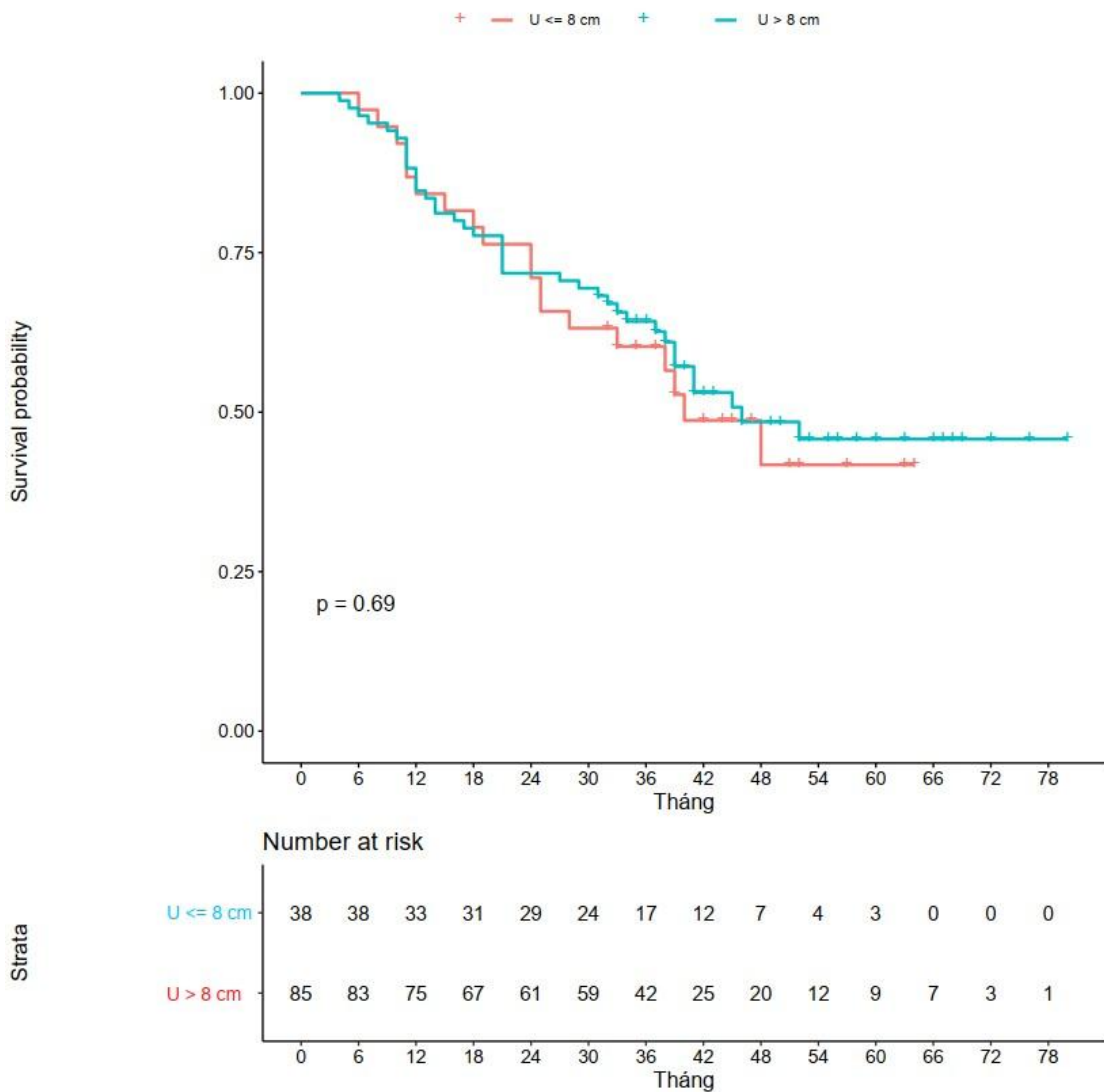
3.7.2.1. Mối liên quan giữa xác suất sống thêm với vị trí u



Biểu đồ 3.6: Mối liên quan giữa xác suất sống thêm với vị trí u theo Kaplan - Meier

**Nhận xét:* Các u tại xương chày, xương hàm và xương cùng cụt có xác suất sống thêm thấp nhất. Tuy nhiên, sự khác biệt về xác suất sống thêm giữa các vị trí u không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

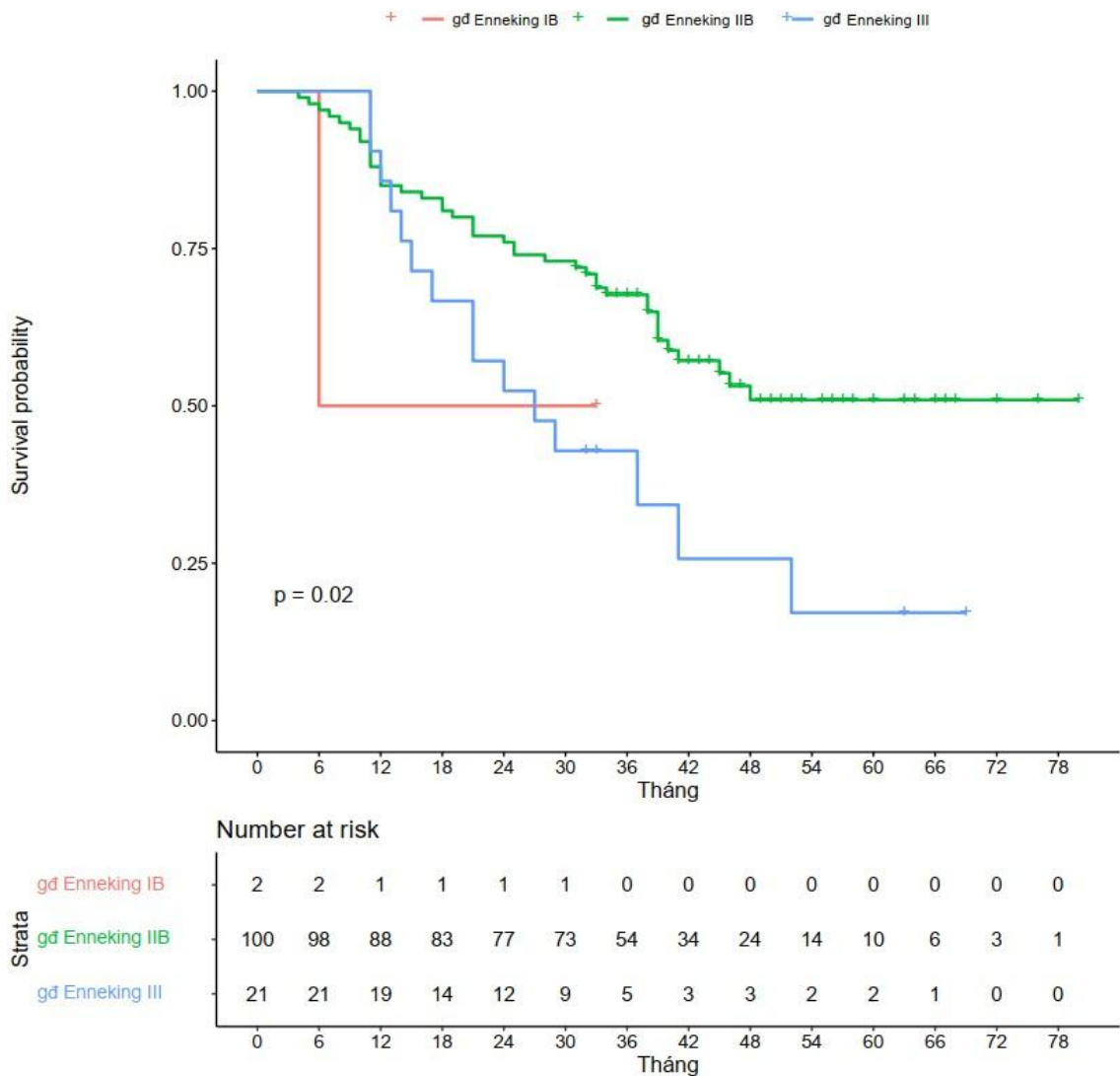
3.7.2.2. *Mối liên quan giữa xác suất sống thêm với kích thước u*



Biểu đồ 3.7: *Mối liên quan giữa xác suất sống sót với kích thước u theo Kaplan - Meier*

**Nhận xét:* Biểu đồ 3.7 so sánh xác suất sống thêm ở hai nhóm có kích thước $u \leq 8$ cm và > 8 cm. Theo đó, nhóm kích thước u lớn có xu hướng xác suất sống thêm thấp hơn so với nhóm u có kích thước nhỏ. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

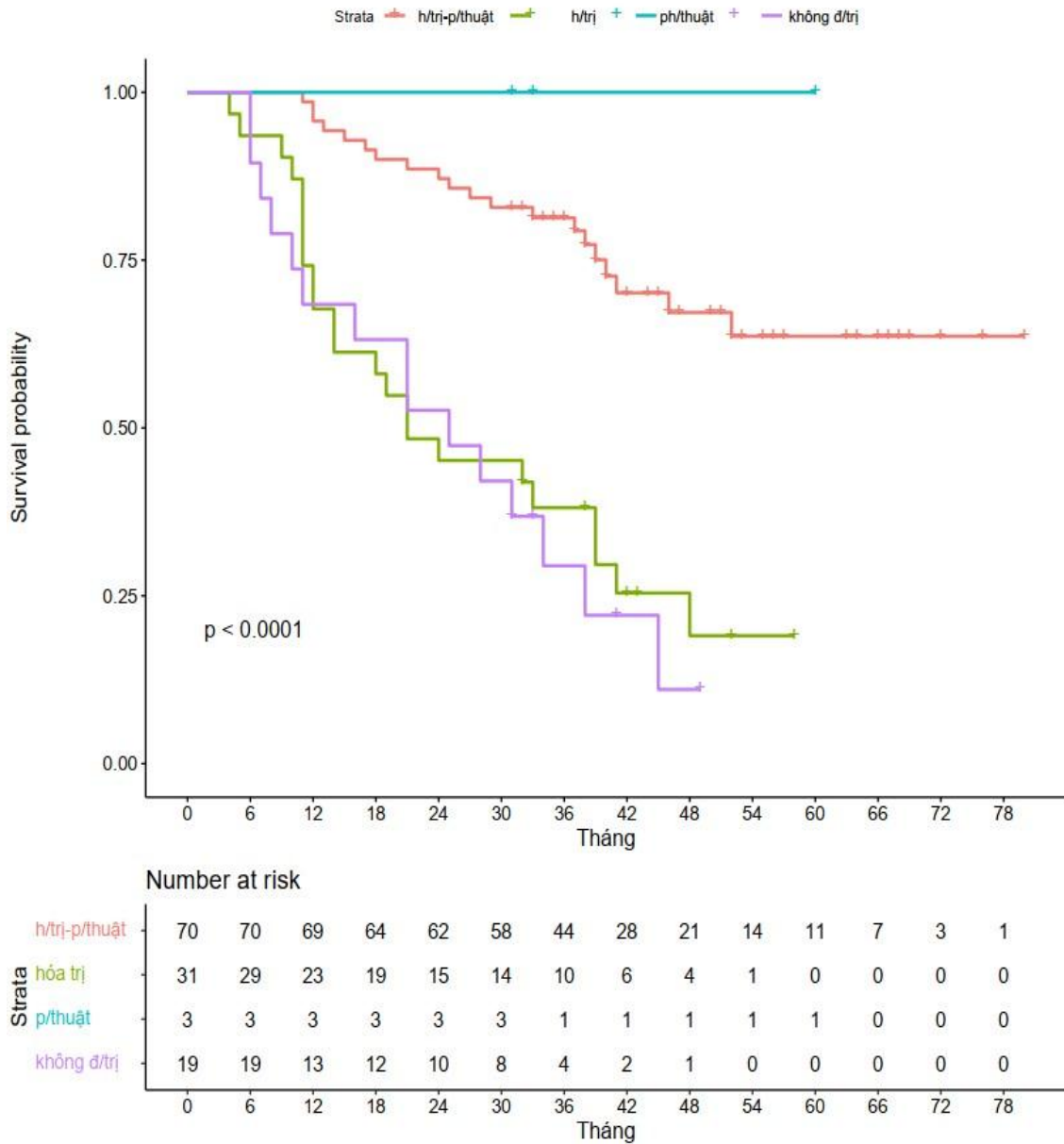
3.7.2.2. Mối liên quan giữa xác suất sống thêm với giai đoạn Enneking



Biểu đồ 3.8: Mối liên quan giữa xác suất sống thêm với giai đoạn Enneking

**Nhận xét:* Mối liên quan giữa xác suất sống thêm và giai đoạn Enneking có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Theo đó, giai đoạn Enneking cao có tiên lượng sống thêm thấp hơn so với nhóm giai đoạn Enneking thấp.

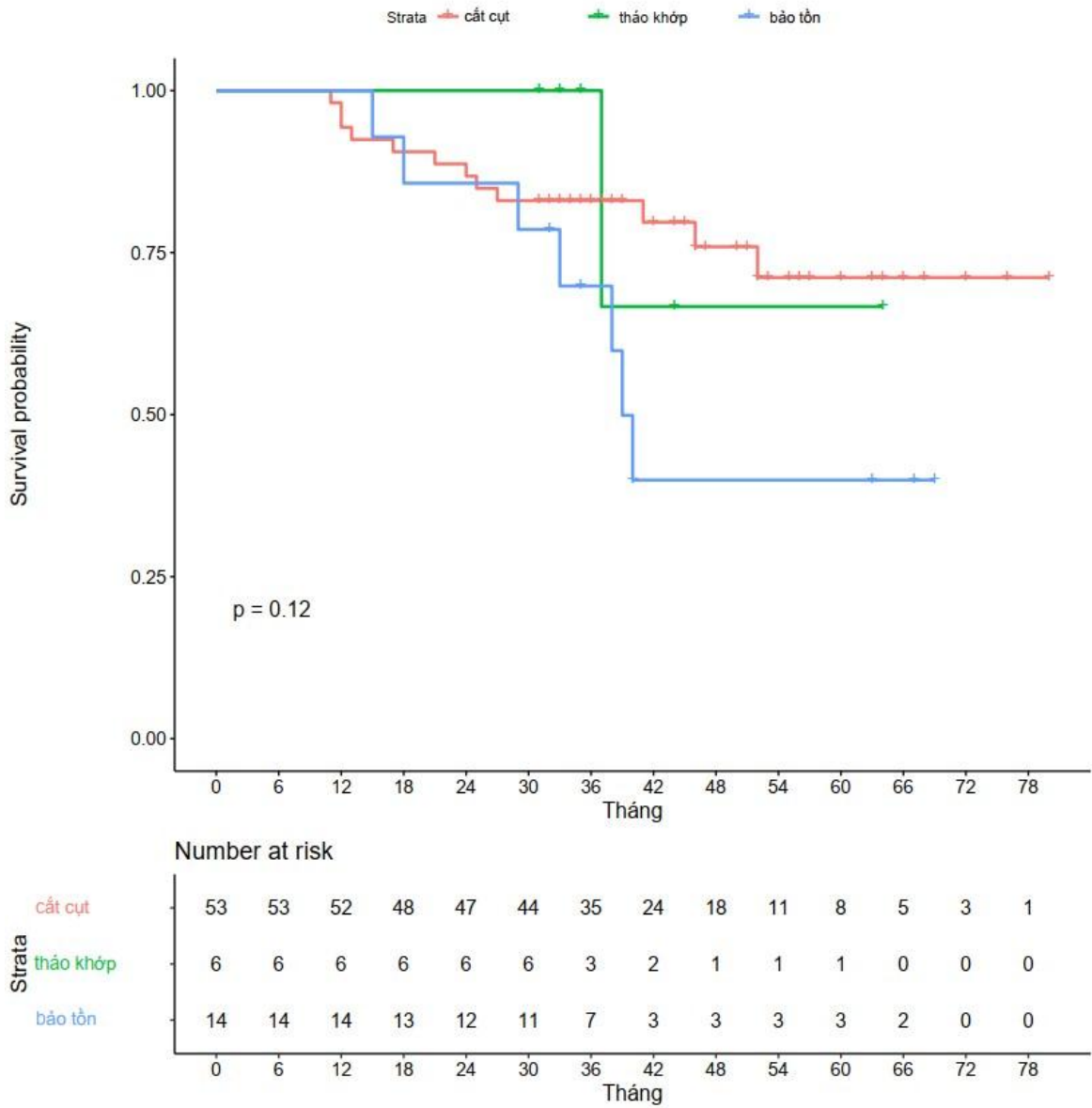
3.7.2.3. *Mối liên quan giữa xác suất sống thêm với phương pháp điều trị*



Biểu đồ 3.9: *Mối liên quan giữa xác suất sống thêm với phương pháp điều trị*

**Nhận xét:* Xác suất sống thêm của nhóm phẫu thuật đơn thuần và phối hợp hóa trị - phẫu thuật cao nhất. Xác suất sống thêm của không điều trị thấp nhất. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.7.2.4. *Mối liên quan giữa xác suất sống thêm với kiểu phẫu thuật*

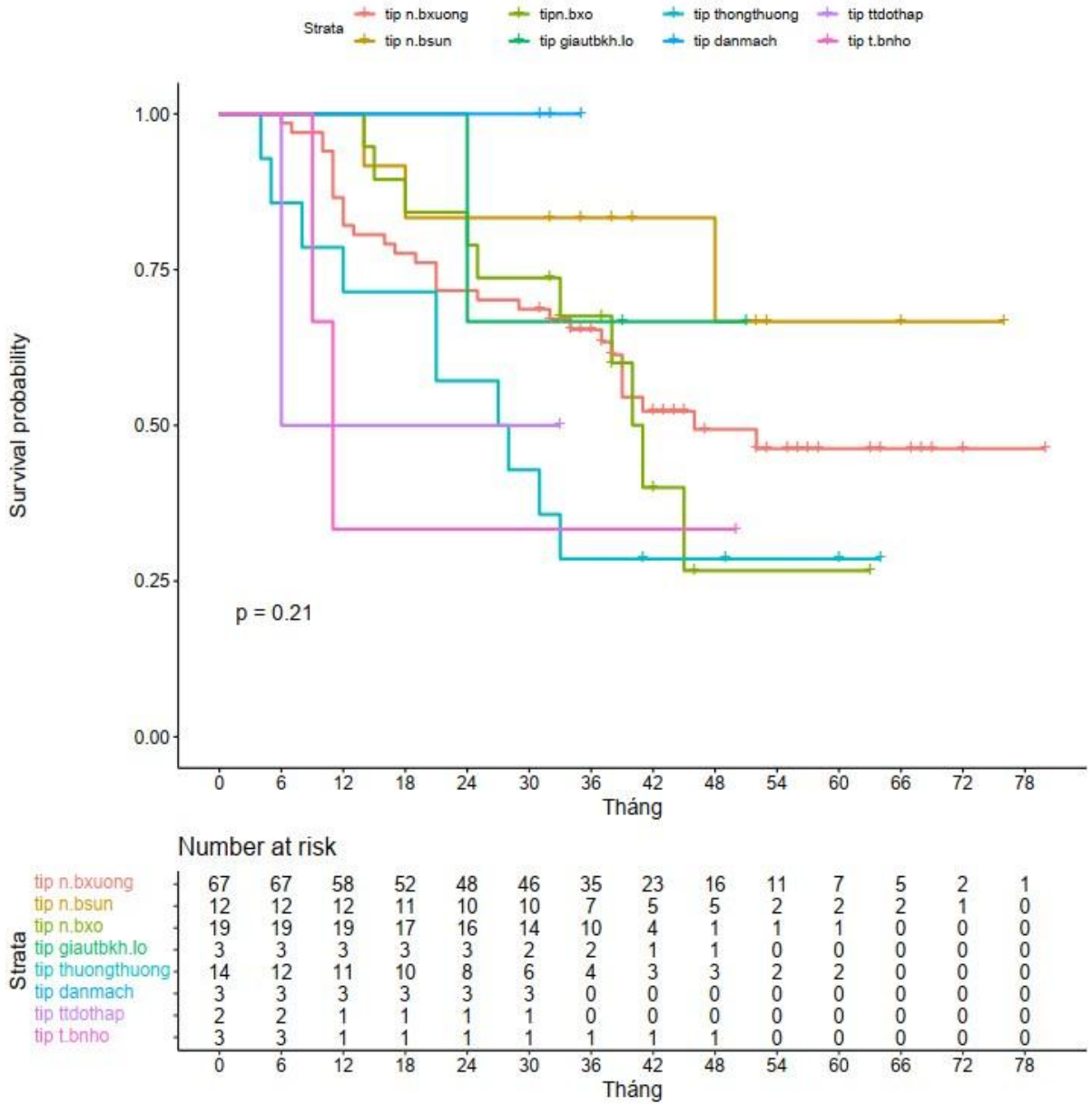


Biểu đồ 3.10: *Mối liên quan giữa xác suất sống thêm với kiểu phẫu thuật.*

**Nhận xét:* Khả năng sống thêm toàn bộ sau 5 năm của nhóm cắt cụt cao hơn nhóm tháo khớp và bảo tồn. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.7.3. Mối liên quan giữa xác suất sống thêm với một số yếu tố cận lâm sàng

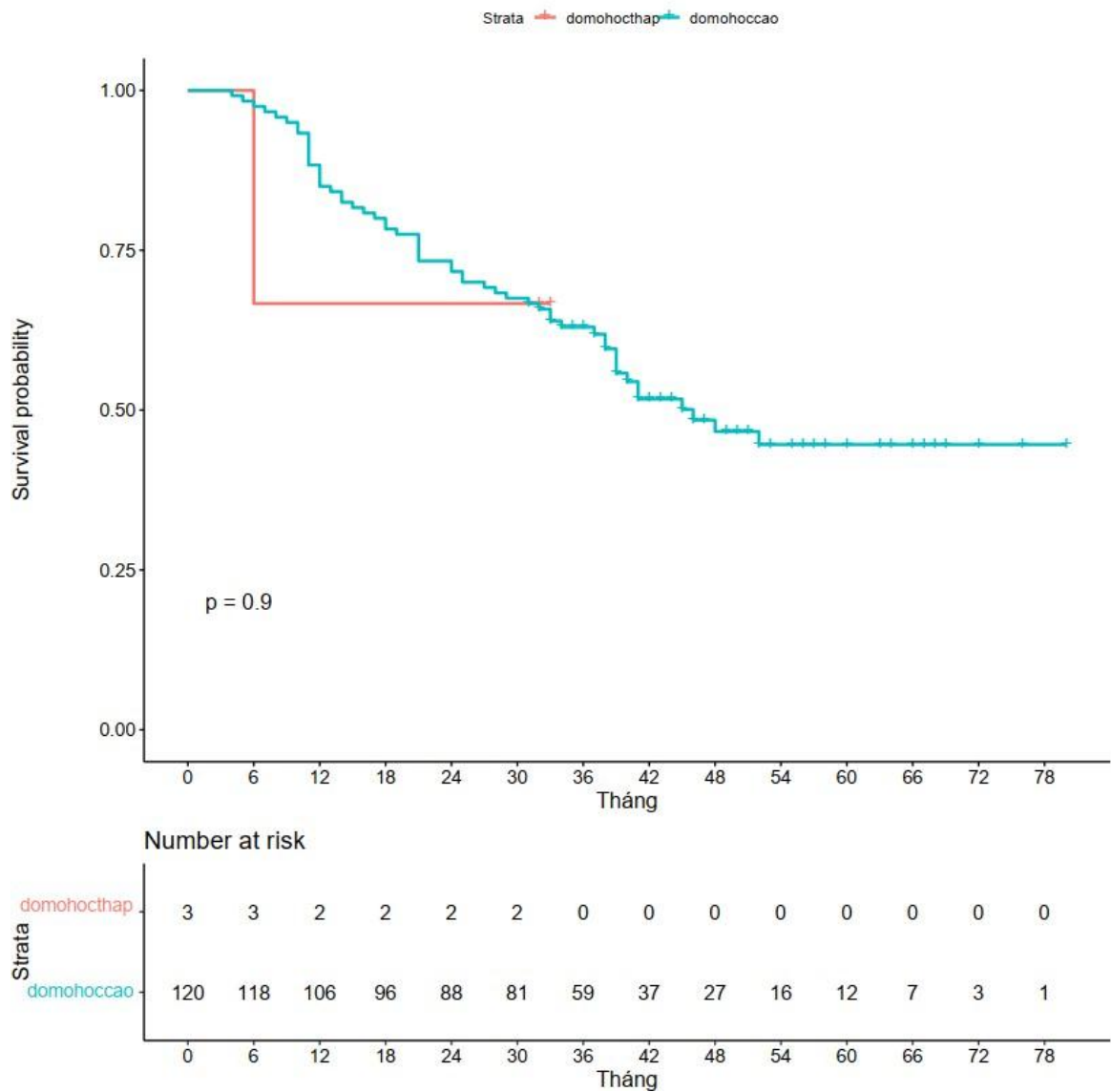
3.7.3.1. Mối liên quan giữa xác suất sống thêm với típ mô bệnh học



Biểu đồ 3.11: Mối liên quan giữa xác suất sống thêm với phân típ mô bệnh

**Nhận xét:* Mối liên quan giữa xác suất sống thêm với các típ mô bệnh học không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

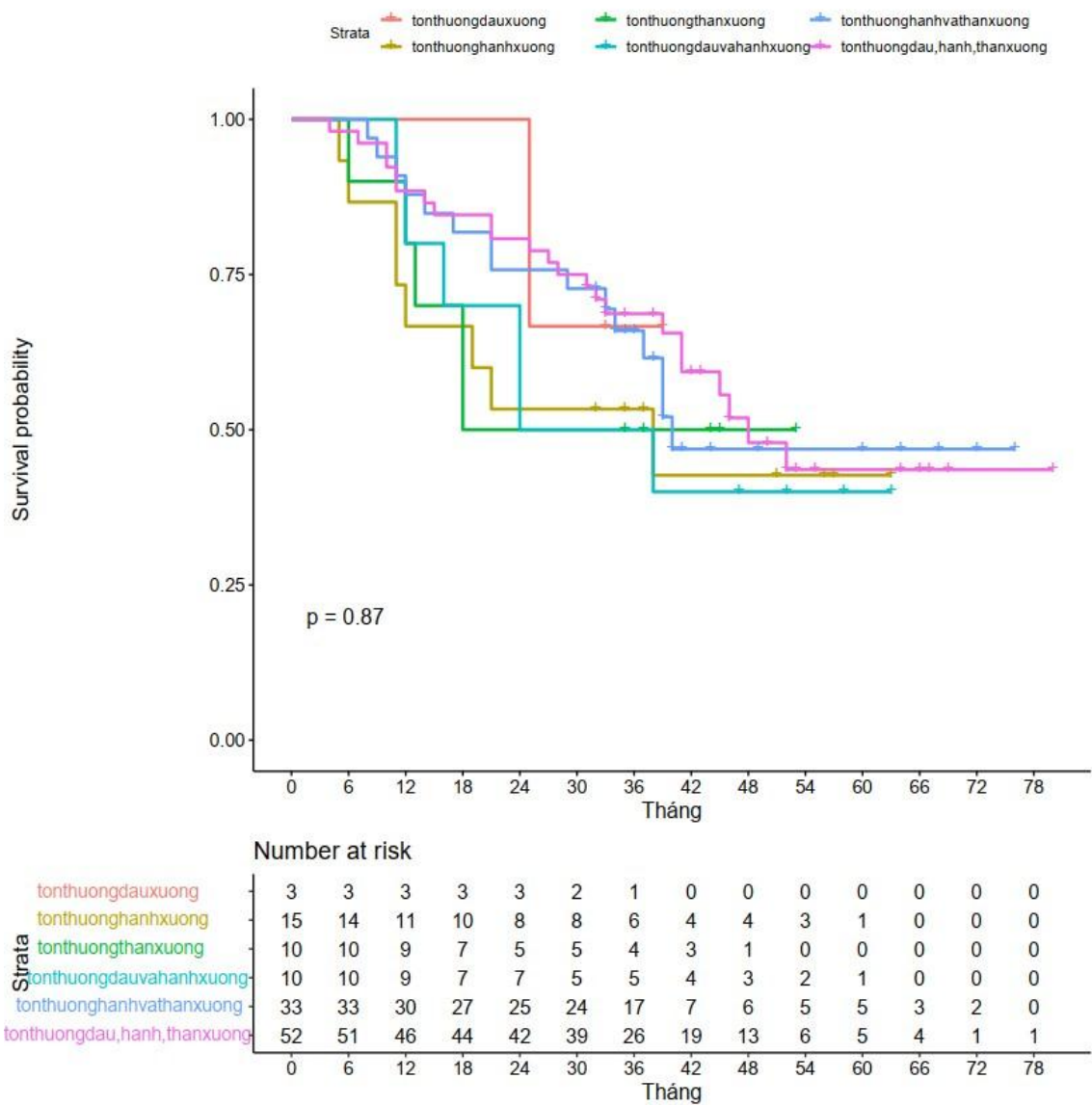
3.7.3.2. Mối liên quan giữa xác suất sống thêm với độ mô học



Biểu đồ 3.12: Mối liên quan giữa xác suất sống thêm với phân độ mô học

**Nhận xét:* Độ mô học thấp có xác suất sống thêm cao hơn so với độ mô học cao. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

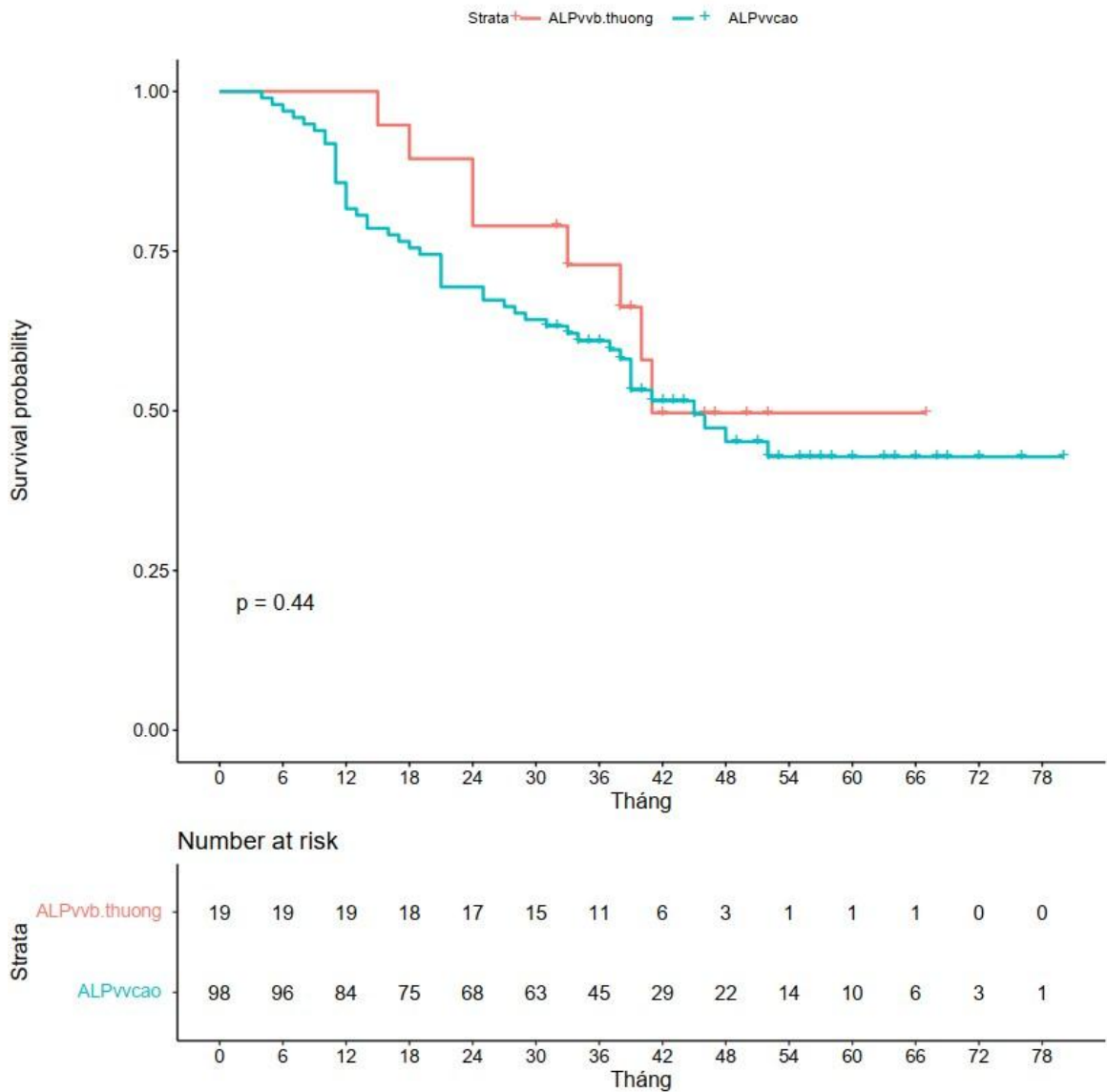
3.7.3.3. *Mối liên quan giữa xác suất sống thêm với diện tổn thương trên CDHA*



Biểu đồ 3.13: *Mối liên quan giữa xác suất sống thêm với diện tổn thương trên CDHA*

**Nhận xét:* *Mối liên quan giữa xác suất sống thêm với diện tổn thương trên CDHA không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).*

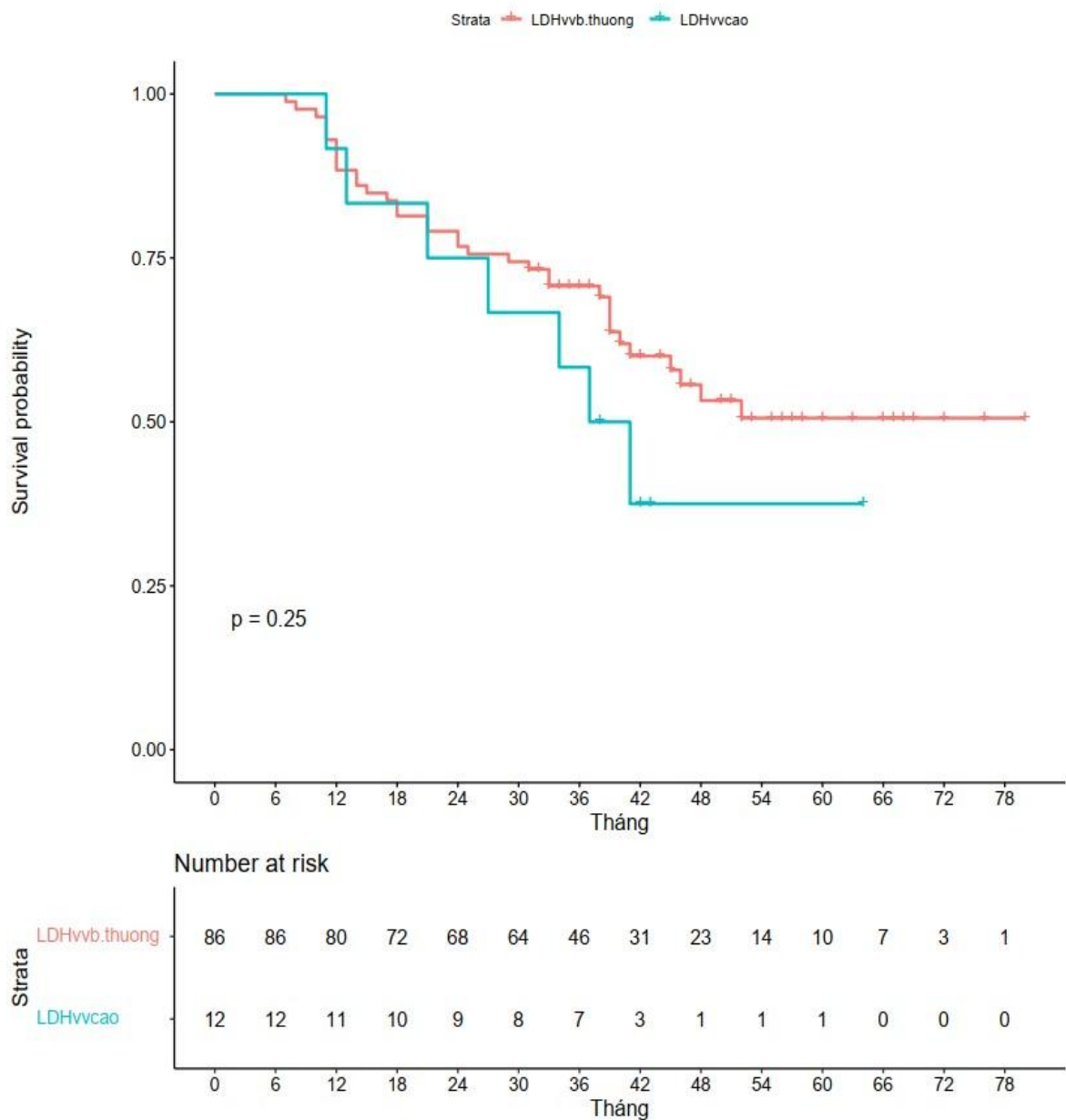
3.7.3.4. Mối liên quan giữa xác suất sống thêm với tình trạng ALP vào viện



Biểu đồ 3.14: Mối liên quan giữa xác suất sống thêm với tình trạng ALP vào viện

**Nhận xét:* Nhóm ALP vào viện cao có xác suất sống thêm thấp hơn so với nhóm trong giới hạn bình thường. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.7.3.5. Mối liên quan giữa xác suất sống thêm với tình trạng LDH vào viện



Biểu đồ 3.15: Mối liên quan giữa xác suất sống thêm với tình trạng LDH vào viện

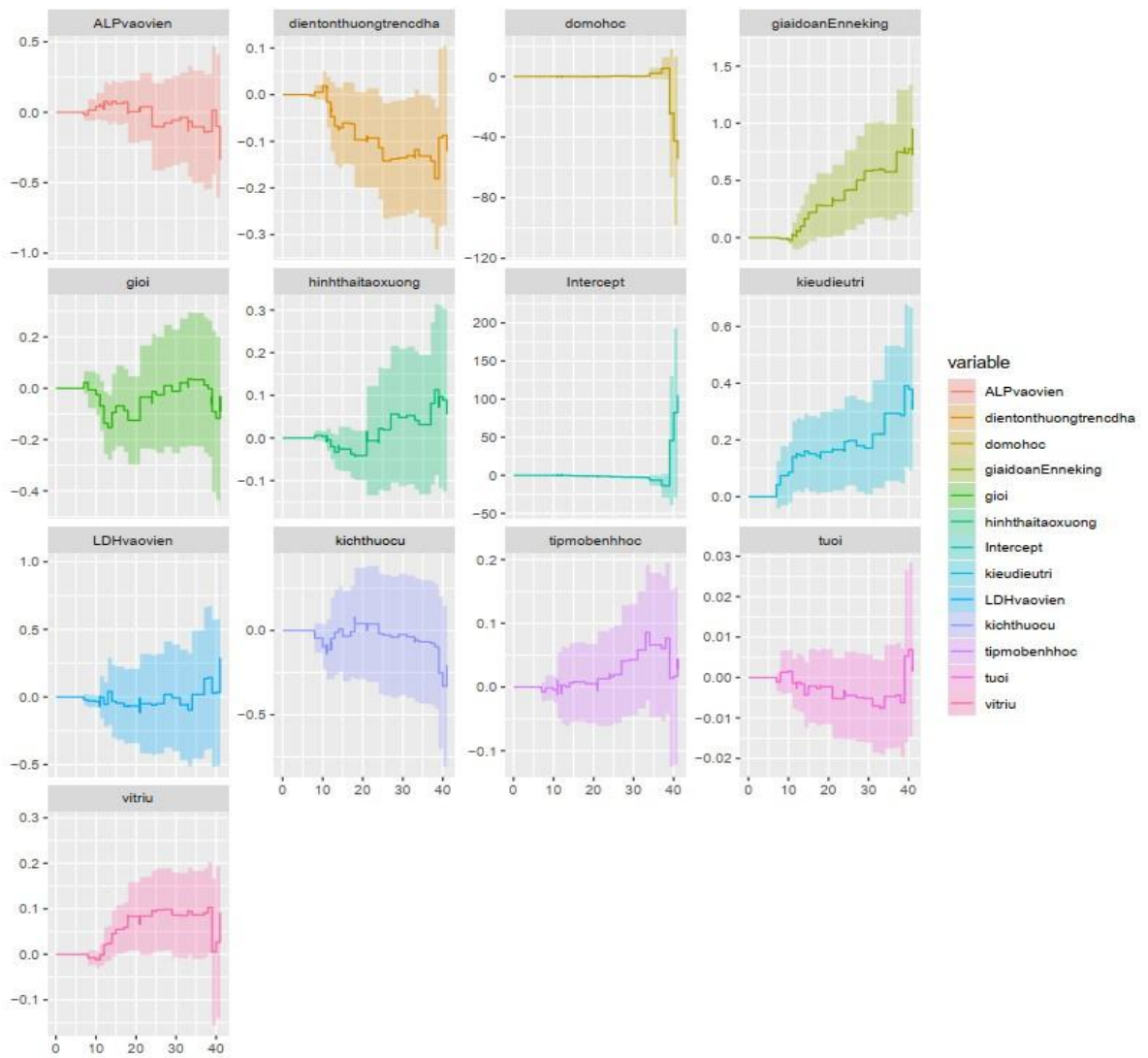
**Nhận xét:* Nhóm có LDH vào viện cao có xác suất sống thêm thấp hơn so với nhóm LDH trong giới hạn bình thường. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.7.3.6. Các yếu tố tiên lượng qua phân tích đa biến:

Dùng phương pháp hồi quy Cox, song thêm với các yếu tố tiên lượng:

Bảng 3.32: Song thêm và các yếu tố tiên lượng

| Các yếu tố | HR [CI95%] | p |
|-----------------------------------|---------------------------|---------------|
| Tuổi | 0,99 [0,96 – 1,02] | 0,49 |
| Giới | 1,03 [0,44 – 1,77] | 0,72 |
| Vị trí u | 1,26 [0,99 – 1,59] | 0,05 |
| Kích thước u | 0,58 [0,24 – 1,40] | 0,07 |
| Diện tích thương trên CDHA | 0,79 [0,58 – 1,03] | 0,05 |
| Típ mô bệnh học | 1,08 [0,87 – 1,36] | 0,48 |
| Độ mô học | 1,55 [0,00] | 0,99 |
| Giai đoạn Enneking | 4,07 [1,81 – 9,11] | 0,0006 |
| Xét nghiệm ALP vào viện | 1,13 [0,41 – 3,11] | 0,81 |
| Xét nghiệm LDH vào viện | 1,23 [0,48 – 3,14] | 0,66 |
| Hình thái tạo xương trên vi thể | 0,94 [0,58 – 1,51] | 0,79 |
| Kiểu điều trị | 2,07 [1,36 – 3,13] | 0,0006 |



Biểu đồ 3.16: Biểu đồ hồi quy Cox về mối tương quan giữa sống thêm và các yếu tố tiên lượng

**Nhận xét:* Phân tích đa biến các yếu tố liên quan với xác suất sống thêm theo phương pháp hồi quy Cox thì thấy giai đoạn Enneking và kiểu điều trị có mối tương quan chặt chẽ với tiên lượng bệnh ($p < 0,05$). Phân tích đơn biến cũng ghi nhận mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa giai đoạn Enneking và kiểu điều trị với tiên lượng sống thêm. Như vậy, giai đoạn Enneking và kiểu điều trị có ý nghĩa tiên lượng sống thêm độc lập. Vị trí u, kích thước u và diện tổn thương của u có mối tương quan có ý nghĩa thống kê với tiên lượng bệnh ($p \approx 0,05$). Các yếu tố được khảo sát khác không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê với tiên lượng bệnh ($p > 0,05$).

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, sinh hóa của bệnh sarcom xương

4.1.1. Tuổi và giới

Sarcom xương là u ác tính nguyên phát hay gặp nhất của xương. U đặc trưng bởi mô dạng xương (xương chưa trưởng thành) tạo thành từ các tế bào ác tính⁶. Sarcom xương hiếm gặp hơn so với ung thư biểu mô, với khoảng 900 ca mỗi năm tại Mỹ⁹⁴. Phần lớn những người bệnh này là trẻ nhỏ và vị thành niên. Trong lứa tuổi từ 15 - 29 tuổi, các u xương chiếm khoảng 3% tất cả các loại u và sarcom xương chiếm 1/2 trong số đó^{4,107}. Hầu hết sarcom xương có độ ác tính cao và thường tập trung ở những vị trí giải phẫu có hoạt động phát triển cao.

Mặc dù sarcom xương không nằm trong số những ung thư phổ biến trong mô hình bệnh ung thư ở Việt Nam nhưng cũng đang ngày càng gia tăng theo xu hướng chung. Theo số liệu tại bệnh viện K năm 2014, số ca sarcom xương được phẫu thuật là 40 trường hợp, thì trong năm 2015, số trường hợp được phẫu thuật là 76 ca⁵. Một số công trình nghiên cứu trong nước về sarcom xương từ trước tới nay đều cho thấy u chủ yếu ở độ tuổi vị thành niên (từ 11 đến 20 tuổi) và nam gặp nhiều hơn nữ.

Bảng 4.1: So sánh kết quả nghiên cứu về tuổi, giới của sarcom xương

| Tác giả | Tuổi: 11-20 | Nam | Nữ |
|-------------------------|-------------|-------|-------|
| L.C.Dũng ¹³ | 69,3% | 60,0% | 40,0% |
| N.P.Hùng ¹⁰³ | 59,9% | 61,6% | 38,4% |
| T.V.Công ⁷⁴ | 60,0% | 71,6% | 28,4% |
| V.T.Minh ⁸³ | 59,1% | | |
| P.T. Hân | 64,2% | 56,1% | 43,9% |

Kết quả nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cũng cho thấy độ tuổi hay gặp nhất của sarcom xương là tuổi nhỏ và vị thành niên do có sự tăng mạnh về chiều cao cũng như chiều dài xương. Theo Mirabello và cs⁴, sarcom xương chiếm khoảng 3% tổng số ca ung thư ở trẻ em. Sarcom xương là loại u xương ác tính nguyên phát phổ biến nhất ở trẻ em và thanh niên. Sarcom xương chiếm 56% tổng số ca ung thư xương ở những người dưới 20 tuổi, trong khi sarcom Ewing chiếm 34% đến 36% và sarcom sụn chiếm dưới 10%. Vì lý do chưa biết, người ta ghi nhận tỷ lệ trẻ em nam bị bệnh cao hơn trẻ em nữ. Như vậy, nghiên cứu của các tác giả đều cho thấy sarcom xương hay gặp ở thời kỳ dậy thì, khi có tăng phân bào là điều kiện để các đột biến phát triển. Nghiên cứu này cũng nhận thấy tỷ lệ nam/nữ $\approx 1,3/1$.

Trên người trưởng thành, sarcom xương thường được coi là u thứ phát, chuyển dạng sarcom của bệnh Paget xương, sau chiếu xạ, nhồi máu xương, hoặc một số tổn thương xương lành tính khác⁴. Tại Hoa Kỳ, hơn một nửa sarcom xương ở người bệnh trên 60 tuổi là thứ phát¹⁰⁸. Ngược lại, ở châu Á, nơi bệnh Paget ít hơn, tỷ lệ ung thư xương ở người bệnh trên 40 tuổi là nguyên phát chiếm phần lớn¹⁰⁷. Các sarcom xương phát triển trên nền bệnh Paget xương thường có tiên lượng xấu hơn.

Trong nghiên cứu này, có 17,1% người bệnh từ 30 tuổi trở lên tại thời điểm chẩn đoán. Trong đó, số người bệnh từ 40 tuổi trở lên là 13,0% người bệnh. Trong số này ghi nhận hai trường hợp có tổn thương xương ban đầu là lành tính. Người bệnh đã được cắt u. Sau thời gian 224 tháng (người bệnh Nguyễn Thị P., 37 tuổi) và 120 tháng (người bệnh Nguyễn Văn H., 42 tuổi), người bệnh được chẩn đoán là sarcom xương nguyên bào xương khi u tái phát tại vị trí phẫu thuật cũ. Trong khi đó, 85,7% người bệnh sarcom xương ở tuổi trưởng thành không có ghi nhận tiền sử bệnh xương nguyên phát hay tiếp xúc phóng xạ trước đó. Cũng như ở trẻ em, tỷ lệ mắc sarcom xương ở nam giới cao hơn nữ giới⁴.

4.1.2. Thời gian diễn biến bệnh và dấu hiệu lâm sàng

Thời gian biểu hiện triệu chứng trung bình là 5,9 tháng với số ca có diễn biến trong vòng 6 tháng là 87%. Số ca diễn biến trên 6 tháng là 13%. Kết quả ngày cao hơn của Trần Văn Công là 2,5 tháng⁷⁴. Nhưng tính chung nhóm biểu hiện trong vòng 6 tháng thì số liệu tương tự nghiên cứu của chúng tôi (89,4%). Kết quả của Nguyễn Phi Hùng¹⁰³ cho thấy thời gian có biểu hiện bệnh đến khi được chẩn đoán từ 1-3 tháng chiếm 50%, từ 4-6 tháng chiếm 28,3%, diễn biến trên 6 tháng là 21,6%. Điều này chứng tỏ sarcom xương có diễn biến bệnh nhanh, tương ứng với khả năng di căn nhanh và sớm.

Triệu chứng lâm sàng đầu tiên phổ biến nhất là đau đơn thuần (38,2%). Nếu tính thêm cả triệu chứng đau kèm sưng nề thì số người bệnh có biểu hiện đau là 70,8%. Chỉ 26,8% người bệnh phát hiện bệnh do sờ thấy u.

Trần Văn Công⁷⁴ cũng ghi nhận dấu hiệu đau chiếm 82,1%, trong đó đau đơn thuần là 44,2%, đau phối hợp với sưng nề là 37,9%. Chỉ 12,6% người bệnh phát hiện khối u từ đầu. Võ Tiến Minh⁸³ lại ghi nhận triệu chứng đau đơn thuần chỉ chiếm 27,9%. Trong khi dấu hiệu đau kèm theo phát hiện khối u là 40% và sờ thấy khối u đầu tiên chiếm 31%. Mặc dù tỷ lệ có giảm nhưng triệu chứng đau vẫn chiếm tỷ lệ cao nhất với 67,9%.

Như vậy, những thiếu niên đang ở tuổi dậy thì mà có triệu chứng đau liên tục tại một điểm cố định trên xương thì nên đi khám và chụp X - quang xương. Do bệnh tiến triển nhanh nên nếu phát hiện kịp thời sẽ có cơ hội điều trị bệnh tốt hơn. Tránh hiện tượng nhầm lẫn với đau mỏi cơ năng ở tuổi dậy thì mà chậm trễ đi khám dẫn đến phát hiện muộn và mất cơ hội điều trị triệt để.

4.1.3. Giai đoạn bệnh khi nhập viện theo phân loại của Enneking

Phân loại Enneking đánh giá giai đoạn u dựa vào các tiêu chí độ mô học của u, xâm lấn và tình trạng di căn. Theo đó, các u độ thấp không xâm lấn và

có xâm lấn tại chỗ được phân vào nhóm IA và IB theo thứ tự. Các u độ cao không xâm lấn và có xâm lấn tại chỗ được phân thứ tự vào nhóm IIA và IIB. Tất cả các u đã có di căn xa, bất kể độ thấp hay độ cao đều được xếp vào giai đoạn III³⁰.

Theo số liệu tại bảng 3.4, 100% người bệnh đều ở giai đoạn tiên triển (có xâm lấn hay di căn). Trong số đó, hai người bệnh sarcom xương độ thấp ở giai đoạn xâm lấn tại chỗ (IB). 81,3% người bệnh sarcom xương độ cao đang ở thời kỳ xâm lấn tại chỗ và 17,1% người bệnh có di căn tại thời điểm chẩn đoán là sarcom độ cao.

Trong nghiên cứu của Trần Văn Công⁷⁴, 100% người bệnh đều là sarcom xương độ cao ở giai đoạn khu trú trong xương (IIA) hoặc xâm lấn tại chỗ (IIB). Trong đó, số người bệnh ở giai đoạn IIA là 8,4% và 91,6% người bệnh ở giai đoạn IIB. Như vậy, người bệnh sarcom độ cao trong giai đoạn xâm lấn vẫn là nhóm chiếm số đông. Kết quả nghiên cứu này cũng tương đồng với kết quả của Mialuo và cộng sự¹⁷.

Thêm vào đó, tại thời điểm chẩn đoán, chỉ 10 đến 20% người bệnh có di căn. Vị trí di căn hay gặp nhất là phổi; ngoài ra u có thể di căn cùng xương hoặc các xương lân cận hoặc những vị trí hiếm gặp khác. Di căn cùng xương hoặc xương lân cận có tiên lượng xấu hơn¹⁰⁹. Nghiên cứu này ghi nhận 17,1% người bệnh có di căn tại thời điểm chẩn đoán. 100% số bệnh nhân này có biểu hiện di căn phổi. Ngoài ra, một người bệnh có di căn xương kèm theo.

Bielack⁵⁵ nghiên cứu trên 1702 người bệnh (nghiên cứu COSS-80) nhận thấy số lượng bệnh nhân di căn tại thời điểm chẩn đoán là 211 ca (12,4%). Trong số này, số lượng bệnh nhân di căn phổi là 183 người bệnh, phần xa của xương là 45 và những vị trí khác là 19 người bệnh. Các vị trí này bao gồm 15 trường hợp di căn hạch lympho, di căn da, não, gan mỗi vị trí 1 trường hợp và 3 trường hợp di căn mô mềm.

4.1.4. Một số đặc điểm về xét nghiệm sinh hóa

4.1.4.1. Định lượng ALP huyết thanh

ALP là một glycoprotein có nguồn gốc trong xương, gan, thận, hoặc nhau thai. Cho đến gần đây, tương đối ít nghiên cứu về đặc tính và cơ chế tăng ALP trong sarcom xương. ALP là sản phẩm hoạt động của nguyên bào xương và là một trong các dấu ấn của hiện tượng tạo xương²². Do đó, ALP liên quan với mọi hoạt động của xương và rất dễ tăng trong huyết thanh.

Sarcom xương đặc trưng bởi hiện tượng tạo xương, hay xương chưa trưởng thành làm cho ALP tăng cao. Theo một nghiên cứu đa trung tâm, nồng độ ALP bình thường trong huyết thanh ở nhiệt độ 37°C nằm trong giới hạn từ 40 đến 129 U/l²³. Trong nghiên cứu này, 79,7% người bệnh có ALP tăng cao. Tại thời điểm ra viện, số người bệnh có ALP cao là 35,8%.

Tác giả Trần Văn Công⁷⁴ nghiên cứu giá trị trung bình của phosphatase kiềm trước phẫu thuật và trong suốt quá trình điều trị. Trong đó, nồng độ phosphatase kiềm trung bình trước phẫu thuật là 1213 U/l. Sau phẫu thuật nồng độ trung bình giảm còn 313 U/l. Sau 3 đợt hóa chất là 163 U/l, sau 6 đợt hóa chất là 164 U/l. Phosphatase kiềm có giá trị theo dõi và tiên lượng. Phosphatase kiềm giảm trở về bình thường sau khi cắt bỏ sarcom xương, nếu sau đó tăng trở lại thì nguy cơ tái phát và di căn tăng.

Han và cs²⁴ nghiên cứu trên 177 người bệnh sarcom xương nguyên phát từ năm 1999 đến năm 2008. Tác giả nhận thấy, tỉ lệ sống thêm không bệnh ở 3 nhóm ALP huyết thanh bình thường, cao và rất cao lần lượt là 57 ± 3.15 , 28 ± 3.57 và 14 ± 3.35 theo thứ tự ($p < 0.001$). Tương tự, khả năng sống còn toàn bộ của 3 nhóm lần lượt là 92 ± 26.89 , 39 ± 8.61 và 17 ± 5.07 tháng ($p < 0.001$). Tỉ lệ di căn của 3 nhóm theo thứ tự là 12.2%, 21.2% và 34.6% ($p = 0.007$).

Thorpe¹⁹ cũng nhận thấy nồng độ phosphatase kiềm tăng cao trước phẫu thuật có tương quan với tiên lượng xấu. Tuy nhiên, tác giả không nhận thấy mối tương quan tương tự giữa nồng độ phosphatase kiềm sau phẫu thuật và tiên lượng.

4.1.4.2. Định lượng LDH huyết thanh

Lactate dehydrogenase (LDH) tham gia vào quá trình chuyển hóa giữa lactate và pyruvate, cung cấp NAD⁺ cho quá trình đường phân giúp cơ hoạt động và là yếu tố cần thiết đối với quá trình oxy hóa axit béo chuỗi dài trong peroxisome tại gan¹¹⁰. Trong cơ thể, các tế bào bình thường phụ thuộc vào quá trình oxy hóa hiếu khí để cung cấp năng lượng, trong khi tế bào ung thư ưu tiên đường phân để đáp ứng nhu cầu lớn về năng lượng, được gọi là hiệu ứng Warburg.

Trong quá trình đường phân, glucose được chuyển hóa thành pyruvate và nicotinamide adenine dinucleotide oxy hóa (NAD⁺) được chuyển thành dạng khử của nicotinamide adenine dinucleotide (NADH). Lactate dehydrogenase, được biết đến là enzyme phụ thuộc NAD⁺, xúc tác phản ứng nghịch của pyruvate thành lactate đi kèm với tái sản xuất NAD⁺, duy trì việc tạo ra ATP, và tiếp tục đường phân. Nó được coi như một dấu ấn sinh học biểu hiện khối lượng u và có vai trò tiên lượng trong một số u¹¹¹.

Trong huyết thanh, giá trị bình thường của LDH nằm trong khoảng từ 110 đến 480 U/l²⁹. Nghiên cứu ghi nhận tại thời điểm trước điều trị, 9,8% người bệnh có LDH cao và 69,9% người bệnh có LDH thấp. Khi ra viện, chỉ có 0,8% người bệnh có LDH cao và 60,2% có LDH thấp.

Fu và cs¹¹¹ nghiên cứu tổng hợp 18 công trình bao gồm 2543 người bệnh sarcom xương. Phân tích tổng hợp này chứng minh rằng mức LDH huyết thanh tăng rõ ràng có liên quan đến tỷ lệ sống còn không bệnh thấp hơn và LDH huyết thanh có thể là một dấu ấn sinh học tiên lượng cho người bệnh u xương.

4.2. Một số đặc điểm về chẩn đoán hình ảnh của u.

4.2.1. Phân bố vị trí u

Theo số liệu tại bảng 3.5, những vị trí hay gặp nhất là xương đùi 52,0 % số ca, xương chày 26,0% ca và xương cánh tay với 10,6% số ca. Những xương ít gặp khác là xương mác với 4,1% người bệnh, xương chậu gặp 3,3%, xương cẳng tay gặp 1,6% trường hợp và các xương đòn, xương hàm, xương cụt mỗi vị trí ghi nhận 1 trường hợp (0,8%).

Trần Văn Công⁷⁴ cũng ghi nhận thứ tự tổn thương xương tương tự. Với 95 người bệnh trong nghiên cứu, tác giả gặp 48.4% người bệnh có u xương đùi, 31,6% người bệnh có u xương chày, 13,6% người bệnh có u xương cánh tay. U xương mác gặp 6,4% trường hợp. So sánh các xương tổn thương với các tác giả trong và ngoài nước chúng tôi thấy:

Bảng 4.2: So sánh kết quả nghiên cứu về vị trí phân bố của sarcom xương

| Tác giả | X. đùi | X. chày | X. cánh tay | X. mác |
|---------------------------|--------|---------|-------------|--------|
| L.C. Dũng ¹³ | 52,3% | 29,6% | 7,7% | 5,5% |
| N.P.Hùng ¹⁰³ | 46,0% | 37,6% | 6,5% | 3,2% |
| V.T.Minh ⁸³ | 40,9% | 36,4% | 11,8% | 5,5% |
| T.V. Công ⁷⁴ | 48,4% | 31,6% | 13,6% | 6,4% |
| Bacci và cs ⁵⁶ | 52,36% | 27,59% | 12,77% | 5,49% |
| Moore DD ¹¹² | 40% | 20% | 10% | N/A |
| P.T.Hân | 52,0% | 26,0% | 10,6% | 4,1% |

Như vậy, các nghiên cứu đều thống nhất ở thứ tự thường gặp của sarcom (theo thứ tự giảm dần) là xương đùi, xương chày, xương cánh tay. Điều này củng cố thêm giả thuyết u thường xuất hiện ở những xương tăng trưởng mạnh về chiều dài. Do sarcom xuất hiện nhiều nhất ở lứa tuổi vị thành niên, khi đĩa tăng trưởng phát triển mạnh nên những xương dài dễ gặp sarcom hơn những vị trí khác.

Tại các xương dẹt, vị trí hay gặp hơn là xương chậu và thường ở người trưởng thành. Chúng tôi gặp 3,3% trường hợp trong nghiên cứu này. Nhận định này cũng trùng hợp với số liệu của Mirabello và cộng sự⁴. Theo đó, trong nhóm tuổi trưởng thành, sarcom của chi dưới vẫn chiếm tỷ lệ cao nhất với 43% nhưng u có sự phân bố rộng hơn ở nhiều vị trí giải phẫu khác nhau bao gồm: xương chậu (17%), mặt hoặc xương sọ (14%), tay (10%) và xương hàm (10%).

4.2.2. Đặc điểm về kích thước u

Số liệu tại bảng 3.6 cho thấy kích thước u trung bình là $11,8 \pm 6,2$ cm. Sự dao động về kích thước u lớn, từ 1 cm đến 36 cm. Nếu phân chia theo hai nhóm từ 8 cm trở xuống và 8 cm trở lên thì số người bệnh có $u \leq 8$ cm là 30,9% và số người bệnh có $u > 8$ cm là 69,1%. Trần Văn Công⁷⁴ ghi nhận kích thước u trung bình là $8,1 \pm 3,3$ cm. Trong số đó, $u \leq 8$ cm chiếm 62,1%. U từ 8 cm trở lên chiếm 37,9% người bệnh. Theo hiệp hội ung thư Hoa Kỳ¹¹³, những u có kích thước > 8 cm có tiên lượng sống thêm thấp hơn so với những u có kích thước từ 8 cm trở xuống.

Bacci⁵⁶ có cách tiếp cận khác khi đánh giá kích thước u bằng thể tích. Với 789 người bệnh nghiên cứu trong 15 năm tại bệnh viện chuyên khoa xương Rizzoli (Ý), ông thấy rằng u có thể tích > 200 ml có giá trị tiên lượng độc lập và nổi bật đến khả năng sống thêm của người bệnh. Theo đó, những người bệnh có thể tích $u < 200$ ml thì nguy cơ tương đối là 1, còn nguy cơ tương đối với nhóm ≥ 200 ml là 1,4 ($p < 0,05$).

Bielack và cs⁵⁵ nghiên cứu về tiên lượng của 1702 người bệnh sarcom xương độ cao điều trị hóa trị tân bổ trợ trong một nghiên cứu phối hợp giữa Đức – Úc và Thụy Sĩ cũng thấy kích thước u có vai trò trong tiên lượng sống còn của người bệnh. Theo đó, những u có thể tích $< 1/3$ thể tích của chi có tỷ lệ sống sót sau 5 và 10 năm cao hơn những u có thể tích $\geq 1/3$ thể tích chi ($p < 0,05$).

Mặc dù các phương thức độ lớn của u không giống nhau giữa các nghiên cứu nhưng các tác giả đều nhận thấy rằng kích thước u ảnh hưởng đến tiên lượng sống còn của người bệnh. Kích thước u không liên quan đến khả năng đáp ứng với hóa trị⁵⁵ nhưng có mối liên quan với phương pháp phẫu thuật cắt cụt hay bảo tồn chi⁵⁶. Những u có kích thước lớn thì ưu tiên cắt cụt hơn so với những u có kích thước nhỏ hơn ($p < 0,002$).

4.2.3. Diện tổn thương của u trên xương

Theo Pizzo¹¹⁴, u tại các xương dài xuất phát chủ yếu ở hành xương do tại đây có đĩa tăng trưởng. Tại vị trí này, xương có hoạt động phân chia mạnh nhất nên tích tụ những sai khác về di truyền nhiều nhất, đặc biệt ở giai đoạn dậy thì khi các tế bào xương phân chia nhanh nhất. Còn trên người trưởng thành, u xương xuất hiện nhiều nhất ở phần giữa xương (hành hoặc thân xương) nhưng cũng có thể ở đầu xương¹⁰⁸.

Số liệu bảng 3.7 cho thấy phần lớn người bệnh có tổn thương xương diện rộng. U chiếm cả ba phần giải phẫu của xương có tỷ lệ cao nhất với 45,5%. Điều này phù hợp với bệnh cảnh chủ yếu sarcom xương độ cao và giai đoạn Enneking ở pha tiến triển. Nếu tính các diện tổn thương liên quan đến hành xương (vị trí hay gặp nhất theo lý thuyết) thì số trường hợp là 91,9%. Ngoài ra, dù hiếm gặp nhưng vẫn thấy 3/123 người bệnh có tổn thương đầu xương (2,4%) và 7/123 (5,7%) người bệnh chỉ tổn thương thân xương. Trong đó, 7 người bệnh tổn thương thân xương là các xương dẹt (xương chậu, xương hàm, xương cụt) và xương đòn.

Theo Nguyễn Phi Hùng¹⁰³, với 57 người bệnh sarcom xương trong nghiên cứu, 20/57 người bệnh (35,1%) có tổn thương từ 2 vị trí giải phẫu trở lên. Nếu tính các trường hợp có tổn thương hành xương thì số người bệnh gặp là 52/57 người bệnh (chiếm 91,2%). Trong số này, có 3/57 người bệnh (5,3%) chỉ tổn thương thân xương chày. Tác giả nhận thấy rằng sarcom xương có thể

xuất hiện ở bất kỳ vị trí nào của xương, nhưng hay gặp nhất là hành xương. Các tổn thương phối hợp giữa các vùng có thể do u từ hành xương phát triển lan rộng chứ không phải nguyên phát tại vị trí đó.

Như chúng ta đã biết, sarcom xương ở trẻ em thường phát sinh ở phần hành xương do tại đây có đĩa tăng trưởng¹¹⁴, đặc biệt là đầu xa xương đùi (chiếm 75% số ca trong một nghiên cứu cỡ lớn)⁴, hay “gân gối – xa khuỷu”¹³. Ở tuổi nhỏ, đĩa tăng trưởng phát triển mạnh để xương dài ra nên hoạt động tạo xương diễn ra mạnh, là điều kiện để hình thành và tích tụ các sai khác trong quá trình phân chia di truyền.

Khi tuổi càng cao thì vị trí xuất hiện u càng đa dạng hơn, tổn thương xương rộng hơn do u xuất hiện sau tổn thương xạ hoặc các bất thường trước đó của xương^{4,107,108}. Ví dụ ở nhóm từ 25 đến 59 tuổi, mặc dù chi dưới vẫn là vị trí có nhiều sarcom xương nhất (43%) nhưng phân bố rộng hơn với xương chậu chiếm 17%, xương sọ và xương mặt chiếm 14%, xương dài chi trên chiếm 10%, xương hàm chiếm 10%. Với nhóm người bệnh lớn tuổi (từ 60 tuổi trở lên), ngoài xương dài chi dưới hay gặp nhất với 27% thì vị trí hay gặp thứ hai lại là xương chậu với 19%. Các xương ngắn, xương cột sống và đặc biệt là các vị trí không phải xương chiếm tỷ lệ đáng kể (18% so với <1% ở nhóm dưới 25 tuổi)⁴.

4.3. Một số đặc điểm về mô bệnh học

4.3.1. Đặc điểm về hình thái tế bào u

Sarcom xương là u ác tính được đặc trưng bởi chất nền tạo xương. U gồm hai thành phần là các tế bào u và chất nền dạng xương. Tuy nhiên, trong nhiều trường hợp, các thành phần có thể biến đổi từ rất ít đến nhiều^{6,115}. Bảng 3.9 cho thấy các sarcom xương trong nghiên cứu chủ yếu cấu tạo bởi hỗn hợp hai loại tế bào tròn và hình thoi với 52,9% số trường hợp. Hình thoi đơn thuần chiếm 31,8% và u cấu tạo bởi tế bào hình tròn chủ yếu chiếm 15,5%.

Nguyễn Thị Như Quỳnh¹⁰⁵ cũng ghi nhận tính đa hình thái tế bào trong sarcom xương với tỉ lệ hỗn hợp tế bào chiếm 67,9%. Nhóm tế bào tròn chiếm 20,5% và tế bào hình thoi đơn thuần chiếm 11,5%.

Những trường hợp u chỉ có tế bào hình thoi như sarcom xương nguyên bào xơ, sarcom xương trung tâm độ thấp, sarcom xương vỏ ngoài. Những trường hợp chỉ có tế bào hình tròn điển hình như sarcom xương nguyên bào xương, sarcom xương nguyên bào sụn, sarcom xương tế bào nhỏ⁶. Tuy nhiên, u thường có tính đa dạng về hình thái do đặc trưng của bệnh ung thư xương là hậu quả của rất nhiều đột biến khác nhau nên thường trong u sẽ có hỗn hợp các tế bào^{104,105,116}.

Trong số các sarcom xương trên, chúng tôi gặp 3 ca sarcom xương tế bào nhỏ. Hình ảnh đặc trưng của sarcom xương tế bào nhỏ là các tế bào u tròn, xanh, nhỏ, đều đứng lan tỏa. Trong đó 1 ca rất ít chất nền dạng xương, 2 ca chất nền dạng xương tạo hình ảnh riềm đăng ten. Những trường hợp này gặp trên các người bệnh trẻ nên cần phải phân biệt với sarcom Ewing và u lympho¹¹⁷. Tuy nhiên, sarcom Ewing thường thấy các tế bào tròn hay oval, đều, đứng thành ổ, bao quanh bởi chất thoái hóa kính, và hay có hình ảnh “giả hoa hồng”. Nhân tế bào u trong sarcom Ewing có hình ảnh “muối tiêu” Trong khi sarcom xương tế bào nhỏ thấy các tế bào u đa hình hơn, hạt nhân thường nổi rõ hơn, các tế bào ít kết dính hơn, nhân chia thường phổ biến. U thường có hoại tử. Chất nền dạng sụn hoặc xương có thể không tìm thấy. Trường hợp này chúng tôi không cần phải dùng hóa mô miễn dịch để phân định. Tuy nhiên, theo lý thuyết, chẩn đoán xác định sarcom Ewing phải dùng xét nghiệm sinh học phân tử. Các sarcom Ewing thường có đột biến hòa trộn gen giữa FET-ETS¹¹⁸. Về hóa mô miễn dịch, các sarcom Ewing thường dương tính với CD99 và FLI1¹¹⁸.

Một chẩn đoán phân biệt nữa trong sarcom xương tế bào nhỏ là u lympho. Khi đó, các tế bào u sẽ biểu hiện các dấu ấn hóa mô miễn dịch của u lympho.

4.3.2. Đặc điểm tạo xương trong u

Tạo xương trong u là đặc trưng của sarcom xương. Xương tân tạo thường liên kết chặt chẽ với tế bào u. Lượng xương tân tạo có thể ít hoặc nhiều và thường dẹt lại thành một cấu trúc nhất định. Các bè xương rối loạn cấu trúc có thể có dạng riềm dẹt ten, dạng bè rộng hay các bè liên kết với nhau tạo hình mạng lưới. Xương tân tạo chưa khoáng hóa thì ưa acid, còn khi đã khoáng hóa thì ưa ba-zơ (màu tím). Phân biệt chất nền dạng xương chưa khoáng hóa với các chất ngoại bào ưa acid khác, đặc biệt là sợi collagen, nhiều khi khá khó và mang tính chủ quan nhiều. Tuy nhiên, collagen có hình sợi rõ ràng hơn, nằm xen giữa các tế bào và thường lắng đọng lại thành các đám rộng⁶.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 79,7% người bệnh có tạo xương dạng ren; dạng lưới chiếm 9,8%; dạng bè là 8,1% và dạng hỗn hợp là 2,4%. Thông thường, hình thái tạo xương không đặc hiệu cho từng loại sarcom xương nhưng một số loại sarcom xương chỉ gặp những hình thái tạo xương nhất định. như sarcom xương tế bào nhỏ chỉ gặp tạo xương dạng ren, hay sarcom xương vỏ ngoài thấy các bè xương song song với nhau^{6,117}.

Đào Thị Nguyệt¹⁰⁴ cũng thấy tạo xương dạng ren chiếm chủ yếu (50%). Hình thái tạo xương ít phổ biến hơn gồm dạng bè (26,9%) và đa hình thái (23,1%).

4.3.3. Các típ mô bệnh học và phân độ mô học của u

Biểu đồ 3.3 cho thấy 54,5% các trường hợp là sarcom xương nguyên bào xương. Típ mô bệnh học phổ biến thứ hai là sarcom xương nguyên bào xơ với 15,4%. Sarcom xương nguyên bào sụn chiếm 9,8%. Sarcom xương thông thường không xếp loại chiếm 11,4%. Những sarcom xương hiếm gặp là sarcom xương típ giãn mạch và sarcom xương tế bào nhỏ cùng chiếm 24,%. Sarcom xương trung tâm độ thấp chiếm 1,6% số ca bệnh.

Từ đặc điểm về mô bệnh học dẫn đến sự phân bố về độ mô học có sự phân biệt rõ ràng. Theo biểu đồ 3.5 có thể thấy tỷ lệ sarcom xương độ cao trong nghiên cứu là 98,4%. Số sarcom xương độ thấp chỉ chiếm 1,6%. Các trường hợp sarcom xương độ thấp đều là sarcom xương trung tâm độ thấp.

Tác giả Đào Thị Nguyệt¹⁰⁴ cũng nhận thấy sarcom xương thông thường chiếm tỉ lệ cao nhất (86,5%) khi đánh giá phân loại sarcom xương trên những bệnh nhân hóa trị. Những sarcom xương độ cao hiếm gặp khác cũng được ghi nhận như sarcom xương tế bào nhỏ (3,8%), sarcom xương giãn mạch, sarcom xương bề mặt độ cao đều chiếm 1,9%. Tác giả cũng gặp các sarcom xương độ thấp như sarcom xương nội tủy độ thấp (3,8%) và sarcom xương vỏ xương (1,9%).

Nguyễn Thị Như Quỳnh¹⁰⁵ chỉ ghi nhận được sarcom xương độ cao (100%) khi nghiên cứu 78 ca sarcom xương ở trẻ em. Trong đó sarcom xương thông thường chiếm 93,6%, sarcom xương giãn mạch và sarcom xương tế bào nhỏ đều chiếm 2,6%. Sarcom xương bề mặt độ cao chiếm 1,3%.

Nghiên cứu của Trần Văn Công⁷⁴ chỉ đề cập đến sarcom xương độ cao và xếp chung thành nhóm sarcom xương thông thường. Nguyễn Phi Hùng¹⁰³ cũng chỉ đề cập đến sarcom tạo xương trong số các sarcom tại xương chứ không phân loại các dưới típ mô bệnh học. Các u ác tính của xương chỉ chiếm 0,2% các u ác tính nói chung nhưng sarcom xương là phổ biến nhất trong số các u ác tính của xương⁶. Theo đó, sarcom xương chiếm khoảng 15% số u xương nguyên phát khẳng định trên sinh thiết³⁴.

Trong số sarcom xương, sarcom xương thông thường (sarcom xương nội tủy độ cao) chiếm vị trí chủ đạo, khoảng 90%¹¹⁵. Các u này được phân dưới típ dựa vào thành phần tế bào nổi trội. Theo đó, sarcom xương nguyên bào xương chiếm số lượng lớn nhất với khoảng 50% số ca. U đặc trưng bởi chất dạng xương nhiều tạo nên hình ảnh “riềm đẳng ten” xung quanh các tế bào u. Nhiều chỗ chất tạo xương tập trung thành mảng lớn gọi hình ảnh “dạng bè” dày hoặc hình lưới ren. Các tế bào u thường hình tròn, oval. Tỷ lệ nhân chia cao.

Sarcom xương nguyên bào xơ chiếm vị trí thứ hai với nhiều tế bào u hình thoi hơn, chất dạng xương ít hơn. Một số trường hợp các tế bào u đa hình thái giống sarcom đa hình không biệt hóa (trước đó gọi là tít giống u mô bào xơ).

Sarcom xương thông thường phổ biến thứ ba là sarcom xương nguyên bào sụn với chất nền dạng sụn chiếm số lượng lớn và phân bố khắp u. Tuy nhiên, vẫn có những vùng các tế bào u sản sinh ra chất nền dạng xương. Tiếp đến là sarcom xương độ cao khác như sarcom xương tít giãn mạch, sarcom xương tế bào nhỏ, sarcom xương vỏ xương. Các sarcom xương tít độ thấp (hay gặp là sarcom xương nội tủy độ thấp) chiếm tỷ lệ thấp nhất.

Tổng hợp mô hình sarcom xương trong 30 năm, Mirabello⁴ cũng thấy mô hình phân bố tương tự. Tuy nhiên, trong nhiều phiếu kết quả hiện nay, các bác sĩ giải phẫu bệnh chỉ đề kết quả là “sarcom xương”, điều này chưa phản ánh được bản chất của u, mức độ nghiêm trọng, tiên lượng và chưa thể hiện được sự cập nhật trong phân loại chẩn đoán u. Dù rằng người ta nhận thấy rằng phân loại các dưới tít sarcom xương thông thường không có sự khác biệt về ý nghĩa tiên lượng và phương pháp điều trị¹¹⁹.

4.3.4. Các phương pháp bổ trợ trong chẩn đoán sarcom xương

Cho đến hiện nay, chẩn đoán trên tiêu bản H&E vẫn là phương pháp cơ bản nhất của giải phẫu bệnh trong chẩn đoán sarcom xương, cùng với sự hỗ trợ của các phương tiện chẩn đoán hình ảnh và hiểu biết về bệnh cảnh lâm sàng⁶. Bản chất cụ thể của những bất thường gen hay những bất thường dẫn đến hình thành khối u vẫn còn chưa rõ ràng và vẫn còn được nghiên cứu. Khác với những sarcom khác, hiện các nhà khoa học chưa thấy những cơ chế phân tử đặc trưng cho sarcom xương. Do đó, hiện chưa có phương pháp phân tử nào được ứng dụng trong chẩn đoán sarcom xương^{6,120}.

Với sarcom xương thông thường, dù là sarcom xương nguyên phát hay thứ phát thì u không có dấu ấn nào đặc hiệu để chẩn đoán, dù có thể dương tính với

hiệu ứng. U thường biểu hiện với các kháng nguyên như: osteocalcin, osteonectin, S100, actin, SMA, NSE và CD99. Ngoài ra, u còn có thể dương tính với CK và EMA, đây là những cái bẫy trong chẩn đoán. Có một điều lưu ý rằng các sarcom xương âm tính với các dấu ấn yếu tố VIII, CD31 và CD45⁶.

Tuy nhiên, đối với sarcom xương trung tâm độ thấp, người ta thường thấy hiện tượng thêm đoạn hoặc khuếch đại quá mức của MDM2 (tổn thương tại NST 12q13-15) trong hầu hết các sarcom xương trung tâm độ thấp. Bên cạnh đó, u không có những tổn thương phức tạp về NST và tần suất đột biến TP53 thấp – những đặc điểm thường thấy trong sarcom xương típ thông thường và là những chỉ điểm về gen để phân biệt giữa chúng. Do đó, tất cả các sarcom xương trung tâm độ thấp đều dương tính với MDM2 và CDK4, trong khi các tổn thương xo lành tính thì không. Đây là đặc điểm quan trọng giúp nhận biết sarcom xương trung tâm độ thấp^{63,64}.

Nghiên cứu của chúng tôi có 10 trường hợp phải sử dụng hóa mô miễn dịch để chẩn đoán phân biệt. Trong số đó, 8 trường hợp sarcom xương độ cao bao gồm các sarcom xương nguyên bào xương, nguyên bào sụn, nguyên bào xơ và sarcom xương giãn mạch. Các sarcom xương nguyên bào xương, nguyên bào sụn có hình thái tế bào tròn nổi trội nên dễ nhầm với các ung thư biểu mô độ cao hoặc u lympho, đôi khi là u hắc tố ác tính, sarcom cơ trơn dạng biểu mô. Các sarcom xương nguyên bào xơ có hình thái tế bào hình thoi nổi trội nên dễ nhầm với các sarcom xương tế bào hình thoi như sarcom xương cơ trơn, sarcom xương cơ vân, u thần kinh ngoại vi ác tính hay u hắc tố ác tính. Sarcom xương giãn mạch đặc trưng bởi các hồ huyết có thành dày là các đám tế bào u hình tròn, thoi với nhân mang tính chất ác tính rõ. Chẩn đoán phân biệt đầu tiên của sarcom xương giãn mạch là u hắc tố ác tính và ung thư biểu mô di căn. Tất cả các trường hợp sarcom xương độ cao trong nghiên cứu đều âm tính với các dấu ấn biểu mô chung (CK), kháng nguyên bạch cầu chung (LCA), hay dấu ấn u hắc tố (HMB45) và dấu ấn thần kinh (S100) (Bảng 3.11)

Tuy nhiên, các dấu ấn dòng cơ, đặc biệt là SMA đều dương tính với các sarcom xương nguyên bào xương và nguyên bào xơ. Desmin dương tính trong $\frac{3}{4}$ trường hợp sarcom xương nguyên bào xương nhưng âm tính trong $\frac{2}{2}$ trường hợp sarcom xương nguyên bào xơ. Myogenin dương tính trong $\frac{1}{4}$ trường hợp sarcom xương nguyên bào xương (Bảng 3.12). Những kết quả này gợi ý rằng bác sĩ giải phẫu bệnh phải rất cẩn thận khi phân giải kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch, đặc biệt khi phân biệt với các sarcom cơ trơn và cơ vân. Điều tối quan trọng là vẫn phải tìm thấy vùng xương tân sản trong u và cần kết hợp với kết quả của chẩn đoán hình ảnh để đưa ra được kết luận chính xác.

Bên cạnh đó, chúng tôi gặp hai trường hợp sarcom xương trung tâm độ thấp ở xương chậu và xương đùi, ở một người bệnh nam 48 tuổi và nữ 41 tuổi. Trên hình ảnh mô bệnh học, các tế bào u nhỏ, đều, gợi dạng bó giống u xơ lành tính trong xương. Tỷ lệ nhân chia rất thấp. Đám tạo xương rất ít. Có vùng thấy bè xương khá trường thành ở trung tâm của mô u dạng xơ. Chúng tôi đã tiến hành nhuộm HMMD với CDK4 và MDM2. Kết quả cho thấy, cả hai trường hợp đều dương tính với CDK4, nhưng âm tính với MDM2. Theo Yoshida⁶⁴, các sarcom xương có thể dương tính với một trong hai dấu ấn hoặc với cả hai dấu ấn, đối lập với các u xơ lành tính là âm tính với cả hai dấu ấn trên. Như vậy, nhuộm HMMD với CDK4 và MDM2 có thể giúp phân biệt với các tổn thương u xơ lành tính của xương (Hình 15).

4.4. Mối liên quan giữa các đặc điểm mô bệnh học và chẩn đoán hình ảnh

4.4.1. Mối liên quan giữa các típ mô bệnh học, độ mô học với đặc điểm của sarcom xương trên CDHA

Đối với mọi tổn thương xương, phương pháp tiếp cận đầu tiên và cơ bản nhất là X - quang thường quy. Xét nghiệm X - quang có thể chẩn đoán khoảng 90% số ca sarcom xương dựa vào hình ảnh mờ đục dạng xương khối hay lông tơ trong tổn thương mà trên vi thể chính là hình ảnh xương tân tạo^{34,121}.

Đôi khi, tổn thương chỉ có hiện tượng hủy xương (típ nguyên bào xơ) nên hình thái kết hợp giữa đặc xương và thấu quang là phổ biến nhất. Các sarcom xương nội tủy độ cao có xu hướng phá hủy xương nhanh chóng và

không làm phòng vỏ xương, phản ánh tính chất ác tính của u. Hình thái phát triển này liên quan với phản ứng màng xương dữ dội thể hiện bằng các hình ảnh góc Codman, xương cốt phiến mỏng, hình ảnh đầu đỉnh (đám cỏ cháy) hay tia nắng. Bên cạnh đó, hình ảnh khối trong mô mềm thấy trong 80 – 90% số trường hợp^{34,121}. Như thế, chẩn đoán hình ảnh có mối liên quan mật thiết với hình ảnh trên mô bệnh học. Các hình thái trên chẩn đoán hình ảnh chính là đại thể của những biến đổi ở mức độ vi thể.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng cố gắng tìm mối tương quan giữa các hình thái của mô bệnh học với những biến đổi trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh. Những khảo sát về mối liên quan giữa các típ mô bệnh học với các đặc điểm của u trên chẩn đoán hình ảnh được thể hiện trong các bảng từ 3.15 – 3.19. Các bảng từ 3.20 đến 3.24 khảo sát mối liên quan giữa độ mô học của sarcom xương với các hình ảnh tạo xương trên CDHA.

Các phân tích thống kê cho thấy hình ảnh góc Codman hay gập trong các típ mô bệnh học độ cao và hình ảnh phòng vỏ xương gập trong típ mô bệnh học độ thấp ($p < 0,05$). Khi đánh giá chung mối liên quan giữa độ mô học và hình ảnh tạo xương trên CDHA, góc Codman và phòng vỏ xương là cũng hai đặc tính cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Như vậy, hình ảnh góc Codman đặc trưng cho sarcom xương độ cao và hình ảnh phòng vỏ xương đặc trưng cho sarcom xương độ thấp.

Tuy nhiên, Nguyễn Thị Như Quỳnh¹⁰⁵ không thấy được mối liên quan giữa các típ mô bệnh học của sarcom xương với các thể đặc trưng trên CDHA. Trong nghiên cứu này, tác giả phân sarcom xương thành các thể tạo xương, hủy xương và hỗn hợp trên CDHA nên không thấy được mối liên quan với các típ mô bệnh học ($p > 0,05$).

4.4.2. Mối liên quan giữa hình thái tạo xương trên mô bệnh học với đặc điểm của sarcom xương trên CDHA

Khi so sánh giữa các loại hình thái tạo xương trên mô bệnh học và các

đặc điểm của sarcom xương trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh (các bảng 3.25 – 3.29) thì thấy rằng hình ảnh đặc xương có sự khác biệt giữa các loại tạo xương u trên mô bệnh học ($p < 0,05$). Bên cạnh đó có thể thấy hình ảnh tạo xương dạng ren (tổn thương hay gặp nhất trong các sarcom xương độ cao)^{6,117} được phản ánh bằng những hình ảnh mang tính chất xâm lấn ác tính của u trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh rõ nét nhất³⁵.

2,4% ca tạo xương dạng ren có hình ảnh phỏng vỏ xương. Đây là những trường hợp u nhỏ (<5 cm), 2 trường hợp ở thân xương chậu. Chính vì kích thước u nhỏ, lại ở vị trí giải phẫu phức tạp nên hình ảnh trên X - quang thường quy phản ánh tính chất phỏng vỏ xương, một hình ảnh hay gặp trong các tổn thương xương lành tính. Tuy nhiên, nhờ sự hỗ trợ của CT-scanner và MRI nên các hình ảnh gợi mở sarcom xương được hiển thị đó là hình ảnh hủy xương kèm tạo xương, hay đặc xương kèm khuyết xương và khối mô mềm.

Tác giả Nguyễn Phi Hùng¹⁰³ nghiên cứu các trường hợp sarcom xương độ cao cũng thấy tỷ lệ tổn thương vừa tiêu xương vừa tạo xương là hay gặp nhất (43,6%). Tỷ lệ tạo xương đơn thuần là hình ảnh thường gặp thứ hai (35%).

Như vậy, mặc dù X - quang thường quy có thể chẩn đoán tốt trong khoảng 90% các sarcom xương nhưng 10% còn lại vẫn có những hình ảnh chưa thể phân biệt được với tổn thương lành tính³⁷. Do đó, sự hỗ trợ của các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác như CT-Scanner, MRI, xạ hình xương là rất cần thiết để đảm bảo chẩn đoán người bệnh sớm nhất, chính xác nhất^{39,122}.

4.5. Các phương pháp điều trị u và kết quả

4.5.1. Các phương pháp điều trị u

4.5.1.1. Phẫu thuật

Tỷ lệ người bệnh cắt cụt chi cao với 72,6% trường hợp có can thiệp phẫu thuật. Tỷ lệ bệnh nhân tháo khớp là 8,2%. Số bệnh nhân phẫu thuật bảo tồn chiếm 19,2% (bảng 3.30). So sánh với các nghiên cứu trong nước của Võ Tiến Minh năm 2000⁸³ thấy tỷ lệ cắt cụt là 61,7%, tháo khớp là 20,3%, bảo tồn là 12%. Nghiên cứu của Trần Văn Công⁷⁴ năm 2009 thấy tỷ lệ cắt cụt chi

là 75,8%, tháo khớp là 8,4% và phẫu thuật bảo tồn là 15,8%. Võ Tiến Minh⁸³ nhận thấy việc sử dụng hóa trị (tân bổ trợ và bổ trợ) tại thời điểm nghiên cứu còn thấp (3/190 người bệnh, chiếm 1,58%) nên tỷ lệ cắt cụt cao.

Tác giả Trần Văn Công⁷⁴ sử dụng phương pháp hóa trị bổ trợ trên 95 người bệnh nghiên cứu nên thấy tỷ lệ phẫu thuật cắt cụt cao. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, 101/123 người bệnh có hóa trị, trong đó 79/101 người bệnh (78,2%) có sử dụng hóa trị tiền phẫu và 9/101 người bệnh (8,9%) sử dụng cả hóa trị tiền phẫu và bổ trợ nhưng tỷ lệ phẫu thuật cắt cụt không khác so với hai nghiên cứu cách đây gần 20 năm và gần 10 năm.

So với kết quả của Ferrari và CS²¹ thì tỷ lệ cắt cụt chi của họ chỉ 10% và 83% được phẫu thuật bảo tồn. Một nghiên cứu đa trung tâm tại Châu Âu⁵⁵ phân tích kết quả của hóa trị tiền phẫu trên 1702 người bệnh trong suốt 2 thập kỷ từ năm 1980 đến năm 2000. Các tác giả nhận thấy tỷ lệ phẫu thuật cắt cụt đã giảm từ 60,1% (455/757) trong những năm 1980 xuống còn 31,4% (265/844) trong những năm 1990 ($p < 0,01$).

4.5.1.2. Hóa trị

Trong 123 người bệnh, số người bệnh điều trị hóa chất là 101, chiếm 82,1%. Trong số này, hóa trị đơn thuần chiếm 25,2%, phối hợp hóa chất và phẫu thuật là 56,9%. Nếu xét riêng về hóa trị, số người bệnh được hóa trị tiền phẫu hoặc hóa trị đơn thuần là 78,2%, hóa trị bổ trợ là 11,9% và phối hợp cả tiền phẫu và bổ trợ là 9,9%. Như vậy, nghiên cứu này cho thấy sự tiến bộ trong phong cách điều trị sarcom xương tại bệnh viện K. Từ chỗ rất ít người bệnh được hóa trị những năm trước 2000, chỉ có 3/190 người bệnh theo nghiên cứu của Võ Tiến Minh⁸³, hay 95/95 người bệnh được nhận hóa trị bổ trợ sau phẫu thuật 10 – 15 ngày trong nghiên cứu của Trần Văn Công năm 2009⁷⁴. Nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ bệnh nhân được hóa trị tiền phẫu hoặc phối hợp cả tiền phẫu và bổ trợ chiếm phần lớn.

Một nghiên cứu lớn tại Mỹ đã so sánh tác dụng của hóa trị tiền phẫu so với hóa trị bổ trợ trên những người bệnh sarcom xương chưa di căn⁸⁴. Các tác giả ghi nhận thấy tác dụng của hóa trị tiền phẫu và bổ trợ tương đương nhau. Theo đó, Tỷ lệ sống sót 5 năm không tái phát ở hai nhóm tương tự nhau (65% so với 61% đối với nhóm dùng hóa trị bổ trợ và tân bổ trợ, theo thứ tự). Tỷ lệ cắt tiết kiễm chi cũng tương đồng (55% và 50% đối với nhóm phẫu thuật ngay lập tức và nhóm có trì hoãn, theo thứ tự).

Do khả năng giết được các tế bào ung thư (dù u co nhỏ không phải là phổ biến, đặc biệt với sarcom xương tủy nguyên bào sụn) nên người bệnh sarcom xương ở chi nên chọn hóa trị tiền phẫu để làm giảm thể tích khối u, giúp tăng thực hiện được phẫu thuật tiết kiễm chi, hoặc nếu không cũng làm sạch được diện cắt u. Tuy nhiên, hóa trị tiền phẫu không bao giờ có thể thay thế được các nguyên tắc phẫu thuật hợp lý.

4.5.2. Đánh giá kết quả sống thêm

Tính kết quả sống thêm bằng phương pháp ước lượng sống thêm theo Kaplan-Meier. Thời gian sống thêm tính từ thời điểm bắt đầu can thiệp điều trị đến khi người bệnh tử vong hoặc có thông tin cuối cùng. Do đây là nghiên cứu về giải phẫu bệnh nên chúng tôi chỉ đánh giá xác suất sống thêm toàn bộ, không đánh giá sống thêm không bệnh hay sống thêm không biến cố.

Đánh giá kết quả sống thêm của nghiên cứu và so sánh với kết quả nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước chúng tôi thu được số liệu sau:

Bảng 4.3: So sánh thời gian sống thêm toàn bộ ở một số nghiên cứu

| Thời gian Tác giả | 12 tháng | 24 tháng | 36 tháng | 48 tháng | 60 tháng |
|------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| V. T. Minh ⁸³ | 47,0% | 43,1% | 34,3% | 34,3% | 34,3% |
| T. V. Công ⁷⁴ | 93,1% | 74% | 69,2% | 62,6% | 62,6% |
| Bielack ⁵⁵ | x | x | x | x | 65,3% |
| Bacci ⁵⁶ | x | x | x | x | 67,5% |
| P. T. Hân | 84,6% | 71,5% | 63,0% | 46,7% | 44,7% |

Võ Tiến Minh⁸³ nghiên cứu trên những người bệnh chỉ phẫu thuật đơn thuần, tác giả Trần Văn Công⁷⁴ nghiên cứu các người bệnh có hóa trị bổ trợ, Bielack⁵⁵ và Bacci⁵⁶ nghiên cứu trên những người bệnh có hóa trị tiền phẫu. Nghiên cứu của chúng tôi thống kê chung cả những người bệnh không điều trị, phẫu thuật đơn thuần, hóa chất đơn thuần hoặc phối hợp hóa chất (tiền phẫu, bổ trợ). Theo các kết quả trên có thể thấy nếu người bệnh chỉ có phẫu thuật đơn thuần thì tỷ lệ sống còn của người bệnh sau 5 năm là rất thấp với 34,3% trong nghiên cứu của Võ Tiến Minh⁸³.

Kỷ nguyên áp dụng hóa chất trong điều trị sarcom xương đã tạo ra những kết quả kỳ diệu nhằm cứu sống người bệnh. Nhờ có hóa trị mà thời gian sống thêm, thời gian sống thêm không bệnh, chất lượng cuộc sống của người bệnh tăng lên rõ rệt^{4,55,56,74}. Qua phân tích dữ liệu từ chương trình SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results program)⁴, ghi nhận thông tin của 3482 người bệnh sarcom xương từ năm 1973 đến năm 2004 của Hoa Kỳ, Mirabello nhận thấy tỷ lệ sống còn tăng lên đáng kể sau khi áp dụng hóa trị trong điều trị sarcom xương. Tác giả nhận thấy khả năng sống sót cải thiện đáng kể ở cả 3 nhóm tuổi (trẻ em, trưởng thành và người già) khi so sánh số liệu ở hai thời kỳ trước khi áp dụng hóa trị (từ 1973 đến 1983) với thời kỳ áp dụng hóa trị phổ biến (1984 đến 1993). Tỷ lệ sống sót ở nữ trẻ cao hơn so với nam giới.

Nhìn lại nghiên cứu này, do chúng tôi thống kê tất cả các nhóm người bệnh (điều trị và không điều trị, các phương pháp điều trị khác nhau) nên tỷ lệ sống sót sau 5 năm của các người bệnh trong nghiên cứu có thấp hơn so với những nghiên cứu trên các người bệnh có hóa trị^{55,56,74} nhưng cao hơn so với nghiên cứu chỉ có phẫu thuật đơn thuần⁸³. Như vậy, kết quả nghiên cứu là hợp lý so với tình hình điều trị chung.

4.5.3. Phân tích đơn biến các yếu tố tiên lượng

4.5.3.1. Sống thêm và vị trí u nguyên phát

Theo biểu đồ 3.6, xác suất sống thêm toàn bộ của các xương tại vùng trục (xương chấu, xương hàm, xương cụt) thấp hơn so với các xương dài tại các thời điểm so sánh. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Không nhiều nghiên cứu trong nước và quốc tế đánh giá ảnh hưởng của vị trí u với tiên lượng bệnh. Tuy nhiên, Bielack⁵⁵ khi đánh giá những yếu tố tiên lượng đối với sarcom xương độ cao của chi và thân nhận thấy rằng vị trí u có ảnh hưởng đến tiên lượng bệnh. Xác suất sống thêm toàn bộ của các sarcom xương vùng trục tại thời điểm 5 năm là $34,2 \pm 5$, thời điểm 10 năm là $29,2 \pm 6$ ($p < 0,0001$). Xác suất sống thêm của sarcom xương tại chi tại thời điểm 5 năm và 10 năm lần lượt là $67,3 \pm 1$ và $61,7 \pm 1$. Nếu u ở đầu gần thì tiên lượng xấu hơn với xác suất sống thêm sau 5 và 10 năm lần lượt là $53,4 \pm 4$ và $49,3 \pm 4$, trong khi giá trị này ở các phần khác của xương dài là $69,8 \pm 1$ và $63,9 \pm 2$ ($p < 0,0001$). Khi phân tích hồi quy Cox, u tại đầu gần có tiên lượng sống thêm toàn bộ và không bệnh đều thấp và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

4.5.3.2. Sống thêm và kích thước u nguyên phát

Biểu đồ 3.7 cho thấy xác suất sống thêm toàn bộ của hai nhóm kích thước > 8 cm và ≤ 8 cm tại thời điểm 12 tháng là tương đương nhau. Tuy

nhiên, từ sau thời điểm 24 tháng, xác suất sống thêm toàn bộ của nhóm u nhỏ cao hơn so với nhóm u lớn. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Nhìn lại các nghiên cứu trước, Trần Văn Công⁷⁴ khi phân tích sống thêm của hai nhóm $u \leq 8$ cm và > 8 cm, tác giả cũng nhận thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo thời gian của nhóm u có kích thước lớn hơn thì thấp hơn. Cụ thể, kết quả sống thêm toàn bộ của nhóm ≤ 8 cm ở thời điểm 24, 36 và 60 tháng là 87,4%, 72,5% và 72,5%. Ở cùng thời điểm với nhóm $u > 8$ cm thì các giá trị ghi nhận lần lượt là 71,9%, 64% và 58,7%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ ($p = 1,66$). Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của tác giả Trần Văn Công.

Nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy mối liên quan giữa kích thước u với khả năng sống còn. Bacci⁵⁶ nghiên cứu trên 789 người bệnh trong 15 năm thấy tỷ lệ sống sót sau 5 năm của những người bệnh có u nhỏ hơn là 68,6% so với 58,9% với nhóm u lớn hơn ($p < 0,009$). Ferrari²¹ cũng thấy rằng tỷ lệ sống sót không bệnh sau 8 năm ở nhóm $u \leq 175$ ml là 66% lớn hơn so với 52% là tỷ lệ sống thêm của nhóm u có thể tích lớn hơn.

Phân biệt theo lứa tuổi, tiên lượng sống sau 5 năm cũng liên quan với kích thước u. Okada và cs¹²³ nghiên cứu trên những người bệnh trên 50 tuổi thấy tỷ lệ sống sau 5 năm của nhóm $u < 10$ cm là 75,4%, trong khi nhóm $u \geq 10$ cm tỷ lệ này chỉ là 31,2%. Wilkins và cs¹²⁴ nghiên cứu kết quả điều trị hóa chất trên 62 bệnh nhi sarcom xương ở chi thấy rằng tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 5 năm ở hai nhóm kích thước ≤ 10 cm và > 10 cm không có sự khác biệt (96,9% so với 96,4%). Tuy nhiên, tỷ lệ sống thêm không bệnh của nhóm u kích thước nhỏ hơn cao hơn so với nhóm u có kích thước lớn (90,6% so với 81,2%).

Giải thích nguyên nhân kích thước u liên quan với khả năng sống còn, Bielack⁵⁵ thấy rằng kích thước u không liên quan đến khả năng đáp ứng với hóa trị mà nó liên quan đến khả năng tái phát và tiềm năng di căn. Chính những lý do này là làm tăng khả năng gây chết của u. Ngoài ra, Meyers và cộng sự¹⁶ thấy rằng u kích thước > 9 cm có nguy cơ cao hơn gấp 1,9 lần so với u ≤ 8 cm và thấy rằng nguy cơ di căn của nhóm u kích thước lớn cao hơn so với nhóm u có kích thước nhỏ.

4.5.3.2. Sống thêm với lượng ALP trước phẫu thuật

Biểu đồ 3.14 thể hiện mối liên quan giữa xác suất sống sót với tình trạng ALP lúc vào viện. Theo đó, tại các thời điểm, những bệnh nhân có nồng độ ALP lúc vào viện trong giới hạn bình thường có xác suất sống thêm toàn bộ cao hơn so với nhóm có nồng độ ALP cao. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Trần Văn Công⁷⁴ có đánh giá mối liên quan giữa nồng độ phosphatase kiềm trước phẫu thuật với xác suất sống thêm. Tác giả chia các người bệnh nghiên cứu thành 3 nhóm dưới 279 U/l, nhóm từ 279 đến 558 U/l và nhóm trên 558 U/l. Sống thêm toàn bộ sau 36 tháng của 3 nhóm lần lượt là 94,7%, 90,4% và 33,7% ($p = 0,012$).

Han và cs²⁴ nghiên cứu 177 ca sarcom xương nguyên phát tại bệnh viện đại học Tôn Trung Sơn (Trung Quốc) từ năm 1999 đến năm 2008. Khi nghiên cứu nồng độ ALP các tác giả thấy khả năng sống còn toàn bộ của 3 nhóm lần lượt là 92 ± 26.89 , 39 ± 8.61 và 17 ± 5.07 tháng ($p < 0.001$). Tỷ lệ di căn của 3 nhóm theo thứ tự là 12.2%, 21.2% và 34.6% ($p = 0.007$). Nếu mức ALP giảm sau khi điều trị lâm sàng thì tỷ lệ di căn phổi giảm ($p = 0,028$).

Meyers và cộng sự⁹⁷ nghiên cứu trên 677 người bệnh sarcom xương điều trị hóa trị kết hợp với phẫu thuật và thấy rằng nhóm u có ALP cao hơn mức bình thường có nguy cơ di căn cao gấp 1,9 lần so với nhóm có ALP trong giới hạn bình thường.

Thorpe và cs¹⁹ nghiên cứu mức phosphatase kiềm trên 30 người bệnh bị sarcom tạo xương. Trong số 17 người bệnh tăng cao trước phẫu thuật mức phosphatase kiềm, 12 lần tái phát. Trong số 13 người bệnh có nồng độ phosphatase kiềm bình thường trước phẫu thuật, chỉ có 4 người bệnh tái phát ($p < 0,05$). Do đó, nồng độ phosphatase kiềm tăng cao trước phẫu thuật có tương quan với tiên lượng xấu. Tác giả không thấy mối tương quan tương tự giữa nồng độ phosphatase kiềm sau phẫu thuật và tiên lượng.

4.5.3.3. Sống thêm với lượng LDH trước phẫu thuật

Biểu đồ 3.15 thể hiện mối tương quan giữa xác suất sống thêm toàn bộ với nồng độ LDH khi vào viện. Theo đó, theo thời gian, nhóm bệnh nhân có nồng độ LDH trong giới hạn bình thường có tiên lượng sống thêm cao hơn so với nhóm có nồng độ LDH huyết thanh cao. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Chen và cs²⁸ nghiên cứu tổng hợp 10 công trình từ năm 1997 đến 2013 với tổng số 943 người bệnh sarcom xương nguyên phát. Phân tích về độ nhạy cho thấy khả năng sống sót của người bệnh có LDH bình thường cao gấp 1,92 lần so với LDH cao (95%CI 1,53-2,40). Nhìn chung, tỉ lệ biến cố khá đồng nhất giữa các nghiên cứu, chỉ trừ một nghiên cứu không thấy LDH biến đổi đáng kể giữa các nhóm.

Fu và cs¹¹¹ cũng tìm thấy mối liên quan giữa mức LDH huyết thanh tăng rõ ràng có liên quan đến tỷ lệ sống còn không bệnh thấp hơn và LDH huyết thanh có thể là một dấu ấn sinh học tiên lượng cho người bệnh u xương khi nghiên cứu tổng hợp 18 công trình nghiên cứu bao gồm 2543 người bệnh.

Sahran và cs¹¹⁰ khi nghiên cứu 163 người bệnh sarcom xương thông thường độ cao ở chi điều trị tại một cơ sở từ năm 2005 đến 2010 thấy nồng độ LDH và ALP huyết thanh trước điều trị, tình trạng di căn, loại phẫu thuật có ý nghĩa thống kê trong phân tích đơn biến. Tỷ lệ sống còn toàn bộ sau 5 năm ở

nhóm LDH bình thường trước điều trị là 66,2%; trong khi ở nhóm LDH cao là 17,4%. Tỷ lệ sống còn toàn bộ sau 5 năm trong nhóm ALP bình thường trước điều trị là 55,8%; trong khi với nhóm ALP cao 26,7%. Trong phân tích thống kê đa biến, chỉ LDH huyết thanh trước điều trị và tình trạng di căn còn duy trì ý nghĩa tiên lượng, trong khi cả ALP và loại phẫu thuật không còn ý nghĩa tiên lượng độc lập.

Như vậy, mặc dù nghiên cứu này không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ LDH huyết thanh trước phẫu thuật với tình trạng sống còn nhưng xu hướng của biểu đồ và những nghiên cứu trước đó (đã nêu) đều gợi ý cần phải theo dõi LDH và ALP huyết thanh trước điều trị giúp tiên lượng người bệnh u xương. Việc làm cần thiết là phải theo dõi sát sao và thường xuyên đánh giá đối với nhóm không đáp ứng điều trị sớm.

4.5.3.4. Sống thêm với tít mô bệnh học và độ mô học

Biểu đồ 3.11 thể hiện mối tương quan giữa xác suất sống thêm toàn bộ với các tít mô bệnh học. Nhìn chung, sự khác biệt về tiên lượng sống thêm toàn bộ giữa các tít mô bệnh học không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tuy nhiên, y văn cho thấy nhiều nghiên cứu đã tìm hiểu mối tương quan giữa các tít mô bệnh học với xác suất sống thêm của người bệnh.

Mirabello⁴ ghi nhận xác suất sống thêm sau 5 năm tăng lên đáng kể ở kỷ nguyên có hoá trị tại cả ba nhóm tuổi (thời kỳ năm 1984 đến năm 1993 so với thời kỳ từ năm 1973 đến năm 1983). Tính chung các thời kỳ, xác suất sống còn giảm theo tuổi và khác nhau theo nhóm mô bệnh học. Ở nhóm 0 đến 24 tuổi, tại thời điểm 5 năm, xác suất sống sót của nhóm nguyên bào sụn là 66,7%, nguyên bào xơ là 65,5%, tít giãn mạch là 65,3%, sarcom xương trung tâm độ cao là 61,25 (ghi nhận ở thời điểm 3 năm), tế bào nhỏ là 41,6%. Tại nhóm 25 đến 59 tuổi, xác suất sống sót sau 5 năm của tít nguyên bào sụn là 54%, nguyên bào xơ là 73%, giãn mạch là 59%. Với nhóm từ 60 tuổi trở lên,

xác suất sống sau 5 năm của nhóm nguyên bào sụn là 55,3%, nguyên bào xơ là 42,6%. Như vậy, tác giả có nhận thấy tác động của phân loại mô bệnh học đến tiên lượng sống còn nhưng khó đo lường được chính xác mức độ ảnh hưởng. Tác giả nêu ra nguyên nhân là do sự phân biệt các tít mô bệnh học chưa được rõ ràng ở cả ba nhóm tuổi.

Hauben¹¹⁹ đã tìm hiểu mối liên quan giữa các dưới tít mô học của sarcom xương trung tâm độ cao với mức độ đáp ứng với hóa chất và tiên lượng sống còn tại một thử nghiệm lâm sàng lớn với 570 người bệnh trên khắp châu Âu. Không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ sống sót giữa các phân nhóm mô học ($p = 0,44$). Tác giả thấy rằng tít nguyên bào sụn có khả năng sống sót lâu dài hơn, nhưng không có đủ số lượng người bệnh để xác nhận điều này và sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của chúng tôi cũng thấy kết quả tương tự.

Đối với các sarcom xương độ thấp, Choong⁴⁵ đã theo dõi 20 ca sarcom xương trung tâm độ thấp nhập viện Mayo Clinic để chẩn đoán và điều trị do tái phát trong suốt thời gian từ năm 1919 đến 1994. Tác giả ghi nhận được tỷ lệ sống sau 5 năm và 10 năm của nhóm người bệnh trên lần lượt là 90% và 85%.

Schwab¹²⁵ cũng có nghiên cứu so sánh sarcom xương nội tuỷ độ thấp và sarcom xương cận vỏ độ thấp. Trong 59 người bệnh sarcom xương độ thấp được chẩn đoán và điều trị từ tháng 1 năm 1971 đến tháng 11 năm 2004 có 45 người bệnh (76%) sarcom xương cận vỏ và 14 người bệnh (26%) sarcom xương nội tuỷ độ thấp. Qua nghiên cứu, tác giả thấy tỷ lệ sống không bệnh sau 5 năm của cả hai loại u tương đương nhau và đều đạt trên 90%.

Số người bệnh sarcom xương độ thấp của chúng tôi chỉ có 2 người bệnh nên không đủ số lượng để có thể đưa ra nhận xét. Nhưng tham chiếu với y văn thì có thể nhận thấy rằng các sarcom xương độ thấp có tỷ lệ sống sót cao hơn so với các sarcom xương độ cao.

4.5.3.5. Sống thêm với giai đoạn Enneking

Theo số liệu nghiên cứu (biểu đồ 3.8) thì xác suất sống sót của nhóm giai đoạn II tại thời điểm 3 năm là 50%. Tại thời điểm 5 năm, xác suất sống sót của nhóm 4 (giai đoạn IIB) cũng khoảng 50%. Tuy nhiên, xác suất sống sót của nhóm 5 (giai đoạn III) tại thời điểm này giảm thấp chỉ còn khoảng 20%. Tuy nhiên, sự khác biệt thu nhận được không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tuy nhiên có thể thấy, xác suất sống sót của nhóm có di căn tại thời điểm chẩn đoán (giai đoạn III) giảm sâu so với các nhóm còn lại. Nếu chỉ so sánh xác suất sống sót của nhóm với hai nhóm còn lại thì sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bielack⁵⁵ thông qua nghiên cứu trên 1702 người bệnh sarcom xương độ cao nhận thấy rằng những người bệnh có di căn tại thời điểm chẩn đoán có tỷ lệ sống sót sau 5 năm và 10 thấp hơn so với nhóm không di căn. Tại thời điểm 5 năm, xác suất sống sót của nhóm di căn và không di căn lần lượt là $31,6\% \pm 4$ và $70,1 \pm 1$. Tại thời điểm 10 năm, xác suất sống sót của hai nhóm trên lần lượt là $26,7 \pm 4$ và $64,4 \pm 2$. Ngoài ra, tác giả cũng thấy rằng nếu chỉ có di căn phổi tại thời điểm chẩn đoán thì tỷ lệ sống còn cao hơn so với di căn những nơi khác.

Qua nghiên cứu 3482 người bệnh trong ba thập kỷ, Mirabello⁴ cũng nhận thấy tỷ lệ sống còn sau 5 năm ở những người bệnh có di căn xa (giai đoạn III) giảm thấp ở cả ba nhóm tuổi. Với nhóm từ 0 – 24 tuổi, xác suất vào khoảng 30%; với nhóm 25 – 59 tuổi giá trị này khoảng 10% và với nhóm từ 60 tuổi trở lên, khi có di căn xa thì tỷ lệ sống còn sau 5 năm gần như bằng 0.

Thậm chí với những sarcom xương độ thấp khi có di căn xa thì tỷ lệ sống còn sau 5 năm rất thấp. Schwab¹²⁵ nhận thấy rằng mặc dù tỷ lệ di căn xa ở các sarcom xương độ thấp rất thấp chỉ 7% với sarcom xương trung tâm độ thấp và 9% với sarcom xương cận vỏ độ thấp nhưng 80% tử vong do bệnh. Choong⁴⁵ cũng ghi nhận $\frac{3}{4}$ người bệnh di căn tử vong do bệnh và chỉ 1 người bệnh di căn khung chậu còn sống sau khi cắt bỏ $\frac{1}{4}$ khung chậu.

4.5.3.6. Sống thêm với phương pháp điều trị

Biểu đồ 3.9 thể hiện mối tương quan giữa xác suất sống còn với phương pháp điều trị. Theo đó, nhóm có tiên lượng sống thêm cao nhất là nhóm kết hợp hóa chất và phẫu thuật với xác suất sống sót sau 5 năm là 62%. Nhóm phẫu thuật đơn thuần có xác suất sống sót sau 5 năm là 33%. Nhóm hóa chất đơn thuần cao có xác suất sống sót đứng thứ ba với tỷ lệ khoảng 23% ở thời điểm năm thứ 5. Nhóm không điều trị có xác suất sống sót thấp nhất, vào khoảng 18% ở thời điểm 5 năm. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Như vậy, nghiên cứu này một lần nữa khẳng định vai trò của hóa trị trong thiên chức cứu sống người bệnh. Mặc dù chúng tôi không phải là những nhà hóa trị liệu nên không thể nắm rõ được từng phương pháp hóa trị hay phương thức kết hợp nhưng những kết quả này cho thấy hóa trị đã đem lại những cải thiện đáng kinh ngạc cho người bệnh sarcom xương. Về cơ chế, nhiều nghiên cứu thấy rằng hóa trị giúp “dọn dẹp” những ổ tế bào u di căn ở mức vi thể, giúp khu trú tổn thương phục vụ cho phẫu thuật tốt hơn và làm sạch những ổ tổn thương còn sót lại sau phẫu thuật^{21,56}.

Trần Văn Công⁷⁴ nghiên cứu phác đồ phối hợp điều trị giữa hóa chất (Doxorubicin, Cisplatin) và phẫu thuật đã mang lại kết quả sống thêm toàn bộ sau 5 năm là 62,6%, vượt trội so với kết quả sống thêm toàn bộ sau 5 năm là 19,9% nếu chỉ điều trị bằng phẫu thuật đơn thuần theo nghiên cứu của Võ Tiến Minh⁸³.

Mirabello⁴ theo dõi số liệu của 3483 ca sarcom xương được báo cáo của Hoa Kỳ từ năm 1973 đến năm 2004. Ông nhận thấy rằng xác suất sống sót sau chẩn đoán của người bệnh cải thiện đáng kể ở cả 3 nhóm tuổi trong nghiên cứu khi so sánh giữa giai đoạn 1973 đến 1983 và 1984 đến 1993. Ông nhận thấy rằng, trước những năm 1980, tỷ lệ sống sót của sarcom xương ở

Mỹ chỉ khoảng 20%. Từ thập niên 80, khi có ứng dụng của hóa trị, xác suất sống sau 5 năm tăng lên đáng kể. Kết quả tương tự cũng được ghi nhận tại Châu Âu¹²⁶.

4.5.4. Các yếu tố có ý nghĩa tiên lượng độc lập

Phân tích đa biến hồi quy Cox với các biến số tuổi, giới, vị trí u, kích thước u, diện tổn thương của u, nồng độ ALP khi vào viện, nồng độ LDH khi vào viện, típmô bệnh học, độ mô học, hình thái tạo xương trên vi thể, giai đoạn Enneking và phương pháp điều trị chúng tôi thấy giai đoạn Enneking và phương pháp điều trị có ý nghĩa tiên lượng độc lập về xác suất sống thêm của người bệnh. Theo đó, giai đoạn Enneking cao thì tiên lượng sống thêm giảm thấp. Kết hợp phẫu thuật và hóa trị xác suất sống thêm cao hơn các phương pháp trị liệu khác ($p < 0,05$). Các yếu tố vị trí u, kích thước u, diện tổn thương của u có ý nghĩa tiên lượng trong phân tích đa biến ($p \approx 0,05$) nhưng không có ý nghĩa tiên lượng trong phân tích đơn biến ($p > 0,05$).

Mặc dù sarcom xương là loại hiếm gặp nhưng trên y văn vẫn có nhiều nghiên cứu đánh giá các yếu tố liên quan đến tiên lượng bệnh^{4,21,55,56,74,83,112,126}. Mặc dù các nghiên cứu có cách tiếp cận khác nhau nhưng đều thống nhất yếu tố quan trọng nhất là vai trò của hóa trị trong điều trị sarcom xương và giai đoạn bệnh. Nhờ sự ra đời của hóa trị, mà tỷ lệ sống sót của bệnh nhân sau 5 năm được cải thiện từ 20% với phẫu thuật đơn thuần lên đến 70% bằng sự kết hợp của hóa trị và phẫu thuật⁴. Giai đoạn bệnh tăng, đặc biệt là khi xuất hiện của di căn (giai đoạn Enneking III) là yếu tố tiên lượng xấu với tỷ lệ sống thêm của người bệnh^{4,56,74}. Ngoài ra, mỗi nghiên cứu lại thu được những kết quả riêng biệt về các yếu tố liên quan đến tiên lượng bệnh và chưa tìm được sự đồng thuận với các nghiên cứu khác.

Trần Văn Công⁷⁴ ghi nhận các yếu tố liên quan đến tiên lượng xấu của bệnh về sống thêm toàn bộ sau 3 năm là vị trí u tại xương đùi, tổn thương X

quang thể tạo xương xấu nhất, thời điểm bắt đầu hóa trị hỗ trợ sau 15 ngày xấu hơn trước 15 ngày, lượng phosphatase kiềm trước mổ tăng cao hơn hai lần bình thường, di căn xuất hiện sau điều trị. Cụ thể hơn, thời điểm xuất hiện di căn dưới 12 tháng tiên lượng xấu hơn sau 12 tháng. Các yếu tố ảnh hưởng xấu đến cả sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh là liều hóa chất điều trị và thời điểm hóa trị liệu. Những yếu tố qua phân tích đa biến chưa đủ là yếu tố tiên lượng xấu ($p > 0,05$) là kích thước u nguyên phát, xâm lấn phần mềm, độ tuổi và cách thức phẫu thuật.

Bacci⁵⁶ khi phân tích đa biến Cox để tìm mối liên quan giữa xác suất sống thêm với các biến số trên người bệnh hóa trị nhận thấy những yếu tố liên quan đến tiên lượng xấu bao gồm tuổi người bệnh ≤ 14 , ALP huyết thanh tại thời điểm chẩn đoán cao, thể tích u ≥ 200 ml, diện phẫu thuật còn u và đáp ứng mô học kém. Trong phân tích đa biến, dưới típ mô bệnh học không còn mối liên quan có ý nghĩa thống kê.

Tuy nhiên, Ferrari²¹ khi phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến tiên lượng sống sót lại nhận thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của dưới típ mô bệnh học với tiên lượng sống thêm. Theo đó, dưới típ nguyên bào xơ và “chảy máu” (giãn mạch) có tiên lượng tốt hơn. Những yếu tố khác cũng có giá trị tiên lượng độc lập là thể tích u và tuổi người bệnh. Những u có thể tích ≤ 150 ml, tuổi người bệnh > 12 tuổi có tiên lượng tốt hơn.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 123 bệnh nhân được chẩn đoán sarcom xương nguyên phát tại Bệnh viện K từ tháng 1/2015 đến tháng 12/2018 chúng tôi rút ra được một số kết luận sau:

1. Đặc điểm về mô bệnh học các sarcom xương nguyên phát và mối liên quan với lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh:

Hình thái tế bào chủ yếu trong các ca bệnh học là hỗn hợp tế bào tròn và tế bào hình thoi (52,9%). Tạo xương dạng ren là phổ biến nhất, chiếm 79,7%. Nhân chia nhiều, trung bình 23 ± 17 /ca.

Các típ mô bệnh học độ cao chiếm chủ yếu (98,4%). Trong số đó, dưới típ nguyên bào xương chiếm tỷ lệ cao nhất với 54,5% số ca. Các típ phổ biến tiếp sau là nguyên bào xơ (15,4%) và nguyên bào sụn (9,8%). Sarcom xương trung tâm độ thấp chỉ chiếm 1,6%.

Hình ảnh góc Codman trên chẩn đoán hình ảnh là hình ảnh đặc trưng nhất của các sarcom xương độ cao. Không sarcom xương độ thấp nào có hình ảnh góc Codman ($p < 0,05$). Phòng vỏ xương đặc trưng cho sarcom xương độ thấp. 100% ca sarcom xương độ thấp có hình ảnh này ($p < 0,05$). Các hình ảnh tạo xương khác không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với các típ mô bệnh học ($p > 0,05$). Hình ảnh đặc xương phổ biến trong các hình thái tạo xương trên vi thể ($p < 0,05$). Các đặc điểm chẩn đoán hình ảnh khác không có mối liên quan với các hình thái tạo xương trên vi thể ($p > 0,05$).

Không có sự tương đồng giữa chẩn đoán tổn thương mô mềm trên lâm sàng so với chẩn đoán hình ảnh ($K = -0,022$ [CI95%: -0,04; -0,0003], $p < 0,05$). Có sự tương đồng ở mức thấp giữa chẩn đoán tổn thương khớp trên lâm sàng so với trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh ($K = 0,113$ [CI95%: -0,002; 0,229], $p = 0,05$). Phối hợp cả ba phương pháp lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và giải phẫu bệnh thì tỷ lệ chẩn đoán đúng là 100%.

2. Một số yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu:

Xác suất sống thêm toàn bộ sau 3 năm là 63,0% và sau 5 năm là 44,7%.

Các típmô học có mối liên quan đến xác suất sống còn, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Giai đoạn Enneking và phương pháp điều trị có ý nghĩa tiên lượng độc lập với xác suất sống thêm toàn bộ ($p < 0,05$).

Nghiên cứu không tìm thấy mối liên quan giữa tuổi, vị trí u, kích thước u, diện tổn thương u, nồng độ ALP và LDH khi vào viện và phương pháp phẫu thuật với xác suất sống thêm toàn bộ ($p > 0,05$).

KIẾN NGHỊ

1. Áp dụng thường quy phân loại sarcom xương theo Tổ chức Y tế Thế giới năm 2013 hoặc năm 2020. Không nên chỉ kết luận chẩn đoán là “sarcom xương”.
2. Kết hợp kết quả của chẩn đoán hình ảnh trong chẩn đoán mô bệnh học sarcom xương.
3. Áp dụng thường quy MRI một cách có hệ thống để đánh giá mức độ xâm lấn của u xương trước điều trị và đánh giá mức độ hoại tử của u, kết hợp hoại tử u trên mô bệnh học khi theo dõi đánh giá đáp ứng với hóa trị.
4. Với việc áp dụng thường quy hóa trị tiền phẫu, nên tăng tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn chi thay vì cắt cụt và tháo khớp.

**CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ ĐƯỢC XUẤT BẢN
VÀ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI**

1. Phạm Thị Hân, Tạ Văn Tờ, (2021), Phân loại mô bệnh học sarcom xương nguyên phát theo phân loại của tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2013 và tìm hiểu mối liên quan với tiên lượng bệnh, Tạp chí Y học Việt Nam, 506 (1): tr.177-181
2. Phạm Thị Hân, Tạ Văn Tờ, Nguyễn Thị Như Quỳnh, (2020), Phân loại mô bệnh học sarcom xương nguyên phát theo phân loại của Tổ chức y tế thế giới (WHO) năm 2013 và đánh giá mối tương quan với xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh, Tạp chí Y học Việt Nam, 497 (12): tr. 554-562
3. Phạm Thị Hân, Tạ Văn Tờ, Nguyễn Thị Như Quỳnh, (2020), “Sarcom xương trung tâm độ thấp: Nhân một trường hợp và hồi cứu y văn” tr.328-232

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2019;144(8):1941-1953.
3. He J-P, Hao Y, Wang X-L, et al. Review of the molecular pathogenesis of osteosarcoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(15):5967-5976.
4. Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society.* 2009;115(7):1531-1543.
5. Bệnh viện K. Data from: Báo cáo hoạt động ngoại khoa hàng năm. 2015.
6. Bridge J, Hogendoorn P, DM C, Bridge JA, CW P, Fletcher CD. *WHO classification of tumours of soft tissue and bone.* International Agency for Research on Cancer; 2013.
7. Howlader N. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008, National Cancer Institute, Bethesda, MD. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/, based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER web site. 2011;
8. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study. *The Lancet.* 2004;364(9451):2097-2105.
9. Mukherjee D, Chaichana KL, Gokaslan ZL, Aaronson O, Cheng JS, McGirt MJ. Survival of patients with malignant primary osseous spinal neoplasms: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database from 1973 to 2003. *J Neurosurg Spine.* 2011;14(2):143-150.

10. Valery PC, Laversanne M, Bray F. Bone cancer incidence by morphological subtype: a global assessment. *Cancer Causes Control*. 2015;26(8):1127-1139.
11. Baumhoer D, Brunner P, Eppenberger-Castori S, Smida J, Nathrath M, Jundt G. Osteosarcomas of the jaws differ from their peripheral counterparts and require a distinct treatment approach. Experiences from the DOESAK Registry. *Oral Oncol*. 2014;50(2):147-153.
12. Bệnh viện K - Phòng kế hoạch tổng hợp. Data from: Báo cáo hoạt động ngoại khoa hàng năm. 2015.
13. Lê Chí Dũng. *Sacôm tạo xương, Bướu xương: Lâm sàng - hình ảnh y học, giải phẫu bệnh và điều trị*. Nhà xuất bản y học; 2003.
14. Trịnh Bình. *Mô phôi*. vol Mô xương. Nhà xuất bản Y học; 2012:14.
15. Barbara Young JS, Alan S. *Wheater's Functional Histology, A text and colour atlas*. 5th editon ed. vol Skeletal tissues. Elsevier; 2011.
16. Meyers PA, Gorlick R. Osteosarcoma. *Pediatr Clin North Am*. 1997;44(4):973-989.
17. Mialou V, Philip T, Kalifa C, et al. Metastatic osteosarcoma at diagnosis: prognostic factors and long-term outcome—The French pediatric experience. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2005;104(5):1100-1109.
18. Longhi A, Errani C, Gonzales-Arabio D, Ferrari C, Mercuri M. Osteosarcoma in patients older than 65 years. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5368-5373.
19. Thorpe WP, Reilly JJ, Rosenberg SA. Prognostic significance of alkaline phosphatase measurements in patients with osteogenic sarcoma receiving chemotherapy. *Cancer*. 1979;43(6):2178-2181.

20. Link MP, Goorin AM, Horowitz M, et al. Adjuvant chemotherapy of high-grade osteosarcoma of the extremity. Updated results of the Multi-Institutional Osteosarcoma Study. *Clin Orthop Relat Res.* 1991;(270):8-14.
21. Ferrari S, Bertoni F, Mercuri M, et al. Predictive factors of disease-free survival for non-metastatic osteosarcoma of the extremity: an analysis of 300 patients treated at the Rizzoli Institute. *Ann Oncol.* 2001;12(8):1145-1150.
22. Gu R, Sun Y. Does serum alkaline phosphatase level really indicate the prognosis in patients with osteosarcoma? A meta-analysis. *J Cancer Res Ther.* 2018;14(9):468.
23. Abicht K, El-Samalouti V, Junge W, et al. Multicenter evaluation of new GGT and ALP reagents with new reference standardization and determination of 37 C reference intervals. *Clin Chem Lab Med.* 2001;39:346.
24. Han J, Yong B, Luo C, Tan P, Peng T, Shen J. High serum alkaline phosphatase cooperating with MMP-9 predicts metastasis and poor prognosis in patients with primary osteosarcoma in Southern China. *World J Surg Oncol.* 2012;10(1):1-10.
25. Stokkel M, Linthorst M, Borm J, Taminiou A, Pauwels E. A reassessment of bone scintigraphy and commonly tested pretreatment biochemical parameters in newly diagnosed osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2002;128(7):393-399.
26. McClelland GB, Khanna S, González GF, Butz CE, Brooks GA. Peroxisomal membrane monocarboxylate transporters: evidence for a redox shuttle system? *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;304(1):130-135.
27. Walenta S, Mueller-Klieser WF. Lactate: mirror and motor of tumor malignancy. Elsevier; 2004:267-274.

28. Chen J, Sun M-x, Hua Y-q, Cai Z-d. Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase level in osteosarcoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140(7):1205-1210.
29. Lorentz K, Röhle G, Siekmann L. Einführung der neuen Standardmethoden 1994 zur Bestimmung der katalytischen Enzymkonzentrationen bei 37 C. *DG klinische chemie mitteilungen*. 1995;26:190-2.
30. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 1980;153:106-120.
31. Wittig JC, Bickels J, Priebat D, et al. Osteosarcoma: a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2002;65(6):1123.
32. Clark J, Dass CR, Choong PF. A review of clinical and molecular prognostic factors in osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008;134(3):281-297.
33. Kneisl JS RA. *AJCC Cancer Staging Manual - Bone*. 8th ed. AJCC Cancer Staging Manual. Springer; 2017:15.
34. Huvos AG. Bone tumors: diagnosis, treatment and prognosis. 1987;
35. Dahlin DC, Coventry MB. Osteogenic sarcoma: a study of six hundred cases. *JBJS*. 1967;49(1):101-110.
36. Sim FH, Frassica FJ, Unni KK. Osteosarcoma of the diaphysis of long bones: clinicopathologic features and treatment of 51 cases. Slack Incorporated Thorofare, NJ; 1995.
37. Rosenberg Z, Lev S, Schmahmann S, Steiner G, Beltran J, Present D. Osteosarcoma: subtle, rare, and misleading plain film features. *AJR American journal of roentgenology*. 1995;165(5):1209-1214.

38. Keel SB, Jaffe KA, Nielsen GP, Rosenberg AE. Orthopaedic implant-related sarcoma: a study of twelve cases. *Mod Pathol.* 2001;14(10):969-977.
39. Seeger LL, Eckardt JJ, Bassett LW. Cross-sectional imaging in the evaluation of osteogenic sarcoma: MRI and CT. 1989:174-184.
40. Schima W, Amann G, Stiglbauer R, et al. Preoperative staging of osteosarcoma: efficacy of MR imaging in detecting joint involvement. *AJR American journal of roentgenology.* 1994;163(5):1171-1175.
41. Paget J. *Lectures on surgical pathology: delivered at the Royal College of Surgeons of England.* Lindsay & Blakiston; 1865.
42. Ewing J. A review and classification of bone sarcomas. *Arch Surg.* 1922;4(3):485-533.
43. Murphey MD, wan Jaovisidha S, Temple HT, Gannon FH, Jelinek JS, Malawer MM. Telangiectatic osteosarcoma: radiologic-pathologic comparison. *Radiology.* 2003;229(2):545-553.
44. Ayala AG, Ro JY, Raymond AK, et al. Small cell osteosarcoma. A clinicopathologic study of 27 cases. *Cancer.* 1989;64(10):2162-2173.
45. Choong PF, Pritchard DJ, Rock MG, Sim FH, McLeod RA, Unni KK. Low Grade Central Osteogenic Sarcoma A Long-Term Followup of 20 Patients. *Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007).* 1996;322:198.
46. Ellis J, Siegel C, Martel W, Weatherbee L, Dorfman H. Radiologic features of well-differentiated osteosarcoma. *American Journal of Roentgenology.* 1988;151(4):739-742.
47. Lee Y-Y, Van Tassel P, Nauert C, Raymond AK, Edeiken J. Craniofacial osteosarcomas: plain film, CT, and MR findings in 46 cases. *American Journal of Roentgenology.* 1988;150(6):1397-1402.

48. Mirra JM, Dodd L, Johnston W, Frost DB, Barton D. Case report 700: Primary intracortical osteosarcoma of femur, sclerosing variant, grade 1 to 2 anaplasia. *Skeletal Radiol.* 1991;20(8):613-616.
49. Picci P, Gherlinzoni F, Guerra A. Intracortical osteosarcoma: rare entity or early manifestation of classical osteosarcoma? *Skeletal Radiol.* 1983;9(4):255-258.
50. Jelinek JS, Murphey MD, Kransdorf MJ, Shmookler BM, Malawer MM, Hur RC. Parosteal osteosarcoma: value of MR imaging and CT in the prediction of histologic grade. *Radiology.* 1996;201(3):837-842.
51. Van Ongeval C, Lateur L, Baert A. Parosteal osteosarcoma. *J Belge Radiol.* 1993;76(3):173-175.
52. Unni KK, Dahlin DC, Beabout JW. Periosteal osteogenic sarcoma. *Cancer.* 1976;37(5):2476-2485.
53. Murphey M, Jelinek J, Temple H. Imaging of periosteal osteosarcoma with pathologic correlation. Radiological Soc North Amer 20th and Northampton STS, Easton, PA 18042; 1996:147-147.
54. Wold LE, Unni KK, Beabout JW, Pritchard DJ. High-grade surface osteosarcomas. *The American journal of surgical pathology.* 1984;8(3):181-186.
55. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling Gn, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol.* 2002;20(3):776-790.
56. Bacci G, Longhi A, Versari M, Mercuri M, Briccoli A, Picci P. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-year experience in 789 patients treated at a single institution. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society.* 2006;106(5):1154-1161.

57. Unni KK, Inwards CY. *Dahlin's bone tumors: general aspects and data on 10,165 cases*. Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
58. Machado I, Alberghini M, Giner F, et al. Histopathological characterization of small cell osteosarcoma with immunohistochemistry and molecular genetic support. A study of 10 cases. *Histopathology*. 2010;57(1):162-167.
59. Devoe K, Weidner N. Immunohistochemistry of small round-cell tumors. 2000:216-224.
60. Lee AF, Hayes MM, LeBrun D, et al. FLI-1 distinguishes Ewing sarcoma from small cell osteosarcoma and mesenchymal chondrosarcoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2011;19(3):233-238.
61. Lewis VO, Raymond K, Mirza AN, Lin P, Yasko AW. Outcome of postradiation osteosarcoma does not correlate with chemotherapy response. *Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007)*. 2006;450:60-66.
62. Kurt AM, Unni KK, McLeod RA, Pritchard DJ. Low-grade intraosseous osteosarcoma. *Cancer*. 1990;65(6):1418-1428.
63. Mejia-Guerrero S, Quejada M, Gokgoz N, et al. Characterization of the 12q15 MDM2 and 12q13-14 CDK4 amplicons and clinical correlations in osteosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2010;49(6):518-525.
64. Yoshida A, Ushiku T, Motoi T, et al. Immunohistochemical analysis of MDM2 and CDK4 distinguishes low-grade osteosarcoma from benign mimics. *Mod Pathol*. 2010;23(9):1279-1288.
65. Fletcher C UK, Mertens F. *Pathology and Genetics of tumours of soft tissue and bone*. 3rd ed. World health organization classification of tumours. IARC Press; 2002:21.

66. Bovee JVMG FA, Lazar AJ, et al. *Soft tissue and Bone tumours*. 5th ed. vol 3. WHO classification of Tumours. World health organization Press; 2020:84.
67. Benna C, Simioni A, Pasquali S, et al. Genetic susceptibility to bone and soft tissue sarcomas: a field synopsis and meta-analysis. *Oncotarget*. 2018;9(26):18607.
68. Perry JA, Kiezun A, Tonzi P, et al. Complementary genomic approaches highlight the PI3K/mTOR pathway as a common vulnerability in osteosarcoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(51):E5564-E5573.
69. Tawbi HA, Burgess M, Bolejack V, et al. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(11):1493-1501.
70. Jaffe N, Carrasco H, Raymond K, Ayala A, Eftekhari F. Can cure in patients with osteosarcoma be achieved exclusively with chemotherapy and abrogation of surgery? *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2002;95(10):2202-2210.
71. Peabody TD, Gibbs CP, Simon MA. Current concepts review-evaluation and staging of musculoskeletal neoplasms. *JBJS*. 1998;80(8):1204-18.
72. Trần Văn Công. *Sacôm xương, Bệnh ung thư ở trẻ em*. Nhà Xuất Bản Y học; 2006.
73. Vertriest S, Coorevits P, Hagberg K, et al. Static load bearing exercises of individuals with transfemoral amputation fitted with an osseointegrated implant: reliability of kinetic data. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2014;23(3):423-430.

74. Trần Văn Công. *Nghên cứu điều trị sarcoma tạo xương giai đoạn II bằng phẫu thuật và hóa chất phác đồ doxorubicin, cisplatin tại Bệnh viện K. Đại học Y Hà Nội; 2009. Luận án tiến sĩ y học.*
75. Gelderblom H, Jinks RC, Sydes M, et al. Survival after recurrent osteosarcoma: data from 3 European Osteosarcoma Intergroup (EOI) randomized controlled trials. *Eur J Cancer*. 2011;47(6):895-902.
76. Grimer R, Taminiou A, Cannon S. Surgical outcomes in osteosarcoma. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2002;84(3):395-400.
77. Picci P, Sangiorgi L, Rougraff B, Neff J, Casadei R, Campanacci M. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *J Clin Oncol*. 1994;12(12):2699-2705.
78. Ozaki T, Flege S, Liljenqvist U, et al. Osteosarcoma of the spine: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *Cancer*. 2002;94(4):1069-1077.
79. Bielack SS, Wulff B, Delling G, et al. Osteosarcoma of the trunk treated by multimodal therapy: experience of the Cooperative Osteosarcoma study group (COSS). *Med Pediatr Oncol*. 1995;24(1):6-12.
80. Nagarajan R, Neglia JP, Clohisy DR, Robison LL. Limb salvage and amputation in survivors of pediatric lower-extremity bone tumors: what are the long-term implications? *J Clin Oncol*. 2002;20(22):4493-4501.
81. Renard AJ, Veth RP, Schreuder HB, van Loon CJ, Koops HS, van Horn JR. Function and complications after ablative and limb-salvage therapy in lower extremity sarcoma of bone. *J Surg Oncol*. 2000;73(4):198-205.
82. Rougraff BT, Simon MA, Kneisl JS, Greenberg DB, Mankin HJ. Limb salvage compared with amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. A long-term oncological, functional, and quality-of-life study. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1994;76(5):649-656.

83. Võ Tiến Minh. *Nhận xét về đặc điểm lâm sàng, X quang, mô bệnh học và kết quả điều trị ung thư xương nguyên phát tại bệnh viện K*. Trường Đại học Y Hà Nội; 2000. Luận văn thạc sỹ y học.
84. Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol*. 2003;21(8):1574-1580.
85. Stea B, Cavazzana A, Kinsella TJ. Small-cell osteosarcoma: correlation of in vitro and clinical radiation response. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1988;15(5):1233-1238.
86. Machak GN, Tkachev SI, Solovyev YN, et al. Neoadjuvant chemotherapy and local radiotherapy for high-grade osteosarcoma of the extremities. Elsevier; 2003:147-155.
87. Loeb DM, Garrett-Mayer E, Hobbs RF, et al. Dose-finding study of ¹⁵³Sm-EDTMP in patients with poor-prognosis osteosarcoma. *Cancer*. 2009;115(11):2514-2522.
88. Kopp LM, Malempati S, Krailo M, et al. Phase II trial of the glycoprotein non-metastatic B-targeted antibody–drug conjugate, glembatumumab vedotin (CDX-011), in recurrent osteosarcoma AOST1521: A report from the Children's Oncology Group. *Eur J Cancer*. 2019;121:177-183.
89. Isakoff MS, Goldsby R, Villaluna D, et al. Rapid protocol enrollment in osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(2):370.
90. Meyers PA, Healey JH, Chou AJ, et al. Addition of pamidronate to chemotherapy for the treatment of osteosarcoma. *Cancer*. 2011;117(8):1736-1744.

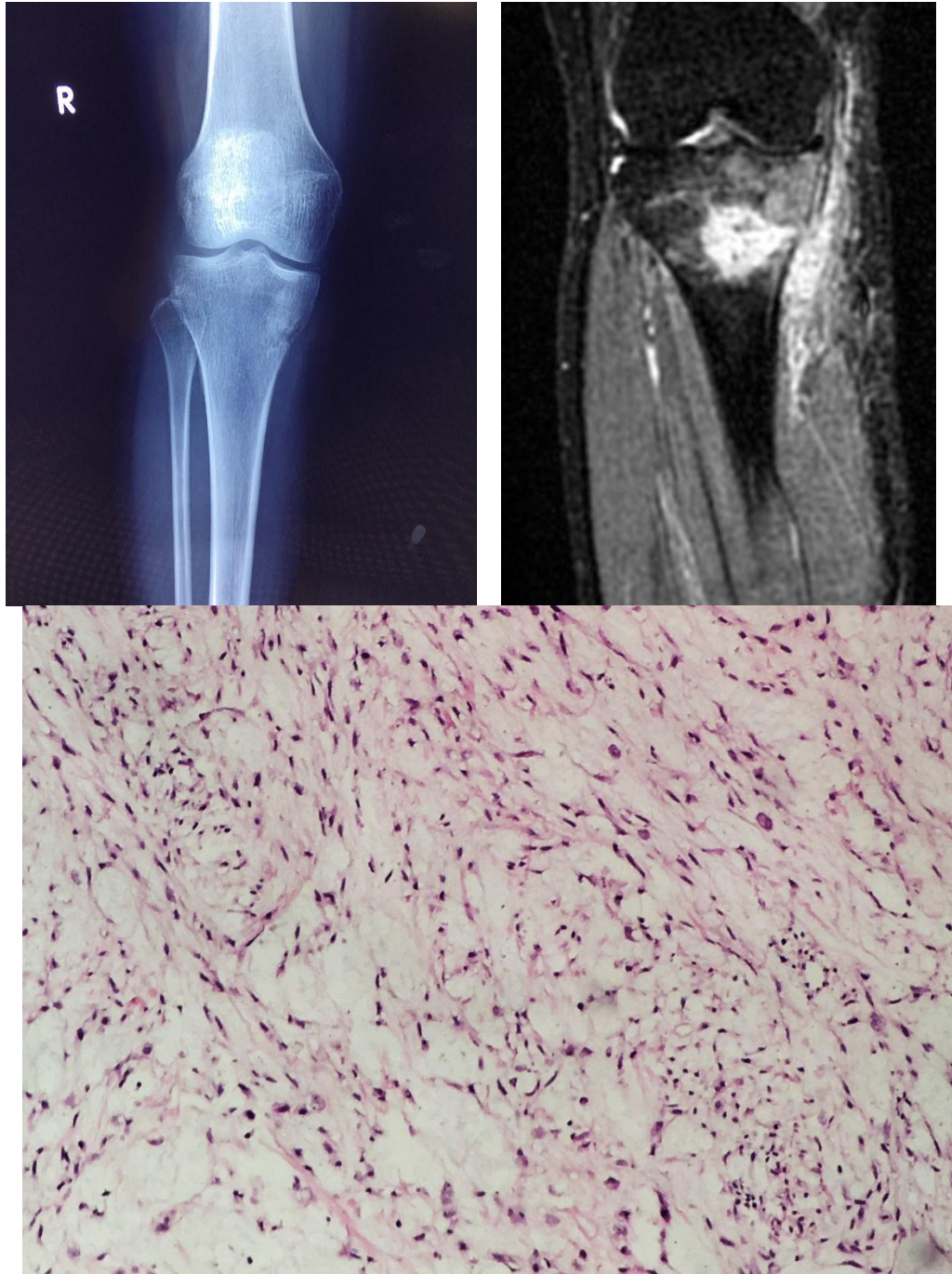
91. Duffaud F, Mir O, Boudou-Rouquette P, et al. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *The lancet oncology*. 2019;20(1):120-133.
92. Italiano A, Mir O, Mathoulin-Pelissier S, et al. Cabozantinib in patients with advanced Ewing sarcoma or osteosarcoma (CABONE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(3):446-455.
93. Lagmay JP, Krailo MD, Dang H, et al. Outcome of patients with recurrent osteosarcoma enrolled in seven phase II trials through Children's Cancer Group, Pediatric Oncology Group, and Children's Oncology Group: learning from the past to move forward. *J Clin Oncol*. 2016;34(25):3031.
94. Ries L. SEER cancer statistics review, 1975-2002. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/. 2002;
95. Bieling P, Rehan N, Winkler P, et al. Tumor size and prognosis in aggressively treated osteosarcoma. *J Clin Oncol*. 1996;14(3):848-858.
96. Kreuter M, Bieker R, Bielack SS, et al. Prognostic relevance of increased angiogenesis in osteosarcoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10(24):8531-8537.
97. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M, et al. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J Clin Oncol*. 2005;23(9):2004-2011.
98. Zhou H, Randall RL, Brothman AR, Maxwell T, Coffin CM, Goldsby RE. Her-2/neu expression in osteosarcoma increases risk of lung metastasis and can be associated with gene amplification. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25(1):27-32.

99. Srivastava S, Wang S, Tong YA, Hao Z-M, Chang EH. Dominant negative effect of a germ-line mutant p53: a step fostering tumorigenesis. *Cancer Res.* 1993;53(19):4452-4455.
100. Graña X, Garriga J, Mayol X. Role of the retinoblastoma protein family, pRB, p107 and p130 in the negative control of cell growth. *Oncogene.* 1998;17(25):3365-3383.
101. Gamberi G, Benassi MS, Bohling T, et al. C-myc and c-fos in human osteosarcoma: prognostic value of mRNA and protein expression. *Oncology.* 1998;55(6):556-563.
102. Cao Xuân Thời. *Đánh giá đáp ứng với hóa trị hỗ trợ trước phác đồ Doxorubicin kết hợp Cisplatin của bệnh Sarcom xương thể thông thường giai đoạn II, tại Bệnh viện K.* Trường Đại học Y Hà Nội; 2012. Luận văn thạc sỹ y học.
103. Nguyễn Phi Hùng. *Nghiên cứu hình thái học, lâm sàng Sacôm xương được điều trị tại bệnh viện K Hà Nội từ 1993-1997.* Học viện quân y; 1998. Luận văn thạc sỹ y học.
104. Đào Thị Nguyệt. *Đặc điểm mô bệnh học sarcom xương trước và sau điều trị hóa chất tiền phẫu.* Trường Đại học Y Hà Nội; 2018. Luận văn thạc sỹ y học.
105. Nguyễn Thị Như Quỳnh. *Đặc điểm mô bệnh học và hình ảnh X quang Sarcom xương trẻ em.* Trường Đại học Y Hà Nội; 2020. Luận văn thạc sỹ y học.
106. Van Trommel MF, Kroon HM, Bloem JL, Hogendoorn P, Taminiou AH. MR imaging based strategies in limb salvage surgery for osteosarcoma of the distal femur. *Skeletal Radiol.* 1997;26(11):636-641.
107. Joo MW, Shin SH, Kang Y-K, et al. Osteosarcoma in Asian populations over the age of 40 years: a multicenter study. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(11):3557-3564.

108. Huvos AG. Osteogenic sarcoma of bones and soft tissues in older persons. A clinicopathologic analysis of 117 patients older than 60 years. *Cancer*. 1986;57(7):1442-1449.
109. Kager L, Zoubek A, Kastner U, et al. Skip metastases in osteosarcoma: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(10):1535-1541.
110. Sahran Y, Sofian A, Saad A. Pre-treatment serum lactate dehydrogenase (LDH) and serum alkaline phosphatase (ALP) as prognostic factors in patients with osteosarcoma. *J Cancer Prev Curr Res*. 2018;9(2):58-63.
111. Fu Y, Lan T, Cai H, Lu A, Yu W. Meta-analysis of serum lactate dehydrogenase and prognosis for osteosarcoma. *Medicine*. 2018;97(19)
112. Moore DD, Luu HH. Osteosarcoma. *Orthopaedic oncology*. 2014:65-92.
113. Edition S, Edge S, Byrd D. AJCC cancer staging manual. *AJCC cancer staging manual*. 2017;
114. Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and practice of pediatric oncology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
115. Inwards CY, Unni KK. Classification and grading of bone sarcomas. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1995;9(3):545-570.
116. Jaffe N, Bruland OS, Bielack S. *Pediatric and adolescent osteosarcoma*. vol 152. Springer Science & Business Media; 2010.
117. Devaney K, Vinh TN, Sweet DE. Small cell osteosarcoma of bone: an immunohistochemical study with differential diagnostic considerations. *Hum Pathol*. 1993;24(11):1211-1225.
118. Italiano A, Sung YS, Zhang L, et al. High prevalence of CIC fusion with double-homeobox (DUX4) transcription factors in EWSR1-negative undifferentiated small blue round cell sarcomas. *Genes Chromosomes Cancer*. 2012;51(3):207-218.

119. Hauben E, Weeden S, Pringle J, Van Marck E, Hogendoorn P. Does the histological subtype of high-grade central osteosarcoma influence the response to treatment with chemotherapy and does it affect overall survival? A study on 570 patients of two consecutive trials of the European Osteosarcoma Intergroup. *Eur J Cancer*. 2002;38(9):1218-1225.
120. Fuchs B, Pritchard DJ. Etiology of osteosarcoma. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®. 2002;397:40-52.
121. Resnick D, Kyriakos M, Greenway G. Tumor like diseases of bone: imaging and pathology of specific lesions. *Diagnosis of bone and joint disorders 3rd ed Philadelphia: Saunders*. 1995:3662-97.
122. O'flanagan S, Stack J, McGee H, Dervan P, Hurson B. Imaging of intramedullary tumour spread in osteosarcoma. A comparison of techniques. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1991;73(6):998-1001.
123. Okada K, Hasegawa T, Nishida J, et al. Osteosarcomas after the age of 50: a clinicopathologic study of 64 cases—an experience in northern Japan. *Ann Surg Oncol*. 2004;11(11):998-1004.
124. Wilkins R, Cullen J, Camozzi A, Jamroz B, Odom L. Improved survival in primary nonmetastatic pediatric osteosarcoma of the extremity. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®. 2005;438:128-136.
125. Schwab JH, Antonescu CR, Athanasian EA, Boland PJ, Healey JH, Morris CD. A comparison of intramedullary and juxtacortical low-grade osteogenic sarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466(6):1318-1322.
126. Ferrari S, Bacci G, Picci P, et al. Long-term follow-up and post-relapse survival in patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*. 1997;8(8):765-771.

HÌNH MINH HỌA ĐỀ TÀI



(c)

Hình 1. Người bệnh Nguyễn Thị H., 41t (MBN: 183174259) , u đầu trên xương chày phải

- Phim chụp XQ khớp gối thẳng: Tổn thương tiêu xương không đồng nhất đầu trên xương chày, kèm mất liên tục vỏ xương.
- Phim chụp MRI chuỗi xung STIR: tổn thương tăng tín hiệu trên STIR kèm phù tủy xương, phá vỡ vỏ xương, thâm nhiễm mô mềm lân cận.
- GPB: Sarcom xương trung tâm độ thấp (HE \times 400): Các tế bào hình thoi nhân khá nhỏ, đều, mật độ thấp.



Hình 2. Người bệnh Lò Văn C., 40t. (MBN: 183143586), u xương chậu
 Phim chụp khung chậu thẳng: Khối tổn thương đặc xương xương cánh chậu trái, phá vỡ vỏ xương. GPB: Sarcom xương trung tâm độ thấp.



(a)

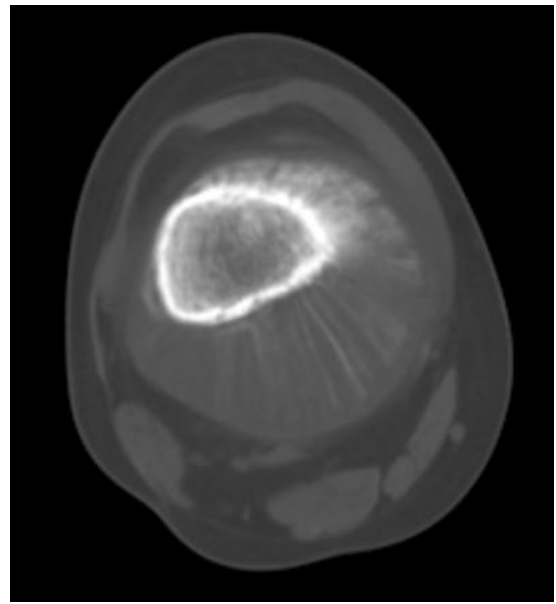


(b)

Hình 3. Người bệnh Cao Trung K., 17t (MBN: 173086909), u đầu dưới xương đùi phải
 Phim chụp xương đùi thẳng(a) nghiêng (b) Khối tổn thương tiêu xương đầu dưới xương đùi bên phải, dấu hiệu góc Codman (+)
 GPB: Sarcom xương



(a)



(b)

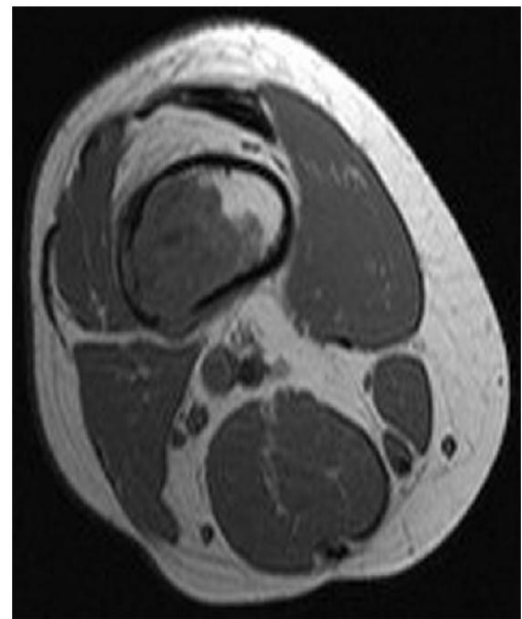
Hình 4. Người bệnh Nguyễn Thị Kim N., 16t, (MBN: 183170725), u đầu dưới xương đùi phải

Phim chụp CLVT xương đùi bên trái theo mặt phẳng đứng dọc (a) và mặt phẳng ngang (b):
Dấu hiệu cỏ cháy (+)

GPB: sarcom xương nguyên bào xơ



(a)



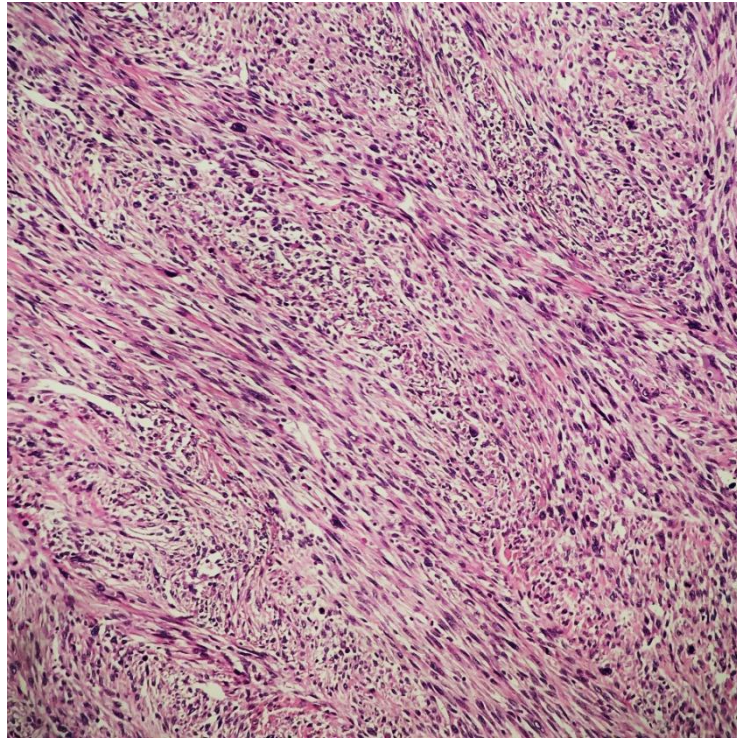
(b)

Hình 5. Người bệnh Lê Hữu H., 15t (MBN: 153021408), u đầu dưới xương đùi trái

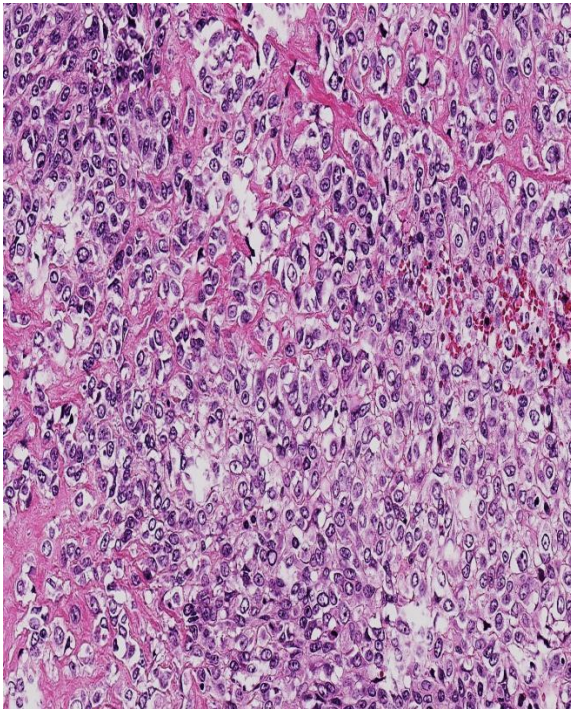
(a): Phim chụp XQ xương đùi bên trái: Tổn thương tiêu xương, không có viền đặc xương, dấu hiệu thối vỏ (+)

(b): Phim chụp Cộng hưởng từ, chuỗi xung T1W: Khối tổn thương giảm tín hiệu trên T1W, phá vỡ vỏ xương.

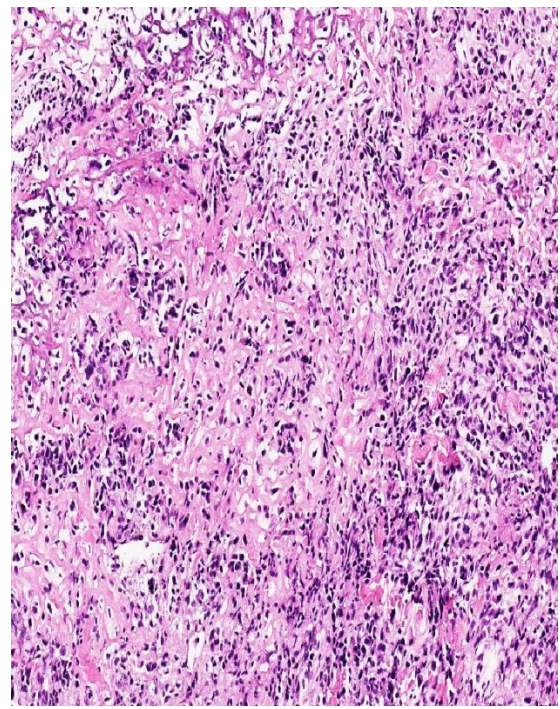
GPB: sarcom nguyên bào xương



(a)



(b)



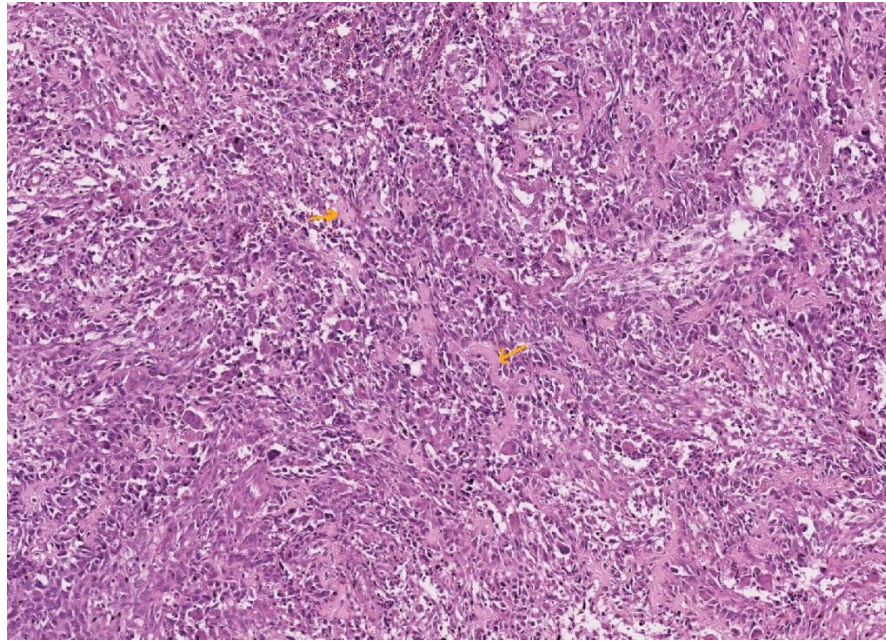
(c)

Hình 6. Các dạng tế bào u.

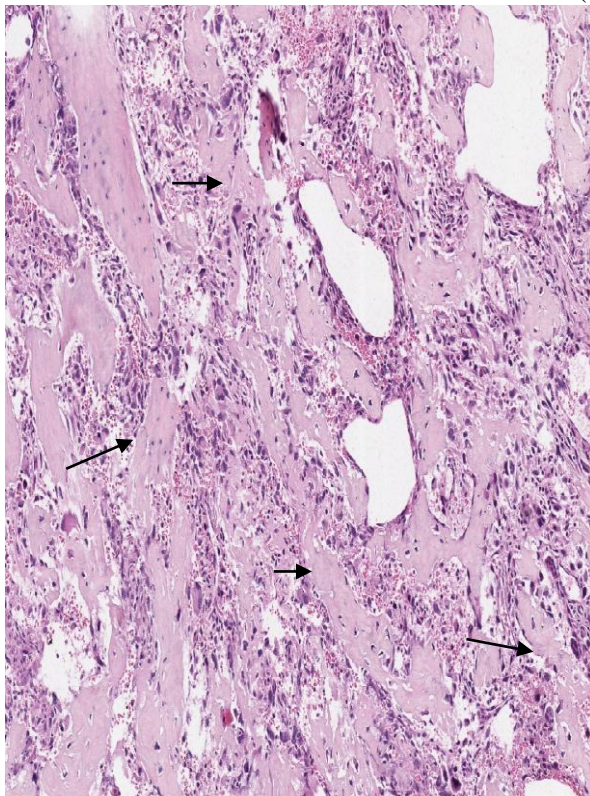
(a) HEx200: Tế bào u hình thoi (33867)

(b) HEx400: tế bào u hình tròn (34384)

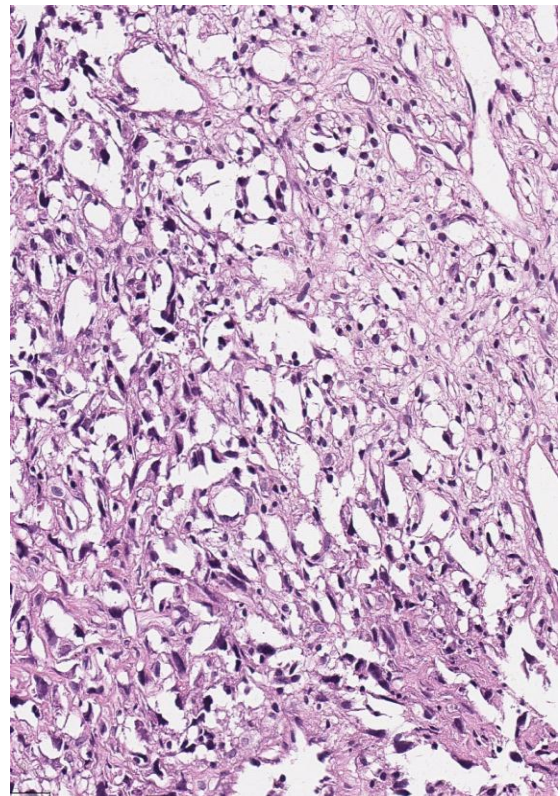
(c) HEx400: Tế bào u loại hỗn hợp (58008)



(a)



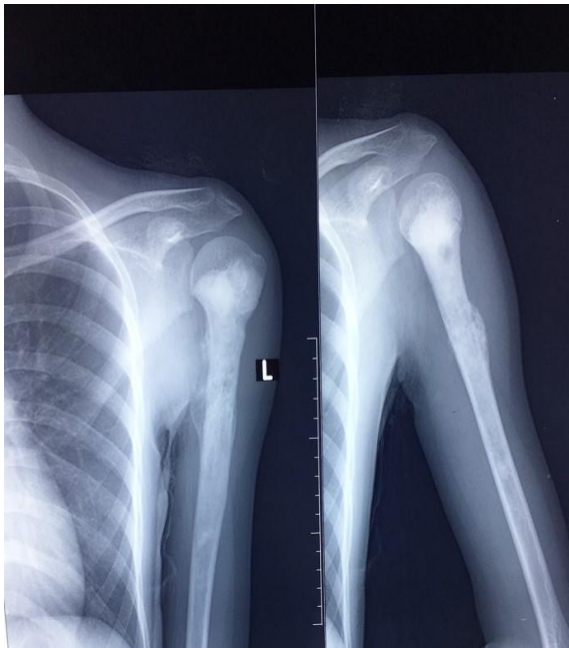
(b)



(c)

Hình 7. Các hình thái tạo xương

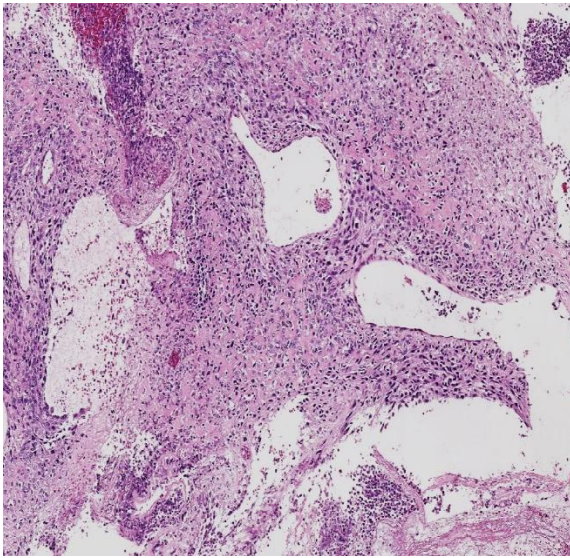
- (a) tạo xương dạng ren (mũi tên vàng), HEx100 (55008),
- (b) Tạo xương dạng bè (mũi tên đen), HEx200 (27773)
- (c) Tạo xương dạng lưới, HEx200 (29187)



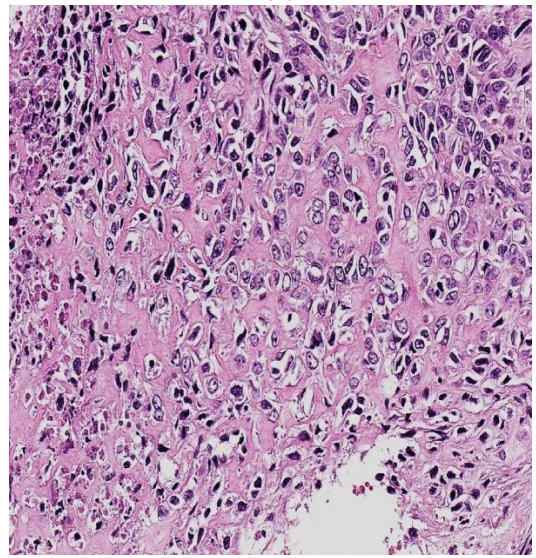
(a)



(b)



(c)



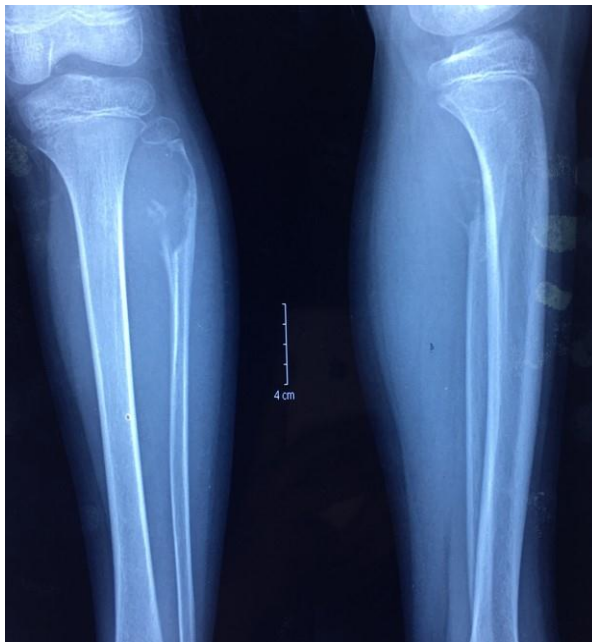
(d)

Hình 8. Sarcom xương nguyên bào xương

Người bệnh Đỗ Thị Ng. 15t, (MBN: 173133523), u đầu trên xương cánh tay trái:

(a-b) Hình ảnh Xquang xương cánh tay bên trái và CLVT theo mặt phẳng đứng ngang: Tổn thương đặc xương lan rộng trong ống tủy, phá vỡ vỏ xương

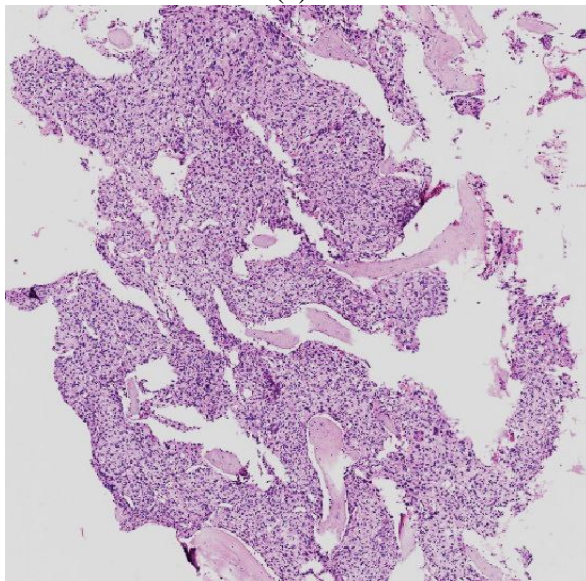
(c - d) Hình ảnh vi thể (34384, HEx100, HEx400): Các tế bào u chủ yếu hình tròn, nhân lớn, không đều, thô, tăng sắc đứng ngoại vi những đám xương tân tạo gợi hình ảnh nguyên bào xương.



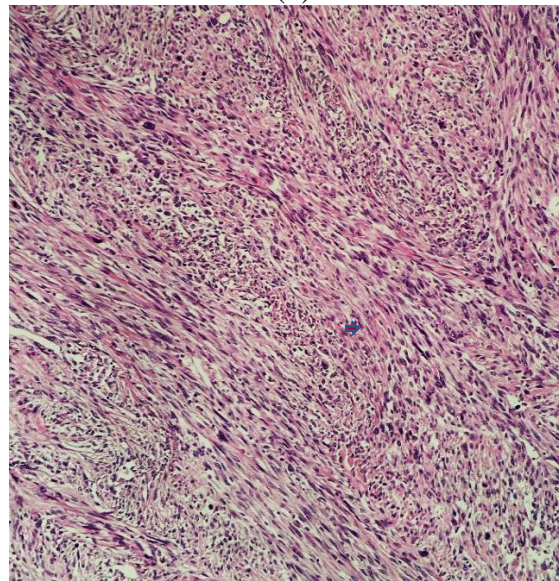
(a)



(b)



(c)



(d)

Hình 9. Sarcom nguyên bào xơ

Người bệnh Nguyễn Hải A. 10t (MBN: 163046594), U đầu trên xương mác trái:

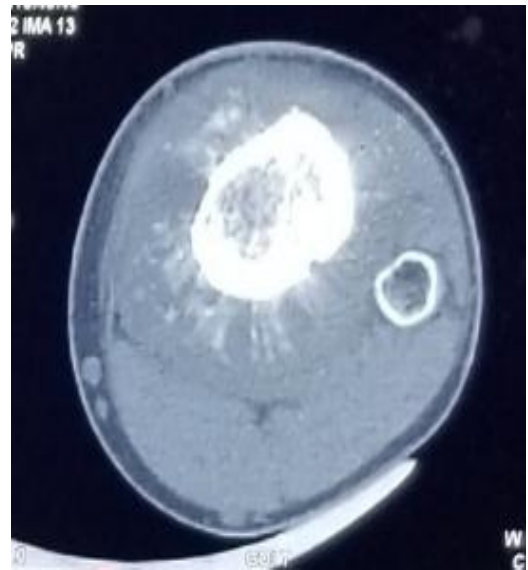
(a) Phim chụp xương cẳng chân trái tư thế thẳng và nghiêng: Tổn thương tiêu xương đầu trên xương mác, phá vỡ vỏ xương.

(b) Hình ảnh Cộng hưởng từ trên chuỗi xung T1W sau tiêm: Khối tổn thương đầu trên xương mác, ngấm thuốc mạnh sau tiêm, phá vỡ vỏ xương, xâm lấn mô mềm lân cận.

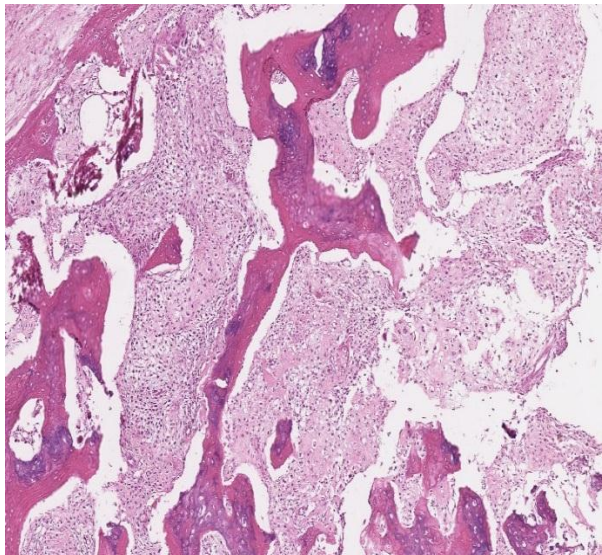
(c - d) Hình ảnh vi thể (44989, HEx100, HEx400): Các tế bào u hình thoi có nhân lớn, ưa kiềm, không đều sắp xếp gợi dạng bó xơ. Đôi chỗ có vùng thấy hình ảnh tạo xương (mũi tên).



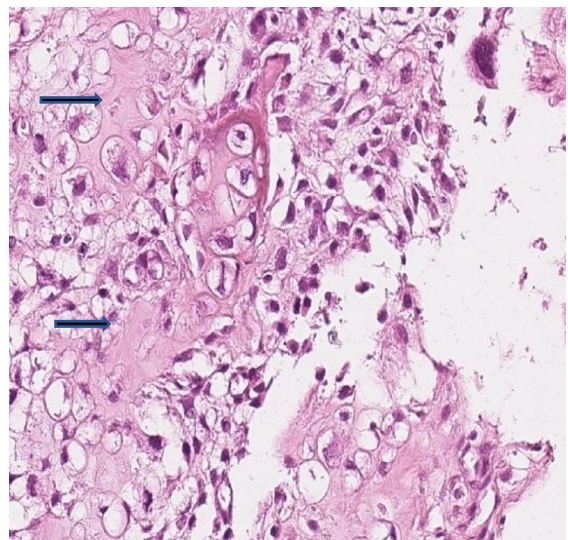
(a)



(b)



(c)



(d)

Hình 10. Sarcom xương nguyên bào sụn

Người bệnh Lê Minh Q. 13t (MBN: 183102700), U xương chày trái:

(a - b) Hình Xquang khớp gối thẳng – nghiêng và phim CLVT theo mặt cắt ngang: Tổn thương đặc xương không đồng nhất đầu trên xương chày, phá vỡ vỏ xương, xâm lấn mô mềm, dấu hiệu cỏ cháy (+)

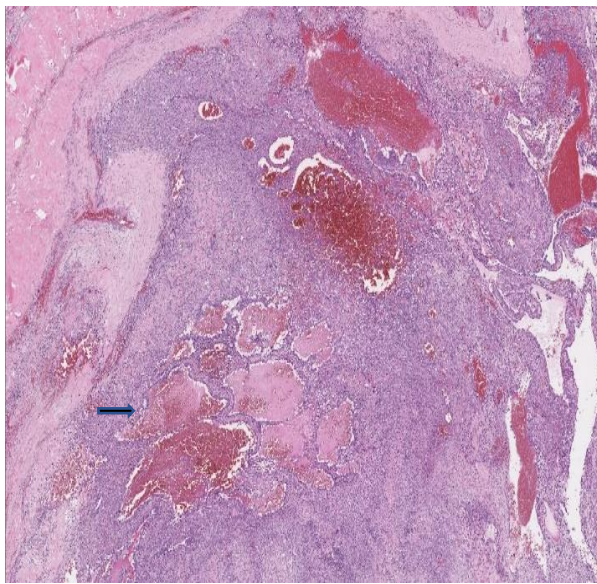
(c - d) Hình ảnh vi thể (44524, HEx100, HEx400): Các tế bào u hình tròn nằm trong các hốc sáng và chất nền dạng sụn. U có vùng cốt hóa rõ (mũi tên).



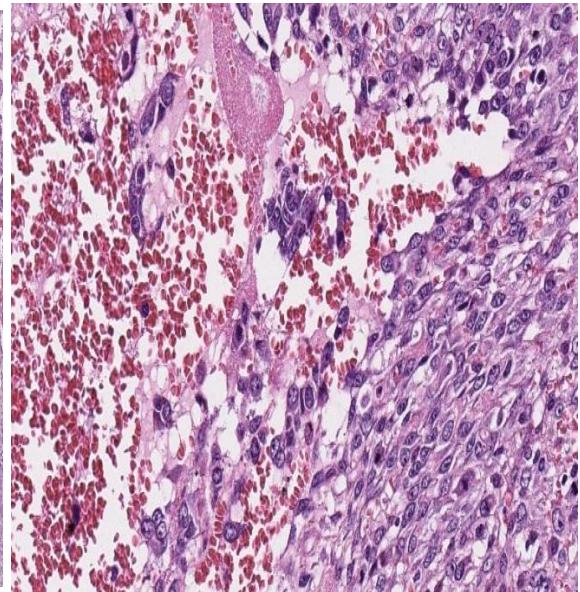
(a)



(b)



(c)



(d)

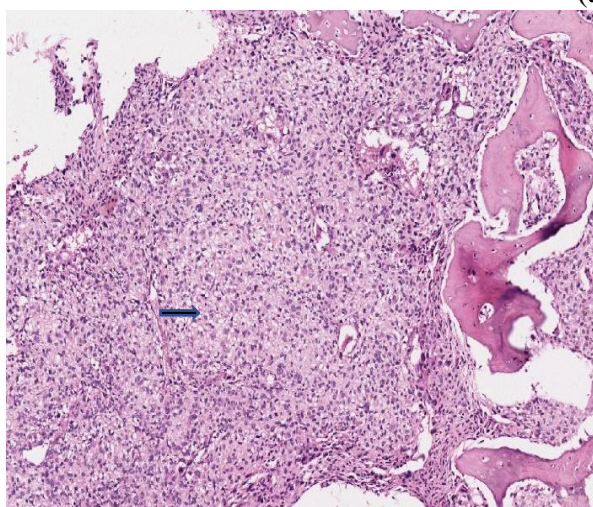
Hình 11. Sarcom xương típ giãn mạch

Người bệnh Đoàn Văn L. 40 tuổi, (MBN: 183193775), U đầu trên xương mác trái:

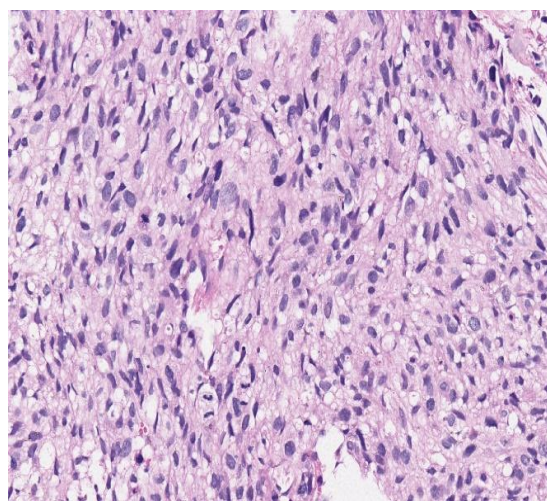
(a) Phim chụp XQ xương cẳng chân trái, (b) phim chụp CLVT mặt phẳng cắt ngang: Tổn thương tiêu xương đầu trên xương mác, phá vỡ vỏ xương. (c - d) Hình ảnh vi thể (83874, HEx100, HEx400): Trong u có nhiều “hồ máu” rộng (mũi tên). Thành của các hồ máu không đều, chứa các tế bào u có nhân độ cao. Có những vùng “cốt hóa” rõ.



(a)



(b)



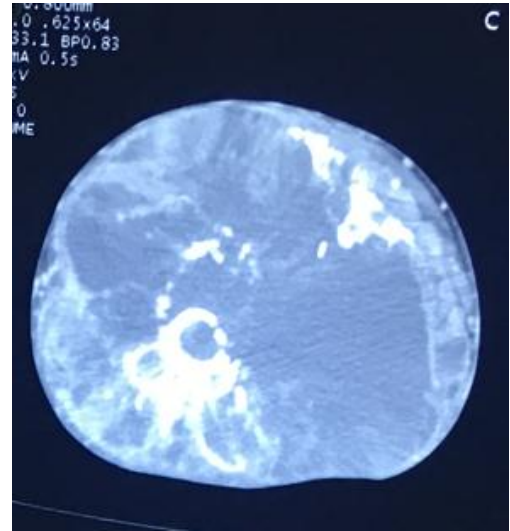
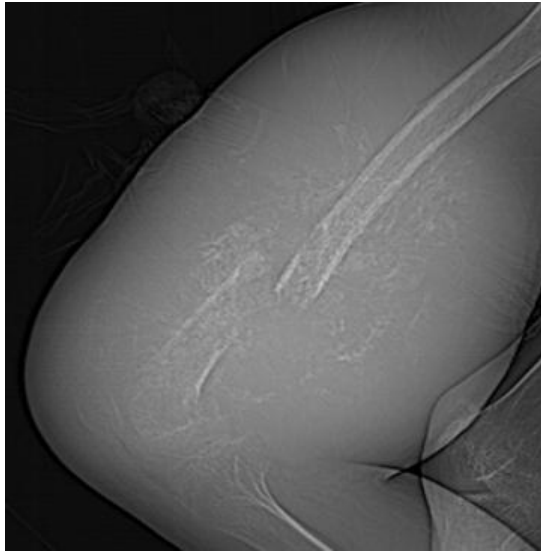
(c)

Hình 12. Sarcom xương thông thường (NOS)

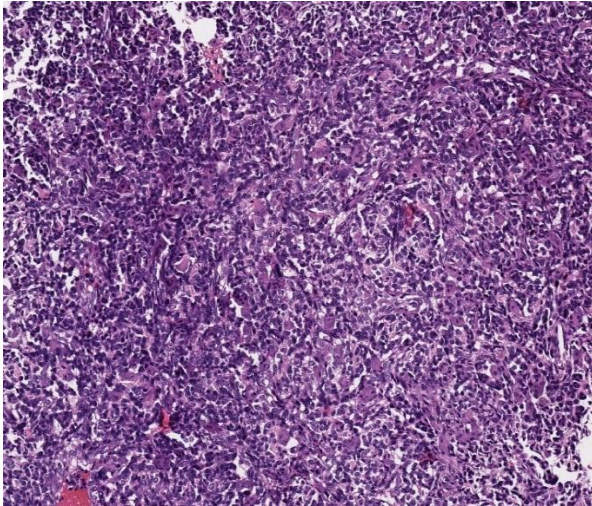
Người bệnh Cao Trung K., 17t (MBN: 173086909), u đầu dưới xương đùi phải:

a) Phim chụp xương đùi thẳng và nghiêng: Khối tổn thương tiêu xương đầu dưới xương đùi bên phải, dấu hiệu góc Codman (+)

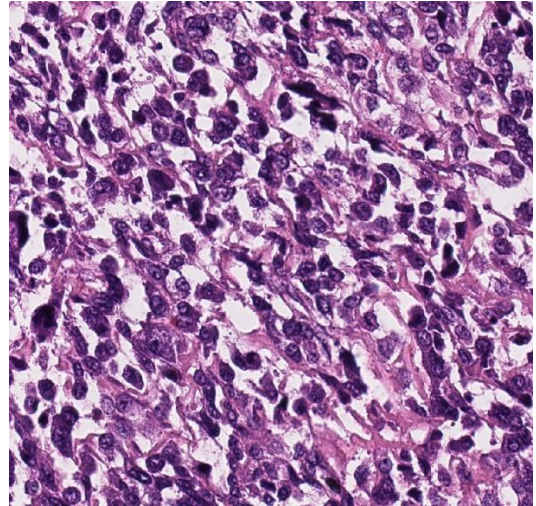
(b - c) Hình ảnh vi thể (85290, HEx100, HEx400): Hỗn hợp các tế bào u với nhân độ cao, có vùng “cốt hóa” rõ (mũi tên).



(a)



(b)



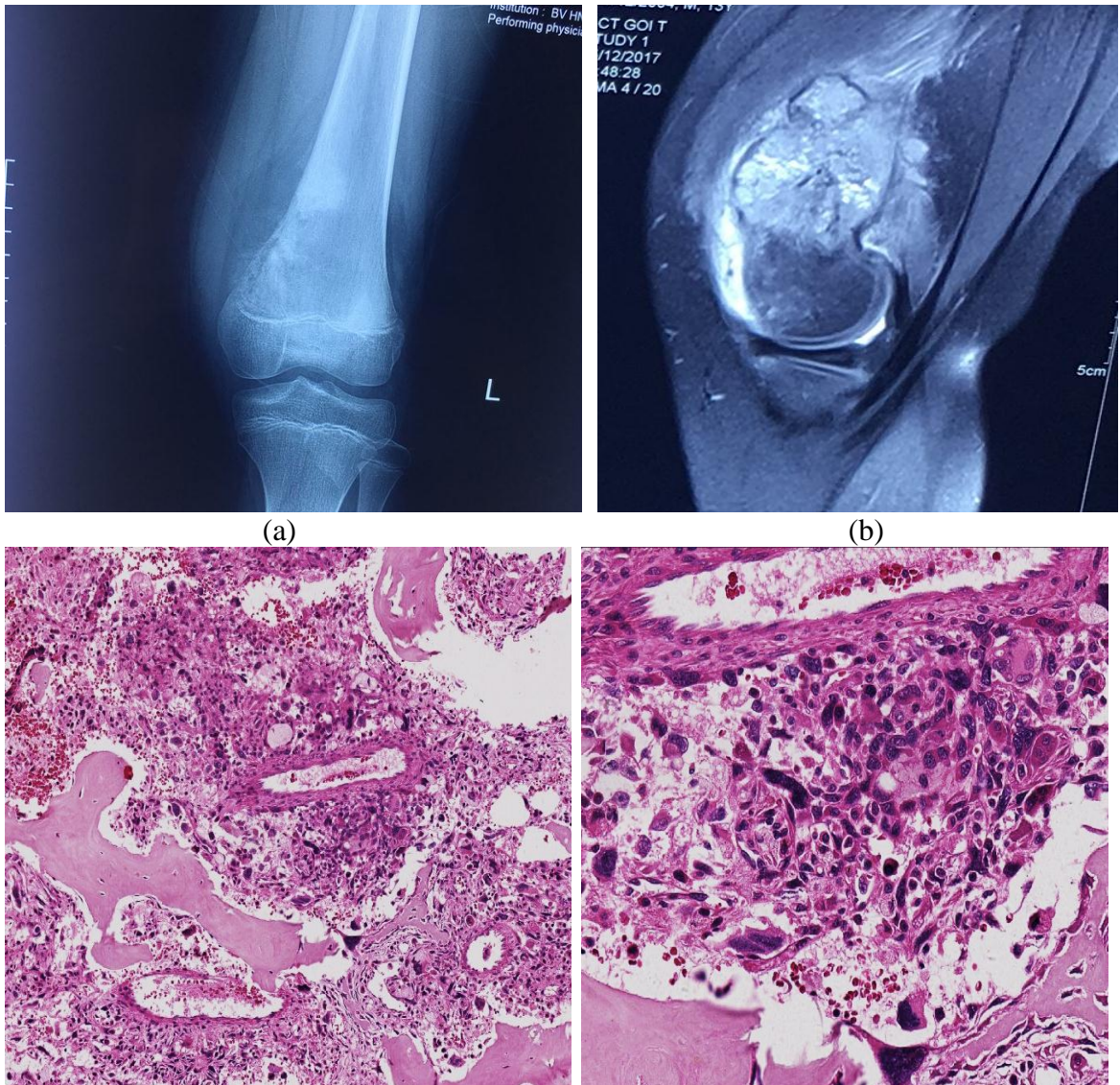
(c)

Hình 13. Sarcom xương tế bào nhỏ

Người bệnh Diệp Văn Ng. 19t, (MBN: 183199487), u đầu dưới xương đùi P:

(a -b) Phim XQ xương đùi phải và phim CLVT trên mặt cắt ngang: Khối tổn thương tiêu xương không đồng nhất, phá vỡ vỏ xương, xâm lấn phần mềm xung quanh, kèm gãy xương bệnh lý.

(c - d) Hình ảnh vi thể (57268, HEx100, HEx400): Các tế bào u có nhân hình hạt thóc, ưa kiềm đậm đứng lan tỏa. Trên toàn bộ vi thể thấy có vùng “cốt hóa” rõ.

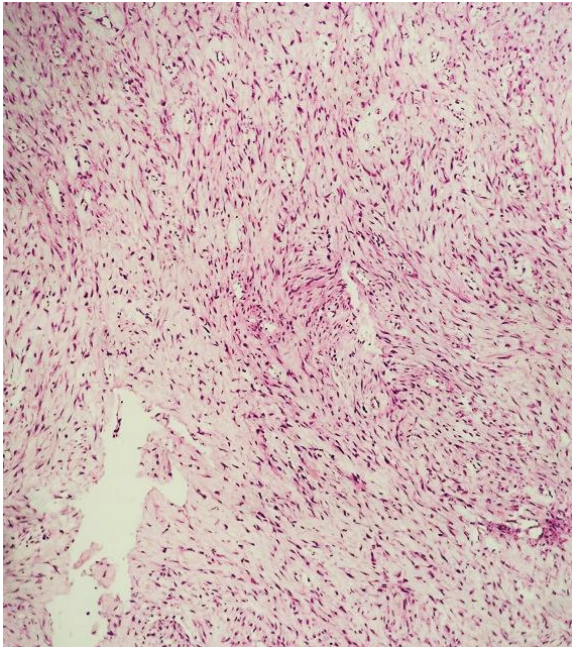


Hình 14. Sarcom xương tủy giàu tế bào khổng lồ

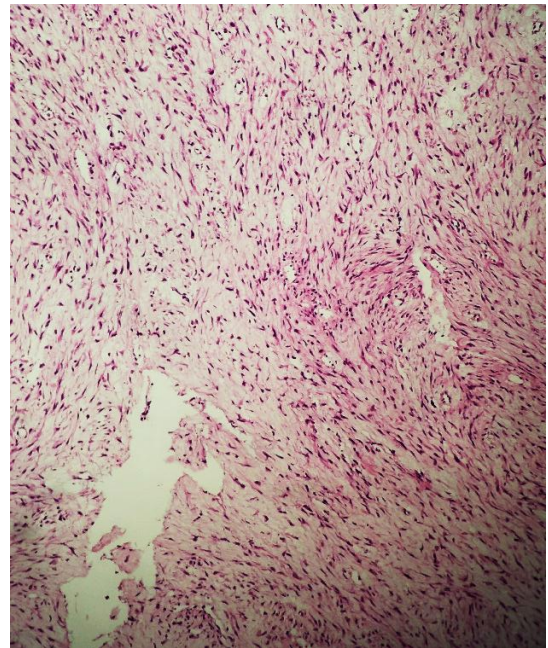
Người bệnh Trịnh Mai H. 12 t, (MBN: 173156638), U đầu dưới xương đùi trái:

(a-b) Phim chụp XQ xương đùi trái thẳng và phim chụp MRI xương đùi trái theo mặt phẳng đứng dọc trên chuỗi xung T1W xóa mỡ sau tiêm: Khối tổn thương tiêu xương, phá vỡ vỏ xương, xâm lấn phần mềm lân cận.

(c - d) Hình ảnh vi thể (04467, HEx100, HEx400): Các tế bào u phần lớn là những tế bào khổng lồ nhiều nhân dạng hủy cốt bào với nhân lớn, ưa kiềm, không đều. Một số vùng cốt hóa rõ.



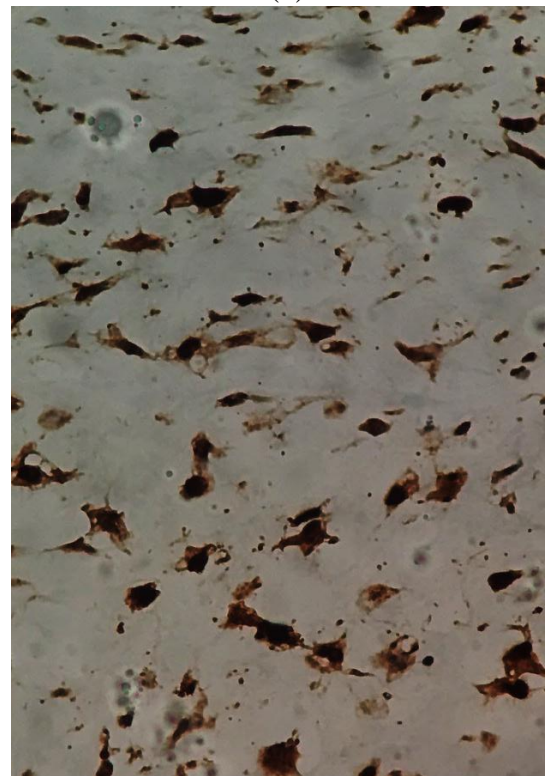
(a)



(b)



(c)



(d)

Hình 15. Sarcom xương trung tâm độ thấp
Người bệnh Lò Văn C. 40t (MBN: 183143586), U xương chày:

(a – b, HEx100 và HEx400): Các tế bào u hình thoi nhân nhỏ, khá đều, chất nhuộm sắc thô nhẹ, mật độ không cao (c) HMMDx200, kháng thể MDM2: âm tính; (d) HMMDx200, kháng thể CDK4 dương tính nhân tế bào.

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU SARCOM XƯƠNG

1. **Họ tên BN:** Tuổi: Giới:
2. **Nghề nghiệp:** Điện thoại:
3. **Địa chỉ:**
4. **Chẩn đoán lâm sàng:**
5. **Ngày vào viện:** Ngày ra viện:
6. **Tình trạng ra viện:**
 - **GPB:** Lành tính Nghi ngờ Ác tính
 - **Kết quả điều trị:** Khỏi Đỡ, giảm Không thay đổi Nặng hơn
 - Tử vong
7. **Bác sĩ điều trị:**
8. **Tiền sử cá nhân:**
 - Thời gian diễn biến bệnh:
 - Ts bệnh xương: Bệnh Paget xương Nhồi máu xương
 - Viêm xương tủy Không
 - Tiếp xúc bất thường, đặc biệt là phóng xạ Ghi rõ: Không
 - Điều trị hóa chất trước đó: Có Không
 - Trị tia xạ trước đó: Có Không
9. **Tiền sử gia đình:**
 - Bị ung thư: Không Có
 - Ghi rõ:
 - Hội chứng di truyền: Li-Fraumeni Bệnh Ollier Hội chứng Maffucci Hội chứng u nguyên bào võng tính chất gia đình Hội chứng Rothmund- Thomson Không
10. **Khám lâm sàng:**
 - Vị trí u (xương dài): 1/3 trên 1/3 giữa 1/3 dưới
 - Khớp di động: Tốt Hạn chế

- Tổn thương mô mềm: Có Không
- Hạch ngoại vi: Có Không
- Dấu hiệu khác (Ghi rõ):

11. Xét nghiệm sinh hóa:

- Định lượng ALP (U/L):
(Bt: 35-104 U/L)
- Định lượng LDH (U/L):
(bt: 110 - 480)
- Canxi (mmol/L):
 - o Canxi toàn phần:
(bt: 2,15 – 2,55)
 - o Canxi ion hóa:
(bt: 0.94 – 1,26)

12. Đặc điểm chẩn đoán hình ảnh:

- Vị trí u:

Tại xương:

½ trên

½ dưới

| | | | |
|-------------------|------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Vị trí trên xương | Đầu xương <input type="checkbox"/> | Hành xương <input type="checkbox"/> | Thân xương <input type="checkbox"/> |
| | Vỏ xương <input type="checkbox"/> | Thân xương <input type="checkbox"/> | Tủy xương <input type="checkbox"/> |

- Tổn thương khớp: Có Không
- Tổn thương mô mềm: Có Không
- Kích thước lớn nhất:.....(cm)
- Tính chất của u: Hủy xương Tạo xương Góc Codman
 Đám cỏ cháy Phòng vỏ xương
 Khác (Ghi rõ:.....)

13. Phương pháp lấy bệnh phẩm:

Sinh thiết kim lõi Sinh thiết mở Bệnh phẩm cắt u Nạo u

14. Đặc điểm vi thể:

- Đặc điểm u:
 - o Hình thái tế bào: Hình thoi Hình tròn Khác:
 - o Tạo xương: Có (Dạng tạo xương:.....) Không
 - o Nhân chia (No/10 HPFs) (ghi rõ):
 - o Hoại tử: Có Không
 - o Xâm lấn: Mô mềm Màng xương Mạch máu
Thần kinh
 - o Típ mô bệnh học:
 - o Độ mô học: Độ thấp Độ cao
- Kỹ thuật đặc biệt:
 - o HMMD (ghi rõ):
- Giai đoạn theo Enneking:
 - o Ghi chú:

15. Mối tương quan giữa kết quả MBH và một số yếu tố:

- Tương ứng với CDHA:
 - Loại u Có Không Ghi rõ.....
 - Độ mô học Có Không Ghi rõ.....
- Tương ứng với nhận xét trong mổ: Có Không Ghi rõ:
- Tương ứng với dấu hiệu lâm sàng: Có Không Ghi rõ.....

16. Điều trị:

- Hóa trị: Tiên phẫu Bổ trợ Không (Lý do:.....)
- Phác đồ (ghi rõ):
- Số chu kỳ điều trị:
- Kết quả:

- Phẫu thuật: Cắt cụt
 - Phẫu thuật khác: (ghi rõ):.....
 - Không phẫu thuật: (Lý do:.....)
- Xạ trị: Không
 - Có
 - (Liều:.....)
- Tình trạng khi ra viện:
- Tình trạng hiện tại:

Hà Nội, Ngày tháng năm 202..