



Original Article

Gliosarcomas: A Rare Case Report at Viet Duc University Hospital and Review of the Literature

Nguyen Thi Quynh^{1,*}, Nguyen Duc Hoan^{1,2}, Dao Thi Luan^{1,3},
Nguyen Tung Ngoc², Nguyen Sy Lanh²

¹Hanoi Medical University, 1 Ton That Tung, Dong Da, Hanoi, Vietnam

²Viet Duc University Hospital, 40 Trang Thi, Hanoi, Vietnam

³Hanoi Medical University Hospital, 1 Ton That Tung, Dong Da, Hanoi, Vietnam

Received 20 April 2021

Accepted 30 May 2021

Abstract: Gliosarcoma is a rare biphasic subtype of glioblastoma with the poor prognosis, principally affects adults; males are more frequently affected, with a male-to-female ratio of 1.8/1. Gliosarcomas are usually located in the cerebral hemispheres, involving the temporal, frontal, parietal, and occipital lobes in decreasing order of frequency. Rarely, gliosarcomas occur in the posterior fossa, lateral ventricles, or spinal cord. A case study: A 32-year-old woman presented with persistent nausea and headache. The preoperative diagnosis was Ependymoma in the right lateral ventricle of the brain. The patient underwent surgical resection of the tumor followed by external radiotherapy, and chemotherapy treatment. Histologic description: The tumor was made up of spindle cells with hyperchromic large nuclei and pink cytoplasm intermingled with large cells with markedly pleomorphic nuclei and abundant cytoplasm along with prominent mitotic activity. Tumour cells revealed positive staining for Ki67 (25%), Oligo2 (focal), GFAP (focal), SMA (focal); negative immunoreactivity for EMA, CD34, Bcl-2, TTF1. Pathological diagnosis: Gliosarcoma, grade IV. Conclusions: Gliosarcoma is an extremely rare neoplasm with an aggressive biological behavior. In terms of histopathology, gliosarcomas are characterized by a biphasic tissue pattern with alternating areas displaying glial and mesenchymal differentiation.

Keywords: gliosarcoma, glioblastoma multiforme, brain neoplasm.

* Corresponding author.

E-mail address: quynh95hmu@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4308>

U sarcôm thần kinh đệm: Nhân một trường hợp hiếm gặp tại Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức và hồi cứu y văn

Nguyễn Thị Quỳnh^{1,*}, Nguyễn Đức Hoàn^{1,2}, Đào Thị Luận^{1,3},
Nguyễn Tùng Ngọc², Nguyễn Sỹ Lánh²

¹Trường Đại học Y Hà Nội, Số 1 Tôn Thất Tùng, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

²Bệnh Viện Hữu Nghị Việt Đức, Số 40 Tràng Thi, Hà Nội, Việt Nam

³Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, Số 1 Tôn Thất Tùng, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 20 tháng 4 năm 2021

Chấp nhận đăng ngày 30 tháng 5 năm 2021

Tóm tắt: U sarcôm thần kinh đệm là một dưới típ hiếm gặp của u nguyên bào thần kinh đệm, là một u ác tính tiên lượng xấu, chủ yếu gặp ở người lớn tuổi, nam giới (tỉ lệ nam/ nữ ~ 1.8/1). Vị trí thường gặp là bán cầu đại não, bao gồm thùy thái dương, thùy trán, thùy đỉnh và thùy chẩm theo thứ tự tần số gặp giảm dần; hiếm khi gặp ở hố sau, não thất bên và tủy sống. Ca bệnh: bệnh nhân nữ, 32 tuổi, vào viện vì buồn nôn và nhức đầu dai dẳng. Chẩn đoán trước mô hướng đến Ependymoma trong não thất bên bên phải. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ khối u kết hợp điều trị hoá xạ trị hỗ trợ sau phẫu thuật. Mô bệnh học: u được cấu tạo từ các tế bào hình thoi, nhân lớn, kiềm tính, bào tương bắt màu hồng xen kẽ với các tế bào kích thước lớn, nhân đa hình, bào tương rộng, nhiều nhân chia. Tế bào u dương tính với Ki67 (25%), Oligo2 (ô), GFAP (ô), SMA (ô) và âm tính với EMA, CD34, Bcl-2, TTF1. Chẩn đoán giải phẫu bệnh: Gliosarcoma, độ IV. Kết luận: Gliosarcoma là một khối u độ ác tính cao hiếm gặp. Về mô bệnh học, u đặc trưng bởi mô hình hai pha với các vùng biệt hoá thần kinh đệm và biệt hoá trung mô xen kẽ.

Từ khoá: U sarcôm thần kinh đệm, các dạng u nguyên bào thần kinh đệm, khối u não.

1. Mở đầu

U sarcôm thần kinh đệm (Gliosarcoma) được định nghĩa là u nguyên bào thần kinh đệm (Glioblastoma) với thành phần “sarcôm”, là khối u nguyên phát không phổ biến của hệ thần kinh trung ương (CNS), chiếm 0,48% tổng các khối u nội sọ và khoảng 1,8 - 8% tổng các u nguyên bào thần kinh đệm [1, 2]. Sự biệt hoá sarcôm có thể bao gồm sự hình thành sụn, xương, cơ hoặc dị sản biểu mô [3]. Gliosarcoma được báo cáo lần đầu tiên do Strobe vào năm 1895 nhưng không được chấp nhận rộng rãi cho đến năm 1955 khi

Feigen và Gross mô tả chi tiết ba bệnh nhân mắc bệnh ác tính này [4]. Nhiều tranh luận đã được đưa ra xoay quanh nguồn gốc của thành phần sarcôm; và trong một thời gian dài, khối u này được xem như khối u lai giữa các khối u thần kinh trung ương khác [5]. Năm 2007, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã chính thức phân loại u sarcôm thần kinh đệm là dưới típ của u nguyên bào thần kinh đệm với độ mô học cao hơn [6]. Các đặc điểm lâm sàng nói chung tương tự như của u nguyên bào thần kinh đệm cổ điển về tuổi, giới tính, chủng tộc, kích thước khối u, tuy nhiên gặp nhiều hơn ở thùy thái dương. Gliosarcoma

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: quynh95hmu@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4308>

thường xâm lấn màng cứng và lan rộng toàn thân [3]. Tiên lượng xấu, thời gian sống sót tương tự hoặc ngắn hơn một chút so với u nguyên bào thần kinh đệm [7]. Gliosarcoma thường có đại thể giống với ung thư di căn hoặc u màng não hơn là u nguyên bào thần kinh đệm, với ranh giới rõ và cấu trúc xơ cứng. Vì lí do này, chẩn đoán có thể sai lệch so với sau khi làm mô bệnh học. Điều trị bao gồm phẫu thuật cắt bỏ khối u, sau đó xạ trị và hoá trị hỗ trợ trong một số trường hợp. Trong bài báo này, chúng tôi xin báo cáo một trường hợp Gliosarcoma ở bệnh nhân nữ, 32 tuổi, với mục tiêu là mô tả một số đặc điểm lâm sàng và giải phẫu bệnh của gliosarcoma và hồi cứu y văn.

2. Ca lâm sàng

2.1. Bệnh cảnh lâm sàng

Bệnh nhân nữ, 32 tuổi, vào Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức vì buồn nôn và đau đầu dai dẳng, nặng hơn vào ban đêm. Bệnh diễn biến gần 3 tháng nay, bệnh nhân không sốt, không gầy sút cân, khám thần kinh không thấy suy giảm thị lực, liệt tứ chi hoặc bất thường về cảm giác, không có bất kỳ phản xạ bệnh lý nào cũng như dấu hiệu màng não. Bệnh nhân không có tiền sử viêm não hoặc chấn thương đầu. Khám lâm sàng thấy bệnh

nhân có thể trạng trung bình, huyết áp 180/100 mmHg, mạch 80 lần/phút. *Công thức máu toàn phần*: có hình ảnh thiếu máu nhẹ (Số lượng hồng cầu 4,12 (3,9-5,4) T/l; huyết sắc tố 113 (125-145) g/L; hematocrit: 0,342).

2.2. Chẩn đoán hình ảnh

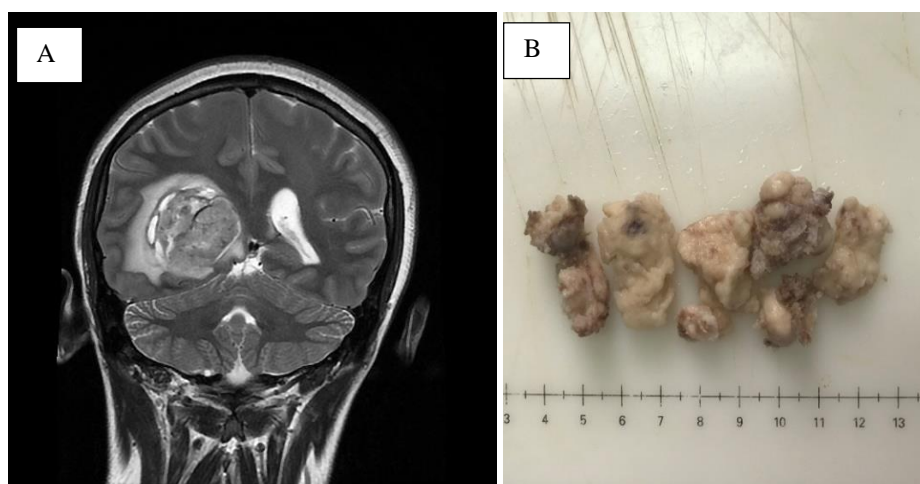
Chụp cộng hưởng từ (MRI) sọ não: khối tín hiệu hỗn hợp kích thước 53x38x43 mm nằm ở vị trí ngã ba não thất bên phải, gồm chủ yếu là phần đặc, hạn chế khuếch tán trên Diffusion/ADC - ngấm thuốc mạnh và đồng nhất sau tiêm, phần tín hiệu dịch không ngấm thuốc ở ngoại vi dạng hoại tử, bên trong có các phần giảm tín hiệu trên T2* dạng chảy máu và vôi hoá, bờ không đều, khối chèn ép gây giãn não thất bên phải, chèn ép và gây phù nhu mô não lân cận, đè đẩy đường giữa lệch trái 11mm.

2.3. Chẩn đoán lâm sàng trước mổ

Ependymoma trong não thất bên phải.

2.4. Giải phẫu bệnh

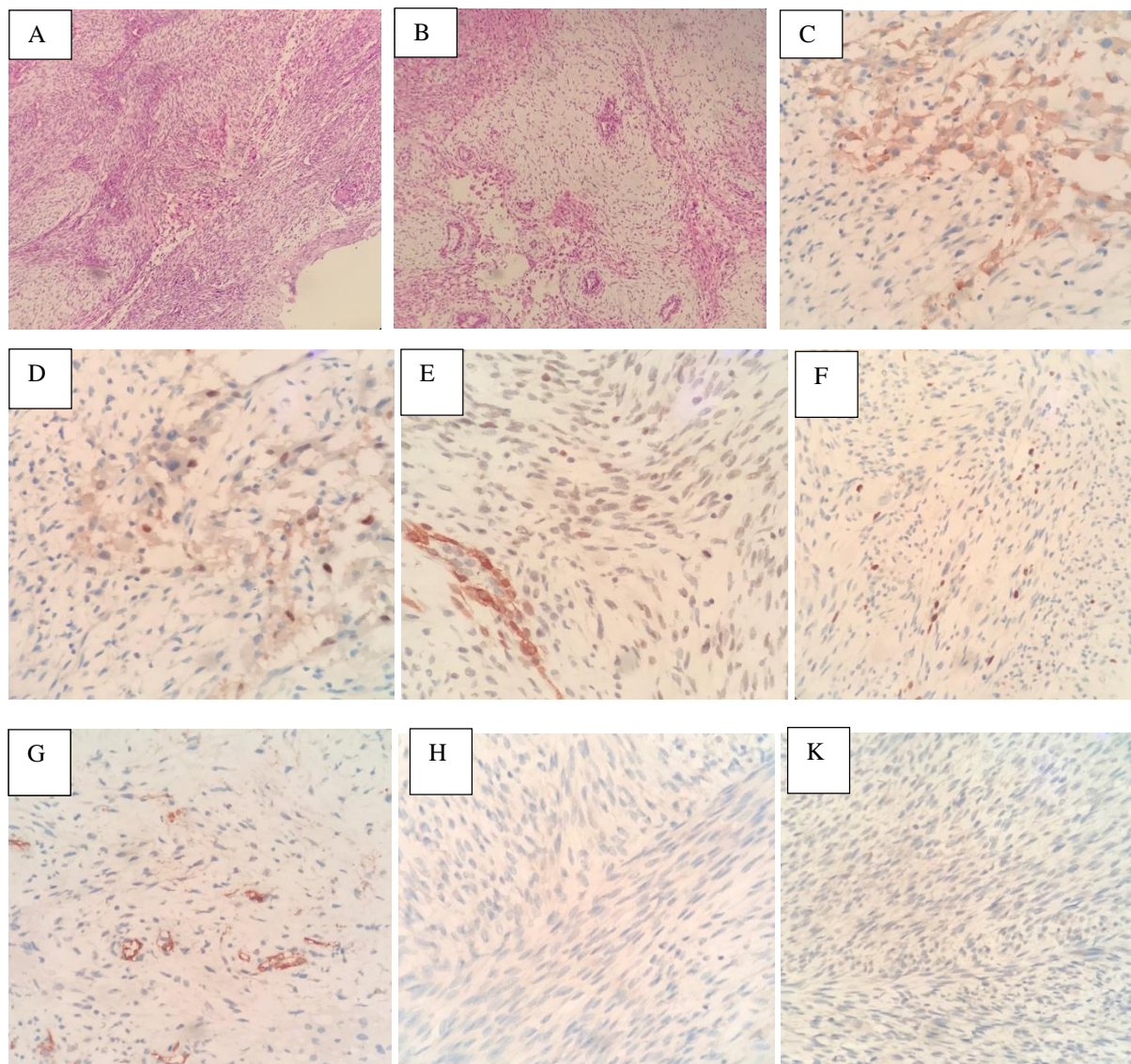
Đại thể: các mảnh bệnh phẩm tổng kích thước 4x2x1cm, cắt qua u đặc, bề mặt trắng hồng, có vùng xuất huyết, có vùng hoại tử.



Hình 1. A) Hình ảnh MRI sọ não: khối tín hiệu hỗn hợp kích thước 53x38x43mm nằm ở vị trí ngã ba não thất bên phải, chèn ép gây giãn não thất bên phải, đè đẩy đường giữa lệch trái 11mm; B) Hình ảnh đại thể: khối bệnh phẩm kích thước 4x2x1cm, cắt qua u đặc, bề mặt trắng hồng, có vùng xuất huyết, có vùng hoại tử.

Vi thể: trên vi thể là hình ảnh mô u được cấu tạo từ các tế bào hình thoi, nhân lớn, kiềm tính, bào tương bắt màu hồng sắp xếp thành bó xen kẽ là các ổ tế bào kích thước lớn, nhân đa hình, bào tương rộng, nhiều nhân chia (16 nhân chia/10 vi trường độ phóng đại lớn). Có vùng mô đệm dạng nhày, hoại tử.

Hoá mô miễn dịch: tế bào u dương tính với Ki67 (dương tính nhân, 25%), Oligo2 (dương tính nhân với ổ tế bào nhân lớn đa hình), GFAP (dương tính sợi bào tương ổ với tế bào nhân lớn đa hình), SMA (dương tính ổ bào tương với tế bào thoi) và âm tính với các dấu ấn EMA, CD34, Bcl-2, TTF1.



Hình 2. A-B (HE; x100). Hình ảnh vi thể: các tế bào hình thoi, nhân lớn, kiềm tính, bào tương bắt màu hồng xen kẽ với các tế bào kích thước lớn, nhân đa hình, bào tương rộng, nhiều nhân chia; C-K (HMMD; x400). Hình ảnh hoá mô miễn dịch: GFAP dương tính bào tương với thành phần thần kinh đệm (C), Oligo2 dương tính nhân với thành phần thần kinh đệm (D), SMA dương tính bào tương dạng ổ với thành phần trung mô (E), Ki67 dương tính nhân 25% (F), âm tính với CD34 (G), EMA (H), Bcl-2 (K).

2.5. Kết luận chẩn đoán mô bệnh học sau mổ

Hình ảnh mô bệnh học và hoá mô miễn dịch phù hợp với Gliosarcoma, độ IV.

3. Bàn luận

3.1. Đặc điểm lâm sàng

U sarcôm thần kinh đệm (Gliosarcoma) là khối u hỗn hợp nguyên phát rất hiếm gặp của hệ thần kinh trung ương, chiếm khoảng 1,7-2,3% tất cả các khối u thần kinh đệm và khoảng 8% tổng các u nguyên bào thần kinh đệm [8]. Bệnh thường khởi phát giữa thập kỉ thứ 4 và thứ 6 của cuộc đời, ít gặp ở trẻ em với độ tuổi mắc bệnh trung bình là 56. Bệnh gặp nhiều hơn ở nam giới với tỉ lệ nam/ nữ ~ 1.4/1 trong nghiên cứu của Lutterbach J. và cộng sự (2001) trên 158 bệnh nhân gliosarcoma [9, 10]. Khối u này thường gặp nhất ở thùy thái dương, vị trí phổ biến thứ hai và thứ ba lần lượt là thùy trán và thùy đỉnh [7]. Bệnh cảnh lâm sàng rất đa dạng, tùy thuộc vào kích thước, vị trí và tốc độ tăng trưởng của khối u; có thể gặp dấu hiệu thần kinh khu trú và hội chứng tăng áp lực nội sọ bao gồm một số dấu hiệu phổ biến như nhức đầu, chóng mặt, buồn nôn, rối loạn nhận thức, yếu, tê liệt, co giật và mất thăng bằng [11]. José Pardo (2010) đã báo cáo 2 trường hợp gliosarcoma: một người đàn ông 58 tuổi nhập viện vì chóng mặt và mất khả năng diễn đạt ngôn ngữ kéo dài; và một người đàn ông 59 tuổi với chứng liệt nửa người bên phải và mất ngôn ngữ toàn bộ [9]. Trường hợp của chúng tôi là bệnh nhân nữ, 32 tuổi, vào viện với triệu chứng buồn nôn và đau đầu dai dẳng trong gần 3 tháng. Bệnh nhân không sốt, không gầy sút cân, khám thần kinh không thấy suy giảm thị lực, liệt tứ chi hoặc bất thường về cảm giác, không có bất kỳ phân xạ bệnh lý nào cũng như dấu hiệu màng não. Bệnh nhân không có tiền sử viêm não hoặc chấn thương đầu.

Điều trị u sarcôm thần kinh đệm bao gồm phẫu thuật cắt bỏ khối u, sau đó xạ trị và hoá trị hỗ trợ trong một số trường hợp. Tiên lượng của khối u này rất kém với thời gian sống thêm trung bình thay đổi giữa các báo cáo khác nhau.

Morantz và cộng sự (1976) đã báo cáo thời gian sống trung bình là 9,25 tháng khi nghiên cứu trên 24 bệnh nhân Gliosarcoma, trong khi đó con số này là 8,3 tháng trong nghiên cứu của Meis và cộng sự (1991) trên 26 bệnh nhân [8]. Sự khác biệt này là do thời gian sống thêm trung bình được các tác giả tính từ những thời điểm khác nhau (ngày bắt đầu triệu chứng, ngày được chẩn đoán xác định bệnh, từ thời điểm phẫu thuật và từ ngày đầu tiên hoá xạ trị) [8].

3.2. Đặc điểm giải phẫu bệnh

Đại thể: do thành phần mô liên kết chiếm tỉ lệ cao, gliosarcoma nhìn chung có hình dạng một khối chắc, ranh giới rõ, có thể bị nhâm với di căn hoặc với u màng não (khi gắn vào màng cứng). Irwin H. F. (1955) mô tả mẫu bệnh phẩm là một khối cứng chắc, ranh giới rõ, chia thùy mũi, cắt qua bề mặt vàng xám, có các ổ xuất huyết, đường kính khoảng 45mm và trọng lượng xấp xỉ 41gam [12]. Awadia S.A. và cộng sự (2020) báo cáo một trường hợp với khối tổn thương không đồng nhất kích thước 5,2x4 cm, gồm chủ yếu là các thành phần dạng đặc và dạng nang [13]. Bệnh nhân của chúng tôi có khối u kích thước 4x2x1cm, cắt qua u đặc, bề mặt trắng hồng, có vùng xuất huyết, có vùng hoại tử.

Vi thể: Gliosarcoma có mô hình hai pha nổi bật với với các vùng biệt hoá thần kinh đệm và biệt hoá trung mô xen kẽ. Thành phần thần kinh đệm gồm các tế bào hình sao có nhân tròn hoặc bầu dục, đa hình, hầu hết cho thấy các đặc điểm điển hình của u nguyên bào thần kinh đệm (Glioblastoma). Thành phần sarcôm cho thấy sự chuyển dạng ác tính (nhân không điển hình, hoạt động nhân chia và hoại tử) với sự tăng sinh các bó dày đặc của tế bào hình thoi được bao bọc bởi các sợi reticulín, có cấu trúc xương cá điển hình của sarcôm xơ. Sự biệt hoá trung mô khác với các sarcôm xơ có thể bao gồm sự hình thành sụn, xương, cơ, mỡ hoặc dị sản biểu mô [9]. Hai thành phần này có thể được phân biệt rõ nhờ nhuộm hoá mô miễn dịch. Trong trường hợp của chúng tôi, mô u được cấu tạo từ các tế bào hình thoi, nhân lớn, kiềm tính, bào tương bắt màu hồng xen kẽ với các tế bào kích thước lớn, nhân đa hình,

bào tương rộng, nhiều nhân chia (16 nhân chia/10 vi trường).

Tế bào u dương tính với GFAP (dương tính ở với thành phần thần kinh đệm), dương tính với CD34 (với thành phần trung mô) và âm tính với Oligo2. p53 dương tính nhân, nếu xuất hiện, được xác định ở cả thành phần thần kinh đệm và trung mô [11]. Trong trường hợp của chúng tôi, tế bào u dương tính với Ki67 (25%), Oligo2 (dương tính ở), GFAP (dương tính ở), SMA (dương tính ở) và âm tính với các dấu ấn EMA, CD34, Bcl-2, TTF1.

3.3. Các chẩn đoán phân biệt

Các chẩn đoán phân biệt cần phải được đặt ra bao gồm u nguyên bào thần kinh đệm (Glioblastoma), u màng não, ung thư di căn, sarcôm không biệt hoá. Phân biệt giữa gliosarcoma và glioblastoma ở màng não với phản ứng tăng sinh xơ thường khó khăn. Glioblastoma thường dương tính rõ rệt hơn với GFAP và Oligo2, trong khi thường âm tính với các dấu ấn trung mô như CD34; chẩn đoán hình ảnh của glioblastoma là một khối u lan toả điển hình. U màng não, khác với gliosarcoma, không có thành phần thần kinh đệm, thường có các cuộn xoáy, thể cát. Nhuộm hoá mô miễn dịch cho thấy tế bào u dương tính với EMA, SSTR2A, PR trong một số trường hợp và âm tính với GFAP, S100 trong hầu hết trường hợp. Các khối ung thư di căn không có thành phần thần kinh đệm, ít reticulín, âm tính với các dấu ấn biểu mô thần kinh và thần kinh đệm. Sarcôm xơ và sarcôm không biệt hoá thường gặp ở trẻ em, không có thành phần thần kinh đệm, đơn dạng hơn, âm tính với các dấu ấn biểu mô thần kinh và thần kinh đệm [11].

4. Kết luận

Trường hợp u sarcôm thần kinh đệm (Gliosarcoma) là bệnh nhân nữ giới, 32 tuổi. Đây là một khối u hiếm gặp của hệ thần kinh trung ương, có độ ác tính cao, lâm sàng đa dạng, tùy thuộc vào kích thước, vị trí và tốc độ tăng trưởng của khối u; có thể gặp dấu hiệu thần kinh khu trú

và hội chứng tăng áp lực nội sọ. Mặc dù có thể được áp dụng các phương pháp điều trị bao gồm phẫu thuật cắt bỏ khối u, sau đó xạ trị và hoá trị hỗ trợ, nhìn chung, u sarcôm thần kinh đệm có tiên lượng rất xấu với thời gian sống trung bình dưới 6 tháng nếu không được điều trị.

Lời cảm ơn

Nguyễn Thị Quỳnh được tài trợ bởi Tập đoàn Vingroup – Công ty CP và hỗ trợ bởi chương trình học bổng đào tạo thạc sĩ, tiến sĩ trong nước của Quỹ Đổi mới sáng tạo Vingroup (VINIF), Viện Nghiên cứu Dữ liệu lớn (VinBigdata), mã số VINIF.2020.ThS.61.

Tài liệu tham khảo

- [1] World Health Organization, WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System, International Agency for Research on Cancer (IARC) 69372 Lyon Cedex 08, France, 2016.
- [2] F. A. Hashmi, A. Salim, M. Shamim, M. Bari, Biological Characteristics and Outcomes of Gliosarcoma, The Journal of the Pakistan Medical Association, Vol. 68, No. 8, 2018, pp. 1273-1275.
- [3] P. Giglio, M. R. Gilbert, Encyclopedia of the Neurological Sciences (Second Edition), MA: Academic Press/Elsevier, Waltham, 2014.
- [4] R. K. Kevin, M. Anand, S. M. John, Adult Gliosarcoma: Epidemiology, Natural History, and Factors Associated with Outcome, Neuro Oncol, Vol. 11, No. 2, 2009, pp. 183-191, <https://doi.org/10.1215/15228517-2008-076>.
- [5] L. Han, X. Zhang, S. Qiu et al., Magnetic Resonance Imaging of Primary Cerebral Gliosarcoma: A Report of 15 Cases, Acta Radiologica, Vol. 49, No.9, 2008, pp. 1058-1067, doi:10.1080/02841850802314796.
- [6] D. N. Louis, H. Ohgaki, O. D. Wiestler et al., The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Acta Neuropathologica, Vol. 114, No. 2, 2007, pp. 97-109, doi:10.1007/s00401-007-0278-6.
- [7] L. Seth, P. Arie, I. James et al., Greenfield's Neuropathology (Ninth Edition), CRC Press, Boca Raton, Florida, 2015.
- [8] L. Cervoni, P. Celli, Cerebral Gliosarcoma: Prognostic Factors, Neurosurgical Review,

- Vol. 19, No. 2, 1996, pp. 93-96,
<https://doi.org/10.1007/bf00418077>.
- [9] J. Pardo, M. Murcia, G. Felip et al., Gliosarcoma: A Rare Primary CNS Tumor. Presentation of Two Cases, Reports of Practical Oncology & Radiotherapy, Vol. 15, No. 4, 2010, pp. 98-102, <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2010.05.003>.
- [10] J. Lutterbach, R. Guttenberger, A. Pagenstecher, Gliosarcoma: A Clinical Study, Radiotherapy and Oncology, Vol. 61, No. 1, 2001, pp. 57-64, [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(01\)00415-7](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(01)00415-7).
- [11] B. K. Kleinschmidt, T. Tihan, F. Rodriguez, Diagnostic Pathology: Neuropathology (Second Edition), Elsevier, Philadelphia, 2016.
- [12] H. F. Irwin, W. G. Sidney, Sarcoma Arising in Glioblastoma of the Brain, Am J Pathol, Vol. 31, No. 4, 1955, pp. 633-653.
- [13] A. S. Awadalla, A. M. A. Essa, H. H. A. Ahmadi et al., Gliosarcoma Case Report and Review of the Literature, The Pan African Medical Journal, Vol. 35, No. 26, 2020, <https://doi.org/10.3109/02841869709001353>.