

SARCOMA MÔ MỀM THỂ HỐC Ở TRẺ EM: BÁO CÁO CA BỆNH HIẾM GẶP VÀ HỒI CỨU LẠI Y VẤN

Nguyễn Đình Lê^{1,2*}, Trần Hải Nam², Hoàng Thu Trang²

TÓM TẮT

Sarcoma mô mềm thể hốc (ASPS) là loại sarcoma hiếm gặp, có cơ chế bệnh sinh chủ yếu liên quan đến đột biến gen ASPSCR1::TFE3. Bệnh tiến triển tại chỗ chậm, nhưng rất dễ di căn xa. Phẫu thuật u nguyên phát và thuốc kháng tyrosine kinase đã được chứng minh có hiệu quả trong điều trị ASPS. Chúng tôi báo cáo một bệnh nhân 6 tuổi, chẩn đoán sarcoma mô mềm thể hốc giai đoạn IV (di căn phổi 2 bên). Bệnh nhân được phẫu thuật lấy u nguyên phát ở nách trái, nhưng sau đó thất bại với hóa trị cổ điển. Sau khi chuyển điều trị Sunitinib 5 tháng, tổn thương phổi đáp ứng một phần.

Từ khóa: Sarcoma mô mềm thể hốc; ASPS; TKI; PD-1; PD-L1.

ABSTRACT

Alveolar soft part sarcoma (ASPS) is a rare type of soft tissue sarcoma, with one-third of cases occurring in children and adolescents, and its pathogenesis primarily associated with the ASPSCR1::TFE3 gene fusion. The disease progresses slowly at the primary site but has a high potential for distant metastasis. Surgical resection of the primary tumor and tyrosine kinase inhibitors have been proven effective in the treatment of ASPS. We report a case of a 6-year-old patient diagnosed with stage IV alveolar soft part sarcoma (bilateral pulmonary metastases). The patient underwent surgical resection of the primary tumor in the left axilla, but subsequently failed conventional chemotherapy. After switching to Sunitinib for 5 months, the pulmonary lesions showed a partial response.

Keywords: Alveolar soft tissue sarcoma (ASPS); TKI; PD-1; PD-L1.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sarcoma mô mềm thể hốc (Alveolar soft part sarcoma – ASPS) là một loại u mô mềm cực kỳ hiếm, tỷ lệ gặp dưới 1% tổng số sarcoma mô mềm, với một phần ba các trường hợp xảy ra ở

lứa tuổi nhi – thiếu niên [1]. Khối u có đặc điểm là tổn thương dạng “hốc” giả trên mô học và cấu trúc mạch máu dày đặc, và đặc trưng bởi đột biến tạo nên gen dung hợp ASPSCR1-TFE3, đóng vai trò chủ đạo trong sinh bệnh học [1,2]. ASPS xuất

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện K

*Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đình Lê

Email: nguyendinhleMD@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2025

Ngày phản biện khoa học: 10/8/2025

Ngày chấp nhận đăng: 15/8/2025

hiện chủ yếu ở lứa tuổi thanh thiếu niên và người lớn trẻ tuổi, nữ mắc nhiều hơn nam [3]. Mặc dù tiến triển tại chỗ chậm, bệnh có khuynh hướng lan xa sớm, và di căn là yếu tố tiên lượng xấu quan trọng: các nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ di căn lúc chẩn đoán 18÷37% ở trẻ em và 20÷65% ở người lớn, trong đó phổi, xương và não là các vị trí di căn thường gặp nhất [1,4].

Điều trị tiêu chuẩn hiện nay vẫn là phẫu thuật cắt rộng u, đảm bảo các nguyên tắc của phẫu thuật trong sarcoma, xạ trị hỗ trợ được cân nhắc khi diện cắt không an toàn [4]. ASPS hầu như kháng hóa trị cổ điển dựa trên doxorubicin/ifosfamide, tỷ lệ đáp ứng trong loạt bệnh nhi châu Âu là dưới 10% [5]. Sự hiểu biết về cơ chế tân mạch hóa và tín hiệu TFE3 đã mở đường cho liệu pháp nhắm trúng đích (TKI: cediranib, pazopanib, sunitinib...) và ức chế miễn dịch (PD-1/PD-L1). Các TKI đơn thuần đạt ORR 20÷35%, checkpoint-inhibitor khoảng 35%, và phối hợp PD-L1 + TKI có thể nâng ORR tới 75% trong các thử nghiệm pha II gần đây [2]. Dầu vậy, ở nhóm bệnh nhi đáp ứng vẫn khiêm tốn và thời gian kiểm soát bệnh ngắn, đòi hỏi chiến lược điều trị cá thể hóa và theo dõi lâu dài. Tại Việt Nam, báo cáo về ASPS còn rất

hạn chế, đặc biệt ở trẻ em. Việc trình bày ca bệnh dưới đây nhằm nhấn mạnh thách thức chẩn đoán sớm, lựa chọn điều trị tối ưu trong bối cảnh nguồn lực còn hạn chế, đồng thời đóng góp thêm minh chứng cho xu hướng ứng dụng liệu pháp trúng đích-miễn dịch trong quản lý ASPS hiện nay.

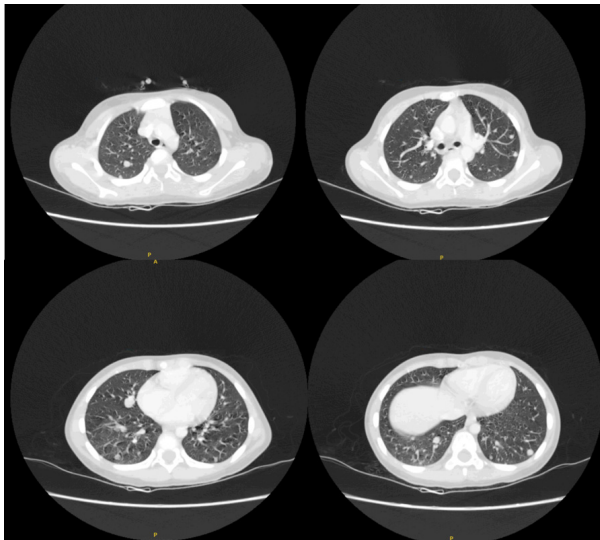
2. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Trẻ nữ 6 tuổi, tiền sử khỏe mạnh. Gia đình đưa trẻ vào viện địa phương khám (tháng 8/2024) vì trẻ có khối vùng nách trái xâm lấn phần mềm xung quanh kích thước 50×30 mm (Hình 1). Sau đó, bệnh nhân được phẫu thuật cắt khối u vùng nách trái tại bệnh viện địa phương với mục tiêu lấy toàn bộ khối u. Kết quả giải phẫu bệnh hướng tới sarcoma mô mềm. Trẻ được chuyển tới Bệnh viện K.

Chúng tôi đã thực hiện đánh giá giai đoạn bệnh song song với kiểm tra lại tiêu bản giải phẫu bệnh. Phim chụp cắt lớp vi tính ngực (tháng 9/2024) cho thấy trẻ có nhiều nốt đặc 2 phổi (khoảng 10 nốt), nốt lớn nhất kích thước 8×9 mm (Hình 2). Cắt lớp vi tính sọ não và ổ bụng cùng thời điểm chưa có tổn thương. Xạ hình xương chưa phát hiện di căn.

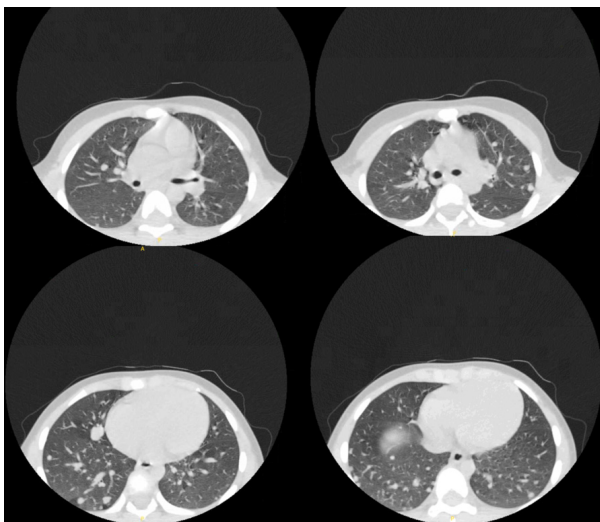


Hình 1. Hình ảnh cộng hưởng từ khối u nguyên phát của bệnh nhân



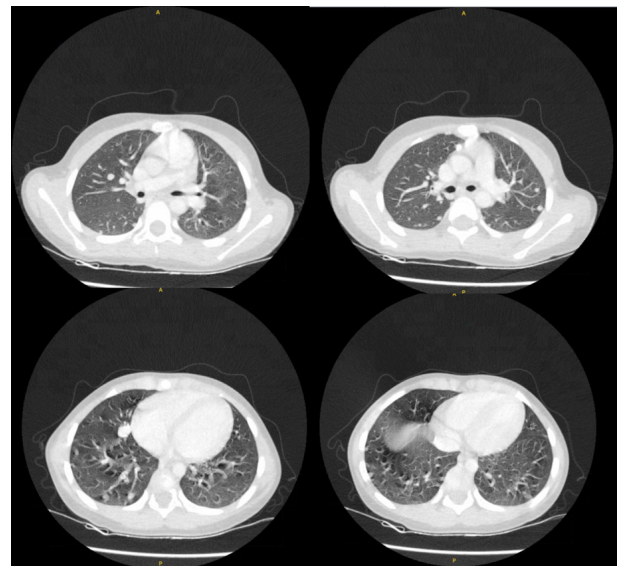
Hình 2. Hình ảnh cắt lớp vi tính ngực của bệnh nhân trước điều trị hóa chất

Kiểm tra lại tiêu bản giải phẫu bệnh, với kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch, khối u dương tính với các dấu ấn: TFE3, SMA; và âm tính với các dấu ấn: S-100, Myogenin, Myo D1, HMB45, CKAE1/AE3. Chẩn đoán xác định được đặt ra là sarcoma mô mềm thể hốc, cT1aN0M1, giai đoạn IV.



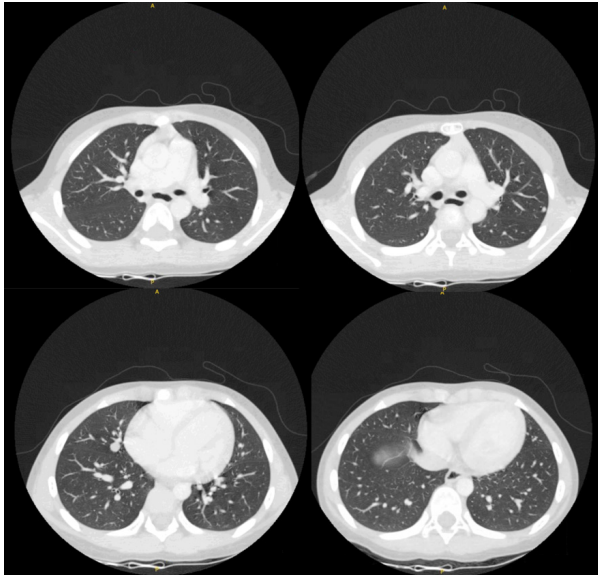
Hình 3. Hình ảnh cắt lớp vi tính ngực của bệnh nhân sau 2 chu kỳ IA

Bệnh nhân được điều trị bằng hóa chất cổ điển, với hai chu kỳ Ifosfamid và Doxorubicin (IA). Tuy nhiên bệnh tiến triển sau đó. Phim chụp cắt lớp vi tính tháng 10/2024 (Hình 3) cho thấy các tổn thương phổi tăng số lượng và tăng nhẹ kích thước (10x11 mm) so với trước hóa trị hỗ trợ. Do vậy bệnh nhân được chuyển nhánh, điều trị 4 chu kỳ IPE (Ifosfamid, Cisplatin, Epirubicin). Tổng liều hóa chất tích lũy trên bệnh nhân: Doxorubicin 150 mg/m², Epirubicin 280 mg/m², Cisplatin 360 mg/m².



Hình 4. Hình ảnh cắt lớp vi tính ngực của bệnh nhân sau 6 chu kỳ hóa chất

Kết quả đánh giá sau 4 chu kỳ IPE vào tháng 2/2025 cho thấy bệnh ổn định (Hình 4). Cụ thể, bệnh nhân có nhiều nốt đặc 2 phổi (số lượng khoảng 10 nốt, không thay đổi), phổi phải nốt lớn nhất 13 mm, phổi trái nốt lớn nhất 7 mm. Bệnh nhân được hội chẩn tiểu ban chuyên môn và chúng tôi quyết định điều trị bằng Sunitinib với liều 12.5 - 50 mg/ngày (chỉnh liều theo dung nạp thuốc của trẻ). Mặc dù kết quả đánh giá sau 2 tháng điều trị cho thấy các tổn thương ổn định, phim cắt lớp vi tính sau 5 tháng (tháng 7/2025) cho thấy một kết quả ấn tượng: Các tổn thương phổi giảm kích thước (8 mm) (Hình 5).



Hình 5. Hình ảnh cắt lớp vi tính ngực của bệnh nhân sau 5 tháng điều trị Sunitinib

3. BÀN LUẬN

Sarcoma mô mềm thể hốc là khối u trung mô cực kỳ hiếm gặp. ASPS lần đầu được Christopherson mô tả năm 1952; kể từ đó có các báo cáo ca đơn lẻ hoặc chuỗi nhỏ xuất hiện. Những năm gần đây, nhờ tiến bộ sinh học phân tử và hệ thống ghép đôi dữ liệu hiếm, các nghiên cứu hồi cứu lớn hơn đã xuất hiện: chuỗi 69 trường hợp trẻ em - thanh thiếu niên do Flores (2023) công bố; báo cáo kinh nghiệm dựa trên 45 bệnh nhân của mạng lưới NETSARC+ (Pháp),... [1,4]. Các dữ liệu trên đã trở thành những dữ liệu tham chiếu quan trọng về tiên lượng và điều trị ASPS cho nhóm tuổi này.

Khoảng một phần ba trường hợp sarcoma mô mềm thể hốc xảy ra ở lứa tuổi nhi – thiếu niên [1]. Trong loạt ca đa trung tâm Bắc Mỹ gồm 69 bệnh nhân < 30 tuổi, tuổi chẩn đoán trung vị là 17 (1,5–30) tuổi, nữ chiếm ưu thế nhẹ (64%) và vị trí nguyên phát thường gặp nhất là chi dưới, kế đến là thân mình [1]. Dù tiên triễn tại chỗ chậm, ASPS có xu hướng di căn sớm – đặc biệt đến phổi, não và xương – làm suy giảm đáng kể tiên

lượng. Nhóm bệnh nhân có di căn ban đầu, tỷ lệ sống còn 5 năm chỉ đạt khoảng 61%, thấp hơn nhiều so với 87% ở bệnh nhân tồn thương khu trú [1]. Tỷ lệ di căn lúc chẩn đoán bệnh ở trẻ em thấp hơn tỷ lệ di căn chung cho mọi lứa tuổi (27% so với 43%) [5]. Phân tích đơn trung tâm của Tan và cộng sự (2022) trên 56 trẻ dưới 12 tuổi cho thấy tỷ lệ tồn thương vùng đầu – cổ cao hơn (32%) và các u vùng lưới-hậu ít có khuynh hướng di căn, gợi ý rằng vị trí khối u ảnh hưởng đến hành vi xâm lấn ở nhóm tuổi nhỏ [2]. Di căn, giới nam, và u kích thước lớn hơn 5cm lúc chẩn đoán đã được nhấn mạnh là các yếu tố tiên lượng xấu [3].

Cơ chế bệnh sinh chủ yếu liên quan đến đột biến chuyển đoạn $t(X;17)(p11;q25)$ tạo nên đột biến gen $ASPSCR1::TFE3$, đóng vai trò kích hoạt quá trình sinh mạch và phiên mã các gen đích như MET, từ đó thúc đẩy sự tăng sinh và di căn của khối u [6]. Hình ảnh vi thể điển hình là cấu trúc “hốc” gồm các đám tế bào bào tương ưa eosin, bó tách bởi mao mạch. PAS cho thấy tinh thể que đặc hiệu. Về miễn dịch, TFE3 dương tính mạnh, hỗ trợ chẩn đoán kết hợp với chuyển đoạn $t(X;17)(p11;q25)$ tạo gen dung hợp $ASPSCR1::TFE3$. Trong một nghiên cứu 26 ca bệnh, 24/26 mẫu dương tính TFE3, khẳng định giá trị của marker này [3]. Trường hợp của chúng tôi cho kết quả hóa mô miễn dịch (+) TFE3, SMA; (–) CK, Myogenin, phù hợp chẩn đoán. Tại cấp độ di truyền phân tử, nghiên cứu của Sicinska chứng minh ASPS sử dụng Cyclin D1/CDK4 như tác nhân chính làm u giàu mạch và lý giải đáp ứng với thuốc nhắm đích như sunitinib, pazopanib,... [6].

ASPS nổi tiếng kháng các phác đồ hóa trị kinh điển. Trong loạt ca bệnh mà Flores báo cáo, 17 bệnh nhân được đánh giá đáp ứng với hóa trị cổ điển: 53% tiên triễn, 47% chỉ ổn định, không có trường hợp nào đáp ứng một phần hay hoàn toàn; thời gian tiên triễn trung vị 7 tháng [1]. Hai chu kỳ Ifosfamide–Doxorubicin ở ca của chúng tôi cũng thất bại, và 4 chu kỳ IPE cũng chỉ đạt được bệnh ổn định. Điều này tái khẳng định: Hóa chất có vai trò hạn chế trong điều trị sarcoma mô mềm thể hốc.

Trong bối cảnh đó, phẫu thuật cắt u đảm bảo R0 và khoảng cách mép cắt an toàn được coi là phương pháp nền tảng duy nhất mang tính chất “curative” cho ASPS chưa di căn. Trong một nghiên cứu hồi cứu đa tổ chức của Nhóm Ung thư Cơ xương khớp Nhật Bản (JMOG), Ogose và cộng sự đã báo cáo rằng tỷ lệ tái phát tại chỗ sau phẫu thuật đơn thuần là 0% (0/36 ca bệnh) với phẫu thuật đảm bảo biên độ rộng, 57% (4/7 bệnh nhân) với biên độ hẹp và 100% (1/1 bệnh nhân) với phẫu thuật R+ [7].

Với trường hợp bệnh di căn như ca bệnh của chúng tôi, vai trò của phẫu thuật u nguyên phát vẫn chưa được khẳng định. Nghiên cứu cơ sở dữ liệu BSTTR báo cáo 86 bệnh nhân di căn với 2 nhóm: phẫu thuật được u nguyên phát và không phẫu thuật được u nguyên phát, tỷ lệ sống sót theo bệnh (DSS) 5 năm lần lượt là 68% và 51% ($p=0,559$) [7]. Vì kết quả này không có ý nghĩa thống kê, nên cần phân tích sâu hơn với cỡ mẫu lớn hơn để làm rõ vai trò của phẫu thuật u nguyên phát ở bệnh nhân ASPS tiến triển/di căn.

Vai trò của xạ trị với ASPS vẫn chưa được đồng thuận do thiếu bằng chứng về khả năng kiểm soát tại chỗ và tỷ lệ sống được cải thiện khi dùng tia xạ. Các nghiên cứu đã có của Casanova, nghiên cứu JMOG hay phân tích cơ sở dữ liệu SEER của Wang hầu như đều chỉ ra xạ trị bổ trợ có hiệu quả hơn phẫu thuật đơn thuần ở những bệnh nhân không đạt được diện cắt và mép cắt mong muốn. Tuy nhiên, chỉ định xạ trị trong các nghiên cứu này đôi khi không rõ ràng và cỡ mẫu của các nghiên cứu này đều không lớn, do vậy cần nghiên cứu thêm với nhóm bệnh nhân lớn hơn để xem xét đánh giá vai trò xạ trị đối với các biên độ phẫu thuật khác nhau [7].

Do gen dung hợp ASPSCR1::TFE3 kích hoạt hàng loạt gen sinh mạch (VEGF-A, MET), khiến khối u đặc biệt lệ thuộc tín hiệu VEGF/MET, nhiều chất ức chế sinh mạch khác nhau đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng. Hiệu quả của pazopanib, cediranib và sunitinib đã được đánh giá triển vọng ở những bệnh nhân mắc ASPS [8-10]. Cediranib (VEGFR 1/2/3-TKI) là

thuốc có dữ liệu ngẫu nhiên mạnh nhất. Thử nghiệm pha II CASPS (32 ca sử dụng cediranib và 16 ca giả dược) ghi nhận đường kính tổn thương giảm trung bình 8,3% sau 24 tuần, trong khi nhóm chứng tăng 13,4% ($p=0,001$) và 84% bệnh nhân đạt kiểm soát bệnh bền vững [10]. Sunitinib (VEGFR/PDGFR/KIT) cho hiệu quả tương đương: trong nghiên cứu so sánh cediranib-sunitinib trên 34 người lớn, tỷ lệ đáp ứng khách quan của khối u (ORR) lần lượt là 6,7% và 7,1% đối với cediranib và sunitinib. 24 bệnh nhân có đáp ứng tốt nhất là bệnh ổn định (lần lượt là 86,7% và 78,6% đối với cediranib và sunitinib). Không có sự khác biệt đáng kể về PFS giữa hai nhóm điều trị [9]. Reichardt đã báo cáo tỷ lệ kiểm soát bệnh (đáp ứng một phần và/hoặc bệnh ổn định) của các phác đồ hóa chất cổ điển chỉ khoảng 49%, thấp hơn nhiều so với TKIs [9]. Thậm chí ở nhóm bệnh nhân di căn như ca bệnh của chúng tôi, DSS 5 năm của nhóm dùng doxorubicin kém hơn nhiều so với nhóm dùng các tác nhân nhắm mục tiêu (lần lượt là 39% và 75%) [9]. Bệnh nhân của chúng tôi được điều trị bằng Sunitinib, tuy không có đáp ứng khối u sau 2 tháng nhưng sau 5 tháng, các tổn thương phổi đã giảm kích thước. Hiện tại chưa có các nghiên cứu về điều trị TKIs ở trẻ ASPS với cỡ mẫu đủ lớn khảo sát về tỷ lệ đáp ứng khối u trên bệnh nhân trẻ em ASPS được điều trị bằng TKIs, do đó vấn đề này vẫn còn là một câu hỏi mở cần được nghiên cứu.

Trước đây, do biểu hiện PD-L1 thấp, sarcoma mô mềm thể hốc bị xem là một khối u “lạnh về mặt miễn dịch”; tuy nhiên, chính đặc điểm giàu mạch máu và ít đột biến lại tạo ra một vi môi trường thuận lợi cho đáp ứng miễn dịch khi sử dụng các thuốc ức “chết” PD-1/PD-L1... Atezolizumab đã chứng minh hiệu quả qua nghiên cứu pha II NCT03141684 trên 49 bệnh nhân từ 2 tuổi trở lên, kết quả cho ORR 36,5%, PFS 24 tháng; dữ liệu này đã giúp FDA phê duyệt atezolizumab cho ASPS di căn tháng 12/2022 [11]. Hiệu quả của pembrolizumab cũng đã được chứng minh qua các báo cáo, với ORR 57,1% và PFS 6,6 tháng [11]. Một số nghiên cứu khác đang tiến hành đánh giá sự kết hợp thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn

dịch và TKI mở ra một hướng đi mới trong tương lai cho bệnh nhân ASPS [11].

4. KẾT LUẬN

Sarcoma mô mềm thể hốc là bệnh lý hiếm gặp, với trường hợp bệnh tại chỗ, phẫu thuật đảm bảo R0 là phương pháp điều trị hàng đầu. Với bệnh tiến triển/di căn, TKI và thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch cho thấy hiệu quả trong khi hóa chất cổ điển có vai trò hạn chế trong điều trị ASPS. Bệnh có tính chất di căn xa nhanh, nên cần phát hiện, chẩn đoán và điều trị sớm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Flores RJ, Harrison DJ, Federman NC, et al. Alveolar soft part sarcoma in children and young adults: A report of 69 cases. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(5):e26953. doi:10.1002/pbc.26953
- [2]. Tan Z, Liu J, Xue R, et al. Clinical features and therapeutic outcomes of alveolar soft part sarcoma in children: A single-center, retrospective study. *Front Oncol*. 2022;12. doi:10.3389/fonc.2022.1019911
- [3]. Zhang Y, Huang Y, Qin Y, et al. Alveolar soft part sarcoma: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of 26 cases emphasizing risk factors and prognosis. *Diagn Pathol*. 2024;19(1):23. doi:10.1186/s13000-024-01450-z
- [4]. Genevois AL, Carton M, Jean-Denis M, et al. Alveolar soft part sarcomas in young patients: The French national NET-SARC+ network experience. *Eur J Surg Oncol*. 2024;50(9):108483. doi:10.1016/j.ejso.2024.108483
- [5]. Brennan B, Zanetti I, Orbach D, et al. Alveolar soft part sarcoma in children and adolescents: The European Paediatric Soft Tissue Sarcoma study group prospective trial (EpSSG NRSTS 2005). *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(4):e26942. doi:10.1002/pbc.26942
- [6]. Sicinska E, Sudhakara Rao Kola V, Kerfoot JA, et al. ASPSCR1::TFE3 Drives Alveolar Soft Part Sarcoma by Inducing Targetable Transcriptional Programs. *Cancer Res*. 2024;84(14):2247-2264. doi:10.1158/0008-5472.CAN-23-2115
- [7]. Fujiwara T, Kunisada T, Nakata E, et al. Advances in treatment of alveolar soft part sarcoma: an updated review. *Jpn J Clin Oncol*. 2023;53(11):1009-1018. doi:10.1093/jjco/hyad102
- [8]. Kim M, Kim TM, Keam B, et al. A Phase II Trial of Pazopanib in Patients with Metastatic Alveolar Soft Part Sarcoma. *The Oncologist*. 2019;24(1):20-e29. doi:10.1634/theoncologist.2018-0464
- [9]. Nguyen J, Takebe N, Kummar S, et al. Randomized Phase II Trial of Sunitinib or Cediranib in Alveolar Soft Part Sarcoma. *Clin Cancer Res*. 2023;29(7):1200-1208. doi:10.1158/1078-0432.CCR-22-2145
- [10]. Judson I, Morden JP, Kilburn L, et al. Cediranib in patients with alveolar soft-part sarcoma (CASPS): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):1023-1034. doi:10.1016/S1470-2045(19)30215-3
- [11]. Suto H. Advances in alveolar soft part sarcoma treatment in the era of immunotherapy. *ESMO Rare Cancers*. 2025;1. doi:10.1016/j.esmorc.2025.100002