

Ung thư nội tiết thần kinh nguyên phát tại gan: Báo cáo một trường hợp hiếm gặp được chẩn đoán sau phẫu thuật

Primary hepatic neuroendocrine carcinoma: A rare case report diagnosed after hepatectomy

Phan Hải Thanh

Bệnh viện Trung ương Huế

Tóm tắt

Ung thư biểu mô nội tiết thần kinh nguyên phát tại gan rất hiếm gặp và triệu chứng lâm sàng, hình ảnh không điển hình. Vì vậy, khó phân biệt với các khối u gan khác như ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô đường mật và các tổn thương gan khu trú khác. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nữ, 66 tuổi, phát hiện khối u ở gan qua siêu âm bụng khi khám tổng quát vì lý do gầy sút, ăn không ngon miệng. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt gan trung tâm lấy toàn bộ khối u. Kết quả mô bệnh học và hóa mô miễn dịch là ung thư biểu mô nội tiết thần kinh. Tầm soát toàn thân không tìm thấy tổn thương tại các cơ quan khác. Trường hợp này cho thấy chẩn đoán ung thư biểu mô thần kinh nội tiết nguyên phát tại gan là một thách thức, đòi hỏi phân biệt với các khối gan khác và loại trừ u thần kinh ở vị trí khác di căn tới gan.

Từ khóa: Ung thư, thần kinh nội tiết, gan, phẫu thuật, mô bệnh học.

Summary

Primary hepatic neuroendocrine carcinoma is an extremely rare tumor and difficult to differentiate with other hepatic tumors, such as cholangiocarcinoma, hepatocellular carcinoma and other focal hepatic lesions, based on diagnostic imaging results. A 66-year-old woman was referred for evaluation of hepatic mass discovered on incidentally abdominal ultrasound. The findings from computed tomography led to a diagnosis of hepatocellular carcinoma while magnetic resonance imaging results suggested of fibrolamellar hepatocellular carcinoma or focal nodular hyperplasia. A central hepatectomy was performed and the tumor was completely removed. Pathology diagnosed a malignant neoplasm of unknown type and immunohistochemistry confirmed a grade 2 neuroendocrine tumor. Non-hepatic original lesions were not found. This case highlights that the diagnosis of primary hepatic neuroendocrine carcinoma stills a challenge which needs to distinguish from other focal liver lesions, as well as, differentiate from a secondary metastatic neuroendocrine tumor.

Keywords: Neuroendocrine tumours, liver, surgery, histopathology.

1. Đặt vấn đề

Các khối u nội tiết thần kinh (neuroendocrine carcinomas-NECs) là

Ngày nhận bài: 30/5/2022, ngày chấp nhận đăng: 17/6/2022

Người phản hồi: Phan Hải Thanh, Email: phanhaithanhvn@yahoo.com - Bệnh viện Trung ương Huế

những khối u hiếm gặp phát sinh từ các tế bào của hệ thống nội tiết thần kinh. Chúng thường phát sinh chủ yếu ở đường hô hấp (30%) và đường tiêu hóa (50%) [1]. Xuất hiện u nội tiết thần kinh tại gan chủ yếu do sự di căn từ các khối u khác đến. Tuy nhiên, ung thư biểu mô nội tiết thần kinh nguyên phát tại gan (primary hepatic neuroendocrine carcinoma-PHNEC), được mô tả lần đầu tiên bởi Edmondson vào năm 1958 [2], là rất hiếm gặp, chỉ có dưới 200 trường hợp được báo cáo trong y văn cho đến năm 2020 [3] và chúng được coi là một thách thức đối với chẩn đoán do thực tế thiếu các đặc điểm chẩn đoán X-quang riêng biệt dẫn đến dễ nhầm với các tổn thương gan khác. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nữ 66 tuổi, phát hiện PHNEC sau phẫu thuật cắt gan tại Bệnh viện Trung ương Huế và tóm tắt y văn về bệnh lý này.

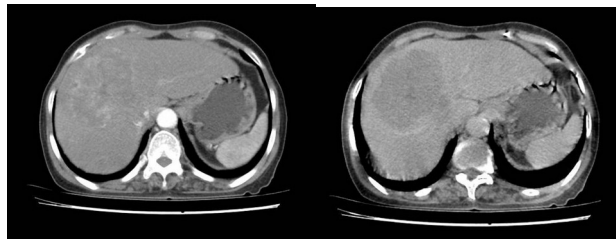
2. Trường hợp lâm sàng

Bệnh nhân nữ 66 tuổi, tiền sử không có gì đặc biệt đã đến khám bệnh tại một trung tâm y tế huyện vì sút 2 cân trong vòng một tháng kèm mệt mỏi, chán ăn. Bệnh nhân được khám bụng, khám vùng gan không sờ thấy u nhưng có đau nhẹ khi ấn, ngoài ra không có triệu chứng gì khác. Siêu âm bụng phát hiện khối u lớn ở gan nên bệnh nhân được chuyển tuyến trên Bệnh viện Trung ương Huế.

Tại Bệnh viện Trung ương Huế, bệnh nhân được thực hiện các xét nghiệm và thăm dò chẩn đoán sau:

Sinh hóa máu: AST 79,0 (bình thường < 37) U/L; ALT 41,0 (bình thường < 40) U/L; AFP 5,50 (bình thường: 0,89 - 8,78) ng/mL; CEA 3,87 (bình thường < 5) ng/mL. Xét nghiệm miễn dịch: HbsAg và HCV Ab âm tính. Siêu âm ổ bụng: Cấu trúc hồi âm đồng nhất, mặt gan phẳng, bờ gan đều, kích thước bình thường. Hạ phân thủy 4 - 8

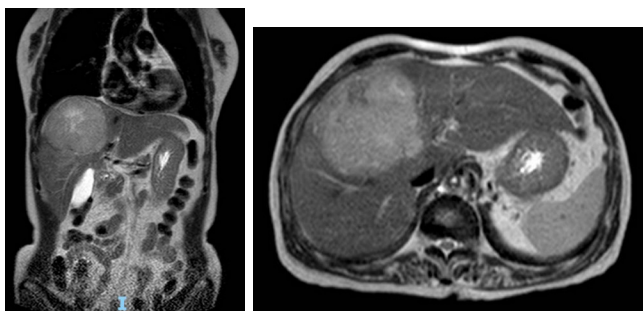
có khối giảm âm, bờ kém đều, giới hạn rõ, kích thước 85 × 60mm, có hiệu ứng khối. Hệ thống tĩnh mạch trên gan và tĩnh mạch cửa chưa phát hiện bất thường. (Kết luận: U gan chưa rõ bản chất). Chụp X-quang lồng ngực chưa thấy bất thường. Nội soi dạ dày: Viêm đỏ thân vị dạ dày, HP âm tính. Nội soi đại tràng: Bình thường. Chụp cắt lớp vi tính (Hình 1) cho thấy gan hạ phân thủy 4 - 8 có khối giảm tỷ trọng không đồng nhất, bờ không đều, giới hạn rõ, kích thước 79 × 65 × 75mm, ngấm thuốc mạnh thì động mạch, có vỏ bao, trung tâm không ngấm thuốc, thải thuốc thì tĩnh mạch và thì muộn. phần gan còn lại đồng nhất và không có dấu hiệu xơ gan. Không thấy bất thường các cơ quan khác còn lại trong ổ bụng.



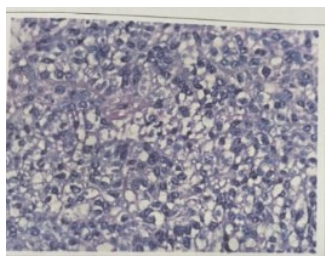
Hình 1. Chụp cắt lớp vi tính cho thấy khối giảm tỷ trọng không đồng nhất, bờ không đều, giới hạn rõ, ngấm thuốc mạnh thì động mạch, thải thuốc thì tĩnh mạch và thì muộn. Chẩn đoán theo dõi ung thư biểu mô tế bào gan.

Chụp cộng hưởng từ gan (Hình 2): Kích thước gan bình thường, bờ còn đều. Khối choán chỗ kích thước lớn ở hạ phân thủy 4 - 8, kích thước 85 × 65 × 65mm, tăng tín hiệu trên T2W, hạn chế khuếch tán, ngấm thuốc thì động mạch, tĩnh mạch và thì muộn nhưng ngấm kém hơn nhu mô gan xung quanh. Trung tâm khối u có sọc tăng tín hiệu trên T2W, không hạn chế khuếch tán, chưa thấy ngấm thuốc rõ sau 300 giây, có vỏ bao rõ. Ngoài ra còn có ổ thương tổn vệ tinh có tín hiệu tương tự. Không thấy huyết khối tĩnh mạch cửa. Kết quả cộng hưởng từ xác định tổn thương ác

tính nhưng chưa rõ loại (không nghĩ đến ung thư biểu mô tế bào gan).



Hình 2. Hình ảnh khối u trên cộng hưởng từ cho thấy một tổn thương ác tính khu trú gan phải nhưng chưa xác định được bản chất khối u.



Hình 3. Kết quả sinh thiết khối u qua da thấy những đám tế bào gan có nhân lớn, kiềm tính, xếp hỗn độn và xâm lấn mô gan. Chẩn đoán giải phẫu bệnh: Tế bào ác tính không rõ loại.

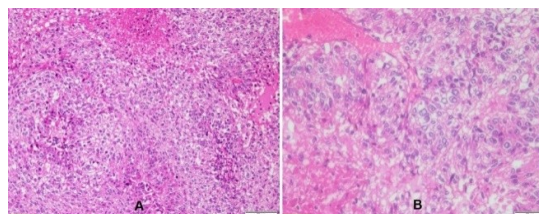
Với chẩn đoán trước mổ là u gan hạ phân thùy 4 - 8 (theo dõi ung thư biểu mô tế bào gan gan), bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật cắt gan trung tâm.

Tóm tắt phẫu thuật: Ổ phúc mạc sạch, chưa thấy di căn. Gan trơn láng, mật độ mềm, khối u gan lớn nằm ở hạ phân thùy 4 - 8. Tiến hành lấy toàn bộ khối u bằng kỹ thuật cắt gan trung tâm (cắt gan hạ phân thùy 4 - 5 - 8).



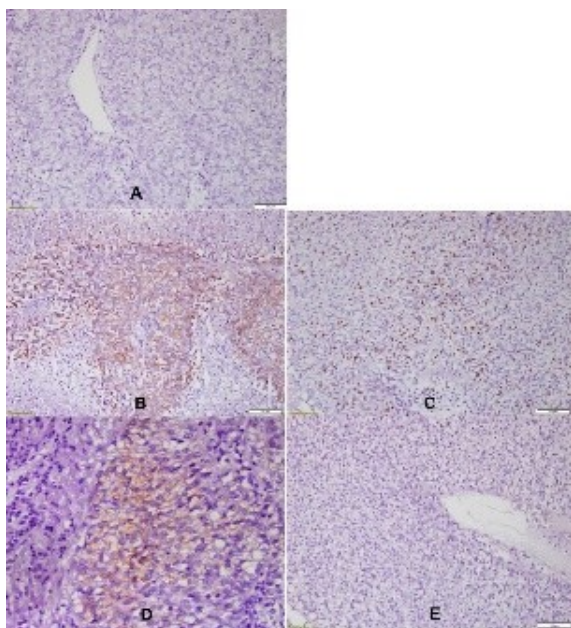
Hình 4. Cắt gan trung tâm (khối u màu trắng-xám)

Bệnh phẩm được gửi xét nghiệm giải phẫu bệnh (Hình 5).



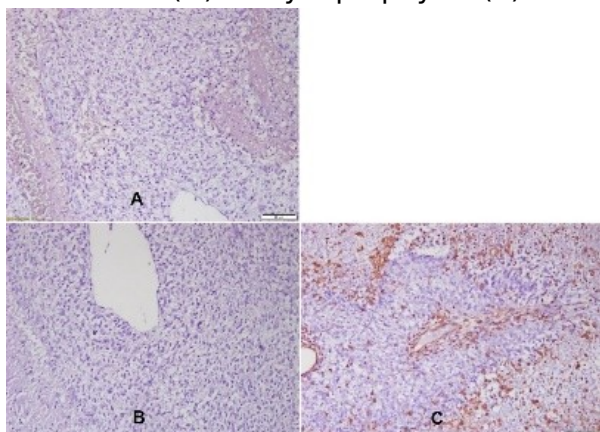
Hình 5. Kết quả mô bệnh học cho thấy tế bào ác tính. A: 100x; B: 400x: U gồm những đám tế bào biểu mô có nhân lớn, kiềm tính, nhân quái xâm lấn mô gan. Kết luận u ác tính chưa rõ loại

Kết quả hóa mô miễn dịch: Các tế bào u dương tính với các dấu ấn Chromogranin, CKAE1/3, Ki67 (dương tính 20%), CD56 (123C3) và Synaptophysin, âm tính với dấu ấn AFP, Hepart1 và Vimentin (Hình 6, Hình 7). Kết luận chẩn đoán mô bệnh học: Hình ảnh mô bệnh học và hóa mô miễn dịch phù hợp với ung thư biểu mô thần kinh nội tiết độ 2 theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2017.



Hình 6. Hoá mô miễn dịch cho kết quả dương tính

với Chromogranin (A), CKAE1/3 (B), Ki67 (C), CD56 (D) và Synaptophysin (E)



Hình 7. Hoá mô miễn dịch cho kết quả âm tính với AFP (A), Hepat1 (B) and Vimentin (C)

Sau phẫu thuật, bệnh nhân tiến triển tốt, không xảy ra biến chứng gì. Bệnh nhân ra viện và được theo dõi với tình trạng chung tốt, tăng cân trở lại như trước, sinh hoạt bình thường.

3. Bàn luận

Ung thư biểu mô nội tiết thần kinh (neuroendocrine carcinomas-NECs) có nguồn gốc từ các tế bào ngoại bì thần kinh phân bố

khắp cơ thể. NECs ở đường tiêu hóa chiếm 54,5 - 75%, nhưng hiếm gặp nguyên phát tại gan, khoảng 0,3% tất cả các trường hợp NECs [1]. Về mặt lâm sàng, PHNEC thường phát triển chậm và chỉ biểu hiện bệnh rõ ràng ở giai đoạn tiến triển [3], [6]. Trong hầu hết các trường hợp, u này được phát hiện tình cờ do chúng thường xuất hiện dưới dạng khối ở gan thâm lặng. Chỉ khoảng 6,8% bệnh nhân PHNEC có hội chứng “carcinoid” kinh điển như đỏ da, tiêu chảy và đau bụng [1]. Biểu hiện của PHNEC có thể trái ngược với NECs di căn gan-thường liên quan đến hội chứng “carcinoid” kinh điển. PHNEC thường được phát hiện dựa vào các triệu chứng liên quan với khối ảnh hưởng tới gan và các cơ quan lân cận, như chướng bụng, đau bụng mơ hồ, vàng da hoặc sờ thấy khối ở vùng hạ sườn phải, gây sút cân, tiêu chảy. Đau bụng là triệu chứng thường gặp nhất (khoảng 65% các trường hợp được báo cáo có triệu chứng này) [6], [7]. Trong nghiên cứu của Quarter và cộng sự ở 124 trường hợp PHNEC, thấy kết quả tuổi trung bình lúc chẩn đoán là 51,9 và không có sự khác biệt giữa hai giới (50,8% phụ nữ và 49,2% nam giới) [1]. Bệnh nhân của chúng tôi là nữ giới, 66 tuổi, có triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu như sút cân, ăn không ngon miệng, mệt mỏi; với một khối u duy nhất được phát hiện ở gan phải.

Chẩn đoán PHNEC là một quá trình tiếp diễn bắt đầu từ giai đoạn trước phẫu thuật đến sau phẫu thuật, bao gồm theo dõi lâu dài để loại trừ các khối u nguyên phát ngoài gan [1, 5, 8]. Về mặt chẩn đoán hình ảnh, PHNEC thường bị chẩn đoán nhầm là ung thư biểu mô tế bào gan hoặc ung thư đường mật. Các dấu hiệu hình ảnh của PHNEC rất đa dạng, với một số tổn thương biểu hiện ở dạng đặc hoặc dạng nang, ranh giới rõ hoặc không [9]. Nghiên cứu của Wang và cộng sự cho thấy tất cả các tổn thương ngấm thuốc đáng kể ở thì động

mạch do chúng có nguồn cấp máu phong phú từ động mạch gan [10]. Ung thư biểu mô tế bào gan có đặc điểm điển hình là ngấm thuốc mạnh thì động mạch và thải thuốc nhanh thì tĩnh mạch, điều này dễ gây nhầm lẫn cho chẩn đoán NECs nguyên phát. Một số nghiên cứu chỉ ra rằng có thể chẩn đoán PHNEC trước phẫu thuật bằng sinh thiết kim nhưng độ chính xác không đủ cao [11]. Hiện nay vẫn chưa rõ ràng về giá trị của sinh thiết gan, do đó đánh giá mô học và hóa mô miễn dịch sau phẫu thuật là phương pháp thiết yếu để chẩn đoán xác định. Trong trường hợp bệnh nhân của chúng tôi, sinh thiết đã được thực hiện và cho kết quả ung thư biểu mô tế bào gan. Mặc dù vậy, sinh thiết cũng đóng góp cho chỉ định phẫu thuật. Các đặc điểm chẩn đoán hình ảnh giữa NECs nguyên phát và di căn tương đối giống nhau [12]. Hơn nữa, các đặc điểm mô bệnh học của PHNEC rất khó phân biệt với các u di căn gan. Do đó, cần kiểm tra kỹ lưỡng để loại trừ NECs ngoài gan. Các phương pháp này bao gồm chụp cắt lớp vi tính, cộng hưởng từ, xạ hình somatostatin, chụp cắt lớp phát xạ positron, nội soi dạ dày, đại tràng, phế quản và phẫu thuật thăm dò để tránh bỏ sót khối u nhỏ ngoài gan nguyên phát [13]. Đôi khi, cần theo dõi lâu dài sau phẫu thuật để chẩn đoán xác định PHNEC.

Về mặt đại thể, PHNEC là khối có ranh giới rõ, màu vàng xám, thường có vùng nang hóa hoặc nhiều vùng chảy máu, kích thước từ 3,2 đến 18 cm (trung bình: $8,6 \pm 5,7$ cm) [14]. Hình ảnh vi thể trên H.E (Hematoxylin-Eosin) thấy mô u tạo cấu trúc ổ, dạng bè hoặc hỗn hợp, nhưng chúng không đặc hiệu cho NECs. NSE, chromogranin A và Synaptophysin là các dấu hiệu hóa mô miễn dịch có độ nhạy cao để chẩn đoán NECs. Trường hợp của chúng tôi, mô u dương tính với Chromogranin,

CKAE1/3, Ki67 (dương tính 20%), CD56 và Synaptophysin.

Chưa có hướng dẫn điều trị cho PHNEC, nhưng phẫu thuật cắt bỏ khối u (như phẫu thuật hình chêm hoặc phẫu thuật cắt thùy gan) là lựa chọn điều trị ưu tiên [15]. PHNEC có thể phẫu thuật cắt bỏ khoảng 70% và tỷ lệ sống 5 năm sau phẫu thuật cắt gan là 78% [1]. Nghiên cứu gần đây cho thấy mức độ của bệnh và phương pháp phẫu thuật không ảnh hưởng đến tỷ lệ sống [14]. Những bệnh nhân bệnh ở giai đoạn tiến triển, có nhiều phương thức điều trị chăm sóc giảm nhẹ khác nhau như dùng 5-FU toàn thân, nút động mạch gan, liệu pháp octreotide. Tuy nhiên, dữ liệu về các phương thức này còn hạn chế. Hiện nay, ghép gan được đề xuất là một lựa chọn điều trị ở những bệnh nhân tổn thương đa ổ hoặc suy giảm chức năng gan [16].

4. Kết luận

Chẩn đoán ung thư biểu mô nội tiết thần kinh nguyên phát tại gan vẫn là một thách thức vì bệnh rất hiếm. Chúng khó phân biệt với các khối u gan khác như ung thư biểu mô tế bào gan và ung thư đường mật... nếu chỉ dựa vào triệu chứng lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh. Chẩn đoán xác định ung thư biểu mô nội tiết thần kinh nguyên phát tại gan cần phối hợp lâm sàng, xét nghiệm, thăm dò hình ảnh, giải phẫu bệnh và có thể được xác định sau khi phẫu thuật trong các trường hợp khó.

Tài liệu tham khảo

1. Quartey B (2011) *Primary Hepatic Neuroendocrine Tumor: What do we know now?* World J Oncol 2: 209-216.
2. Edmonson H (1958) *Tumor of the liver and intrahepatic bile duct.* Atlas Tumor. Pathol 7: 105-109.
3. Costa AC, Santa-Cruz F, Guimaraes H, Paz AR, Costa EAC, Figueiredo JL et al

- (2020) *Primary hepatic neuroendocrine tumor: A case report and literature review*. *Int J Surg Case Rep* 72: 1-4.
4. Camargo ES, Viveiros Mde M, Correa Neto IJ, Robles L, Rezende MB (2014) *Primary hepatic carcinoid tumor: Case report and literature review*. *Einstein (Sao Paulo)* 12: 505-508.
 5. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA (2017) *Nothing But NET: A Review of neuroendocrine tumors and carcinomas*. *Neoplasia*. 19: 991-1002.
 6. Park CH, Chung JW, Jang SJ, Chung MJ, Bang S, Park SW et al (2012) *Clinical features and outcomes of primary hepatic neuroendocrine carcinomas*. *J Gastroenterol Hepatol* 27: 1306-1311.
 7. Song JE, Kim BS, Lee CH (2001) *Primary hepatic neuroendocrine tumor: A case report and literature review*. *World J Clin Cases* 4: 243-247.
 8. DeLellis RA (2001) *The neuroendocrine system and its tumors: An overview*. *Am J Clin Pathol* 115: 5-16.
 9. Kellock T, Tuong B, Harris AC, Yoshida E (2014) *Diagnostic imaging of primary hepatic neuroendocrine tumors: A case and discussion of the literature*. *Case Rep Radiol* : 156491.
 10. Wang LX, Liu K, Lin GW, Jiang T (2015) *Primary hepatic neuroendocrine tumors: Comparing CT and MRI features with pathology*. *Cancer Imaging* 15: 13.
 11. Skagias L, Vasou O, Ntinis A, Kondi-Pafiti A, Koureas A, Politi E. *Primary hepatic neuroendocrine tumor with exophytic growth: report of a case with diagnosis by fine needle aspiration biopsy*. *Acta Cytol*. 2010. 54: 202-204.
 12. Baek SH, Yoon JH, Kim KW (2013) *Primary hepatic neuroendocrine tumor: Gadoteric acid (Gd-EOB-DTPA)-enhanced magnetic resonance imaging*. *Acta Radiol Short Rep* 2: 2047981613482897.
 13. Oliva MR, Saini S (2004) *Liver cancer imaging: Role of CT, MRI, US and PET*. *Cancer Imaging* 4 Spec No A: 42-46.
 14. Shetty PK, Baliga SV, Balaiah K, Gnana PS (2010) *Primary hepatic neuroendocrine tumor: An unusual cystic presentation*. *Indian J Pathol Microbiol* 53: 760-762.
 15. Yalav O, Ulku A, Akcam TA, Demiryurek H, Doran F (2012) *Primary hepatic neuroendocrine tumor: Five cases with different preoperative diagnoses*. *Turk J Gastroenterol* 23: 272-278.
 16. Fenwick SW, Wyatt JL, Toogood GJ, Lodge JP (2004) *Hepatic resection and transplantation for primary carcinoid tumors of the liver*. *Ann Surg* 239: 210-219.