

KẾT QUẢ SỚM CỦA PHẪU THUẬT ĐIỀU TRỊ U THẦN KINH NỘI TIẾT GAN MẬT TỤY

Đoàn Tiến Mỹ¹, Phạm Hữu Thiện Chí¹, Phan Minh Trí², Lê Công Khánh¹,
Lê Công Trí¹, Nguyễn Nguyên Khôi¹, Võ Trường Quốc²

TÓM TẮT

Mở đầu: U thần kinh nội tiết chiếm khoảng 0,5% tổng số U tân sinh toàn cơ thể. U thần kinh nội tiết gan mật tụy chiếm 1-5% tổng số u thần kinh nội tiết. Phẫu thuật trong u thần kinh nội tiết giúp làm giảm triệu chứng đối với các u chức năng. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm mục đích tìm hiểu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, tỉ lệ tai biến, biến chứng và kết quả sau phẫu thuật của các u thần kinh nội tiết gan mật tụy.

Mục tiêu nghiên cứu: (1). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của u thần kinh nội tiết gan mật tụy, (2). Kết quả sớm của phẫu thuật điều trị u thần kinh nội tiết gan mật tụy.

Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu, mô tả loạt ca. Tất cả bệnh nhân có giải phẫu bệnh sau phẫu thuật là u thần kinh nội tiết tại khoa Gan Mật Tụy Bệnh viện Chợ Rẫy từ 01 tháng 01 năm 2015 đến 31 tháng 12 năm 2018.

Kết quả: Có 25 trường hợp u thần kinh nội tiết gan mật tụy được phẫu thuật trong thời gian nghiên cứu. Tỉ lệ nam/nữ là 1,2/1, độ tuổi trung bình là 41,5 tuổi. Trong đó, u thần kinh nội tiết tụy chiếm đa số với 14 trường hợp (56%), u thần kinh nội tiết túi mật 2 trường hợp (8%), đường mật ngoài gan 2 trường hợp (8%), bóng Vater 1 trường hợp (4%), u gan chiếm tỉ lệ thấp nhất với 6 trường hợp (24%). Triệu chứng thường gặp đau hạ sườn phải 60%, vàng da 40%, hạ đường huyết 8%. Phẫu thuật cắt khối tá tụy có 11 trường hợp, phẫu thuật bóc u tụy tại chỗ 2 trường hợp, cắt tụy đoạn xa 4 trường hợp, cắt túi mật kèm cắt gan HPT IV,V cho 2 trường hợp. Tỉ lệ biến chứng chung là 16%, với hai biến chứng thường gặp là nhiễm trùng vết mổ và rò tụy. Thời gian nằm viện trung bình là 7,87 ngày.

Kết luận: U thần kinh nội tiết gan mật tụy hiếm gặp. Phẫu thuật điều trị u thần kinh nội tiết cho kết quả an toàn và tỉ lệ tai biến, biến chứng thấp. Các triệu chứng nội tiết trở về bình thường sau phẫu thuật cắt u.

Từ khóa: U thần kinh nội tiết, phẫu thuật gan mật tụy.

ABSTRACT

SHORT TERM RESULT OF SURGERY FOR HEPATOBILIARY - PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMOR

Doan Tien My¹, Pham Huu Thien Chi¹, Phan Minh Tri², Le Cong Khanh¹,
Le Cong Tri¹, Nguyen Nguyen Khoi¹, Vo Truong Quoc²

Introduction: Neuroendocrine tumor is about 0.5% neoplasm tumor. Hepatobiliary and pancreatic neuroendocrine tumor is about 1-5% in the whole neuroendocrine tumor. Surgery helps reduce the symptom for functional tumor. We conducted this study to determine the short-term result after surgery for neuroendocrine tumor of hepatobiliary and pancreatic ones.

1. Bệnh viện Chợ Rẫy

2. Bệnh viện Chợ Rẫy,

Đại học Y Dược Tp Hồ Chí Minh

- Ngày nhận bài (Received): 25/4/2019; Ngày phản biện (Revised): 3/6/2019;

- Ngày đăng bài (Accepted): 17/6/2019

- Người phản hồi (Corresponding author): Phan Minh Trí

- Email:phanminhtri2000@ump.edu.vn; SĐT: 091 415 77 33

Objectives: (1). Clinical, subclinical of treatment for hepatobiliary and pancreatic neuroendocrine tumor. (2). Investigation the early results of surgery for hepatobiliary and pancreatic neuroendocrine tumor.

Method: Retrospective, cross-sectional description. All patients were operated for hepatobiliary and pancreatic neuroendocrine tumor at Cho Ray hospital from 01 January 2015 to 31 December 2018.

Result: There were 25 cases of surgery for hepatobiliary and pancreatic neuroendocrine tumor. The male / female ratio was 1.2 / 1, the mean age of patients was 41.5 years. Right subcostal pain was the most common symptom (60%), jaundice (40%), Whipple syndrome 8%.Pancreatoduodenectomy for 11 cases, distal pancreatectomy in 4 cases, nucleation in 2 cases, cholecystectomy and hepatectomy in 2 cases. The overall complication rate was 16%, with two common complications - wound infection and pancreatic leakage. The mean hospital stay was 7.87 days.

Conclusion: Hepatobiliary and pancreatic neuroendocrine tumor is rare. Surgery for hepatobiliary and pancreatic neuroendocrine tumor brings back safety and low morbidities. Surgery helps reduce the symptome for functional tumor.

Keywords: Neuroendocrine tumor, hepatobiliary and pancreatic surgery.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U thần kinh nội tiết (neuroendocrine tumors - NETs) chiếm khoảng 0,5% các khối u tân sinh mới được chẩn đoán[1]. Vị trí u thường gặp nhất là ở ống tiêu hoá (62 – 67%) và phổi (22 – 27%), 12 – 22% các bệnh nhân có di căn xa. Ung thư thần kinh nội tiết được định nghĩa là các u có biệt hóa kém tỉ lệ tăng sinh cao (Ki-67 >20% và/hoặc >20 phân bào trên quang trường x10) [1].

Các khối u thần kinh nội tiết đường tiêu hoá - tụy (GEP - NETs) còn gọi là u carcinoid và u tế bào đảo, có nguồn gốc từ các tế bào thần kinh nội tiết nằm rải rác dọc theo ống tiêu hoá, có biểu hiện lâm sàng không rõ ràng. U thần kinh nội tiết gan mật tụy chiếm khoảng 1-5% trong tổng số U thần kinh nội tiết.

Phẫu thuật là phương pháp điều trị duy nhất có thể điều trị triệt để đối với khối u còn khu trú tại chỗ. U có kích thước nhỏ hơn 2 cm thường được lựa chọn phương pháp bóc u tại chỗ, trong khi u kích thước lớn hơn 2cm phải phẫu thuật cắt rộng rãi u kèm cắt cơ quan xâm lấn. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu **“Kết quả sớm của phẫu thuật điều trị u thần kinh nội tiết gan mật tụy”** nhằm mục đích tìm hiểu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, tỉ lệ tái phát, biến chứng và kết quả sau phẫu thuật của các u thần kinh nội tiết gan mật tụy.

Mục tiêu nghiên cứu

(1). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của u thần kinh nội tiết gan mật tụy.

(2). Kết quả sớm của phẫu thuật điều trị u thần kinh nội tiết gan mật tụy.

II. ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân có giải phẫu bệnh sau phẫu thuật là u thần kinh nội tiết tại khoa Gan Mật Tụy Bệnh viện Chợ Rẫy từ 01 tháng 01 năm 2015 đến 31 tháng 12 năm 2018.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu, báo cáo loạt ca.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian một năm từ 01 tháng 01 năm 2015 đến 31 tháng 12 năm 2018, tại khoa Gan Mật Tụy Bệnh viện Chợ Rẫy, chúng tôi đã thu thập được 25 trường hợp u thần kinh nội tiết thỏa tiêu chuẩn nghiên cứu.

Bệnh nhân có tuổi trung vị là 54, tuổi trung bình là $41,5 \pm 15,8$ tuổi; trong đó trường hợp lớn tuổi nhất là 79 tuổi, trẻ nhất là 23, và độ tuổi thường gặp nhất là 40 – 60 tuổi. Tỉ lệ nam/nữ là 1.2/1.0. Nghiên cứu ghi nhận 6 TH (24%) có các bệnh lý kèm theo, trong đó hai bệnh thường gặp nhất là tăng

Bệnh viện Trung ương Huế

huyết áp có 4TH (18,2%), tam chứng Whipple với 2 TH (8%).

Hầu hết BN trong nghiên cứu có thời gian từ khi nhập viện đến khi được phẫu thuật dưới 5 ngày. Có 3 BN được mổ phẫu thuật sau ngày 10 do bệnh nội khoa kèm theo cần phải điều trị ổn định trước mổ. Thời gian từ lúc nhập viện đến lúc mổ trung bình là $5,4 \text{ ngày} \pm 0,5 \text{ ngày}$, sớm nhất là 2 ngày và muộn nhất là 10 ngày.

Trong số các BN trong nghiên cứu, có 6 TH (24%) có tiền căn phẫu thuật vùng bụng trước đó, 100% là phẫu thuật vùng bụng dưới.

Bảng 1: Triệu chứng thực thể thường gặp

Triệu chứng	N =25
Tam chứng Whipple	2 (8%)
Đau hạ sườn phải	15 (60%)
Sờ thấy túi mật căng to	8(32%)
Vàng da	10(40%)
Không ghi nhận bất thường	4(16%)

Bảng 2: Phân bố vị trí u thần kinh nội tiết

Vị trí u	n	%
Túi mật	2	8
Bóng Vater	1	4
Tụy	10	4
Đường mật	2	8
Gan	6	24

Biến chứng

Các biến chứng sau mổ được trình bày ở Bảng 4:

Bảng 4: Biến chứng sau mổ

Biến chứng sau mổ	n (%)	Xử trí	Kết quả
Nhiễm trùng vết mổ	1 (4%)	Nội khoa	Thành công
Rò tụy	2 (8%)	Nội khoa	Thành công
Viêm phổi	1 (4%)	Nội khoa	Thành công

Thời gian hậu phẫu

Thời gian hậu phẫu trung bình trong nghiên cứu là $7,87 \pm 1,9$ ngày, ngắn nhất là 5 ngày và dài nhất là 19 ngày.

ĐẶC ĐIỂM PHẪU THUẬT

Phương pháp phẫu thuật:

Cắt khối tá tụy: 11 trường hợp, trong đó có 8 trường hợp do u thần kinh nội tiết ở đầu tụy, 1 trường hợp u bóng Vater, 2 trường hợp u đoạn cuối ống mật chủ

Bóc u thần kinh nội tiết ở tụy (nucleation): 2 trường hợp insulinoma ở tụy.

Cắt tụy đoạn xa: 4 trường hợp cho u thần kinh nội tiết vùng thân và đuôi tụy

Cắt túi mật, cắt gan HPT IV,V: 2 trường hợp cho u carcinoma thần kinh nội tiết ở túi mật

Thời gian phẫu thuật

Thời gian phẫu thuật trung vị là 210 phút, trung bình là 219 ± 7 phút, lâu nhất là 300 phút, và nhanh nhất là 90 phút.

Lượng máu mất trung bình trong mổ là 130 ml, trong đó trường hợp mất máu nhiều nhất là 300ml.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 23 TH được đặt dẫn lưu sau mổ (92%)

KẾT QUẢ SỚM SAU MỔ

Giải phẫu bệnh sau mổ

Bảng 3: Giải phẫu bệnh sau mổ

Giải phẫu bệnh	n	%
Insulinoma	2	
Carcinoma TKNT	22	
Hỗn hợp u TKNT và carcinoma tuyến	1	

IV. BÀN LUẬN

Tuổi trung vị trong nghiên cứu của chúng tôi là 54, tuổi trung bình là 41,5, trong đó trường hợp lớn tuổi nhất là 79 tuổi, trẻ nhất là 23, và độ tuổi thường

gặp nhất là 40 – 60 tuổi. Tỉ lệ nam/nữ là 1.2/1.0. Qua đó cho thấy đa số u thần kinh nội tiết gan mật tụy gặp ở độ tuổi trung niên, kết quả nghiên cứu cũng tương đồng với một số nghiên cứu của các tác giả khác [2].

Các marker như chromogranin A, polypeptide tụy, neuron-specific enolase huyết thanh và thành phần hormone glycoprotein được sử dụng để tầm soát cho những bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng của sự quá tiết hormone. Trong đó marker quan trọng nhất là chromogranin A, hiện diện trong 80-90% bệnh nhân GEP-NETs, đo chromogranin A còn dùng để phân giai đoạn, tiên lượng và theo dõi vì nồng độ trong huyết thanh tương ứng với khối u. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có 2 bệnh nhân insulinoma có làm các xét nghiệm chromogranin A, polypeptide tụy.

Chẩn đoán vị trí và sự xâm lấn khối u quyết định kế hoạch điều trị, các phương tiện hình ảnh thường dùng là siêu âm bụng, CT, MRI, chụp mạch máu chọn lọc, chụp xạ hình receptor somatostatin với CT phát photon đơn (octreoscan), xạ hình xương, siêu âm qua nội soi và các phương pháp khảo sát trong mổ khác. Tất cả các bệnh nhân của chúng tôi đều được chụp CT scan trước mổ. 2 trường hợp chụp MRI do u đoạn cuối ống mật chủ.

U thần kinh nội tiết của tụy hiếm. Có thể là u chức năng hoặc không chức năng, bao gồm insulinoma, gastrinomas, carcinoids và glucagonomas. Tỉ lệ di căn gan chiếm 80% tổng số u thần kinh nội tiết tụy. Tỉ lệ sống còn sau 5 năm chỉ là 30% nếu không phẫu thuật so với 60-80% nếu được cắt bỏ u. Theo tác giả Kai Pun Wang năm 2018 [2], u chức năng, có triệu chứng, kích thước ≥ 2 cm nên được phẫu thuật cắt u. Tác giả Kazanjian năm 2006 [3], nghiên cứu 70 bệnh nhân u thần kinh nội tiết tụy, 20/70 bệnh nhân là u chức năng, bao gồm insulinoma (16 trường hợp), glucagonoma (2 trường hợp), gastrinoma (2 trường hợp). Có 50 trường hợp u không chức năng, trong đó 27 trường hợp carcinoma. 27 bệnh nhân được phẫu thuật cắt khối tá tụy, 32 bệnh nhân cắt tụy đoạn xa và 11 bệnh nhân bóc u tại chỗ (enucleation).

Bệnh nhân được bóc u tại chỗ có tuổi trung bình là 39 tuổi (so với 51 tuổi ở nhóm không bóc u tại chỗ, $p=0,009$) và kích thước u nhỏ khoảng 2cm (so với 5cm ở nhóm không bóc u, $p=0,001$). Biểu chứng có 13 bệnh nhân (chiếm 48,1%) sau cắt khối tá tụy, sau cắt tụy xa (4 trường hợp, chiếm 12,5%), không ghi nhận biến chứng sau bóc u tại chỗ. Không ghi nhận trường hợp tử vong. Thời gian theo dõi trung bình 50 tháng. Tỉ lệ sống còn sau 5 năm đạt 77% đối với u carcinoma, và tất cả các bệnh nhân u chức năng đều sống. Tình trạng di căn hạch, gan, phổi không ảnh hưởng tới thời gian sống còn sau mổ. U insulinoma nhỏ ở tụy cũng có tiên lượng rất tốt (90% là lành tính) và có thể phẫu thuật khoét u là đủ. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 14 trường hợp u thần kinh nội tiết nằm ở tụy. Trong đó có 2 trường hợp bóc u tụy tại chỗ do insulinoma, 4 trường hợp cắt tụy xa, và 8 trường hợp cắt khối tá tụy.

Carcinoma thần kinh nội tiết (neuroendocrine carcinoma – NEC) ở túi mật rất hiếm. Tác giả Liu W năm 2019 [5], trong một nghiên cứu 8 trường hợp NEC ở túi mật: đa số bệnh nhân nhập viện với triệu chứng đau hạ sườn phải. Có hai trường hợp được phẫu thuật triệt để cắt túi mật kèm cắt gan hạ phân thùy IV, V. Một trường hợp hóa trị sau phẫu thuật triệt để và không tái phát sau 25 tháng theo dõi. Trường hợp còn lại không hóa trị và tái phát u sau 12 tháng theo dõi. Tác giả khuyến cáo carcinoma thần kinh nội tiết ở túi mật giai đoạn T1N0M0, chỉ cần cắt túi mật là đủ. U các giai đoạn còn lại nên được điều trị kết hợp đa mô thức. Tác giả You YH tổng kết 31 trường hợp NEC túi mật trong 20 năm (1994-2014) ghi nhận: 18 trường hợp không thể phẫu thuật do u di căn gan, 4 trường hợp điều trị phẫu thuật cắt giảm u, 9 trường hợp phẫu thuật triệt để. Xét nghiệm CA19-9 trung bình trước mổ là $74,8 \pm 156,1$ U/mL. Có 7/9 bệnh nhân có giải phẫu bệnh sau mổ là ung thư tế bào biệt hóa kém. Thời gian sống trung bình là 10 tháng (7.0-12.0 tháng). Tỉ lệ tái phát u là 88,9%. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 2 trường hợp u thần kinh nội tiết ở túi mật được chẩn đoán. Cả 2 trường hợp có chẩn đoán u

nghe u ác tính trước mổ, được phẫu thuật cắt túi mật kèm cắt gan HPT IV, V trong mổ.

U thần kinh nội tiết ống mật chủ: theo tác giả Liang Zang (2018) [4], tỉ lệ carcinoma thần kinh nội tiết ống mật chủ chỉ chiếm 0,32% tổng số ung thư đường mật ngoài gan. Tác giả nghiên cứu 22 trường hợp trong độ tuổi trung bình 68 tuổi (32-82 tuổi). Tỉ lệ Nam: Nữ là 15/7. Nhiễm *Clonorchis sinensis* trong 2 trường hợp. Đường kính u trung bình 3,1 cm (0,3-6cm). Triệu chứng chủ yếu là vàng da (18/22 trường hợp), đau bụng (6/22), buồn nôn (5/22), sốt (2/22). Điều trị phẫu thuật NEC đường mật ngoài gan chủ yếu dựa vào vị trí u. Nếu u đoạn đầu ống mật chủ, phẫu thuật cắt đường mật kèm cắt thùy gan, nối mật-ruột kiểu Roux-en-Y được lựa chọn. U đoạn cuối ống mật chủ được phẫu thuật cắt khối tá tụy là chủ yếu. Nghiên cứu của chúng tôi có 2 trường hợp u TKNT ở đường mật ngoài gan được chẩn đoán. Cả 2 đều ở vị trí u đoạn cuối ống mật chủ, được phẫu thuật cắt khối tá tụy.

U thần kinh nội tiết bóng Vater chiếm khoảng 0,3% tổng số u thần kinh nội tiết đường tiêu hóa, theo tác giả Milanetto AC [6]. Điều trị chủ yếu là khoét u Vater hoặc cắt khối tá tụy. Qua nghiên cứu 18 trường hợp u thần kinh nội tiết bóng Vater, tác giả ghi nhận tỉ lệ Nam/Nữ là 1:1, tuổi trung bình là 62 tuổi. Triệu chứng cơ năng chính là vàng da (chiếm 22%). Có 7 trường hợp (39%) được phẫu

thuật khoét u Vater (kích thước trung bình u 1,5cm) và 11 trường hợp (61%) được phẫu thuật cắt khối tá tụy (kích thước trung bình u 2,4cm). Thời gian phẫu thuật khoét u Vater trung bình là 221 phút, lượng máu mất trung bình là 75ml. Thời gian phẫu thuật cắt khối tá tụy trung bình là 506 phút và lượng máu mất trung bình 425 ml. Thời gian nằm viện trung bình là 10 ngày. Tỉ lệ biến chứng 33%, trong đó có 1 trường hợp rò tụy và 1 trường hợp chảy máu ổ bụng. Giải phẫu bệnh sau mổ là u thần kinh nội tiết G2-G3. Có 3 trường hợp ác tính (17%) NEC-G3. Các trường hợp trên được hóa trị sau mổ, với tỉ lệ tái phát u là 31% sau 42 tháng phẫu thuật cắt khối tá tụy R0. Tỉ lệ sống còn sau 5 năm là 66%. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 1 trường hợp u bóng Vater có kết quả giải phẫu bệnh sau mổ là u TKNT, bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt khối tá tụy trong mổ. Do cỡ mẫu của chúng tôi ít, nên chưa có điều kiện để đánh giá kết quả lâu dài sau phẫu thuật cũng như các phương pháp hóa, xạ trị hỗ trợ sau mổ khác.

V. KẾT LUẬN

U thần kinh nội tiết gan mật tụy hiếm gặp, bệnh nhân đến khám chủ yếu khi có triệu chứng hạ đường huyết hoặc đau hạ sườn phải. Phẫu thuật điều trị u thần kinh nội tiết cho kết quả an toàn và tỉ lệ tái biến, biến chứng thấp. Các triệu chứng nội tiết về bình thường sau phẫu thuật cắt u.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chung DC, Modlin IM, Oberg K, et al. (2008), "Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours", *Lancet Oncol*, 9:61-72.
2. Kai Pun Wong (2018), "Role of surgery in pancreatic neuroendocrine tumor", *Gland Surg*, 7(1): 36-41.
3. Kazanjian KK (2006), "Resection of pancreatic neuroendocrine tumors: results of 70 cases". *Arch Surg*, 141(8):765-9; discussion 769-70.
4. Liang Zhang (2018), "Neuroendocrine carcinoma in the extrahepatic biliary tract: A case report and literature review", *Medicine (Baltimore)*, 97(29): e11487.
5. Liu W. (2019), "Neuroendocrine carcinoma of gallbladder: a case series and literature review", *Gland Surg*, 24(1):8.
6. Milanetto AC (2018), "Ampullary neuroendocrine neoplasms: surgical experience of a rare and challenging entity", *Langenbecks Arch Surg*, 403(5):581-589.
7. You YH (2019), "Can surgical treatment be justified for neuroendocrine carcinoma of the gallbladder?" *Medicine (Baltimore)*, 98(11).