

U ĐẶC GIẢ NHÚ TUYẾN TUY: NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

Phạm Minh Đức¹, Nguyễn Minh Thảo^{2,3} ✉

¹Bộ môn Ngoại, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

²Bộ môn Giải phẫu - Phẫu thuật thực hành, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

³Khoa Ngoại tiêu hóa, Bệnh viện Đại học Y - Dược Huế

TÓM TẮT

U đặc giả nhú là một bệnh lý hiếm gặp ở tụy, có tỷ lệ khoảng 1 - 3% trong tổng số các khối u tụy ngoại tiết. Hầu hết bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng với đau bụng, thường xảy ra đối với bệnh nhân nữ châu Á trẻ tuổi từ 20 - 40 tuổi, với tỷ lệ nữ: nam là 10 : 1. Điều trị phẫu thuật cắt bỏ khối u là phương pháp được lựa chọn vì nguy cơ ác tính của bệnh lý này. Bệnh nhân UDGN có tiên lượng tốt với tỷ lệ điều trị khỏi bệnh hơn 90% khi có thể cắt bỏ hoàn toàn khối u. Trong bài viết này, chúng tôi xin giới thiệu trường hợp của một bé gái 14 tuổi bị UDGN của tuyến tụy, và tổng quan tài liệu nêu bật các đặc điểm lâm sàng, chẩn đoán, thái độ xử trí đối với bệnh lý này.

Từ khóa: U đặc giả nhú, tụy, nang giả tụy, trường hợp lâm sàng.

ABSTRACT

SOLID PSEUDOPAPILLARY NEOPLASMS: A CASE REPORT

Phạm Minh Đức¹, Nguyễn Minh Thảo^{2,3} ✉

Solid Pseudopapillary Neoplasms (SPNs) are rare cystic tumors of the pancreas. This disease accounts for approximately 1 - 3% of all exocrine pancreatic tumors. Most patients have nonspecific symptoms, including abdominal pain and discomfort, and usually occur in young Asian women, with a female: male ratio of 10 : 1. Complete tumor resection is the standard treatment even if the presence of local invasion or metastasis. Patients with SPNs have a favorable prognosis with satisfactory results exceeding 90% when complete resection is possible. This article reports a case of SPNs in a 14 - year - old girl and reviews the literature on clinical features, diagnosis, and management of this disease.

Keywords: Solid pseudopapillary neoplasms, pancrea, pseudocyst, case report.

Ngày nhận bài:

30/5/2021

Ngày chỉnh sửa:

10/7/2022

Chấp thuận đăng:

16/7/2022

Tác giả liên hệ: Nguyễn

Minh Thảo

Email:

drnguyenminhthao@gmail.com

;nmthao@huemed-

univ.edu.vn

SĐT: 0989770555

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U đặc giả nhú (UDGN) là một bệnh lý hiếm gặp ở tụy, với tỷ lệ khoảng 1 - 2% các trường hợp u tụy tại Mỹ [1]. Virginia Frantz đã mô tả trường hợp đầu tiên như một u tụy nang nhú (papillary cystic tumour) vào năm 1959 [2]. Đây là một bệnh lý u tụy ngoại tiết hiếm gặp, thường có triệu chứng lâm sàng với đau bụng. Các khối u thường có vỏ nang không hoàn chỉnh và mở rộng vào chủ mô tụy [3]. Bệnh

thường xảy ra đối với bệnh nhân nữ châu Á trẻ tuổi từ 20 - 40 tuổi, với tỷ lệ nữ : nam là 10 : 1 [3]. Về mô bệnh học, hầu hết UDGN được cấu tạo bởi các thành phần cấu trúc đặc và cấu trúc dạng giả nhú sắp xếp quanh các vùng xuất huyết và hoại tử [4]. Những hiểu biết hiện nay về sinh học phân tử của UDGN còn hạn chế. Các nghiên cứu cho thấy đột biến gene *CTNNB1*, một gene mã hóa b - catenin nằm trên nhiễm sắc thể 3 p, chiếm đến 90% các

trường hợp UĐGN và đều thuộc loại đột biến điểm [1]. Đột biến các gene *KRAS*, *P53*, *P16* và *DPC4* không được ghi nhận trong bệnh lý này.

Điều trị phẫu thuật cắt bỏ khối u là phương pháp được lựa chọn vì nguy cơ ác tính của bệnh [1]. Bệnh nhân UĐGN có tiên lượng tốt với tỷ lệ điều trị khỏi bệnh hơn 90% khi có thể cắt bỏ hoàn toàn khối u. Tuy nhiên, hiện chưa có các hướng dẫn điều trị đối với các bệnh nhân tiến triển cục bộ hoặc di căn xa [1]. Bệnh nhân sau phẫu thuật thường có khả năng sống thêm rất tốt nếu đạt rìa cắt bỏ tổn thương âm tính tế bào u trong phẫu thuật [3]. Mặc dù vậy, hiện nay vẫn rất khó khăn trong đánh giá các yếu tố tiên lượng sau khi cắt bỏ khối u. Các nghiên cứu trong tương lai về vai trò của đánh giá bệnh học lâm sàng về yếu tố tiên lượng sau cắt bỏ UĐGN [5].

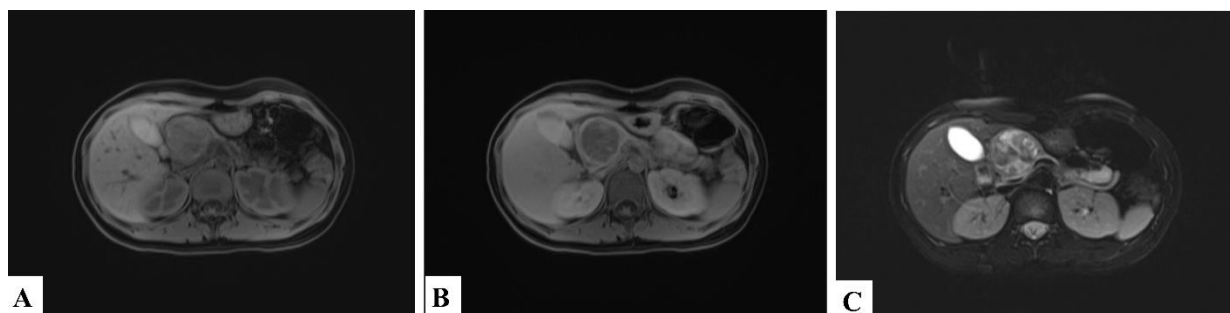
Trong bài viết này, chúng tôi xin giới thiệu trường hợp của một bé gái 14 tuổi bị UĐGN của tuyến tụy, và tổng quan tài liệu đối với bệnh lý này.

II. BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP

Bệnh nhân nữ 14 tuổi, vào viện vì lý do đau bụng đột ngột dữ dội vùng hạ sườn phải và thượng vị cách ngày nhập viện 3 ngày. Bệnh nhân có biểu hiện đau bụng kèm nôn mửa, bụng chướng vừa, đại tiện bình thường. Khám thực thể chỉ ghi nhận ấn đau tức thượng vị và vùng đầu tụy, không có phản ứng thành bụng. Siêu âm bụng phát hiện có cấu trúc giảm âm vùng đầu và thân tụy, theo dõi u tụy. Xét nghiệm amylase máu tăng (217 U/L) và lipase máu tăng (378,2 U/L). Các xét nghiệm công thức máu và

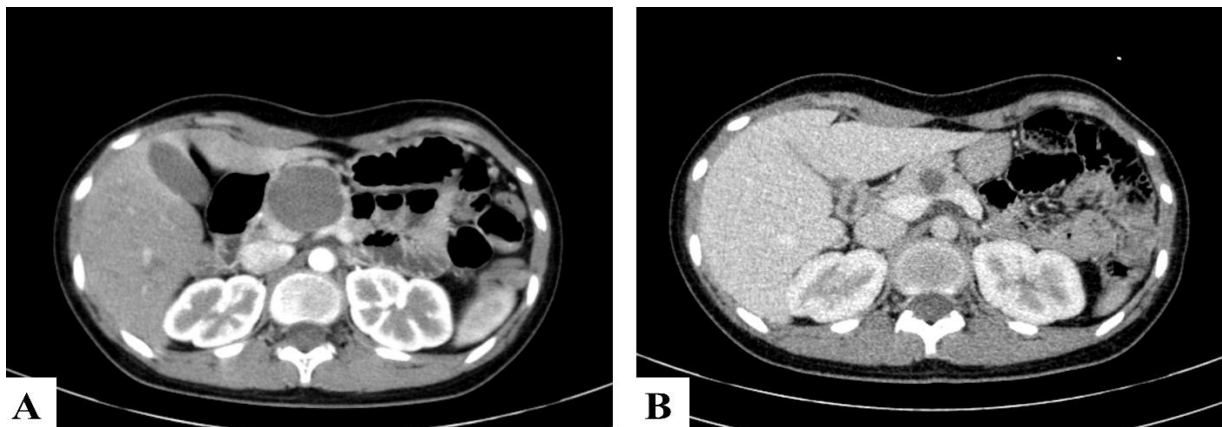
sinh hóa khác không có biểu hiện bất thường. Các chất chỉ điểm ung thư CEA, CA 19 - 9 và AFP trong giới hạn bình thường. Tiền sử bệnh nhân không ghi nhận có biểu hiện viêm tụy hoặc chấn thương bụng trước đây. Tiền sử gia đình không có bệnh lý liên quan về tụy.

Chụp cắt lớp vi tính (CLVT) ổ bụng có thuốc ghi nhận thương tổn với đậm độ hỗn hợp giữa phần đặc và dịch, bờ rõ, kích thước 41 x 40mm ở vùng đầu và thân tụy (**Hình 2B**). Chụp cộng hưởng từ (CHT) mật tụy cho thấy thương tổn này có kích thước 42 x 42 x 43mm tăng tín hiệu ở chuỗi xung T1. Chuỗi xung T2 cho thấy tín hiệu tăng ở cấu trúc dịch nang và giảm tín hiệu ở tổn thương dạng đặc (**Hình 1**). Hình ảnh trên CLVT và CHT đều kết luận thương tổn này phù hợp với chẩn đoán UĐGN ở tụy. Bệnh nhân được chỉ định siêu âm nội soi (SÂNS) đường tiêu hóa trên, ghi nhận ở vùng đầu tụy có cấu trúc u dạng nang hỗn hợp với tổ chức đặc, kích thước 4 x 4cm. Chúng tôi đã thực hiện sinh thiết bằng kim nhỏ 2 lần qua SÂNS. Kết quả nhuộm phiên đồ tế bào theo Papanicolaou phù hợp với nang nhầy tụy lành tính (**Hình 4**). Nhuộm Hematoxylin và Eosin (H&E) có hình ảnh tổ chức hoại tử và biểu mô tế bào tuyến chế nhầy, hình thái lành tính (**Hình 3**). Bệnh nhân được điều trị nội khoa với thuốc octreotide trong thời gian 2 tuần. Sau đó, triệu chứng đau của bệnh nhân thuyên giảm dần, bụng mềm và không còn tình trạng nôn, buồn nôn. Xét nghiệm amylase và lipase máu về gần giá trị bình thường.

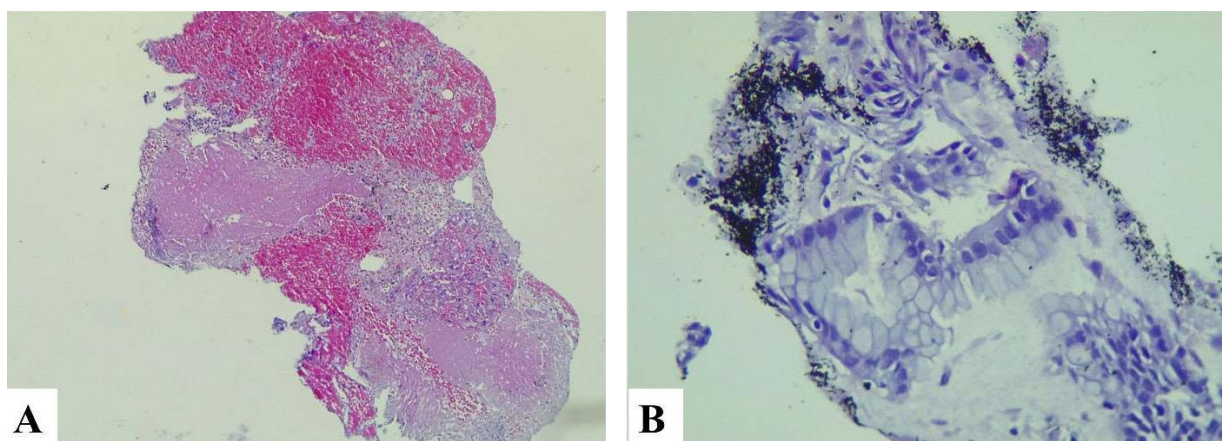


Hình 1. A. hình ảnh chuỗi xung T1W cho thấy hình ảnh giảm tín hiệu ở vùng đầu tụy.

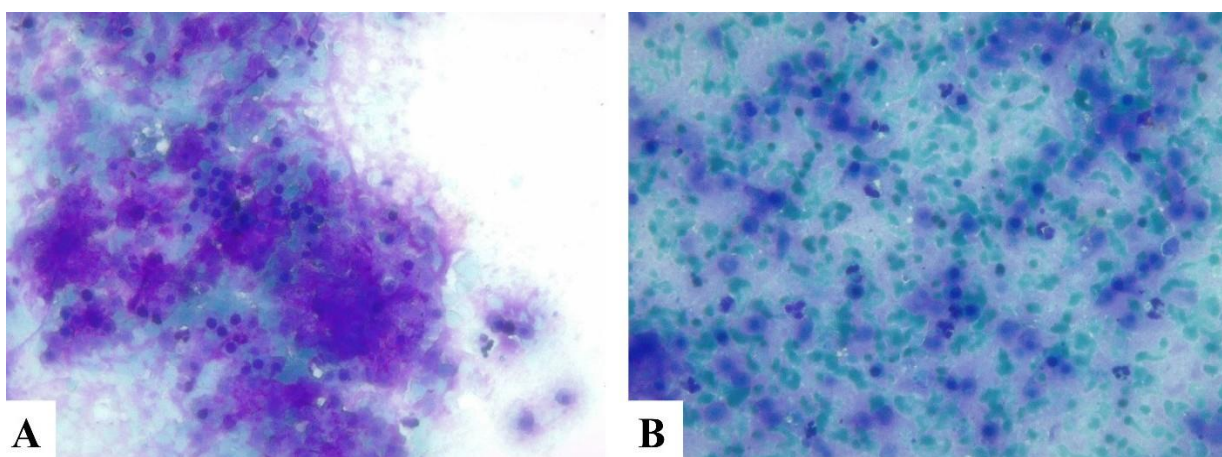
Kích thước 42 x 42 x 43mm. B. Hình ảnh chuỗi xung T1W có tiêm đối quang từ cho thấy cấu trúc ngấm thuốc viền của vỏ bao và tín hiệu hỗn hợp ở trong vỏ bao này. C. Hình ảnh T2W xóa mỡ cho thấy tăng tín hiệu ở cấu trúc dịch và giảm tín hiệu ở tổn thương dạng đặc.



Hình 2. A. CT scan bụng có thuốc với hình ảnh cấu trúc có vỏ dày, xung quanh có chủ mô tụy, bên trong có tỷ trọng tương ứng tỷ trọng dịch. Kích thước 41 x 40mm. B. CT scan bụng có thuốc thì tĩnh mạch cửa sau 6 tháng thấy cấu trúc dạng nang kích thước 11,7 x 11,7 x 13,4mm.



Hình 3. Hình ảnh nhuộm HE cho thấy chủ yếu là tổ chức hoại tử, kèm chảy máu, và các tế bào biểu mô dạng chế tiết có kích thước đều, nhân nhỏ đều mịn.



Hình 4. Hình ảnh nhuộm Papanicolaou cho thấy phiên đồ nền hồng cầu, có các tế bào với bào tương chế tiết, nhân tròn nhỏ đều. Không thấy tế bào ác tính trên tiêu bản.

Với các đặc điểm lâm sàng, hình ảnh học và kết quả giải phẫu bệnh chúng tôi chẩn đoán UĐGN lành tính ở tụy. Với chẩn đoán trên, chúng tôi cũng cân nhắc chỉ định phẫu thuật do có nguy cơ chuyển thành ác tính theo thời gian của bệnh lý này. Tuy nhiên, phẫu thuật cắt khối tá tụy là một phẫu thuật lớn và có các yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân trẻ tuổi. Sự cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ của phẫu thuật hay tiếp tục theo dõi trên bệnh nhân này đặt ra vấn đề thảo luận đối với các bác sĩ lâm sàng. Ngoài ra, việc khảo sát đột biến của 4503 gene bằng kỹ thuật giải trình tự thế hệ kế tiếp (NGS) cũng được thực hiện. Không có đột biến gene nào được ghi nhận. Bệnh nhân được chỉ định tiếp tục theo dõi, chưa can thiệp gì.

Tái khám sau 6 tháng, bệnh nhân giảm hẳn các triệu chứng đau bụng và nôn mửa. Ăn uống và chức năng đại tiện ổn định, thỉnh thoảng có từng cơn đau bụng âm ỉ trong thời gian ngắn. Khám thực thể ghi nhận bụng mềm, không có điểm đau. Các xét nghiệm cận lâm sàng với Amylase máu (61U/L) và Lipase máu (17,7 U/L) có giá trị bình thường. Chụp CT-Scan bụng có thuốc không còn thấy khối u lớn ở tụy, thay vào đó là hình ảnh nang nhỏ vùng đầu tụy kích thước # 11,7 x 11,7 x 13,4mm (**Hình 2.B**).

III. BÀN LUẬN

UĐGN là một bệnh lý hiếm gặp ở tụy, có tỷ lệ khoảng 1 - 3% trong tổng số các khối u tụy ngoại tiết [6]. Loại u này thường gặp ở phụ nữ trẻ với tiềm năng ác tính thấp và tiên lượng tốt. Tuy nhiên, một số trường hợp phát hiện khối u ở giai đoạn xâm lấn và tiên lượng xấu. Các đặc điểm của khối u như kích thước lớn, tăng sinh mạch máu và di căn hạch bạch huyết là những yếu tố nguy cơ thương tổn ác tính [4].

UĐGN ở tụy thường không có triệu chứng lâm sàng đặc hiệu, phần lớn bệnh nhân vào viện vì lý do đau bụng (78%) và sờ thấy khối gò ở thành bụng (40,2%) [6, 7]. Khối u có kích thước lớn với đường kính trung bình 8,2cm, bệnh nhân sẽ có các triệu chứng do khối u chèn ép đường tiêu hóa gây nôn và buồn nôn, một số trường hợp có biểu hiện nặng hơn như tắc ruột và viêm tụy cấp [6]. Dấu hiệu vàng da tắc mật ít gặp, chỉ khoảng 3,0%, ngay cả khi khối u nằm ở vùng đầu tụy [6]. Ở trường hợp nghiên cứu của chúng tôi, khối u được phát hiện nằm ở vùng đầu và thân tụy, kích thước 4,1 x 4,0cm, có biểu hiện đau bụng, nôn và không có dấu hiệu vàng da.

Các phương tiện chẩn đoán hình ảnh đóng vai trò quan trọng trong việc phát hiện các khối u ở tụy. Hình ảnh phổ biến của UĐGN trên CLVT ổ bụng là khối u kích thước lớn, ranh giới rõ, có vùng dạng nang nằm ở trung tâm và vùng đặc ở ngoại vi, tỷ trọng không đồng nhất do có các vùng xuất huyết hay hoại tử trong nang. Sau khi tiêm thuốc cản quang, phần đặc của khối u sẽ tăng ngấm thuốc nhẹ ở thì động mạch [8]. Chụp CHT mật tụy cũng đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán UĐGN, với các đặc điểm như khối u lớn, tròn, có bờ rõ, thành phần hỗn hợp giữa tổ chức đặc và nang [8].

Đặc điểm của UĐGN bao gồm các tế bào biểu mô đơn, liên kết kém, tạo thành một khối không đồng nhất gồm cấu trúc rắn, giả nhú và giả nang, thường kèm theo thoái hóa xuất huyết [4]. Do đó, chỉ dựa vào đặc điểm hình thái sẽ khó phân biệt với các khối u khác ở tụy, như: nang giả tụy, u nang nhầy, u thần kinh nội tiết, ung thư dạng nang tuyến và ung thư biểu mô tuyến tụy [4]. Ngoài ra, việc phân biệt giữa UĐGN có nguy cơ ác tính hay lành tính là cần thiết. Theo tiêu chuẩn của WHO 2010 đối với UĐGN ác tính bao gồm sự hiện diện của ít nhất một trong số các tiêu chuẩn như: thâm nhiễm mạch máu, xâm lấn thần kinh, hoặc di căn hạch bạch huyết [5]. Tuy nhiên, các đặc điểm hình ảnh của UĐGN ác tính còn đang tranh luận. Bên cạnh đó, các chất chỉ điểm ung thư như CA 19-9, CEA, AFP thường ở trong giới hạn bình thường ở trường hợp UĐGN, do đó không có giá trị để phân biệt nhóm lành tính và ác tính [6].

Với các đặc điểm bệnh học và tiên lượng đặc biệt của UĐGN, việc chẩn đoán trước phẫu thuật là quan trọng. Thực hiện chọc hút bằng kim nhỏ dưới hướng dẫn SÂNS giúp nâng cao hiệu quả chẩn đoán trước phẫu thuật [6]. Kỹ thuật này hiệu quả hơn chụp CLVT trong việc phân biệt các khối u ác tính của tụy. Một số nghiên cứu cho thấy chọc hút bằng kim nhỏ có độ chính xác trong chẩn đoán từ 69 - 75% và không có các biến chứng xảy ra như khối u lan tỏa hay rò tụy [6, 8]. Chẩn đoán mô bệnh học trước phẫu thuật được thực hiện khoảng 67% các trường hợp. Trong đó chẩn đoán qua phẫu thuật sinh thiết mở bụng chiếm 27% và qua chọc hút bằng kim nhỏ dưới hướng dẫn SÂNS chiếm 40% [5].

Bên cạnh chẩn đoán mô bệnh học trước phẫu thuật, khảo sát đột biến gene cũng đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán UĐGN và ngày càng được ứng dụng phổ biến trên thế giới [9]. Các đột biến

điểm ở exon 3 của gene *CTNNB1* được ghi nhận trong hơn 90% các trường hợp UĐGN [9].

UĐGN ở tụy được ghi nhận là có độ ác tính thấp và tiên lượng tốt, tuy nhiên vẫn có nguy cơ chuyển thành ác tính theo thời gian. Do đó, phương pháp điều trị thông thường được các tác giả lựa chọn là phẫu thuật [1, 5]. Nhìn chung, tiên lượng tốt đối với bệnh lý này nếu phẫu thuật đạt ranh giới âm tính tế bào u về phương diện mô bệnh học. Thời gian sống thêm toàn bộ sau 5 năm là 98,4%, và có tỷ lệ tái phát thấp (< 5%) [5, 10, 11]. Phương pháp phẫu thuật tùy thuộc vào vị trí của khối u. Các khối u ở thân tụy được thực hiện cắt thân đuôi tụy hoặc cắt tụy trung tâm. Khối u vùng đầu tụy thường được chỉ định cắt khối tá tụy, tuy nhiên cũng có các trường hợp chỉ định cắt đầy tụy bảo tồn tá tràng. Một nghiên cứu cắt ngang lớn nhất của Trung Quốc cho thấy tỷ lệ biến chứng sau phẫu thuật cắt tụy là 46,0%, đối với 2251 trường hợp u nang tụy [6]. Do đó, chỉ định phẫu thuật cắt tụy cần có sự đánh giá chặt chẽ và chỉ định phù hợp.

Trong trường hợp lâm sàng của chúng tôi, bệnh nhân có biểu hiện đau và hình ảnh CLVT, cũng như CHT đều hướng đến UĐGN của tụy. Do đó, chúng tôi đã chỉ định sinh thiết bằng kim nhỏ qua SÂNS và tìm đột biến gene bằng xét nghiệm giải trình tự gene thế hệ kế tiếp để chẩn đoán xác định UĐGN, và đánh giá nguy cơ ác tính. Kết quả chọc hút tế bào cho thấy tổ chức lành tính, tuy nhiên chẩn đoán UĐGN chưa xác định được. Bên cạnh đó, không có đột biến gene nào được ghi nhận. Bệnh nhân được điều trị bảo tồn và theo dõi. Kết quả tái khám sau 6 tháng, bệnh nhân ổn định về phương diện lâm sàng. Về hình ảnh học, chụp CHT mật tụy cho thấy khối u tụy giảm kích thước, với hình ảnh nang nhỏ vùng đầu và thân tụy, kích thước # 1 x 1 x 1,3cm. Việc phân tích và chẩn đoán phân biệt với một trường hợp u nang giả tụy với xuất huyết trong nang tạo nên những tổn thương giả đặc có thể gây nhầm lẫn trong chẩn đoán phân biệt với UĐGN.

IV. KẾT LUẬN

UĐGN của tụy thường gặp ở phụ nữ trẻ tuổi, có triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu. Chẩn đoán hình ảnh có vai trò quan trọng giúp phát hiện khối u tụy, xác định vị trí, cũng như định hướng chẩn đoán UĐGN. Sinh thiết bằng kim nhỏ qua siêu âm nội soi và xét nghiệm giải trình tự gene thế hệ mới có ý nghĩa giúp chẩn đoán phân biệt đối với UĐGN,

cũng như đánh giá nguy cơ ác tính. Từ đó, có thể đưa ra chỉ định điều trị phù hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rodriguez - Matta E, Hemmerich A, Starr J, Mody K, Severson EA, Colon - Otero G. Molecular genetic changes in solid pseudopapillary neoplasms (SPN) of the pancreas. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. Taylor & Francis; 2020;0:1024-7.
2. Lockwood CD. Tumors of the pancreas. *J Am Med Assoc.* 1921;77:1554-7.
3. Kotecha K, Pandya A, Gill AJ, Mittal A, Samra J. Pancreatic solid pseudopapillary neoplasm: a single - institution study. *ANZ J Surg.* 2021;91:2453-8.
4. Chen H, Huang Y, Yang N, Yan W, Yang R, Zhang S, et al. Solid - pseudopapillary neoplasm of the pancreas: A 63 - case analysis of clinicopathologic and immunohistochemical features and risk factors of malignancy. *Cancer Manag Res.* 2021;13:3335-43.
5. Wang X, Zhu D, Bao W, Li M, Wang S, Shen R. Prognostic Enigma of Pancreatic Solid Pseudopapillary Neoplasm: A Single - Center Experience of 63 Patients. *Front Surg.* 2021;8:1-8.
6. Yao J, Song H. A Review of Clinicopathological Characteristics and Treatment of Solid Pseudopapillary Tumor of the Pancreas with 2450 Cases in Chinese Population. *Biomed Res Int.* 2020;2020:1-11.
7. Bender AM, Thompson ED, Hackam DJ, Cameron JL, Rhee DS. Solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas in a young pediatric patient: A case report and systematic review of the literature. *Pancreas.* 2018;47:1364-8.
8. Law JK, Ahmed A, Singh VK, Akshintala VS, Olson MT, Raman SP, et al. A Systematic Review of Solid-Pseudopapillary Neoplasms. *Pancreas.* 2014;43:331-7.
9. La Rosa S, Bongiovanni M. Pancreatic Solid Pseudopapillary Neoplasm: Key Pathologic and Genetic Features. *Arch Pathol Lab Med.* 2020;144:829-37.
10. Yepuri N, Naoos R, Meier AH, Cooney RN, Kittur D, Are C, et al. A systematic review and meta - analysis of predictors of recurrence in patients with Solid Pseudopapillary Tumors of the Pancreas. *Hpb* [Internet]. International Hepato - Pancreato - Biliary Association Inc.; 2020;22:12-9.
11. Brilliantino C, Rossi E, Pirisi P, Gaglione G, Errico ME, Minelli R, et al. Pseudopapillary solid tumour of the pancreas in paediatric age: description of a case report and review of the literature. *J Ultrasound* [Internet]. Springer International Publishing; 2021.