

Ca lâm sàng / Case report

Nhân một trường hợp lâm sàng hiếm gặp: U sắc tố nguyên phát tại hành tá tràng

A rare case report: Primary duodenal malignant melanoma

NGUYỄN ANH TUẤN¹, THÁI DOÃN KỲ¹, MAI THANH BÌNH¹, NGUYỄN LÂM TÙNG¹, NGUYỄN VĂN MẠNH¹, PHẠM MINH NGỌC QUANG¹, ĐÀO THỊ HUYỀN²

1. Viện Điều trị các bệnh tiêu hoá - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108; 2. Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Abstract

Cutaneous melanoma is one of the most severe and common form of skin cancer. However, primary mucosal melanomas are rare, and few cases have been reported in the literature. Mucosal melanomas have a poor prognosis because it is usually detected when the tumor has developed metastasis and therefore show poor response to treatment. We reported a case of a 44-year-old man with normal medical history. He was admitted to the 108 Military Hospital because of epigastric pain. Upper and lower gastrointestinal endoscopy showed multiple small black lesions. An abdominal CT scan showed an enhancing lesion in the liver. Histopathology and immunohistochemistry of the biopsy samples taken at the duodenum and liver suggested melanoma. PET/CT scan showed high FDG uptake in numerous lesions in the mucosa of the stomach, small intestine, and large intestine. Similar lesions were also found in the bone and bone marrow, suspected of metastasis. The patients were diagnosed with gastrointestinal mucosal melanoma with multiple metastases in the liver and bone.

Keywords: Cutaneous melanoma, primary mucosal melanoma in the gastrointestinal tract.

Tóm tắt

Ung thư sắc tố (UTST) tại da là một bệnh ung thư có độ ác tính cao và thường gặp, tuy nhiên, ung thư sắc tố nguyên phát tại niêm mạc (UTST-NM) lại là bệnh rất hiếm gặp với chỉ một vài trường hợp được báo cáo. Bệnh có tiên lượng xấu do thường phát hiện khi u di căn đa ổ và đáp ứng điều trị kém. Chúng tôi báo cáo một trường hợp lâm sàng là nam giới, 44 tuổi, tiền sử khoẻ mạnh. Đi khám tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 với triệu chứng đau thượng vị, nội soi dạ dày và đại tràng phát hiện nhiều tổn thương nhỏ màu đen, CT scan ổ bụng có hình ảnh tổn thương tăng ngấm thuốc ở gan. Kết quả giải phẫu bệnh và hoá mô miễn dịch mảnh sinh thiết ở tá tràng và gan phù UTST. PET/CT cho hình ảnh tăng hấp thu FDG ở thành dạ dày, ruột non và đại trực tràng, ngoài ra còn có các tổn thương rải rác ở xương và tủy xương, theo dõi tổn thương di căn. Bệnh nhân được kết luận UTST-NM đường tiêu hoá di căn gan và xương đa ổ.

Từ khoá: Ung thư sắc tố niêm mạc, ung thư sắc tố nguyên phát tại đường tiêu hoá.

I. Giới thiệu

Ung thư sắc tố (UTST) là ung thư thường gặp đứng hàng thứ 5[1], tỷ lệ gặp tăng dần theo tuổi. UTST phát triển từ các tế bào chế tiết melanin (melanocytes), là chất tạo sắc tố da hay màu mắt. UTST đa số xuất hiện ở da, tuy nhiên rất hiếm gặp ung thư nguyên phát tại niêm mạc. Ung thư sắc tố ở niêm mạc (UTST-NM) chỉ chiếm 0.03% các bệnh ung thư nói chung và chiếm 1.3 % UTST nói riêng [2, 3]. Trong các năm gần đây, UTST da đã được nghiên cứu sâu, tuy nhiên UTST-NM do tỷ lệ gặp rất hiếm nên có khá ít các báo cáo liên quan đến mặt bệnh này.

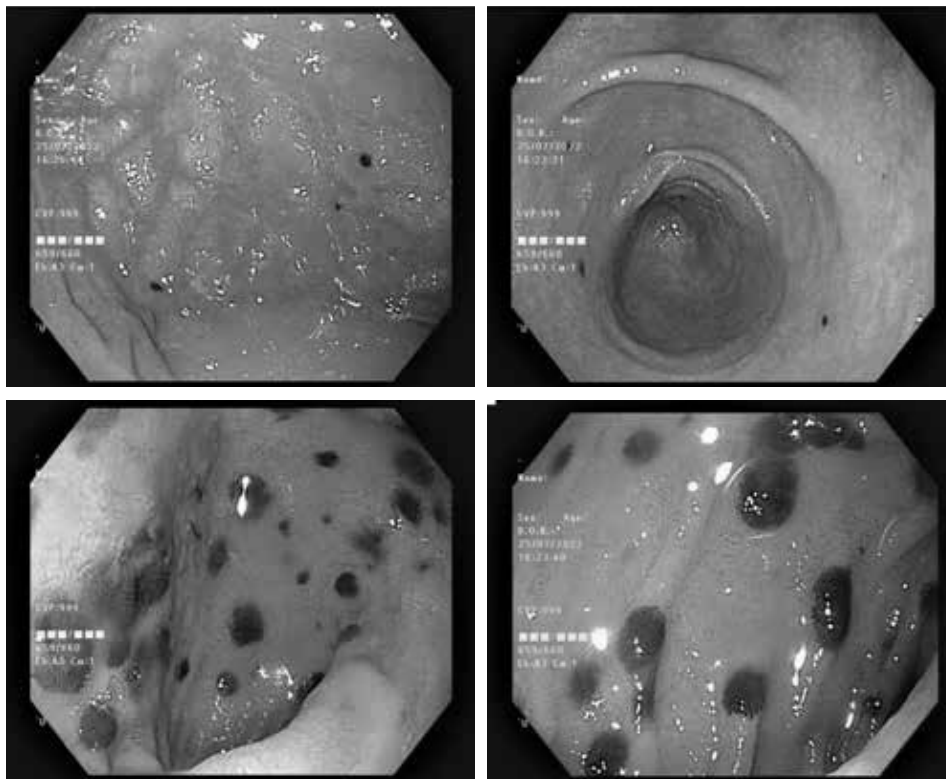
UTST-NM có thể xuất hiện ở niêm mạc ở hầu hết các cơ quan trong cơ thể, bao gồm niêm mạc đường hô hấp, tiết niệu, tiêu hoá, sinh dục và kết mạc mắt. Trong một nghiên cứu tổng hợp của tác giả Mikkelsen [4] cho thấy tỷ lệ xuất hiện xuất hiện UTST-NM rất thấp, đặc biệt hiếm khi xuất hiện ở niêm mạc đường tiêu hoá. Tỷ lệ sống trên 5 năm cũng thấp và thường chỉ < 10% do ung thư

khi phát hiện thường đã di căn xa hoặc có biến chứng. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam 44 tuổi, đi khám vì đau tức bụng vùng thượng vị 1 tháng nay, nội soi thấy hình ảnh các đám tổn thương màu đen ở hang vị và D1-D2 tá tràng, CT scan ổ bụng có hình ảnh nốt ngấm thuốc. Bệnh nhân được sinh thiết tổn thương tá tràng và gan, sau đó nhuộm hoá mô miễn dịch (HMMĐ). Kết luận cuối cùng là UTST di căn gan.

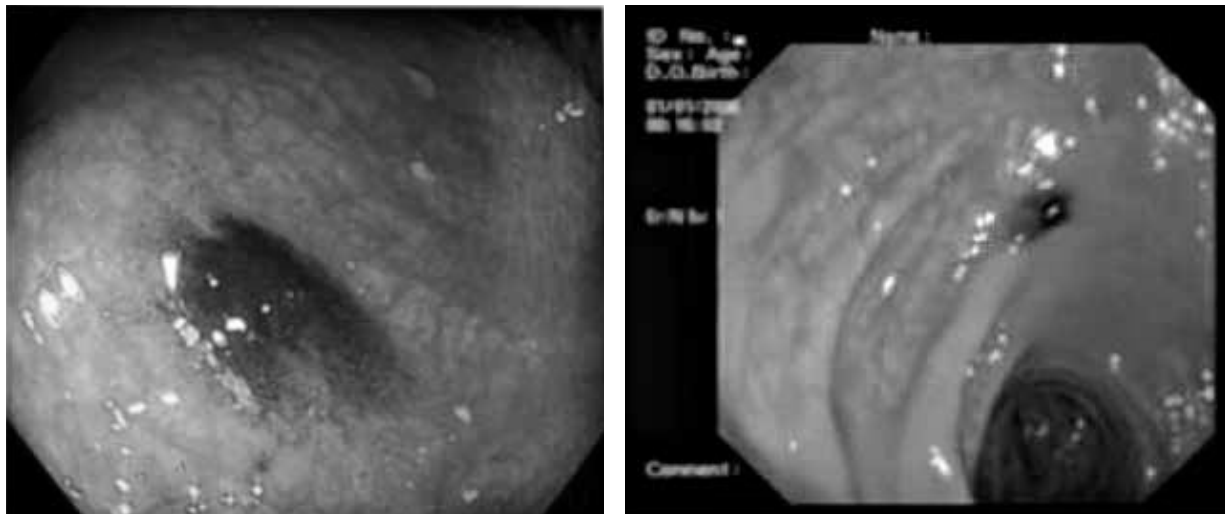
II. Ca lâm sàng

Bệnh nhân nam, 44 tuổi, tiền sử khoẻ mạnh. Một tháng nay bệnh nhân xuất hiện đau bụng âm ỉ vùng thượng vị, kèm theo một mỡ, gây sút 2 kg/ tháng.

Các xét nghiệm máu cơ bản của bệnh nhân bình thường. Nội soi dạ dày có các đám tổn thương màu đen kích thước từ 0,2 đến 0,5 cm, rải rác từ thân vị đến D1-D2 tá tràng, các đám hình tròn, ranh giới rõ, đứng rải rác, hơi gồ nhẹ. Bệnh nhân được lấy sinh thiết vào các tổn thương.



Hình 1: Hình ảnh nội soi dạ dày: Tổn thương ở dạ dày và tá tràng

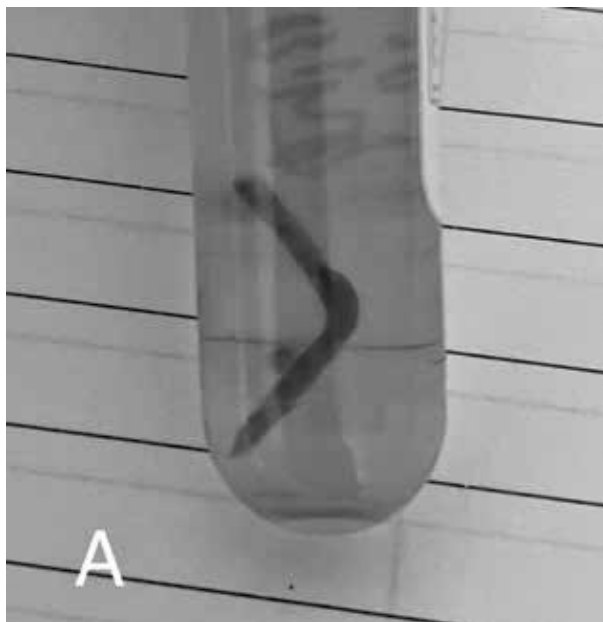


Hình 2: Hình ảnh nội soi đại tràng: Tổn thương ở đoạn đại tràng sigma - trực tràng với tính chất tương tự tổn thương ở dạ dày - tá tràng

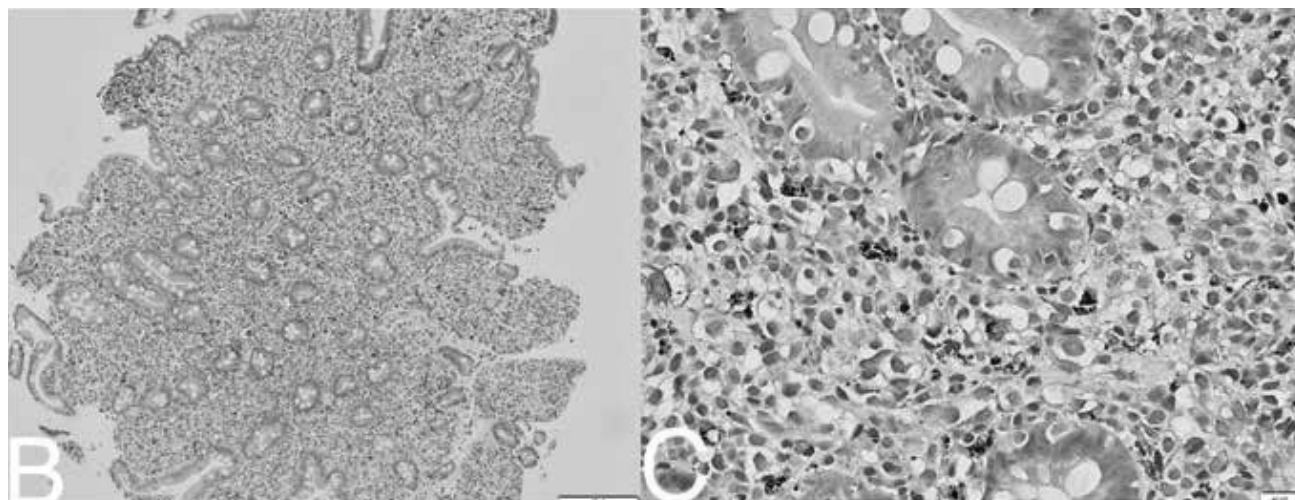
Xét nghiệm các dấu ấn ung thư CEA, CA 19-9, AFP đều không tăng. CT ổ bụng có hình ảnh nốt tăng tỷ trọng thì động mạch, rửa thuốc thì muộn ở hạ phân thùy III và VII, kích thước lần lượt là 10 x 11 mm và 6 mm. Bệnh nhân được sinh thiết tổn thương u gan.



Hình 3. CT scan ổ bụng - Hình ảnh u thứ phát tại gan



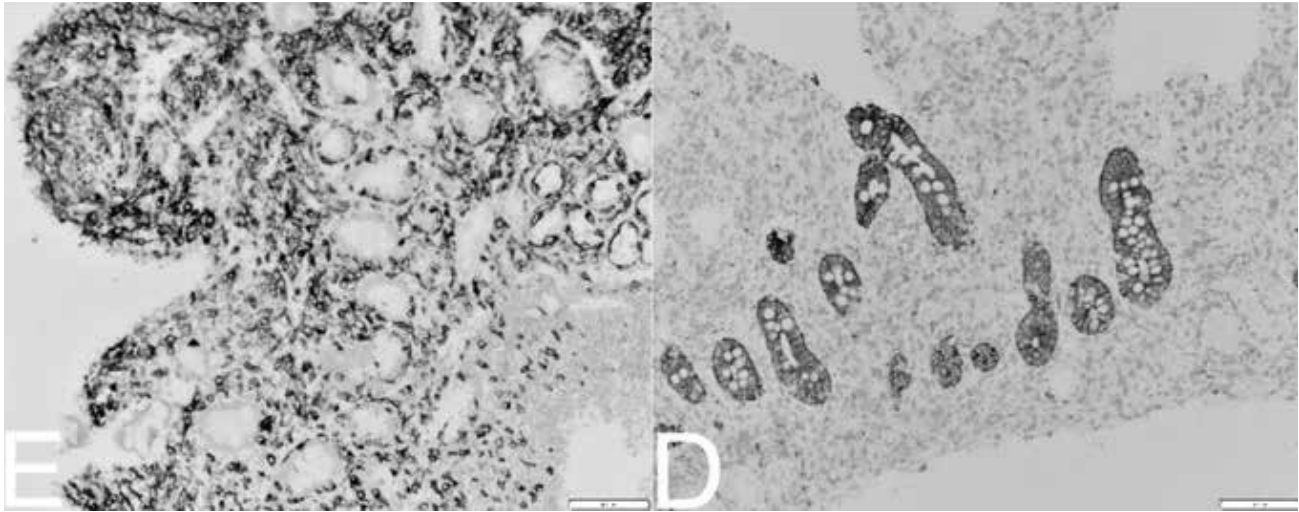
Hình 4: (A) Hình ảnh đại thể mẫu sinh thiết u gan.
U có màu đen tương tự tổn thương trên nội soi dạ dày - đại tràng.



Hình 5: Giải phẫu bệnh mảnh sinh thiết ở tá tràng

B: HE 100X: Trên mảnh sinh thiết tá tràng thấy các tế bào u tăng sinh lan tỏa, xen vào giữa các cấu trúc ống tuyến lành tính.

C: HE 400X: Tế bào u dạng biểu mô, nhân lớn, tăng sắc, hạt nhân rõ, bào tương chứa các hạt sắc tố; xen vào giữa các cấu trúc ống tuyến lành tính.



Hình 6: Kết quả nhuộm HMMD

D: Nhuộm HMMD với các dấu ấn CK AE1/AE3, 200X: các tế bào u âm tính với CKAE1/AE3 trong khi tế bào biểu mô ống tuyến đường tính mạnh, lan tỏa với màng tế bào. E: Nhuộm HMMD với dấu ấn HMB-45, 200X: các tế bào u đường tính mạnh, lan tỏa trong bào tương

Kết quả giải phẫu bệnh u gan cũng hướng tới UTST giống như tổn thương ở tá tràng.

Khám toàn trạng bệnh nhân, da ở khắp cơ thể, nội soi tai mũi họng đều không thấy xuất hiện các tổn thương sắc tố. PET/CT cho hình ảnh tăng hấp thu FDG ở thành dạ dày, ruột non và đại trực tràng, ngoài ra còn có các tổn thương rải rác ở xương và tủy xương, theo dõi tổn thương di căn. Bệnh nhân được kết luận là UTST-NM đường tiêu hoá di căn gan và xương đa ổ.

III. Bàn luận

UTST-NM ở đường tiêu hoá được định nghĩa là tổn thương tăng sản ác tính các tế bào tạo sắc tố melanin, phát triển tại đường tiêu hoá, thương gặp tại vùng hậu môn - trực tràng [2, 5]. Một số vùng hiếm gặp hơn như thực quản, dạ dày, ruột và túi mật [6, 7]. UTST-NM ở ruột non hoặc dạ dày thường gặp là các tổn thương di căn hơn UTST nguyên phát. UTST-NM tại đường tiêu hoá chỉ chiếm < 1% các loại ung thư đường tiêu hoá, U cũng chỉ chiếm tỷ lệ < 1% các loại UTST tại cộng đồng người châu Âu và chiếm khoảng 25-50% UTST tại cộng đồng người da đen [5]. (Bảng 1)

Các triệu chứng lâm sàng phụ thuộc vào vị trí của khối U. UTST-NM thường được chẩn đoán muộn, thời điểm chẩn đoán thường đã có di căn xa hoặc có biến chứng. Với UTST tại vùng hậu môn trực tràng thường có các triệu chứng như chảy máu, đau, rối loạn đại tiện và có thể chẩn đoán nhầm với búi trĩ chảy máu. Tuổi trung bình thường gặp là 65 tuổi – nhiều hơn 10 năm so với UTST ở da. Tỷ lệ gặp ở nam và nữ là bằng nhau. [8, 9]

Yếu tố nguy cơ của UTST-NM còn chưa rõ ràng, không giống như UTST ở da có yếu tố nguy cơ là tiếp xúc với tia tử ngoại (UV). Các nghiên cứu mới cho thấy có đột biến một số nhiễm sắc thể ở nhóm bệnh nhân UTST-NM, thường là các đột biến mất cặp như đột biến các gen *KIT*, *SF3B1*, *ATRX*, *TP53*, *ARID2*, *SETD2*, và *BRAF* [10-12].

Hình ảnh đại thể của UTST-NM thường là các nốt hoặc các khối nhỏ, màu đen, ranh giới rõ, có thể có một hoặc nhiều tổn thương rải rác khắp bề mặt niêm mạc, thường phẳng hoặc hơi gồ ghề. UTST ở hậu môn - trực tràng lại thường là các khối lớn, phát triển rộng ra xung quanh.

Bảng 1: UTST-NM ở một số cơ quan (Mikkelsen et al. APMIS, 2016)[4]

Vị trí	Tỷ lệ mắc	Nam/nữ	Tuổi trung bình	Tiên lượng sống 5 năm
Kết mạc mắt	0.5/1 triệu người/ năm	1:1	58	86.3%
<i>Đường hô hấp</i>				
Mũi xoang	0.5/1 triệu người/ năm	1:1	75	30%
Thanh quản	Đã báo cáo 60 ca	4:1	60	<10%
Phổi	Đã báo cáo 30 ca	1:1	54	<25%
<i>Đường tiêu hoá</i>				
Miệng	0.2/1 triệu người/ năm	2:1	65	12.5%
Thực quản	Đã báo cáo 337 ca	2:1	65	37%
Dạ dày	Đã báo cáo 20 ca	1:1	65	0%
Ruột non	Đã báo cáo 18 ca	1:1	56	0%
Đại tràng	Đã báo cáo 12 ca	1:1	60	21%
Hậu môn - trực tràng	0.4/1 triệu người/ năm	1:1	68	20%
Túi mật	Đã báo cáo 31 ca	1:1	50	Không có số liệu
Đường mật	Đã báo cáo 9 ca	8:1	45	0.33%
<i>Đường tiết niệu</i>				
Bàng quang	Đã báo cáo 18 ca	1:1	62	<10%
Niệu đạo	Đã báo cáo 160 ca	1:2	73	<10%
<i>Sinh dục</i>				
Dương vật	Đã báo cáo 100 ca	Nam	75	22.5%
Âm hộ	2/1 triệu người/ năm	Nữ	68	30%
Âm đạo	0.2/1 triệu người/ năm	Nữ	60	17.4%
Cổ tử cung	Đã báo cáo 80 ca	Nữ	55	7.8%

^aUTST vùng âm hộ đang được xem xét xếp loại vào nhóm UTST da

Trên vi thể, mô u thường bao gồm các đám hoặc nốt lớn tế bào dạng biểu mô, nhân lớn, đa hình, bào tương chứa sắc tố, đôi khi có thể gặp tế bào hình thoi. Có thể thấy sắc tố hoặc không. Hiếm khi thấy hoại tử u. Tế bào thường có chất nhiễm sắc dạng hốc với hạt nhân rõ. Đôi khi, có thể thấy các tế bào u kích thước nhỏ hoặc dạng nơ-vi (naevoid) chiếm ưu thế. Thường có thâm nhiễm bạch huyết ở lớp hạ niêm mạc. Trên giải phẫu bệnh nhuộm HMMD dương tính với protein S-100, HMB-45, Melan A, Mart-1 và tyrosinase là yếu tố ủng hộ chẩn đoán.

Chẩn đoán UTST-NM nguyên phát chủ yếu dựa trên giải phẫu bệnh và chẩn đoán phân biệt với UTST di căn niêm mạc [13, 14]. Tuy nhiên UTST thường không có triệu chứng, tại thời điểm chuẩn đoán đa số UTST đã di căn đa ổ vì vậy rất khó để xác định tổn thương nguyên phát. Đối với trường hợp bệnh nhân của chúng tôi, có tổn thương ở dạ dày, đại tràng, gan, xương và không có các tổn thương ngoài da nghi ngờ UTST. Tuy nhiên, các tổn thương chủ yếu tập trung ở phần dạ dày và tá tràng. Ở gan, ruột non, đại trực tràng chỉ có một vài tổn thương nhỏ rải rác. Vì vậy, chúng tôi nhận định tổn thương nguyên phát từ dạ dày - tá tràng.

Trên giải phẫu bệnh mảnh sinh thiết ở tá tràng và gan cho thấy mô u là các tế bào dạng biểu mô với nhân lớn, đa hình, bào tương chứa chất nhiễm sắc, nhuộm HMMD dương tính với HMB-45. PET/CT cho thấy có nhiều tổn thương rải rác ở gan, ruột non, đại trực tràng và xương. Vì vậy, chúng tôi chẩn đoán là UTST-NM tại dạ dày - tá tràng, di căn đa ổ ở đại tràng, ruột non, gan và xương.

Hiện tại hiệp hội kiểm soát ung thư quốc tế (Union for International Cancer Control UICC) chưa đưa ra các tiêu chuẩn phân giai đoạn của UTST đường tiêu hoá.

Điều trị chủ yếu bằng 3 phương pháp: phẫu thuật, hoá trị và xạ trị. Phương pháp phẫu thuật được chỉ định cho khối u ở giai đoạn sớm, chưa có di căn xa. Tuy nhiên, UTST-NM thường tổn thương rải rác nhiều ổ và di căn xa sớm, vì vậy cần đánh giá bằng CT, PET/CT trước khi quyết định tiến hành phẫu thuật. Hiện tại, các bằng

chứng về thời gian sống thêm sau phẫu thuật triệt căn, cũng như tỷ lệ di căn hạch còn chưa rõ ràng, đa số các trường hợp được chỉ định phẫu thuật là UTST-NM tại vùng đầu mặt, hậu môn trực tràng và vùng âm hộ, âm đạo[15].

Điều trị xạ trị có 3 chỉ định:

- + Xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật triệt căn
- + U nằm ở vị trí không có khả năng phẫu thuật
- + U tái phát tại chỗ

Điều trị xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật triệt căn làm giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ, tuy nhiên không kéo dài thời gian sống thêm do UTST-NM có tỷ lệ di căn xa cao [16, 17].

Điều trị hoá chất cho hiệu quả đáp ứng rất thấp, chỉ khoảng 5-28% đối với điều trị chuẩn bằng Dacarbazine[18]. Các liệu pháp miễn dịch mới dùng các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (Immune check points inhibitors) và các thuốc ức chế đích BRAF/MEK cho lại nhiều hiệu quả hứa hẹn. [19, 20]

Không giống như UTST ở da, UTST ở đường tiêu hoá hiện vẫn là một loại ung thư có tiên lượng kém, mặc dù phối hợp các phương pháp điều trị như phẫu thuật, xạ trị và các liệu pháp điều trị toàn thân[8, 21-23]. Nguyên nhân chủ yếu là do thời điểm phát hiện u thường đã ở giai đoạn muộn, UTST đã di căn đa ổ. Các báo cáo nghiên cứu thời gian sống trên 5 năm ở bệnh nhân UTST ở hậu môn- trực tràng chỉ khoảng 20%[8, 24].

IV. Kết luận

Ung thư sắc tố niêm mạc tại đường tiêu hoá là một mặt bệnh rất hiếm gặp, cần sinh thiết khi thấy các tổn thương nghi ngờ trong khi nội soi, đồng thời chụp CT scan/MRI tìm các tổn thương thứ phát. Tiên lượng bệnh xấu do thường phát hiện khi u đã di căn đa ổ và đáp ứng kém với các phương pháp điều trị. Cần có nhiều báo cáo và nghiên cứu hơn nữa để cải thiện tiên lượng của mặt bệnh ác tính hiếm gặp này.

Tài liệu tham khảo:

1. Ishii N, Shiratori Y, Yano T, Konai M, Arai Y, Hamada J, et al. Reevaluation of gastric cancer screening by Levin's equation. Clin Transl Gastroenterol. 2022; 13(10):e00530.

2. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 1998; 83(8):1664-78.
3. Chlopek M, Lasota J, Thompson LDR, Szczepaniak M, Kuzniacka A, Hincza K, et al. Alterations in key signaling pathways in sinonasal tract melanoma. A molecular genetics and immunohistochemical study of 90 cases and comprehensive review of the literature. *Mod Pathol*. 2022, 35(11):1609-1617.
4. Mikkelsen LH, Larsen AC, von Buchwald C, Drzewiecki KT, Prause JU, Heegaard S. Mucosal malignant melanoma - a clinical, oncological, pathological and genetic survey. *APMIS*. 2016, 124(6): 475-86.
5. Bishop KD, Olszewski AJ. Epidemiology and survival outcomes of ocular and mucosal melanomas: a population-based analysis. *Int J Cancer*. 2014, 134(12): 2961-71.
6. DeMatos P, Wolfe WG, Shea CR, Prieto VG, Seigler HF. Primary malignant melanoma of the esophagus. *J Surg Oncol*. 1997, 66(3): 201-6.
7. Dong XD, DeMatos P, Prieto VG, Seigler HF. Melanoma of the gallbladder: a review of cases seen at Duke University Medical Center. *Cancer*. 1999, 85(1): 32-9.
8. Iddings DM, Fleisig AJ, Chen SL, Faries MB, Morton DL. Practice patterns and outcomes for anorectal melanoma in the USA, reviewing three decades of treatment: is more extensive surgical resection beneficial in all patients? *Ann Surg Oncol*. 2010, 17(1): 40-4.
9. Malaguarnera G, Madeddu R, Catania VE, Bertino G, Morelli L, Perrotta RE, et al. Anorectal mucosal melanoma. *Oncotarget*. 2018, 9(9): 8785-800.
10. Helmke BM, Mollenhauer J, Herold-Mende C, Benner A, Thome M, Gassler N, et al. BRAF mutations distinguish anorectal from cutaneous melanoma at the molecular level. *Gastroenterology*. 2004, 127(6): 1815-20.
11. Hayward NK, Wilmott JS, Waddell N, Johansson PA, Field MA, Nones K, et al. Whole-genome landscapes of major melanoma subtypes. *Nature*. 2017, 545(7653): 175-80.
12. Reiman A, Kikuchi H, Scocchia D, Smith P, Tsang YW, Snead D, et al. Validation of an NGS mutation detection panel for melanoma. *BMC Cancer*. 2017, 17(1): 150.
13. Sanchez AA, Wu TT, Prieto VG, Rashid A, Hamilton SR, Wang H. Comparison of primary and metastatic malignant melanoma of the esophagus: clinicopathologic review of 10 cases. *Arch Pathol Lab Med*. 2008, 132(10): 1623-9.
14. Allen AC, Spitz S. Malignant melanoma; a clinicopathological analysis of the criteria for diagnosis and prognosis. *Cancer*. 1953, 6(1): 1-45.
15. Schaefer T, Satzger I, Gutzmer R. Clinics, prognosis and new therapeutic options in patients with mucosal melanoma: A retrospective analysis of 75 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017, 96(1): e5753.
16. Trotti A, Peters LJ. Role of radiotherapy in the primary management of mucosal melanoma of the head and neck. *Semin Surg Oncol*. 1993, 9(3): 246-50.
17. Temam S, Mamelie G, Marandas P, Wibault P, Avril MF, Janot F, et al. Postoperative radiotherapy for primary mucosal melanoma of the head and neck. *Cancer*. 2005, 103(2): 313-9.
18. Lui P, Cashin R, Machado M, Hemels M, Corey-Lisle PK, Einarson TR. Treatments for metastatic melanoma: synthesis of evidence from randomized trials. *Cancer Treat Rev*. 2007, 33(8): 665-80.
19. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. FiveYear Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019, 381(16): 1535-46.
20. Jenkins RW, Fisher DE. Treatment of Advanced Melanoma in 2020 and Beyond. *J Invest Dermatol*. 2021, 141(1): 23-31.
21. Bullard KM, Tuttle TM, Rothenberger DA, Madoff RD, Baxter NN, Finne CO, et al. Surgical therapy for anorectal melanoma. *J Am Coll Surg*. 2003, 196(2): 206-11.
22. Cui C, Lian B, Zhou L, Song X, Zhang X, Wu D, et al. Multifactorial Analysis of Prognostic Factors and Survival Rates Among 706 Mucosal Melanoma Patients. *Ann Surg Oncol*. 2018, 25(8): 2184-92.
23. Heppt MV, Roesch A, Weide B, Gutzmer R, Meier F, Loquai C, et al. Prognostic factors and treatment outcomes in 444 patients with mucosal melanoma. *Eur J Cancer*. 2017, 81: 36-44.
24. Antonescu CR, Suurmeijer AJ, Zhang L, Sung YS, Jungbluth AA, Travis WD, et al. Molecular characterization of inflammatory myofibroblastic tumors with frequent ALK and ROS1 gene fusions and rare novel RET rearrangement. *Am J Surg Pathol*. 2015, 39(7): 957-67.