

DOI: 10.59715/pntjmp.1.3.23

Nhân hai trường hợp Carcinôm tế bào Merkel

Phan Thị Hồng Đức¹, Lê Hoàng Minh², Nguyễn Hoàng Quý³

¹Phó Chủ nhiệm Bộ môn Ung bướu, Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch. Trưởng khoa Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu - Bệnh viện Ung bướu TP HCM.

²Bộ môn Ung bướu, Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch.

³Bệnh viện Ung bướu TP HCM.

Tóm tắt

Tổn thương ác tính ở da thường gặp trong thực hành lâm sàng bao gồm ung thư biểu mô tế bào gai, tế bào đáy và ung thư tế bào hắc tố (melanoma). Bên cạnh đó, có một tổn thương da hiếm gặp hơn trên lâm sàng là ung thư biểu mô tế bào Merkel.

Ung thư biểu mô tế bào Merkel là khối u ác tính hiếm gặp, diễn tiến nhanh, tiên lượng kém, có nguồn gốc từ tế bào thần kinh nội tiết. Khối u thường xuất hiện ở vùng da tiếp xúc với ánh sáng mặt trời, thường khó phân biệt với các ung thư da khác. Sinh thiết và hóa mô miễn dịch có vai trò quan trọng trong việc chẩn đoán xác định bệnh. Chúng tôi trình bày hai trường hợp lâm sàng ung thư biểu mô tế bào Merkel hiếm gặp được chẩn đoán và điều trị tại bệnh viện Ung Bướu TP Hồ Chí Minh, bệnh nhân phát hiện tổn thương da vùng đùi trái và trường hợp khác bệnh nhân di căn hạch bẹn chưa rõ nguyên phát. Cả hai trường hợp lâm sàng này đều được chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào Merkel thông qua tiêu chuẩn vàng của giải phẫu bệnh lý và hóa mô miễn dịch với kết quả nhuộm dương tính với CD20 và các dấu ấn thần kinh nội tiết khác, đồng thời đã loại trừ các nguyên nhân khác như lymphôm, sarcom Ewing, melanoma... Bệnh nhân sau phẫu thuật chẩn đoán được điều trị toàn thân bằng hóa trị với phác đồ cisplatin - etoposide. Qua hai trường hợp lâm sàng này, chúng tôi muốn nêu lên rằng vai trò của việc chẩn đoán đối với những tổn thương da và điều trị thích hợp có thể cải thiện tỷ lệ sống còn của bệnh nhân.

Từ khóa: Ung thư tế bào biểu mô Merkel.

Abstract

Merkel cell carcinoma: two cases report

Malignant lesions of the skin are common in clinical practice, including squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma and melanoma. In additions, there is also Merkel cell carcinoma (MCC) which is clinically rare.

MCC is a rare disease with aggressive malignancy tumor of the neuroendocrine cells and poor prognosis. MCC often presents in sun-exposed areas of the skin. It is hard to differentiate from other malignancy tumors of skin. Biopsy and immunohistochemical staining play important roles in confirming the diagnosis. This report describes two cases of MCC diagnosed in the Oncology Hospital in Ho Chi Minh city: a patient had a lesion of skin in the left leg and another had an inguinal lymph node with occult primary tumor. These cases are diagnosed with MCC by histopathology and immunohistochemical staining, which are positive with CD20 and neuroendocrine markers, and excluded other diseases such as lymphoma, Ewing sarcoma, melanoma... The patients who had been diagnosed will be treated with cisplatin - etoposide regimen. With these cases, we wish to report the important role of making a definitive diagnose of cutaneous lesions and appropriate treatment plans in improving an overall survival of patients.

Keyword: Merkel cell carcinoma.

Ngày nhận bài:

30/11/2021

Ngày phân biện:

20/6/2022

Ngày đăng bài:

20/7/2022

Tác giả liên hệ:

Lê Hoàng Minh

Email:

lminh2009@gmail.com

ĐT: 033 663 8785

I. TỔNG QUAN

Tổn thương ác tính ở da thường gặp trong thực hành lâm sàng bao gồm ung thư biểu mô tế bào gai, tế bào đáy và melanoma, bên cạnh đó một tổn thương da hiếm gặp hơn trên lâm sàng là ung thư biểu mô tế bào Merkel. Ung thư biểu mô tế bào Merkel là khối u nguyên phát của tế bào thần kinh nội tiết, hiếm gặp, diễn tiến nhanh, được mô tả lần đầu năm 1972 bởi Toker. Xuất độ mắc bệnh 0.18 - 0.41/ 100 000 người. Khoảng 90% các khối u gặp ở bệnh nhân trên 50 tuổi, trong đó gặp nhiều hơn ở nam giới - chiếm 61%. Hai nguyên nhân đã được xác định đến bao gồm: sự tiếp xúc với tia cực tím (tia UV) và nhiễm Merkel cell polyomavirus (MCPyV). [1]

Lâm sàng thường biểu hiện bởi sự xuất hiện của một nốt đỏ da, không đau, cứng, trên nền da tiếp xúc với ánh sáng mặt trời, hay mảng di căn vệ tinh, ít gặp sang thương loét da. Sang thương phần lớn xuất hiện ở đầu và cổ (41 - 50%), các chi (32 - 38%), thân mình (12 - 14%), trong đó vị trí quanh ổ mắt chiếm khoảng 10%. [2] Khái niệm AEIOU được tổng hợp để mô tả lâm sàng của 195 ca bệnh được thống kê, bao gồm những bệnh nhân không biểu hiện triệu chứng lâm sàng (asymptomatic), bệnh tiến triển nhanh (expanding rapidly < 3 months), trên nền cơ địa suy giảm miễn dịch (immune suppression), trên 50 tuổi (older than 50 year old), tiếp xúc với tia UV (location on an ultraviolet - exposed site). [3]

Chẩn đoán thường được xác định dựa vào mô bệnh sinh thiết sang thương da hay sinh thiết hạch lympho và hóa mô miễn dịch được dùng để loại trừ các loại ung thư biểu mô tế bào nhỏ di căn khác.

Cho đến nay, việc điều trị ung thư biểu mô tế bào Merkel vẫn còn gặp nhiều thách thức do sự

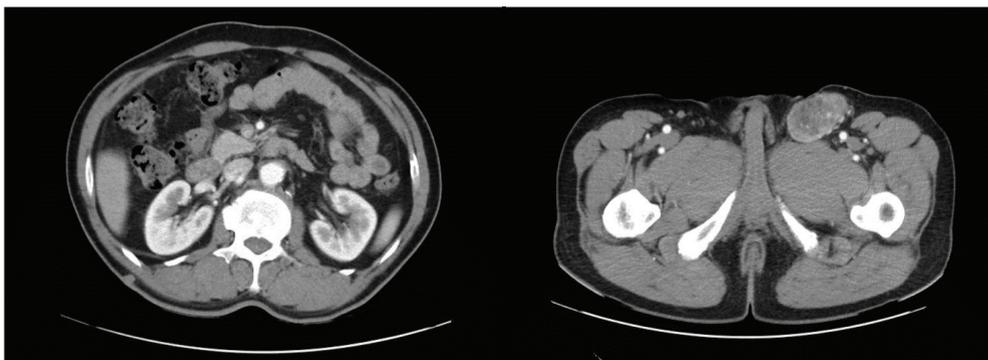
thiếu dữ liệu lâm sàng. Phẫu thuật vẫn là điều trị nền tảng đối với ung thư giai đoạn sớm. Tỷ lệ sống 5 năm đối với ung thư đã di căn chỉ đạt 14%. Điều trị tại chỗ bằng xạ trị hay vai trò của điều trị toàn thân hỗ trợ sau mổ còn nhiều bàn cãi. [4]

2. TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

2.1. Trường hợp lâm sàng 01

Bệnh nhân nam, 65 tuổi, vào viện vì khối bướu vùng đùi trái, hạch bẹn trái, phần mềm hông lưng phải với tiền sử chưa ghi nhận bất thường. Cách vào viện khoảng 3 tháng, bệnh nhân phát hiện khối bướu vùng đùi trái và hạch bẹn trái. Khám lâm sàng ghi nhận nốt tổn thương ở mặt sau đùi trái, 10 x 10 mm, chắc, di động ít, dính da, kèm theo hạch bẹn trái 20 - 30 mm, chắc, di động ít. Hình ảnh học trên CT-scan ghi nhận hạch bẹn trái nghi thứ phát 32 x 44mm. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt rộng bướu vùng đùi trái, bướu vùng hông lưng phải và nạo hạch bẹn trái. Các mẫu mô được gửi giải phẫu bệnh, ghi nhận bướu ác tính kém biệt hóa, diện cắt dương tính ở đùi trái, di căn hạch bẹn trái. Hóa mô miễn dịch được thực hiện: Bướu ác tính tế bào tròn, SOX10, VIMENTIN, HMB45, CD99 (-); PAN KERATIN, CK20, Synaptophysin, chromogranin, NSE (+).

Chẩn đoán xác định (ngày 22/07/2021): Ung thư biểu mô tế bào Merkel vùng đùi trái di căn hạch bẹn - chậu trái, phần mềm lưng phải, thành bụng, phúc mạc. Sau phẫu thuật bệnh nhân được điều trị toàn thân với phác đồ Cisplatin - Etoposide (từ ngày 26/07/2021). Bệnh nhân vẫn đang tiếp tục theo dõi và điều trị tại bệnh viện Ung bướu TP.Hồ Chí Minh cho đến hiện nay (tháng 01/2022).



Hình: CT bụng chậu cho thấy tổn thương nghi thứ phát ở hạch bẹn trái và phần mềm vùng hông lưng phải.

2.2. Trường hợp lâm sàng 02

Bệnh nhân nữ giới 65 tuổi vào viện vì phát hiện hạch bẹn phải với tiền sử chưa ghi nhận bất thường. Cách nhập viện 2 tháng, bệnh nhân phát hiện nổi hạch bẹn phải với chẩn đoán di căn hạch bẹn 2 bên chưa rõ nguyên phát, sau đó được phẫu thuật nạo hạch bẹn 2 bên. Kết quả mô học ghi nhận: Carcinôm tuyến, loại tế bào nhẵn, grad 3, di căn hạch, nghĩ từ đường tiêu hóa. Nội soi đại tràng - trực tràng, thực quản - dạ dày - tá tràng, bàng quang: chưa ghi nhận bất thường. PET - CTscan: vài hạch bẹn phải theo dõi hạch viêm, khối tụ dịch vùng bẹn trái sau mổ, nhân xơ tử cung, chưa ghi nhận hoạt động chuyển hóa ở vị trí khác. Hóa mô miễn dịch (tháng 08/2021): CD45, CD30, ALK, SOX10, VIMENTIN, HMB45, MELAN-A, S100 (-), CD20 (+) lan tỏa, PAN KERATIN, EMA (+), CD56 (+) yếu, synaptophysin (+) rải rác, phù hợp carcinôm di căn hạch, nghĩ từ carcinôm tế bào Merkel. Bệnh nhân được xạ trị bổ túc hạch bẹn - chậu ngoài 2 bên 50 Gy/25 phân liều (tháng 11/2021), và tiếp tục được tái khám cho đến hiện nay (tháng 01/2022).

3. THẢO LUẬN

3.1. Tổng quan

Ung thư biểu mô tế bào Merkel là một dạng ung thư hiếm gặp, diễn tiến nhanh và có tỉ lệ tái phát, di căn cao. Tần suất mắc khoảng 0,44/100.000 người, trong đó người da trắng chiếm trên 95%, mỗi năm tại Mỹ có khoảng 2000 trường hợp ca mới mắc và tăng dần theo thời gian. Việc gia tăng tỷ lệ mắc được cho là do các tiến bộ của kỹ thuật chẩn đoán và sự phơi nhiễm với các yếu tố nguy cơ. [5]

Ung thư biểu mô tế bào Merkel được phân loại trong nhóm ung thư da không phải melanoma. Được đặt tên dựa vào hình ảnh vi thể giống tế bào Merkel. Tuy nhiên hiện nay, nguồn gốc của khối u được cho rằng bắt nguồn từ tế bào thần kinh nội tiết.

Triệu chứng lâm sàng của khối u nguyên phát thường rất nghèo nàn. Ở cả 2 bệnh nhân của chúng tôi, sang thương nguyên phát đều nhỏ hoặc không tìm thấy, bệnh nhân không đau và khó chịu khi sinh hoạt. Bệnh nhân chỉ đi khám và điều trị khi bệnh đã di căn hạch vùng.

Ung thư biểu mô tế bào Merkel thường có

mô học giống với nhiều loại ung thư tế bào nhỏ khác, do đó thường khó phân biệt với các tổn thương di căn tại da. Hóa mô miễn dịch thường được dùng để xác định chẩn đoán. Mẫu mô thường dương tính với cytokeratin trong khoảng 95% các ca và một trong số các dấu ấn thần kinh nội tiết (chromogranan, synaptophysin, neuron specific enolase, CD56). [5] Khoảng 70% các ca mắc có dương tính với kháng thể CM2B4 đối với MCPyV [6]. Ngoài ra, ung thư biểu mô tế bào Merkel âm tính với CD45 (biểu hiện trong Lymphoma), EWS/FLI-1 (biểu hiện trong sarcom Ewing). [1] Ở hai ca lâm sàng trên, có thể đưa ra kết luận chẩn đoán vì đều ghi nhận kết quả nhuộm dương tính với CD20 và các dấu ấn thần kinh nội tiết khác, đồng thời đã loại trừ các nguyên nhân khác như lymphôm (CD45, CD30 âm tính), sarcôm Ewing (Vimentin, CD99 âm tính), melanoma (SOX10, HMB4, MELAN-A, S100 âm tính).

3.2. Chẩn đoán giai đoạn và điều trị

Chẩn đoán đối với ung thư biểu mô tế bào Merkel thường là ít được đặt ra đầu tiên vì khối u nguyên phát thiếu những đặc điểm đặc trưng, đôi khi còn không thấy sang thương nguyên phát. Do đó việc đầu tiên để chẩn đoán là loại trừ khả năng các ung thư nguyên phát hay di căn ở da như lymphôm, sarcôm Ewing, melanoma. Bên cạnh đó, do diễn tiến tự nhiên của ung thư này, ta cần phải thực hiện các xét nghiệm khác để đánh giá di căn hạch và các di căn xa. Các xét nghiệm này bao gồm siêu âm, chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ hay chụp hình cắt lớp positron (PET/CT). Hiện nay, đánh giá giai đoạn bệnh dựa vào hệ thống phân chia giai đoạn của Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ (AJCC). Đối với ung thư còn khu trú, phẫu thuật cắt rộng với rìa an toàn 1-2cm quanh khối u nguyên phát, với diện cắt âm tính, được xem là điều trị cơ bản [7]. Kèm theo đó là sinh thiết hạch cạnh gác đối với mọi bệnh nhân vì nguy cơ di căn cao. Tuy nhiên, khuyến cáo điều trị của Mạng lưới Ung thư Quốc gia Mỹ (NCCN) vẫn còn dựa vào đánh giá hạch trên lâm sàng vì lợi ích cải thiện sống còn của việc sinh thiết hạch cạnh gác còn chưa rõ.

Xạ trị đơn độc được xem là phương pháp điều trị thay thế trong trường hợp bệnh nhân không thể phẫu thuật. So với phẫu thuật, xạ trị

đơn độc có tỉ lệ tái phát xa cao hơn và thời gian sống thêm toàn bộ (OS) thấp. Đối với xạ trị bổ túc sang thương nguyên phát sau phẫu thuật, các nghiên cứu gần đây cho thấy cải thiện OS ở nhóm bệnh nhân phẫu thuật kết hợp với hóa xạ trị so với nhóm bệnh nhân không có xạ trị bổ túc. [8]

Đối với bệnh nhân có di căn hạch vùng, điều trị đối với khối u nguyên phát giống như ở giai đoạn khu trú, tuy nhiên lựa chọn phương pháp điều trị cho hạch di căn (nạo hạch, xạ trị hay hóa trị) còn nhiều bàn cãi do thiếu các nghiên cứu lâm sàng. Tuy nhiên, NCCN đề nghị nên lựa chọn nạo hạch, có thể kết hợp xạ trị bổ túc là phương pháp điều trị đầu tiên. Xạ trị bổ túc vào hạch lymphatic được cân nhắc phụ thuộc vào kết quả sinh thiết hạch và đánh giá các yếu tố nguy cơ (nhiều hạch hay hạch vỡ vỏ bao hạch). [7]

Đối với bệnh nhân ở giai đoạn tiến xa, các phác đồ điều trị còn khá hạn chế. Hiện nay, hóa trị được sử dụng với phác đồ kết hợp giữa cisplatin hoặc carboplatin và etoposide hay phác đồ CAV (cyclophosphamide, doxorubicin hoặc epirubicin, vincristine). Tỷ lệ đáp ứng đối với hóa trị thay đổi nhiều, 53 - 76%, trung vị PFS 3 - 8 tháng, và 90% bệnh nhân sẽ tiến triển sau 10 tháng. Ngoài ra, độc tính khi điều trị hóa trị cũng là một vấn đề cần được cân nhắc, đặc biệt do bệnh thường xuất hiện ở nhóm bệnh nhân lớn tuổi, một nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ tử vong liên quan đến độc tính hóa trị lên đến 7,7%. [9]

Liệu pháp miễn dịch kháng PD-1/PD-L1 hiện là hướng đi mới trong việc điều trị, đã được chứng minh có hiệu quả trong điều trị bệnh ở giai đoạn tiến xa. Phác đồ NCCN hiện nay đã cho phép sử dụng avelumab, pembrolizumab, nivolumab ở bệnh nhân giai đoạn tiến xa. [7] Tuy nhiên, phương pháp điều trị này vẫn còn hạn chế do giá thành cao và sự đề kháng thuốc ở một nhóm bệnh nhân.

3.3. Yếu tố tiên lượng

Đặc điểm của bệnh nhân: Giới tính nam, tuổi cao, thiếu vitamin D và tình trạng miễn dịch liên quan đến tiên lượng xấu. Những bệnh nhân đang sử dụng ức chế miễn dịch có OS giảm so với những bệnh nhân không sử dụng ức chế miễn dịch toàn thân. Bệnh nhân bị carcinom tế bào Merkel có nguy cơ cao mắc các khối u ác tính huyết học.

Nhiễm MCPyV: Mặc dù MCPyV hiện diện trong phần lớn các khối u MCC, mối quan hệ giữa tình trạng virus và diễn biến lâm sàng của bệnh là không rõ ràng. Các nghiên cứu đã điều tra tác động của MCPyV đối với OS thì không nhất quán, báo cáo có mối tương quan thuận hoặc không có mối liên quan nào. Ngoài ra, một nghiên cứu báo cáo rằng mức MCPyV càng cao trong máu, tiên lượng càng xấu.

Dấu ấn sinh học: thụ thể yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu (PDGF), c-kit (CD117) và phosphoinositide 3-kinase (PI3K) thường được biểu hiện quá mức trong các khối u MCC và sự biểu hiện quá mức này có thể dẫn đến tiên lượng xấu hơn cho bệnh nhân MCC. Tuy nhiên, mối liên quan giữa tình trạng đột biến PI3K và sự sống còn của bệnh nhân vẫn chưa được xác định. Một số dấu ấn sinh học khác, bao gồm PD-L1, p63, thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGFR), Ki-67, CD34, Ep-CAM, yếu tố hạt nhân kappa B được đề xuất để tiên lượng ở bệnh nhân MCC. Tuy nhiên, dữ liệu toàn diện hiện đang thiếu để chỉ định bất kỳ dấu ấn sinh học nào cho các mối liên quan tiên lượng rõ ràng.

Mô học khối u: một số đặc điểm mô học (xâm lấn mạch bạch huyết, mô hình phát triển khối u và số lượng hạch bạch huyết di căn) và sự hiện diện của các đặc điểm phân bào và nhân khối u từ độ 2 đã được chứng minh là có ý nghĩa tiên lượng. Hai nghiên cứu đã chứng minh mối liên quan giữa số lượng hạch di căn và tiên lượng bệnh xấu. [10]

4. KẾT LUẬN

Ung thư biểu mô tế bào Merkel là một loại ung thư da hiếm gặp, có diễn tiến nhanh và tần suất mắc đang ngày càng tăng. Việc chẩn đoán bệnh hiện nay dựa vào kết quả hóa mô miễn dịch, tuy nhiên đa số bệnh nhân thường được chẩn đoán khi bệnh đã tiến xa. Điều trị phụ thuộc vào giai đoạn bệnh. Đối với giai đoạn sớm, phẫu thuật cắt rộng kèm sinh thiết hạch cạnh gác là điều trị nền tảng. Xạ trị và các điều trị toàn thân đóng vai trò cải thiện triệu chứng và tăng sống còn toàn bộ trong giai đoạn bệnh tiến xa di căn. Các thử nghiệm lâm sàng về liệu pháp miễn dịch đang được nghiên cứu nhằm mở ra một hướng mới cho điều trị bệnh lý ít

gặp này. Qua hai trường hợp lâm sàng này qua đó nêu lên vai trò của việc chẩn đoán đối với những tổn thương da và điều trị thích hợp có thể cải thiện tỷ lệ sống còn của bệnh nhân

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abeloff, Martin D (2020), *Abeloff's Clinical Oncology*, Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier.
2. Duprat JP, Landman G, Salvajoli JV, Brechtbuhl ER (2011), A review of the epidemiology and treatment of Merkel cell carcinoma, *Clinics (Sao Paulo)*, 66(10), pp.1817-1823.
3. Heath M, Jaimes N, Lemos B, Mostaghimi A, Wang LC, Peñas PF, et al (2008) "Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features", *J Am Acad Dermatol* Mar, 58(3), pp. 375-81.
4. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, Sober AJ, Johnson TM, Bichakjian CK, et al. (2016) "Analysis of prognostic factors from 9387 Merkel cell carcinoma cases forms the basis for the new 8th Edition AJCC Staging System", *Ann Surg Oncol*, 23(11), pp. 3564-3571.
5. David J. Kerr, Daniel G.Haller, Cornelis J.H. van de Velde, Michael Baumann, Nagahiro Saijo (2016), *Oxford Textbook of Oncology* third edition, Oxford University Press.
6. Busam KJ, Jungbluth AA, Rektman N, Coit D, Pulitzer M, Bini J, et al (2009), "Merkel cell polyomavirus expression in Merkel cell carcinomas and its absence in combined tumors and pulmonary neuroendocrine carcinomas", *The American journal of surgical pathology*, 33(9), pp.1378-1385.
7. National Comprehensive Cancer Network (2021), *Merkel cell carcinoma* (version 1.2021), https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mcc.pdf
8. Emge D. A., Cardones A. R.(2019), Updates on Merkel cell carcinoma, *Dermatologic Clinics*, 37(4), pp. 489-503.
9. Tello TL, Coggs K, Yom S.S, Yu S.S (2018) "Merkel cell carcinoma: An update and review: Current and future therapy", *J Am Acad Dermatol*, 78(3), pp. 445-454.
10. Schadendorf Dirk, Lebbé C, Hausen AZ, Avril M, Hariharan S, Bharmal M (2017) "Merkel cell carcinoma: Epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs", *European Journal of Cancer*, 71, pp. 53 - 69.