

Đánh giá thực trạng di căn hạch ở bệnh nhân ung thư thực quản 1/3 giữa-dưới được phẫu thuật nội soi cắt thực quản có hoá xạ trị tiền phẫu

Lymph node metastasis status in the middle-lower third esophageal cancer patient received preoperative neo-adjuvant chemoradiation therapy combined transthoracic video-assisted esophagectomy

Phạm Văn Hiệp, Nguyễn Anh Tuấn,
Nguyễn Cường Thịnh

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá sự phân bố hạch di căn ở bệnh nhân ung thư thực quản 1/3 giữa và 1/3 dưới được điều trị tân bổ trợ trước mổ, phẫu thuật nội soi cắt thực quản. *Đối tượng và phương pháp:* Nghiên cứu hồi cứu mô tả ngẫu nhiên có can thiệp. Từ tháng 3/2019 tới tháng 9/2022, 76 bệnh nhân ung thư thực quản 1/3 giữa-dưới được điều trị hoá xạ trị tân bổ trợ, sau đó tiến hành phẫu thuật nội soi cắt thực quản tại Khoa Phẫu thuật Ống Tiêu hoá- Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 được đưa vào nghiên cứu. Các dữ liệu về đặc điểm bệnh nhân, kết quả giải phẫu bệnh về hạch được ghi nhận và phân tích bằng phần mềm SPSS 16.0. *Kết quả:* Tất cả bệnh nhân là nam giới. 7,9% bệnh nhân không điều trị đủ 5 liệu trình hoá trị. 100% được chiếu xạ tổng liều 41,4Gy. Số hạch trung bình vét được là $21,08 \pm 10,83$ hạch. Tổng số hạch vét được là 1602 hạch, số hạch di căn là 72 hạch. Số hạch ngực di căn trung bình, tỷ lệ hạch ngực di căn trung bình thấp hơn số hạch bụng di căn trung bình, tỷ lệ hạch bụng di căn trung bình. Không có sự khác nhau về tỷ lệ hạch di căn ở các mức độ xâm lấn khối u. Tỷ lệ hạch di căn, tỷ lệ hạch bụng di căn, tỷ lệ hạch ngực di căn ở vị trí 1/3 dưới cao hơn vị trí 1/3 giữa, tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê. Ở vùng bụng, số lượng hạch vùng bụng di căn ngoài trường chiếu xạ cao hơn số hạch di căn trong vùng chiếu xạ. *Kết luận:* Sau điều trị hoá xạ trị tân bổ trợ, tỷ lệ di căn hạch là 4,49%. Không có sự khác nhau về tỷ lệ hạch di căn ở các mức độ xâm lấn khối u từ T0-T4. Việc nạo vét hạch theo hệ thống là cần thiết.

Từ khoá: Di căn hạch, ung thư thực quản, điều trị tân bổ trợ, phẫu thuật nội soi cắt thực quản.

Summary

Objective: To evaluate the distribution of metastatic lymph nodes in the middle- and lower third esophageal cancer patient who received preoperative neoadjuvant chemoradiation combined transthoracic video-assisted esophagectomy. *Subject and method:* A retrospective, randomized, interventional study. From March 2019 to September 2022, 76 patients with middle-lower third esophageal cancer received neo-adjuvant chemoradiation therapy, followed by transthoracic video-assisted esophagectomy at the Digestive Surgery Department, 108 Military Central Hospital was

Ngày nhận bài: 12/12/2022, ngày chấp nhận đăng: 12/7/2023

Người phản hồi: Phạm Văn Hiệp, email: drphamvanhiep108@gmail.com – Bệnh viện TỰ QUÂN 108

included in the study. The data on patient characteristics, pathology results were recorded and analyzed using SPSS 16.0 software. *Result:* All patients were male. 7.9% of patients did not complete 5 chemotherapy courses. 100% were irradiated with a total dose of 41.4Gy. The average number of lymph nodes removed was 21.08 ± 10.83 . The total number of removed lymph nodes was 1602 nodes, the number of metastatic nodes was 72 nodes. The average number of metastatic chest lymph nodes, the average rate of metastatic chest lymph nodes was lower than the average number of metastatic abdominal lymph nodes, the average rate of metastatic abdominal lymph nodes. There was no difference in the rate of lymph node metastasis at tumor invasion (T). The rate of lymph node metastasis, the rate of abdominal lymph node metastasis, the rate of metastatic chest lymph node in the lower third was higher than that in the middle third, but no statistical significance. In the abdomen, the number of metastatic abdominal lymph nodes outside the irradiation field was higher than the number of metastatic nodes in the irradiated area. *Conclusion:* After neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy, the rate of lymph node metastasis was 4.49%. There was no difference in the rate of lymph node metastasis at tumor invasion levels from T0-T4. Systemic lymph node dissection is necessary.

Keywords: Lymph node metastasis, esophageal cancer, neo-adjuvant chemoradiation therapy, transthoracic video-assisted esophagectomy.

1. Đặt vấn đề

Điều trị tân bổ trợ kết hợp với phẫu thuật cắt thực quản là phương pháp hiệu quả trong điều trị ung thư thực quản giai đoạn tiến triển. Số lượng hạch di căn được coi là yếu tố quyết định trong việc đánh giá giai đoạn theo Hiệp hội ung thư quốc tế (UICC) hay Ủy ban Liên Kết Ung Thư Hoa Kỳ (AJCC) [1]. Theo các tổ chức này, mức độ di căn từ N0-N3 dựa trên số lượng hạch mà không cần quan tâm tới vị trí hạch di căn.

Phạm vi vét hạch tối ưu trong phẫu thuật cắt thực quản vẫn là chủ đề gây nhiều tranh cãi. Các nghiên cứu cho thấy việc điều trị tân bổ trợ giúp làm giảm số lượng hạch di căn cũng như thay đổi sự phân bố hạch di căn [2]. Do đó, một số tác giả cho rằng nên giới hạn phạm vi vét hạch tối thiểu sau khi điều trị tân bổ trợ [3], trong khi một số khác lại cho rằng vét hạch mở rộng làm kéo dài khả năng sống sót của bệnh nhân, thậm chí trên cả những bệnh nhân đã điều trị tân bổ trợ [4]. Do không có sự đồng thuận quốc tế liên quan tới vấn đề này, việc nghiên cứu vị trí các hạch di căn là việc cần thiết nhằm đưa ra gợi ý về phạm vi vét hạch trong ung thư thực quản.

Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành nhằm mục tiêu: *Đánh giá vị trí di căn hạch ở bệnh nhân ung*

thư thực quản 1/3 giữa-dưới đã điều trị hoá xạ trị tân bổ trợ thông qua kết quả giải phẫu bệnh sau mổ.

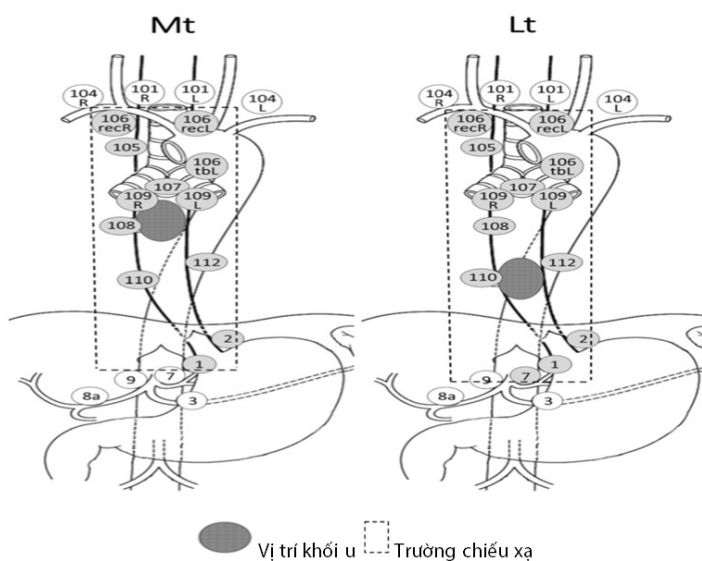
2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Nghiên cứu hồi cứu mô tả ngẫu nhiên có can thiệp. Từ tháng 3/2019 tới tháng 9/2022, 80 bệnh nhân ung thư thực quản 1/3 giữa-dưới được điều trị hoá xạ trị tân bổ trợ, sau đó tiến hành phẫu thuật nội soi cắt thực quản tại Khoa Phẫu thuật Ống Tiêu hoá- Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Sau khi tiến hành loại trừ 4 bệnh nhân (2 bệnh nhân không đạt diện cắt R0, 2 bệnh nhân tử vong do COVID-19), 76 bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu.

Phác đồ điều trị hoá xạ trị tân bổ trợ

Các bệnh nhân đánh giá giai đoạn sau khi khám bệnh, khi sự xâm lấn > T1b, nghi ngờ có di căn hạch sẽ được lựa chọn điều trị hoá xạ trị tân bổ trợ. Phác đồ hoá chất bao gồm: 5-FU, cisplatin và docetaxel được lựa chọn. Liệu trình xạ trị sẽ được quyết định bởi bác sĩ xạ trị, liều xạ trị chia thành 23 lần chiếu với tổng liều là 41,4Gy. Tất cả các bệnh nhân được sử dụng xạ trị 3 chiếu. Bệnh nhân được chụp CT, PET-CT và nội soi đánh giá vị trí, tổng thể tích khối u (Gross Tumor Volume). Vị trí chiếu xạ theo hướng dẫn của Ủy Ban Liên Kết Ung Thư Hoa Kỳ như hình sau:



Phẫu thuật và cách đánh giá giải phẫu bệnh

Bệnh nhân được tiến hành phẫu thuật sau khi kết thúc đợt điều trị hoá xạ tân bổ trợ 6-8 tuần. Bệnh nhân được tiến hành chụp CT ngực-bụng đánh giá khả năng cắt bỏ. Những bệnh nhân đánh giá không có khả năng cắt bỏ hoặc có di căn xa sẽ gửi điều trị giảm nhẹ. Những bệnh nhân cắt bỏ được sẽ tiến hành phẫu thuật nội soi cắt thực quản, sử dụng ống cuốn dạ dày, vét hạch 2 vùng ngực-bụng. Các hạch vùng ngực-bụng vét được sẽ được chính phẫu thuật viên phẫu tích, lấy ra và đánh số theo hướng dẫn của Hiệp hội Bệnh lý Thực quản Nhật Bản (JSED). Các hạch lấy ra được cố định bằng dung dịch Formol 10% và gửi xuống khoa Giải phẫu bệnh lý. Các hạch này được đọc bởi bác sĩ Giải phẫu bệnh có kinh nghiệm. Đặc điểm về bệnh nhân, phác đồ hoá xạ trị, số lượng hạch di căn, vị trí hạch di căn được thu thập và xử lí. Tỷ lệ hạch di căn được định nghĩa bằng thương số giữa số hạch di căn và tổng số hạch vét được. Tỷ lệ hạch ngực di căn là thương số giữa số hạch ngực di căn và tổng số hạch ngực vét được. Tỷ lệ hạch bụng di căn là thương số giữa số hạch bụng di căn và tổng số hạch bụng vét được.

Phân tích số liệu

Số liệu được thu thập và xử lí bằng phần mềm SPSS 16.0. Số lượng hạch nào vét được, số lượng hạch di căn được trình bày dưới dạng trung bình. So sánh các biến sử dụng test Chi bình phương và Fisher. Các giá trị có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Kết quả

Kết quả nghiên cứu được trình bày theo các bảng sau đây:

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

Thông số	(n = 76)
Tuổi trung bình (năm)	57,42 ± 9,03
BMI trung bình (kg/m ²)	21,71 ± 2,89
Giới tính	Nam (100%)
Vị trí khối u	
1/3 giữa	48 (63,2%)
1/3 dưới	28 (36,8%)
Điều trị hoá chất kết hợp	
Đủ 5 liệu trình	70 (92,1%)
Không đủ	6 (7,9%)
Độ sâu xâm lấn (yT)	
T0	21 (27,6%)
T1	14 (18,4%)
T2	17 (22,4%)
T3	12 (15,8%)
T4a	12 (15,8%)
Mức độ di căn hạch (yN)	
N0	48 (63,2%)
N1	20 (26,3%)
N2	8 (10,5%)

Tất cả bệnh nhân là nam giới. 7,9% bệnh nhân không điều trị đủ 5 liệu trình hoá trị. 100% được chiếu xạ tổng liều 41,4Gy. Vị trí khối u 1/3 giữa chiếm đa số (63,2%).

Bảng 2. Kết quả giải phẫu bệnh hạch

Thông số	Kết quả
Số hạch trung bình vét được (Min-Max)	21,08 ± 10,83 (2-58)
Số hạch ngực trung bình (Min-Max)	13,68 ± 7,1 (2-34)
Số hạch bụng trung bình (Min-Max)	7,25 ± 5,72 (0-28)
Số hạch di căn trung bình (Min-Max)	0,95 ± 1,72 (0-8)
Số hạch ngực di căn trung bình (Min-Max)	0,45 ± 1,01 (0-7)
Số hạch bụng di căn trung bình (Min-Max)	0,5 ± 1,29 (0-8)
Tỷ lệ hạch di căn trung bình	0,062 ± 0,13
Tỷ lệ hạch ngực di căn trung bình	0,04 ± 0,094
Tỷ lệ hạch bụng di căn trung bình	0,13 ± 0,27

Tổng số hạch vét được là 1602 hạch, số hạch di căn là 72 hạch, tỷ lệ di căn hạch là 4,49%. Số hạch ngực di căn trung bình, tỷ lệ hạch ngực di căn trung bình thấp hơn số hạch bụng di căn trung bình, tỷ lệ hạch bụng di căn trung bình.

Bảng 3. Tỷ lệ hạch di căn phân bố hạch di căn theo mức độ xâm lấn và vị trí u

Thông số	Kết quả	Giá trị p
Tỷ lệ hạch di căn theo mức độ xâm lấn		
T0	1,87%	0,36
T1	6,7%	
T2	6,4%	
T3	11,3%	
T4a	7,9%	
Tỷ lệ hạch di căn theo vị trí khối u		
1/3 giữa	4,95%	0,26
1/3 dưới	8,44%	
Tỷ lệ hạch bụng di căn theo vị trí khối u		
1/3 giữa	3,5%	0,19
1/3 dưới	7,5%	
Tỷ lệ hạch ngực di căn theo vị trí khối u		
1/3 giữa	4,2%	0,73
1/3 dưới	5,0%	

Không có sự khác nhau về tỷ lệ hạch di căn ở các mức độ xâm lấn khối u. Tỷ lệ hạch di căn, tỷ lệ hạch bụng di căn, tỷ lệ hạch ngực di căn ở vị trí 1/3 dưới cao hơn vị trí 1/3 giữa, tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê.

Bảng 4. Sự liên quan giữa trường chiếu xạ và sự di căn hạch

Thông số	Trong trường chiếu xạ	Ngoài trường chiếu xạ	Giá trị p
Hạch ngực di căn	34/34	0	
Hạch bụng di căn	9/38	29/38	0,02

Số lượng hạch di căn ngoài trường chiếu xạ cao hơn số hạch di căn trong vùng chiếu xạ (ở vùng bụng), trong khi ở vùng ngực 100% số hạch di căn ở trong vùng chiếu xạ.

4. Bàn luận

Ung thư biểu mô vảy thực quản thường di căn hạch, thậm chí ở giai đoạn rất sớm, vị trí di căn trải dài từ cổ xuống bụng [5]. Kết quả giải phẫu bệnh sau mổ cho thấy tỷ lệ hạch di căn thường gặp, thậm chí trong trường hợp điều trị hoá xạ trị tân bổ trợ, đây được xem là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất với bệnh nhân [6]. Mặc dù đã có một số nghiên cứu về vị trí hạch di căn sau điều trị tân bổ trợ, cả trong ung thư biểu mô vảy và ung thư biểu mô tuyến, tuy nhiên phác đồ điều trị của các tác giả khác nhau, do đó kết quả cũng không đồng nhất. Do đó, chúng tôi muốn tiến hành nghiên cứu tại điều kiện cụ thể tại Việt Nam nhằm nhận thấy phân bố hạch di căn sau điều trị tân bổ trợ và mối liên quan giữa hạch di căn với trường chiếu xạ trong ung thư thực quản 1/3 giữa dưới [7], [8].

Điều trị hoá xạ trị tân bổ trợ có tác dụng làm giảm số lượng hạch nạo vét được cũng như làm giảm số hạch di căn. Một nghiên cứu gần đây cho thấy: Phẫu thuật cắt thực quản đơn thuần có tỷ lệ di căn hạch là 74% trong khi các bệnh nhân được điều trị tân bổ trợ chỉ là 31%. Tỷ lệ di căn hạch trong vị trí chiếu xạ chỉ là 5%, thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với vị trí ngoài trường chiếu xạ [9]. Trong nghiên cứu của mình, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ hạch di căn thấp (4,49%), số lượng hạch di căn trung bình là $0,95 \pm 1,72$. So sánh với nghiên cứu của Goubing Pan cho thấy: Tỷ lệ di căn hạch ở bệnh nhân ung thư thực quản 1/3 giữa và 1/3 dưới lần lượt là 30,7% và 15,7% [10]. Điều này cho thấy điều trị hoá xạ trị có tác dụng lớn trong việc làm giảm tỷ lệ hạch di căn.

Mặc dù hoá xạ trị tân bổ trợ có tác dụng giảm số hạch di căn, tuy nhiên không thể thay thế được việc phẫu thuật nạo vét hạch triệt căn. Một nghiên cứu cho thấy tỷ lệ di căn hạch là 7% mặc dù các hạch này nằm hoàn toàn trong trường chiếu xạ, không nghi ngờ có di căn hạch trên chụp CT lồng ngực [11]. Một nghiên cứu khác đánh giá sự liên quan của hạch di

căn và vị trí chiếu xạ ở những bệnh nhân được đánh giá đáp ứng hoàn toàn sau hoá xạ trị tân bổ trợ. Kết quả cho thấy 11 bệnh nhân (21%) có di căn hạch, trong đó 8 bệnh nhân có hạch di căn ngoài trường chiếu xạ. Tác giả đề xuất vị trí có nguy cơ cao đó là: Hạch xung quanh thực quản, hạch dọc động mạch vị trí và hạch cạnh tâm vị [12]. Trong nghiên cứu của mình, chúng tôi có 21 bệnh nhân (27,6%) đáp ứng hoàn toàn ở mức T0. Chúng tôi nhận thấy tỷ lệ di căn hạch ở nhóm này là 1,87%. Như vậy, việc nạo vét hạch theo hệ thống là việc làm hết sức quan trọng, điều trị hoá xạ trị tân bổ trợ không thể thay thế được.

Trong nghiên cứu của mình, chúng tôi không nhận thấy có sự khác nhau về tỷ lệ hạch di căn ở các mức độ xâm lấn khác nhau, từ T0-T4a. Nhưng tỷ lệ hạch ngực di căn thấp hơn tỷ lệ hạch bụng di căn và tỷ lệ hạch di căn ở vị trí 1/3 giữa thấp hơn vị trí 1/3 dưới, mặc dù không có ý nghĩa thống kê. Chúng tôi cho rằng nguyên nhân nằm ở chỗ trường chiếu xạ. Trong hướng dẫn điều trị của Mạng lưới ung thư quốc gia Hoa Kỳ, các hạch ngực đều được chiếu xạ, trong khi ổ bụng có các hạch không được chiếu xạ. Vị trí 1/3 giữa trường chiếu xạ ổ bụng ít hơn vị trí 1/3 dưới.

Nhằm đánh giá ảnh hưởng của trường chiếu xạ đối với sự di căn hạch, chúng tôi đánh giá số hạch di căn ở ổ bụng, do vùng này có các hạch ngoài vùng chiếu xạ. Kết quả cho thấy: Sự di căn hạch ngoài vùng chiếu xạ là cao hơn có ý nghĩa thống kê so với hạch trong vùng chiếu xạ. Điều này cũng tương tự trong nghiên cứu của Kim và cộng sự, khi số hạch di căn trong vùng chiếu xạ là 3% so với 11% ngoài vùng chiếu xạ [11]. Do đó, việc nạo vét các hạch ổ bụng đóng vai trò hết sức quan trọng, do vùng chiếu xạ không bao trùm hết các hạch này, nguy cơ di căn hạch ngoài vùng chiếu xạ cao.

Nghiên cứu của chúng tôi còn một số nhược điểm: Số lượng bệnh nhân còn ít, chưa đánh giá được sự liên quan giữa yếu tố sống sót với sự di căn hạch do thời gian theo dõi ngắn. Chúng tôi sẽ tiếp tục theo dõi nhằm đưa ra những kết quả sâu hơn về vấn đề này.

5. Kết luận

Sau điều trị hoá xạ trị tân bổ trợ, số lượng hạch trung bình vét được là 21,08. Tỷ lệ di căn hạch là

4,49%. Không có sự khác nhau về tỷ lệ hạch di căn ở các mức độ xâm lấn khối u từ T0-T4. Số hạch ngực di căn trung bình thấp hơn số hạch bụng di căn trung bình. Số hạch bụng di căn ngoài trường chiếu xạ cao hơn số ở trong trường chiếu xạ.

Tài liệu tham khảo

1. Rice TW, Patil DT, and Blackstone EH (2017) *8th edition AJCC/UICC staging of cancers of the esophagus and esophagogastric junction: application to clinical practice*. Ann Cardiothorac Surg 6(2): 119-130.
2. Koen Talsma A, Shapiro J, Looman CWN et al (2014) *Lymph node retrieval during esophagectomy with and without neoadjuvant chemoradiotherapy: Prognostic and therapeutic impact on survival*. Ann Surg 260(5): 786-792; discussion 792-793.
3. Shridhar R, Hoffe SE, Almhanna K et al (2013) *Lymph node harvest in esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy*. Ann Surg Oncol 20(9): 3038-3043.
4. Visser E, Markar SR, Ruurda JP et al (2019) *Prognostic value of lymph node yield on overall survival in esophageal cancer patients: A Systematic review and meta-analysis*. Ann Surg 269(2): 261-268.
5. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB et al (2012) *Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer*. N Engl J Med 366(22): 2074-2084.
6. Leng X, He W, Yang H et al (2021) *Prognostic impact of postoperative lymph node metastases after neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of esophagus: From the Results of NEOCRTEC5010, a randomized multicenter study*. Ann Surg 274(6): 1022-1029.
7. Hamai Y, Emi M, Ibuki Y et al (2021) *Distribution of lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma after trimodal therapy*. Ann Surg Oncol 28(3): 1798-1807.
8. Hagens ERC, Künzli HT, van Rijswijk AS et al (2020) *Distribution of lymph node metastases in esophageal adenocarcinoma after neoadjuvant chemoradiation therapy: A prospective study*. Surg Endosc 34(10): 4347-4357.
9. Oppedijk V, van der Gaast A, van Lanschot JJB et al (2014) *Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials*. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 32(5): 385-391.
10. Pan G, Pan H, Zhang Y et al (2019) *Effects of lymph node metastasis of thoracic esophageal squamous cell carcinoma on design of radiotherapy target volume*. Pak J Med Sci 35(1): 177-182.
11. Kim SY, Park S, Park IK et al (2019) *Lymph node status after neoadjuvant chemoradiation therapy for esophageal cancer according to radiation field coverage*. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 52(5): 353-359.
12. Schurink B, Seesing MFJ, Goense L et al (2019) *ypT0N+ status in oesophageal cancer patients: Location of residual metastatic lymph nodes with regard to the neoadjuvant radiation field*. Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol 45(3): 454-459.