

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

BỘ Y TẾ

NGUYỄN VÕ VĨNH LỘC

KẾT QUẢ PHẪU THUẬT NỘI SOI
CẮT THỰC QUẢN SAU HÓA TRỊ
TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ THỰC QUẢN

NGÀNH: NGOẠI KHOA

MÃ SỐ: 9720104

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH – NĂM 2023

Công trình được hoàn thành tại:

Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học: GS. TS. TRẦN THIÊN TRUNG

PGS. TS. LÂM VIỆT TRUNG

Phản biện 1:

Phản biện 2

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường
hợp tại Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

vào hồi giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp TP. HCM
- Thư viện Đại học Y Dược TP. HCM

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

Ung thư thực quản là ung thư thường gặp nhưng có tiên lượng xấu. Theo thống kê GLOBOCAN 2020, ung thư thực quản đứng hàng thứ 7 trong các ung thư thường gặp và là ung thư gây tử vong nhiều thứ 6 trên thế giới. Ở các nước thu nhập thấp, ung thư tế bào gai là dạng phổ biến nhất của ung thư thực quản, chiếm hơn 90%. Tương tự như nhiều ung thư tạng đặc khác, điều trị đa mô thức là chủ đạo trong điều trị ung thư thực quản. Với các u còn có thể cắt được, phẫu thuật là phương pháp điều trị chủ yếu.

Phẫu thuật cắt thực quản điều trị ung thư là một phẫu thuật phức tạp vì cắt thực quản có nhiều phương pháp tiếp cận cũng như mức độ thực hiện. Do đó việc so sánh phẫu thuật cắt thực quản giữa các nghiên cứu trở nên khó khăn hơn và đến nay vẫn còn nhiều điểm chưa thống nhất về phẫu thuật cắt thực quản. Năm 1994, Akiyama và cộng sự đặt nền tảng cho phẫu thuật cắt thực quản nạo hạch triệt căn và cho đến nay, phẫu thuật cắt thực quản nạo hạch triệt căn đã trở thành tiêu chuẩn trong điều trị ung thư thực quản. Tuy nhiên, nạo hạch rộng rãi cũng làm tăng nguy cơ biến chứng sau mổ.

Cùng với sự phát triển của phẫu thuật nội soi, phẫu thuật nội soi cắt thực quản cũng được Cuschieri báo cáo lần đầu tiên năm 1992. Tại Việt Nam, phẫu thuật nội soi cắt thực quản cũng bắt đầu được áp dụng từ đầu những năm 2000 tại những trung tâm lớn như bệnh viện Việt Đức, bệnh viện Trung ương Quân đội 108, bệnh viện Trung ương Huế, bệnh viện Chợ Rẫy, bệnh viện Đại học Y Dược, bệnh viện Bình Dân. Phẫu thuật nội soi cắt thực quản đã được chứng minh là làm giảm nguy cơ tai biến, biến chứng so với cắt thực quản mổ mở, đặc biệt là biến chứng hô hấp. Kết quả sống thêm sau phẫu thuật nội soi cắt thực quản

cũng không kém hơn cắt thực quản mở. Dù vậy, phẫu thuật nội soi cắt thực quản vẫn là một phẫu thuật phức tạp về mặt kỹ thuật với khả năng xảy ra các tai biến nguy hiểm và kết quả của phẫu thuật xâm hại tối thiểu cắt thực quản phụ thuộc nhiều vào kinh nghiệm của phẫu thuật viên.

Đối với ung thư tế bào gai thực quản giai đoạn II-III, điều trị tân hỗ trợ kết hợp phẫu thuật cắt thực quản triệt căn là điều trị tiêu chuẩn hiện nay. Tuy nhiên lựa chọn phương pháp điều trị tân hỗ trợ tối ưu vẫn còn chưa thống nhất. Có hai phương pháp chính được sử dụng là hóa trị tân hỗ trợ và hóa xạ trị tân hỗ trợ. Ở các nước phương Tây, từ kết quả của nghiên cứu CROSS, hóa xạ trị tân hỗ trợ thường được lựa chọn hơn. Tại Nhật và nhiều nước châu Á, với kết quả từ nghiên cứu JCOG9907, hóa trị tân hỗ trợ với cisplatin và 5-fluorouracil (5-FU) (phác đồ CF) là điều trị thường được khuyến cáo. Tuy nhiên, tỉ lệ đáp ứng trên lâm sàng của phác đồ CF là khoảng 38%. Để cải thiện tỉ lệ đáp ứng, một số tác giả đã bổ sung một thuốc nhóm taxane vào phác đồ CF và ghi nhận tỉ lệ đáp ứng từ 66,1% đến 87% với tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn về bệnh học là 3,4% đến 32%.

Khi điều trị tân hỗ trợ, tế bào ung thư bị tiêu diệt do hiệu ứng gây độc tế bào hoặc phản ứng viêm, mô u và hạch di căn sẽ được thay thế bằng mô xơ hoặc mô hạt viêm xơ. Điều trị tân hỗ trợ cũng làm thay đổi số lượng cũng như sự phân bố của các hạch trung thất. Do đó, điều trị tân hỗ trợ là yếu tố quan trọng có thể ảnh hưởng đến chất lượng phẫu thuật cắt thực quản nạo hạch. Hóa trị tân hỗ trợ cũng làm giảm khối cơ và mỡ ở bệnh nhân ung thư thực quản bên cạnh vấn đề bệnh nhân dinh dưỡng kém do ung thư. Điều trị tân hỗ trợ cũng có thể gây suy tủy, giảm chức năng thận, tim, phổi và giảm miễn dịch. Hóa trị tân hỗ trợ cũng được ghi nhận là yếu tố tăng nguy cơ xì miệng nối sau mổ.

Những yếu tố trên cho thấy rằng phẫu thuật nội soi cắt thực quản tạo hạch triệt căn sau hóa trị tân hỗ trợ, đặc biệt là với các phác đồ tăng cường, là một phẫu thuật phức tạp, có nhiều khó khăn về kỹ thuật cũng như có khả năng dẫn đến những biến chứng nguy hiểm sau mổ. Hiệu quả của phẫu thuật nội soi sau hóa trị tân hỗ trợ cũng chưa được báo cáo nhiều, đặc biệt là ở Việt Nam. Do đó, nghiên cứu về tính an toàn và hiệu quả của phẫu thuật là cần thiết. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm trả lời câu hỏi: “Phẫu thuật nội soi cắt thực quản triệt căn sau hóa trị tân hỗ trợ có an toàn không và kết quả như thế nào?”

Mục tiêu nghiên cứu

1. Xác định tỉ lệ tác dụng phụ, tỉ lệ đáp ứng sau hóa trị tân hỗ trợ của các bệnh nhân.
2. Xác định tỉ lệ tai biến, biến chứng sau mổ của các bệnh nhân được phẫu thuật nội soi cắt thực quản sau hóa trị tân hỗ trợ.
3. Xác định tỉ lệ sống thêm của các bệnh nhân được phẫu thuật nội soi cắt thực quản sau hóa trị tân hỗ trợ.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là những bệnh nhân được chẩn đoán ung thư thực quản ngực được điều trị bằng phẫu thuật nội soi cắt thực quản triệt căn sau hóa trị tân hỗ trợ tại bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 08 năm 2018 đến tháng 09 năm 2021.

Phương pháp nghiên cứu là hồi cứu và tiền cứu, can thiệp không nhóm chứng.

Những đóng góp mới của nghiên cứu về mặt lý luận và thực tiễn

Luận án cung cấp những thông tin mới như sau:

- Hóa trị tân hỗ trợ có tỉ lệ đáp ứng cao, hơn 80%. Trong đó, đáp ứng hoàn toàn về mặt bệnh học là gần 15%.

- Tác dụng phụ sau hóa trị tân hỗ trợ ít và phần lớn là nhẹ và/hoặc có thể điều chỉnh được.
- Phẫu thuật nội soi cắt thực quản triệt căn sau hóa trị tân hỗ trợ có tỉ lệ tai biến (8,7%), biến chứng nặng (9,6%) không cao, tỉ lệ tử vong chu phẫu (1%) thấp.
- Kết quả sống thêm của phẫu thuật nội soi cắt thực quản triệt căn sau hóa trị tân hỗ trợ là khả quan với tỉ lệ sống toàn thể sau 4 năm là 59,6% và tỉ lệ sống không bệnh sau 4 năm là 56,2%. Thời gian sống toàn thể trung vị là 53 tháng. Thời gian sống không bệnh trung vị là 50 tháng.

Bố cục của luận án

Luận án dài 127 trang, trong đó:

- Đặt vấn đề và mục tiêu nghiên cứu: 3 trang.
- Tổng quan tài liệu: 30 trang.
- Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 29 trang.
- Kết quả: 28 trang.
- Bàn luận: 34 trang.
- Kết luận: 1 trang.
- Kiến nghị: 1 trang.

Luận án có 36 bảng, 32 hình, 10 biểu đồ và 134 tài liệu tham khảo (17 tiếng Việt, 117 tiếng Anh).

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1 Điều trị ung thư tế bào gai thực quản theo giai đoạn lâm sàng

1.1.1 Ung thư giai đoạn 0-I

Đối với u xâm lấn mức độ Tis hay T1 và chưa di căn hạch cổ u qua nội soi tiêu hóa là phương pháp thường được lựa chọn.

1.1.2 Ung thư giai đoạn II-III

Ở giai đoạn này, phương pháp điều trị được khuyến cáo hiện nay là điều trị tân hỗ trợ kết hợp phẫu thuật cắt thực quản hoặc hóa xạ trị điều trị.

1.1.3 Ung thư giai đoạn IV

Đối với ung thư giai đoạn IVA, bệnh nhân có thể được phẫu thuật cắt thực quản sau khi điều trị tân hỗ trợ hoặc hóa xạ trị điều trị tương tự như điều trị ung thư tế bào gai thực quản giai đoạn II-III.

Đối với ung thư giai đoạn IVB, bệnh nhân chỉ còn được chỉ định hóa trị hoặc hóa xạ trị và điều trị triệu chứng.

1.2 Các kết quả hiện nay trong điều trị ung thư tế bào gai thực quản giai đoạn II-III

1.2.1 Điều trị tân hỗ trợ

Điều trị tân hỗ trợ kết hợp với phẫu thuật cắt thực quản triệt căn hiện nay đã trở thành tiêu chuẩn trong điều trị ung thư tế bào gai thực quản giai đoạn tiến triển. Khuyến cáo này dựa trên kết quả của hai nghiên cứu chính, đó là nghiên cứu JCOG9907 của Nhật về hóa trị tân hỗ trợ và nghiên cứu CROSS của Hà Lan về hóa xạ trị tân hỗ trợ.

Trong nghiên cứu JCOG9907, nhóm nghiên cứu so sánh ngẫu nhiên các bệnh nhân được phẫu thuật kèm hóa trị sau mổ và các bệnh nhân được hóa trị trước với phác đồ CF rồi mới tiến hành phẫu thuật cắt thực quản. Tỷ lệ sống không bệnh (mục tiêu chính) chưa đạt được mức khác nhau có ý nghĩa thống kê, nhưng tỷ lệ sống toàn thể ở nhóm

bệnh nhân hóa trị trước mổ (164 bệnh nhân) tốt hơn nhóm bệnh nhân hóa trị sau mổ (166 bệnh nhân) có ý nghĩa thống kê ($p = 0,01$). Hóa trị tân hỗ trợ không làm tăng nguy cơ biến chứng hay tỉ lệ tử vong chu phẫu sau phẫu thuật.

Trong nghiên cứu CROSS của Hà Lan, các tác giả so sánh các bệnh nhân phẫu thuật đơn thuần với các bệnh nhân được hóa xạ trị tân hỗ trợ (hóa trị carboplatin và paclitaxel kết hợp xạ trị 41,4 Gy chia thành 23 phân liều) kết hợp phẫu thuật để điều trị ung thư tế bào gai (23%) hoặc ung thư biểu mô tuyến (75%) có khả năng cắt được. Thời gian sống trung vị là 48,6 tháng ở nhóm bệnh nhân hóa xạ trị tân hỗ trợ (178 bệnh nhân) và 24 tháng ở nhóm bệnh nhân phẫu thuật đơn thuần (188 bệnh nhân) ($p = 0,003$), trong khi đối với các bệnh nhân ung thư tế bào gai, thời gian sống trung vị lần lượt là 81,6 tháng và 21,1 tháng.

Ở Việt Nam, theo hiểu biết của chúng tôi, cho đến nay vẫn chưa có nghiên cứu nào đánh giá về kết quả của hóa trị tân hỗ trợ điều trị ung thư thực quản tiến triển tại chỗ.

1.2.2 Phẫu thuật nội soi cắt thực quản

Phẫu thuật nội soi cắt thực quản được Cuschieri báo cáo lần đầu tiên năm 1992. Đến năm 2006, có 2 nghiên cứu lớn quan trọng về phẫu thuật nội soi cắt thực quản: nghiên cứu của Luketich và cộng sự và nghiên cứu của Palanivelu và cộng sự. Từ năm 2010 đến 2012, nghiên cứu TIME được tiến hành. Đây là một nghiên cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng đa trung tâm so sánh phẫu thuật nội soi ngực bụng và mổ mở cắt thực quản. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ biến chứng nhiễm trùng hô hấp trong nhóm phẫu thuật nội soi thấp hơn đáng kể so với mổ mở. Nhóm phẫu thuật nội soi cũng có lượng máu mất ít hơn, thời gian nằm viện ngắn hơn và ít dùng thuốc giảm đau sau mổ hơn. Số

hạch nạo được, tỉ lệ bờ cắt âm tính, tỉ lệ xì miệng nổi, tỉ lệ mô lại và tỉ lệ tử vong chu phẫu giữa 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tỉ lệ liệt dây thanh của nhóm phẫu thuật nội soi cũng thấp hơn mổ mở. Theo dõi 3 năm cho thấy tỉ lệ sống không bệnh và sống toàn thể không khác biệt giữa 2 nhóm.

Tại Việt Nam, phẫu thuật nội soi cắt thực quản cũng bắt đầu được áp dụng từ đầu những năm 2000 với các nhóm tác giả tại các trung tâm lớn như Phạm Đức Huân ở bệnh viện Việt Đức, Triệu Triều Dương ở bệnh viện Trung ương Quân đội 108, Phạm Như Hiệp, Lê Lộc ở bệnh viện Trung ương Huế, Nguyễn Minh Hải, Lâm Việt Trung, Trần Phùng Dũng Tiến ở bệnh viện Chợ Rẫy, Nguyễn Hoàng Bắc, Lê Quang Nhân, Võ Duy Long ở bệnh viện Đại học Y Dược, Lê Quang Nghĩa, Hoàng Vĩnh Chúc ở bệnh viện Bình Dân. Nhìn chung, các nghiên cứu trong nước đều cho thấy được tính an toàn của phẫu thuật nội soi cắt thực quản với tỉ lệ tai biến, biến chứng thấp và kết quả sống thêm cũng không kém so với các nghiên cứu mổ mở trước đó. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào ở Việt Nam đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi cắt thực quản sau hóa trị tân hỗ trợ.

Do sự phức tạp về mặt kỹ thuật của phẫu thuật nội soi kinh điển trong cắt thực quản, phẫu thuật nội soi có robot hỗ trợ, đặc biệt trong thì ngực, mang đến nhiều triển vọng giúp phẫu thuật viên khắc phục được những khó khăn của phẫu thuật nội soi. Ca phẫu thuật nội soi cắt thực quản có robot hỗ trợ đầu tiên được thực hiện năm 2004 bởi Kernstine và cộng sự. Sau đó, có một số báo cáo loạt ca đã được ghi nhận với kỹ thuật thực hiện miệng nổi thực hiện ở cổ. Ở Việt Nam cũng đã có những báo cáo đầu tiên về phẫu thuật nội soi cắt thực quản có robot hỗ trợ với kết quả ban đầu cho thấy tính an toàn của phẫu thuật và là tiền đề để tiến hành thêm những nghiên cứu tiếp theo.

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Thiết kế nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu can thiệp không nhóm chứng.

Dân số nghiên cứu: những bệnh nhân được chẩn đoán ung thư thực quản ngực, có giải phẫu bệnh là ung thư tế bào gai, được điều trị bằng phẫu thuật nội soi cắt thực quản triệt căn sau hóa trị tân hỗ trợ.

2.2 Đối tượng nghiên cứu

2.2.1 Tiêu chuẩn chọn bệnh

- U được đánh giá giai đoạn trước điều trị là cT2-3N0M0 hoặc cT1-3N+M0 theo AJCC lần thứ 8.
- Có xếp hạng thể trạng theo ECOG từ mức 0 đến mức 1.
- Chức năng tim: điện tâm đồ không ghi nhận bất thường và/hoặc phân suất tổng máu thất trái trên siêu âm tim >50%; chức năng hô hấp: FEV1 > 1,2L; FEV1% ≥ 50%; công thức máu: bạch cầu máu > 4.000/μL; bạch cầu đa nhân trung tính > 2.000/μL; hemoglobin > 90g/L; tiểu cầu > 100.000/μL; chức năng gan: bilirubin toàn phần, AST, ALT máu < 1,5 lần giới hạn bình thường

2.2.2 Tiêu chuẩn loại trừ

- Trong mô xác định bệnh nhân có dính màng phổi lan rộng hoặc có khối u xâm lấn tạng quan trọng hoặc di căn xa dẫn đến không thể tiến hành phẫu thuật triệt căn.
- Bệnh nhân có u ác tính khác kèm theo.
- Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

2.3 Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 08 năm 2018 đến hết tháng 01 năm 2023 tại bệnh viện Chợ Rẫy.

2.4 Cỡ mẫu của nghiên cứu

Mục tiêu quan trọng nhất của chúng tôi là đánh giá sự an toàn của phẫu thuật Do đó, cỡ mẫu được tính theo công thức:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \times p \times (1-p)}{d^2}$$

- Z: trị số từ phân phối chuẩn. Chúng tôi chọn độ tin cậy 95% tương ứng với sai lầm loại I (α) là 0,05. Khi đó: $Z = 1,96$.
- p: tỉ lệ biến chứng. Vì cỡ mẫu trong các trường hợp là cao nhất khi $p = 0,5$ nên để có thể ước lượng được tỉ lệ biến chứng chúng tôi chọn $p = 0,5$.
- d: sai số mong muốn, $d = 10\%$ với lực của nghiên cứu là 90%.
- n: cỡ mẫu tối thiểu, với các thông số trên, $n = 96,04$.
→ Cỡ mẫu dự kiến: ít nhất 97 bệnh nhân.

2.5 Các biến số nghiên cứu

Các bệnh nhân được ghi nhận các thông số về đặc điểm nhân trắc, đặc điểm hóa trị tân hỗ trợ, đặc điểm quá trình phẫu thuật, kết quả giải phẫu bệnh sau mổ, tai biến, biến chứng, tái phát, di căn xa và kết quả sống thêm sau mổ

2.6 Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu

2.6.1 Hóa trị tân hỗ trợ

Hóa trị tân hỗ trợ được thực hiện và theo dõi bởi các bác sĩ khoa Ung bướu, trung tâm Ung bướu, bệnh viện Chợ Rẫy. Phác đồ hóa trị được sử dụng gồm 1 trong 2 phác đồ docetaxel + cisplatin + 5-fluorouracil/capecitabine (DCF/DCX) hoặc paclitaxel + carboplatin (PAC-CAR) cách nhau 3 đến 4 tuần.

2.6.2 Đánh giá u và mức độ đáp ứng sau hóa trị tân hỗ trợ

Chúng tôi đánh giá giai đoạn bệnh trước điều trị và đánh giá đáp ứng sau hóa trị tân hỗ trợ bằng CT scan cổ-ngực-bụng chậu. Việc đọc phim được thực hiện bởi 2 bác sĩ chẩn đoán hình ảnh tại khoa Chẩn đoán hình ảnh, bệnh viện Chợ Rẫy. Trong trường hợp mức độ xâm lấn u nghi ngờ ở xếp hạng T1 hoặc T2 thì bệnh nhân được tiến hành siêu âm qua nội soi để đánh giá thêm. PET/CT không được sử dụng thường quy để đánh giá giai đoạn ung thư.

2.6.3 Kỹ thuật phẫu thuật cắt thực quản nạo hạch 3 vùng

Chúng tôi tiến hành phẫu thuật nội soi ngực bụng cắt thực quản kèm nạo hạch 3 vùng (cổ, ngực, bụng). Thực quản ngực mang u được cắt bỏ. Ống dạ dày được tạo hình theo kiểu Akiyama và được mang lên cổ để nối với thực quản cổ.

2.6.4 Theo dõi

Việc theo dõi được thực hiện theo Phác đồ của Khoa Ngoại Tiêu hóa, bệnh viện Chợ Rẫy và ghi nhận tình trạng của bệnh nhân tính đến hết tháng 01 năm 2023.

Bệnh nhân được tái khám mỗi 3 tháng trong 3 năm đầu và mỗi 6 tháng trong 2 năm tiếp theo. Nội dung khi tái khám gồm thăm khám lâm sàng, nội soi thực quản dạ dày, siêu âm đầu cổ và chụp CT scan ngực-bụng-chậu.

2.6.5 Thu thập số liệu

Các số liệu được thu thập theo mẫu.

2.7 Quy trình nghiên cứu



Hình 2.1. Lược đồ các bước chọn bệnh nhân đưa vào nghiên cứu

2.8 Phương pháp trình bày và phân tích số liệu

Các số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 26.0 và NCSS 21.0.

Các biến định danh được trình bày dưới dạng giá trị tuyệt đối hay phần trăm. Các biến định lượng có phân phối bình thường được dưới dạng: trị số trung bình \pm độ lệch chuẩn. Các biến định lượng không có phân phối bình thường được trình bày dưới dạng trung vị và khoảng

tứ phân vị. Để so sánh hai nhóm biến số định lượng có phân phối bình thường, chúng tôi dùng phép kiểm t. Để so sánh hai nhóm biến số định danh chúng tôi dùng phép kiểm Chi bình phương. Trong trường hợp có ít nhất 1 ô vuông trong bảng 2×2 có vọng trị < 5 , chúng tôi dùng kết quả phép kiểm Fisher's exact test.

Chúng tôi dùng phương pháp Kaplan-Meier để ước lượng khả năng sống thêm của các bệnh nhân. Để so sánh khả năng sống thêm, chúng tôi dùng phép kiểm log rank. Để ước lượng thời gian theo dõi, chúng tôi sử dụng phương pháp Kaplan-Meier nghịch đảo.

Để kiểm tra các yếu tố liên quan, chúng tôi sử dụng phân tích đa biến bằng mô hình hồi quy logistic hoặc hồi quy Cox. Các biến được phân tích đơn biến, nếu có giá trị $p < 0,05$ biến số đó được đưa vào phân tích đa biến. Phân tích đa biến được tiến hành với phương pháp đưa biến vào một lượt để xác định mối tương quan giữa biến định tính.

2.9 Đạo đức trong nghiên cứu

Phẫu thuật nội soi cắt thực quản và hóa trị tân hỗ trợ đã trở thành phác đồ trong điều trị ung thư thực quản tại khoa Ngoại Tiêu hóa, bệnh viện Chợ Rẫy từ năm 2018. Các bệnh nhân đều được giải thích những ưu, nhược điểm của phương pháp điều trị theo quy trình của bệnh viện Chợ Rẫy. Những bệnh nhân đồng ý được tiến hành điều trị và ghi nhận thông tin. Mọi thông tin của bệnh nhân đều được bảo mật và chỉ được sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh học của Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh vào ngày 24 tháng 07 năm 2019, mã số 373/ĐHYD-HĐĐĐ.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ

Từ tháng 08 năm 2018 đến tháng 09 năm 2021, có 130 bệnh nhân ung thư tế bào gai thực quản được hóa trị tân hỗ trợ từ 3 đến 6 chu kỳ trước khi tiến hành phẫu thuật nội soi cắt thực quản. Trong đó, có 10 bệnh nhân không cắt được u, 14 bệnh nhân được cắt thực quản làm sạch do u xâm lấn hoặc di căn, 2 bệnh nhân dính nhiều khoang màng phổi nên được tiến hành cắt thực quản không mở ngực, còn lại 104 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu.

3.1 Đặc điểm nền của bệnh nhân

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của các bệnh nhân

Đặc điểm bệnh nhân	Số bệnh nhân (n = 104)	Tỉ lệ (%)
Tuổi	59,4 ± 6,9	
Giới		
Nữ	2	1,9
Nam	102	98,1
BMI	21,4 ± 2,7	
Thiếu cân	18	17,3
Bình thường	61	58,7
Nguy cơ thừa cân	13	12,5
Béo phì độ I	12	11,5
Xếp hạng thể trạng theo ECOG		
Mức 0	75	72,1
Mức 1	29	27,9
Chức năng hô hấp		
Không hạn chế	73	70,2
Hạn chế nhẹ	27	26
Hạn chế trung bình	4	3,8

Có 31,7% (33/104) bệnh nhân có tiền căn bệnh kèm theo. Trong đó, tăng huyết áp và đái tháo đường là các bệnh thường gặp nhất. Có 21,2% (22/104) bệnh nhân có một bệnh kèm theo, 9,6% (10/104) bệnh nhân có hai bệnh kèm theo và 1% (1/104) bệnh nhân có ba bệnh kèm theo.

Bệnh kèm theo thường gặp nhất là tăng huyết áp và đái tháo đường chiếm khoảng $\frac{3}{4}$ các trường hợp có bệnh kèm theo. Tiếp theo là các bệnh về phổi liên quan đến hút thuốc lá gồm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, lao phổi cũ và dẫn phế quản chiếm gần 20% các trường hợp có bệnh kèm theo.

3.2 Hóa trị tân hỗ trợ

Để có thể đánh giá chính xác các kết quả của hóa trị tân hỗ trợ, chúng tôi mô tả đặc điểm của hóa trị tân hỗ trợ trên toàn bộ 130 bệnh nhân ban đầu.

3.2.1 Phác đồ hóa trị tân hỗ trợ

Bảng 3.2. Đặc điểm về phác đồ hóa trị tân hỗ trợ của các bệnh nhân

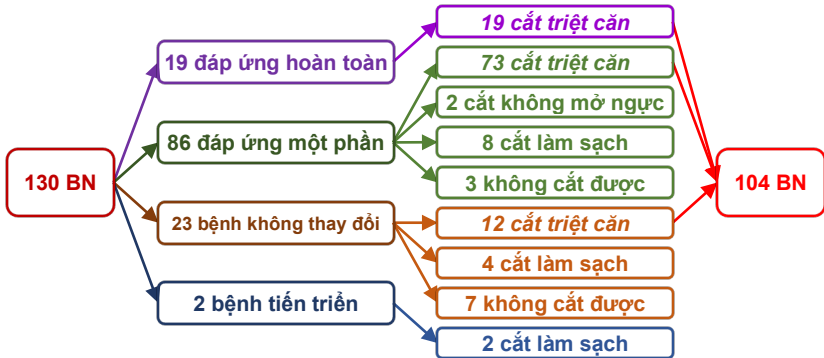
Đặc điểm	Số bệnh nhân (n = 130)	Tỉ lệ (%)
Phác đồ		
DCF	1	0,8
DCX	119	91,5
PAC-CAR	10	7,7
Số chu kỳ		
3	66	50,8
4	4	3,1
5	5	3,8
6	55	42,3

3.2.2 Tác dụng phụ của hóa trị tân hỗ trợ

Bảng 3.3. Tác dụng phụ do hóa trị tân hỗ trợ ở các bệnh nhân

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n = 130)	Tỉ lệ (%)
Giảm bạch cầu độ 1	16	12,3
Giảm bạch cầu đa nhân trung tính		
Độ 1	10	7,7
Độ 2	6	4,6
Giảm hemoglobin		
Độ 1	60	46,2
Độ 2	16	12,3
Độ 3	2	1,5
Giảm tiểu cầu độ 1	35	26,9
Tăng AST độ 1	12	9,2
Tăng ALT độ 1	10	7,7
Tăng creatinin độ 1	4	3,1

3.2.3 Đáp ứng với điều trị tân hỗ trợ



Biểu đồ 3.1. Sơ đồ kết quả đáp ứng với điều trị tân hỗ trợ của các bệnh nhân tương ứng với khả năng cắt thực quản

Trong 130 bệnh nhân, có 14,6% (19/130) đáp ứng hoàn toàn về bệnh học và 66,2% (86/130) đáp ứng một phần. Có 17,7% (23/130) có bệnh không thay đổi và 1,5% (2/130) có bệnh tiến triển.

3.3 Đặc điểm phẫu thuật

3.3.1 Đặc điểm quá trình phẫu thuật

Bảng 3.4. Đặc điểm phẫu thuật của các bệnh nhân

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n = 104)	Tỉ lệ (%)
Thời gian phẫu thuật (phút)	425,2 ± 66,2	
Lượng máu mất (mL)	<100 mL	
Tiếp cận thì ngực		
Phẫu thuật nội soi	90	86,5
Robot	14	13,5
Tư thế thì ngực		
Nằm sấp	7	6,7
Nghiêng trái	97	93,3
Tiếp cận thì bụng		
Phẫu thuật nội soi	98	94,2
Robot	1	1
Mở mở	5	4,8
Vị trí ống dạ dày		
Trung thất sau	30	28,8
Sau xương ức	74	71,2
Cách thực hiện miệng nối		
Nối tay	9	8,7
Nối bằng máy nối tròn	89	85,6
Nối bằng máy nối thẳng	6	5,8

3.3.2 Đặc điểm nạo hạch

Bảng 3.5. Đặc điểm ung thư học trong phẫu thuật của các bệnh nhân

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n = 104)	Tỉ lệ (%)
Mức độ nạo hạch trung thất		
Tiêu chuẩn	1	1
Mở rộng	16	15,4
Toàn bộ	87	83,7
Số hạch nạo được		
	Trung vị	Phạm vi
Cổ trái (n = 80)	6,5	2-21
Cổ phải (n = 80)	6	1-22
Trung thất trên trái (n = 87)	3	1-12
Trung thất trên phải (n = 103)	5	1-10
Trung thất giữa (n = 104)	5	1-12
Trung thất dưới (n = 104)	5	1-14
Bụng (n = 104)	8	1-19

3.4 Đặc điểm khối u và giải phẫu bệnh sau mổ

Bảng 3.6. Tỉ lệ di căn hạch theo vị trí u ở các bệnh nhân

Nhóm hạch	Tỉ lệ di căn hạch (%)			p
	Ngực trên	Ngực giữa	Ngực dưới	
Cổ trái (n = 80)	0 (0/4)	11,6 (5/43)	3 (1/33)	0,436
Cổ phải (n = 80)	25 (1/4)	2,3 (1/43)	0 (0/33)	0,098
Trung thất trên bên trái (n = 87)	25 (1/4)	7,5 (3/40)	0 (0/43)	0,027
Trung thất trên bên phải (n = 103)	50 (2/4)	12,2 (6/49)	2 (1/50)	0,007
Trung thất giữa (n = 104)	0 (0/4)	12,2 (6/49)	17,6 (9/51)	0,776
Trung thất dưới (n = 104)	0 (0/4)	8,2 (4/49)	7,8 (4/51)	1,000
Bụng (n = 104)	0 (0/4)	12,2 (6/49)	33,3 (17/51)	0,023

Bảng 3.7. Đặc điểm giải phẫu bệnh sau mổ của các bệnh nhân

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n = 104)	Tỉ lệ (%)
Vị trí		
Ngực trên	4	3,8
Ngực giữa	49	47,1
Ngực dưới	51	49
Mức độ xâm lấn sau mổ (ypT)		
ypT0	25	24
ypT1a	1	1
ypT1b	18	17,3
ypT2	28	26,9
ypT3	22	21,2
ypT4a	10	9,6
Di căn hạch sau mổ (ypN)		
ypN0	63	60,6
ypN1	33	31,7
ypN2	7	6,7
ypN3	1	1
Giai đoạn sau mổ (ypTNM)		
I	51	49
II	9	8,7
IIIA	20	19,2
IIIB	17	16,3
IVA	7	6,7

3.5 Kết quả của phẫu thuật

Thời gian nằm viện trung bình là $12,5 \pm 5,1$ ngày, ngắn nhất là 7 ngày và dài nhất là 32 ngày.

3.5.1 Tai biến

Bảng 3.8. Tai biến phẫu thuật của các bệnh nhân

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n = 104)	Tỉ lệ (%)
Rách màng phế quản gốc trái	2	1,9
Rách màng tim	2	1,9
Rách phổi	2	1,9
Rách màng phổi trái	2	1,9
Tổn thương ống ngực	1	1
Tổn thương động mạch túi mật	1	1

Cả hai trường hợp rách phần màng phế quản gốc trái ngay tại vị trí bóng nội phế quản của ống nội khí quản hai lòng đều được khâu lại qua phẫu thuật nội soi bằng chỉ polydioxanone 4.0 và đều ổn định. Một trường hợp bị rách ống ngực phát hiện trong mổ và được xử trí bằng cách kẹp 2 đầu ống ngực. Một bệnh nhân bị tổn thương động mạch túi mật trong quá trình phẫu thuật nạo hạch vùng bụng sau đó được chuyển mổ mở để xử lý cầm máu kèm cắt túi mật.

3.5.2 Biến chứng

Bảng 3.9. Biến chứng sau phẫu thuật của các bệnh nhân

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n = 104)	Tỉ lệ (%)
Biến chứng chung	53	51
Độ I	26	25
Độ II	17	16,3
Độ IIIa	6	5,8
Độ IIIb	1	1
Độ IVa	2	1,9
Độ IVb	0	0
Độ V	1	1

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n = 104)	Tỉ lệ (%)
Nhiễm trùng vết mổ	5	4,8
Độ I	3	2,9
Độ II	2	1,9
Tụ dịch sau mổ	10	9,6
Độ I	7	6,7
Độ IIIa	2	1,9
Độ V	1	1
Nhiễm trùng hô hấp	9	8,7
Độ I	1	1
Độ II	7	6,7
Độ IVa	1	1
Tràn khí dưới da	6	5,8
Độ I	4	3,8
Độ II	2	1,9
Xì miệng nổi	18	17,3
Độ I	1	1
Độ II	10	9,6
Độ IIIa	5	4,8
Độ IVa	1	1
Độ V	1	1
Khàn tiếng	34	32,7
Độ I	34	32,7
Có hồi phục	17	16,3
Không hồi phục	17	16,3
Hoại tử mồm ống dạ dày, viêm tụy cấp độ V	1	1

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n = 104)	Tỉ lệ (%)
Rò dưỡng trấp	2	1,9
Độ II	1	1
Độ IIIb	1	1
Hẹp miệng nổi	6	5,8
Không	98	94,2
Độ I	3	2,9
Độ IIIa	3	2,9

3.5.2.1 *Khàn tiếng*

Thời gian hồi phục khàn tiếng trung vị là 3 tháng với sớm nhất là 1 tháng và trễ nhất là 7 tháng.

Qua phân tích đơn biến, chúng tôi ghi nhận mức độ đáp ứng với hóa trị tân hỗ trợ, thời gian phẫu thuật, vị trí mang ống dạ dày lên nổi với thực quản và biến chứng xì miệng nổi là những yếu tố có liên quan đến tỉ lệ khàn tiếng sau mổ. Phân tích đa biến cho thấy 4 yếu tố cũng là yếu tố liên quan độc lập với tỉ lệ khàn tiếng sau mổ.

3.5.2.2 *Xì miệng nổi*

Qua phân tích đơn biến, chúng tôi ghi nhận cách thực hiện miệng nổi, giai đoạn bệnh và biến chứng khàn tiếng là có liên quan đến biến chứng xì miệng nổi sau mổ. Tuy nhiên, qua phân tích đa biến thì chỉ có giai đoạn bệnh và biến chứng khàn tiếng là liên quan độc lập đến biến chứng xì miệng nổi.

3.5.2.3 *Rò dưỡng trấp*

Có hai bệnh nhân bị rò dưỡng trấp vùng cổ sau mổ, chiếm 1,9%. Trong đó, một trường hợp điều trị nội khoa thành công, một trường phải mổ lại khâu ép và bệnh nhân ổn định sau đó.

3.5.3 Tử vong chu phẫu

Có một bệnh nhân tử vong chu phẫu chiếm 1% tổng số bệnh nhân. Bệnh nhân này được phẫu thuật theo quy trình thông thường. Vào ngày thứ 5 sau mổ, bệnh nhân có dấu hiệu nhiễm trùng, cổ sưng phồng, rạch da cân có mủ đục và nước bọt, bụng trướng, chụp CT scan phát hiện có dịch bụng nhiều. Bệnh nhân được mổ lại lần 2, phát hiện bị viêm tụy hoại tử và hoại tử phần mỡ của ống dạ dày ở cổ. Bệnh nhân sau đó được tiến hành cắt lọc, khâu lại mỡ ống dạ dày, rửa bụng, dẫn lưu. Trong những ngày hậu phẫu tiếp theo bệnh nhân tiếp tục diễn tiến nặng do viêm tụy hoại tử, viêm phổi, xì rò vùng cổ và được người nhà xin về vào ngày thứ 31 sau mổ cắt thực quản.

3.6 Kết quả sống thêm

Trừ 1 bệnh nhân tử vong chu phẫu do biến chứng sau mổ, thời gian theo dõi trung vị là 35 tháng, dao động từ 8 tháng đến 58 tháng. Đến tháng 01 năm 2023, có 29,1% (30/103) bệnh nhân đã chết, 66% (68/103) bệnh nhân còn sống và 4,9% (5/103) bệnh nhân không liên lạc được. Về tái phát, có 36,9% (38/103) bệnh nhân tái phát, 58,3% (60/103) bệnh nhân chưa tái phát và 4,9% (5/103) bệnh nhân không liên lạc được.

Bảng 3.10. Tỷ lệ sống thêm của các bệnh nhân

	1 năm	2 năm	3 năm	4 năm	4,5 năm
Sống toàn thể (%)	94,2	79,4	73,3	59,6	49,6
Sống không bệnh (%)	89,2	72,5	63,9	56,2	40,1

Trong 30 bệnh nhân đã chết, có 26 bệnh nhân chết do bệnh tái phát và 4 bệnh nhân chết vì nguyên nhân khác (1 vì viêm phổi, 2 vì bệnh tim và 1 sau nhiễm COVID-19). Trong 38 bệnh nhân tái phát, có 26 bệnh nhân đã chết, 12 bệnh nhân đã ghi nhận bệnh tái phát và hiện

vẫn còn sống. Trong 38 trường hợp tái phát bệnh, 52,6% (20/38) trường hợp tái phát tại chỗ, và 47,4% (18/38) trường hợp di căn xa. Thời gian sống toàn thể trung vị là 53 tháng và thời gian sống không bệnh trung vị là 50 tháng.

3.6.1 Tỷ lệ sống thêm theo giai đoạn bệnh

Bảng 3.11. Tỷ lệ sống thêm của các bệnh nhân theo giai đoạn bệnh

	1 năm	2 năm	3 năm	4 năm	p
Tỷ lệ sống toàn thể (%)					
Giai đoạn I, II	98,3	84,7	81,7	78,3	0,003
Giai đoạn III, IVA	88,6	72,1	60,5	34	
Tỷ lệ sống không bệnh (%)					
Giai đoạn I, II	93,2	76,2	68,6	68,6	0,035
Giai đoạn III, IVA	84,1	67,5	57,7	36,1	

3.6.2 Tỷ lệ sống thêm theo mức độ đáp ứng

Bảng 3.12. Tỷ lệ sống thêm của các bệnh nhân theo mức độ đáp ứng

	1 năm	2 năm	3 năm	4 năm	p
Tỷ lệ sống toàn thể (%)					
Đáp ứng hoàn toàn	100	100	100	83,3	<0,001
Đáp ứng một phần	97,3	83,3	75	64,7	
Bệnh không thay đổi	66,7	25	25	-	
Tỷ lệ sống không bệnh (%)					
Đáp ứng hoàn toàn	94,4	77,8	77,8	77,8	<0,001
Đáp ứng một phần	94,5	76,3	66,2	57,1	
Bệnh không thay đổi	50	41,7	27,8	-	

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu 104 bệnh nhân được hóa trị tân hỗ trợ kết hợp phẫu thuật nội soi cắt thực quản triệt căn tại khoa Ngoại Tiêu hóa, bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 08 năm 2018 đến tháng 01 năm 2023, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Hơn 90% bệnh nhân hóa trị tân hỗ trợ với phác đồ DCF/DCX, gần 10% với phác đồ PAC-CAR. Tác dụng phụ của hóa trị tân hỗ trợ xảy ra không nhiều và phần lớn nhẹ. Thiếu máu thường gặp nhất nhưng phần lớn nhẹ. Tỷ lệ đáp ứng sau hóa trị tân hỗ trợ hơn 80%. Trong đó, đáp ứng hoàn toàn về bệnh học gần 15%.
2. Tỷ lệ tai biến, biến chứng chung của phẫu thuật nội soi cắt thực quản sau hóa trị tân hỗ trợ hơn 50% nhưng biến chứng nặng không nhiều, dưới 10%. Thường gặp nhất là khàn tiếng, chiếm 32,7% và tất cả đều không cần can thiệp. Xì miệng nổi gặp trong 17,3% trường hợp và gần 2/3 các trường hợp xì miệng nổi là nhẹ. Tử vong chu phẫu có 1 trường hợp, chiếm 1%.
3. Tỷ lệ sống toàn thể sau 4 năm là 59,6%, thời gian sống toàn thể trung vị là 53 tháng. Tỷ lệ sống không bệnh sau 4 năm là 56,2%, thời gian sống không bệnh trung vị là 50 tháng. Đái tháo đường và không đáp ứng với hóa trị tân hỗ trợ là các yếu tố làm tăng nguy cơ chết và tái phát của bệnh nhân.

Từ kết quả trên, chúng tôi thấy rằng phẫu thuật nội soi ngực-bụng cắt thực quản sau hóa trị tân hỗ trợ là an toàn với tỷ lệ tai biến, biến chứng nặng không cao hơn. Hiệu quả mang lại của phương pháp điều trị là khả quan với tỷ lệ đáp ứng cao và khả năng sống thêm cao.

Do đó, phẫu thuật nội soi cắt thực quản sau hóa trị tân hỗ trợ điều trị ung thư thực quản nên được xem xét và cân nhắc áp dụng rộng rãi hơn trong tay đội ngũ y bác sĩ và phẫu thuật viên giàu kinh nghiệm.

**DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. **Nguyen Vo Vinh Loc**, Nguyen Lam Vuong, Lam Viet Trung, Tran Thien Trung, “Effect of Time to Minimally Invasive Esophagectomy After Neoadjuvant Chemotherapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma”, *J of Gastrointest Cancer*, Online ahead of print, 2023 Feb, doi: 10.1007/s12029-023-00915-6.
2. **Nguyễn Võ Vĩnh Lộc**, Lâm Việt Trung, Trần Thiện Trung, “Tỉ lệ tổn thương thần kinh quặt ngược thanh quản ở người bệnh ung thư thực quản được phẫu thuật nội soi cắt thực quản và hóa trị tân hỗ trợ”, *Tạp chí Ngoại khoa và Phẫu thuật nội soi Việt Nam*, tập 13 (số 2), trang 17-24, tháng 06 năm 2023, doi: <https://doi.org/10.51199/vjsel.2023.2.3>

