Early outcomes of minimally invasive esophagectomy after neoadjuvant chemotherapy for esophageal squamous cell carcinoma

Nguyen Vo Vinh Loc, Bui Duc Ai, Tran Phung Dung Tien, Lam Viet Trung

Cho Ray Hospital

Key word:
Neoadjuvant chemotherapy, minimally invasive esophagectomy, esophageal cancer.

Corresponding author:
Nguyen Vo Vinh Loc,
Cho Ray Hospital
201B Nguyen Chi Thanh Str., Ward 12, District 5, Ho Chi Minh City, Vietnam
Mobile: 0977 483 105
Email: nguyenvovinhloc@ump.edu.vn

Received: 09 July 2020
Accepted: 04 Jan 2021
Published: 01 March 2021

Abstract

Introduction: Neoadjuvant chemotherapy (NAC) is the standard treatment which recommended for resectable locally advanced esophageal cancer (EC), but the safety of minimally invasive esophagectomy (MIE) after neoadjuvant chemotherapy (NAC) for esophageal cancer has not been reported. We investigated the effect of NAC on the safety and feasibility of MIE for EC.The purpose of this study was to evaluate the morbidity, mortality and oncologic outcomes of MIE after neoadjuvant chemotherapy.

Materials and Methods: This was a prospective study of the patients who underwent MIE after neoadjuvant chemotherapy between August 2018 and May 2020. Patients with clinical stage IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, or IIIC EC, and no active concomitant malignancy were included. The data regarding the intraoperative incident, postoperative morbidity and mortality as well as oncologic examination were collected and analyzed.

Results: From August 2018 to May 2020, 68 patients with EC have been included into the study. There were 66 males and 2 females with mean age of 58.1 ± 13.9 (42 – 77). Sixty-two patients had neoadjuvant with DCX, four patients were indicated for EOX therapy, and remained two patients were treated by PAR-CAR. Two patients with stage IB, 23 with stage IIA, 22 with stage IIB, 14 with stage IIIA, one with stage IIIB, and 6 with stage IIIC. Tumor located in middle thoracic esophagus was 34 (50%), lower thoracic esophagus was 32 (47.1%) and upper thoracic esophagus was 2 cases. Median operation time was 420 minutes with minimal blood loss. Median hospitalization duration was 11 days (7 – 31). Median lymph nodes harvested in cervical, mediastinal and abdominal fields was 10, 16 and 7 respectively. Twenty-seven (42.2%) patients had metastatic lymph nodes. Postoperative mortality was 1.5% (1 case). Overall morbidity was 33.8% included 6 cases complicated pneumonia, 9 cases with anastomotic leak (conservative treatment), 1 case was re-operated due to cervical lymph leak, 16 cases with temporary hoarse voice.

Conclusion: Results from our study to conclude that MIE is safe and effective for locally advanced EC, even after NAC.

Introduction

Esophageal cancer is the 8th most common and the 6th most lethal malignant diseases globally [4]. In low income countries, squamous cell carcinoma is the most common type of esophageal cancer, accounts for more than 90% while in high income countries adenocarcinoma is more common [2]. Despite advances in technology, esophageal cancer still has bad prognosis with 5-year survival rate at from 12% to more than 30% in Japan [3], [10], [18], [20]. Multimodality is principal in the treatment of esophageal cancer. For resectable tumors, surgery is the main approach. However, up to now, there is no consensual treatment protocol for esophageal cancer. For locally advanced tumors, according to Japanese Esophageal Community, treatment protocol is neoadjuvant chemotherapy with Cisplatin and 5-FU following by radical esophagectomy [6]. This protocol has also been applied for esophageal cancer in Digestive Surgery Department, Cho Ray Hospital. Aims of this research is to evaluate the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy on the tumors and early outcomes of minimally invasive esophagectomy after neoadjuvant chemotherapy as a basement of wide application of the above mentioned protocol.

The purposes of this research were:

To evaluate the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy on the tumor status

To evaluate the early outcomes of minimally invasive esophagectomy after neoadjuvant chemotherapy.

Objectives and methods

Methods

It's a prospective, descriptive cross-sectional study

Subjects:

We selected the patients with esophageal squamous cell carcinoma underwent a minimally invasive esophagectomy after neoadjuvant chemotherapy at the Digestive Surgery Department, Cho Ray Hospital from August 2018 to May 2020. Collecting the data consisted the clinical examination, esophago-gastroscopy, esophago-gastric Xray with contrast, cervico-thoraco-abdomino-pelvic CT scanner, bronchoscopy, spirometry test, ECG, cardiac ultrasound, preoperative blood tests and PET-CT(if available).

Selection criteria:

Overall performance status according to ECOG scale [15] from 0 to 1 point.

Cardiac function: no abnormality on ECG and/ or left ventricular ejection fraction on cardiac ultrasound >50%.

Respiratory function: FEV1 > 1,2L; FEV1% ≥ 50% and DLCO ≥ 50%.

Complete blood count: WBC 4.000/µL; Neutrophils > 2.000/µL; Hemoglobin > 90g/L; Platelets > 100.000/µL.

Liver function: total bilirubin, AST, ALT < 1,5 times of the normal limit.

Tumor located at thoracic level and pathologically confirmed the squamous cell carcinoma.

Staging from IB to III according to AJCC (American Joint Committee on Cancer (AJCC) classification 7th version.

Exclusive criteria:

Management by open surgery due to severe pleural adhesions preventing devices from approaching to the surgical field.

Previous history of chemotherapy and/or radiotherapy.

Distance metastasis or locally invasion preventing a radical resection.

Associated with other malignant diseases.

Pregnant or breast-feeding

Neoadjuvant chemotherapy

Depending on the pathological conditions, patients were consulted with Oncologists and passed over chemotherapy following DCX (Docetaxel, Cisplatin and Capecitabine) or EOX (Epirubicin, Oxaliplatin and Capecitabine) or PAR-CAR (Paclitaxel and Carboplatin) from 3 to 6 cycles. Then, an overall assessment and re-staging were conducted by cervico-thoraco-abdomino-pelvic CT scanner with IV contrast and/or PET/CT. Minimally invasive esophagectomy were performed about 4 – 8 weeks after chemotherapy.

Surgical techniques

Thoracic phase (standard or robot-assisted thoracoscopy)

Left lateral decubitus position, double lumen endotracheal tube, active blocking of the right lung. Carbon dioxide insufflation with pressure of 8 mm Hg.

Approaching by standard or robot-assisted thoracoscopy with 5 ports with an additional port for assistant if necessary.

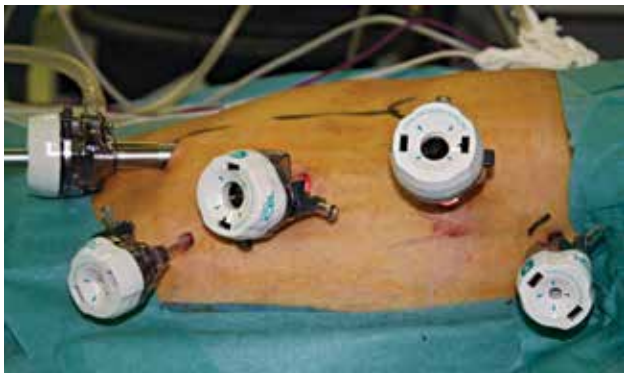


Image 1. Position of thoracic ports in the right thoracic phase of esophagectomy

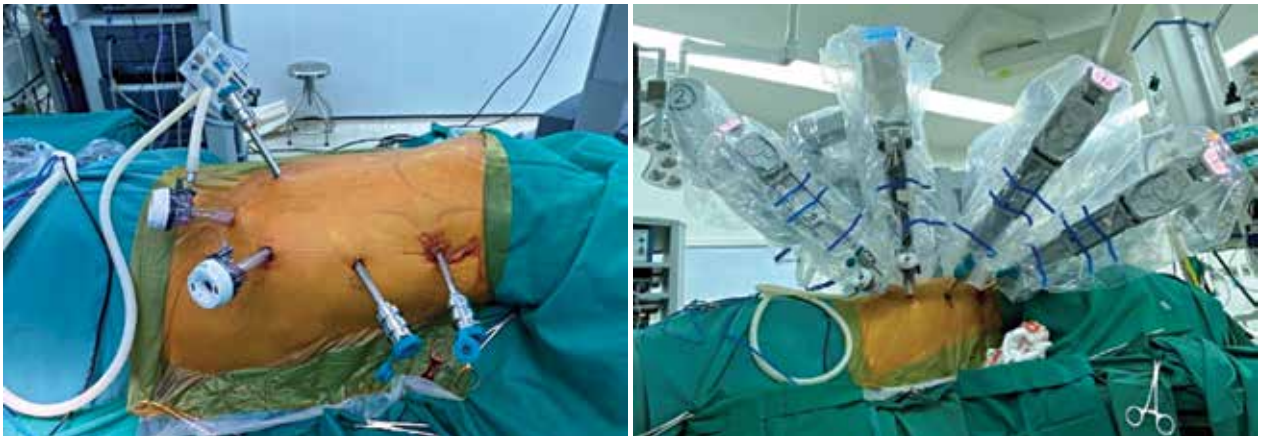


Image 2. Position of thoracic ports in the right thoracic phase of robot-assisted esophagectomy

Check through the tumor and surrounding area. Mobilization of thoracic esophagus including peri-esophageal fat tissue and surrounding lymph nodes en bloc. Exposure from the left diaphragmatic crus upward following anatomical surface surrounded by a fascia covering peri-esophageal fat tissue and pericardium (esophageal mesentery), inferior mediastinal, peri-carinal and main stem bronchial lymphadenectomy. In the upper mediastinal cavity, esophagus was mobilized with right upper mediastinal lymphadenectomy. Division of the azygos vein was well controlled with hemo-lock and cut. In most cases, right bronchial artery was cut as well. Complete esophageal mobilization in the upper mediastinal cavity. Check carefully to avoid the injury thoracic duct in this area. After completely mobilizing the esophagus, a resection with linear stapler was performed to facilitate the exposure of the left recurrent laryngeal nerve. Continue the lymphadenectomy around the left recurrent laryngeal nerve from aortic arch 'till the end of upper mediastinal cavity in order to complete the mediastinal lymphadenectomy. Since November 2019, we have conducted frozen

section for any suspicious lymph nodes in the upper mediastinal cavity for considering to perform cervical lymphadenectomy if metastasis confirmed.

After the total mobilization of esophagus, check the expansion of the lung and place a right pleural drainage

Abdominal phase:

Standard or robot-assisted laparoscopy.

Dorsal decubitus position with legs well separated and hand along the body. Prefer to use 5 trocars.

Mobilization of the greater curvature of the stomach while preserving the right gastroepiploic vascular arcs. Division of right gastric artery at the position about 3 cm from the pylorus with preservation of about 2 – 3 gastric branches. Peri-cardiac lymphadenectomy (group 1, 2, 3a) and lymphadenectomy of group 7, 8a, 9, 11p. Division at the origin of left gastric artery.

Mobilize the esophagus from diaphragmatic crus and pull down to the abdominal cavity. Prefer to use posterior mediastinal or retrosternal approach to bring the gastric tube upward to perform the anastomosis with cervical esophagus. In cases of posterior mediastinal approach, esophageal hiatus was enlarged. In cases of retrosternal approach, it was closed.

Midline laparotomy about 4 cm from right below the sternum. Cut and form a gastric tube along the greater curvature by linear stapler according to Akiyama technique. The gastric tube was about 35-40 cm long and about 4 cm wide. Create the retrosternal cavity in cases of using this approaches to bring the gastric tube upward.

Cervical phase:

Arc shape incision following inferior cervical fold. Explore the cervical esophagus while preserving sternocleidomastoid muscle. For cervical lymphadenectomy, we conducted the bilateral lymphadenectomy including lymph nodes surrounding recurrent laryngeal nerve, peri-esophageal lymph nodes, lymph nodes along the internal carotid vessels and below cricoid cartilage and bilateral supraclavicular lymph nodes.

Push the gastric tube upward from abdominal cavity via posterior mediastinum or retro-sternal cavity. Perform the cervical esophago-gastric hand-sewn anastomosis or mechanical one using a circular stapler.

Closure of the cervical incision with closed cervical drainage

Closure of the abdominal wall with feeding jejunostomy

Statistical analysis

Statistical significance level α was chosen as 0,05 in all comparison and estimation. The value of p below 0.05 was considered statistically significant. For qualitative variables, results were presented as an absolute value or percentage. For quantitative variables, the standard distribution was tested using Skewness and Kurtosis measurement. In case of standard normal distribution, results were presented as mean value ± standard deviation. In case of non-normal distribution, results were presented as median and range from the lowest to the largest values of these variables. All analysis was done using SPSS 22.0 application.

Results

From August 2018 to May 2021, 75 cases of esophageal squamous cell carcinoma were compatible with selection criteria and indicated for neo-adjuvant chemotherapy at Digestive Surgery Department, Cho Ray Hospital. However, during operation, distant metastasis and/or local invasion was found in 7 cases (9.3%) so there were only 68 cases (90.7%) of minimally invasive esophagectomy met with the selection criteria enrolled. Median duration from the end of chemotherapy to operation time was 4 weeks [3:8]. General characteristics of study group were presented in Table 1.

General characteristics of study group

General characteristics of study group were summarized in Table 1. Most patients were male with the average age of 58.1 and at good performance status. The most frequent tumor locations were at the middle and lower esophageal parts. More than 80% of cases were at the stage IIA – IIIA and most frequently used neoadjuvant chemotherapy was from 3 to 6 cycles of DCX protocol. The average interval between neoadjuvant chemotherapy and operation was 4 – 6 weeks.

Table 1. General characteristics

	N
Average age (years old)	58,1 ± 13,9
Gender (number of patients)	
Male	66 (97,1%)
Female	2 (2,9%)
General status (according to ECOG scale)	
0 point	44 (64,7%)
1 point	24 (35,3%)
Tumor location (number of patients, %)	
Upper	2 (2,9%)
Middle	34 (50%)
Middle	32 (47,1%)
cT (number of patients, %)	
T1b	1 (1,5%)
T2	17 (23,5%)
T3	36 (52,9%)
T4a	15 (22,1%)
Preoperative stage (number of patients, %)	
IB	2 (2,9%)
IIA	23 (33,8%)
IIB	22 (32,4%)
IIIA	14 (20,6%)
IIIB	1 (1,5%)
IIIC	6 (8,8%)
Neoadjuvant chemotherapy (number of patients, %)	
DCX*	62 (91,2%)
EOX**	4 (5,9%)
PAR-CAR***	2 (2,9%)
Response rate (number of patients, %)	
Complete	4 (5,3%)
Partial	60 (80%)
Poor	4 (5,3%)
None	7 (9,3%)

* DCX: docetaxel, cisplatin and capecitabine
** EOX: epirubicin, oxaliplatin and capecitabine
*** PAR-CAR: paclitaxel and carboplatin

Surgical characteristics

Surgical characteristics were summarized in Table 2. No conversion to open surgery in the thoracic phase. 1 case of non-thoracotomy esophagectomy due to severe pleural adhesion with history of lung tuberculosis. In 8 cases, abdominal laparotomy was required from the beginning due to history of previous abdominal surgery. There were 2 cases of conversion to open surgery in the abdominal phase: 1 case was because of a massive and firm lymphadenopathy at the origin of the celiac trunk while the other case was due to a lesion of the cystic artery during lymphadenectomy requiring a conversion to open surgery for cholecystectomy and better exploration.

Table 2. Surgical characteristics

	N
Approaches in thoracic phase (number of patients, %)	
Robot assisted laparoscopy	10 (14,7%)
Standard laparoscopy	57 (83,8%)
Non-thoracotomy	1 (1,5%)
Approaches in abdominal phase (number of patients, %)	
Robot assisted laparoscopy	1 (1,5%)
Standard laparoscopy	57 (83,8%)
Conversion to open surgery	2 (2,9%)
Open surgery	8 (11,8%)
Lymphadenectomy level (number of patients, %)	
Three fields (cervical – mediastinal - abdominal)	46 (68,6%)
Two fields (mediastinal – abdominal)	17 (25,4%)
Atypical	4 (6%)
Operation time (range)	420 (370-455)
Complication	1 (1,5%)
Lesion of cystic artery	1 (1,5%)

Early Outcomes after surgery

Early outcomes after surgery were summarized in Table 3. The rate of patients with lymph node metastasis was more than 40%. The resection margin was clean in all cases (R0).

About one third of patients have postoperative complications, commonly were dysphonia, cervical incisional leakage, surgical site infection and pneumonia. Most dysphonia patients recovered by themselves after several months with internal treatment. All cervical incisional leakage patients were successfully controlled with conservative treatment by parenteral nutrition and antibiotherapy. There were 3 cases reoperated: 1 case of postoperative pneumothorax due to a ruptured pulmonary cyst requiring a pleural drainage, after that, this patient suffered from postoperative pneumonia that well responded with antibiotherapy then gradually stabilized and discharged on postoperative day 17; 1 case of cervical lymphatic leakage requiring a surgical intervention on postoperative day 4 with stable post-interventional evolution and discharge on postoperative day 22; 1 case of necrosis of gastric stump that was brought up to make the cervical anastomosis associated with a severe acute pancreatitis requiring a surgical intervention on postoperative day 5 for selectively resecting and closing of the necrotic stump, for exploring, cleaning and draining the abdominal cavity, however, the pancreatitis became worse associated with severe pneumonia leading to death on postoperative day 31. (Table 3)

The correlationship of surgical procedures and post - operative complications (Table 4). Correlationship of lymphadenectomy between 2 studier of esophagectomy. (Table 5)

Table 3. Postoperative early outcomes

	Sum	N
Number of harvested lymph nodes (median, range)		
Cervical	45	10 (2-43)
Thoracic	63	16 (4-36)
Abdominal	63	7 (1-19)
Two-field lymphadenectomy	17	25 (12-39)
Three-field lymphadenectomy	45	35 (11-79)
Lymphadenopathy (number of patients, %)		27 (42,9%)
Cervical lymph node metastasis (LNMets)	45	3 (6,7%)
Thoracic LNMets	63	18 (26,9%)
Abdominal LNMets	63	22 (32,8%)
Number of harvested LNMets (Two-field lymphadenectomy)	17	0 (0-5)
Number of harvested LNMets (Three-field lymphadenectomy)	45	0 (0-11)
Complications (Number of patients, %)		23 (34,3%)
Pneumonia		6 (9%)
Pneumothorax		1 (1,5%)
Subcutaneous emphysema		4 (6%)
Surgical site infection		6 (9%)
Cervical anastomotic leakage		9 (13,4%)
Voice hoarseness		16 (23,9%)
Lymphatic fistula		1 (1,5%)
Gastric stump necrosis		1 (1,5%)
Acute pancreatitis		1 (1,5%)
Perioperative mortality (number of patients, %)		1 (1,5%)
Length of stay (median, range)		11 (7-31)

Discussion

Esophageal cancer has very poor prognosis among the malignancies, despite of many advanced treatment, 5-year survival rate was only from 12% to above 30% in Japan [3], [10], [18], [20]. For resectable tumors, surgery is the principal treatment.

Table 4. Correlation of surgical outcomes between 2 studies of esophagectomy and complication

	Current study	3-field-lymphadenectomy laparoscopic esophagectomy [7]
Operation duration (minutes)	420 (240-600)	360 (280 – 450)
Hospitalization time (median, range)	11 (7-31)	9,5 ± 2,8
Perioperative complication	1 (1,5%)	2 (3,6%)
Post operative complication (number of patients, %)	23 (34,3%)	21 (37,5%)
Pneumonia	6 (8,8%)	4 (7,1%)
Cervical anastomotic leakage	9 (13,4%)	4 (7,1%)
Voice hoarseness	16 (23,9%)	6 (10,7%)
Lymphatic leakage	1 (1,5%)	1 (1,8%)
Necrosis of gastric stump	1 (1,5%)	0
Early mortality (number of patients, %)	1 (1,5%)	1 (1,8%)

Table 5. Correlation of lymphadenectomy between 2 studies of esophagectomy

	Current study	3-field-lymphadenectomy laparoscopic esophagectomy [7]
Number of harvested lymph node (median, range)		
Cervical	10 (2-43)	9,4
Mediastinal	16 (4-36)	13,8
Abdominal	7 (1-19)	7,2
Number of metastatic lymph node (3-field-lymphadenectomy)	1,4	2,9

Preoperative neoadjuvant chemotherapy following by a radical esophagectomy has been considered the standard treatment for advanced in situ tumors [11], [19]. Neoadjuvant radio-chemotherapy was used more frequently in Western countries, while in Japan, neoadjuvant chemotherapy was preferred [11], [17], [19]. The basis of the neoadjuvant chemotherapy in Japan was from JCOG 9907 study [1] with the results of improved long-term survival rate for squamous cell carcinoma patients of stage II/III. However, in this study, treatment protocol included 2 agents (Cisplatin and 5-FU) and further analysis showed uncertain effectiveness in advanced patients (stage III). To be more clarified, JCOG 1109 study was conducted continuously in Japan in order to compare the effectiveness of 2-agent, 3-agent chemotherapy and radio-chemotherapy with extended selection criteria from stage IB to IIIC [13].

Since 2018, neoadjuvant chemotherapy has been indicated for squamous cell carcinoma patients treated at Digestive Surgery Department of Cho Ray Hospital, and the number of esophagectomy after chemotherapy increased. The purpose of neoadjuvant treatment was to downstage of primary tumor in order to facilitate the radical resection, thereby, to reduce recurrence and to improve the long-term survival rate [12]. However, neoadjuvant chemotherapy might cause some surgical difficulties due to the tissue edema and fibrosis or the alteration of patient's general status [5], [9], [14]. Another improvement was the application of laparoscopic surgery in esophagectomy with many advantages such as: reducing the complication rate, especially respiratory complication, enhancing the observation capacity, hence, increasing the accuracy of the dissection [8], [16]. On the other hand, implementation of laparoscopic esophagectomy after chemotherapy, especially triple chemotherapy has not been reported much. To our knowledge, this study was the first in Vietnam. Generally, laparoscopic esophagectomy after neoadjuvant chemotherapy was safe and feasible.

In our study, initially, there were 75 esophageal cancer patients clinically staging from IB to IIIC were planned to receive a neoadjuvant chemotherapy first, then laparoscopic esophagectomy. However, there were 7 cases (9.3%) no indicated for surgery and 1 case not able to be treated by thoracic laparoscopy leading to a conversion to conventional esophagectomy. For those cases, it might be the error of initial staging or a progression due to the non-response with chemotherapy. Among 67 remaining patients who were operated for esophagectomy, there were nearly 95% with complete or partial response with neoadjuvant chemotherapy. According to JCOG 9907 study [1] in Japan, the response rate after neoadjuvant chemotherapy with 5-FU and Cisplatin was 38%. In our study, we did not really imagine the successful response rate of neoadjuvant chemotherapy, however, the response rate was quite high in general. A remarkable note was that almost all patients in our study were treated with 3-agent protocol (DCX or EOX accounting for 97.1%) with the expectation of a better response in comparison with traditional 2-agent protocol.

In order to facilitate the discussion, we compared with our previous study with 56 patients of 3-field-lymphadenectomy laparoscopic esophagectomy [7].

About postoperative early outcomes

In our current study, the median operating duration was 420 minutes, longer than in previous study [7]. That accords with the viewpoint that chemotherapy might make surgery more complicated. However, it should be noted that in our current study, there were 10 cases of robot assistance that which also longs to the duration time of surgery.

Another result in our current study was that there was 1 case of cystic artery injury leading to a cholecystectomy and accounting for 1.5%. Comparing with previous study [7] with the complication rate of 3.6% (2/56 cases) including 1 case of thoracic duct injury and 1 case of portal vein injury, the complication rate of laparoscopic esophagectomy after neoadjuvant chemotherapy was not higher and even less severe. However, the previous study was conducted from 2015 to 2017 and the better experience in surgery might be a factor in reducing the complication rate.

The complication rate of our current study was 34.3%, among them, important one were voice hoarseness (23.9%), cervical anastomotic leakage (13.4%), pneumonia (9%). In comparison with previous study [7], the rate of voice hoarseness, cervical anastomotic leakage and pneumonia was higher but the difference was not big and all cases was successfully controlled with conservative treatment. The perioperative mortality of 2 studies were similar (1.5% vs. 1.8%). This result according with other authors' studies showed that neoadjuvant chemotherapy might affect negatively to patients' general status as well as increase the surgical difficulty level, however, did not make any remarkable impact on the early outcomes of laparoscopic esophagectomy [5], [9], [14].

The hospital stay for neoadjuvant chemotherapy patients seems to be longer than others. That might be due to the little higher complication rate of this group requiring more time for treatment.

About lymphadenectomy

In comparison with previous study, our current study showed a not lower number of harvested lymph nodes but the average number of lymph node metastasis was less. This result showed that neoadjuvant chemotherapy cause difficulties during operation but did not impact to the lymphadenectomy and even neoadjuvant chemotherapy helped to reduce the number of lymph node metastasis and to enhance the capacity of radical lymphadenectomy.

Conclusion

Laparoscopic esophagectomy after neoadjuvant chemotherapy was safe and feasible. Neoadjuvant chemotherapy had a high response rate with nearly 2/3 cases of complete or partial response and helped to reduce the number of metastatic lymph node, hence, improving the long-term survival rate. Neoadjuvant chemotherapy might increase the

surgical difficulty level, however, does not impact to the outcomes of surgery.

Reference

1. Ando N., Kato H., Igaki H., Shinoda M., Ozawa S., Shimizu H., et al. (2012), "A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907)". *Ann Surg Oncol,* 19(1), 68-74.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A. (2018), "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries". *CA Cancer J Clin,* 68(6), 394-424.
3. De Angelis R., Sant M., Coleman M. P., Francisci S., Baili P., Pierannunzio D., et al. (2014), "Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study". *Lancet Oncol,* 15(1), 23-34.
4. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Mathers C., Parkin D. M., Pineros M., et al. (2019), "Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods". *Int J Cancer,* 144(8), 1941-1953.
5. Fujiwara Y., Lee S., Kishida S., Hashiba R., Gyobu K., Takemura M., et al. (2017), "Safety and feasibility of thoracoscopic esophagectomy after neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer". *Surg Today,* 47(11), 1356-1360.
6. Kitagawa Y., Uno T., Oyama T., Kato K., Kato H., Kawakubo H., et al. (2019), "Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan *Esophageal* Society: part 1". Esophagus, 16(1), 1-24.
7. Lam Viet Trung, Bui Duc Ai (2018), Early results of laparoscopic esophageal surgery with lymph node dissection in 3 areas for esophageal cancer. "Ho Chi Minh City Medical Journal, Volume 22 (Obstetrics 2), 1-7.
8. Luketich J. D., Pennathur A., Franchetti Y., Catalano P. J., Swanson S., Sugarbaker D. J., et al. (2015), "Minimally invasive esophagectomy: results of a prospective phase II multicenter trial-the eastern cooperative oncology group (E2202) study". *Ann Surg,* 261(4), 702-707.
9. Ma S., Yan T., Liu D., Wang K., Wang J., Song J., et al. (2018), "Neoadjuvant chemotherapy followed by minimally invasive esophagectomy is safe and feasible for treatment of esophageal squamous cell carcinoma". *Thorac Cancer,* 9(2), 310-315.
10. Matsuda Tomohiro, Saika Kumiko (2018), "Cancer burden in Japan based on the latest cancer statistics: need for evidence-based cancer control programs". *Annals of Cancer Epidemiology,* 2.
11. Mayanagi S., Irino T., Kawakubo H., Kitagawa Y. (2019), "Neoadjuvant treatment strategy for locally advanced thoracic esophageal cancer". *Ann Gastroenterol Surg,* 3(3), 269-275.
12. Miyata H., Tanaka K., Makino T., Yamasaki M., Miyazaki Y., Takahashi T., et al. (2018), "The Impact of Pathological Tumor Regression and Nodal Status on Survival and Systemic Disease in Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma". *Ann Surg Oncol,* 25(8), 2409-2417.
13. Nakamura K., Kato K., Igaki H., Ito Y., Mizusawa J., Ando N., et al. (2013), "Three-arm phase III trial comparing cisplatin plus 5-FU (CF) versus docetaxel, cisplatin plus 5-FU (DCF) versus radiotherapy with CF (CF-RT) as preoperative therapy for locally advanced esophageal cancer (JCOG1109, NExT study)". *Jpn J Clin Oncol,* 43(7), 752-755.
14. Nomoto D., Yoshida N., Akiyama T., Kiyozumi Y., Eto K., Hiyoshi Y., et al. (2019), "Influence of Neoadjuvant Chemotherapy on Short-term Outcomes After Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer". *Anticancer Res,* 39(1), 471-475.
15. Oken M. M., Creech R. H., Tormey D. C., Horton J., Davis T. E., McFadden E. T., et al. (1982), "Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group". *Am J Clin Oncol,* 5(6), 649-655.
16. Osugi Harushi, Narumiya Kousuke, Kudou Kenji. (2017). Thoracoscopic Radical Esophagectomy for Cancer. In Cuesta Miguel A. (Ed.), *Minimally Invasive Surgery for Upper Abdominal Cancer* (1st ed., pp. 59-72). Springer
17. Pennathur A., Gibson M. K., Jobe B. A., Luketich J. D. (2013), "Oesophageal carcinoma". *Lancet,* 381(9864), 400-412.
18. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. (2020), "Cancer statistics, 2020". *CA Cancer J Clin,* 70(1), 7-30.
19. Wong Ian Yu-Hong, Law Simon (2016), "Surgery in the era of neoadjuvant therapy for cancer of the esophagus". *Esophagus,* 13(2), 105-109.

Kết quả sớm của phẫu thuật nội soi cắt thực quản sau hóa trị tân hỗ trợ trong điều trị ung thư tế bào gai thực quản

Nguyễn Võ Vĩnh Lộc, Bùi Đức Ái, Trần Phùng Dũng Tiến, Lâm Việt Trung

Bệnh viện Chợ Rẫy

Từ khóa:
Hóa trị tân hỗ trợ, phẫu thuật nội soi cắt thực quản, ung thư thực quản.

Địa chỉ liên hệ:
Nguyễn Võ Vĩnh Lộc,
Bệnh viện Chợ Rẫy
201B Nguyễn Chí Thanh, Phường 12, Quận 5, TP. Hồ Chí Minh
Điện thoại: 0977 483 105
Email: nguyenvovinhloc@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 09/7/2020
Ngày duyệt: 04/01/2021
Ngày chấp nhận đăng: 01/3/2021

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Hóa trị tân hỗ trợ là điều trị tiêu chuẩn cho ung thư thực quản tiến triển tại chỗ, nhưng đến tính an toàn và khả thi của phẫu thuật nội soi cắt thực quản sau hóa trị tân hỗ trợ vẫn chưa được báo cáo. Chúng tôi đánh giá ảnh hưởng của hóa trị tân hỗ trợ lên tính an toàn và khả thi của phẫu thuật nội soi cắt thực quản sau hóa trị tân hỗ trợ.

Nghiên cứu đánh giá tỉ lệ tai biến, biến chứng, tử vong và kết quả ung thư học của phẫu thuật nội soi cắt thực quản sau hóa trị tân hỗ trợ.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu, đánh giá các người bệnh phẫu thuật nội soi cắt thực quản sau hóa trị tân hỗ trợ từ tháng 8 năm 2018 đến tháng 5 năm 2020. Chúng tôi chọn những người bệnh ung thư thực quản giai đoạn IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB và IIIC và không có ung thư khác kèm theo. Tai biến, biến chứng, tử vong và kết quả ung thư học sẽ được đánh giá.

Kết quả: Từ tháng 8 năm 2018 đến tháng 5 năm 2020, có 68 người bệnh đạt tiêu chuẩn nghiên cứu. Có 66 nam và 2 nữ, tuổi trung bình là 58,1 ± 13,9 (42 – 77). 62 người bệnh hóa trị với phác đồ DCX, 4 người bệnh hóa trị với phác đồ EOX và 2 người bệnh hóa trị với phác đồ PAR-CAR. Có 2 người bệnh giai đoạn IB, 23 người bệnh giai đoạn IIA, 22 người bệnh giai đoạn IIB, 14 người bệnh giai đoạn IIIA, 1 người bệnh giai đoạn IIIB và 6 người bệnh giai đoạn IIIC. U nằm ở thực quản ngực giữa ở 34 (50%) người bệnh, thực quản ngực dưới ở 32 (47,1%) người bệnh và thực quản ngực trên ở 2 người bệnh. Thời gian mổ trung vị là 420 phút, máu mất không đáng kể. Thời gian nằm viện trung vị là 11 ngày (7 – 31). Số hạch nạo được trung vị ở cổ là 10, trung thất là 16 và bụng là 7. Có 27 (42.2%) người bệnh có di căn hạch. Tử vong chu phẫu là 1,5% (1 người bệnh). Tỉ lệ biến chứng là 33,8% gồm 6 viêm phổi, 9 rò miệng nối (điều trị bảo tồn), 1 ca rò bạch huyết cần mổ lại và 16 ca khàn tiếng tạm thời.

Kết luận: Từ những kết quả đạt được, phẫu thuật nội soi cắt thực quản sau hóa trị tân hỗ trợ là phẫu thuật an toàn và khả thi.

Mở đầu

Ung thư thực quản là ung thư thường gặp nhiều thứ 8 và gây tử vong nhiều thứ 6 trên thế giới [4]. Ở các nước thu nhập thấp, ung thư tế bào gai là dạng phổ biến nhất của ung thư thực quản, chiếm hơn 90%. Trong khi đó, ở các nước thu nhập cao, ung thư biểu mô tuyến là dạng ung thư thực quản thường gặp hơn [2]. Dù có nhiều tiến bộ về kỹ thuật, ung thư thực quản vẫn có tiên lượng xấu, tỉ lệ sống 5 năm chỉ từ 12% đến hơn 30% ở Nhật [3], [10], [18]. 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 mô thức điều trị chủ yếu. Tuy nhiên, cho đến nay, vẫn chưa có phác đồ điều trị nào được thống nhất cho ung thư thực quản. Với các u ở giai đoạn tiến triển tại chỗ, theo Hội Thực quản Nhật, phác đồ điều trị được sử dụng là hóa trị tân hỗ trợ trước với cisplatin và 5-FU sau đó mới tiến hành cắt thực quản triệt căn [6]. Phác đồ này cũng đang được chúng tôi áp dụng để điều trị cho các người bệnh ung thư thực quản tại khoa Ngoại Tiêu hóa, Bệnh viện Chợ Rẫy. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này để đánh giá những tác động của hóa trị tân hỗ trợ đến khối u và các kết quả sớm của phẫu thuật nội soi cắt thực quản sau hóa trị tân hỗ trợ để làm nền tảng cho việc áp dụng rộng rãi phác đồ điều trị trên. Mục tiêu nghiên cứu của chúng tôi gồm:

Đánh giá ảnh hưởng của hóa trị tân hỗ trợ lên tình trạng khối u.

Đánh giá kết quả sớm của phẫu thuật nội soi cắt thực quản sau hóa trị tân hỗ trợ.

Đối tượng và phương pháp

Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang.

Chúng tôi ghi nhận những trường hợp ung thư tế bào gai thực quản được phẫu thuật nội soi cắt thực quản sau hóa trị tân hỗ trợ tại Khoa Ngoại Tiêu hóa, Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 08 năm 2018 đến tháng 05 năm 2020. Các người bệnh sẽ được đánh giá bằng thăm khám lâm sàng, nội soi thực quản dạ dày, X quang thực quản dạ dày cản quang, CT scan cổ-ngực-bụng chậu, nội soi phế quản, đo chức năng hô hấp, đo điện tim, siêu âm tim, xét nghiệm máu tiền phẫu và PET-CT (khi cần).

Tiêu chuẩn chọn bệnh gồm:

Tổng trạng người bệnh theo thang điểm ECOG [15] từ 0 đến 1 điểm.

Chức năng tim: điện tâm đồ không ghi nhận bất thường và/hoặc phân suất tống máu thất trái trên siêu âm tim >50%.

Chức năng hô hấp: FEV1 > 1,2L; FEV1% ≥ 50% và DLCO ≥ 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.

Các người bệnh có khối u thực quản ngực với kết quả giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tế bào gai.

Giai đoạn u trước điều trị từ giai đoạn IB đến giai đoạn III theo phân giai đoạn của Ủy ban Liên kết Ung thư Hoa Kỳ lần thứ 7 (American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7th).

Tiêu chuẩn loại trừ:

Các trường hợp không thể tiến hành phẫu thuật xâm lấn tối thiểu như dính màng phổi nhiều (không thể tiếp cận dụng cụ vào khoang phẫu thuật).

Từng hóa và/hoặc xạ trị trước đó với mục đích điều trị trước đó.

Có di căn xa hoặc xâm lấn không cắt được phát hiện được trong mổ.

Người bệnh có u ác tính khác kèm theo.

Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

Hóa trị tân hỗ trợ

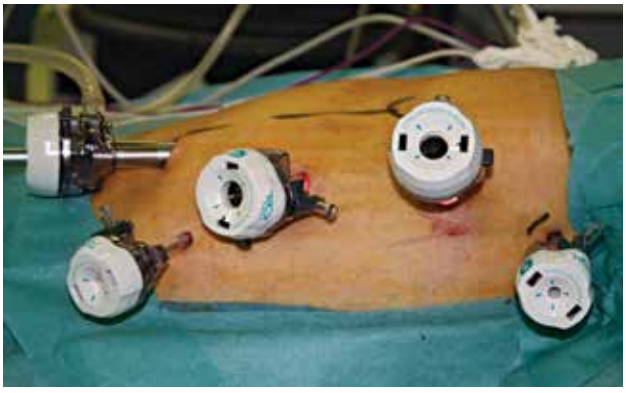
Tùy tình trạng bệnh, các người bệnh sẽ được hội chẩn Ung bướu và được hóa trị với phác đồ DCX (docetaxel, cisplatin và capecitabine) hoặc EOX (epirubicin, oxaliplatin và capecitabine) hoặc PAR-CAR (paclitaxel và carboplatin) từ 3 đến 6 chu kỳ. Sau đó, người bệnh được đánh giá lại tổng trạng và giai đoạn bằng chụp cắt lớp điện toán có cản quang vùng cổ, ngực, bụng chậu và/hoặc PET-CT. Người bệnh sẽ được tiến hành phẫu thuật nội soi cắt thực quản 4 đến 8 tuần sau hóa trị.

Kỹ thuật mổ

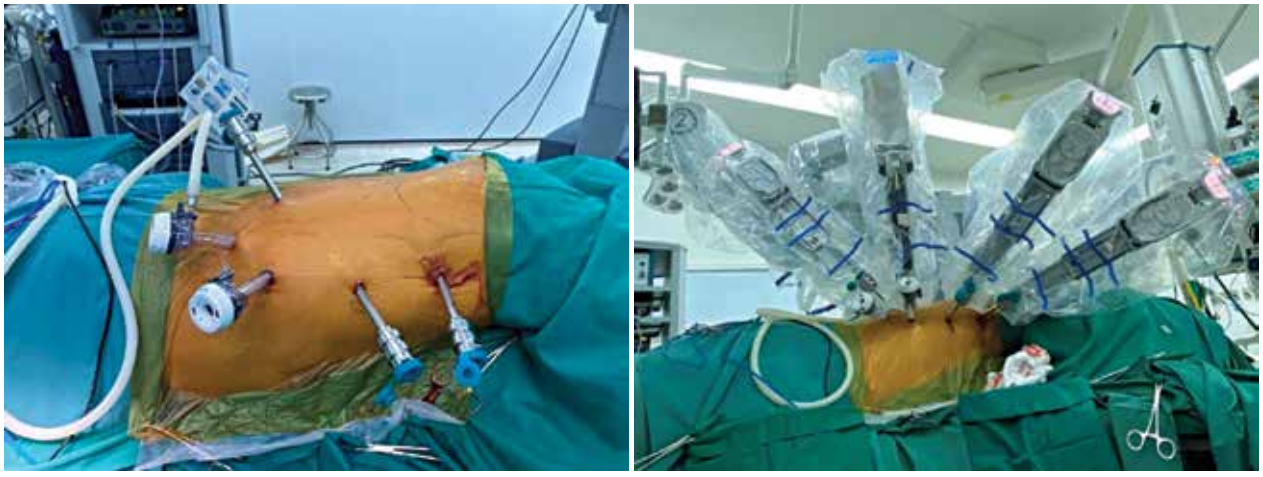
Thì ngực (phẫu thuật nội soi kinh điển hoặc có robot hỗ trợ):

Người bệnh nằm nghiêng trái, được đặt nội khí quản 2 lòng (double lumen tracheostomy tube), xẹp chủ động phổi phải. CO_2 được bơm với áp lực 8 mmHg.

Người bệnh thường được tiếp cận qua 5 trocars, khi cần có thể thêm 1 trocar cho người phụ. Tiếp cận được thực hiện bằng phẫu thuật nội soi kinh điển hoặc phẫu thuật nội soi có robot hỗ trợ.



Hình 1. Vị trí các lỗ trocar ngực trong thì nội soi ngực phải cắt thực quản



Hình 2. Vị trí các lỗ trocar ngực trong thì nội soi ngực phải với robot hỗ trợ cắt thực quản

Quan sát và đánh giá tổn thương. Tiến hành di động thực quản bao gồm mô mỡ và hạch dọc theo thực quản thành một khối. Bắt đầu từ trụ hoành phải đi lên theo mặt phẳng giải phẫu giữa mạc bao quanh mô mỡ cạnh thực quản và màng ngoài tim (mạc treo thực quản), nạo các hạch trung thất dưới, hạch quanh carina và hạch phế quản gốc hai bên. Ở trung thất trên, thực quản được di động và nạo các hạch trung thất trên phải. Tĩnh mạch đơn được kẹp bằng hem-o-lok và cắt ngang. Trong đa số trường hợp, động mạch phế quản phải cũng được cắt đi. Thực quản tiếp tục được di động hoàn toàn ở trung thất trên. Chú ý tìm và tránh tổn thương ống ngực ở vùng này. Sau khi di động toàn bộ thực quản, chúng tôi cắt ngang thực quản bằng máy cắt thẳng giúp nạo hạch quanh thần kinh quặt ngược thanh quản trái dễ hơn. Tiếp tục nạo hạch quanh thần kinh quặt ngược thanh quản trái từ quai

động mạch chủ đến hết trung thất trên để hoàn thất nạo hạch trung thất toàn bộ. Từ khoảng tháng 11 năm 2019 chúng tôi tiến hành sinh thiết lạnh hạch nghi ngờ vùng trung thất trên để xét chỉ định nạo hạch cổ.

Sau khi giải phóng toàn bộ thực quản, kiểm tra nở phổi và đặt dẫn lưu khoang màng phổi phải.

Thì bụng:

Chúng tôi tiến hành phẫu thuật thì bụng bằng phẫu thuật nội soi kinh điển hoặc phẫu thuật nội soi có robot hỗ trợ.

Người bệnh nằm ngửa, dang 2 chân, 2 tay khép. Chúng tôi thường sử dụng 5 trocars.

Giải phóng bờ cong lớn dạ dày, bảo tồn cung mạch vị mạc nối phải. Thắt và cắt động mạch vị phải tại vị trí cách môn vị khoảng 3cm, bảo tồn 2-3 nhánh vào dạ dày. Nạo các hạch quanh tâm vị (nhóm 1, 2, 3a) và các hạch nhóm 7, 8a, 9, 11p. Thắt động tĩnh mạch vị trái tận gốc.

Giải phóng thực quản khỏi trụ hoành và kéo xuống ổ bụng. Chúng tôi thường sử dụng đường trung thất sau hoặc sau xương ức để mang ống dạ dày lên nối với thực quản cổ. Trong trường hợp dùng đường trung thất sau, khe hoành thực quản sẽ được mở rộng, trường hợp dùng ngả sau xương ức, chúng tôi sẽ khâu kín lại khe hoành thực quản.

Mở bụng đường giữa ngay dưới xương ức khoảng 4cm, cắt tạo hình ống dạ dày dọc bờ cong lớn bằng máy cắt nối thẳng để tạo hình ống dạ dày kiểu Akiyama. Ống dạ dày có chiều dài khoảng 35-40cm, ngang khoảng 4cm. Tạo khoang sau xương ức trong trường hợp sử dụng đường sau xương ức để mang ống dạ dày lên nối.

Thì cổ:

Rạch da hình vòng cung theo nếp cổ dưới. Bộc lộ thực quản cổ, bảo tồn cơ ức đòn chũm. Trong trường hợp có nạo hạch cổ, chúng tôi sẽ nạo hạch hai bên thuộc các nhóm hạch dọc thần kinh quặt ngược thanh quản, các hạch cạnh thực quản cổ, hạch cạnh bó mạch cảnh trong phía dưới sụn nhẫn, và các hạch trên đòn hai bên.

Kéo ống dạ dày từ ổ bụng lên cổ trái qua trung thất sau hoặc khoang sau xương ức. Tiến hành nối thực quản cổ - ống dạ dày tận bên bằng khâu tay hoặc stapler vòng. Đóng cân cơ, dẫn lưu vùng cổ với ống dẫn lưu kín. Mở hỗng tràng nuôi ăn và đóng bụng.

Xử lý thống kê

Chúng tôi chọn ngưỡng sai lầm $\alpha = 0,05$ trong các trường hợp so sánh và ước lượng. Giá trị $p < 0,05$ được xem như có ý nghĩa thống kê. Đối với các biến định danh, chúng tôi trình bày dưới dạng giá trị tuyệt đối hay phần trăm. Đối với các biến định lượng, chúng tôi sẽ kiểm định biến số đó có phân phối chuẩn hay không bằng cách sử dụng độ xiên và độ nhọn. Trường hợp biến định lượng có phân phối chuẩn, chúng tôi trình bày dưới dạng: trị số trung bình ± độ lệch chuẩn. Trường hợp biến định lượng không có phân phối chuẩn, chúng tôi trình bày dưới dạng trung vị và khoảng dao động lớn nhất, nhỏ nhất của biến đó. Tất cả các phân tích trên được thực hiện bằng phần mềm SPSS 22.0.

Kết quả

Từ tháng 8 năm 2018 đến tháng 5 năm 2020, có 75 trường hợp ung thư tế bào gai thực quản đạt tiêu chuẩn chọn bệnh, được chỉ định hóa trị tân hỗ trợ trước mổ tại Khoa Ngoại Tiêu hóa, Bệnh viện Chợ Rẫy. Tuy nhiên, sau đó có 7 (9,3%) người bệnh trong mổ phát hiện có di căn và/hoặc xâm lấn nên chỉ còn 68 (90,7%) người bệnh được tiếp tục tiến hành phẫu thuật nội soi cắt thực quản. Thời gian trung vị từ lúc kết thúc hóa trị đến khi phẫu thuật là 4 tuần (3-8 tuần). Đặc điểm người bệnh được trình bày theo bảng 1.

Đặc điểm người bệnh

Đặc điểm người bệnh được tóm tắt trong bảng 1. Phần lớn người bệnh là nam giới, tuổi trung bình là 58,1 tuổi, tổng trạng tốt. U gặp nhiều nhất là thực quản ngực giữa và dưới. Hơn 80% u ở giai đoạn IIA đến IIIA và được hóa trị hỗ trợ chủ yếu là phác đồ DCX 3 đến 6 chu kỳ. Thời gian từ sau hoá trị tân hỗ trợ đến lúc mổ trung bình 4-6 tuần.

Bảng 1. Đặc điểm người bệnh

	N
Tuổi trung bình (tuổi)	58,1 ± 13,9
Giới (số bệnh nhân)	
Nam	66 (97,1%)
Nữ	2 (2,9%)
Tổng trạng bệnh nhân theo thang điểm ECOG	
0 điểm	44 (64,7%)
1 điểm	24 (35,3%)
Vị trí u (số bệnh nhân, %)	
Ngực trên	2 (2,9%)
Ngực giữa	34 (50%)
Ngực dưới	32 (47,1%)
cT (số bệnh nhân, %)	
T1b	1 (1,5%)
T2	17 (23,5%)
T3	36 (52,9%)
T4a	15 (22,1%)
Giai đoạn trước mổ (số bệnh nhân, %)	
IB	2 (2,9%)
IIA	23 (33,8%)
IIB	22 (32,4%)
IIIA	14 (20,6%)
IIIB	1 (1,5%)
IIIC	6 (8,8%)
Hóa trị tân hỗ trợ (số bệnh nhân, %)	
DCX*	62 (91,2%)
EOX**	4 (5,9%)
PAR-CAR***	2 (2,9%)
Mức độ đáp ứng hóa trị (số bệnh nhân, %)	
Hoàn toàn	4 (5,3%)
Một phần	60 (80%)
Kém	4 (5,3%)
Không đáp ứng	7 (9,3%)

* DCX: docetaxel, cisplatin và capecitabine
** EOX: epirubicin, oxaliplatin và capecitabine
*** PAR-CAR: paclitaxel và carboplatin

Đặc điểm phẫu thuật

Đặc điểm phẫu thuật được tóm tắt trong bảng 2. Không ghi nhận trường hợp nào chuyển mổ mở ở thì ngực. Có 1 trường hợp phải tiến hành cắt thực quản không mở ngực do viêm dính màng phổi nhiều, người bệnh này cũng có tiền căn lao phổi cũ. Có 8 trường hợp được mở bụng ngay từ đầu, tất cả đều do người bệnh đã từng được phẫu thuật vùng bụng trước đó. Có 2 trường hợp phải chuyển từ phẫu thuật nội soi sang mổ mở, 1 trường hợp vì người bệnh có khối hạch to cứng ở gốc động mạch thân tạng, trường hợp còn lại là do tổn thương động mạch túi mật trong quá trình nạo hạch được chuyển mổ mở để cắt túi mật cũng như thám sát toàn diện hơn.

Bảng 2. Đặc điểm phẫu thuật

	N
Ngả tiếp cận thì ngực (số bệnh nhân, %)	
Phẫu thuật nội soi có robot hỗ trợ	10 (14,7%)
Phẫu thuật nội soi kinh điển	57 (83,8%)
Không mở ngực	1 (1,5%)
Ngả tiếp cận thì bụng (số bệnh nhân, %)	
Phẫu thuật nội soi có robot hỗ trợ	1 (1,5%)
Phẫu thuật nội soi kinh điển	57 (83,8%)
Phẫu thuật nội soi chuyển mổ mở	2 (2,9%)
Mổ mở	8 (11,8%)
Mức độ nạo hạch (số bệnh nhân, %)	
3 vùng (cổ + trung thất + bụng)	46 (68,6%)
2 vùng (trung thất + bụng)	17 (25,4%)
Không điển hình	4 (6%)
Thời gian mổ (phút) (tứ phân vị)	420 (370-455)
Tai biến	1 (1,5%)
Tổn thương động mạch túi mật	1 (1,5%)

Kết quả sớm sau mổ

Kết quả sớm sau mổ được tóm tắt trong bảng 3. Tỉ lệ người bệnh có di căn hạch đến hơn 40%. Tất cả các trường hợp đều đạt được diện cắt không tế bào u (R0).

Khoảng 1/3 người bệnh có biến chứng sau mổ, trong đó nhiều nhất là khàn tiếng, rò vết mổ cổ, nhiễm trùng vết mổ và viêm phổi. Phần lớn người bệnh khàn tiếng đến nay đều tự hồi phục sau vài tháng điều trị nội khoa. Các trường hợp rò vết mổ cổ đều được điều trị nội thành công bằng cách cho người bệnh nhịn ăn uống và dùng kháng sinh. Có 3 người bệnh phải mổ lại: 1 người bệnh bị tràn khí màng phổi sau mổ do vỡ kén khí phổi cần phải mổ dẫn lưu màng phổi, người bệnh sau đó có viêm phổi hậu phẫu được điều trị bằng kháng sinh, người bệnh ổn và xuất viện vào ngày hậu phẫu 17; 1 người bệnh bị rò dưỡng chấp ra cố cần phải mổ lại vào ngày hậu phẫu 4, người bệnh sau đó được điều trị hậu phẫu ổn và xuất viện vào ngày hậu phẫu 22; 1 người bệnh sau mổ có hoại tử mỏm dạ dày mang lên nối ở cổ và viêm tụy cấp nặng, người bệnh được mổ lại vào ngày hậu phẫu thứ 5, được cắt lọc chỗ hoại tử mỏm dạ dày để khâu lại, mở bụng thám sát, rửa bụng, dẫn lưu, tuy nhiên, sau mổ người bệnh tiếp tục có dấu hiệu nhiễm trùng nặng, viêm phổi nặng dần và tử vong vào ngày hậu phẫu 31. (Bảng 3)

Tương quan kết quả phẫu thuật và biến chứng (Bảng 4, Bảng 5)

Bảng 3. Kết quả sớm sau mổ

	Tổng	N
Số hạch nạo được (trung vị, khoảng)		
Cổ	45	10 (2-43)
Ngực	63	16 (4-36)
Bụng	63	7 (1-19)
Tổng hạch nạo hạch 2 vùng	17	25 (12-39)
Tổng hạch nạo hạch 3 vùng	45	35 (11-79)
Di căn hạch (số bệnh nhân, %)		27 (42,9%)
Di căn hạch cổ	45	3 (6,7%)
Di căn hạch ngực	63	18 (26,9%)
Di căn hạch bụng	63	22 (32,8%)
Số hạch di căn (nạo hạch 2 vùng)	17	0 (0-5)
Số hạch di căn (nạo hạch 3 vùng)	45	0 (0-11)
Biến chứng (số bệnh nhân, %)		23 (34,3%)
Viêm phổi		6 (9%)
Tràn khí màng phổi		1 (1,5%)
Tràn khí dưới da		4 (6%)
Nhiễm trùng vết mổ		6 (9%)
Rò miệng nối cổ		9 (13,4%)
Khàn tiếng		16 (23,9%)
Rò bạch huyết		1 (1,5%)
Hoại tử mỏm dạ dày		1 (1,5%)
Viêm tụy cấp		1 (1,5%)
Tử vong sớm (số bệnh nhân, %)		1 (1,5%)
Số ngày nằm viện (trung vị, khoảng)		11 (7-31)

Bàn luận

Ung thư thực quản là một ung thư có tiên lượng xấu, dù đã có nhiều tiến bộ trong điều trị nhưng tỉ lệ sống 5 năm chỉ từ 12% đến hơn 30% ở Nhật [3], [10], [18]. Với các u còn có thể cắt được, phẫu thuật là phương pháp điều trị chủ yếu. Điều trị tân hỗ trợ trước phẫu thuật cắt thực quản triệt căn đã trở thành điều trị tiêu chuẩn đối với các u giai đoạn tiến triển tại chỗ [11], [19]. Hóa xạ trị tân hỗ trợ thường được sử dụng ở phương Tây, trong khi ở Nhật lại thường áp dụng hóa trị tân hỗ trợ hơn [11], [17], [19]. Cơ sở cho việc sử dụng hóa trị tân hỗ trợ ở Nhật xuất phát

Bảng 4. Tương quan kết quả phẫu thuật giữa 2 nghiên cứu cắt thực quản

	Nghiên cứu hiện tại	**Nghiên cứu cắt thực quản nạo hạch 3 vùng [7]**
Thời gian mổ (phút)	420 (240-600)	360 (280-450)
Số ngày nằm viện (trung vị, khoảng)	11 (7-31)	9,5 ± 2,8
Tai biến trong mổ	1 (1,5%)	2 (3,6%)
Biến chứng (số bệnh nhân, %)	23 (34,3%)	21 (37,5%)
Viêm phổi	6 (8,8%)	4 (7,1%)
Rò miệng nối cổ	9 (13,4%)	4 (7,1%)
Khàn tiếng	16 (23,9%)	6 (10,7%)
Rò bạch huyết	1 (1,5%)	1 (1,8%)
Hoại tử mỏm dạ dày	1 (1,5%)	0
Tử vong sớm (số bệnh nhân, %)	1 (1,5%)	1 (1,8%)

Bảng 5. Tương quan kết quả nạo hạch giữa 2 nghiên cứu cắt thực quản

	Nghiên cứu hiện tại	**Nghiên cứu cắt thực quản nạo hạch 3 vùng [7]**
Số hạch nạo được (trung vị, khoảng)		
Cổ	10 (2-43)	9,4
Trung thất	16 (4-36)	13,8
Bụng	7 (1-19)	7,2
Số hạch di căn (nạo hạch 3 vùng)	1,4	2,9

từ nghiên cứu JCOG 9907 [1] cho thấy kết quả làm tăng tỉ lệ sống lâu dài ở những người bệnh ung thư tế bào gai thực quản giai đoạn II/III. Tuy nhiên, nghiên cứu này chỉ áp dụng phác đồ 2 thuốc (cisplatin và 5-FU) và khi phân tích sâu hơn thì kết quả đối với các người bệnh giai đoạn tiến triển (giai đoạn III) cũng không rõ ràng. Để làm rõ hơn vấn đề, nghiên cứu JCOG 1109 đang được tiến hành ở Nhật nhằm so sánh hiệu quả của phác đồ 2 thuốc, 3 thuốc và hóa xạ trị trước mổ, đối tượng người bệnh cũng được mở rộng từ giai đoạn IB đến IIIC [13]

Ở Bệnh viện Chợ Rẫy, từ 2018, chúng tôi tiến hành hóa trị tân hỗ trợ cho các người bệnh ung thư tế bào gai thực quản điều trị tại khoa Ngoại Tiêu hóa và số trường hợp cắt thực quản sau hóa trị cũng tăng thêm. Mục đích của điều trị tân hỗ trợ là làm giảm giai đoạn u nguyên phát tạo thuận lợi cho việc cắt bỏ triệt căn khối u, qua đó làm giảm tái phát và kéo dài thời gian sống lâu dài [12]. Tuy nhiên, hóa trị tân hỗ trợ có thể gây khó khăn cho phẫu thuật do có thể gây phù nề và xơ dính mô, tổng trạng người bệnh cũng có thể thay đổi sau hóa trị [5], [9], [14]. Một cải tiến khác là việc áp dụng phẫu thuật nội soi trong cắt thực quản gần đây đã cho thấy có nhiều ưu điểm như: giảm tỉ lệ biến chứng mà đặc biệt là biến chứng hô hấp, tăng khả năng quan sát qua đó tăng mức độ chính xác khi phẫu tích [8], [16]. Tuy nhiên, việc áp dụng phẫu thuật nội soi cắt thực quản sau hóa trị, đặc biệt là hóa trị 3 thuốc vẫn chưa được báo cáo nhiều, theo hiểu biết của chúng tôi, đây là kết quả nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam. Một cách tổng quan, kết quả nghiên cứu cho thấy phẫu thuật nội soi cắt thực quản sau hóa trị tân hỗ trợ là an toàn và khả thi.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ban đầu có 75 người bệnh ung thư thực quản giai đoạn lâm sàng từ IB đến IIIC dự kiến sẽ được hóa trị tân hỗ trợ trước và phẫu thuật nội soi cắt thực quản sau. Nhưng khi phẫu thuật có 7 trường hợp không phẫu thuật được chiếm 9,3% và 1 trường hợp không tiếp cận nội soi ngực được phải thực hiện phẫu thuật cắt thực quản không mở ngực. Những trường hợp này có thể là do sai số trong đánh giá giai đoạn ban đầu hoặc

do bệnh không đáp ứng với hóa trị và tiến triển. 67 người bệnh còn lại được tiếp tục phẫu thuật cắt thực quản, trong đó ghi nhận gần 95% người bệnh có đáp ứng hoàn toàn hoặc một phần với hóa trị tân hỗ trợ. Theo nghiên JCOG 9907 [1] của Nhật, tỉ lệ đáp ứng sau hóa trị tân hỗ trợ với 5-FU và cisplatin là 38%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chúng tôi chưa thật sự minh họa được tỉ lệ đáp ứng thật sự của hóa trị tân hỗ trợ, tuy nhiên, số người bệnh đáp ứng với hóa trị khá nhiều. Một chi tiết đáng chú ý là gần như toàn bộ các người bệnh của chúng tôi đều được áp dụng phác đồ 3 thuốc (DCX hoặc EOX chiếm 97,1%) nên rất có thể sẽ mang lại khả năng đáp ứng tốt hơn phác đồ 2 thuốc truyền thống.

Để tiện cho việc bàn luận tiếp theo, chúng tôi sẽ so sánh với nghiên cứu trước đây của chúng tôi qua 56 trường hợp phẫu thuật nội soi cắt thực quản nạo hạch 3 vùng [7].

Về kết quả sớm sau mổ

Trong nghiên cứu hiện nay của chúng tôi, thời gian mổ trung vị là 420 phút, có kéo dài hơn thời gian mổ trung bình trong nghiên cứu trước đây [7], điều này phù hợp với quan điểm hóa trị sẽ làm phức tạp hơn quá trình phẫu thuật. Tuy nhiên, cũng cần chú ý rằng trong nghiên cứu hiện tại của chúng tôi có 10 trường hợp sử dụng robot hỗ trợ, do đó cũng kéo dài thời gian phẫu thuật hơn.

Một kết quả khác trong nghiên cứu hiện nay là có 1 ca bị tai biến tổn thương động mạch túi mật trong mổ phải cắt túi mật, chiếm tỉ lệ 1,5%. So với nghiên cứu trước đây [7], tỉ lệ tai biến đến 3,6% (2/56 trường hợp) gồm 1 trường hợp tổn thương ống ngực và 1 trường hợp tổn thương tĩnh mạch cửa thì tỉ lệ tai biến trong phẫu thuật nội soi cắt thực quản sau hóa trị không cao hơn, thậm chí loại tai biến cũng nhẹ hơn. Tuy nhiên, cũng cần chú ý rằng nghiên cứu trước đây được thực hiện từ năm 2015 đến 2017, việc kinh nghiệm phẫu thuật ngày càng nhiều hơn có thể cũng là yếu tố giúp giảm tai biến trong nghiên cứu hiện nay.

Tỉ lệ biến chứng chung trong nghiên cứu hiện tại là 34,3%, trong đó, tỉ lệ các biến chứng quan trọng như khàn tiếng là 23,9%, rò miệng nối cổ là 13,4%, viêm phổi 9%. So với nghiên cứu trước [7], tỉ lệ khàn tiếng, rò miệng nối cổ và viêm phổi trong nghiên cứu lần này đều cao hơn, tuy nhiên sự tăng thêm này không nhiều và đều được điều trị bảo tồn thành công. Tỉ lệ tử vong chu phẫu trong 2 nghiên cứu cũng có vẻ tương tự nhau (1,5% và 1,8%). Kết quả này cũng tương tự như một số kết quả của các tác giả khác cho thấy hóa trị tân hỗ trợ có ảnh hưởng không tốt đến tổng trạng người bệnh cũng như tăng độ khó của phẫu thuật, tuy nhiên không gây ảnh hưởng đáng kể đến kết quả sớm của phẫu thuật nội soi cắt thực quản [5], [9], [14].

Thời gian nằm viện ở các người bệnh có hóa trị tân hỗ trợ cũng có vẻ lâu hơn những người bệnh không có hóa trị trước. Điều này có thể là do tỉ lệ biến chứng ở người bệnh có hóa trị tân hỗ trợ hơi cao hơn nên cần thêm thời gian nằm viện để điều trị.

Về khả năng nạo hạch

So với nghiên cứu trước đây, nghiên cứu hiện tại của chúng tôi cho thấy số hạch nạo được không thấp hơn, nhưng số hạch di căn trung bình thấp hơn. Điều này cho thấy hóa trị tân hỗ trợ có gây khó khăn trong phẫu thuật nhưng không ảnh hưởng đến chất lượng nạo hạch, thậm chí hóa trị trước còn giúp giảm số hạch di căn và làm tăng khả năng nạo hạch triệt căn cho người bệnh.

Kết luận

Phẫu thuật nội soi cắt thực quản sau hóa trị tân hỗ trợ là một phẫu thuật an toàn và khả thi. Hóa trị tân hỗ trợ mang lại tỉ lệ đáp ứng cao, gần 2/3 số người bệnh có đáp ứng hoàn toàn hoặc một phần, giảm số hạch di căn do đó có thể làm tăng tỉ lệ sống lâu dài cho người bệnh. Hóa trị tân hỗ trợ có làm tăng độ khó phẫu thuật, tuy nhiên không làm giảm chất lượng phẫu thuật.

Tài liệu tham khảo

1. Ando N., Kato H., Igaki H., Shinoda M., Ozawa S., Shimizu H., et al. (2012), "A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907)". *Ann Surg Oncol,* 19(1), 68-74.

2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R. L., Torre L. A., Jemal A. (2018), "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries". *CA Cancer J Clin,* 68(6), 394-424.
3. De Angelis R., Sant M., Coleman M. P., Francisci S., Baili P., Pierannunzio D., et al. (2014), "Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study". *Lancet Oncol,* 15(1), 23-34.
4. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Mathers C., Parkin D. M., Pineros M., et al. (2019), "Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods". *Int J Cancer,* 144(8), 1941-1953.
5. Fujiwara Y., Lee S., Kishida S., Hashiba R., Gyobu K., Takemura M., et al. (2017), "Safety and feasibility of thoracoscopic esophagectomy after neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer". *Surg Today,* 47(11), 1356-1360.
6. Kitagawa Y., Uno T., Oyama T., Kato K., Kato H., Kawakubo H., et al. (2019), "Esophageal cancer practice guidelines 2017 edited by the Japan Esophageal Society: part 1". *Esophagus,* 16(1), 1-24.
7. Lâm Việt Trung, Bùi Đức Ái (2018), "Kết quả sớm của phẫu thuật cắt thực quản nội soi ngực bụng với nạo hạch 3 vùng điều trị ung thư thực quản". *Tạp chí y học thành phố Hồ Chí Minh,* Tập 22(Phụ sản số 2), 1-7.
8. Luketich J. D., Pennathur A., Franchetti Y., Catalano P. J., Swanson S., Sugarbaker D. J., et al. (2015), "Minimally invasive esophagectomy: results of a prospective phase II multicenter trial-the eastern cooperative oncology group (E2202) study". *Ann Surg,* 261(4), 702-707.
9. Ma S., Yan T., Liu D., Wang K., Wang J., Song J., et al. (2018), "Neoadjuvant chemotherapy followed by minimally invasive esophagectomy is safe and feasible for treatment of esophageal squamous cell carcinoma". *Thorac Cancer,* 9(2), 310-315.
10. Matsuda Tomohiro, Saika Kumiko (2018), "Cancer burden in Japan based on the latest cancer statistics: need for evidence-based cancer control programs". *Annals of Cancer Epidemiology,* 2.
11. Mayanagi S., Irino T., Kawakubo H., Kitagawa Y. (2019), "Neoadjuvant treatment strategy for locally advanced thoracic esophageal cancer". *Ann Gastroenterol Surg,* 3(3), 269-275.
12. Miyata H., Tanaka K., Makino T., Yamasaki M., Miyazaki Y., Takahashi T., et al. (2018), "The Impact of Pathological Tumor Regression and Nodal Status on Survival and Systemic Disease in Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma". *Ann Surg Oncol,* 25(8), 2409-2417.
13. Nakamura K., Kato K., Igaki H., Ito Y., Mizusawa J., Ando N., et al. (2013), "Three-arm phase III trial comparing cisplatin plus 5-FU (CF) versus docetaxel, cisplatin plus 5-FU (DCF) versus radiotherapy with CF (CF-RT) as preoperative therapy for locally advanced esophageal cancer (JCOG1109, NExT study)". *Jpn J Clin Oncol,* 43(7), 752-755.
14. Nomoto D., Yoshida N., Akiyama T., Kiyozumi Y., Eto K., Hiyoshi Y., et al. (2019), "Influence of Neoadjuvant Chemotherapy on Short-term Outcomes After Minimally Invasive Esophagectomy for Esophageal Cancer". *Anticancer Res,* 39(1), 471-475.
15. Oken M. M., Creech R. H., Tormey D. C., Horton J., Davis T. E., McFadden E. T., et al. (1982), "Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group". *Am J Clin Oncol,* 5(6), 649-655.
16. Osugi Harushi, Narumiya Kousuke, Kudou Kenji. (2017). Thoracoscopic Radical Esophagectomy for Cancer. In Cuesta Miguel A. (Ed.), *Minimally Invasive Surgery for Upper Abdominal Cancer* (1st ed., pp. 59-72). Springer
17. Pennathur A., Gibson M. K., Jobe B. A., Luketich J. D. (2013), "Oesophageal carcinoma". *Lancet,* 381(9864), 400-412.
18. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. (2020), "Cancer statistics, 2020". *CA Cancer J Clin,* 70(1), 7-30.
19. Wong Ian Yu-Hong, Law Simon (2016), "Surgery in the era of neoadjuvant therapy for cancer of the esophagus". *Esophagus,* 13(2), 105-109.