

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH**

---

**ĐỖ HỮU LIỆT**

**VAI TRÒ PHẪU THUẬT TRIỆT ĐỂ TRONG ĐIỀU TRỊ  
UNG THƯ ĐƯỜNG MẬT VÙNG RÓN GAN**

**Chuyên ngành: Ngoại tiêu hóa**

**Mã số: 62720125**

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**TP. Hồ Chí Minh-Năm 2016**

Công trình được hoàn thành tại:

**Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh**

Người hướng dẫn khoa học:

**PGS.TS Nguyễn Tấn Cường**

**PGS.TS Nguyễn Văn Hải**

**Phản biện 1: GS.TS Lê Trung Hải**

Cục Quân Y

**Phản biện 2: PGS.TS Lê Lộc**

Bệnh viện Trung Ương Huế

**Phản biện 3: PGS.TS Dương Văn Hải**

Đại Học Y Dược TP.Hồ Chí Minh

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Trường  
Họp 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 Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp TP.HCM
- Thư viện Đại học Y dược TP.HCM

## GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

### 1. Đặt vấn đề

Ung thư đường mật là bệnh lý hiếm, chiếm khoảng 2% trong tất cả ung thư ở người, được phân chia thành ung thư đường mật ngoài gan và trong gan. Trong ung thư đường mật ngoài gan được chia thành ba đoạn: ung thư đường mật đoạn xa, ung thư đường mật đoạn giữa và ung thư đường mật đoạn gần. Ung thư đường mật đoạn gần được chia từ chỗ đổ của ống túi mật đến chỗ chia đôi của ống gan phải và trái chiếm khoảng 60-70% trường hợp ung thư đường mật ngoài gan. Ung thư đường mật đoạn này còn được gọi là u Klatskin, được Klatskin mô tả năm 1965. Đây là một loại ung thư có tiên lượng xấu, điều trị triệt để là một thách thức lớn vì u có thể xâm lấn tĩnh mạch cửa, động mạch gan và đường mật trong gan đòi hỏi phải cắt bỏ hoàn toàn khối u đến khi 2 bờ phẫu thuật không còn tế bào ác tính mà không làm tổn thương tĩnh mạch cửa và động mạch gan. Rất ít bệnh nhân ở nước ta có thể đáp ứng yêu cầu này vì đa số nhập viện muộn khi khối u đã xâm lấn vào mạch máu vùng rốn gan hoặc lan xa vào đường mật trong gan và rất ít cơ sở y tế có khả năng phẫu thuật triệt để loại u này.

Tỷ lệ phẫu thuật triệt để cho ung thư đường mật vùng rốn gan thay đổi rất lớn trong 20 năm qua, khoảng từ 30 - 80% đối với những phẫu thuật viên có kinh nghiệm. Tỷ lệ biến chứng và tử vong sau phẫu thuật vẫn còn cao. Biến chứng lớn xảy ra khoảng 50% và tử vong chu phẫu khoảng 5-18%. Thời gian sống còn 5 năm của bệnh nhân sau khi phẫu thuật triệt để từ 20-40% và tùy thuộc tình trạng bệnh nhân, giai đoạn của ung thư và phương pháp điều trị thích hợp.

Tại Việt Nam, tất cả các tài liệu chúng tôi có được đều mô tả chung kết quả điều trị ung thư đường mật ngoài gan (ung thư rốn gan, đoạn giữa hoặc đoạn cuối ống mật chủ) chứ không có nghiên cứu riêng rẽ nào về điều trị ung thư vùng rốn gan. Tại bệnh viện Bình Dân, Dương Văn Hải báo cáo 37 trường hợp (từ 1985-1990) và sau đó là 53 trường hợp (từ 1994-1996) ung thư đường mật ngoài gan, trong đó không có trường hợp nào được phẫu thuật triệt để. Tại bệnh viện Việt Đức, Nguyễn Tiến Quyết báo cáo 200 trường hợp ung thư đường mật ngoài gan (2001-2005), trong đó 29 trường hợp (14,5%) phẫu thuật triệt để nhưng có đến 12 trường hợp tử vong và nặng xin về (41,37%). Tại bệnh

viện Chợ Rẫy, Tôn Thất Quỳnh Ái báo cáo 26 trường hợp ung thư đường mật ngoài gan (1994-1995) được phẫu thuật tạm thời, nhưng tử vong sau phẫu thuật vẫn lên đến 34,6%. Cũng tại bệnh viện Chợ Rẫy, trong 3 năm từ 2004-2006 Nguyễn Thanh Bảo tổng kết 148 trường hợp ung thư đường mật ngoài gan - trong đó có 62 trường hợp ung thư vùng rốn gan - chỉ có 1 trường hợp ung thư rốn gan loại IIIb được phẫu thuật triệt để nhưng bệnh nhân tử vong sau phẫu thuật 13 ngày vì suy gan. Hiện nay, ở các cơ sở y tế trong nước, việc điều trị phẫu thuật u Klatskin còn nhiều hạn chế, hầu hết chỉ có thể điều trị tạm thời (dẫn lưu đường mật xuyên gan qua da, đặt stent qua nội soi mật- tụy ngược dòng hoặc phẫu thuật đặt dẫn lưu xuyên u với ống Kehr v.v..). Khi điều trị tạm thời, bệnh nhân chỉ có hy vọng sống thêm từ 6 tháng đến 1 năm. Phẫu thuật triệt để là hy vọng duy nhất giúp bệnh nhân kéo dài thời gian sống còn. Phẫu thuật này thoát tiên chỉ giới hạn ở việc cắt bỏ đường mật ngoài gan, dần dần mở rộng ra cắt gan kèm cắt đường mật, có vẻ giúp cải thiện tỷ lệ sống còn.

Qua kết quả nghiên cứu của các tác giả, chúng tôi nhận thấy rằng việc điều trị triệt để ung thư đường mật nói chung và đặc biệt là ung thư đường mật vùng rốn gan nói riêng tại Việt Nam đang là vấn đề cần được nghiên cứu sâu hơn nữa để cải thiện tỷ lệ sống còn cho bệnh nhân.

Trước những kết quả còn hạn chế trong việc điều trị ung thư đường mật vùng rốn gan tại Việt Nam, câu hỏi nghiên cứu chúng tôi muốn đặt ra là:

-Đặc điểm ung thư đường mật vùng rốn gan như thế nào, liệu phẫu thuật triệt để trong ung thư đường mật vùng rốn gan có thực hiện được tại Việt Nam hay không và tỷ lệ sống được qua thời gian hậu phẫu là bao nhiêu phần trăm?

-Tỷ lệ tai biến trong phẫu thuật, tử vong và biến chứng sớm sau phẫu thuật là bao nhiêu?

-Thời gian sống còn dài hạn của bệnh nhân như thế nào và có khác gì so với những nghiên cứu của các tác giả trên thế giới?

Để trả lời cho câu hỏi trên, chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu này nhằm đánh giá vai trò của phẫu thuật triệt để trong ung thư đường mật vùng rốn gan với 2 mục tiêu cụ thể:

1. Nghiên cứu đặc điểm tổn thương ung thư đường mật vùng rốn gan được phẫu thuật triệt để tại bệnh viện Chợ Rẫy

2. Đánh giá kết quả phẫu thuật triệt để và các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống còn sau phẫu thuật

## **2. Tính cấp thiết của đề tài**

Ung thư đường mật vùng rốn gan hay còn gọi là u Klatskin, chiếm từ 40-60% trường hợp. Việc điều trị phẫu thuật triệt để ung thư vùng rốn gan hiện nay vẫn là thách thức rất lớn với phẫu thuật viên gan mật do đặc tính giải phẫu học và tính chất đặc biệt của khối u vùng này.

Phẫu thuật triệt để ung thư đường mật vùng rốn gan được xem như là phương pháp điều trị kéo dài được thời gian sống còn. Tuy nhiên, phẫu thuật này gây ra tai biến, biến chứng cao. Theo y văn, biến chứng nặng vẫn còn cao chiếm khoảng 50%, tỷ lệ tử vong gần đây có giảm, có báo cáo với tỷ lệ tử vong 0%. Tuy nhiên, tỷ lệ sống còn 5 năm hầu hết các báo cáo đều không lớn hơn 40%. Việc điều trị triệt để hiện nay vẫn chưa có sự đồng thuận giữa các tác giả và các trường phái trên thế giới, đặc biệt là Nhật Bản, Ý, Pháp và Mỹ do tính phức tạp của bệnh này.

Tại Việt Nam, hiện nay chưa có công trình nào nghiên cứu về ung thư đường mật vùng rốn gan, việc điều trị chủ yếu là PTBD và ERCP đặt stent. Các phương pháp điều trị này chủ yếu là giải quyết tạm thời nhằm cải thiện chất lượng sống hơn và thời gian sống còn cho bệnh nhân. Phẫu thuật triệt để ung thư đường mật vùng rốn gan được thực hiện sẽ góp phần không những cải thiện chất lượng sống mà còn kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân.

## **3. Những đóng góp mới của luận án**

Cho đến nay tại Việt Nam chưa có công trình nghiên cứu báo cáo về phẫu thuật triệt để cho ung thư đường mật vùng rốn gan, đây là nghiên cứu đầu tiên về bệnh lý này. Các nghiên cứu được báo cáo trong nước trước đây đều nghiên cứu chung cho vấn đề ung thư đường mật nhưng với tỷ lệ phẫu thuật triệt để cũng rất thấp và tai biến biến chứng vẫn còn cao. Nghiên cứu này góp phần mở ra hướng điều trị mới trong ung thư đường mật nói chung và ung thư đường mật vùng rốn gan nói riêng tại Việt Nam, là tiền đề cho những nghiên cứu tiếp theo về bệnh lý này.

Ngoài ra, theo những tài liệu chúng tôi có được đến thời điểm hiện tại, vấn đề phẫu thuật triệt để ung thư đường mật vùng rốn gan còn nhiều điểm chưa thống nhất giữa các trung tâm nghiên cứu lớn trên thế

giới, do đó kết quả nghiên cứu này cũng có đóng góp nhất định vào y văn thế giới.

#### 4. Bố cục của luận án

Luận án gồm 124 trang: Phần đặt vấn đề 2 trang, mục tiêu nghiên cứu 1 trang, tổng quan tài liệu 42 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 16 trang, kết quả nghiên cứu 19 trang, bàn luận 42 trang, kết luận 1 trang và kiến nghị 1 trang. Có 45 bảng, 11 biểu đồ, 42 hình và 164 tài liệu tham khảo trong đó có 13 tài liệu tiếng Việt, 151 tài liệu tiếng Anh.

### Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

#### 1.1 Đặc điểm ung thư đường mật vùng rốn gan

**1.1.1 Định nghĩa:** Ung thư đường mật vùng rốn gan là những ung thư xuất phát từ biểu mô đường mật từ chỗ đổ của ống túi mật đến chỗ chia đôi của ống gan phải và ống gan trái

**1.1.2 Phân loại ung thư đường mật vùng rốn gan theo Bismuth-Corlette:** Phân loại này được Bismuth-Corlette giới thiệu năm 1975 và có sự bổ sung năm 1992.

**-Loại I:** U xuất phát từ ống gan chung đến bên dưới chỗ chia đôi của ống gan (P) và gan (T)

**-Loại II:** U lan đến chỗ chia đôi nhưng chưa lan đến đường mật trong gan

**-Loại IIIa:** U lan qua khỏi ống gan chung và xâm lấn vào ống gan phải

**-Loại IIIb:** Khối u lan qua khỏi ống gan chung và xâm lấn vào ống gan (T)

**-Loại IV:** Khối u lan qua khỏi ống gan chung xâm lấn vào ống gan (P) và ống gan (T); nhiều khối u đường mật trong và ngoài gan cũng được xếp vào loại này

**1.1.3 Phân loại giai đoạn ung thư đường mật vùng rốn gan theo TNM của AJCC/ UICC năm 2010**

**- Phân loại theo T:** Đánh giá mức độ xâm lấn của u dựa trên mối liên quan giữa thành ống mật, tĩnh mạch cửa, động mạch gan và sự xâm lấn cơ quan lân cận. Phân loại theo T chia làm 5 loại:

+T1 U xâm lấn đến thành ống mật

+T2a U xâm lấn qua thành của ống mật đến mô mỡ lân cận

+T2b U xâm lấn qua thành ống mật đến nhu mô gan

+T3 U xâm lấn tĩnh mạch cửa (phải hoặc trái), động mạch gan (phải hoặc trái) cùng bên

+T4 U xâm lấn tĩnh mạch cửa chính hoặc các nhánh của nó hai bên hoặc động mạch gan chung hoặc chỗ chia đôi thứ 2 đường mật hai bên hoặc xâm lấn đến chỗ chia đôi thứ 2 cùng bên và xâm lấn động mạch gan hoặc tĩnh mạch cửa đối bên

- **Phân loại theo N:** Theo tiêu chuẩn của UICC những hạch vùng là: ống túi mật, quanh ống mật, quanh rốn gan, quanh đầu tụy, quanh tá tràng, quanh tĩnh mạch cửa, động mạch thân tạng, hạch mạc treo tràng trên. Phân loại N chia thành 3 nhóm:

+N0 không di căn hạch vùng

+N1 di căn hạch vùng (hạch ống túi mật, ống mật chủ, động mạch gan, tĩnh mạch cửa)

+N2 di căn đến hạch quanh động mạch chủ, tĩnh mạch chủ, động mạch mạc treo tràng trên và/ hoặc động mạch thân tạng.

- **Phân loại theo M**

+M0 không di căn xa

+M1 có di căn xa

**Bảng 1.1 Phân loại giai đoạn ung thư vùng rốn gan theo UICC/AJCC năm 2010:**

<b>Giai đoạn I</b>	<b>T1</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
Giai đoạn II	T2a-b	N0	M0
Giai đoạn IIIA	T3	N0	M0
Giai đoạn IIIB	T1 hoặc T2 hoặc T3	N1	M0
Giai đoạn IVA	T4	N0 hoặc N1	M0
Giai đoạn IVB	Bất kỳ T	N2	M0
	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1

#### **1.1.4 Hình thái học của ung thư đường mật vùng rốn gan**

Theo phân loại của nhóm nghiên cứu về ung thư gan của Nhật Bản (LCSGJ) năm 2000:

-Ung thư đường mật dạng thâm nhiễm

-Ung thư đường mật dạng khối

-Ung thư đường mật dạng polyp

## 1.2 Tổng quan phẫu thuật triệt để ung thư đường mật vùng rốn gan

Tùy thuộc vào phân loại Bismuth - Corlette phương pháp phẫu thuật được khuyến cáo:

-Loại I,II : Cắt đường mật ngoài gan kèm u + nạo hạch

-Loại IIIa: Cắt đường mật ngoài gan kèm u + cắt gan (P) + cắt thùy đuôi + nạo hạch

-Loại IIIb: Cắt đường mật ngoài gan kèm u + cắt gan (T) + cắt thùy đuôi + nạo hạch

-Loại IV: Cắt đường mật ngoài gan kèm u + cắt gan mở rộng + nạo hạch (cắt gan trung tâm) + cắt thùy đuôi hoặc ghép gan

Tất cả đều nối ống mật với hồng tràng theo kiểu Roux-En-Y

**Bảng 1.2 Tỷ lệ phẫu thuật triệt để thành công của các tác giả:**

Tác giả	Năm	Số BN	Tỷ lệ PT cắt bỏ (%)	Tỷ lệ PT triệt để (%)
Jarnagin	2001	225	36	78
Nimura	2000	177	80	70
Puhalla	2003	88	42	33
Yi	2004	197	61	41
Otto	2007	99	71	75
Ito	2008	38	55	63
Igami	2010	298	70	74
Nagino	2012	574	76,1	76,5

**Bảng 1.3 Tỷ lệ biến chứng và tử vong của các tác giả:**

Tác giả	Năm	Số BN	Biến chứng(%)	Tử vong(%)
Tabata	2000	75	38	12
Seyama	2002	67	43	0
Kawasaki	2003	79	14	1,3
Jarnagin	2005	106	62	7,5
Sano	2006	102	50	0
Baton	2007	59	42	5
Ito	2008	38	32	0
Igami	2010	298	43	2
Nagino	2012	574	57,3	4,7



**Bảng 1.4 Thời gian sống còn sau phẫu thuật:**

Tác giả	Năm	Số BN	Cắt R <sub>0</sub> (%)	Sống 5 năm (%)
Neuhaus	1999	95	61	22
Jarnagin	2001	80	78	39
Seyama	2002	67	64	40
Kawasaki	2003	79	68	40
Hemming	2005	53	80	35
Nishio	2005	301	77	22

Một số yếu tố ảnh hưởng tiên lượng sống sau phẫu thuật: loại đại thể, vị trí u, di căn hạch, di căn xa, thâm nhiễm mạch máu, thâm nhiễm thần kinh, khả năng phẫu thuật triệt để. Trong số các yếu tố này việc cắt R<sub>0</sub> là yếu tố quan trọng nhất đã được xác nhận trong phân tích đơn biến và đa biến

### 1.3 Các phương pháp điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật

*Hóa trị:* Tác giả Murakami và cộng sự báo cáo 42 trường hợp phẫu thuật triệt để sau đó có điều trị hoá trị hỗ trợ sau phẫu thuật dựa trên gemcitabin có tỷ lệ sống 5 năm 57% bao gồm cả R<sub>0</sub> và R<sub>1</sub>. Tác giả Akamatsu cho rằng hóa trị hỗ trợ kết hợp giữa gemcitabin với cisplatin hoặc oxaliplatin có hiệu quả trong ung thư đường mật

*Xạ trị:* Không chứng minh có hiệu quả trong ung thư đường mật

## Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1 Đối tượng nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân có khối u đường mật vùng rốn gan được xác định là ung thư qua sinh thiết tức thì khi phẫu thuật, trong thời gian nghiên cứu có đầy đủ tiêu chuẩn chọn bệnh tại khoa ngoại Gan Mật Tụy bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 8 năm 2008 đến tháng 12 năm 2013.

#### 2.1.1 Tiêu chuẩn chọn bệnh

**Tiêu chuẩn 1:** ung thư đường mật vùng rốn gan được chẩn đoán dựa vào:

- MRCP: u đường mật vùng rốn gan theo phân loại Bismuth-Corlette
- CT-scan đa lát cắt dựng hình mạch máu
- CEA, CA 19-9
- Cắt lạnh trong phẫu thuật: xác định ung thư đường mật

**Tiêu chuẩn 2:**

- Bệnh nhân không xơ gan hoặc xơ gan mức độ Child A theo Child-Pugh
- Bệnh nhân với phân loại ASA-1, ASA-2 theo hiệp hội gây mê Hoa Kỳ
- Bilirubin toàn phần nhỏ hơn 20mg%
- Đồng ý phẫu thuật triệt để với những nguy cơ được giải thích
- Không có chống chỉ định liên quan đến phẫu thuật

**2.1.2 Tiêu chuẩn loại trừ**

Dựa vào tiêu chuẩn loại trừ được đề xuất bởi Jarnagin năm 2001:

**Yếu tố liên quan đến u:**

*Dựa trên hình ảnh MRCP và CT-scan đa lát cắt dựng hình:*

- U lan rộng qua chỗ chia đôi thứ 2 của đường mật cả 2 bên
- Teo 1 thùy gan với nhánh tĩnh mạch cửa bên đối diện bị thâm nhiễm hoặc bị tắc
- Teo 1 thùy gan với u xâm lấn qua chỗ chia đôi thứ 2 đường mật của bên đối diện
- U xâm lấn qua chỗ chia đôi thứ 2 đường mật cùng bên và thâm nhiễm hoặc làm tắc tĩnh mạch cửa bên đối diện

**Yếu tố di căn:**

- Di căn nhóm hạch N2 (hạch quanh động mạch, tĩnh mạch chủ dưới, động mạch thân tạng và động mạch mạc treo tràng trên)
- Di căn xa

**2.2 Phương pháp nghiên cứu****2.2.1 Loại hình, cỡ mẫu và các khái niệm dùng trong nghiên cứu:**

**2.2.1.1 Loại hình nghiên cứu:** Tiến cứu, có can thiệp, theo dõi dọc

**2.2.1.2 Cỡ mẫu:** Vì đây là bệnh hiếm, với số lượng bệnh nhân ít nên chúng tôi không tính cỡ mẫu mà sẽ lấy hết tất cả trường hợp đúng tiêu chuẩn chọn bệnh trong thời gian nghiên cứu từ tháng 8 năm 2008 đến tháng 12 năm 2013 tại khoa ngoại Gan Mật Tụy bệnh viện Chợ Rẫy

**2.2.2 Phương pháp nghiên cứu lâm sàng và cận lâm sàng**

- Đặc điểm chung: tuổi, giới
- Đặc điểm lâm sàng: thời gian phát hiện bệnh, các triệu chứng vàng da, ngứa, dẫn lưu mật trước phẫu thuật
- Đặc điểm cận lâm sàng: chất chỉ điểm ung thư CEA, CA 19-9, sự thay đổi AST, ALT, bilirubin

**2.2.3 Đặc điểm tổn thương đường mật:**

- Phân loại, kích thước, giai đoạn, hình thái, độ biệt hóa

-Số lần và kết quả cắt lạnh trong phẫu thuật, nhóm hạch di căn, mức độ thâm nhiễm ( đại thể và vi thể trong phẫu thuật), kết quả mô bệnh học trong phẫu thuật

#### **2.2.4 Phương pháp điều trị triệt để: *Trình tự thực hiện:***

+*Bước 1:* Thăm sát ổ bụng và thực hiện phẫu tích vùng rốn gan

+*Bước 2:* Phẫu tích u ra khỏi tĩnh mạch cửa và động mạch gan

Sau khi đánh giá u có thể phẫu thuật triệt để được, chúng tôi tiến hành cắt lạnh (frozen section), gửi mẫu sinh thiết lần thứ nhất; mẫu sinh thiết gồm một phần khối u và cơ quan nghi ngờ bị xâm lấn hoặc di căn (mỗi cơ quan nghi ngờ được đưa vào một lọ riêng biệt). Nếu cắt lạnh có kết quả phù hợp ung thư đường mật, chúng tôi tiến hành các bước tiếp theo, nếu kết quả không phải ung thư đường mật chúng tôi tiến hành sinh thiết lại với mẫu lớn hơn và nhiều chỗ hơn. Tiếp theo, chúng tôi tiến hành thăm sát các nhóm hạch nạo nếu không có bằng chứng di căn nhóm hạch N2 trên đại thể và cắt lạnh chúng tôi sẽ nạo vét hạch xung quanh vùng rốn gan gồm các nhóm hạch số 8 (a,p), số 12 (a,b,p) và số 13(a,p).

+*Bước 3:* Chúng tôi tiến hành phẫu tích bộc lộ đầu xa của OMC ra khỏi các cấu trúc vùng rốn gan đến bờ trên của tụy và tiến hành cắt đường mật ngoài gan, cắt lạnh đầu xa. Trong quá trình bộc lộ để cắt OMC chúng tôi di động khung tá tràng và nạo vét nhóm hạch số 13(p). Các nhóm hạch này được phẫu tích thành một khối, lấy ra cùng với u hoặc riêng lẻ tùy trường hợp và được đánh số cẩn thận.

+*Bước 4:* Dùng dao CUSA phẫu tích u ra khỏi nhu mô gan, tĩnh mạch cửa và động mạch gan, điều chỉnh tần số, mức độ hoạt động của máy sao cho phù hợp với mô cần phẫu tích để tránh tổn thương động mạch gan và tĩnh mạch cửa vùng rốn gan. Đây là yếu tố cực kỳ quan trọng khi thực hiện bước phẫu thuật này, bởi vì trong trường hợp tổn thương tĩnh mạch cửa hay động mạch gan tại vị trí phía sau khối u, trong khi u chưa được cắt thì việc khâu cầm máu hay cắt động mạch, tĩnh mạch đều rất khó khăn. Ngoài ra, về mặt hình thái học, ung thư đường mật vùng rốn gan hầu hết là dạng thâm nhiễm nên các mô xung quanh u rất khó khâu, rất dễ bị chảy máu. Cách tốt nhất trong trường hợp này là cố gắng phẫu tích cẩn thận tránh tổn thương mạch máu vùng này trước khi cắt được u.

+*Bước 5:* Thực hiện cắt gan trái trong trường hợp ung thư loại IIb hoặc cắt gan phải cho ung thư loại IIIa, cắt gan trung tâm cho ung thư loại IV. Chúng tôi thực hiện đồng thời cắt thùy đuôi cùng với cắt gan

trái hay cắt gan phải hoặc cắt gan trung tâm trong bước này. Sau khi hoàn tất cắt nhu mô gan và mạch máu trong gan, đường mật được cắt sau cùng. Chúng tôi cố gắng thực hiện cắt đường mật xa khỏi u ít nhất 1cm về mặt đại thể, sau đó tiến hành cắt lạnh đầu gần của đường mật (cùng với mẫu sinh thiết đầu xa, gửi mẫu sinh thiết lần 2 với 2 lọ riêng biệt có đánh số thứ tự).

+*Bước 6:* Sau khi thực hiện gửi mẫu cắt lạnh lần thứ 2 với bệnh phẩm là 2 đầu mật cắt (gần và xa). Nếu một trong hai mẫu gửi hoặc cả hai mẫu gửi vẫn còn tế bào ung thư, chúng tôi cắt tiếp tục sau đó cắt lạnh và gửi mẫu đến khi nào không còn tế bào ung thư hoặc không còn khả năng cắt được nữa thì dừng lại. Nếu kết quả cắt lạnh của cả hai đầu gần và xa đều không còn tế bào ác tính, chúng tôi thực hiện bước tiếp theo là nối đường mật và ruột. Trong trường hợp không thể cắt thêm được nữa mà bờ phẫu thuật vẫn còn tế bào ác tính chúng tôi vẫn thực hiện nối mật ruột và chấp nhận R<sub>1</sub>.

Như vậy, trong suốt cuộc phẫu thuật, thông thường có ít nhất 2 lần gửi mẫu cắt lạnh: lần 1 - chẩn đoán xác định, lần 2 - đánh giá khả năng phẫu thuật triệt để (R<sub>0</sub>).

+*Bước 7:* Tiến hành cầm máu kỹ, làm sạch phẫu trường trước khi tiến hành nối đường mật-ruột. Chúng tôi thực hiện tái tạo các ống mật lại với nhau trước khi tiến hành nối với hồng tràng theo kiểu Roux-en-Y. Trong trường hợp các ống mật cách xa nhau không thể tái tạo được chúng tôi thực hiện nối từng ống riêng lẻ hoặc nối với nhu mô gan. Từng ống mật sẽ được dẫn lưu ra ngoài kiểu mật-ruột-da.

-Đặt ống dẫn lưu dưới gan

-Đóng bụng theo từng lớp

-Gửi toàn bộ bệnh phẩm có được làm mô bệnh học ngay cả khi kết quả cắt lạnh trong phẫu thuật là ung thư đường mật. Các bệnh phẩm được đánh số cẩn thận trước khi gửi thử mô bệnh học

### **Chương 3: KẾT QUẢ**

#### **3.1 Đặc điểm bệnh nhân**

Từ tháng 8 năm 2008 đến tháng 12 năm 2013, tại khoa ngoại Gan Mật Tụy bệnh viện Chợ Rẫy, chúng tôi thực hiện phẫu thuật triệt để cho 46 bệnh nhân ung thư đường mật vùng rốn gan.

Có 32 trường hợp là nam (69,6%) và 14 trường hợp là nữ (30,4%). Nhỏ nhất là 35 tuổi, lớn nhất là 74 tuổi, trung bình là 51,1 ±9,9 tuổi.

### 3.2 Đặc điểm tổn thương đường mật

**Bảng 3.1:** Phân loại theo Bismuth-Corlette

Phân loại	Trước phẫu thuật		Sau phẫu thuật	
	Số BN	Tỷ lệ(%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
Loại I	5	10,9	5	10,9
Loại II	8	17,3	7	15,2
Loại IIIa	5	10,9	4	8,7
Loại IIIb	27	58,7	27	58,7
Loại IV	1	2,2	3	6,5

**Bảng 3.2:** Phân giai đoạn theo AJCC/UICC lần 7

Giai đoạn	Số BN	%
II	31	67,4
IIIa	1	2,2
IIIb	14	30,4

**Bảng 3.3:** Hình thái u và độ biệt hóa

	Đặc điểm	
	Số BN	Tỷ lệ (%)
<b>-Hình thái u</b>		
Dạng thâm nhiễm	31	67,4
Dạng khối	12	26,1
Dạng polyp	3	6,5
<b>-Độ biệt hóa</b>		
Trung bình	45	97,8
Kém	1	2,2

**Bảng 3.4:** Kết quả cắt lạnh

Kết quả cắt lạnh	Số BN	Tỷ lệ (%)
R <sub>0</sub>	40	87
R <sub>1</sub>	6	13
Ung thư biểu mô tuyến	45	97,8
Nghịch sản nặng	1	2,2

**Bảng 3.5:** Phương pháp phẫu thuật

<b>Phương pháp phẫu thuật</b>	<b>Số BN</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Cắt đường mật ngoài gan kèm u + nạo hạch	9	19,6
Cắt đường mật ngoài gan kèm u + cắt thùy đuôi + nạo hạch	3	6,5
Cắt đường mật ngoài gan kèm u + cắt gan (P) + cắt thùy đuôi + nạo hạch	2	4,3
Cắt đường mật ngoài gan kèm u + cắt gan (T) + cắt thùy đuôi + nạo hạch	24	52,3
Cắt đường mật ngoài gan kèm u + cắt gan (T) + nạo hạch	3	6,5
Cắt gan trung tâm + cắt thùy đuôi + nạo hạch	3	6,5
Cắt gan trung tâm + nạo hạch	2	4,3

Tất cả các trường hợp đều được nối ống gan với hồng tràng theo kiểu Roux-en-Y kèm dẫn lưu mật ra da.

**Bảng 3.6:** Kết quả phẫu thuật

<b>Tỷ lệ phẫu thuật</b>	<b>Số BN</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Thành công	39	84,8
Thất bại	7	15,2

### 3.3 Tai biến và biến chứng

Việc đánh giá lượng máu mất trong lúc phẫu thuật khó chính xác được. Bởi vì trong phẫu thuật, chúng tôi thực hiện tưới rửa nhiều lần, cho nên chúng tôi đánh giá một cách tương đối lượng máu mất dựa vào khối lượng máu truyền vào cho bệnh nhân trong và sau phẫu thuật.

**Bảng 3.7:** Tồn thương mạch máu trong phẫu thuật

<b>Tồn thương mạch máu trong phẫu thuật</b>	<b>Số BN (N=46)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Rách tĩnh mạch cửa chính	1	2,2
Rách tĩnh mạch cửa (P)	13	28,3
Rách tĩnh mạch cửa (T)	1	2,2
Rách động mạch gan (P)	10	21,7
Rách động mạch gan (P) và tĩnh mạch cửa (P)	2	4,3
<b>Tổng</b>	<b>27</b>	<b>58,7</b>

**Bảng 3.8:** Biến chứng sau phẫu thuật

<b>Biến chứng</b>	<b>Số BN (N=46)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>	<b>Xử trí</b>
Rò mật	17	37	Nội khoa
Áp xe tồn lưu	2	4,3	Chọc dò dẫn lưu
Viêm phúc mạc	1	2,2	Phẫu thuật
Nhiễm trùng vết phẫu thuật	4	8,7	Chăm sóc tại chỗ
<b>Tổng</b>	<b>24</b>	<b>52,2</b>	

Nếu tính chung giữa tai biến trong phẫu thuật và biến chứng sau phẫu thuật thì trong nghiên cứu của chúng tôi có 28 trường hợp (60,9%)

### 3.4 Theo dõi sau điều trị

- Hóa trị hỗ trợ 33 TH (78,6%), không hóa trị 9 TH (21,4%)
- Thời gian tái phát trung bình :  $728 \pm 393,9$  (ngày) hay  $(24,3 \pm 13,1)$  tháng
- Thời gian sống còn không bệnh TB  $702,4 \pm 73,5$  (ngày) hay  $(23,1 \pm 2,4)$  tháng
- Thời gian sống toàn bộ TB:  $838,8 \pm 89,3$  (ngày) hay  $(27,5 \pm 2,9)$  tháng
- Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống còn: giai đoạn ung thư, bờ phẫu thuật, di căn hạch và hóa trị liệu

## Chương 4: BÀN LUẬN

### 4.1 Đặc điểm bệnh nhân

Giới nam chiếm đa số với 32 trường hợp (69,5%), nữ chiếm 14 trường hợp (30,4%). Điều này cũng phù hợp với các nghiên cứu của thế giới

### 4.2 Đặc điểm tổn thương ung thư đường mật vùng rốn gan

**-Ung thư đường mật dạng thâm nhiễm:** khối u thâm nhiễm và phi đại quanh đường mật gây ra dày thành đường mật. U xâm lấn vào khoảng cửa làm vùng này dày lên. Hầu hết các trường hợp có thâm nhiễm nhu mô gan dưới dạng hình cành cây và có tiên lượng xấu nhất. Không may ung thư đường mật vùng rốn gan đa phần là dạng thâm nhiễm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, dạng thâm nhiễm chiếm 31 trường hợp (67,4%). Trong đó có 22 trường hợp (71%) u dính vào tĩnh mạch cửa và 20 trường hợp (64,5%) u dính vào động mạch gan. Mặc dù giải phẫu bệnh sau phẫu thuật chỉ phát hiện 1 trường hợp thâm nhiễm mạch máu, nhưng tính chất dính gây viêm xơ hóa bao quanh đường mật sẽ gây rất nhiều khó khăn cho phẫu thuật viên trong việc phẫu tích và cắt bỏ u.

Đặc tính ung thư dạng này là thâm nhiễm mạnh theo chiều ngang sang các cơ quan lân cận cho nên việc phẫu thuật triệt để ung thư đường mật vùng rốn gan chứa nhiều nguy cơ, tỷ lệ biến chứng tử (37-85%) và tử vong cao (10-20%) (tính chung cho 3 dạng). Chúng tôi có 10 trường hợp (21,7%) bị rách tĩnh mạch cửa, 6 trường hợp (13%) rách động mạch gan và 2 trường hợp (4,3%) rách cả động tĩnh mạch gan và tĩnh mạch cửa trong khi cố gắng tách khối u khỏi các mạch máu lớn này. Có 4 trường hợp tử vong, tất cả đều ở dạng thâm nhiễm, mặc dù chúng tôi đã cố gắng cắt xa khối u đến mức có thể nhưng cuối cùng mặt cắt vẫn tồn tại tế bào ung thư ( $R_1$ ). Điều này càng chứng tỏ việc ung thư dạng thâm nhiễm không những xâm lấn mạnh ra các cơ quan lân cận mà còn phát triển theo chiều dọc. Theo Sakamoto ung thư dạng thâm nhiễm ăn lan chủ yếu dưới niêm mạc, chiều dài trung bình 6mm, ung thư dạng nhú và dạng khối ăn lan chủ yếu lớp niêm mạc, chiều dài trung bình 20mm.

Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, chúng tôi không đo chiều dài của mặt cắt theo từng dạng như trên mà dùng phương pháp cắt lạnh trong phẫu thuật, chúng tôi cắt lạnh liên tục đến khi mặt cắt không còn tế bào ung thư hoặc không còn khả năng cắt bỏ được nữa thì dừng lại (chấp nhận  $R_1$ ). Cả 4 trường hợp tử vong đều ở dạng thâm nhiễm, chứng tỏ ở nhóm dạng thâm nhiễm nguy cơ phẫu thuật cao hơn các nhóm còn lại. Qua các trường hợp này, chúng tôi nhận thấy rằng việc chọn bệnh nhân cho phẫu thuật triệt để rất quan trọng nếu không thể phẫu thuật để đạt bờ phẫu thuật không còn tế bào ác tính trên vi thể ( $R_0$ ) thì biến chứng và tử vong sẽ cao và không cải thiện nhiều thời gian sống còn của bệnh nhân.

Thời gian sống trung bình dạng thâm nhiễm của nghiên cứu chúng tôi  $588,2 \pm 456,6$  (ngày). Tuy nhiên, trong 31 trường hợp dạng thâm nhiễm đến thời điểm kết thúc nghiên cứu thì số bệnh nhân còn sống chỉ là 6 trường hợp (20,7%), điều này chứng tỏ tiên lượng của ung thư đường mật dạng thâm nhiễm là không tốt.

**-Ung thư đường mật dạng khối:** một khối kích thước thường từ 1-2cm dạng nốt màu trắng ngà. U xuất phát từ trong niêm mạc, phát triển dọc theo lòng ống mật xâm lấn vào thành ống và ra ngoài thành ống thành một khối. Chính vì thế u dạng này dễ gây hẹp và tắc lòng ống dẫn đến vàng da tắc mật. Chúng tôi gặp 12 trường hợp (26,1%) dạng này, cả 12 trường hợp bệnh nhân đều có tắc mật. Tuy nhiên, việc phẫu tích vùng rốn gan không gặp nhiều trở ngại vì khối ung thư không hoặc ít thâm nhiễm với cơ quan xung quanh (quan trọng nhất là tĩnh mạch cửa, động



mạch gan riêng hay động mạch gan phải). Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 3 trường hợp dính vào tĩnh mạch cửa và không trường hợp nào dính vào động mạch gan. Tuy nhiên, trong quá trình phẫu tích u, có 1 trường hợp (2,2%) tổn thương tĩnh mạch cửa và 2 trường hợp (4,3%) tổn thương động mạch gan. Các trường hợp này đều được khâu lại dễ dàng và xảy ra trong những trường hợp phẫu thuật triệt để đầu tiên khi chúng tôi chưa có kinh nghiệm trong phẫu tích vùng này. Các trường hợp sau đó, chúng tôi không còn bị tổn thương động mạch gan cũng như tĩnh mạch cửa nữa. Qua các trường hợp trên, chúng tôi nhận thấy rằng, mặc dù u dạng khối có thể to gây tắc mật nhưng việc phẫu tích dạng này ra khỏi tĩnh mạch cửa hay động mạch gan không quá khó nhưng đòi hỏi phẫu thuật viên cần phẫu tích cẩn thận, tỷ mỉ vùng này. Trong cả 3 trường hợp trên không có trường hợp nào mô bệnh học sau phẫu thuật có thâm nhiễm mạch máu, điều đó chứng tỏ u có thể dính hoặc chèn ép mạch máu nhưng ít thâm nhiễm vào mạch máu cho nên việc phẫu tích u ra khỏi mạch máu là khả thi. Thời gian sống còn trung bình dạng khối là  $476,3 \pm 417$  (ngày). Đặc biệt, trong số 12 trường hợp ung thư đường mật dạng khối đến thời điểm kết thúc nghiên cứu có 9 bệnh nhân vẫn còn sống chiếm 75%. Điều đó cho thấy ung thư đường mật dạng khối có tiên lượng khá tốt. Theo Ebata, ung thư đường mật dạng khối có tiên lượng tốt hơn dạng thâm nhiễm.

**-Ung thư đường mật dạng polyp hay dạng nhú:** là loại ung thư ít gặp, được đặc trưng bởi những khối u chứa nhiều chất nhầy nằm ở đường mật trong và ngoài gan, được ghi nhận như là những u đường mật tiết nhầy (MPBT). Hầu hết những khối u phát xuất từ ống mật trong và ngoài gan và đều có khả năng tiết nhầy, các chất nhầy này nằm trong tế bào u ở hầu hết các trường hợp. MPBT gây ra viêm đường mật tái phát, vàng da tắc mật cũng như gây dẫn đường mật. Đặc điểm nổi bật của MPBT là ít xâm lấn. Ohtsuka báo cáo 10 trường hợp MPBT, tất cả đều ung thư tại chỗ và là những sang thương tối thiểu khu trú trong lòng ống mật. Chính vì thế, tác giả cho rằng MPBT có thể phát hiện ở giai đoạn sớm do u tiết chất nhầy gây viêm đường mật và gây tắc mật.

Tuy nhiên, cũng giống như ung thư dạng khối do trong quá trình phẫu tích u ở vùng rốn gan không cẩn thận nên chúng tôi có gây tổn thương tĩnh mạch cửa trong 2 trường hợp và được khâu lại dễ dàng trong lúc phẫu thuật. Điều quan trọng chúng tôi ghi nhận, đó là hiện nay tất cả 3 trường hợp vẫn còn sống khỏe mạnh và trường hợp sống duy

nhất sau 5 năm cũng nằm trong nhóm này. Bước đầu có thể nhận thấy tiên lượng ung thư đường mật dạng nhú tốt như tác giả Ohtsuka và Hayashi đã đề cập. Tuy nhiên, khi thực hiện phân tích đơn biến với Log-rank (Mantel-Cox) để so sánh thời gian sống còn của 3 nhóm, chúng tôi ghi nhận không nghĩa thống kê với  $p = 0,07 > 0,05$ . Kết quả ngày chưa phản ánh được thời gian sống còn của 3 dạng do bệnh nhân ở dạng polyp quá thấp. Do đó, để có kết quả thuyết phục hơn chúng tôi cần nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn ở cả 3 nhóm.

**-Mức độ thâm nhiễm trên vi thể:** Trong nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận trong phẫu thuật có 25 trường hợp (54,3%) u dính vào tĩnh mạch cửa và 20 trường hợp (43,5%) u dính vào động mạch gan. Tuy nhiên, giải phẫu bệnh sau phẫu thuật chỉ có 1 trường hợp có thâm nhiễm tĩnh mạch cửa. Điều này cũng chứng tỏ rằng, ung thư đường mật vùng rốn gan nói chung và ung thư đường mật vùng rốn gan dạng thâm nhiễm nói riêng có tính chất viêm xơ hóa vùng rốn gan quanh mạch máu là chủ yếu, khi có thâm nhiễm vào mạch máu chứng tỏ ung thư đã ở vào giai đoạn muộn. Kinh nghiệm qua 46 trường hợp, chúng tôi nhận thấy rằng nếu khối u dính quá chặt vào các mạch máu vùng này, chúng tôi không thực hiện phẫu tích u ra khỏi mạch máu bằng mọi giá mà tiến hành cắt mạch máu chủ động sau đó nối tận tận, chúng tôi thực hiện 2 trường hợp và cả 2 đều thành công không trường hợp nào bị biến chứng sau cắt nối. Ở đây, chúng tôi chỉ đánh giá những u có xâm lấn mạch máu đơn giản, mạch máu được cắt ra có thể nối tận-tận được khi đó chúng tôi mới tiến hành cắt nối. Chúng tôi chưa thực hiện ghép mạch máu trong nghiên cứu này.

### 4.3. Lựa chọn phương pháp phẫu thuật

Việc lựa chọn phương pháp phẫu thuật triệt để ung thư đường mật vùng rốn gan tùy thuộc vào phân loại Bismuth-Corlette. Trong nghiên cứu này chúng tôi lựa chọn phương pháp điều trị theo khuyến cáo của các tác giả:

**-Loại I, II:** Cắt đường mật ngoài gan kèm u + nạo hạch

**-Loại IIIa:** Cắt đường mật ngoài gan kèm u + cắt gan (P) + cắt thùy đuôi

**-Loại IIIb:** Cắt đường mật ngoài gan kèm u + cắt gan (T) + cắt thùy đuôi

**-Loại IV:** Cắt đường mật ngoài gan kèm u + cắt gan mở rộng + nạo hạch hoặc cắt gan trung tâm + cắt thùy đuôi

Tất cả đều nối ống mật với hồng tràng theo Roux-en-Y làm mật-ruột-da kèm nạo hạch

Trong tất cả 5 loại này, việc thực hiện phẫu thuật triệt để ở loại IIIa, IIIb, IV như trên có sự đồng thuận của hầu hết các tác giả phương Tây cũng như Châu Á. Tuy nhiên, trong phẫu thuật triệt để được áp dụng cho loại I và II không có sự đồng thuận giữa các tác giả. Tác giả Blumgart và Kondo cho rằng, cắt đường mật ngoài gan và nạo hạch là đủ cho trường hợp loại I và II. Tác giả Ramos khuyến cáo cắt gan (T) bởi vì phương pháp này làm tăng khả năng phẫu thuật triệt để, an toàn và làm tăng chất lượng cuộc sống sau phẫu thuật. Các tác giả Kawasaki ủng hộ chỉ định cắt gan (P) bởi vì họ cho rằng động mạch gan (P) nằm phía sau ống gan chung nên dễ bị thâm nhiễm bởi tế bào ung thư. Seyama báo cáo tiên lượng tốt hơn ở loại I, II với việc cắt gan (P) và thùy đuôi. Theo kinh nghiệm của Ikeyama và cộng sự cho rằng việc tiếp cận với ung thư đường mật loại I, II dựa trên hình thái giải phẫu đại thể của bệnh. Jang cho rằng không có sự khác biệt về thời gian sống còn giữa cắt gan và cắt đường mật đơn thuần ở loại I và II. Trái lại, cắt gan ở bệnh nhân có vàng da sẽ làm tăng nguy cơ biến chứng và tử vong sau mổ. Qua nghiên cứu của các tác giả, chúng tôi cũng đồng quan điểm với tác giả Ikeyama, việc quyết định phẫu thuật cắt gan dựa vào hình thái học của u là rất quan trọng. Bởi vì, ung thư đường mật dạng thâm nhiễm, dạng khối và dạng nhú mỗi dạng có quá trình diễn tiến bệnh khác nhau và tiên lượng của mỗi dạng cũng khác nhau.

#### 4.4 Đánh giá kết quả phẫu thuật triệt để

**Bảng 4.1:** So sánh phẫu thuật triệt để giữa các tác giả

Tác giả	Năm	Số BN	Tỷ lệ cắt R <sub>0</sub> (%)	Tỷ lệ tử vong (%)
Dinant	2006	99	31	15
Baton	2007	59	68	5
Konstadoulakis	2008	59	66	7
Igami	2010	298	74	2
Nuzzo	2012	440	77	9
Nagino	2012	574	77	5
<b>Chúng tôi</b>	<b>2013</b>	<b>46</b>	<b>84,8</b>	<b>8,7</b>

Trong 46 trường hợp, chúng tôi thực hiện thành công 39 trường hợp chiếm 84,8%. Đây là tỷ lệ thành công khá cao. Chúng tôi có 7 trường hợp thất bại, trong số này có 6 trường hợp ( $R_1$ ) và trong 4 trường hợp (8,7%) tử vong sau trong thời gian hậu phẫu do suy gan và nhiễm trùng trong đó có 3 trường hợp  $R_1$ . Tỷ lệ tử vong trong thời gian hậu phẫu không khác biệt so với các tác giả trên thế giới.

#### 4.5 Tai biến và biến chứng

**Bảng 4.2:** Tai biến trong phẫu thuật và biến chứng sau phẫu thuật

Tác giả	Năm	Số BN	Tai biến và biến chứng (%)
Dinant	2006	99	66
Baton	2007	59	42
Ito	2008	38	32
Rocha	2010	60	35
Regimbeau	2011	39	72
Nuzzo	2012	440	37
<b>Chúng tôi</b>	<b>2013</b>	<b>46</b>	<b>60,9</b>

Tai biến và biến chứng trong nghiên cứu chúng tôi cao hơn so với hầu hết các tác giả khác, điều đó do chúng tôi chưa có kinh nghiệm nhiều trong phẫu thuật ung thư đường mật vùng rốn gan, nếu tính riêng giữa tai biến trong mổ và biến chứng sau mổ thì tỷ lệ này lần lượt là 58,7% và 52,2%. Tai biến trong phẫu thuật hầu hết là tổn thương động tĩnh mạch vùng rốn gan, trong đó tổn thương động mạch gan (P) hoặc tĩnh mạch cửa (P) là nhiều nhất trong ứng chiếm 21,7% và 28,3%. Điều này phù hợp với báo cáo của các tác giả khác khi cho rằng động mạch gan (P) và tĩnh mạch cửa (P) nằm gần u hơn so với động mạch gan (T) và tĩnh mạch cửa (T) nên việc u thâm nhiễm và dính vào các mạch máu này rất dễ xảy ra. Mặc dù tai biến cao nhưng chúng tôi vẫn xử lý trong phẫu thuật tốt bằng cách khâu nối trực tiếp mạch máu lại, không có trường hợp nào chảy máu sau phẫu thuật và tử vong trong phẫu thuật do nguyên nhân này.

Biến chứng sau phẫu thuật có 24 trường hợp chiếm 52,2%, trong số này biến chứng rò mật cao nhất với 17 trường hợp (37%). Tác giả De Castro và Nagino đều cho rằng, biến chứng hậu phẫu thường gặp là xì miệng nối mật ruột. Điều này dẫn đến biến chứng nhiễm trùng, chảy máu ổ bụng, suy gan và tử vong sau phẫu thuật. Mặc dù tỷ lệ xì rò

miệng nổi cao nhưng hầu như chỉ điều trị bảo tồn không cần can thiệp phẫu thuật lại. Qua thời gian vừa thực hành vừa rút kinh nghiệm, đến nay chúng tôi đã có kinh nghiệm nhiều hơn trong việc phẫu tích, khâu nối và tạo hình đường mật trong mổ cho nên trong 11 trường hợp gần đây nhất chúng tôi không bị rò mật trường hợp nào. Phương pháp mà chúng tôi lựa chọn trong thời gian sau này, đó là thực hiện nối mật ruột với mũi rời khi đường mật có kích thước nhỏ hơn 1cm (đường mật lớn hơn 1cm có thể nối liên tục) cùng với giải áp các ống mật ra da (theo kiểu mật-ruột-da). Chúng tôi nhận thấy rằng với phương pháp này kết quả đầu tiên mà chúng tôi nhận được đó là chưa có trường hợp nào rò mật sau phẫu thuật.

Chúng tôi có 2 trường hợp áp xe tồn lưu do bị nghẹt ống dẫn lưu, dịch tụ lại không thoát ra được. Chúng tôi tiến hành chọc dò dưới hướng dẫn của siêu âm dẫn lưu liên tục, bơm rửa mỗi ngày kèm phối hợp dùng kháng sinh phổ rộng sau đó bệnh nhân ổ định không phải mổ lại. Có 4 trường hợp nhiễm trùng vết mổ (8,7%), trong đó 2 trường hợp nằm trong số bệnh nhân có rò mật, hai trường hợp còn lại do thành bụng bệnh nhân dày, nhiều mỡ, khi thực hiện đóng da thay vì khâu da chúng tôi chọn phương pháp bấm da mà không có dẫn lưu. Theo tác giả Miyazaki và cộng sự, khi bệnh nhân có thành bụng dày, nhiều mỡ nên đặt ống dẫn lưu ở thành bụng, điều này sẽ giảm được tình trạng tụ dịch và nhiễm trùng vết phẫu thuật. Chúng tôi đã thực hiện theo phương pháp này trong 10 trường hợp gần nhất và không có trường hợp nào bị nhiễm trùng vết phẫu thuật.

Tỷ lệ tử vong sau phẫu thuật trong nghiên cứu của chúng tôi là 8,4%, điều này cũng không có sự khác biệt so với các tác giả khác trên thế giới. Hiện nay, trên thế giới tỷ lệ này dao động từ 5-18%. Ở bảng 4.1, tỷ lệ tử vong sau phẫu thuật thay đổi từ 1,3-15%, đặc biệt là những nghiên cứu gần đây tỷ lệ tử vong đều dưới 10%, điều này chứng tỏ kết quả sớm của việc phẫu thuật triệt để trong ung thư đường mật vùng rốn gan đã được cải thiện đáng kể. Qua các trường hợp này, chúng tôi cho rằng việc đánh giá trong phẫu thuật khả năng phẫu thuật triệt để trước khi tiến hành cắt bỏ u là rất quan trọng. Kinh nghiệm cho thấy, khi thực hiện cắt lạnh trong phẫu thuật 2 lần ở một mật cắt bờ phẫu thuật mà vẫn còn tế bào ác tính trên vi thể thì không nên cắt tiếp nữa, nên chấp nhận  $R_1$ , lúc này chúng ta phải xem lại đánh giá trước phẫu thuật về khả năng phẫu thuật triệt để. Việc cố gắng để cắt thêm nữa nhằm đạt  $R_0$  trong

trường hợp này dễ dẫn đến biến chứng và tử vong sau phẫu thuật. Theo Nagino tình trạng chức năng gan, tình trạng mất máu và thời gian phẫu thuật có ảnh hưởng đến tử vong hậu phẫu. Theo tác giả Zhang, hai nguyên nhân gây tử vong sau phẫu thuật chủ yếu là suy gan do cắt gan mở rộng hoặc cắt gan kèm cắt TMC và sốc nhiễm trùng suy đa cơ quan do tình trạng nhiễm trùng từ đường mật hoặc từ áp xe tồn lưu trong ổ bụng hay do tình trạng xì rò của miệng nối mật ruột. Một số báo cáo gần đây chứng minh rằng PVE trước phẫu thuật sẽ làm giảm tỷ lệ tử vong sau phẫu thuật ngay cả khi cắt gan mở rộng.

#### **4.6 Thời gian sống còn sau phẫu thuật**

Thời gian sống còn không bệnh (DFS) hiện nay được nhiều tác giả trên thế giới quan tâm và đưa vào nghiên cứu. Tuy nhiên, không có định nghĩa thống nhất về khái niệm này giữa các tác giả. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian này được tính từ sau phẫu thuật đến lần tái khám cuối cùng trước khi bệnh nhân phát hiện di căn hoặc tử vong do bệnh.. DFS trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là  $702,4 \pm 73,5$  (ngày) hay (  $23,1 \pm 2,4$  tháng). Đây là khái niệm mới nên chúng tôi chỉ ghi nhận kết quả chưa so sánh với các tác giả khác vì mỗi tác giả có khái niệm và cách tính khác nhau.

Tỷ lệ sống còn của nghiên cứu chúng tôi trong 1 năm, 3 năm và 5 năm lần lượt là 81%, 36% và 12%. Kết quả này thấp hơn so với các tác giả khác trên thế giới, với tỷ lệ sống còn 5 năm từ 20-40%. Tuy nhiên, chúng tôi chỉ có 4 trường hợp có thời gian theo dõi quá 5 năm, còn lại đều chưa đạt 5 năm, trong đó có 18 trường hợp vẫn còn sống và trong số này có 4 trường hợp sống hơn 3 năm. Chúng tôi đang tiếp tục theo dõi. Với kết quả theo dõi đến thời điểm hiện tại, chúng tôi nhận thấy rằng việc phẫu thuật triệt để cải thiện đáng kể tỷ lệ sống còn so với phương pháp điều trị tạm bợ. Theo Đỗ Hữu Liệt (2006), thời gian sống trung bình trong điều trị tạm bợ đối với ung thư đường mật vùng rốn gan là 111,6 ngày (21-195 ngày), Trần Đình Minh Tú (2013) là 175,02 ngày (3-890 ngày) so với thời gian sống trung bình của phẫu thuật triệt để là  $838,8 \pm 89,3$  ngày. Nghiên cứu của Otani (2011) có thời gian sống trung bình của điều trị tạm bợ là 9 tháng, trong khi phẫu thuật triệt để có thời gian sống trung bình 23 tháng, tỷ lệ sống 5 năm 26,7%. Tỷ lệ sống 5 năm trong nghiên cứu chúng tôi là 12%, thấp nhất so với các tác giả trên, nhưng chúng tôi tin rằng khi tất cả các bệnh nhân đều được theo

đôi đủ 5 năm thì tỷ lệ này sẽ cao hơn. Bởi vì hiện tại chúng tôi đã có thêm 4 trường hợp sống hơn 3 năm.

**Bảng 4.3:** Thời gian sống còn sau phẫu thuật triệt để giữa các tác giả

Tác giả	Năm	Số BN	Cắt R <sub>0</sub> (%)	Tỷ lệ sống 5 năm (%)
Dinant	2006	99	31	27
Hasegawa	2007	49	78	40
Konstadoulakis	2008	59	66	34
Miyazaki	2009	107	59	28
Igami	2010	298	74	42
Hemming	2011	95	84	43
De Jong	2012	305	65	20
Song	2013	230	77	33
<b>Chúng tôi</b>	<b>2013</b>	<b>46</b>	<b>84,8</b>	<b>12</b>

#### 4.7 Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống còn

Hiện nay, tùy vào nghiên cứu của tác giả mà có những yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống còn khác nhau. Tuy nhiên, có những yếu tố đạt được sự đồng thuận của các tác giả đó là tình trạng di căn hạch, bờ phẫu thật và giai đoạn bệnh. Trong nghiên cứu chúng tôi tiến hành phân tích đơn biến và đa biến trên 13 yếu tố trong đó có 4 yếu tố được xác định là có liên quan đến thời gian sống còn, ngoài 3 yếu tố trên được ghi nhận giống như nghiên cứu của các tác giả, hóa trị liệu cũng là yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống còn được ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi.

**Di căn hạch ảnh hưởng đến thời gian sống còn:** trong ung thư đường mật vùng rốn gan, ngoài việc lan rộng theo chiều dọc thì việc thâm nhiễm và di căn theo chiều ngang theo hướng di căn hạch bạch huyết cũng được nhiều tác giả quan tâm. Tỷ lệ di căn hạch thay đổi từ 30-50%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ di căn hạch chiếm 41,3%, di căn hạch nhóm số 8, 12, 13 và cả 3 nhóm lần lượt là 30,4 %, 37%, 21,7% và 19,6%. Điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của Ito khi ông cho rằng hạch di căn thường nhất là vùng rốn gan, quanh ống mật chủ, kế đến là quanh tĩnh mạch cửa, động mạch gan phía sau tụy. Trong bảng trên, hầu hết các tác giả đều cho thấy di căn hạch là yếu tố tiên lượng quan trọng ảnh hưởng đến thời gian sống còn sau phẫu thuật. Kitagawa phân tích sự di căn của 110 trường hợp được phẫu thuật, ông nhận thấy có 47,3% bệnh nhân không có di căn hạch, 35,5% di căn hạch vùng rốn gan (N1) với thời gian sống còn 5 năm lần lượt là 30%, 15% và điều đặc biệt ông ghi nhận là khi có hiện diện của di căn

hạch quanh động mạch chủ thì tỷ lệ sống 5 năm là 0%. Trong số nhóm hạch có di căn thì di căn nhóm hạch quanh ống mật chủ thường nhất chiếm 42,7%, theo sau là nhóm hạch quanh tĩnh mạch cửa (30,9%), nhóm hạch động mạch gan chung (27,3%), nhóm hạch sau tụy (14,5%), di căn hạch thân tạng và bó mạch mạc treo tràng trên rất hiếm Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống còn giữa hai nhóm trên phân tích đơn biến (Log Rank) và đa biến (hồi qui Cox) có sự khác biệt rõ rệt. Trường hợp nhóm không có di căn hạch, thời gian sống còn trung bình 1018,2±112,9 ngày (34,3±3,7 tháng), trong khi nhóm có di căn hạch là 566±122,5 ngày (18,6±4 tháng) với  $p=0,01$ , sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

**Bờ phẫu thuật ảnh hưởng đến thời gian sống còn:** bờ phẫu thuật (mặt cắt) cũng là yếu tố tiên lượng quan trọng trong ung thư đường mật vùng rốn gan. Neuhaus báo cáo tỷ lệ sống 5 năm với cắt  $R_0$  là 39% so với 9% và 0% của cắt  $R_1$  và  $R_2$ , trong cắt  $R_2$  không trường hợp nào sống quá 22 tháng. Trong lô nghiên cứu trên 400 trường hợp, Nishio cũng cho rằng yếu tố bờ phẫu thuật đóng vai trò quan trọng trong tiên lượng của bệnh nhân, với tỷ lệ sống 5 năm của cắt  $R_0$  là 27%, trong khi của cắt  $R_1$  chỉ là 2%. Chúng tôi có 6 trường hợp  $R_1$ , trong đó có 3 trường hợp tử vong sau phẫu thuật, 1 trường hợp tử vong sau 211 ngày; hai trường hợp còn lại vẫn còn sống với thời gian sống còn lần lượt là 68 ngày (2,3 tháng) và 463 ngày (15,4 tháng), cả 2 trường hợp này còn đang tiếp tục theo dõi. Tác giả Neuhaus báo cáo tỷ lệ sống sau 5 năm ở bệnh nhân  $R_0$  là 39%, trong khi ở bệnh nhân  $R_1$  là 9% và  $R_2$  là 0%. Trong nghiên cứu của Cannon năm 2012 cũng cho rằng bệnh nhân trải qua phẫu thuật  $R_0$ , có thời gian sống trung bình là 22,5 tháng so với 4 tháng ở bệnh nhân không phẫu thuật với  $p < 0,001$ . Phẫu thuật với  $R_1$  có thời gian sống trung bình là 16,3 tháng so với 4 tháng ở những bệnh nhân chỉ điều trị tạm bợ với  $p < 0,001$  Nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống trung bình ở nhóm  $R_0$  là 911,1±89,8 ngày (30±2,9 tháng), ở nhóm  $R_1$  là 173±80,4 ngày (5,7±2,6 tháng) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

**Giai đoạn bệnh ảnh hưởng đến thời gian sống còn:** ngoài hai yếu tố trên, giai đoạn bệnh cũng là yếu tố độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống còn được nhiều tác giả ghi nhận. Trên một phân tích đơn biến của Nuzzo trong thời gian 16 năm, ông nhận thấy rằng có sự khác biệt giữa thời gian sống còn ở giai đoạn I, II và III, IV (theo UICC 7<sup>th</sup> năm 2010). Tỷ lệ sống còn 5 năm ở giai đoạn I, II là 32,6% so với giai đoạn III, IV là 8,9% và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Nghiên cứu của Lee và cộng sự phân tích trên 302 trường hợp cũng cho kết quả tương tự với thời



gian sống còn trung bình ở giai đoạn I, II là  $46,4 \pm 3$  tháng, tỷ lệ sống còn 5 năm là 33,8%, trong khi ở giai đoạn III, IV tương ứng là  $19,8 \pm 3,1$  tháng và 18,3%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,02$ . Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống còn của giai đoạn II là  $997,6 \pm 109,3$  ngày ( $32,8 \pm 3,6$  tháng) so với thời gian sống còn giai đoạn III là  $531,7 \pm 135,1$  ngày ( $18,1 \pm 4,4$  tháng) sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,009$ . Chúng tôi không có trường hợp nào ở giai đoạn I và IV.

**Hóa trị liệu ảnh hưởng đến thời gian sống còn:** Chúng tôi thực hiện hóa trị liệu cho tất cả các bệnh nhân còn sống sau phẫu thuật. Việc thực hiện hóa trị theo phát đồ của bác sĩ chuyên khoa về ung bướu. Phát đồ được chúng tôi lựa chọn là GEMOX từ 8-12 chu kỳ. Có 33 trường hợp (71,7%) tham gia điều trị hóa trị, 9 trường hợp không tham gia do nhiều lý do khách quan và chủ quan khác nhau. Theo tác giả Sing và cộng sự, hiện nay không có công thức điều trị hóa trị chuẩn cho ung thư đường mật do chưa có nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên để đánh giá hiệu quả của việc điều trị hóa trị sau phẫu thuật triệt để. Hiệu quả của hóa trị trên ung thư đường mật vẫn còn tranh cãi. Báo cáo của Murakami, trong phân tích hồi cứu 42 bệnh nhân ung thư đường mật vùng rốn gan được nhận điều trị hóa trị hỗ trợ sau phẫu thuật dựa trên gemcitabin, cho thấy có cải thiện sống còn với tỷ lệ sống còn 5 năm là 57% (bao gồm cả  $R_0$  và  $R_1$ ) so với 23% ở nhóm không điều trị ( $p=0,026$ ) đây là kết quả đáng khích lệ so với những báo cáo trước đây. Tác giả cho rằng hóa trị hỗ trợ dựa trên gemcitabin ở bệnh nhân ung thư đường mật vùng rốn gan có thể cải thiện tỷ lệ sống còn không những ở bệnh nhân có bờ phẫu thuật âm tính ( $R_0$ ) mà còn cả ở bệnh nhân có bờ phẫu thuật dương tính ( $R_{1/2}$ ). Trong một nghiên cứu khác, ông cũng cho thấy tỷ lệ sống 5 năm là 47% ở nhóm có nhận hóa trị hỗ trợ so với 36% ở nhóm không nhận hóa trị hỗ trợ. Akamatsu và cộng sự cho rằng hóa trị hỗ trợ kết hợp giữa gemcitabin với cisplatin hoặc oxaliplatin có hiệu quả trong ung thư đường mật. Mặc dù vậy, cả hai tác giả đều cho rằng cần có một nghiên cứu tiền cứu đối chứng ngẫu nhiên đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật đối với bệnh nhân ung thư đường mật nói chung và ung thư đường mật vùng rốn gan nói riêng. Trong một nghiên cứu của Otani và cộng sự trên phân tích đa biến 12 trường hợp trong tổng số 27 trường hợp được phẫu thuật (20 trường hợp  $R_0$  và 7 trường hợp  $R_{1/2}$ ) và nhận hóa trị liệu. Ông nhận thấy rằng, thời gian sống còn trong nhóm nhận hóa trị lâu hơn nhóm không nhận hóa trị (42 tháng so với 22 tháng) với  $p = 0,0428$ . Thời gian sống lâu nhất ở nhóm  $R_0$

có nhận hóa trị là 101 tháng và không nhận hóa trị là 23 tháng; trong khi của nhóm  $R_{1/2}$  có nhận hóa trị là 41 tháng và không nhận hóa trị là 22 tháng

### KẾT LUẬN

1. Qua nghiên cứu 46 trường hợp ung thư đường mật vùng rốn gan: Có 57,7% số trường hợp là loại IIIb (theo phân loại Bismuth-Corlette) và 67,4% trường hợp ở giai đoạn II (theo AJCC/UICC lần 7). Phần lớn hình thái u là dạng thâm nhiễm (67,4%) và hầu hết là ung thư biểu mô tuyến đường mật có độ biệt hóa trung bình (97,8%).

Kết quả cắt lạnh  $R_0$  là 87%, cắt lạnh  $R_1$  là 13%; tỷ lệ có hạch di căn 41,3% và mức độ thâm nhiễm trên vi thể là 21,7%; mức độ thâm nhiễm trong phẫu thuật nhiều nhất là dính vào tĩnh mạch cửa (54,3%), dính vào động mạch gan (43,3%), dính vào tĩnh mạch cửa và động mạch gan là 37%.

2. Phẫu thuật triệt để ung thư đường mật vùng rốn gan có tỷ lệ thành công khá cao (84,8%), tỷ lệ tai biến và biến chứng (60,9%), trong đó hay gặp các tai biến trong phẫu thuật là rách tĩnh mạch cửa phải, động mạch gan phải và biến chứng rò mật sau phẫu thuật. Nguyên nhân của tỷ lệ tai biến và biến chứng còn cao như trên là do chưa có kinh nghiệm trong phẫu tích tiếp cận u đường mật vùng rốn gan, nhất là trong giai đoạn đầu của nghiên cứu. Tỷ lệ tử vong sau phẫu thuật là 8,4%.

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau phẫu thuật triệt để 1 năm, 3 năm và 5 năm tương ứng của bệnh nhân là 81%, 36% và 12%. Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống còn là sự di căn hạch, bờ phẫu thuật, giai đoạn bệnh và hóa trị

### KIẾN NGHỊ

Phẫu thuật triệt để trong ung thư đường mật vùng rốn gan cần được áp dụng điều trị ở những trung tâm chuyên về gan mật vì nghiên cứu cho thấy đây là phương pháp điều trị với tỷ lệ thành công cao và kéo dài được thời gian sống còn cho bệnh nhân.

Tai biến và biến chứng của phẫu thuật ung thư đường mật vùng rốn gan còn khá cao, trong thời gian sống còn lâu dài thấp. Vì vậy, việc chọn lựa bệnh nhân trước khi phẫu thuật rất quan trọng và cần phải giải thích kỹ cho bệnh nhân cũng như thân nhân về những nguy cơ có thể xảy ra để họ quyết định việc điều trị.

Cần có nghiên cứu trong nước so sánh chất lượng sống của điều trị phẫu thuật triệt để và điều trị tạm thời về ung thư đường mật vùng rốn gan để có thêm thông tin nhằm lựa chọn phương pháp điều trị.

## DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ

1. Đỗ Hữu Liệt, Nguyễn Tấn Cường (2015), “Ung thư đường mật vùng rốn gan: đặc điểm hình thái học quyết định tiên lượng sống còn”, *Y học TP Hồ Chí Minh*, phụ bản tập 19(1), tr. 249-255
2. Đỗ Hữu Liệt, Nguyễn Tấn Cường (2015), “Kinh nghiệm 5 năm điều trị phẫu thuật triệt để ung thư đường mật vùng rốn gan”, *Y học TP Hồ Chí Minh*, phụ bản tập 19(1), tr. 256-266