

Đánh giá hiệu quả vết hạch dưới hướng dẫn huỳnh quang Indocyanine Green trong phẫu thuật nội soi cắt dạ dày triệt căn điều trị ung thư dạ dày

Assessment of the effectiveness of Indocyanine Green fluorescent lymphography-guided lymphadenectomy in laparoscopic radical gastrectomy for gastric cancer

Nguyễn Văn Dư, Nguyễn Anh Tuấn

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả vết hạch dưới hướng dẫn huỳnh quang Indocyanine Green (ICG) trong phẫu thuật nội soi cắt dạ dày triệt căn điều trị ung thư dạ dày. **Đối tượng, phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, can thiệp lâm sàng không nhóm chứng trên nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày (T1-4a, M0) tại Khoa Phẫu thuật Ống tiêu hóa, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 8 năm 2021 đến tháng 8 năm 2022. ICG được tiêm dưới niêm mạc qua nội soi từ 18-24 giờ trước phẫu thuật. Quá trình vết hạch D2 được hướng dẫn bằng hình ảnh phát quang ICG. Các hạch thu được chia làm hai nhóm có và không phát quang. **Kết quả:** Tổng số 29 bệnh nhân (19 nam 10 nữ), tuổi trung bình 62, BMI trung bình $22,4 \pm 2,1$. Thời gian tiêm ICG trước mổ trung bình $21,4 \pm 2,7$ phút; Thời gian mổ trung bình $118,6 \pm 14,1$ phút. Tỷ lệ ung thư giai đoạn sớm là 34,5% (10 bệnh nhân). Tổng số hạch vét được: 1130 hạch, trong đó 1005 hạch phát quang (88,9%), 125 hạch không phát quang (11,1%). Trung bình số hạch vét được $38,9 \pm 12,3$ hạch, trung bình số hạch phát quang: $34,6 \pm 11,7$ hạch. Tỷ lệ bệnh nhân có di căn hạch: 44,4% (12 bệnh nhân), tỷ lệ bệnh nhân không có di căn hạch: 55,6% (17 bệnh nhân). **Kết luận:** Phương pháp phát quang hạch sử dụng ICG với nguồn ánh sáng cận hồng ngoại có thể hiển thị bản đồ hạch, giúp cải thiện số hạch vét được trong phẫu thuật nội soi cắt dạ dày triệt căn điều trị ung thư dạ dày.

Từ khóa: Phẫu thuật nội soi cắt dạ dày, phát quang hạch với ánh sáng cận hồng ngoại, Indocyanine Green.

Summary

Objective: To investigate efficacy of Indocyanine Green (ICG) near-infrared tracer-guided imaging during laparoscopic lymphadenectomy for gastric cancer. **Subject and method:** A cross-sectional study, Patients with clinical T1–T4a gastric cancer were included at 108 Military Central Hospital from 8/2021 to 8/2022. ICG was peritumorally injected the day prior to surgery by endoscopy. Laparoscopic Gastrectomy with systematic D2 lymphadenectomy was performed. Lymph nodes (LNs) were retrieved using near-infrared imaging and classified as “fluorescent” or “non-fluorescent”. **Result:** In total, 29 patients underwent fluorescent lymphography-guided

Ngày nhận bài: 30/8/2022, ngày chấp nhận đăng: 18/9/2022

Người phản hồi: Nguyễn Văn Dư, Email: nvdub3108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

lymphadenectomy. Early gastric cancer was diagnosed postoperatively in 10 of 29 (34.5%) patients. A total of 1130 LNs were retrieved, of these, the number fluorescent Lymph nodes was 1005 LNs (88.9%), and non-fluorescent was 125 LNs (11.1%). The median number of retrieved LNs per patient was 38.9 ± 12.3 LNs including 34.6 ± 11.7 fluorescent LNs. Lymph Node metastases were detected in 12 (44.4%) patients, while no LN metastases were detected in the remaining 17 (58.6%) patients. *Conclusion:* Indocyanine green fluorescence imaging can be performed for routine lymphatic mapping during laparoscopic gastrectomy and improve the number of lymph node dissections.

Keywords: Laparoscopic gastrectomy, gastric cancer, Indocyanine green.

1. Đặt vấn đề

Trong phẫu thuật điều trị ung thư dạ dày hiện nay, việc lấy hết các hạch bạch huyết theo chặng giữ vai trò căn bản đảm bảo tính triệt căn do tỉ lệ di căn hạch bạch huyết thường được tìm thấy ở các bệnh nhân [1]. Hiệu quả của phẫu tích vét hạch phụ thuộc vào việc phát hiện toàn bộ hệ thống hạch bạch huyết xung quanh dạ dày. Tuy nhiên, với các hạch bạch huyết nằm trong tổ chức mỡ sẽ khó xác định được khi quan sát bằng mắt thường mà không có sử dụng chất đánh dấu, điều này có thể dẫn đến nguy cơ để sót lại hạch bạch huyết có khả năng di căn. Nhằm cải thiện hiệu quả vét hạch trong phẫu thuật ung thư dạ dày, một số chất đánh dấu hạch bạch huyết đã được nghiên cứu. Gần đây, phương pháp phát quang hạch sử dụng Indocyanine Green (ICG) với nguồn sáng cận hồng ngoại đã được nhiều tác giả báo cáo, hiệu quả của ICG được đánh giá có ưu điểm chính: Giúp phẫu thuật viên xác định hạch bạch huyết trong phẫu thuật, gia tăng số hạch vét được; đồng thời không làm tăng tỉ lệ tai biến, biến chứng [2, 3, 4]. Tuy nhiên, vẫn còn nhiều bàn luận về vấn đề: Công nghệ phát quang hạch sử dụng ICG liệu có giúp phát hiện tất cả các hạch di căn hay không. Nghiên cứu của chúng tôi nhằm mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả phát quang hạch bằng công nghệ ánh sáng cận hồng ngoại với ICG trong phẫu thuật nội soi cắt dạ dày triệt căn điều trị ung thư dạ dày.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Bệnh nhân (BN) được chẩn đoán là ung thư biểu mô tuyến dạ dày, được phẫu thuật nội soi cắt dạ dày vét hạch D2 dưới hướng dẫn huỳnh quang ICG tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Thời gian từ tháng 8 năm 2021 đến tháng 8 năm 2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến nguyên phát tại dạ dày (dựa vào kết quả giải phẫu bệnh sau mổ), giai đoạn T1-4a, N bất kỳ, M0; ASA từ I-III, được phẫu thuật nội soi cắt dạ dày vét hạch D2 dưới hướng dẫn huỳnh quang ICG, không có chống chỉ định phẫu thuật nội soi.

Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

Bệnh nhân ung thư dạ dày không có đủ một trong các tiêu chuẩn trên, tiền sử dị ứng với Iodine, tiền sử mổ bụng trên phức tạp hoặc không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu mô tả tiến cứu, can thiệp lâm sàng không đối chứng.

Chuẩn bị bệnh nhân

Bệnh nhân được tiêm ICG qua nội soi ống mềm vào ngày trước phẫu thuật (18-24 giờ tính từ lúc tiêm đến thời điểm phẫu thuật).

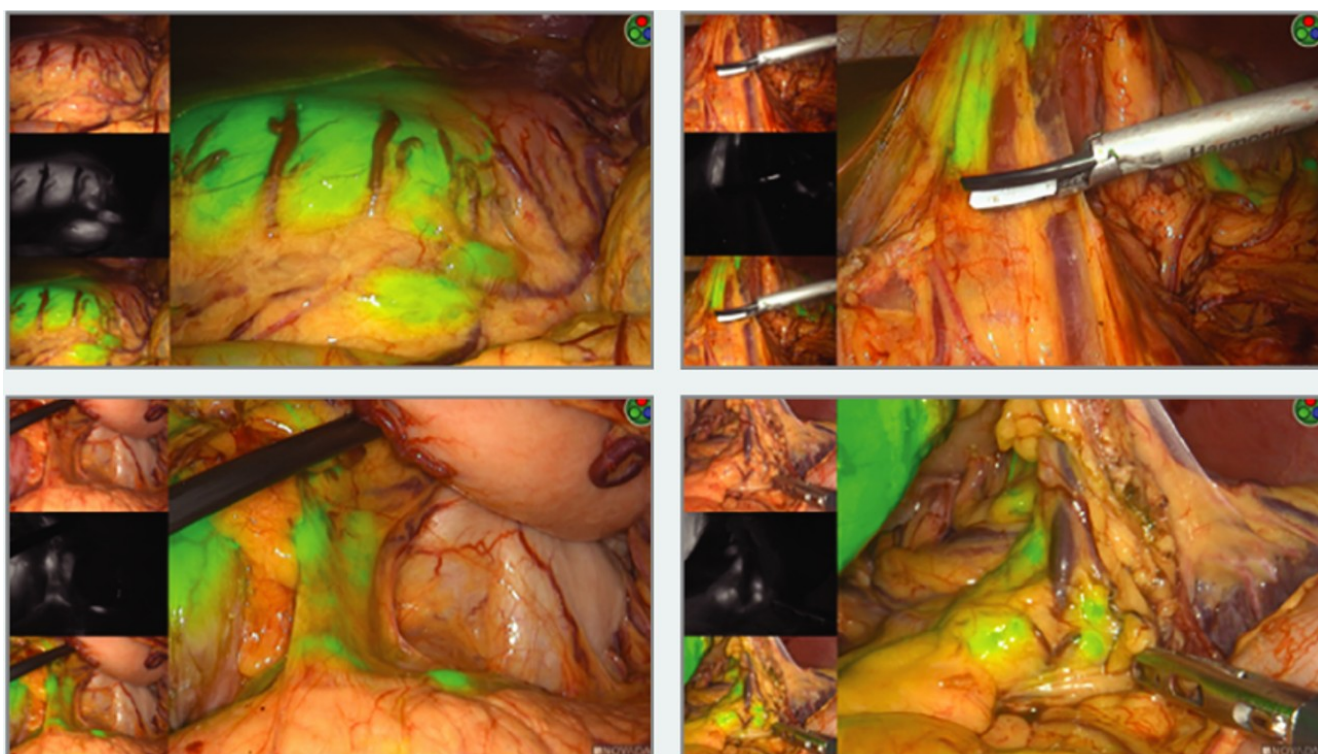
Dung dịch ICG trước khi tiêm được pha loãng tới nồng độ 1,25mg/ml (pha 2,5ml dung dịch hoàn nguyên với 7,5ml nước muối để được 10ml). Mỗi vị trí tiêm 0,6ml, tổng số tiêm 2,4ml tương đương 3mg ICG được tiêm dưới niêm mạc tại 4 vị trí quanh u [3].

Quy trình phẫu thuật nội soi vết hạch D2 trong điều trị ngoại khoa ung thư dạ dày

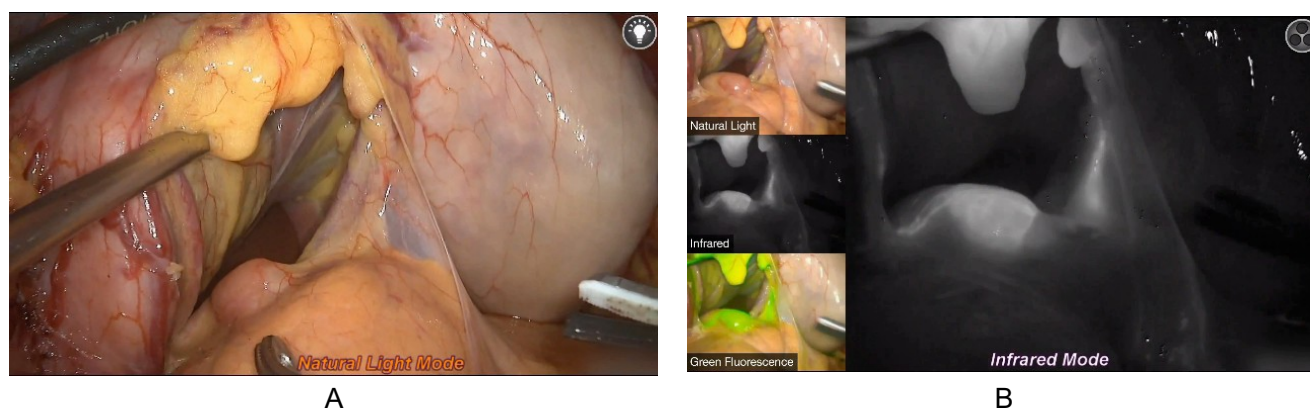
Quy trình sử dụng hình ảnh huỳnh quang ICG trong phẫu thuật nội soi vết hạch D2 được áp dụng cho từng chặng hạch, gồm ba bước chính:

Bước 1: Xác định vị trí u, hạch và nhóm hạch bằng hình ảnh huỳnh quang hồng ngoại: Từ chế

độ hình ảnh với ánh sáng thường, hình ảnh được chuyển sang chế độ quan sát bằng ánh sáng có tia hồng ngoại, với chế độ hiển thị mới, những hạch bạch huyết và vùng dạ dày quanh khối u có lưu giữ các phân tử ICG sẽ phát sáng và được quan sát thấy trên màn hình của hệ thống máy nội soi. Tại giai đoạn này ICG có vai trò chẩn đoán vị trí u và vị trí các nhóm hạch (Hình 1, Hình 2).



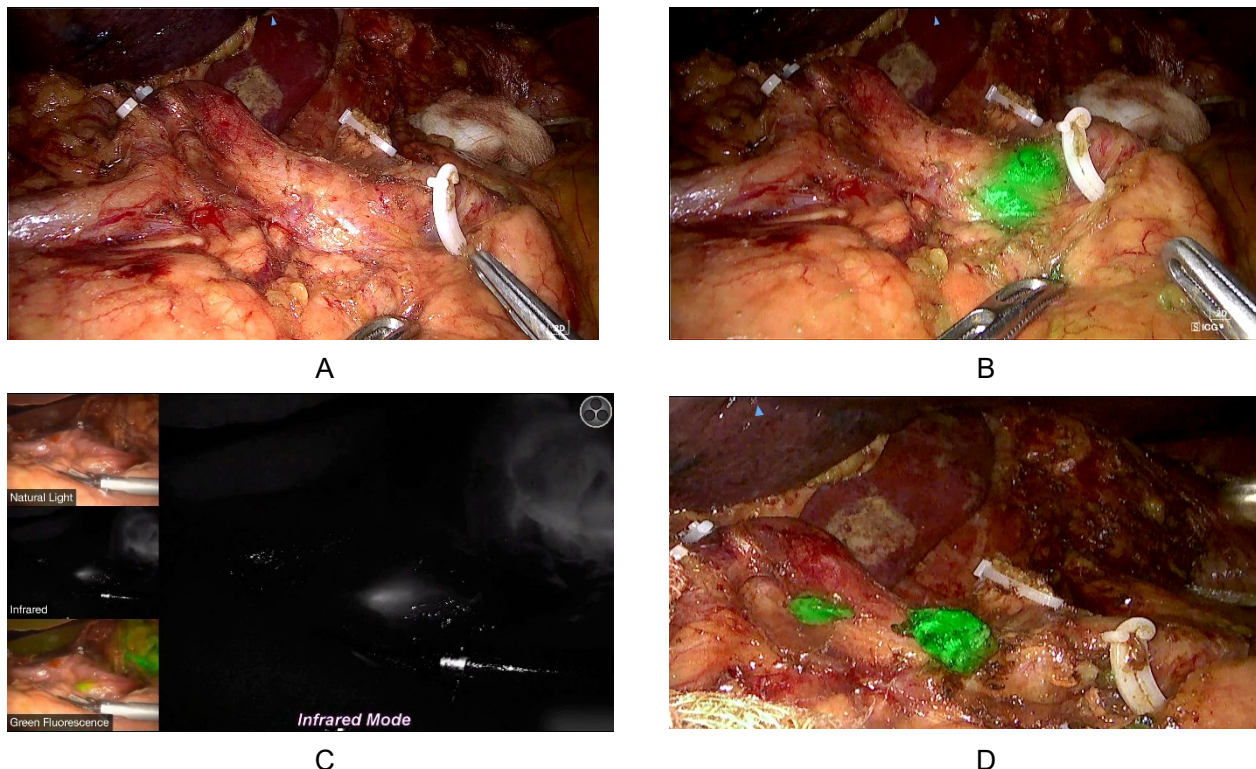
Hình 1. Xác định vị trí u và vị trí các nhóm hạch với Mode ICG



Hình 2. Hình ảnh hạch nhóm 8 dưới ánh sáng thường (A) và ánh sáng hồng ngoại (B)

Bước 2: Vết các nhóm hạch theo chặng D2 dưới hướng dẫn hình ảnh phát quang hạch bằng ICG với chế độ ánh sáng có tia hồng ngoại. Phạm vi vết hạch áp dụng theo Hướng dẫn Điều trị Ung thư của Hiệp hội Ung thư dạ dày Nhật Bản 2018.

Bước 3: Kiểm tra đánh giá lại vùng đã phẫu tích tìm và lấy hạch còn sót lại (Residual Lymph node). Chuyển chế độ hiển thị hình ảnh từ ánh sáng thường sang hồng ngoại và quan sát vùng đã vết hạch nhằm tìm và vết bổ sung hạch có phát quang còn sót lại (Hình 3).



Hình 3. Kiểm tra vùng phẫu tích và lấy hạch sót lại: (A) ánh sáng thường, (B) phổ huỳnh quang xanh (C) phổ cận hồng ngoại (D) lấy hạch sót lại.

Nguồn: Bệnh nhân Nguyễn Mạnh C, 54 Tuổi, phẫu thuật ngày 08.07.2022

2.3. Phương pháp thu thập và xử lý số liệu

Tất cả các bệnh nhân được lựa chọn đều có mẫu bệnh án riêng với đầy đủ các thông số cần thiết đã nêu. Các biến liên tục được biểu thị ở dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn. Tần xuất các biến định tính được biểu thị ở dạng tỉ lệ phần trăm.

Các số liệu của biến liên tục được kiểm tra phân bố chuẩn trước khi phân tích. Nếu số liệu phân bố chuẩn sẽ sử dụng các test thống kê tham số: test t, nếu số liệu không phân bố chuẩn sẽ sử dụng các test thống kê phi tham số. So sánh giữa các tỉ lệ sử dụng test χ^2 . Khoảng tin cậy 95% được

áp dụng cho toàn bộ các test. Nhận định có sự khác biệt khi giá trị $p < 0,05$.

3. Kết quả

3.1. Một số đặc điểm chung

Tổng số 29 trường hợp phẫu thuật nội soi vét hạch D2 ứng dụng công nghệ phát quang hạch bằng ICG. Trong đó số bệnh nhân nam là 19 bệnh nhân (65,5%), nữ gồm 10 bệnh nhân (34,5%). Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu là 62 tuổi (40-81 tuổi), chỉ số BMI trung bình của các bệnh nhân là $22,4 \pm 2,1$, số bệnh nhân có chỉ số ASA II: 26 (89,6%), ASA III: 3 (10,4%).

Thời gian tiêm ICG trước mổ trung bình $21,4 \pm 2,7$ phút; Thời gian mổ trung bình $118,6 \pm 14,1$ phút, lượng máu mất trung bình $20,5 \pm 12,0$ ml.

Trong 29 bệnh nhân được phẫu thuật, 100% BN được phẫu thuật nội soi cắt bán phần xa dạ dày, vết hạch D2; số bệnh nhân ung thư giai đoạn sớm trong nghiên cứu là 10 bệnh nhân (34,5%).

3.2. Kết quả giải phẫu bệnh

Đặc điểm giải phẫu bệnh theo T, N:

Bảng 1. Kết quả giải phẫu bệnh sau mổ theo T, N

	Bệnh nhân n (%)	Bệnh nhân không có hạch di căn (n, (%))	Bệnh nhân có hạch di căn (n (%))
Xâm lấn u (pT)			
T1a	4 (13,8)	4 (23,5)	0 (0)
T1b	6 (20,7)	6 (35,3)	0 (0)
T2	10 (34,5)	4 (23,5)	6 (50)
T3	7 (24,1)	2 (11,6)	5 (41,7)
T4a	2 (6,9)	1 (6,1)	1 (8,3)
Di căn hạch (pN)			
N0	17 (58,6)	17 (100)	0 (0)
N1	5 (17,25)	0 ()	5 (41,7)
N2	2 (6,9)	0 ()	2 (16,6)
N3	5 (17,25)	0 ()	5 (41,7)

4. Bàn Luận

Ngày nay, trong phẫu thuật nội soi cắt dạ dày triệt căn điều trị ung thư dạ dày, vết hạch tiêu chuẩn là yêu cầu bắt buộc đối với mỗi trường hợp phẫu thuật. Bất kể các hạch bạch huyết được phẫu tích có di căn hay không, việc lấy hoàn toàn hạch quanh dạ dày là điều quan trọng để xác định chính xác giai đoạn bệnh, lựa chọn phương pháp điều trị tiếp theo và cải thiện tiên lượng sống sau mổ. Hiệu quả của phẫu tích vết hạch phụ thuộc vào việc phát hiện toàn bộ hệ thống hạch bạch huyết xung quanh dạ dày. Tuy nhiên, với các hạch bạch huyết nằm trong tổ chức mỡ sẽ khó xác định được khi quan sát bằng mắt thường mà không có sử dụng chất

Tổng số 1130 hạch vét được từ 29 bệnh nhân, trong số đó gồm 1005 hạch phát quang (88,9%), 125 hạch không phát quang (11,1%).

Trung bình số hạch vét được $38,9 \pm 12,3$ hạch (22-61 hạch, số hạch phát quang trung bình $34,6 \pm 11,7$ hạch (17-56 hạch).

Di căn hạch được phát hiện ở 12 bệnh nhân (44,4%), số bệnh nhân không có di căn hạch là 17 bệnh nhân (58,6%).

đánh dấu hạch, điều này dẫn đến nguy cơ để sót lại hạch có khả năng di căn [5]. Về mặt lý thuyết, phương pháp phát quang hạch bằng ICG với ánh sáng hồng ngoại trong phẫu thuật nội soi cắt dạ dày triệt căn điều trị ung thư dạ dày có đặc điểm hiển thị hạch màu huỳnh quang với thời gian thực, cho phép phẫu thuật viên có thể quan sát tình trạng sinh lý của các hạch bạch huyết quanh dạ dày và định vị chính xác các hạch bạch huyết, điều này mang lại những lợi thế nhất định. Nghiên cứu của Chen Q [3] cho thấy, trong phẫu thuật nội soi, việc áp dụng ICG đã tăng số lượng hạch bạch huyết vét được (trung bình $50,5 \pm 15,9$ so với $40,0 \pm 10,3$). Tương tự, Kwon [6] đã báo cáo, phẫu thuật nội soi dưới hướng dẫn ICG gặp tỷ lệ biến chứng sau phẫu thuật tương tự

như phẫu thuật nội soi không sử dụng ICG và phẫu thuật có hướng dẫn ICG vết được nhiều hạch bạch huyết hơn so với không sử dụng ICG (48,9 so với 35,2). Số hạch vét trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là $38,9 \pm 12,3$ hạch, cao hơn có ý nghĩa so với số hạch trung bình vét được trong thống kê một năm trước của chúng tôi khi không sử dụng ICG ($28,3 \pm 10,4$ hạch) [7].

Ngoài ra, khó khăn trong quan sát hạch khi phẫu tích vét hạch dọc theo các cấu trúc mạch máu, bờ tụy, ống mật có thể dẫn đến rủi ro tổn thương các cấu trúc giải phẫu này, thực tế tổn thương động mạch, rò tụy đã được báo cáo với tỉ lệ từ 1% đến 2% [8], [9].

Theo kinh nghiệm của chúng tôi, yếu tố quan trọng giúp tối đa hóa hiệu quả hạch phát quang trong phẫu thuật là qui trình tiêm ICG trước phẫu thuật. Trong đó nồng độ và liều lượng tiêm có liên quan đến mức độ và thời gian phát quang. Nồng độ và liều lượng chính xác cần được hiệu chỉnh theo mục đích và thiết kế nghiên cứu. Trong nghiên cứu, liều ICG được tiêm là 3mg/ bệnh nhân (2,4ml dung dịch ICG pha loãng nồng độ 1,25mg/ml) đã cho hiệu quả phát quang rõ rệt, liều lượng này đã được báo cáo tại một số nghiên cứu trên thế giới [3], [10]. Thứ hai, kỹ năng tiêm dưới niêm mạc là quan trọng. Tiêm sâu qua lớp niêm mạc gây ra hiện tượng tiêm vào lớp cơ, dẫn đến mờ vùng rộng thành dạ dày, thuốc ngấm vào trong mạch máu và ít đi theo đường bạch huyết đến các hạch khu vực. Trong trường hợp tràn ra bên ngoài, ngay cả một lượng nhỏ cũng có thể gây loang thuốc, mờ toàn bộ khu vực thao tác kỹ thuật vét hạch và phẫu tích.

Về độc tính của ICG được báo cáo trong các nghiên cứu gần đây cho thấy tác dụng phụ gặp ở 36 trường hợp trong số 21.278 trường hợp; chiếm 0,17%, bao gồm các triệu chứng sốc (0,02%), buồn nôn (0,08%), đau thắt ngực (0,04%) và sốt (0,02%). Trong 29 bệnh nhân nghiên cứu, không ghi nhận trường hợp dị ứng thuốc ở các mức độ.

5. Kết luận

Phương pháp phát quang hạch sử dụng ICG với nguồn ánh sáng cận hồng ngoại có thể hiển thị bản đồ hạch, giúp cải thiện số hạch vét được trong phẫu thuật nội soi cắt dạ dày triệt căn điều trị ung thư dạ dày.

Tài liệu tham khảo

1. Mocellin S (2016) *The effect of lymph node dissection on the survival of patients with operable gastric carcinoma*. JAMA Oncology 2(10): 1363-1364.
2. Kim TH, Kong SH, Park JH et al (2018) *Assessment of the completeness of lymph node dissection using near-infrared imaging with indocyanine green in laparoscopic gastrectomy for gastric cancer*. J Gastric Cancer 18(2): 161-171.
3. Chen QY, Xie JW, Zhong Q et al (2020) *Safety and efficacy of indocyanine green tracer-guided lymph node dissection during laparoscopic radical gastrectomy in patients with gastric cancer: A randomized clinical trial*. JAMA Surgery 155(4): 300-311.
4. Ushimaru Y, Omori T, Fujiwara Y et al (2019) *The feasibility and safety of preoperative fluorescence marking with indocyanine green (icg) in laparoscopic gastrectomy for gastric cancer*. Journal of Gastrointestinal Surgery 23(3): 468-476.
5. Roukos DH, Paraschou P, Lorenz M (2000) *Distal gastric cancer and extensive surgery: A new evaluation method based on the study of the status of residual lymph nodes after limited surgery*. Ann Surg Oncol 7(10): 719-726.
6. Kwon IG, Son T, Kim HI et al (2019) *Fluorescent lymphography-guided lymphadenectomy during robotic radical gastrectomy for gastric cancer*. JAMA Surgery 154(2): 150-158.
7. Ngoc Cuong L, Anh Tuan N, Van Du N et al (2021) *Laparoscopic gastrectomy with D2 lymphadenectomy for gastric cancer: Short-term results from a tertiary hospital in Vietnam*.

- Annals of Cancer Research and Therapy 29(1): 1-4.
8. Yang SY, Roh KH, Kim YN et al (2017) *Surgical outcomes after open, laparoscopic, and robotic gastrectomy for gastric cancer*. Ann Surg Oncol 24(7): 1770-1777.
9. Yoshida K, Honda M, Kumamaru H et al (2017) *Surgical outcomes of laparoscopic distal gastrectomy compared to open distal gastrectomy: A retrospective cohort study based on a nationwide registry database in Japan*. Annals of gastroenterological surgery 2(1): 55-64.
10. Jung MK, Cho M, Roh CK et al (2021) *Assessment of diagnostic value of fluorescent lymphography-guided lymphadenectomy for gastric cancer*. Gastric Cancer 24(2): 515-525.