

Tuổi cao có phải chống chỉ định trong phẫu thuật cắt khối tá tụy do ung thư biểu mô tuyến đầu tụy?

Is old age a contraindication for Whipple procedure in pancreatic head cancer?

Nguyễn Thị Lan* và Đỗ Hải Đăng

Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá liên quan giữa tuổi với tỉ lệ biến chứng và tử vong sau mổ trong cắt khối tá tụy do ung thư ngoại tiết đầu tụy. **Đối tượng và phương pháp:** 89 bệnh nhân được phẫu thuật (PT) cắt khối tá tụy, nạo vét hạch chuẩn tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức từ tháng 1/2013-8/2020, sử dụng mốc 60 tuổi. **Kết quả:** Có sự khác biệt về albumin của 2 nhóm ($40,0 \pm 4,4$ và $37,5 \pm 4,2$; $p < 0,009$). Không có sự khác biệt về thời gian phẫu thuật ($367,9 \pm 95,4$ và $342,3 \pm 92,9$ phút); số ngày nằm viện ($13,5 \pm 4,2$ và $14,8 \pm 7,7$), tỉ lệ tử vong 90 ngày (11,1% so với 1,9%) và thời gian sống thêm toàn bộ ($p > 0,05$). Trong phân tích hồi quy về tương quan với tỉ lệ sống thêm 3 năm, các yếu tố về tuổi, giới, giai đoạn bệnh không có sự khác biệt. **Kết luận:** Tỉ lệ biến chứng ở nhóm tuổi cao thường cao hơn tuy tiên lượng sống thêm không có sự khác biệt. Quyết định phẫu thuật triệt căn cần được thảo luận kĩ ở nhóm bệnh nhân có nhiều bệnh nền.

Từ khóa: Tuổi cao, tiên lượng gần, thời gian sống thêm, ung thư đầu tụy, cắt khối tá tụy.

Summary

Objective: To evaluate the role of age in pancreaticoduodenectomy due to pancreatic head cancer in relation to the rate of complications and mortality after surgery. **Subject and method:** 89 patients underwent radical Whipple procedure and standard lymphadenectomy for pancreatic head cancer at Viet Duc University Hospital from January 2013 to August 2020, divided into two groups under 60 and over 60 years old. **Result:** Albumin were statistically significant between 2 groups (40.0 ± 4.4 and 37.5 ± 4.2) ($p < 0.009$). There was no difference in operation time (367.9 ± 95.4 and 342.3 ± 92.9 minutes); days of hospitalization (13.5 ± 4.2 and 14.8 ± 7.7), 90-day mortality rate (11.1% vs. 1.9%) and 5-year overall survival ($p > 0.05$). In multivariate regression analysis for survival rate after 3 years, factors such as age, gender, and staging showed no correlation. **Conclusion:** The complications but not the overall survival was different among the 2 groups. The decision of radical resection should be carefully discussed in patients with underlying medical condition.

Keywords: Elderly, short-term outcomes, overall survival, pancreatic head cancer, pancreaticoduodenectomy.

Ngày nhận bài: 18/01/2024, ngày chấp nhận đăng: 25/7/2024

* Tác giả liên hệ: dr.nguyenlanvd@gmail.com - Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN 2018, mỗi năm trên thế giới có khoảng gần 460.000 ca mắc mới và hơn 430.000 ca tử vong do ung thư (UT) tụy. Tại Việt Nam, đây là UT đường tiêu hóa hay gặp với gần 1000 trường hợp mắc mới và tử vong mỗi năm¹. Chiến lược điều trị UT đầu tụy có nhiều thay đổi trong những năm gần đây, đặc biệt nhờ các hóa chất mới như gemcitabine. Tuy nhiên, phẫu thuật (PT) cắt khối tá tụy, nạo vét hạch vẫn là phương pháp duy nhất có thể điều trị triệt căn. Phẫu thuật này có tỉ lệ biến chứng cao (30-50%)², vì vậy các phẫu thuật viên thường có xu hướng hạn chế phẫu thuật cho bệnh nhân cao tuổi. Các nghiên cứu gần đây lại cho thấy phẫu thuật trên nhóm BN này là an toàn và có thể tiến hành, tuy nhiên chưa có nghiên cứu (NC) nào được thực hiện tại Việt Nam^{3, 4}. NC nhằm mục tiêu: *Đánh giá liên quan giữa tuổi với tỉ lệ biến chứng và tử vong sau mổ trong phẫu thuật cắt khối tá tụy do ung thư ngoại tiết đầu tụy.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng NC: 89 BN được PT cắt khối tá tụy, nạo vét hạch chuẩn do UT ngoại tiết đầu tụy tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức từ tháng 01/2013 đến tháng 8/2020 và được theo dõi điều trị sau phẫu thuật.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân có kết quả giải phẫu bệnh ung thư biểu mô tuyến của đầu tụy, được PT cắt khối tá tụy, nạo hạch chuẩn. BN không phải tái phát hoặc UT di căn từ nơi khác, không hóa trị tân bổ trợ hoặc PT tạm thời.

Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu, chọn mẫu thuận tiện.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Biến số	Phân loại	< 60 tuổi (n = 53)	≥ 60 tuổi (n = 36)	p
Giới	Nam	34 (64,2)	23 (63,9)	1,0
	Nữ	19 (35,8)	13 (36,1)	
Tiền sử	Tăng huyết áp	10 (18,9)	10 (27,7)	-
	Đái tháo đường	2 (3,8)	1 (2,8)	
	Viêm tụy	3 (5,7)	0 (0)	

Biến số nghiên cứu: Đặc điểm chung (tuổi, giới, tiền sử, chỉ số toàn trạng, chỉ số khối cơ thể, triệu chứng). Kết quả xét nghiệm (bilirubin, albumin, chất chỉ điểm khối u carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) và carcinoembryonic antigen (CEA)), đặc điểm khối u (kích thước, độ biệt hóa, xâm lấn thần kinh), giai đoạn bệnh (dựa trên phân loại TNM phiên bản 7), diện cắt, số hạch nạo vét/di căn, chỉ số lymph node ratio - LNR (số hạch di căn: Số hạch nạo vét) chia làm 2 nhóm < 0,2 và ≥ 0,2. Thời gian PT, phương pháp PT, hóa trị bổ trợ. Chúng tôi đánh giá vai trò của tuổi với ngày nằm viện, biến chứng (nhiễm trùng, rò tụy (độ A: Rò sinh hóa thể hiện qua amylase dịch dẫn lưu > 3 lần huyết tương, độ B: Phải lưu dẫn lưu > 3 tuần, can thiệp và phải thay đổi điều trị, độ C: Suy tạng, mổ lại hoặc tử vong), chảy máu (độ B: BN phải truyền máu, can thiệp, mổ lại; độ C: BN phải truyền máu, can thiệp, mổ lại nhưng đe dọa tính mạng) theo Hội Phẫu thuật Tụy Thế giới, tiêu chảy phải điều trị bổ trợ, chậm lưu thông dạ dày), tỉ lệ tử vong 90 ngày, thời gian sống thêm toàn bộ (overall survival - OS). Phân độ biến chứng theo Clavien-Dindo, trong đó độ II là biến chứng cần điều trị thuốc, độ III cần phẫu thuật, can thiệp, còn từ độ IV trở lên thì BN có thể nằm hồi sức và tử vong.

Xử lý số liệu: Các biến được biểu thị dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn hoặc trung vị (tứ phân vị) và dạng phần trăm. Thời gian sống thêm được tính toán bằng đường cong Kaplan-Meier. Số liệu được thu thập và tính toán bằng phần mềm SPSS 25.0.

NC được sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức, Trường Đại học Y Hà Nội (NCS10/BB-HĐĐĐ).

Biến số	Phân loại	< 60 tuổi (n = 53)	≥ 60 tuổi (n = 36)	p
Chỉ số toàn trạng	0	2 (3,8)	3 (9,7)	0,74
	1	50 (94,3)	23 (87,1)	
	2	1 (1,9)	1 (3,2)	
BMI	< 18,5	6 (11,3)	3 (8,3)	-
	18,5-25	44 (83,0)	33 (91,7)	
	> 25	3 (5,7)	0 (0)	
Xét nghiệm (trung bình ± SD)	Bilirubin TP	146,0 ± 107,6	157,7 ± 139,2	0,66
	Albumin (g/L)	40,0 ± 4,4	37,5 ± 4,2	0,009
Hạch nạo vét	Tổng số hạch	11,3 ± 6,9	12,4 ± 8,5	0,51
	Hạch dương tính	2,1 ± 2,8	0,86 ± 1,22	0,02
	LNR	0,19 ± 0,20	0,07 ± 0,11	0,003
Giai đoạn bệnh	I	5 (9,5)	1 (2,8)	0,35
	II	38 (71,6)	27 (75)	
	III	10 (18,9)	8 (22,2)	
Thời gian phẫu thuật (phút)		367,9 ± 95,4	342,3 ± 92,9	0,21
Hóa trị bổ trợ		35 (66,0)	9 (25,0)	0,0001
Số ngày nằm viện sau mổ		13,5 ± 4,2	14,8 ± 7,7	0,29

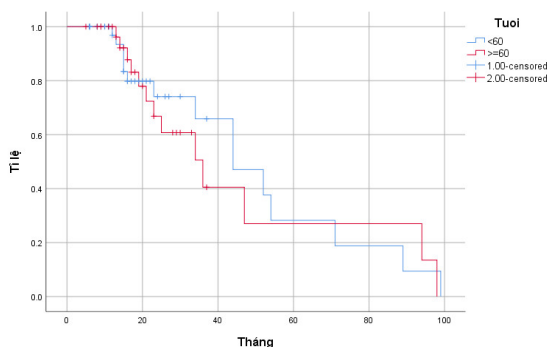
Không có sự khác biệt về giới, chỉ số toàn trạng giữa 2 nhóm trên ($p>0,05$). Giá trị albumin của 2 nhóm lần lượt là $40,0 \pm 4,4$ và $37,5 \pm 4,2$; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,009$). Không có sự khác biệt về kích thước u ($35,1 \pm 17,0$ so với $34,5 \pm 12,5\text{mm}$), mức độ xâm lấn thần kinh ($54,7\%$ so với $52,8\%$), độ biệt hóa thấp/không biệt hóa ($47,2\%$ so với 50%), diện cắt R0 ($86,8\%$ so với $77,8\%$), giai đoạn bệnh giữa 2 nhóm bệnh nhân ($p>0,05$). Tuy nhiên có sự khác biệt về số hạch dương tính và tỉ lệ LNR giữa 2 nhóm ($p<0,05$). Thời gian phẫu thuật trung bình ở 2 nhóm lần lượt là $367,9 \pm 95,4$ và $342,3 \pm 92,9$ phút; số ngày nằm viện sau mổ trung bình lần lượt là $13,5 \pm 4,2$ và $14,8 \pm 7,7$; sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Tỉ lệ hóa chất bổ trợ ở nhóm dưới 60 tuổi là 66% , cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm trên 60 tuổi (25%) ($p=0,0001$) (Bảng 1).

Bảng 2. Kết quả gần và xa sau mổ

Biến số		<60 tuổi (n = 53) n (%)	≥ 60 tuổi (n = 36) n (%)	p
Biến chứng	Nhiễm trùng (viêm phổi, sốc nhiễm trùng)	2 (3,8)	4 (11,1)	-
	Suy kiệt			
	Rò tụy	0 (0)	3 (8,3)	
	Rò sinh hóa	5 (9,4)	6 (16,7)	
	Độ B, C	0 (0)	0 (0)	
Chảy máu	A	0 (0)	0 (0)	
	B	3 (5,7)	2 (5,6)	
	C	3 (5,7)	3 (8,3)	
Tiêu chảy		5 (9,4)	2 (5,6)	
Chậm lưu thông dạ dày		3 (5,7)	1 (2,8)	

Biến số		<60 tuổi (n = 53) n (%)	≥ 60 tuổi (n = 36) n (%)	p
Phân độ biến chứng	0, 1	35 (66,0)	22 (61,1)	0,65
	2	16 (30,2)	11 (30,6)	
	3-5	2 (3,8)	3 (8,3)	
Tử vong 90 ngày		1 (1,9)	4 (11,1)	0,06
Tỉ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm		31 (58,5)	27 (75)	0,12
Tỉ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm		8 (15,1)	5 (13,9)	1,0
Tỉ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm		3 (5,7)	2 (5,6)	1,0

Tỉ lệ biến chứng nhiễm trùng ở 2 nhóm lần lượt là 3,8% và 11,1%; rò tụy độ A ở 2 nhóm lần lượt là 9,4% và 16,7%. Tỉ lệ chảy máu độ B và C ở nhóm <60 tuổi là 11,4%; ở nhóm trên 60 tuổi là 13,9%. Không có sự khác biệt về phân độ biến chứng giữa 2 nhóm trên ($p>0,05$). Tỉ lệ tử vong 90 ngày ở nhóm trên 60 tuổi là cao hơn (11,1% so với 1,9%), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,06$) (Bảng 2). Nguyên nhân tử vong 90 ngày ở nhóm > 60 tuổi là suy kiệt nặng, đã ra viện nhưng thể trạng kém, nuôi dưỡng kém và tử vong, (3 BN, 75%) và nhiễm trùng huyết nặng (1 BN, 25%).



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm toàn bộ theo nhóm tuổi

Bảng 3. Đa biến tương quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ sau 3 năm

Yếu tố	Giá trị	Hazard ratio	95% CI	p
Tuổi	< 60	1	-	0,89
	≥ 60	0,88	0,15-35,19	
Giới	Nam	1	-	0,78
	Nữ	0,78	0,14-4,47	
Diện cắt	R0	1	-	0,39
	R1	0,20	0,01-8,26	
LNR	<0,2	1	-	0,61
	≥0,2	0,48	0,03-8,09	
Số hạch di căn	<3	1	-	0,99
	≥3	0,000	0,000	
Độ biệt hóa	Cao, trung bình	1	-	0,048*
	Thấp, không	0,14	0,02-0,99	

Yếu tố	Giá trị	Hazard ratio	95% CI	p
Xâm lấn thần kinh	Không	1	-	0,02*
	Có	0,10	0,02-0,67	
Hóa chất bổ trợ	Có	1	-	0,67
	Không	1,52	0,22-10,54	

*: $p < 0,05$.

Tỉ lệ sống thêm sau 3 năm ở 2 nhóm lần lượt là 15,1% và 13,9%, sau 5 năm lần lượt là 5,7% và 5,6%; sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (Biểu đồ 1). Trong phân tích hồi quy đa biến về tương quan với tỉ lệ sống thêm sau 3 năm, các yếu tố về tuổi, giới, giai đoạn bệnh không có sự khác biệt, tuy nhiên có sự khác biệt về độ biệt hóa và mức độ xâm lấn thần kinh giữa 2 nhóm trên ($p < 0,05$) (Bảng 3).

IV. BÀN LUẬN

Tuổi trung bình theo NC của Yeo là 62,8; của tác giả Jang là 62 tuổi. Một số NC trong nước như của tác giả Trịnh Hồng Sơn là 51,6; theo Đoàn Tiến Mỹ là 51⁵⁻⁸. Tuổi trung bình của các BN trong NC của chúng tôi là $57,5 \pm 11,0$; tương đương với hai tác giả trong nước, và thấp hơn hai tác giả nước ngoài⁹. Với sự phát triển của lĩnh vực y tế và kinh tế nói chung, nhóm dân số già đang ngày càng tăng lên, kèm theo đó là tỉ lệ mắc các bệnh lý mạn tính cũng tăng lên. PT cũng ngày càng được mở rộng cho nhóm bệnh nhân này. Trong UT đầu tụy, tỉ lệ PT cho nhóm BN này cũng tăng lên. Trước đây, tuổi trên 70 là một yếu tố nguy cơ cao với cắt khối tá tụy cũng như các PT lớn. Tuy nhiên, các bằng chứng gần đây cho thấy nhóm BN tuổi > 80 cũng có tỉ lệ tử vong 30 ngày sau mổ và sống thêm tương tự như nhóm BN trẻ tuổi, mặc dù tỉ lệ biến chứng cao hơn¹⁰. Vì vậy, thậm chí > 80 tuổi không phải là chống chỉ định mổ tuyệt đối.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy không có sự khác biệt về tỉ lệ biến chứng chung, tỉ lệ tử vong 90 ngày tỉ lệ sống thêm toàn bộ giữa 2 nhóm bệnh nhân này mặc dù tỉ lệ hóa chất bổ trợ ở nhóm tuổi cao là thấp hơn. Nguyên nhân chính gây tử vong sớm ở nhóm này là suy kiệt nặng do thể trạng trước và sau mổ kém (75%) và nhiễm trùng huyết nặng (25%). Điều này cho thấy vai trò quan trọng của dinh dưỡng và lựa chọn bệnh nhân cao tuổi trước phẫu thuật cắt khối tá tụy. Theo nghiên cứu

của Paiella (2017) trên 123 bệnh nhân trên 75 tuổi, tỉ lệ mổ lại cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm còn lại (16,7% so với 5%), trong đó nguyên nhân chảy máu, rò tụy, sốc nhiễm trùng là thường gặp nhất. Tuy nhiên, tỉ lệ chảy máu hay rò tụy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (20,2% so với 16,7% và 31,3% so với 27,1%, $p > 0,05$)⁴. Nhóm tuổi này có đặc điểm chức năng tim phổi và mạch máu kém hơn. Bên cạnh đó, tuổi cao cũng kèm theo tỉ lệ nhiễm trùng huyết cao hơn. BN cao tuổi thường mắc các bệnh lý nội khoa như tăng huyết áp, tiểu đường, tim mạch... Chính các bệnh lý nội khoa kèm theo làm tăng nguy cơ biến chứng và là chống chỉ định phẫu thuật.

Trong phân tích gộp về các yếu tố tiên lượng và tỉ lệ sống thêm sau 3 năm của các BN, các yếu tố tiên lượng có ý nghĩa là độ biệt hóa và xâm lấn thần kinh trong khi tuổi lại không phải yếu tố quyết định. Ba cơ chế có thể giải thích cho vấn đề này, đó là di căn hạch kích hoạt sự xâm lấn thần kinh, di căn hạch tạo ra những hệ thống bạch huyết vệ tinh xung quanh thần kinh hoặc cơ chế tăng sinh mạch bạch huyết. Vẫn còn nhiều tranh cãi và chưa có bằng chứng khẳng định về vai trò của tuổi, tuy nhiên đa phần các NC đều cho thấy không có sự khác biệt về tiên lượng sống. Theo NC của Paiella, thời gian sống thêm trung bình của nhóm trên 75 tuổi là 36 tháng, 65-74 tuổi là 43 tháng và nhóm 60-64 tuổi là 54 tháng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê⁴, kết quả này cũng tương tự tác giả Shamali³. Tóm lại, các bằng chứng cho thấy tỉ lệ biến chứng cao hơn và thời gian sống thêm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Mặc dù vậy, quyết định PT triệt căn cho nhóm BN cao tuổi vẫn cần được thảo luận kỹ¹⁰.

V. KẾT LUẬN

Phẫu thuật cắt khối tá tụy trong ung thư biểu mô tuyến đầu tụy là một trong những phẫu thuật

phức tạp, tỉ lệ biến chứng và tử vong ở nhóm tuổi cao là cao hơn mặc dù tiền lượng sống thêm tương đương nhau. Vì vậy, quyết định phẫu thuật ở nhóm có nhiều bệnh nền cần được thảo luận và bàn bạc kỹ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018) *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin. Nov 68(6): 394-424. doi:10.3322/caac.21492.
2. Pratt WB, Gangavati A, Agarwal K et al (2009) *Establishing standards of quality for elderly patients undergoing pancreatic resection*. Arch Surg 144(10): 950-956. doi:10.1001/archsurg.2009.107.
3. Shamali A, De'Ath HD, Jaber B et al (2017) *Elderly patients have similar short term outcomes and five-year survival compared to younger patients after pancreaticoduodenectomy*. International journal of surgery (London, England) 45: 138-143. doi:10.1016/j.ijsu.2017.07.106.
4. Paiella S, De Pastena M, Pollini T et al (2017) *Pancreaticoduodenectomy in patients ≥ 75 years of age: Are there any differences with other age ranges in oncological and surgical outcomes? Results from a tertiary referral center*. World journal of gastroenterology 23(17): 3077-3083. doi:10.3748/wjg.v23.i17.3077.
5. Yeo CJ, Cameron JL, Lillemoe KD et al (1995) *Pancreaticoduodenectomy for cancer of the head of the pancreas. 201 patients*. Annals of surgery. Jun 221(6): 721-731; discussion 731-733. doi:10.1097/00000658-199506000-00011.
6. Jang JY, Kang MJ, Heo JS et al (2014) *A prospective randomized controlled study comparing outcomes of standard resection and extended resection, including dissection of the nerve plexus and various lymph nodes, in patients with pancreatic head cancer*. Annals of surgery 259(4): 656-664. doi:10.1097/SLA.0000000000000384.
7. Trịnh Hồng Sơn, Phạm Thế Anh (2010) *Kết quả cắt khối tá tụy, kinh nghiệm cá nhân qua 79 trường hợp*. Y học thực hành 773(4), tr. 89-92.
8. Đoàn Tiến Mỹ (2020) *Nghiên cứu ứng dụng phương pháp cắt khối tá tụy kèm nạo hạch triệt để trong điều trị ung thư vùng đầu tụy*. Luận án Tiến sỹ Y học. Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh.
9. Xie D, Qian B, Yang J et al (2020) *Can Elderly Patients With Pancreatic Cancer Gain Survival Advantages Through More Radical Surgeries? A SEER-Based Analysis. Original Research*. Frontiers in Oncology: 10. doi:10.3389/fonc.2020.598048.
10. Melis M, Marcon F, Masi A et al (2012) *The safety of a pancreaticoduodenectomy in patients older than 80 years: risk vs. benefits*. HPB: The official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association 14(9): 583-588. doi:10.1111/j.1477-2574.2012.00484.x.