

# Ứng dụng dung dịch Glacial acetic acid, ethanol, water and formalin (GEWF) trong thu hoạch hạch bạch huyết sau phẫu thuật nội soi cắt dạ dày và đại tràng do ung thư

Nguyễn Minh Thảo<sup>1</sup>, Phạm Anh Vũ<sup>1</sup>, Nguyễn Đoàn Văn Phú<sup>1</sup>, Đặng Như Thành<sup>1</sup>,  
Hồ Quốc Khánh<sup>3</sup>, Nguyễn Trần Bảo Song<sup>2</sup>, Đặng Công Thuận<sup>2</sup>

(1) Khoa Ngoại Tiêu hóa, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế

(2) Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế

(3) Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

## Tóm tắt

Số lượng hạch bạch huyết là một yếu tố quan trọng trong việc phân giai đoạn ung thư ống tiêu hóa, đặc biệt là ung thư biểu mô tuyến dạ dày và đại trực tràng. Số lượng hạch tối thiểu cần đạt được 12 hạch đối với ung thư đại trực tràng và 15 hạch đối với ung thư dạ dày trong chẩn đoán giai đoạn bệnh lý này. Nhằm tăng số lượng hạch được vét, ngoài thực hiện đúng nguyên tắc phẫu thuật và nạo vét hạch hệ thống, việc thu hoạch hạch từ bệnh phẩm cũng là một yếu tố quan trọng. Có nhiều phương pháp hỗ trợ việc thu hoạch hạch thuận tiện hơn so với việc phẫu tích tìm hạch trên bệnh phẩm tươi. Ở đây chúng tôi báo cáo ứng dụng dung dịch Formol-Alcohol-Axit Acetic trong việc đánh giá khả năng thu hoạch hạch sau phẫu thuật nội soi cắt dạ dày và cắt đại tràng do ung thư. Kết quả thu hoạch có sự gia tăng đáng kể số lượng hạch bạch huyết nạo vét được, với 88 hạch ở ung thư đại tràng và 40 hạch ở ung thư dạ dày.

**Từ khóa:** Hạch bạch huyết, GEWF, Formol-Alcohol-Axit Acetic, ung thư dạ dày, ung thư đại tràng.

## Abstract

# Application of Glacial acetic acid, ethanol, water and formalin (GEWF) Solution for lymph node retrieval following laparoscopic gastrectomy and laparoscopic colectomy for cancer

Nguyen Minh Thao<sup>1</sup>, Pham Anh Vu<sup>1</sup>, Nguyen Doan Van Phu<sup>1</sup>, Dang Nhu Thanh<sup>1</sup>,  
Ho Quoc Khanh<sup>3</sup>, Nguyen Tran Bao Song<sup>2</sup>, Dang Cong Thuan<sup>2</sup>

(1) Digestive surgery Department, Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital.

(2) Pathology Department, Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital.

(3) Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

The number of lymph node retrieval is an important factor in the staging of gastrointestinal cancers, especially gastric and colorectal neoplasm. The concept that at least 12 lymph nodes for colorectal cancer and 15 lymph nodes for gastric cancer should be evaluated as a quality measure. To increase the number of lymph node harvesting, besides the correct implementation of surgical principles and systematic lymphadenectomy, the retrieval of lymph nodes from the patient's specimen is also a significant issue. There are many methods to support lymph node revealing more convenient than harvesting on fresh specimens. Here we report the application of Formol-Alcohol-Acetic Acid solution in evaluating the possibility of lymph node harvesting after laparoscopic gastrectomy and colectomy for cancer. The number of lymph nodes found was a significant increase, with 88 in the colon and 40 in the gastric specimen.

**Keywords:** Lymph node retrieval, GEWF, Formol-Alcohol-Acetic Acid, gastric cancer, colon cancer

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư ống tiêu hóa là bệnh lý ác tính thường gặp trong những trường hợp mắc mới hằng năm trên thế giới. Ung thư dạ dày là bệnh lý ác tính đứng hàng thứ 5 với tỷ lệ 5,6% và đại trực tràng đứng hàng thứ 3 với tỷ lệ 10,0% trong các loại ung thư nói

chung theo Globocan 2020 [13].

Trước đây, việc phẫu thuật cắt đại tràng kinh điển với tối thiểu 12 hạch nạo vét được trong phẫu thuật trở thành tiêu chuẩn trong điều trị phẫu thuật bệnh lý ung thư đại tràng [7], [10]. Cũng như việc vét hạch tối thiểu 15 hạch trong ung thư dạ dày trong

phẫu thuật cắt dạ dày [2], [3]. Với sự phát triển về khoa học và phương tiện dụng cụ, việc nạo vét hạch trong phẫu thuật cắt đại tràng và dạ dày ngày nay ngày càng được cải thiện tốt hơn. Do đó ngày càng nâng cao hiệu quả điều trị phẫu thuật về mặt ung thư học. Claus Bertelsen và các phẫu thuật viên Đan Mạch báo cáo kết quả 5 năm công trình nghiên cứu đối với ung thư đại tràng phải vào năm 2019 trên tạp chí Lancet Oncology, chứng minh rằng giảm đáng kể tỷ lệ tái phát tại chỗ của phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ mạc treo đại tràng ở bệnh nhân ung thư giai đoạn I-III, đáng chú ý là số lượng hạch bạch huyết nạo vét được ở nhóm cắt bỏ toàn bộ mạc treo trung bình 38 cao hơn hẳn so với nhóm không cắt bỏ toàn bộ 21 hạch thường được sử dụng như một tiêu chí đại diện cho chất lượng phẫu thuật [1]. Ngoài ra việc cắt dạ dày nạo vét hạch D2 với số lượng hạch trung bình nạo vét được tăng lên đáng kể vượt mức kỳ vọng 15 hạch. Quan điểm phẫu thuật cắt dạ dày nạo vét hạch D2 còn đang bàn cãi nhiều trong việc điều trị bệnh lý ung thư dạ dày. Cuschieri A. cho rằng nạo vét hạch D2 không cải thiện thời gian sống thêm so với D1 trên 737 trường hợp nghiên cứu. Trong khi đó, nghiên cứu của Songun I. trong 1078 bệnh nhân sau 15 năm theo dõi, cho rằng tỉ lệ tái phát của D2 thấp hơn D1. Việc chứng minh tăng hiệu quả trong nạo vét hạch nhưng không thay đổi biến chứng tử vong sau phẫu thuật và biến chứng liên quan phẫu thuật chấp nhận được [4], [12], [11].

Việc phẫu thuật điều trị cắt dạ dày hay đại tràng do ung thư kèm nạo vét hạch rộng rãi được tiến hành một cách thường quy tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế. Việc cắt dạ dày nạo vét hạch D2 và cắt đại tràng kèm toàn bộ mạc treo đại tràng làm tăng số lượng hạch được vét lên đáng kể. Với trung bình  $25,9 \pm 10,5$  hạch vùng được vét ở dạ dày theo Nguyễn Thành Tân 2019 [14], và  $13,3 \pm 9,1$  hạch đại tràng được vét tại bệnh viện giai đoạn phẫu thuật cắt đại tràng nội soi tiêu chuẩn giai đoạn 1/2017-3/2018 theo tác giả Nguyễn Minh Thảo và cộng sự 2018 [9].

Nạo vét hạch theo “en-bloc” trong phẫu thuật ung thư dạ dày, và cắt bỏ toàn bộ mạc treo trong ung thư đại tràng nhằm nâng cao số lượng hạch vét. Tuy nhiên việc bóc hạch sau phẫu thuật còn thực hiện bằng thủ công. Vấn đề phân biệt hạch và tổ chức mỡ xung quanh rất khó khăn do tương đồng về màu sắc và độ bóng. Do đó, khả năng thu hoạch hạch bạch huyết có kích thước lớn còn thuận lợi, tuy nhiên việc vét hạch kích thước nhỏ rất khó, thậm chí nhầm lẫn với tổ chức mỡ trong một số trường hợp. Nhất là đối với những hạch có kích thước nhỏ hơn 1mm.

Ngoài việc nạo vét hạch rộng rãi trong ung thư học, có nhiều phương pháp để cải thiện khả năng thu hoạch hạch bạch huyết như bơm mực Tàu vào thời điểm phẫu thuật hay tiêm nội mạch “ex vivo” xanh methylen có thể làm nổi các hạch bạch huyết. Ngoài ra quá trình thanh thải chất béo hóa học có thể được lựa chọn để thực hiện với nhiều loại phác đồ hóa học, thường là các chất cố định với các dung môi hữu cơ như acid acetic, xylene, acetone và alcohol [9]. Phương pháp này làm nổi bật các hạch bạch huyết trong mẫu bệnh phẩm, giúp cải thiện việc nạo vét hạch nói chung và ở những bệnh phẩm khó như những bệnh nhân đã được điều trị hóa trị liệu hỗ trợ nói riêng [6]. Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng các phương pháp làm nổi bật các hạch bạch huyết giúp cải thiện đáng kể số lượng hạch nạo vét được, nâng cao khả năng chẩn đoán giai đoạn dựa vào bằng chứng nâng giai đoạn bệnh của bệnh nhân sau vét hạch, nâng cao khả năng vét hạch kích thước nhỏ < 3mm, ngoài ra thời gian xử lý mẫu tương đối ngắn sau 6 giờ. Trong đó, dung dịch Formol-Alcohol-Axit Acetic có ưu thế hơn so với các hóa chất khác là an toàn, rẻ tiền, dễ sử dụng và cho kết quả tương đối nhanh chóng [6], [9].

Nhằm tạo thuận lợi trong việc vét hạch cũng như thuận lợi trong đánh giá vị trí để định danh nhóm hạch sau phẫu thuật, chúng tôi đã sử dụng dung dịch gồm Formol - Alcohol - Axit Acetic theo quy trình của dung dịch cố định hạch O-Fix Fixatives, Leica Biosystems Richmond, Inc 5205 Route 12, Richmond, IL 60071 – USA.

Trong bài báo này, chúng tôi báo cáo kết quả của 2 trường hợp lâm sàng ung thư đại tràng và ung thư dạ dày về tính hữu ích của dung dịch Formol-Alcohol-Axit Acetic để làm nổi bật các hạch bạch huyết trong các mô mỡ của mạc nối lớn, mạc nối bé,... từ các mẫu bệnh phẩm ung thư.

## 2. BÁO CÁO CÁC TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

**Bệnh nhân 1.** Bệnh nhân nam tuổi vào viện vì đau bụng, nội soi phát hiện u hang vị. Giải phẫu bệnh u biểu mô tuyến dạ dày xâm nhập. CT Scan ngực bụng có thuốc chưa phát hiện di căn. Bệnh nhân được chẩn đoán Ung thư dạ dày  $cT_{1-2}N_0M_0$  (giai đoạn I). Bệnh nhân được chỉ định cắt dạ dày toàn bộ và nạo vét hạch D2. Sau khi cắt dạ dày và nạo vét hạch hệ thống, bệnh phẩm bao gồm dạ dày, mạc nối và các mô bạch huyết, hạch được đưa ra ngoài. Phẫu tích bệnh phẩm ghi nhận khối u dạng loét kích thước  $2,5 \times 2,0$ cm.

Toàn bộ bệnh phẩm được ngâm với dung dịch cố định hạch trong 12 giờ. Sau thời gian ngâm dung dịch, bệnh phẩm được lấy ra nguyên vẹn, bao gồm

tổ chức dạ dày và u được cố định, tiến hành cắt tổ chức khối u nguyên vẹn, dễ dàng theo các cấu trúc lớp. Các mô mỡ của mạc nối lớn, mạc nối bé và tổ chức xung quanh chuyển sang màu vàng rơm. Các hạch bạch huyết chuyển sang màu trắng đục [Hình 1]. Tiến hành cắt mẫu bệnh phẩm vị trí u và thu hoạch các hạch bạch huyết cắt bỏ được. Kết quả vét hạch được 40 hạch, trong đó có 1 hạch kích thước 1,5 mm, 1 hạch kích thước 9 mm, 1 hạch 7 mm, 3 hạch 3mm và 34 hạch kích thước  $\leq 2$  mm. Kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật: Ung thư biểu mô tuyến dạ dày pT2N3aM0, và có 10 hạch dương tính [Hình 2].

**Bệnh nhân 2.** Bệnh nhân nam, 78 tuổi vào viện vì thiếu máu kèm sụt cân, siêu âm bụng và CT scan bụng có thuốc phát hiện dày bất thường vùng đại tràng góc gan, bề dày gần 2 cm và kéo dài gần 7 cm. Nội soi đại tràng phát hiện u đại tràng phải sát góc gan sùi nhĩ cứng gây hẹp lòng. Kết quả giải phẫu bệnh u biểu mô tuyến. Bệnh nhân được đánh giá giai đoạn trước phẫu thuật là cT3N0M0 (giai đoạn IIB theo AJCC 8<sup>th</sup>), được chỉ định phẫu thuật cắt đại tràng phải + cắt toàn bộ mạc treo đại tràng + thắt mạch máu trung tâm (complex mesocolic excision + central vascular ligation). Sau phẫu thuật bệnh nhân ổn định.

Toàn bộ bệnh phẩm gồm đại tràng dài 38cm, Độ dài đầu gần diện cắt đến u 18cm, độ dài đầu xa diện cắt đến u 15cm, và mạc treo đại tràng và tổ chức bạch huyết được đưa ra nguyên vẹn. Sau thời gian ngâm trong dung dịch cố định hạch 7 giờ, tiến hành phẫu tích mở bệnh phẩm kiểm tra u sùi 6x5cm, tiến hành lóc hạch được 88 hạch, [Hình 3]. Trong đó, có 33 hạch > 3mm, 27 hạch 1-3mm và 28 hạch  $\leq 1$ mm. Giải phẫu bệnh sau phẫu thuật trả lời Ung thư biểu mô biệt hóa tốt pT<sub>2</sub>N<sub>0</sub> (88 hạch phản ứng). Giai đoạn bệnh sau phẫu thuật pT2N0M0 (Giai đoạn IB theo AJCC 8<sup>th</sup>)

Bệnh nhân ổn định trong giai đoạn hậu phẫu, cho ăn uống và vận động sớm, ra viện sau 7 ngày phẫu thuật.

### 3. BÀN LUẬN

Việc nạo vét hạch vùng rất quan trọng trong điều trị các bệnh lý ung thư nói chung cũng như ung thư dạ dày và ung thư đại trực tràng. Phẫu thuật hiện nay cùng với sự phát triển của trang thiết bị và dụng cụ, cách tiếp cận, vấn đề nạo vét hạch tiêu chuẩn hay mở rộng có thể thực hiện được với số lượng hạch nạo vét được khá ấn tượng. Tại cơ sở y tế của chúng tôi đã thực hiện thường quy kỹ thuật cắt đại tràng kèm toàn bộ mạc treo đại tràng cộng với nạo vét hạch trung tâm trong điều trị ung thư đại tràng

nhằm nâng cao khả năng lấy bỏ hạch vùng. Ngoài ra việc điều trị cắt dạ dày cộng nạo vét hạch D2 thường quy cũng tăng khả năng lấy bỏ hạch trong ung thư dạ dày [5]. Số lượng hạch nạo vét được 88 hạch trong ca lâm sàng ung thư đại tràng cao hơn so với số lượng hạch vét được trung bình trong nghiên cứu Bertelsen là 38 hạch [1]. Trường hợp này bệnh nhân được chẩn đoán giai đoạn IB sau phẫu thuật (AJCC 8<sup>th</sup>) [8]. Do đó, số lượng hạch vét được như trên là tương đối lớn. Số lượng hạch vét được trong ca lâm sàng dạ dày là 40 hạch. Mặc dù giải phẫu bệnh sau phẫu thuật là pT1 chưa thể hiện tương quan giữa mức độ xâm lấn u với mức độ xâm lấn hạch N3a (giai đoạn sau phẫu thuật đánh giá là giai đoạn IIB (theo AJCC 8<sup>th</sup>) [8].

Ngoài phẫu thuật nạo vét hạch rộng rãi, việc phối hợp giữa phẫu thuật viên và bác sĩ giải phẫu bệnh có thể cải thiện chất lượng cũng như số lượng hạch thu hoạch được. Việc sử dụng dung dịch thanh thải mô mỡ làm nổi bật hạch bạch huyết trong bệnh phẩm tạo điều kiện thuận lợi cho phẫu thuật viên và giải phẫu bệnh có thể dễ dàng nhận thấy tổ chức hạch so với việc thu hoạch hạch trên bệnh phẩm tươi.

Việc sử dụng dung dịch Formol-Alcohol-Axít Acetic để làm nổi bật các hạch bạch huyết dẫn đến số lượng hạch nạo vét sau phẫu thuật được tăng đáng kể, đặc biệt là các hạch có kích thước  $\leq 2$ mm (34/40 hạch ở ca lâm sàng 1 và 28/88 hạch ở ca lâm sàng 2). Điều này là do màu trắng của các hạch bạch huyết tạo điều kiện thuận lợi cho việc phát hiện. Chứng tỏ tính tương phản màu sau khi ngâm dung dịch giúp ích nhiều trong khả năng thu hoạch hạch sau phẫu thuật. Điều này là cần thiết ở những bệnh nhân đã được hóa trị bổ trợ trước phẫu thuật cho ung thư đại trực tràng, bởi vì khi đó kích thước của các hạch bạch huyết có thể giảm xuống, làm cho việc xác định trở nên khó khăn hơn [6].

Hình ảnh sau khi ngâm toàn bộ tổ chức mỡ mạc nối lớn, mạc nối bé và xung quanh chuyển đổi hạch chuyển sang màu vàng rơm, trong khi hạch bạch huyết chuyển sang màu trắng đục sữa, dễ dàng phân biệt khi tách các nhóm hạch cũng như xác định vị trí nhóm hạch đó. Khi sử dụng phương pháp này sẽ thu thêm được một tỷ lệ lớn hạch có kích thước nhỏ không phát hiện được khi sờ nắn bằng tay mà đa phần các hạch này không di căn nên tỷ lệ hạch di căn trên tổng số hạch vét được bị hạ thấp xuống.

Số lượng hạch bạch huyết nạo vét được là một yếu tố đóng vai trò quan trọng trong việc phân giai đoạn bệnh ung thư. Trong các phương pháp hỗ trợ được đề xuất, phương pháp sử dụng dung dịch



Formol-Alcohol-Axít Acetic để thu hoạch hạch bạch huyết đã được thực hiện gần đây và cho kết quả khả quan [Hình 4]. Kết quả này tạo điều kiện cho việc đánh giá đúng giai đoạn cho bệnh nhân, tạo điều kiện thực hành tốt hơn về điều trị hóa xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật [9].

#### 4. KẾT LUẬN

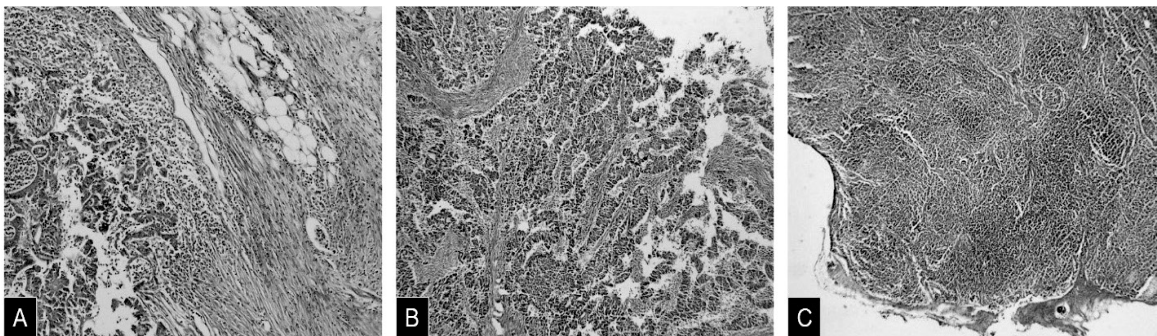
Khả năng sử dụng dung dịch Formol-Alcohol-Axit Acetic làm tăng đáng kể khả năng thu hoạch hạch bạch huyết sau cắt dạ dày nối ruột D2 và cắt đại tràng kèm cắt toàn bộ mạc treo đại tràng cộng thắt mạch máu trung tâm do ung thư.



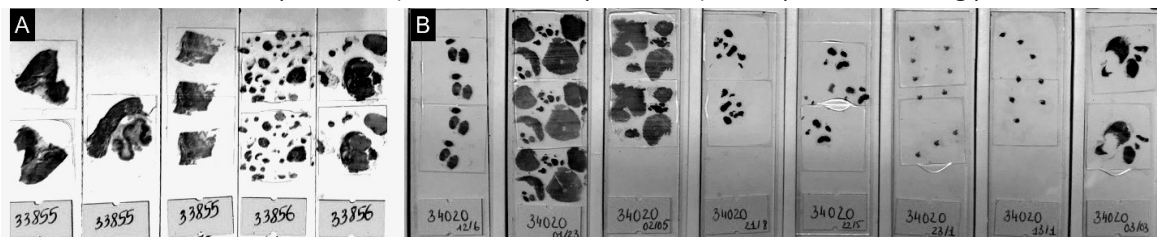
**Hình 1.** Tổ chức mỡ/mỡ chuyển qua màu vàng rơm, trong khi hạch bạch huyết chuyển qua màu trắng đục (1A, 1B, 1C). Bệnh phẩm ung thư dạ dày.



**Hình 2.** A. Carcinoma tuyến xâm nhập, biệt hóa tốt (pT1), B. Xâm nhập tế bào u trong lòng mạch. C. Hạch dương tính xâm nhập tế bào u (nhuộm Hematoxylin-Eosine). Bệnh phẩm ung thư dạ dày.



**Hình 3.** A, B. Carcinoma tuyến xâm nhập lớp cơ, pT2. C. Hình ảnh hạch quá sản phản ứng, không thấy hình ảnh xâm nhập tế bào u (nhuộm Hematoxylin-Eosine). Bệnh phẩm u đại tràng phải.



**Hình 4.** A. Bệnh phẩm u (mã 33855) và hạch (mã 33856) của bệnh nhân ung thư dạ dày trên lam kính. B. Bệnh phẩm hạch bệnh nhân ung thư đại tràng phải (mã 34020) (nhuộm Hematoxylin-Eosine).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bertelsen C.A., Neuenschwander A.U., Jansen J.E., et al. (2019). 5-Year Outcome After Complete Mesocolic Excision for Right-Sided Colon Cancer: a Population-Based Cohort Study. *Lancet Oncol*, **20**(11), 1556–1565.
2. Bouvier A.M., Haas O., Piard F., et al. (2002). How many nodes must be examined to accurately stage gastric carcinomas?: Results from a population based study. *Cancer*, **94**(11), 2862–2866.
3. Coburn N.G., Swallow C.J., Kiss A., et al. (2006). Significant regional variation in adequacy of lymph node assessment and survival in gastric cancer. *Cancer*, **107**(9), 2143–2151.
4. Cuschieri A., Fayers P., Fielding J., et al. (1996). Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: Preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. *Lancet*, **347**(9007), 995–999.
5. Hashimoto T., Kurokawa Y., Mori M., et al. (2018). Update on the Treatment of Gastric Cancer. *JMA J*, **1**(1), 40–49.
6. Horne J., Bateman A.C., Carr N.J., et al. (2014). Lymph node revealing solutions in colorectal cancer: Should they be used routinely?. *J Clin Pathol*, **67**(5), 383–388.
7. Madoff R.D. (2012). Defining quality in colon cancer surgery. *J Clin Oncol*, **30**(15), 1738–1740.
8. Mahul B. Amin (2017). Upper and Lower Gastrointestinal Tract. *AJCC Cancer Staging Manual*. 185–286.
9. Ong M.L.H. and Schofield J.B. (2016). Assessment of lymph node involvement in colorectal cancer. *World J Gastrointest Surg*, **8**(3), 179.
10. Pahlman L.A., Hohenberger W.M., Matzel K., et al. (2016). Should the Benefit of Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer Be Re-Evaluated?. *J Clin Oncol*, **34**(12), 1297–1299.
11. Shinohara T., Kanaya S., Taniguchi K., et al. (2009). Laparoscopic total gastrectomy with D2 lymph node dissection for gastric cancer. *Arch Surg*, **144**(12), 1138–1142.
12. Songun I., Putter H., Kranenbarg E.M.K., et al. (2010). Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol*, **11**(5), 439–449.
13. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, **0**(0), 1–41.
14. Tân Nguyễn Thành (2019), *Nghiên cứu khả năng vét hạch trong phẫu thuật cắt dạ dày nội soi do ung thư*, Luận văn chuyên khoa cấp II, Đại học Y Dược Huế.
15. Thảo Nguyễn Minh, Tiên Lê Thị Thủy, Vũ Phạm Anh. (2018). Đánh giá kết quả sớm cắt dạ dày nội soi điều trị bệnh lý ung thư dạ dày. *Kỷ yếu Hội nghị khoa học kỹ thuật Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế mở rộng*, 255–263.