

CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG THỜI GIAN SỐNG CÒN SAU PHẪU THUẬT ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

Trần Minh Bảo Luân*, Vũ Trí Thanh*

TÓM TẮT

109 bệnh nhân ung thư phổi được điều trị bằng phẫu thuật nội soi lồng ngực cắt thùy phổi kèm nạo hạch từ 01/01/2012 đến 31/12/2016. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình $46,9 \pm 1,9$ tháng (13 – 60 tháng); tỷ lệ sống thêm toàn bộ 100% trong 1 năm đầu; sau 2 năm 85,9%, sau 3 năm 65,3% và sống thêm toàn bộ 5 năm 55,9%. Giai đoạn ung thư phổi sau phẫu thuật và khả năng phẫu thuật nạo hạch triệt căn là yếu tố ảnh hưởng rất lớn đến thời gian sống thêm ($p=0,001$). Ngoài ra, số lượng hạch di căn, kích thước hạch ($p < 0,001$), kích thước khối u và độ biệt hóa của khối u ($p < 0,05$) cũng là những yếu tố tiên lượng. Giai đoạn ung thư phổi, khả năng phẫu thuật nạo hạch triệt căn, số lượng hạch di căn, kích thước hạch, độ biệt hóa và kích thước khối u là những yếu tố tiên lượng thời gian sống còn sau phẫu thuật trong ung thư phổi không tế bào nhỏ.

Từ khóa: *phẫu thuật nội soi lồng ngực, cắt thùy phổi và nạo hạch, ung thư phổi.*

SUMMARY

THE PREDICTORS OF OVERALL SURVIVAL RATE AFTER SURGICAL TREATMENT IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER

109 patients with non-small cell lung cancer were treated with VATS lobectomy and lymphadenectomy from 1, January 2012 to 31, December 2016. Total survival time was 46.9 ± 1.9 months (13 - 60 months); 100% survival rate in the first year; after 2 years 85.9%, after 3 years 65.3% and 5 year overall survival rate 55.9%. The postoperative stage of lung cancer and the ability of radical lymphadenectomy are

significant factors in survival ($p = 0.001$). In addition, the number of metastatic nodules, lymph node size ($p < 0.001$), tumor size and tumor differentiation ($p < 0.05$) were also predictors. stage of lung cancer, surgical removal of radical lymph nodes, number of metastatic lymph nodes, size of lymph nodes, tumor differentiation and tumor size are predictive factors of postoperative survival in non-small cell lung cancer.

Keywords: *Video-Assisted Thoracoscopic Surgery (VATS), Lobectomy and Lymphadenectomy, Lung cancer.*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay ung thư phổi là là loại ung thư thường gặp nhất và có tỷ lệ tử vong cao nhất cho cả nam lẫn nữ. Tần suất ung thư phổi đang có khuynh hướng giảm nhẹ ở các nước phát triển nhưng lại gia tăng đáng kể ở các nước đang phát triển. Tại Việt Nam, theo báo cáo của Ủy ban phòng chống ung thư quốc gia, tỷ lệ ung thư phổi ở nam là 30,7/100.000 dân và ở nữ là 6,7/100.000 dân. Tỷ lệ này không đổi trong vòng nhiều năm. Theo số liệu của Mỹ (2008) có 169.400 trường hợp mới mắc được chẩn đoán và 154.000 trường hợp tử vong. Ung thư phổi chiếm tỷ lệ 13% trong tất cả các loại ung thư, nhưng chiếm đến 28% tử vong. Đa số các trường hợp ung thư phổi được phát hiện ở giai đoạn muộn không còn khả năng điều trị triệt để, chỉ khoảng 10 – 20% các trường hợp ung thư phổi được phát hiện ở giai đoạn còn có khả năng phẫu thuật triệt để. Mặc dù được phẫu thuật điều trị,

* Bộ môn phẫu thuật Lồng Ngực – Tim Mạch, Đại học Y Dược TPHCM
 Người chịu trách nhiệm khoa học: Ths.Bs.Trần Minh Bảo Luân
 Ngày nhận bài: 01/05/2018 - Ngày Cho Phép Đăng: 20/05/2018
 Phản Biện Khoa học: PGS.TS. Đặng Ngọc Hùng
 GS.TS. Lê Ngọc Thành

thời gian sống còn sau phẫu thuật cũng thay đổi rất nhiều, trong đó giai đoạn ung thư phổi và khả năng phẫu thuật triệt căn là một trong những yếu tố tiên lượng thời gian sống còn. Tuy nhiên, thời gian sống còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác như: đặc điểm của khối u phổi, tính chất hạch của hạch rốn phổi và trung thất ...

Mục tiêu nghiên cứu:

Xác định các yếu tố tiên lượng trong ung thư phổi nguyên phát không tế bào nhỏ được điều trị bằng phẫu thuật kết hợp hóa và xạ trị hỗ trợ sau phẫu thuật.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: tiền cứu mô tả dọc, không nhóm chứng.

Đối tượng nghiên cứu: tất cả bệnh nhân ung thư phổi nguyên phát không tế bào nhỏ được điều trị bằng phẫu thuật nội soi lồng ngực cắt thùy phổi kèm nạo hạch tại BV Đại học Y Dược TPHCM và BV Phạm Ngọc Thạch từ 01/01/2012 đến 31/12/2016.

Chỉ định áp dụng cắt thùy phổi qua nội soi lồng ngực:

Ung thư phổi giai đoạn I, IIA, IIIA (T2a,N2) (Định giai đoạn ung thư phổi: phân loại TMN 7th Edition theo UICC hay AJCC 2009); kích thước u nhỏ hơn 5m nằm ở ngoại biên, không xâm lấn mạch máu, thành ngực, rãnh liên thùy, cơ hoành và màng ngoài tim; bệnh nhân

không xạ trị vùng ngực trước đó.

Điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật:

Theo hướng dẫn của ACCP (2007) và BTS (2010).

Giai đoạn IA và IB: không hóa trị.

Giai đoạn IIA: Hóa trị hỗ trợ sau phẫu thuật, phác đồ có Platin, 4 - 6 chu kỳ.

Giai đoạn IIIA: Kết hợp hóa trị và xạ trị sau phẫu thuật

II. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tuổi và giới: 109 trường hợp ung thư phổi, tuổi trung bình $59,18 \pm 10,08$ (31 – 80); trong đó 59 nam (54,1%), 50 nữ (45,9%).

Đặc điểm của khối u phổi trên CT scan ngực có cản quang

Vị trí u phổi: Phổi (P): thùy trên 22 trường hợp (20,2%), thùy giữa 14 trường hợp (12,8%) và thùy dưới 30 trường hợp (27,5%). Phổi (T): thùy trên 25 trường hợp (22,9%) và thùy dưới 18 trường hợp (16,5%).

Kích thước u phổi: Trung bình $3,23 \pm 0,91$ (1,2 – 5cm). 7 trường hợp $u \leq 2$ cm (6,4%), 24 trường hợp $u > 2 - 3$ cm (22%), 78 trường hợp $u > 3 - 5$ cm (71,6%).

Kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ

Thời gian theo dõi trung bình $30,6 \pm 14,1$ tháng (9 – 60 tháng), thời gian tái phát $16 \pm 1,7$ tháng (13 – 38 tháng) và di căn xa $21 \pm 2,02$ tháng (12 – 45 tháng).

Bảng 3.1: Tổng hợp tỷ lệ % các biến cố

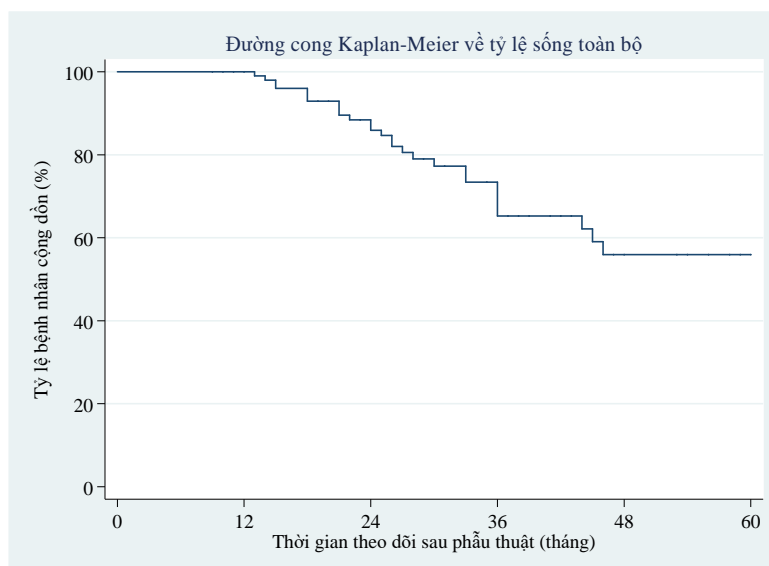
	Tử vong	Tử vong/ Tái phát/ Di căn	Tái phát	Di căn
Số biến cố (%)	28 (25,7)	33 (30,3)	12 (11,0)	29 (26,6)
% tích lũy 12 tháng	0,0	3,8	2,8	3,9
% tích lũy 24 tháng	14,1	24,3	11,6	20,4
% tích lũy 36 tháng	34,7	39,4	11,6	32,4
% tích lũy 48 tháng	44,1	44,9	14,9	41,3
% tích lũy 60 tháng	44,1	44,9	14,9	41,3

Bảng 3.2: Vị trí di căn xa

Vị trí	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Não	17	58,6
Xương	10	34,5
Gan	1	3,4
Phổi	1	3,4

Bảng 3.3: Thời gian sống thêm toàn bộ:

Thời gian theo dõi (tháng)	Số BN tử vong	Tỷ lệ sống thêm tích lũy (%)	Thời gian sống trung bình
12	0	100%	
24	13	85,9%	46,99 ± 1,96
36	25	65,3%	95%CI = 43,15 – 50,84
48	28	55,9%	Min = 13; Max = 60
60	28	55,9%	



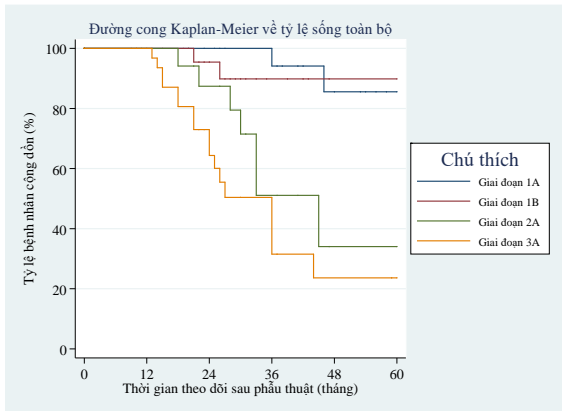
Biểu đồ 1: thời gian sống thêm toàn bộ

Nhận xét: thời gian sống thêm toàn bộ trung bình 46,9 ± 1,9 tháng (13 – 60 tháng); tỷ lệ sống thêm toàn bộ 100% trong 1 năm đầu; sau 2 năm 85,9%, sau 3 năm 65,3% và sống thêm toàn bộ 5 năm 55,9%.

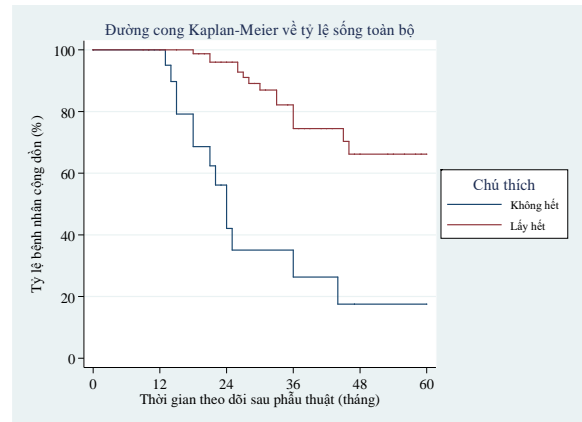
Bảng 3.4: Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn ung thư phổi

Giai đoạn	Số bệnh nhân (N=109)	95% CI	Thời gian sống thêm			P=0,001 ^d
			12tháng (%)	36tháng (%)	60tháng (%)	
IA	25 (2)*	54,0 – 60,7	100,0	94,1	85,6	
IB	34 (2)	51,4 – 61,1	100,0	89,8	89,8	
IIA	18 (7)	33,2 – 50,7	100,0	51,1	34,0	
IIIA	32 (17)	27,9 – 41,5	100,0	31,5	23,6	

*: () là số bệnh nhân tử vong trong mỗi nhóm: d: Log Rank (Mantel Cox)



Biểu đồ 2: Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn ung thư phổi



Biểu đồ 3: Thời gian sống thêm toàn bộ theo khả năng PT nạo hạch

Bảng 3.5: Thời gian sống thêm toàn bộ và khả năng phẫu thuật nạo hạch

Khả năng PT lấy hết hạch	Số bệnh nhân (N=109)	95% CI	Thời gian sống thêm			P=0,001 ^d
			12tháng (%)	36tháng (%)	60tháng (%)	
Lấy hết	87 (15)*	47,3 – 54,9	100,0	77,4	66,2	
Không lấy hết	22 (13)	22,1 – 38,2	100,0	26,3	17,5	

*: () là số bệnh nhân tử vong trong mỗi nhóm

Nhận xét: giai đoạn ung thư phổi và khả năng nạo triệt để các nhóm hạch là yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống còn toàn bộ (P = 0,001).

Các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm toàn bộ:

Bảng 3.6: Các yếu tố liên quan đến tử vong

Yếu tố	Số tử vong (%)	Hồi quy Cox	
		HR (KTC 95%)	Giá trị p
Tuổi			
<60 tuổi (n=57)	11 (19,3)	1	-
≥60 tuổi (n=52)	17 (32,7)	1,69 (0,79 - 3,62)	0,174
Bệnh kèm theo			
Không (n=74)	20 (27,0)	1	-
Có (n=35)	8 (22,9)	0,89 (0,39 - 2,03)	0,79
Giai đoạn sau mổ			
1A (n=25)	2 (8,0)	1	-
1B (n=34)	2 (5,9)	1,63 (0,23 - 11,69)	0,626
2A (n=18)	7 (38,9)	7,53 (1,55 - 36,55)	0,012
3A (n=32)	17 (53,1)	13,86 (3,17 - 60,58)	<0,001

Giải phẫu bệnh			
Carcinoma tb tuyến (n=95)	25 (26,3)	1	-
Carcinoma tb gai (n=7)	3 (42,9)	1,58 (0,47 - 5,25)	0,457
Carcinoma tb lớn (n=7)	0 (0,0)	-	-
Độ biệt hoá			
Cao (n=36)	2 (5,6)	1	-
Trung bình (n=29)	8 (27,6)	4,86 (1,03 - 22,91)	0,046
Kém (n=44)	18 (40,9)	8,15 (1,89 - 35,17)	0,005
Số lượng hạch di căn		1,68 (1,27 - 2,22)	<0,001
Kích thước hạch			
<1 cm (n=62)	5 (8,1)	1	-
≥1 cm (n=47)	23 (48,9)	8,04 (3,05 - 21,21)	<0,001
Phẫu thuật lấy hết hạch			
Lấy hết (n=87)	15 (17,2)	1	-
Không hết (n=22)	13 (59,1)	6,52 (3,07 - 13,86)	<0,001
Kích thước u phổi			
< 3cm (n=27)	2 (7,4%)	1	
≥ 3cm (n=82)	26 (31,7%)	4,19 (0,99 - 17,67)	0,05

Nhận xét: Ngoài giai đoạn ung thư phổi và phẫu thuật nạo hạch triệt để, số lượng hạch, kích thước hạch, độ biệt hóa và kích thước khối u cũng là các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống còn.

V. BÀN LUẬN

4.1. Thời gian sống thêm toàn bộ

Trong 109 trường hợp của chúng tôi, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình $46,9 \pm 1,9$ tháng (13 – 60 tháng); tỷ lệ sống thêm toàn bộ 100% trong 1 năm đầu; sau 2 năm 85,9%, sau 3 năm 65,3% và sống thêm toàn bộ 5 năm 55,9%.

Các báo cáo về kết quả phẫu thuật điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ trong nước chủ yếu là PT mở cho thấy:

Nguyễn Thị Minh Hương (2005) với 82 bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn II, IIIA được phẫu thuật mở ngực kết hợp xạ trị thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm là 22,8%, sống trung bình 24,9 tháng, sống 5 năm toàn bộ là 16,8%.

Lê Sỹ Sâm và CS (2007) hồi cứu 93 BN ung

thư phổi được phẫu thuật mở ngực cắt thùy phổi và nạo hạch thấy tỷ lệ sống toàn bộ 1 năm là 77,4%; sống 2 năm là 60,8%; sống 3 năm là 44,2%.

Báo cáo gần đây của Nguyễn Khắc Kiểm (2016), đánh giá kết quả cắt thùy phổi và nạo hạch hệ thống theo bản đồ điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng PT mở ngực, kết quả sống thêm toàn bộ 1, 2 và 3 năm lần lượt là 89,0%, 73,0% và 67,0%.

Nguyễn Hoàng Bình (2015), thực hiện PTNS điều trị, tỷ lệ sống thêm toàn bộ là 74,5% (với thời gian theo dõi từ 3 đến 31 tháng sau phẫu thuật).

Tác giả Vũ Anh Hải (2016), thực hiện PTNS 94 bệnh nhân, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 và 2 năm sau phẫu thuật có tỷ lệ là 95,9% và 88,0%.

Hiện tại chưa có nhiều báo cáo trong nước về kết quả dài hạn của phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi và nạo hạch ngoài 2 báo cáo trên chỉ đánh giá kết quả trung hạn.

So với nghiên cứu của tác giả nước ngoài:

Tác giả Fukino S. và CS (2011), 166 BN được PT mở cắt thùy phổi và nạo vét hạch hệ thống, có tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm là 55,6%.

Các nghiên cứu về kết quả PTNS điều trị cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ: Tác giả Amer K. và cs (2011), sống thêm toàn bộ sau 1, 2 và 3 năm là $85 \pm 3,8\%$, $82,2 \pm 4,2\%$ và $73,5 \pm 7,0\%$. Tác giả Wenlong Shao (2014), thực hiện phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi và nạo hạch cho 51 bệnh nhân ung thư phổi, cho thấy thời gian sống trung bình là $44,0 \pm 2,6$ tháng và tỉ lệ sống sót 5 năm là 51,1%. Báo cáo của Taioli E. và cs (2013), tổng kết các báo cáo được công bố giai đoạn từ 1990 - 2011, tỷ lệ sống thêm toàn bộ của phẫu thuật nội soi sau 5 năm dao động từ 62% - 97% tùy thuộc vào giai đoạn ung thư phổi.

4.2. Giai đoạn ung thư phổi

Nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.53) cũng cho thấy giai đoạn ung thư phổi sau phẫu thuật là yếu tố ảnh hưởng rất lớn đến thời gian sống thêm ($p=0,001$): thời gian sống thêm 100% trong 1 năm cho tất cả các giai đoạn; thời gian sống thêm 3 năm của giai đoạn IA, IB, IIA và IIIA tương ứng là 94,1%, 89,8%, 51,1% và 31,5%; thời gian sống thêm 5 năm của giai đoạn IA, IB, IIA và IIIA tương ứng là 85,6%, 89,8%, 34% và 23,6%.

Theo Cù Xuân Thanh (2002) sống thêm 2 năm theo giai đoạn với 106 BN thấy ở giai đoạn I đạt 92,6%; giai đoạn II đạt 75,2%; giai đoạn IIIA giảm rõ rệt còn 35,2%.

Bùi Chí Việt (2011) với 104 BN ghi nhận thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm ở giai đoạn sớm là 76% và cho biết ở các giai đoạn I, II có tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm lần lượt là 96,3% - 24,5% sang giai đoạn IIIA không có BN nào sống

được 3 năm ($p = 0,022$).

Tác giả Nguyễn Khắc Kiểm (2016), giai đoạn là một trong những yếu tố ảnh hưởng tới sống thêm, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm ở các giai đoạn I, II, IIIA lần lượt là 95 - 91- 80%; 2 năm là 92 - 75 - 54% và sống 3 năm toàn bộ ở giai đoạn I là 87%; giai đoạn II là 73%; giai đoạn IIIA là 42% ($p=0,001$).

Nghiên cứu của Oliaro A (2009), tác giả cho thấy thời gian sống thêm thấy tỷ lệ sống 3 năm cho giai đoạn I là 94,8%; giai đoạn II là 62,4%; giai đoạn IIIA là 38,2% và sống 5 năm cho các giai đoạn trên tương ứng là 73,6% - 23% - 8,9% ($p=0,03$).

Tác giả Higuchi (2014), nghiên cứu 114 trường hợp PTNS cắt thùy phổi và nạo hạch cho ung thư phổi giai đoạn I, thời gian sống còn toàn bộ sau 5 năm 94,8%. Tác giả Carr S. R. (2012) tỷ lệ sống còn 5 năm lên đến 90% giai đoạn IA và 80% đối với giai đoạn IB.

Tác giả Yamamoto (2010), thực hiện PTNS 325 trường hợp, tỷ lệ sống còn toàn bộ 5 năm là 85% ở giai đoạn Ia (192 trường hợp), 69% ở giai đoạn Ib (50 trường hợp), 48% ở giai đoạn II (27 trường hợp) và 29% đối với giai đoạn III (50 trường hợp), tương ứng ($p < 0,0001$).

Tác giả Wenlong Shao (2014), thực hiện tổng kết 1139 bệnh nhân được phẫu thuật nội soi hoàn toàn và nội soi có hỗ trợ từ 2000 – 2007, cũng cho thấy tỷ lệ sống còn tương tự cho các giai đoạn. Tỷ lệ sống thêm trung bình 5 năm giai đoạn I, II, và III theo hệ thống phân loại TNM cập nhật mới nhất (7th Edition) là 72,2%, 47,5% và 29,8%.

Tác giả Cerfolio R. J. (2017), nghiên cứu 1339 bệnh nhân, tỷ lệ sống còn 5 năm là 83% với giai đoạn IA, 77% đối với giai đoạn IB, 68% giai đoạn IIA, và 31% giai đoạn III.

Qua phân tích nhiều báo cáo của các tác giả, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ sống còn thay đổi

rất nhiều. Nhìn chung tỷ lệ sống còn toàn bộ sau 1 năm, 3 năm của chúng tôi cũng như nhiều tác giả khác tương đối giống nhau. Bên cạnh đó, thời gian sống còn sau 5 năm của cho giai đoạn I và giai đoạn II cũng khác nhau không nhiều, ngược lại giai đoạn IIIA tỷ lệ sống còn rất thấp và theo các tác giả trên cho thấy thay đổi từ 8,9% đến 31%, tỷ lệ của chúng tôi 23,6% cũng nằm trong khoảng dao động này. Điều này có thể lý giải do tiêu chuẩn chọn bệnh trong mỗi nghiên cứu của các tác giả có chút khác biệt, mặc dù đều là giai đoạn IIIA nhưng khác nhau về phân loại T và N (của chúng tôi, giai đoạn IIIA chỉ có T2N2), đưa đến kết quả thay đổi khá nhiều.

4.3. Khả năng phẫu thuật nạo hạch triệt căn

Nhiều tác giả cho rằng di căn hạch trong ung thư phổi ảnh hưởng rất lớn đến tỷ lệ sống còn của bệnh nhân sau phẫu thuật, do đó nạo hạch triệt để trong phẫu thuật rất quan trọng để đảm bảo lấy tất cả hạch di căn. Mặc dù thời gian gần đây, hóa xạ trị hỗ trợ có nhiều bước tiến rõ rệt và nhiều báo cáo cho thấy tỷ lệ đáp ứng tốt. Tuy nhiên, những bệnh nhân được phẫu thuật nạo hạch không triệt để vẫn có tiên lượng xấu hơn so với phẫu thuật lấy được triệt để. Điều này cũng được khẳng định qua kết quả của chúng tôi: trong 87 bệnh nhân được PT lấy hết hạch chỉ có 18 bệnh nhân (20,7%) tái phát và tử vong (15 tử vong) sau 5 năm, so với 22 trường hợp PT không lấy hết có 15 trường hợp (68,2%) tái phát và tử vong (13 tử vong). Chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt rõ rệt về thời gian sống thêm toàn bộ sau 5 năm giữa 2 nhóm: 66,2% và 17,5% ($P=0,001$); và thời gian sống thêm không bệnh 65,4% và 9,9% ($p=0,001$).

Tác giả Nguyễn Khắc Kiểm (2016), trong 282 BN được phẫu thuật theo dõi trong 3 năm có 258 BN được nạo hạch triệt để (91,5%) thì 56,6% có kết quả tốt; 43,4% tái phát và tử vong. Có 24 BN nạo hạch không triệt để (8,5%) thì chỉ có 16,7% là kết quả tốt, còn lại 83,3% là bệnh tiến

triển và tử vong ($p=0,001$).

Nghiên cứu của Manser R và CS (2005), tổng kết 1910 bệnh nhân ung thư phổi được phẫu thuật đã ghi nhận, giai đoạn sớm I, II khả năng nạo vét hạch triệt để là 97% của phổi phải và 95% của phổi trái. Tỷ lệ sống thêm 4 năm cho giai đoạn I từ 95% giảm xuống còn 78% nếu nạo hạch không triệt để, dù lúc này các hạch chỉ là N0. Tác giả cho rằng có sự cải thiện rõ rệt về tỷ lệ sống thêm ở nhóm được nạo hạch triệt để tốt hơn là chỉ lấy mẫu hạch tại các trạm.

Tác giả Zongren G (2009), thực hiện phẫu thuật cắt phổi và nạo hạch cho 403 trường hợp, tỷ lệ phẫu thuật nạo hạch triệt để đạt 93%; nạo hạch không triệt để 7%. Những trường hợp được phẫu thuật triệt để thì tỷ lệ tái phát ở giai đoạn chưa di căn hạch (N0) là 24,3%; giai đoạn di căn hạch N1 là 40% và N2 là 57,6%.

Trong một nghiên cứu hồi cứu năm 2012, dựa trên 1867 trường hợp ung thư phổi được phẫu thuật, tác giả nhấn mạnh tầm quan trọng của phẫu thuật triệt căn đặc biệt nạo vét hạch bài bản hệ thống theo bản đồ ở giai đoạn sớm, làm giảm tỷ lệ tái phát và tiến triển. Wu Y và CS (2012) đã tổng kết từ 3 thử nghiệm LS ngẫu nhiên giữa nhóm BN được phẫu thuật nạo hạch một cách hệ thống, với nhóm chỉ lấy mẫu hạch tại các trạm theo khả năng, tác giả cũng có kết luận tương tự.

Qua phân tích kết quả của chúng tôi cũng như các tác giả khác trong và ngoài nước đều cho thấy tầm quan trọng của việc phẫu thuật nạo triệt để các nhóm hạch, cho dù có di căn hay không.

4.4. Các yếu tố khác ảnh hưởng thời gian sống thêm

Ngoài giai đoạn ung thư phổi và phẫu thuật nạo triệt để các nhóm hạch là yếu tố ảnh hưởng rất lớn đến thời gian sống thêm toàn bộ như đã phân tích trên. Chúng tôi tiếp tục phân tích nhiều yếu tố khác, kết quả cho thấy, sống thêm toàn bộ không bị ảnh hưởng bởi tuổi cao, có bệnh kèm

theo và loại mô bệnh học; mà bị ảnh hưởng bởi các yếu tố: số lượng hạch di căn, kích thước hạch, kích thước khối u phổi và độ biệt hóa trên mô bệnh học của khối u phổi.

4.5. Số lượng hạch di căn

Trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Khắc Kiềm (2016), có 258/282 bệnh nhân phẫu thuật mở nạo hạch triệt để, cho thấy số lượng hạch ảnh hưởng đến tỷ lệ sống thêm. Nhóm BN chỉ nạo vét được < 10 hạch bất kỳ chằng hạch N1 hay N2 cho tỷ lệ sống thêm 12 - 24 - 36 tháng tương ứng là 92% - 80% - 74%; nhóm nạo vét được ≥ 10 hạch trở lên tỷ lệ này giảm còn 87% - 69% - 63% (P=0,046).

Theo Shield M.D và CS (2009) dựa trên 130 trường hợp ung thư phổi, thấy tỷ lệ sống 3 năm của nhóm di căn 1 hạch là 68,4%; nhóm di căn 2-5 hạch là 53,8% và nhóm di căn hơn 5 hạch là 44,4% (p = 0,0046).

Nghiên cứu của Khan B và Mushtap M (2010) ghi nhận nếu bệnh nhân chỉ có 1 nhóm hạch N1 di căn thì có tiên lượng tốt hơn những bệnh nhân có ≥ 2 nhóm hạch N1 di căn, và thời gian sống thêm 5 năm tương ứng là 48% so với 35% (p < 0,09). Tương tự, những bệnh nhân có 1 nhóm hạch N2 di căn thì có tiên lượng tốt hơn những bệnh nhân có từ 2 nhóm hạch N2 di căn trở lên, thời gian sống thêm 5 năm tương ứng là 34% so với 20% (p < 0,001).

Tác giả Oda M (2008), có 889 BN UTP được tổng kết từ 3 trung tâm ghi nhận nhóm BN có ít hơn 10 hạch được lấy ra, bất kể hạch N1 hay N2 thì có tiên lượng tốt tỷ lệ sống 3 năm đạt 75,6% và sống 5 năm đạt 42%. Nhóm BN có nhiều hơn 10 hạch được lấy ra thì tỷ lệ sống 3 năm giảm xuống còn 60% và sống 5 năm giảm rõ rệt còn 31%, dù quá trình nạo hạch như nhau. Tác giả kết luận số lượng hạch là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của BN, nên cần phải được phẫu thuật triệt để.

4.6. Kích thước hạch

Tác giả Nguyễn Khắc Kiềm (2016), cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa về thời gian sống thêm của kích thước hạch. Nhóm bệnh nhân hạch kích thước ≤ 10 mm có tiên lượng tốt, tỷ lệ sống tại các thời điểm 12 - 24 - 36 tháng đạt 95% - 89% - 81%; hạch kích thước từ >10 - 20 mm tỷ lệ này giảm xuống còn 89% - 70% - 63%; nhóm có hạch kích thước > 20 mm, bất kể N1 hay N2 thì tiên lượng rất xấu, tỷ lệ này giảm còn 66% - 38% - 29%. (p = 0,0001).

Nghiên cứu của Ishida T và CS (2009) với 221 trường hợp được nạo hạch triệt để, thấy tỷ lệ sống 3 năm phụ thuộc vào kích thước hạch. Bệnh nhân có hạch kích thước ≤ 10 mm, 80% sống thêm 3 năm; hạch từ 11 - 20 mm tỷ lệ này giảm xuống là 74%. Đặc biệt, hạch kích thước > 20 mm, tỷ lệ sống 3 năm chỉ còn 51%.

Theo Prenzel K.L và CS (2013) kích thước hạch không những liên quan tới khả năng di căn mà còn có ý nghĩa tiên lượng thời gian sống còn. 160 trường hợp có kích thước hạch ≤ 10 mm thì 87,5% sống thêm 3 năm; 128 trường hợp có kích thước hạch từ 11 - 20 mm, tỷ lệ này là 60,9%; 52 trường hợp có hạch kích thước > 20 mm tỷ lệ này giảm chỉ còn 30,8% (p = 0,0023). Tác giả kết luận kích thước hạch là tiêu chuẩn quan trọng quyết định thời gian sống còn.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy kích thước hạch ảnh hưởng đến thời gian sống thêm như của các tác giả trên.

4.7. Độ biệt hóa và kích thước của khối u phổi

Trong nghiên cứu của tác giả Bùi Chí Việt (2011), với 104 bệnh nhân ghi nhận kích thước khối u phổi ảnh hưởng đến thời gian sống còn: những trường hợp khối u có kích thước được phân loại trong nhóm T1 sống thêm 3 năm là 100%; nhóm T2 là 50,6% và nhóm T3 là 27,5% (p=0,005). Tuy nhiên, tác giả Lê Sỹ Sâm và Đỗ

Kim Quế (2007), với 117 bệnh nhân, cho rằng chưa kết luận được: bệnh nhân có $u < 30\text{mm}$ tỷ lệ sống 1 năm là 90% so sánh với 86,7%; 79,9%; 53,5% ở những bệnh nhân có u từ 31 – 40; 41 – 50; 51 – 60 mm, tuy nhiên kiểm định Log-Rank test $p = 0,545$. Nhóm tác giả kết luận: kích thước của khối u có liên quan đến khả năng di căn hạch và chưa đủ giá trị để tiên lượng tỷ lệ sống sót ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ.

So với các tác giả nước ngoài:

David Ball (2013), tiến hành phân tích 868 bệnh nhân từ 5 trung tâm, kết quả: kích thước khối u $\leq 3\text{cm}$ có tiên lượng sống còn tốt hơn rất nhiều khi so với nhóm $>3\text{cm}$. Và kết luận kích thước khối u là yếu tố tiên lượng độc lập khi phân tích đơn biến và đa biến. Tác giả Jianjun Zhang (2016), tổng kết dữ liệu 52.287 bệnh nhân được thu thập từ National Cancer Institute SEER cũng đi đến kết luận tương tự: Kích thước khối u là yếu tố tiên lượng độc lập cho tỷ lệ sống thêm toàn bộ trong ung thư phổi không tế bào nhỏ.

Về độ biệt hóa của khối u, theo tác giả Shimamoto Y. (2010), độ biệt hóa càng cao thì tiên lượng càng tốt. Tỷ lệ sống 5 năm sau mổ cho những trường hợp có độ biệt hóa cao là 40%; biệt hóa vừa 20%; kém biệt hóa 7%. Tác giả Justine A. Barletta (2010), với 85 trường hợp ung thư phổi, cũng cho thấy khối u phổi với phần đặc $\geq 90\%$ và có biệt hóa kém là những yếu tố tiên lượng xấu. Những trường hợp độ biệt hóa cao có thời gian sống trung bình là 72,4 tháng, độ biệt hóa trung bình chỉ còn 39,5 và biệt hóa kém sống được 8,7 tháng ($P = 0.0001$).

Khi so sánh giữa kích thước khối u và độ biệt hóa của khối u phổi: tác giả Zhongwu HU (2010), với 73 bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn I, tác giả so sánh độ biệt hóa và kích thước khối u liên quan đến thời gian sống còn, cho thấy độ biệt hóa của khối u là yếu tố tiên lượng tốt hơn so với kích thước khối u $\leq 2\text{cm}$. ($P=0,01$). Tác giả Fei

Zhao, 284 bệnh nhân được nghiên cứu và phân tích nhiều yếu tố (tuổi, giới tính, mô bệnh học, vị trí khối u, độ biệt hóa khối u, kích thước khối u) cho thấy chỉ có khối u kích thước ($> 2,65\text{ cm}$) và độ biệt hóa khối u là yếu tố nguy cơ đáng kể cho di căn hạch và thời gian sống thêm.

Qua kết quả nghiên cứu của các tác giả trên, cho thấy cả kích thước khối u phổi và độ biệt hóa của khối u đều là các yếu tố tiên lượng độc lập cho thời gian sống còn, có tác giả còn cho rằng độ biệt hóa của khối u có sức mạnh tiên lượng tốt hơn, nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận điều này.

V. KẾT LUẬN

Qua phân tích trên, các yếu tố tiên lượng thời gian sống còn sau phẫu thuật kết hợp hóa xạ trị trong điều trị ung thư phổi nguyên phát gồm: giai đoạn ung thư phổi, phẫu thuật nạo hạch triệt để là hai yếu tố ảnh hưởng mạnh nhất. Ngoài ra, số lượng và kích thước hạch di căn, cũng như độ biệt hóa và kích thước khối u phổi cũng là những yếu tố tiên lượng thời gian sống còn của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Hoàng Bình (2015), *Đánh giá tính khả thi và hiệu quả phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi trong bệnh lý phổi*, Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y - Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh.
2. Ngô Quý Châu (2011). *Ung thư phổi tiên phát. Bệnh hô hấp*. Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam, pp. 223-268.
3. Vũ Anh Hải, Phạm Vinh Quang, Mai Văn Viện (2016), “Đánh giá kết quả Phẫu thuật nội soi lồng ngực hỗ trợ cắt thùy phổi điều trị ung thư phổi”, *Tạp chí Y - Dược học Quân sự*, 41(2), tr. 142 - 149.
4. Nguyễn Thị Minh Hương (2005). *Đánh giá kết quả điều trị ung thư phế quản phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn II-IIIa bằng phẫu thuật*

phối hợp xạ trị hậu phẫu, Luận văn thạc sĩ y học, Hà Nội.

5. Nguyễn Khắc Kiểm (2016), *Nghiên cứu nạo vét hạch theo bản đồ trong phẫu thuật điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I – II – IIIA*, Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà nội, Hà nội.

6. Lê Sỹ Sâm và Đỗ Kim Quế (2007). Kích thước khối u có liên quan với nguy cơ di căn hạch và tỷ lệ sống còn trong ung thư phổi không phải tế bào nhỏ. *Y học Việt Nam*, tập 328, số đặc biệt tháng 11/2006, tr. 346-54.

7. Cù Xuân Thanh (2002). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, X-quang phổi qui ước, các type mô bệnh học và điều trị phẫu thuật ung thư phổi ở người trên 60 tuổi*, Luận án tiến sĩ y học, Học viện Quân Y.

8. Bùi Chí Việt (2011), *Phẫu trị Ung thư phổi nguyên phát không tế bào nhỏ*, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh.

9. Amer K, Khan A-Z & Vohra H. A. (2011), "Video-assisted thoracic surgery of major pulmonary resections for lung cancer: the Southampton experience", *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 39, pp 173—179.

10. American Cancer Society (2012). *Lung Cancer Facts & Figures*. Atlanta, G. <http://www.cancer.org/downloads>.

11. Barletta J. A., et al (2010). The Prognostic Significance of Grading in Lung Adenocarcinoma. *Cancer*. February 1; 116(3): 659–669. doi:10.1002/cncr.24831.

12. Carr SR, et al (2012). Impact of tumor size on outcomes after anatomic lung resection for stage 1A non-small cell lung cancer based on the current staging system. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*;143(2):390-7.

13. Cerfolio R J, et al (2017). The long-term

survival of robotic lobectomy for non small cell lung cancer: A multi-institutional study. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.09.016>

14. David B. (2013). "Effect of Tumor Size on Prognosis in Patients Treated with Radical Radiotherapy or Chemoradiotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer". *J Thorac Oncol.*;8: 315-321.

15. Fei Zhao et al (2017). A prediction model for lymph node metastases using pathologic features in patients intraoperatively diagnosed as stage I non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 17:267. DOI 10.1186/s12885-017-3273-x.

16. Ferlay J, et al. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 127(12), pp. 2893-917.

17. Fukino S, Fukata T, Hayashi E, Okada K, Tamai N, Morio S (2011). Lobectomy of the two or more lobes in patients with lung cancer, *Japanese journal of thoracic surgery*. 54(3), pp. 219-24.

18. Higuchi M, et al (2014). Long-term outcomes after video-assisted thoracic surgery (VATS) lobectomy versus lobectomy via open thoracotomy for clinical stage IA non-small cell lung cancer. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 9:88.

19. Ishida T., Yano T., Maeda K., Kaneko S., et al (2009). Strategy for lymphadenectomy in lung cancer three centimeters or less in diameter. *Ann Thorac Surg*, 50, pp. 708-13.

20. Khan B., Mushtaq M. (2010). Setting the "Stage" for the New TNM Lung. *Lung Cancer*, 4(6), pp. 195-9.

21. Lim E., Baldwin D., Beckles M., et al. (2010), "Guidelines on the radical management of patients with lung cancer", *Thorax*, 65 (Suppl III), p. iii 1 - iii 27.

22. Manser R., Graham., Wright G., Hart D., et al (2005). Surgery for early stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1): CD004699.

23. Oda M., Ishikawa N., Tsunozuka Y., et al (2008). Closed three-port anatomic lobectomy with systematic nodal dissection for lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 21, pp. 1454-65.
24. Oliaro A, Leo F, Filosso P L, Rena O, et al (2009). "Resection for bronchogenic carcinoma in the elderly". *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 40(5), pp. 9-715.
25. Prenzel K L, et al (2013). Lymph node size and metastatic infiltration in non-small cell lung cancer. *Chest*, 123, pp. 453-67.
26. Scott W. J., Howington J., Feigenberg S., et al. (2007), "Treatment of Non - small Cell Lung Cancer Stage I and Stage II: ACCP Evidence - Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition)", *Chest*, 132, p. 234S - 242S.
27. Shields T. W., LoCicero J., et al (2009). *Lung Cancer. Surgical Treatment of non-small-cell lung cancer*. In *General Thoracic Surgery*, 7th edition, pp. 1388-425.
28. Shimosato Y. (2010). Pulmonary Neoplasms. *Diagnostic surgical pathology*, Lippincott William & Wilkins, Philadelphia, pp. 1069-15.
29. Taioli E., Lee D. S., Lesser M., et al (2013). Long - term survival in video – assisted thoracoscopic lobectomy vs open lobectomy in lung - cancer patients: a meta - analysis, *European Journal of Cardio - Thoracic Surgery*, 44, p. 591 - 597.
30. Wenlong S., et al (2014). "Safety and feasibility of video-assisted thoracoscopic surgery for stage IIIA lung cancer". *Chin J Cancer Res*;26(4):418-422.
31. Wu Y., Hauang Z.F., Wang S.Y., et al (2012). A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 36, pp. 1-6.
32. Yamamoto K., Ohsumi A., Kojima F., et al. (2010), "Long – Term Survival After Video - Assisted Thoracic Surgery Lobectomy for Primary Lung Cancer", *Ann Thorac Surg*, 89, p. 353 - 359.
33. Zhang J., et al (2015). Relationship between tumor size and survival in non-small cell lung cancer (NSCLC): an analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registry. *J Thorac Oncol*. April ; 10(4): 682–690.
34. Zhongwu H. U., et al (2010). "Study on the Prognosis of the T1a Non-small Cell Lung Cancer". *Chin J Lung Cancer*, Vol.13, No.3 DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2010.03.04.
35. Zongren G., Mingyao C., Shen W. (2009). "Surgical treatment of lung cancer for elderly patients". *Lung cancer: Journal of the international association for the study of lung cancer 9th world conference on lung cancer*, Tokyo, Japan, pp. 145.