

Đặc điểm tái phát sau phẫu thuật ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I, II

Recurrence patterns following surgical resection of stage I and II non-small cell lung cancer: A prospective analysis

Lê Hải Sơn*, Ngô Vi Hải, Đặng Trung Dũng,
Nguyễn Thanh Bình và Nguyễn Văn Hoàng

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định một số đặc điểm tái phát ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn I, II sau phẫu thuật. **Đối tượng và phương pháp:** 63 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn I, II được phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi, vét hạch hệ thống tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ 6/2017 – 5/2023. Thống kê các đặc điểm tái phát, sử dụng bảng crosstab và kiểm định χ^2 , kiểm định Fisher's để đánh giá mối liên quan giữa các đặc điểm di căn hạch, đặc điểm của khối u với tính chất tái phát. **Kết quả:** Tỷ lệ tái phát 23,8%. Trong đó, tái phát nhiều vị trí chiếm tỷ lệ cao nhất (53,4%). Tỷ lệ tái phát cao ở các bệnh nhân di căn ≥ 2 hạch hoặc di căn ≥ 2 nhóm hạch hoặc kích thước u > 3 cm. **Kết luận:** Số lượng hạch di căn, số nhóm hạch di căn và kích thước khối u có liên quan đến tái phát ở bệnh nhân UTPKTBN sau phẫu thuật.

Từ khóa: Phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi, nạo vét hạch, ung thư phổi không tế bào nhỏ, tái phát sau phẫu thuật.

Summary

Objective: To identify patterns of recurrences in patients with stage I and II non-small cell lung cancer (NSCLC) following surgical resection. **Subject and method:** Between June 2017 and May 2023, sixty - three patients with stage I or II NSCLC underwent video-assisted thoracoscopic (VATS) lobectomy and systematic lymph node dissection at 108 Military Central Hospital. Recurrent patterns were documented and analyzed. Cross-tabulation analysis utilizing chi-square and Fisher's exact tests were performed to assess associations between recurrent patterns and clinicopathological variables, including nodal involvement and primary tumor features. **Result:** During the follow-up period, the overall proportion of recurrence was 23.8%. Among patients with recurrences, multiple sites of recurrence were the most common (53.4%). Higher recurrence rates were observed in patients with ≥ 2 positive lymph nodes, or involvement of ≥ 2 nodal stations, or primary tumors > 3 cm in tumor diameter. **Conclusion:** The extent of lymph node involvement (both number of positive nodes and nodal stations) and primary tumor size were significantly associated with recurrence in NSCLC patients at stage I and II postoperatively.

Keywords: Video-assisted thoracoscopic surgery, lymph node dissection, non-small cell lung cancer, recurrence following surgery.

Ngày nhận bài: 7/11/2024, ngày chấp nhận đăng: 13/1/2025

* Tác giả liên hệ: lehaison108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là loại ung thư có tỷ lệ mắc hàng đầu và tỷ lệ tử vong cao trên thế giới và tại Việt Nam, trong đó ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm 80-85%. Cùng với sự phát triển của khoa học kỹ thuật, có nhiều phương pháp điều trị ung thư phổi mới như điều trị đích, điều trị miễn dịch đã được áp dụng. Tuy nhiên, phẫu thuật vẫn là phương pháp điều trị triệt căn và rất có giá trị đối với ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn I, II¹. Mặc dù vậy, tỷ lệ tái phát sau mổ vẫn chiếm từ 20% đến 50% ngay cả khi bệnh nhân (BN) được điều trị bổ trợ bằng hóa trị và/hoặc điều trị đích - miễn dịch. Chính vì vậy, việc tiên lượng sự tái phát sau mổ để tiếp tục chỉ định điều trị bổ trợ là một thách thức lớn đối với các bác sĩ lâm sàng^{2,3}. Một số yếu tố liên quan đến tình trạng tái phát của UTPKTBN bao gồm típmô bệnh học, đặc điểm xâm lấn màng phổi, đặc điểm xâm lấn mạch, đặc điểm di căn hạch chằng N2 (di căn nhảy cóc hay di căn tuần tự)... đã được đề cập trong nhiều nghiên cứu^{2,4,5}. Ở Việt Nam, với UTPKTBN còn chỉ định phẫu thuật, việc nghiên cứu xác định các yếu tố liên quan đến tình trạng tái phát sau mổ còn chưa nhiều. Tuy nhiên, với khía cạnh ngoại khoa, trong khuôn khổ nghiên cứu này, chúng tôi chỉ xác định các yếu tố có liên quan đến phẫu thuật và không nghiên cứu mối liên quan với các đặc điểm như tuổi, tình trạng hút thuốc, bệnh kết hợp hay tình trạng đột biến gen.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Nghiên cứu 63 BN được chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn I, II dựa trên kết quả giải phẫu bệnh lý, theo phân loại TNM lần thứ 8 của Hiệp hội Nghiên cứu Ung thư Phổi Quốc tế⁶; được phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi, nạo vét hạch hệ thống tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 6/2017 đến tháng 5/2023.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, không đối chứng.

Tiêu chuẩn lựa chọn

UTPKTBN pT₁₋₃N₀₋₁M0 được phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi, nạo vét hạch hệ thống.

Thời gian theo dõi tối thiểu 24 tháng.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân không tuân thủ điều trị (không điều trị sau mổ nếu có chỉ định hoặc không theo dõi đúng hướng dẫn).

BN được điều trị tiền phẫu bằng hóa trị/xạ trị.

Quy trình theo dõi và điều trị sau mổ⁷: BN sau phẫu thuật được tái khám lần đầu sau mổ 1 tháng, sau đó được theo dõi định kỳ 6 tháng trong 2 năm đầu, tiếp theo theo dõi định kỳ hàng năm; chỉ định điều trị bổ trợ:

Giai đoạn IA: Theo dõi định kỳ.

Giai đoạn IB, IIA, IIB: Điều trị bổ trợ sau mổ tại Khoa Nội hô hấp - Bệnh viện TƯQĐ 108.

BN theo dõi được khám lâm sàng và chỉ định các xét nghiệm: Công thức máu, cấy lớp vi tính lồng ngực (CLVT) có cản quang, các xét nghiệm đánh giá tình trạng tái phát. Xác định tái phát dựa vào: Xuất hiện các tổn thương mới so với đánh giá trước mổ⁴:

Đối với tổn thương sọ não: Chụp cộng hưởng từ (CHT) sọ não.

Đối với tổn thương hạch trung thất: Chụp CLVT lồng ngực cản quang, kết hợp PET/CT nếu chưa rõ: Hạch có đường kính trục ngắn > 10mm và/hoặc tăng chuyển hóa FDG > 4,5 trên PET/CT.

Đối với tổn thương tại phổi: Chụp CLVT lồng ngực cản quang

Đối với tổn thương xương: Xạ hình xương có hình ảnh tăng hoạt tính phóng xạ.

Đối với tổn thương trong ổ bụng: Chụp CLVT ổ bụng có cản quang

Với các BN không được sinh thiết xác chẩn tổn thương tái phát, chúng tôi dựa vào Hội chẩn của Tiểu ban ung thư phổi (bao gồm các chuyên ngành Nội hô hấp, Ngoại lồng ngực, Ung thư, Chẩn đoán hình ảnh, Giải phẫu bệnh lý) để xác định bệnh tái phát.

Thời điểm đánh giá cuối khi BN có tái phát hoặc tại thời điểm kết thúc nghiên cứu (5/2023).

Thống kê đặc điểm:

Giai đoạn giải phẫu bệnh: Giai đoạn IA, IB, IIA, IIB⁶.

Tỷ lệ tái phát, thời gian tái phát.

Đặc điểm di căn hạch: Số lượng hạch di căn, số nhóm hạch di căn.

Kích thước khối u: $u \leq 3\text{cm}$ và $u > 3\text{cm}$, căn cứ phân loại T theo kích thước⁶.

Tính chất tái phát: Tái phát hạch vùng, di căn phổi cùng bên - đối bên, di căn não, di căn nhiều vị trí.

Tìm mối liên quan giữa tái phát với số lượng hạch di căn, số nhóm hạch di căn, kích thước khối u bằng bảng Crosstab và sử dụng phép kiểm định χ^2 , kiểm định Fisher's (với các bảng có mẫu < 20).

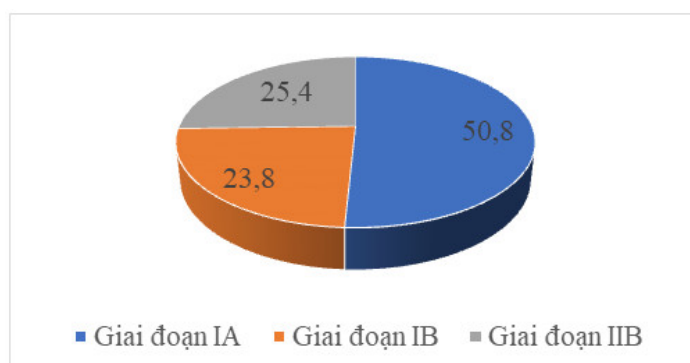
Số liệu nghiên cứu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95% (95% CI), $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Các đặc điểm chung (n = 63)

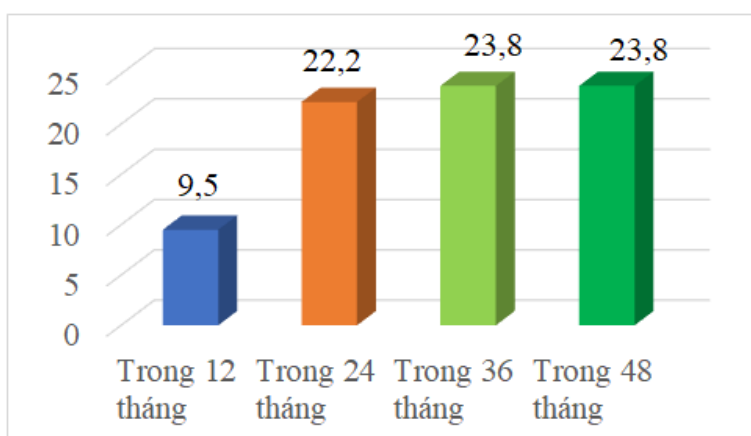
Đặc điểm		Kết quả
Tuổi trung bình (Lớn nhất - nhỏ nhất)		$62,4 \pm 7,4$ (46 - 77)
Giới	Nam (%)	40 (63,5%)
	Nữ (%)	23 (36,5%)
Kích thước u (cm)	Trung bình	$3,0 \pm 1,2$
	Lớn nhất - Nhỏ nhất	1,2 - 7,0
Típ mô bệnh học	UTBM tuyến (%)	63 (100,0%)
	Khác	0 (0,0%)

Nhận xét: Tuổi trung bình $62,4 \pm 7,4$ tuổi, nam giới chiếm đa số (63,5%), kích thước u trung bình $3,0 \pm 1,2\text{cm}$.



Biểu đồ 1. Giai đoạn giải phẫu bệnh (n = 63)

Nhận xét: Giai đoạn IA chiếm tỷ lệ cao nhất (50,8%); giai đoạn IB và IIB chiếm tỷ lệ tương đương, lần lượt là 23,8% và 25,4%.



Biểu đồ 2. Tỷ lệ tái phát tích lũy theo thời gian (n = 63)

Nhận xét: Tổng số BN tái phát là 15/63 chiếm 23,8%; tỷ lệ tái phát tăng nhanh sau 12 tháng.

Bảng 2. Thời gian tái phát (n = 15)

Đặc điểm tái phát	Số lượng	Tỷ lệ %
< 12 tháng	6	40,0
≥ 12 tháng	9	60,0
Thời gian trung bình (tháng)	12,5 ± 7,4	

Nhận xét: Thời gian tái phát trung bình là 12,5 ± 7,4 tháng; BN tái phát trước 12 tháng chiếm tỷ lệ cao (40,0%).

Bảng 3. Phân loại vị trí tái phát (n = 15)

Vị trí tái phát	Số lượng	Tỷ lệ %
Hạch vùng	3	20,0
Phổi cùng bên	2	13,3
Não	2	13,3
Nhiều vị trí	8	53,4
Tổng	15	100,0

Nhận xét: Tái phát nhiều vị trí chiếm tỷ lệ cao (53,4%), không có tổn thương di căn các tạng trong ổ bụng.

Bảng 4. Tái phát theo số lượng hạch di căn (n = 63)

Đặc điểm tái phát	Số lượng hạch di căn			p
	0 hạch	1 hạch	≥ 2 hạch	
Có tái phát n (%)	12 (21,8) ¹	0 (0) ²	3 (60) ³	P ₃₋₁ = 0,008
Không tái phát n (%)	43 (78,2)	3 (100)	2 (40)	
Tổng	55 (100)	3 (100)	5 (100)	

Nhận xét: Tái phát ở nhóm BN có di căn ≥ 2 hạch chiếm tỷ lệ cao nhất (60,0%).

Bảng 5. Tái phát theo số nhóm hạch di căn ((n = 63)

Đặc điểm tái phát	Số nhóm hạch di căn			p
	0 nhóm	1 nhóm	≥ 2 nhóm	
Có tái phát n (%)	12 (21,8) ¹	2 (33,3) ²	1 (50) ³	P ₃₋₁ = 0,021 P ₃₋₂ = 0,030
Không tái phát n (%)	43 (78,2)	4 (66,7)	1 (50)	
Tổng	55 (100)	6 (100)	2 (100)	

Nhận xét: Tái phát ở nhóm BN có di căn ≥ 2 nhóm hạch chiếm tỷ lệ cao nhất (50,0%).

Bảng 6. Tái phát theo kích thước khối u (n = 15)

Đặc điểm tái phát	Kích thước khối u		p
	≤ 3cm	> 3cm	
Có tái phát	6 (13,6) ¹	9 (47,4) ²	p ₂₋₁ = 0,004
Không tái phát	38 (86,4)	10 (52,6)	
Tổng	44 (100,0)	19 (100,0)	

Nhận xét: Tỷ lệ tái phát ở nhóm u > 3cm (47,4%) cao hơn nhóm u ≤ 3cm (13,6%).

IV. BÀN LUẬN

Tuổi là một yếu tố nguy cơ của UTP, tỷ lệ UTP tỷ lệ thuận với độ tuổi, đặc biệt là với BN > 40 tuổi^{8, 9}.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình là 62,4 ± 7,4 tuổi, trong đó tuổi thấp nhất là 46 tuổi; độ tuổi này tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới. Theo Samela và cộng sự (2019), tại Mỹ, một phần ba số BN được chẩn đoán UTP nằm trong độ tuổi từ 65 đến 74 tuổi¹⁰.

Tái phát là một yếu tố phản ánh mức độ nghiêm trọng của bệnh cũng như hiệu quả của một phương pháp điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi: Tỷ lệ tái phát tích lũy trong 12 tháng là 9,5%, trong 24 tháng là 22,2%, trong 36 tháng đến 48 tháng là 23,8%; trong đó, tái phát nhiều vị trí chiếm tỷ lệ cao nhất 53,4% (8/15 BN có tái phát sau mổ); thời gian tái phát trung bình là $12,5 \pm 7,4$ tháng; BN tái phát trước 12 tháng chiếm tỷ lệ cao (40,0%).

Tỷ lệ tái phát ở BN có di căn hạch chằng N2 trong nghiên cứu của Asamura chiếm 64%, trong đó di căn xa 61%, tái phát tại chỗ 33%, cả tái phát và di căn 6%; thời gian tái phát 83 - 2978 ngày. Các vị trí tái phát thường gặp bao gồm: Hạch thượng đòn 16/39, hạch trung thất 11/39, di căn màng phổi 6/39, tái phát tại mòm phế quản 4/39, tái phát trong phổi 2/39. Các vị trí di căn xa thường gặp bao gồm: Di căn tại phổi 25/67, não 16/67, xương 14/67, gan 9/67, thượng thận 2/67, cơ quan khác 1/67. Kết quả nghiên cứu của Tantranworasin cũng thấy tỷ lệ tái phát cao 51,3%; thời gian tái phát trung bình 9,5 tháng (6,0 - 17,9 tháng)^{11, 12}.

Theo chúng tôi, tỷ lệ tái phát và thời gian tái phát ở các nghiên cứu khác nhau liên quan đến tiêu chuẩn lựa chọn BN nghiên cứu và mức độ can thiệp phẫu thuật: Asamura chỉ đánh giá các BN có di căn hạch chằng N2 (tương đương giai đoạn IIIA trở lên); Tantranworasin áp dụng phẫu thuật cắt phổi dưới thùy (cắt phân thùy phổi và cắt phổi hình chêm) cho 1,3% số BN; chúng tôi chỉ lựa chọn BN ở giai đoạn I, II và chỉ định phẫu thuật cắt thùy phổi cho toàn bộ nhóm nghiên cứu.

Bên cạnh đó, thời gian tái phát còn liên quan trực tiếp tới vị trí tái phát; cụ thể, mỗi vị trí tái phát có thời gian tái phát khác nhau. Theo Boyd và cộng sự, thời gian tái phát tại chỗ và di căn xa sau mổ lần lượt là 13,9 tháng và 12,5 tháng¹³.

Bảng 4, Bảng 5 và Bảng 6 cho thấy tái phát chiếm tỷ lệ cao ở nhóm BN có di căn ≥ 2 hạch (60,0%) và/hoặc di căn ≥ 2 nhóm hạch (50,0%) và/hoặc khối u có kích thước $> 3\text{cm}$ (47,4%). Nghiên cứu của Isaka và cộng sự cho kết quả tương tự: Tỷ lệ tái phát ở nhóm $u > 3\text{cm}$ cao gấp 2,06 lần so với nhóm $u \leq 3\text{cm}$ ($p=0,0005$)⁴. Kết quả trong nghiên

cứu của Bùi Chí Viết cũng cho thấy tỷ lệ tái phát càng cao ($p=0,012$). Ngoài ra, một số yếu tố làm tăng tỷ lệ tái phát trong nghiên cứu của tác giả bao gồm: U xâm lấn các cấu trúc xung quanh (0,028), u xâm lấn thành ngực ($p=0,004$), giai đoạn ung thư phổi theo TNM muộn ($p=0,005$)¹⁴. Một số nghiên cứu khác cũng cho thấy tỷ lệ tái phát có liên quan đến kích thước khối u, tính chất phẫu thuật dưới thùy và sự xâm lấn mạch máu - bạch huyết của hạch^{15, 3, 16}.

Nghiên cứu của chúng tôi còn một số hạn chế:

Thứ nhất, số lượng bệnh nhân còn chưa nhiều, do vậy khi chia nhóm để phân tích các mối liên quan thì cỡ mẫu ở các nhóm còn ít, do đó thống kê chỉ mang tính mô tả, chưa mang tính đại diện cho đặc điểm bệnh lý.

Thứ hai, sự đồng nhất của các đối tượng nghiên cứu chưa cao do tính chất điều trị bổ trợ ở các bệnh nhân sau mổ không giống nhau (liên quan đến giai đoạn bệnh, lựa chọn phác đồ điều trị của bác sĩ, sự chấp nhận phương pháp điều trị của người bệnh) tạo ra yếu tố nhiễu ảnh hưởng đến việc đánh giá kết quả theo dõi và điều trị.

Thứ ba, một số đặc điểm liên quan đến tỷ lệ tái phát như tip mô bệnh học, đặc điểm xâm lấn chưa được thống kê và phân tích trong nghiên cứu.

V. KẾT LUẬN

Tái phát sau phẫu thuật ở BN UTPKTBN giai đoạn I, II chiếm tỷ lệ cao (23,8%) với thời gian tái phát trung bình $12,5 \pm 7,4$ tháng; các BN có di căn trên 2 hạch/2 nhóm hạch hoặc có kích thước $u > 3\text{cm}$ có tỷ lệ tái phát cao hơn các nhóm còn lại.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. LoCicero J, III, Feins RH, Colson YL, & Rocco G (2019) *Pulmonary Resections*. In: Shields TW, ed. *General Thoracic Surgery* 8th Edition. Vol 1. Philadelphia.
2. Uramoto H, Tanaka F (2014) *Recurrence after surgery in patients with NSCLC*. Translational lung cancer research 3(4): 242.
3. Guerra JL, Gomez D, Lin S et al (2013) *Risk factors for local and regional recurrence in patients with*

- resected N0–N1 non-small-cell lung cancer, with implications for patient selection for adjuvant radiation therapy. Annals of oncology* 24(1): 67-74.
4. Isaka M, Kojima H, Takahashi S, Omae K, Ohde Y (2018) *Risk factors for local recurrence after lobectomy and lymph node dissection in patients with non-small cell lung cancer: Implications for adjuvant therapy. Journal of Thoracic Oncology* 115: 28-33.
 5. Hüyük M, Fiocco M, Postmus PE, Cohen D, von der Thüsen JHJH (2023) *Systematic review and meta-analysis of the prognostic impact of lymph node micrometastasis and isolated tumour cells in patients with stage I-IIIa non-small cell lung cancer. Histopathology* 82(5):650-663.
 6. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT (2017) *The eighth edition lung cancer stage classification. Chest* 151(1): 193-203.
 7. Network NCC (2018) *Non - small cell lung cancer. Vol Version 3.2018.*
 8. Nguyễn Văn Lợi (2021) *Ứng dụng phẫu thuật nội soi lồng ngực trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I đến IIA. Luận án tiến sĩ, Hà Nội, Ung thư, Đại học Y Hà Nội.*
 9. Trần Minh Bảo Luân (2018) *Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi và nạo hạch. Thành phố Hồ Chí Minh, Ngoại lồng ngực, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.*
 10. Dela Cruz CS, Tanoue TL, Matthany RA (2019) *Lung cancer: Epidemiology and Carcinogenesis. In: Shields TW, ed. General Thoracic Surgery. Vol 1, 2019: 1145-1160.*
 11. Asamura H, Nakayama H, Kondo H, Tsuchiya R, Naruke T (1999) *Lobe-specific extent of systematic lymph node dissection for non-small cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastasis and prognosis. The Journal of thoracic cardiovascular surgery* 117(6): 1102-1111.
 12. Tantraworasin A, Saeteng S, Siwachat S et al (2017) *Impact of lymph node management on resectable non-small cell lung cancer patients. Journal of thoracic disease* 9(3): 666.
 13. Boyd JA, Hubbs JL, Kim DW, Hollis D, Marks LB, Kelsey CR (2010) *Timing of local and distant failure in resected lung cancer: Implications for reported rates of local failure. Journal of Thoracic Oncology* 5(2): 211-214.
 14. Bùi Chí Viết (2011) *Phẫu thuật ung thư phổi nguyên phát không tế bào nhỏ. Luận văn tiến sĩ, Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh.*
 15. Saynak M, Veeramachaneni NK, Hubbs JL et al (2011) *Local failure after complete resection of N0-1 non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2011;71(2):156-165.*
 16. Varlotto JM, Yao AN, DeCamp MM, et al (2015) *Nodal stage of surgically resected non-small cell lung cancer and its effect on recurrence patterns and overall survival. International Journal of Radiation Oncology* 91(4): 765-773.