BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

PHAN LÊ THẮNG

NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN II, IIIA BẰNG PHỐI HỢP PHẪU THUẬT TRIỆT CĂN VÀ HÓA - XẠ TRỊ BỔ TRỢ

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2017

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO **BỘ Y TẾ**

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

PHAN LÊ THẮNG

NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN II, IIIA BẰNG PHỐI HỢP PHẪU THUẬT TRIỆT CĂN VÀ HÓA - XẠ TRỊ BỔ TRỢ

Chuyên ngành: Ung thư

Mã số : 62720149

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS Nguyễn Bá Đức

HÀ NỘI – 2017

LỜI CẢM ƠN

Luận án được hoàn thành bằng sự cố gắng nỗ lực của tôi cùng với sự giúp đỡ của nhiều cá nhân và tập thể. Nhân dịp hoàn thành công trình này, với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin bày tỏ lời cám ơn tới:

- Ban Giám hiệu, Khoa Sau đại học, Bộ môn Ung thư của Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận án.

- Ban Giám đốc, Đảng ủy Bệnh viện K,khoa Phẫu thuật lồng ngực và các khoa phòng bệnh viện K đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận án.

- Xin trân trọng cảm ơn GS.TS. Nguyễn Bá Đức nguyên chủ nhiệm Bộ môn ung thư Trường đại học Y Hà nội, nguyên giám đốc Bệnh viện K, người Thầy đã tận tình hướng dẫn và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận án.

- Xin trân trọng cảm ơn các Thầy, Cô trong Hội đồng chấm luận an đã đánh giá công trình nghiên cứu của tôi một cách công minh. Các ý kiến góp ý của các Thầy, Cô sẽ là bài học cho tôi trên con đường nghiên cứu khoa học và giảng dạy sau này.

Tôi cũng xin được chân thành cảm ơn:

- Toàn thể Cán bộ nhân viên Khoa Phẫu thuật lồng ngực, khoa Gây mê hồi sức, khoa Giải phẫu bệnh, Khoa xạ và Khoa nội bệnh viện K đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình thực hiện luận án này.

Xin được bày tỏ lòng biết ơn của tôi đến:

- Các bệnh nhân và gia đình người bệnh đã cho tôi có điều kiện học tập và hoàn thành luận án.

- Các bạn bè đồng nghiệp và người thân trong gia đình đã động viên khích lệ tôi trong suốt quá trình thực hiện luận án này.

Hà Nội, ngày 02 tháng 11 năm 2017

Phan Lê Thắng

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Phan Lê Thắng, nghiên cứu sinh khóa 28 Trường Đại học Y Hà nội, chuyên nghành Ung thư, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản than tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy GS.T S Nguyễn Bá Đức
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt nam
3. Các số liệu và thong tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà nội, ngày 02 tháng 11 năm 2017

Phan Lê Thắng

NHỮNG CHỮ VIẾT TẮT TRONG LUẬN ÁN

BN	: Bệnh nhân;
CLVT	: Cắt lớp vi tính (Computed Tomography);
ĐM	: Động mạch;
ĐMC	: Động mạch chủ;
FDG	: 18-F-2-fluoro-2-deoxy- D-glucose
HMMD	: Hóa mô miễn dịch.
HT	: Hóa trị.
HXT	: Hóa xạ trị
HXTĐT	: Hóa xạ trị đồng thời.
HXTTT	: Hóa xạ trị tuần tự.
KPS	: Karnofski performance status (chỉ số toàn trạng Karnofski)
MBH	: Mô bệnh học;
MRI	: Magnetic Resonance Imaging (cộng hưởng từ);
NSPQ	: Nội soi phế quản.
PET	: Positron Emission Tomograpgy (chụp cắt lớp phát xạ positron).
PQ	: Phế quản;
PT	: Phẫu thuật.
PTNS	: Phẫu thuật nội soi.
STPXTN	: Sinh thiết phổi xuyên thành ngực
TDMP	: Tràn dịch màng phổi.
TMC	: Tĩnh mạch chủ;
UTBMT- V	: Ung thư biểu mô tuyến vảy.
UTBMT	: Ung thư biểu mô tuyến.

UTBMTBL	: Ung thư biểu mô tế bào lớn.
UTBMTBN	: Ung thư biểu mô tế bào nhỏ.
UTBMV	: Ung thư biểu mô vảy.
UTP	: Ung thư phổi.
UTPKTBN	: Ung thư phổi không tế bào nhỏ.
UTPTBN	: Ung thư phổi tế bào nhỏ.
XT	: Xạ trị.

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ 1
Chương 1: TỔNG QUAN 3
1.1. GIẢI PHẪU VÀ CÁC NHÓM HẠCH BẠCH HUYẾT CỦA PHỔI ... 3
1.1.1. Sơ lược giải phẫu phổi 3
1.1.2. Các nhóm hạch bạch huyết của phổi 3
1.2. DỊCH TỄ HỌC VÀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ LIÊN QUAN ĐẾN UNG THƯ PHỔI 7
1.2.1. Dịch tễ học ung thư phổi trên thế giới và Việt Nam 7
1.2.2. Các yếu tố nguy cơ liên quan đến ung thư phổi 9
1.3. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG UNG THƯ PHỔI 12
1.3.1. Giai đoạn tiền lâm sàng 12
1.3.2. Giai đoạn lâm sàng 12
1.4. ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG UNG THƯ PHỔI 14
1.4.1. Các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh 15
1.4.2. Xét nghiệm các chỉ số sinh học 20
1.4.3. Chẩn đoán tế bào và mô bệnh học 21
1.4.4. Chẩn đoán giai đoạn theo TNM 23
1.5. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI 23
1.5.1. Các phương thức điều trị ung thư phổi theo giai đoạn bệnh 23
1.5.2. Phẫu thuật điều trị ung thư phổi 24
1.5.3. Kết hợp đa mô thức trong điều trị ung thư phổi 28
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 39
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU 39
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 40
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu và cỡ mẫu: 40

2.2.2. Quy trình nghiên cứu 40
2.2.3. Các chỉ số nghiên cứu 47
2.2.4. Xử lý số liệu 49
2.2.5. Đạo đức nghiên cứu 52
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 53
3.1. ĐẶC ĐIỂM NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU 53
3.1.1. Tuổi và giới 53
3.1.2. Tiền sử có liên quan đến ung thư phổi 54
3.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ 56
3.2.1. Đặc điểm lâm sàng ung thư phổi không tế bào nhỏ 56
3.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng ung thư phổi không tế bào nhỏ 58
3.2.3. Hình ảnh tổn thương qua nội soi phế quản 61
3.2.4. Đặc điểm mô bệnh học 62
3.2.5. Giai đoạn bệnh 66
3.3.2. Phương pháp hóa xạ trị 68
3.4. KẾT QUẢ SỐNG THÊM 70
3.4.1. Kết quả điều trị 70
3.4.2. Thời gian sống thêm toàn bộ và sống không bệnh 71
Chương 4: BÀN LUẬN 95
4.1. ĐẶC ĐIỂM NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU 95
4.1.1. Đặc điểm tuổi và giới 95
4.1.2. Tiền sử hút thuốc lá 96
4.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ 98
4.2.1. Đặc điểm lâm sàng 98
4.2.2. Đặc điểm các chỉ dấu khối u 99

4.2.3. Vị trí tổn thương 100
4.2.4. Kích thước khối u 102
4.2.5. Hình ảnh tổn thương khi nội soi phế quản 102
4.2.6. Đặc điểm mô bệnh học 104
4.3. PHƯƠNG PHÁP PHẪU THUẬT 106
4.3.1. Phẫu thuật cắt thùy phổi và cắt phổi 107
4.3.2. Phương pháp nạo vét hạch 108
4.3.3. Chỉ số thể trạng của bệnh nhân sau hóa xạ trị 109
4.3.4. Tác dụng phụ của phác đồ PE 110
4.4. TÁI PHÁT VÀ THỜI GIAN SỐNG THÊM 111
4.4.1. Tỷ lệ tái phát 111
4.4.2. Thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh 112
4.5. CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN THỜI GIAN SỐNG THÊM 113
4.5.1. Thời gian sống thêm theo giai đoạn bệnh 114
4.5.2. Thời gian sống thêm theo mô bệnh học 117
4.5.3. Thời gian sống thêm theo các chặng hạch di căn 118
4.5.4. Thời gian sống thêm theo kích thước khối u 120
4.5.5. Thời gian sống thêm theo tuổi 121
4.5.6. Thời gian sống thêm theo chỉ số Karnofski 123
KẾT LUẬN 125
KIẾN NGHỊ 126
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN
TÀI LIỆU THAM KHẢO
PHỤ LỤC

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1. Phân loại bệnh nhân theo tuổi. 53
Bảng 3.2. Loại thuốc và thời gian hút thuốc 54
Bảng 3.3. Số lượng thuốc lá hút. 55
Bảng 3.4. Tiền sử khác có liên quan đến ung thư phổi 55
Bảng 3.5. Các triệu chứng lâm sàng thường gặp 56
Bảng 3.6. Thời gian xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi nhập viện. 57
Bảng 3.7. Tình trạng bệnh nhân theo chỉ số Karnofski. 57
Bảng 3.8. Các xét nghiệm chỉ điểm u 58
Bảng 3.9. Kết quả chụp X-Quang phổi 59
Bảng 3.10. Vị trí u trên CLVT 59
Bảng 3.11. Hình ảnh tổn thương chụp CLVT. 60
Bảng 3.12. Kích thước u trên CLVT. 60
Bảng 3.13. Hình ảnh tổn thương qua nội soi phế quản. 61
Bảng 3.14. Vị trí tổn thương ghi nhận qua nội soi phế quản. 61
Bảng 3.15. Kết quả mô bệnh học 62
Bảng 3.16. Đối chiếu mô bệnh học và vị trí tổn thương. 65
Bảng 3.17. Phân giai đoạn bệnh của bệnh nhân UTPKTBN. 66
Bảng 3.18. Phẫu thuật cắt phổi ở bệnh nhân UTPKTBN. 66
Bảng 3.19. Nạo vét hạch theo bản đồ. 67
Bảng 3.20. Di căn hạch 68
Bảng 3.21. Hóa xạ trị ở bệnh nhân UTPKTBN. 68
Bảng 3.22. Chỉ số toàn trạng trước và sau điều trị. 69
Bảng 3.23. Một số tác dụng phụ của phác đồ PE. 69
Bảng 3.24. Tỷ lệ tái phát, di căn ở các bệnh nhân. 70
Bảng 3.25. Kết quả điều trị hiện tại 71
Bảng 3.26. Thời gian sống thêm toàn bộ. 71
Bảng 3.27. Thời gian sống thêm không bệnh. 73

Bảng 3.28. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh. 74
Bảng 3.29. Thời gian sống không bệnh theo giai đoạn bệnh. 75
Bảng 3.30. Thời gian sống thêm toàn bộ theo mô bệnh học. 77
Bảng 3.31. Thời gian sống thêm không bệnh theo mô bệnh học. 79
Bảng 3.32. Thời gian sống thêm toàn bộ theo các chặng hạch di căn. 81
Bảng 3.33. Thời gian sống thêm không bệnh theo các chặng hạch. 83
Bảng 3.34. Thời gian sống thêm toàn bộ theo kích thước khối u. 84
Bảng 3.35. Thời gian sống thêm không bệnh theo kích thước khối u. 86
Bảng 3.36. Thời gian sống thêm toàn bộ theo tuổi. 87
Bảng 3.37. Thời gian sống thêm không bệnh theo tuổi. 89
Bảng 3.38. Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số Karnofski. 90
Bảng 3.39. Thời gian sống thêm không bệnh theo chỉ số Karnofski. 92
Bảng 3.40. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ. 93
Bảng 3.41. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không bệnh. 94
Bảng 4.1. Lứa tuổi mắc ung thư phổi trong một số nghiên cứu. 95
Bảng 4.2. Tỷ lệ nam/nữ mắc ung thư phổi ở một số nghiên cứu. 96
Bảng 4.3. Tỷ lệ hút thuốc lá ở BN ung thư phổi trong một số nghiên cứu. 97
Bảng 4.4. Tần suất triệu chứng ung thư phổi trong một số nghiên cứu. 98
Bảng 4.5. Vị trí khối u trong một số nghiên cứu. 101
Bảng 4.6. Phân loại mô học ung thư phổi ở một số nghiên cứu. 105
Bảng 4.7. Phương pháp phẫu thuật UTP trong một số nghiên cứu. 107
Bảng 4.8. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ của BN UTP KTBN giai đoạn I- IIIA sau phẫu thuật trong một số nghiên cứu. 113
Bảng 4.9. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm theo mô bệnh học trong một số nghiên cứu. 118
Bảng 4.10. Liên quan chỉ số toàn trạng với tỷ lệ và thời gian sống thêm... 124

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Phân loại bệnh nhân theo giới 54
Biểu đồ 3.2. Đặc điểm mô bệnh học. 62
Biểu đồ 3.3. Thời gian sống thêm toàn bộ. 72
Biểu đồ 3.4. Thời gian sống không bệnh. 73
Biểu đồ 3.5. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh. 75
Biểu đồ 3.6. Thời gian sống thêm không bệnh theo giai đoạn bệnh. 76
Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm toàn bộ theo mô bệnh học. 78
Biểu đồ 3.8. Thời gian sống thêm không bệnh theo mô bệnh học. 80
Biểu đồ 3.9. Thời gian sống thêm toàn bộ theo các chặng hạch..... 82
Biểu đồ 3.10. Thời gian sống thêm không bệnh theo các chặng hạch..... 84
Biểu đồ 3.11. Thời gian sống thêm toàn bộ theo kích thước khối u..... 85
Biểu đồ 3.12. Thời gian sống thêm không bệnh theo kích thước khối u..... 86
Biểu đồ 3.13. Thời gian sống thêm toàn bộ theo tuổi. 88
Biểu đồ 3.14. Thời gian sống thêm không bệnh theo tuổi. 89
Biểu đồ 3.15. Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số Karnofski. 91
Biểu đồ 3.16. Thời gian sống thêm không bệnh theo chỉ số Karnofski..... 92

DANH MỤC HÌNH, ẢNH

Hình 1.1. Bản đồ hạch vùng rốn phổi và trung thất 5
Hình 1.2. Hình ảnh cắt lớp vi tính của ung thư phổi không tế bào nhỏ 16

Ảnh 2.1. Tư thế bệnh nhân phẫu thuật UTPKTBN. 43
Ảnh 3.1. Ung thư biểu mô tế bào lớn 63
Ảnh 3.2. Ung thư biểu mô tuyến 63
Ảnh 3.3. Ung thư biểu mô tế bào vảy 64
Ảnh 3.4. Ung thư biểu mô tuyến vảy 64

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là loại ung thư hàng đầu trên thế giới, đồng thời là nguyên nhân chính gây tử vong do các bệnh ung thư, đặc biệt ở nam giới. Dựa trên đặc điểm mô bệnh học, ung thư phổi được chia làm 2 nhóm chính: ung thư phổi không tế bào nhỏ và ung thư phổi tế bào nhỏ, trong đó ung thư phổi không tế bào nhỏ chiếm 80- 85% [1], [2], [3]. Fan H. và cs. (2015) [4] thấy giai đoạn 2011- 2013 ở Thượng Hải có 15.020 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, tần suất ung thư phổi điều chỉnh theo tuổi là 39,05/100.000 người (nam giới: 41,43/100.000 người; nữ giới: 37,13/100.000 người).

Biểu hiện lâm sàng ung thư phổi rất phong phú, nhưng giai đoạn đầu ung thư phổi thường diễn biến âm thầm, biểu hiện kín đáo. Khi có biểu hiện lâm sàng thì đa số bệnh đã ở giai đoạn tiến triển, nên phần lớn bệnh nhân đến viện ở vào giai đoạn không thể phẫu thuật được ảnh hưởng không ít tới tiên lượng bệnh và kết quả điều trị [5], [6], [7], [8]. Theo Zappa C. và cs. (2016) [9], hơn một nửa bệnh nhân ung thư phổi tử vong trong năm đầu sau khi được chẩn đoán và tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm là <18%. Moumtzi D. và cs. (2016) [10] thấy khoảng 60% bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ được chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển.

Các phương pháp chính để điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ bao gồm phẫu thuật, hóa chất và xạ trị. Trong đó, phẫu thuật là phương pháp điều trị hiệu quả nhất đối với giai đoạn bệnh còn khu trú ở lồng ngực (II, IIIA), hóa chất có vai trò điều trị bổ trợ, còn khi bệnh tiến triển tại vùng hay đã lan tràn không còn khả năng phẫu thuật thì hóa chất và xạ trị lại là lựa chọn hàng đầu nhằm làm giảm giai đoạn, xoa dịu triệu chứng và kéo dài thời gian sống thêm cho người bệnh.

Hiện nay, phương pháp điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ là đa mô thức: kết hợp phẫu thuật, tia xạ và hóa chất. Ở những bệnh nhân không có chống chỉ định phẫu thuật (toàn trạng, bệnh tim mạch, suy gan, thận…), giai đoạn II, IIIA thì phẫu thuật là phương pháp chủ yếu. Tia xạ, hóa chất có thể điều trị bổ trợ trước hoặc sau phẫu thuật [5], [6], [11], [12] [13], [14], [15].

Kết hợp hóa xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật triệt căn ung thư phổi đã được áp dụng ở bệnh viện K cũng như các trung tâm ung thư trên thế giới, tuy nhiên chưa có nhiều nghiên cứu tổng kết về hiệu quả điều trị của phương thức này, vì vậy, chúng tôi nghiên cứu đề tài này nhằm mục đích:

1. ***Mô tả đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của ung thư phổi không tế bào nhỏ.***
2. ***Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn II và IIIA bằng phẫu thuật triệt căn có hóa xạ trị bổ trợ.***

Chương 1
TỔNG QUAN

1.1. GIẢI PHẪU VÀ CÁC NHÓM HẠCH BẠCH HUYẾT CỦA PHỔI

Phổi được tạo nên bởi các thùy phổi, mỗi thùy lại gồm các phân thùy, hạ phân thùy và có tên gọi qui ước theo phân chia của cây phế quản.

1.1.1. Sơ lược giải phẫu phổi

**** Phổi phải:***

Phổi phải nặng khoảng 500g (chiếm 55% dung tích sống). Phổi phải có 2 rãnh liên thùy là rãnh liên thùy lớn và rãnh liên thùy nhỏ chia phổi thành 3 thùy là thùy trên - thùy giữa - thùy dưới với 10 phân thùy.

- Thùy trên được chia làm 3 phân thùy là S1- S2- S3
- Thùy giữa được chia làm 2 phân thùy là S4- S5
- Thùy dưới được chia làm 5 phân thùy là S6- S7- S8- S9- S10

**** Phổi trái:***

Phổi trái khoảng 450g (chiếm 45% dung tích sống). Phổi trái chỉ có 1 rãnh liên thùy lớn chạy chéo chia phổi thành 2 thùy là thùy trên và thùy dưới.

- Thùy trên được chia làm 5 phân thùy: là S1- S2- S3-S4- S5 thùy lưỡi (thùy Linguler).
- Thùy dưới chia làm 4 phân thùy S6- S8- S9- S10.

1.1.2. Các nhóm hạch bạch huyết của phổi

Hệ bạch huyết của phổi phong phú hơn hệ thống bạch huyết của các cơ quan chuyển hóa tích cực khác như gan và thận, bao gồm tất cả các nhóm hạch rốn phổi và hạch trung thất từ nền cổ đến mặt trên cơ hoành. AJCC và UICC (2009) đã thống nhất một bản đồ hạch mới đã được chỉnh sửa dựa trên bản đồ hạch của Mountain Clifton F. (1997), gồm 14 nhóm hạch vùng được qui ước từ số 1 đến số 14. Trong đó, các nhóm từ 1- 9 là các nhóm hạch nằm

trong trung thất được xếp N2, từ nhóm 10- 14 là các nhóm hạch nằm ở phổi được xếp N1, từ đó chia ra các giai đoạn bệnh và là căn cứ để xác định nạo vét hạch trong phẫu thuật (hình 1.1) [16].

1.1.2.1. Các nhóm hạch trung thất

**** Nhóm hạch trung thất trên:*** được xác định N2 nằm trong khoang màng phổi trung thất bao gồm các nhóm hạch sau:

- Nhóm hạch số 1: hạch trung thất trên cùng, nằm cao nhất (áp dụng cả bên phải và bên trái) là những hạch nằm phía trên một đường nằm ngang ở bờ trên của thân tĩnh mạch vô danh, nơi mà nó đi lên sang bên trái vòng ra phía trước khí quản ở đường giữa của khí quản, phía trên nhóm hạch này có đường bạch huyết liên thông với nhóm hạch thượng đòn [16].

- Nhóm hạch số 2: hạch cạnh khí quản trên, nằm dọc hai bên khí quản có 2R và 2L [16].

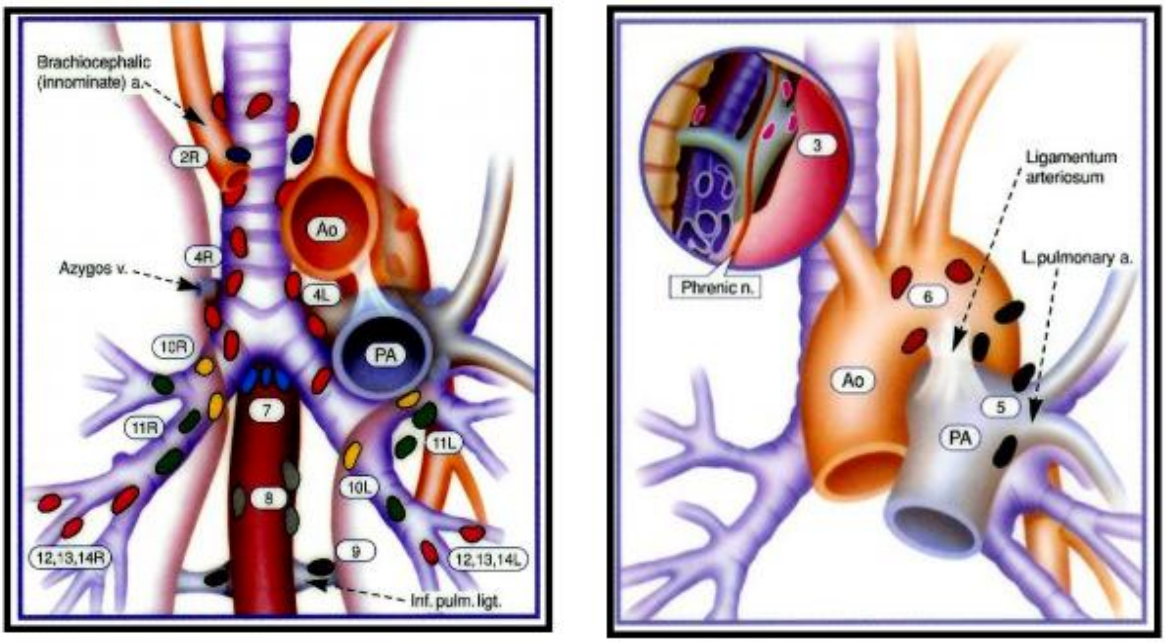
+ Nhóm 2R: Gồm những hạch nằm bên phải của đường giữa khí quản ở giao điểm của bờ dưới thân động mạch cánh tay đầu phải với khí quản, phía trên là giới hạn đường dưới của nhóm 1.

+ Nhóm 2L: Gồm những hạch nằm bên trái của đường giữa khí quản, giới hạn trên một đường nằm ngang vẽ tiếp tuyến bờ trên quai động mạch chủ, phía dưới đường biên của các hạch nhóm 1.

- Nhóm hạch số 3: nằm ở phía trước và sau khí quản, hạch nằm ở đường giữa được xem là cùng bên, có nhóm 3A và 3P [16].

+ Nhóm 3A: Những hạch nằm ở mặt trước của khí quản, dọc theo mặt sau và trước tĩnh mạch chủ trên (TMC) trên.

+ Nhóm 3P: nằm sau khí quản phía trước của đoạn thực quản trên.



Hình 1.1. Bản đồ hạch vùng rốn phổi và trung thất

(Nguồn: Mountain Clifton F., 1997 [16])

Hạch N2 (N2 Nodes)

Nhóm hạch TT trên (Superior Mediastinal Nodes): 1-Nhóm hạch TT trên cùng (Highest Mediastinal); 2-Nhóm hạch cạnh khí quản trên (Upper Paratracheal); 3-Nhóm hạch trước TMC và sau KQ (Pre-vascular and Retrotracheal); 4-Nhóm hạch cạnh KQ dưới (Lower Paratracheal including Azygos Nodws); N2 = single digit, ipsilateral; N3 = single digit, contralateral or supraciavicular

Nhóm hạch cửa sổ ĐM chủ (Aortic Nodes): 5- Nhóm hạch dưới ĐMC (Subaortic A-P window); 6- Nhóm hạch cạnh ĐMC (Para-aortic - ascending aorta or phrennic)

Nhóm hạch TT dưới (Inferior Mediastinal Nodes): 7-Nhóm hạch dưới Carina (Subcarinal) 8-Nhóm hạch cạnh TQ (Paraesophageal - below carina); 9-Nhóm hạch dây chằng phổi (Pulmonary Ligament).

Hạch N1 (N1 Nodes): 10-Nhóm hạch rốn phổi (Hilar); 11-Nhóm hạch liên thùy phổi (Interlobar); 12-Nhóm hạch thùy phổi (Lobar); 13-Nhóm hạch phân thùy phổi (Segmental); 14-Nhóm hạch hạ phân thùy phổi (Subsegmental)

- Nhóm hạch số 4: Hạch cạnh khí quản dưới nằm hai bên của khí quản có 4R và 4L [16].

+ Nhóm 4R: Gồm các hạch nằm bên phải của đường giữa khí quản, giới hạn từ bờ trên quai tĩnh mạch Azygos đến cạnh khí quản ở bờ trên phế quản (PQ) gốc và PQ thùy trên phổi phải trong khoang màng phổi trung thất.

+ Nhóm 4L: Những hạch nằm bên trái đường giữa khí quản giới hạn bởi đường nằm ngang qua đỉnh quai động mạch chủ (ĐMC) và bờ trên của PQ thùy trên trái, ở giữa eo ĐMC nằm trong khoang màng phổi trung thất. Các nhóm 2, 3, 4 có đường bạch huyết thông với các nhóm hạch tương ứng bằng mạng lưới bạch mạch quanh khí quản.

**** Nhóm hạch trung thất cửa sổ chủ phổi (Window A-P):*** được xác định N2 nằm trong khoang màng phổi trung thất.

- Nhóm hạch số 5: Cửa sổ A-P gồm những hạch dưới và cạnh ĐMC nằm cùng bên với dây chằng động mạch phổi đến eo ĐMC, hoặc từ động mạch phổi trái đến đầu gần của nhánh đầu tiên của nó nằm trong khoang màng phổi trung thất [16].

- Nhóm hạch số 6: Những hạch nằm cạnh và phía trước ĐMC lên, chỗ tách ra của ĐM cánh tay đầu, ở dưới đường tiếp tuyến với bờ trên quai ĐMC.

**** Nhóm hạch trung thất dưới:*** được xác định N2 gồm các nhóm:

- Nhóm hạch số 7 (dưới Carina): Nằm dưới ngã ba khí phế quản đè lên màng tim ở mặt sau tâm nhĩ trái, nhưng không liên quan với PQ thùy dưới.

- Nhóm hạch số 8: Gồm những hạch cạnh thực quản được giới hạn từ thành sau bên của thực quản đến cột sống kể cả bên phải và bên trái, nhưng không tính hạch dưới Carina, có 8R và 8L [16].

- Nhóm hạch số 9: Nằm trong dây chằng tam giác của phổi, những hạch ở thành sau và đoạn thấp của TM phổi dưới, áp dụng cho cả phổi phải và phổi trái, có 9R và 9L. Các nhóm 8 - 9 có đường bạch mạch đổ vào nhóm 7 [16].

1.1.2.2. Các nhóm hạch tại phổi

Được xác định N1 nằm ở vùng rốn phổi và trong phổi, các hạch nằm ngoài màng phổi trung thất và nằm trong lá tạng của màng phổi (hình 1.1).

- Nhóm hạch số 10: Thuộc vùng rốn phổi có 10R và 10L

+ Nhóm 10R: Gồm những hạch nằm ở giới hạn từ bờ trên của chỗ phân chia PQ gốc với PQ thùy trên phải, thuộc mặt trước PQ thùy trên phía ngoài màng phổi trung thất đến PQ trung gian [16].

+ Nhóm 10L: Những hạch nằm xung quanh khu vực từ chỗ phân chia của PQ gốc trái với PQ thùy trên đến bờ dưới của PQ thùy trên phía ngoài dây chằng ĐM phổi.

- Nhóm hạch số 11: Là nhóm hạch liên thùy phổi, nằm giữa PQ thùy trên và PQ thùy giữa - dưới ở trên PQ Nelson cả bên phải và bên trái, nằm ở giữa các rãnh liên thùy thuộc vùng rốn phổi, có 11R và 11L [16].

- Nhóm hạch số 12: Những hạch thuộc phạm vi thùy phổi, nằm ở phần xa của PQ thùy, có 12R và 12L.

- Nhóm hạch số 13: Những hạch nằm ở PQ phân thùy, xếp vào nhóm hạch ngoại vi xa của phổi, việc nạo vét triệt để cùng thùy phổi tổn thương dễ dàng thuận lợi đạt 100% và có tiên lượng tốt [16].

- Nhóm hạch số 14: Nằm ở PQ hạ phân thùy trở ra xa, xếp vào nhóm ngoại vi, khi thực hiện phẫu thuật cắt thùy phổi sẽ lấy theo cả nhóm 13 và 14.

1.2. DỊCH TỄ HỌC VÀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ LIÊN QUAN ĐẾN UNG THƯ PHỔI

1.2.1. Dịch tễ học ung thư phổi trên thế giới và Việt Nam

Hàng năm trên thế giới có khoảng 11 triệu trường hợp mới mắc ung thư. Ở các nước phát triển, ung thư là nguyên nhân gây tử vong thứ hai sau bệnh tim mạch. Ở các nước đang phát triển, ung thư đứng hàng thứ ba sau bệnh nhiễm trùng/ký sinh trùng và tim mạch. Các ung thư hàng đầu trên thế

giới ở nam giới là ung thư phổi (UTP), dạ dày, đại - trực tràng, tiền liệt tuyến, gan; ở nữ giới là vú, đại - trực tràng, cổ tử cung, dạ dày và phổi.

Ở nam giới, tỷ lệ mắc UTP chuẩn theo tuổi cao nhất (>70/100.000 người) ở người da đen Mỹ và một số nước ở khu vực Trung Âu và Đông Âu [17]. Tần suất mắc giảm xuống ở người Mỹ da trắng và ở Vương quốc Anh và Bắc Âu. Tần suất mới mắc thấp nhất là ở châu Phi và khu vực Nam Á. Ở phụ nữ, tần suất mắc cao là ở Mỹ, Canada, Đan Mạch và Anh, và thấp ở các nước như Nhật Bản và Tây Ban Nha, là những nước mà tỷ lệ phụ nữ hút thuốc lá mới tăng trong những năm gần đây. Tỷ lệ mắc thấp nhất (<3 trường hợp/100.000 người) được ghi nhận ở châu Phi và Ấn Độ.

Theo Boyle P. và cs. (2008) [18], tỷ lệ tử vong do UTP ở châu Âu giai đoạn 1993- 1997 đối với nam là 50.3/100.000 người (28% tổng số các loại ung thư); đối với nữ giới là 10.3/100.000 người (10% tổng số các loại ung thư). Strand T. E. và cs. (2006) [19] thấy số BN UTP ở Nauy trong giai đoạn 1993- 2002 là 19.582 người. Theo Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ (2013) [20] số mắc mới do UTP năm 2013 là 118.080 trường hợp với nam và 110.110 trường hợp với nữ (14% ở cả hai giới), đứng thứ hai trong số 10 loại ung thư hàng đầu ở Mỹ. Tại các nước châu Á, UTP cũng là một trong những ung thư phổ biến.

Lee J. G. và cs. (2012) [3] nghiên cứu 2.076 bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn 1990- 2009 thấy tỷ lệ BN nữ, ung thư biểu mô tuyến (UTBMT), ung thư giai đoạn I và tỷ lệ cắt thùy phổi tăng lên; còn tỷ lệ nam giới, ung thư biểu mô vảy (UTBMV), giai đoạn IIIA và tỷ lệ BN cắt phổi giảm. Tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm tăng từ 31,9% (1990-1994) lên 43,6% (1995-1999), 51,3% (giai đoạn 2000-2004) và 69,7% (giai đoạn 2005- 2009) ($p<0,001$).

Tại Việt Nam, theo Ghi nhận Ung thư cho thấy ở nam giới, nơi có tỷ lệ mắc UTP cao nhất là Hà Nội và đứng thứ hai là TP Hồ Chí Minh. Tỷ lệ mắc UTP ở nữ giới Hà Nội thấp hơn TP Hồ Chí Minh [21] (bảng 1.1).

Bảng 1.1. Tỷ lệ mắc UTP chuẩn theo tuổi ở Việt Nam.

Tỉnh/ thành phố		Tỷ lệ mắc UTP chuẩn theo tuổi (/100.000 người)	
		Nam	Nữ
Hà Nội	1991- 1995	30,2	6,2
	1996- 1999	32,4	6,9
	2001- 2004	39,8	10,5
	2001- 2005 [22]	38,5	10,5
Thành phố Hồ Chí Minh	1993- 1997	26,9	7,5
	1995- 1998	26,9	7,5
	2003	29,5	12,4
Hải Phòng (2010) [23]		52,0	16,1

1.2.2. Các yếu tố nguy cơ liên quan đến ung thư phổi

- Thuốc lá: 90% trường hợp BN UTP hút thuốc lá. Ở những người hút thuốc lá, nguy cơ UTBMV và UTP tế bào nhỏ (UTPTBN) tăng 5- 20 lần, còn nguy cơ UTBMT và ung thư biểu mô tế bào lớn (UTBMTBL) tăng 2- 5 lần so với những người không hút thuốc [24], [25], [26]. Hoàng Thị Hương (2013) [27] nghiên cứu 91 BN UTP ≥60 tuổi thấy 90,2% nam có hút thuốc lá, 3,3% nữ hút thuốc. 27,53% BN trong gia đình có người thân mắc bệnh ung thư.

- Tuổi: Ở cả hai giới, tỷ lệ mắc UTP bắt đầu tăng dần ở lứa tuổi sau 40. Phần lớn UTP được chẩn đoán ở tuổi 35 - 75, đỉnh cao ở lứa tuổi 55 – 65 tuổi. Moumtzi D. và cs. (2016) [10] nghiên cứu 1.156 BN UTPKTBN giai đoạn IIIB hoặc IV thấy tuổi trung bình là 62 tuổi. Liu M. và cs. (2015) [28] nghiên

cứu 4623 BN UTPKTBN <40 tuổi giai đoạn 1988- 2012 thấy tỷ lệ BN ở nhóm 18- 30 tuổi ổn định, nhưng tỷ lệ BN ở nhóm 31- 40 tuổi đã giảm từ 1,2% xuống còn 0,5%. Hoàng Thị Hương (2013) [27] nghiên cứu 91 BN UTP thấy 51,6% ở độ tuổi: 60- 69 tuổi. Bùi Công Toàn và cs. (2012) [29] nghiên cứu 50 BN nữ UTPKTBN giai đoạn III thấy trung bình là 54 tuổi (88% tuổi >40); 56% BN đã mãn kinh.

- Giới: từ trước tới nay, tỷ lệ UTP ở nam giới vẫn cao hơn nhiều so với nữ, tỷ lệ nam/nữ khoảng 6: 1. Tuy nhiên, tỷ lệ mắc UTP ở nam ngày càng có xu hướng giảm xuống, còn tỷ lệ mắc ở nữ giới lại có xu hướng gia tăng. Điều này là do sự gia tăng tỷ lệ nữ giới hút thuốc lá. Tại Việt Nam, trước năm 1994 tỷ lệ mắc nam/nữ khoảng 8:1, hiện nay tỷ lệ này chỉ còn 4: 1 [21]. Nghiên cứu của Moumtzi D. và cs. (2016) [10]: 11,9% nữ và 88,1% là nam; Hoàng Thị Hương (2013) [27]: tỷ lệ nam/nữ=2/1.

- Các chất gây UTP không liên quan tới thuốc lá được đề cập đến là arsen, amiăng, Chloromethyl methyl ether và Bis chloromethyl ether, crom, nickel...

- Bệnh mạn tính ở phổi: các nốt vôi hóa, các sẹo cũ, tổn thương lao, các viêm phế quản mạn có dị sản dạng biểu bì.

- Gen: các gen bị biến đổi là gen p53 và nhiều gen khác như KRAS, EGFR, Her2/NEU... [30].

+ Gen p53: tỷ lệ biểu lộ của gen p53 trong UTPKTBN dao động từ 45,2%- 55,6% [31], [32]. Lee Y. C. (1999) thấy p53(+) cao có ý nghĩa ở những BN có hạch di căn và giai đoạn muộn [31]. Misudomi T. (2000): tỷ lệ biểu lộ p53 ở nhóm UTBMT thấp hơn UTBMV (34% so với 52%) [32]. Trịnh Tuấn Dũng và cs. (2011) [33] thấy tỷ lệ biểu lộ của p53 là 41,94%. Tỷ lệ biểu lộ của p53 cao nhất ở týp UTBMTBL, tiếp đến là UTBMV, thấp nhất ở týp UTBMT, nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

+ Gen EGFR: thường gặp nhất là đột biến mất đoạn (deletion) xảy ra trên exon 19, kế đến là đột biến điểm L858R tại exon 21. Nhờ những hiểu biết về EGFR, người ta đã sản xuất ra những thuốc mới có tác dụng điều trị đích phân tử (target therapy), trong đó 2 thuốc ức chế thụ thể phát triển biểu bì (EGFR inhibitors) là erlotinib (Tarceva) và gefitinib (Iressa) đang dẫn đầu về tỷ lệ đáp ứng lâm sàng ở khoảng 10- 30% UTPKTBN thất bại sau hóa trị (HT) dòng thứ nhất [30], [33], [34], [35].

Trịnh Tuấn Dũng và cs. (2011) [33] thấy tỷ lệ biểu lộ EGFR là 69,35% và tăng dần theo giai đoạn bệnh (giai đoạn I: 0%; II: 66,67%; IIIA: 71,43%, IIIB: 70% và IV: 76,47%). Hoàng Anh Vũ và cs. (2011) [35] khảo sát đột biến gen ở 71 BN UTPKTBN thấy 42% BN có đột biến của EGFR. Có 12 trường hợp cùng lúc đột biến của cả gen EGFR và KRAS. Nguyễn Minh Hà (2014) [36] nghiên cứu 181 BN UTPKTBN giai đoạn IIIB/IV thấy 106/181 BN đột biến gen EGFR (58,6%). Ngô Thị Tuyết Hạnh (2016) [34] xác định tỷ lệ đột biến gen EGFR trong UTPKTBN bằng phương pháp giải trình tự gen thấy tỷ lệ đột biến gen EGFR 50%; gặp ở nữ, không hút thuốc lá. Có 9 kiểu đột biến với tần suất 43 lần. Trong đó tỷ lệ đột biến trên exon 19 và 21 gặp nhiều chiếm 45,3%. Biểu hiện của Protein EGFR: L858R: 24,4%; delE746_A750: 27,9%

+ Gen KRAS: điều trị bằng thuốc ức chế đặc hiệu EGFR chỉ có hiệu quả trong những trường hợp không kèm đột biến tại KRAS [33], [37]. Hoàng Anh Vũ và cs. (2011) [35] khảo sát đột biến gen ở 71 BN UTPKTBN thấy 46,5% trường hợp có đột biến KRAS, 24 trường hợp đột biến codon 12 hoặc 13 và 9 trường hợp đột biến các codon 9, 10, 14, 15, 18, 22 và 33. Nguyễn Minh Hà (2014) [36] thấy 28/181 BN UTPKTBN giai đoạn IIIB/IV mang đột biến gen KRAS (15,5%). Tỷ lệ đột biến tại codon 12 là 82,2% và tại codon 13 là 17,8%. 4/181 BN cùng mang đột biến gen EGFR và KRAS (2,2%).

1.3. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG UNG THƯ PHỔI

1.3.1. Giai đoạn tiền lâm sàng

Giai đoạn tiền lâm sàng thường kéo dài chiếm 2/3 thời gian phát triển của bệnh. UTPKTBN có thời gian nhân đôi ngắn nhất (40- 50 ngày), ung thư biểu bì (70- 80 ngày), UTBMV và UTBMTBL (khoảng 90 ngày) và UTBMT (khoảng 100 ngày). Giai đoạn này chưa có biểu hiện lâm sàng. Khoảng 5-15% BN được phát hiện trong giai đoạn này là do tình cờ đi khám sức khỏe định kỳ hoặc là đi khám vì một bệnh khác [38].

1.3.2. Giai đoạn lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng của UTP được thành 3 nhóm chính [8], [39], [40].

1.3.2.1. Nhóm các triệu chứng hô hấp

Các triệu chứng về hô hấp (triệu chứng tại chỗ) gây ra do sự phát triển, xâm lấn của các u nguyên phát trong lồng ngực. Trong các triệu chứng hô hấp, ho và khạc đờm là triệu chứng thường gặp và rất quan trọng trong UTP nhưng khó phân biệt được ho do ung thư, do hút thuốc hay bệnh lý cấp và mạn tính của phổi như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Ho khạc đờm có khái huyết có lẽ là dấu hiệu rõ rệt nhất của UTP nhất là ở nam giới trên 50 tuổi có tiền sử hút thuốc [41], [42], [43], [44], [45].

- Ho là triệu chứng thường gặp nhất, có thể ho khan hay ho khạc nhiều đờm, ho kéo dài; do khối u phát triển gây tổn thương loét và hoại tử trong lòng phế quản, mỗi khi ho làm vỡ mạch máu nhỏ gây chảy máu. Tỷ lệ triệu chứng ho trong nghiên cứu của Thành Ngọc Tiến (2015) [39]: ho khan (32,8%), ho đờm (28,1%), ho máu (12,5%); của Hoàng Thị Hương (2013) [27]: ho khan (23,1%), ho có mủ (22,0%); của Tạ Bá Thắng và cs. (2012) [44]: khạc đờm, đau ngực, khó thở đều chiếm tỷ lệ cao (82,1% - 93,8%) và của Nguyễn Việt Hà và cs. (2013) [45]: ho kéo dài chiếm 82,2%.

- Đau ngực: thường ở vị trí tương ứng với khối u, cảm giác căng tức nặng, có khi đau giống như đau thần kinh liên sườn, đau ngực do khối u xâm lấn vào thành ngực màng phổi, xương sườn; 25- 50% số BN UTP có đau ngực ở nửa lồng ngực có khối u khu trú. Triệu chứng đau ngực trong các nghiên cứu chiếm tỷ lệ cao: Thị Minh Phương (2010) [26]: 82,5%; Nguyễn Việt Hà và cs. (2013) [45]: 77,7%; Thành Ngọc Tiến (2015) [39]: 56,3% và Hoàng Thị Hương (2013) [27]: 46,2%.

- Khó thở: là triệu chứng thường gặp ở BN UTP (37%). Nguyên nhân do u trong lòng khí phế quản chèn ép, xâm lấn gây tắc nghẽn khí phế quản, hoặc do u quá to ở ngoài đè ép vào hoặc do tràn dịch màng phổi (TDMP) nhiều. Triệu chứng khó thở trong nghiên cứu của Thành Ngọc Tiến (2015) [39] là 25%; Hoàng Thị Hương (2013) [27] là 34,1%; Tạ Bá Thắng và cs. (2012) [44] gặp 42,0% BN TDMP.

- Hội chứng nhiễm trùng phế quản- phổi cấp: viêm phổi, áp xe phổi có thể xuất hiện sau chỗ hẹp phế quản do u chèn ép, lâm sàng thấy hội chứng đông đặc, XQ có hình ảnh viêm phổi, xét nghiệm thấy máu lắng, bạch cầu tăng. Thành Ngọc Tiến (2015) [39] nghiên cứu 64 BN UTP thấy sốt là 17,2%; còn Tạ Bá Thắng và cs. (2012) [44] thấy hội chứng phế quản gặp 22,3%.

1.3.2.2. Nhóm các triệu chứng hệ thống

- Triệu chứng toàn thân: mệt mỏi, sốt, chán ăn, gầy sút không rõ nguyên nhân. Ở giai đoạn muộn, triệu chứng toàn thân như sốt, sút cân trở nên rõ rệt hơn, khiến cho BN đi khám bệnh. Mức độ sút cân lớn, có liên quan đến kết quả điều trị kém hơn và tiên lượng xấu hơn [40], [46].

- Hội chứng cận u: thường gặp là hội chứng Cushing, hội chứng tăng tiết ADH không thỏa đáng, hội chứng tăng calci máu, hội chứng Pierre-Marie, hội chứng thần kinh cận u và vú to ở nam giới…[40], [47]. Tạ Bá Thắng và cs. (2012) [44] thấy hội chứng cận u gặp 58%.

1.3.2.3. Nhóm các triệu chứng ung thư lan rộng tại chỗ và di căn xa

- Triệu chứng ung thư lan rộng tại chỗ, bao gồm: TDMP, màng tim; hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên, chèn ép thần kinh (chèn ép thần kinh quặt ngược, hội chứng Pancoast- Tobias, hội chứng Claude- Bernard-Horner), chèn ép thực quản… [40], [47].

- Triệu chứng di căn: UTP có thể di căn tới các cơ quan khác, thường gặp nhất là di căn não, xương, gan, hạch [40], [48], [49], [50], [51].

Võ Văn Xuân (2009) [8] theo dõi 124 BN UTPTBN thấy di căn tại vùng thường tới hạch trung thất và thượng đòn. Di căn xa hay gặp tới não, phổi (7,3% và 4,8%). Chỉ số toàn trạng Karnofski (Karnofski performance status: KPS) >80% chiếm 66,1%, giai đoạn khu trú: 84,7%. Mô bệnh học (MBH): UTBMTBN chiếm 99,2%, thể kết hợp 0,8%.

Phạm Văn Thái (2015) [52] nghiên cứu 81 BN UTPKTBN di căn não thấy triệu chứng phổ biến nhất là tăng áp lực nội sọ (72,8%), ho khan (59,3%), đau ngực (53,1%). Có 9,9% BN không có triệu chứng hô hấp; 14,8% không có triệu chứng thần kinh.

Lou F. và cs. (2014) [51] theo dõi 1.640 BN UTPKTBN (181/346 BN UTPKTBN giai đoạn IIIA: 52% và 257/1.294 BN giai đoạn I-II: 20% tái phát) thấy triệu chứng lâm sàng tái phát ở BN giai đoạn IIIA (73 BN, 40%) nhiều hơn so với giai đoạn I- II (81 BN, 32%). Tỷ lệ tái phát xa ở các BN giai đoạn IIIA (153 BN, 85%) nhiều hơn so với giai đoạn I-II (190 BN, 74%), p= 0,01). Ở BN giai đoạn IIIA, nguy cơ tái phát cao nhất trong 2 năm đầu sau phẫu thuật (PT), nhưng đa số là 4 năm.

1.4. ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG UNG THƯ PHỔI

Chẩn đoán cận lâm sàng UTP bao gồm chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm marker sinh học, gen, chẩn đoán tế bào và MBH.

1.4.1. Các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh

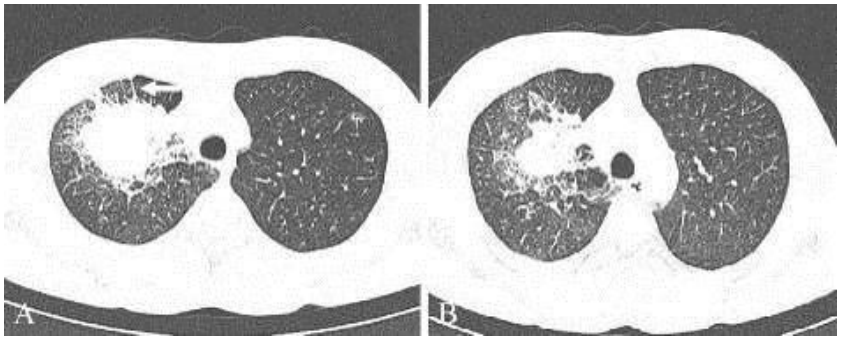
1.4.1.1. Xquang phổi thường quy

Hình ảnh XQ của UTP rất đa dạng, thường là khối mờ ở phổi, bờ không đều, có hình ảnh chân cua, có khi kèm theo hình ảnh hạch di căn, đông đặc phế nang, TDMP, xâm lấn phá hủy xương sườn. Tạ Bá Thắng và cs. (2012) [53] nghiên cứu 112 BN UTPKTBN thấy tổn thương trên Xquang ở phổi phải gặp 58,0%, phổi trái gặp 42,0%. Hình ảnh bóng mờ dạng tròn gặp phổ biến nhất (46,4%), tiếp đến là TDMP đơn thuần gặp 41,1%, tổn thương phối hợp gặp 8,1%.

1.4.1.2. Chụp cắt lớp vi tính

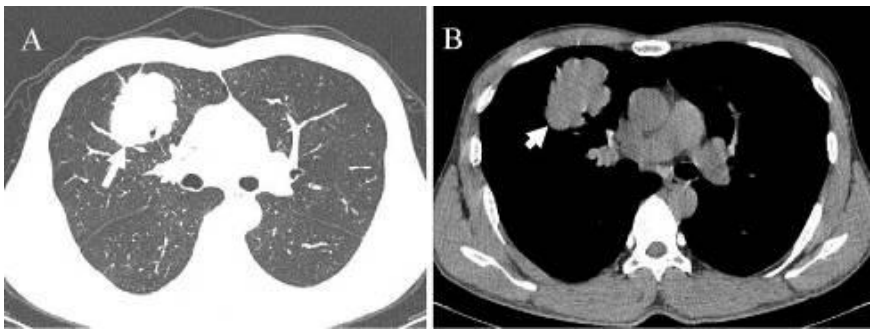
Chụp cắt lớp vi tính (CLVT) có thể xác định được vị trí, mật độ, cấu trúc, sự phát triển, xâm lấn, mức độ lan tràn của tế bào ung thư vào hạch trung thất, di căn xa và góp phần xếp loại giai đoạn bệnh. Nhờ CLVT, những khối u dưới 1cm, hạch rốn phổi, trung thất có thể được phát hiện với độ nhậy 80-90%, độ đặc hiệu 63- 94% [54]. Chụp CLVT cho biết vị trí, mật độ và tỷ trọng của khối u. Dựa trên tỷ trọng của tổn thương trước và sau thuốc cản quang có thể nhận định được tổn thương lành tính hay ác tính [37], [40], [41], [47], [55], [56], [57].

Với CLVT thì khối u di căn hạch trung thất được tìm thấy khoảng 8% cho những hạch <10mm, khoảng 30% cho những hạch từ 10- 20 mm và 60% cho những hạch >20 mm [40], [58], [59]. Theo Lê Sỹ Sâm và cs. (2004) [58], CLVT xác định đường kính khối u là chính xác, xác định có hạch rốn phổi và hạch trung thất <10 mm, có độ nhạy 16,1% - 16,7%, độ đặc hiệu 91,3%, xác định là không có hạch <10 mm chính xác cao. Xác định có hạch rốn phổi và hạch trung thất >20 mm có độ nhạy 54% - 63,6%, độ đặc hiệu 91,3% - 100%, độ chính xác 78% và khả năng tiên đoán dương 78% – 100%.



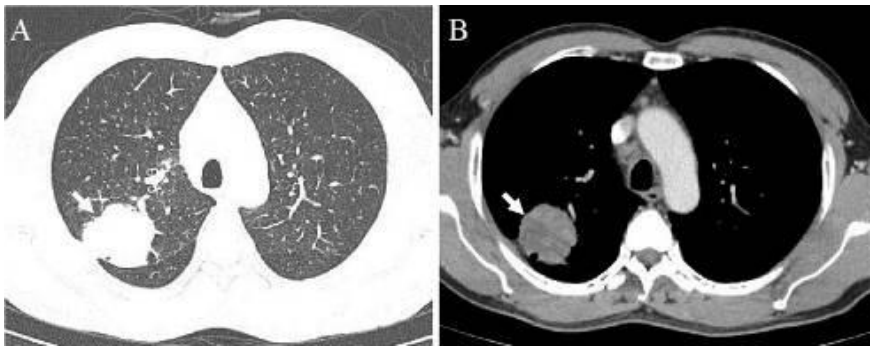
U thùy trên phổi phải có bờ hình tua gai

A: Hình đuôi màng phổi (mũi tên). B: Hình dày bạch mạch (vách liên tiểu thùy) xung quanh u



U phổi phải có bờ hình đa cung, đặc hoàn toàn.

A: Cửa sổ phổi. B: Cửa sổ trung thất



U phổi phải có đường bờ tròn nhẵn

A: Cửa sổ phổi. B: Cửa sổ trung thất

Hình 1.2. Hình ảnh cắt lớp vi tính của ung thư phổi không tế bào nhỏ

(Nguồn: Cung Văn Công, 2015 [56]).

Lou F. (2014) [51] sử dụng CLVT để giám sát 1.640 BN UTPKTBN, (181/346 BN UTPKTBN giai đoạn IIIA: 52% và 257/1.294 BN giai đoạn I-II: 20% có tái phát) thấy CLVT phát hiện tái phát không triệu chứng ở 157 BN giai đoạn I- II (61%) và 89 BN giai đoạn IIIA (49%) (p= 0,045).

1.4.1.3. Chụp phế quản cản quang

Trước khi chưa có chụp CLVT thì chụp phế quản có cản quang để phát hiện tổn thương có chèn ép phế quản hay không. Hình ảnh đặc trưng bao

gồm: phế quản bị cắt cụt, chít hẹp một phần, phế quản bị đẩy lệch khỏi vị trí bình thường, phế quản bị chít hẹp phối hợp giãn phế quản, tổn thương trung thất: do sự di căn hoặc xâm lấn trực tiếp của khối u vào trung thất.

1.4.1.4. Chụp cộng hưởng từ

Cộng hưởng từ (Magnetic Resonance Imaging- MRI) được chỉ định khi có di căn xa, tổn thương ở đỉnh phổi hay ống sống, thành ngực hay mạch máu lớn có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn chụp CLVT. MRI không tỏ ra vượt trội hơn CLVT trong việc đánh giá đường kính khối u trung tâm và thua kém chụp CLVT khi xác định những khối u ngoại vi. Tuy nhiên, 3 vùng mà MRI tỏ ra vượt trội chụp CLVT đó là:

- Đánh giá khối u vùng đỉnh phổi: xác định tình trạng xâm lấn thành ngực, xương sườn, các mạch máu lớn, đám rối cánh tay, ống tủy với độ nhạy 94% so với 63% trong chụp CLVT;

- Đánh giá xâm lấn thành ngực: vượt trội chụp CLVT trong việc xác định mô mỡ ngoài màng phổi với những thâm nhiễm khó thấy;

- Đánh giá xâm lấn màng ngoài tim biểu hiện là hình ảnh tín hiệu thấp trên cổng điện tim không cản quang của MRI.

1.4.1.5. Chụp cắt lớp bằng phát xạ Positron (PET) và FDG PET

Chụp cắt lớp phát xạ positron (Positron Emission Tomograpgy – PET) ghi lại hình ảnh định tính và định lượng quá trình sinh - bệnh lý và chuyển hóa của các bệnh lý thông qua dược chất phóng xạ được đánh dấu. PET rất có giá trị trong đánh giá di căn hạch. PET có độ nhạy 95% trong chẩn đoán UTPKTBN với những khối u có đường kính trên 3cm, với những tổn thương có đường kính <1cm, PET có độ nhạy thấp hơn. PET hạn chế trong trường hợp BN có đái tháo đường và khi nghi ngờ có di căn não.

FDG PET rất có giá trị trong chẩn đoán khối đơn độc ở phổi và đánh giá giai đoạn, xác định lại giai đoạn sau điều trị với UTPKTBN. Đối với các

khối đơn độc ở phổi. FDG PET có độ nhạy và độ đặc hiệu chẩn đoán là 96% và 77%; giá trị dự báo dương tính 91% và dự báo âm tính 90%. Nguyên nhân dương tính giả bao gồm các bệnh viêm mạn tính, lao phổi, bệnh sarcoidose... Các trường hợp âm tính giả là do kích thước tổn thương quá nhỏ, UTBMT, dạng carcinoid do mật độ bắt giữ FDG thấp [60]. Giá trị maxSUV định lượng được trên hình ảnh PET là một marker tiên lượng trong UTPKTBN.

1.4.1.6. Chụp xạ hình

Chụp SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) là phương pháp chẩn đoán không xâm nhập sử dụng đồng vị phát tia gama để ứng dụng xạ hình (^{99m} Tc-MIBI), có giá trị đánh giá di căn hạch trung thất để xác định giai đoạn trong UTP chính xác hơn CT và giúp dự báo khả năng đáp ứng và theo dõi đáp ứng HT. Độ nhạy 85,7% - 89,8%, độ đặc hiệu 100%, độ chính xác trên 90%. Ngoài ra còn giúp chẩn đoán di căn xương và lập kế hoạch xạ trị (XT) [61], [62], [63], [64].

Hoàng Phú Lực và cs. (2012) [62] nghiên cứu 41 BN UTPKTBN được làm SPECT ^{99m} Tc-MIBI thấy giá trị chẩn đoán UTP với độ đặc hiệu là 37,5%, độ nhạy là 100%. Độ nhạy, độ đặc hiệu trong phát hiện hạch trung thất của SPECT: 55,6% và 71,8%, phát hiện hạch rốn phổi: 52,9% và 54,2%.

Bùi Công Toàn (2012) [63] cho rằng xạ hình SPECT ^{99m} Tc-MIBI phát hiện được tổn thương ở 36/36 (100%) BN UTPKTBN. Kích thước tổn thương đo được trên SPECT là 5,9 ± 2,5 cm, lớn hơn so với kích thước u trên CT là 5,6 ± 2,2 cm ($p>0,05$). SPECT có giá trị bổ sung cho CT phát hiện hạch rốn phổi-trung thất. Phát hiện 35/36 BN (97,2%) có hạch rốn phổi-trung thất với số lượng 83 hạch, cao hơn trên CT (29/36 BN: 80,6%) với số lượng 42 hạch ($p<0,05$). Phương pháp này giúp thay đổi (mở rộng) trường chiếu xạ trong các trường hợp được phát hiện hạch trên SPECT.

1.4.1.7. Nội soi phế quản

Nội soi phế quản (NSPQ) ống mềm là phương pháp an toàn, hiệu quả cao, cho phép quan sát tình trạng niêm mạc khí phế quản, vị trí u nguyên phát, khoảng cách từ u tới carina, do đó giúp phân loại ung loại UTP chính xác hơn. NSPQ là một thủ thuật quan trọng và cần thiết cần làm trước khi ra quyết định lựa chọn phương pháp điều trị. Tổn thương khí phế quản trong UTP khi NSPQ thường gặp là thâm nhiễm niêm mạc (13- 42%), u sùi trong lòng phế quản (22- 55%), chít hẹp (24- 30%), bít tắc lòng phế quản, đè ép từ ngoài vào, cựa phế quản nề, giãn rộng, u lồi vào trong lòng phế quản, không thấy tổn thương (3- 20%). Qua NSPQ có thể thực hiện các kĩ thuật lấy bệnh phẩm làm chẩn đoán tế bào, MBH như sinh thiết phế quản, sinh thiết xuyên thành phế quản, chải phế quản… [47], [57], [65], [66].

1.4.1.8. Sinh thiết phổi xuyên thành ngực

Với những tổn thương ở sát thành ngực, trong trung thất không tiếp cận được với những kỹ thuật khi NSPQ thì dùng kỹ thuật sinh thiết phổi xuyên thành ngực (STPXTN) lấy bệnh phẩm qua thành ngực nhờ vào kim sinh thiết. Kỹ thuật cho kết quả khá cao với khối u nhỏ dưới 2cm, tỷ lệ chẩn đoán đạt tới 80- 90% [38]. STPXTN được chỉ định cho các trường hợp [38], [67]: nghi ngờ u lao, bệnh phổi mạn tính, hamartome…; nghi ngờ ác tính, nhưng không có chỉ định PT. Chống chỉ định: rối loạn đông máu, BN không hợp tác và rối loạn chức năng hô hấp hạn chế (khí phế thũng nặng, tăng áp lực động mạch nặng, đã cắt phổi).

Theo Ngô Quý Châu (1992) [67], giá trị chẩn đoán UTP bằng STPXTN có tỷ lệ dương tính là 75%. Nguyễn Thị Minh Phương (2010) [26] thấy STPXTN dưới hướng dẫn của chụp CLVT là phương pháp chẩn đoán có giá trị cao: 100% số ca xác định được tính chất tổn thương, ác tính chiếm 77,5%.

1.4.1.9. Nội soi trung thất

Nội soi trung thất được chỉ định khi NSPQ và tiến hành một số kĩ thuật khác không có chẩn đoán hoặc có tổn thương ung thư nghi có xâm nhập hạch trung thất trên CLVT ngực [38]. Kỹ thuật này chủ yếu lấy bệnh phẩm từ hạch hoặc khối u để xét nghiệm MBH bằng kỹ thuật chẩn đoán nhanh.

1.4.1.10. Nội soi lồng ngực

Nội soi lồng ngực (NSLN) được áp dụng khi nghi ngờ UTP có xâm lấn màng phổi gây TDMP, đánh giá sự lan tràn của khối u trong lồng ngực và sinh thiết chẩn đoán MBH [68].

1.4.2. Xét nghiệm các chỉ số sinh học

Có 3 chỉ điểm khối u chính: Cyfra 21-1 là chỉ điểm tốt nhất đánh giá chẩn đoán UTPKTBN, CEA có vai trò bổ sung thông tin cho Cyfra 21-1 để chẩn đoán UTBMT, SCC có vai trò bổ sung thông tin cho Cyfra 21-1 trong chẩn đoán UTBMV. Ở những BN UTP được mổ cắt thùy hoặc cắt toàn bộ phổi thấy có giảm nồng độ CEA đáng kể sau mổ, có mối liên quan giữa sự tăng nồng độ CEA sau mổ với nguy cơ tái phát hoặc di căn [69], [70], [71], [72], [73].

Nguyễn Việt Hà và cs. (2013) [74] thấy nồng độ CEA tăng cao trong UTBMT (30%) và UTBMV (46,7%). Nồng độ CEA tăng cao cùng với sự gia tăng của giai đoạn bệnh, đường kính khối u càng lớn thì nồng độ CEA cũng tăng cao. Nồng độ CEA giảm xuống sau mỗi đợt hoá trị chứng tỏ phác đồ hoá trị là có hiệu quả.

Lee S. và cs. (2013) [75] nghiên cứu 527 BN UTPKPTBN thấy nồng độ CEA và Cyfra 21-1 huyết thanh trước khi PT là 6,8 ± 23,1 mg/dL (0,01-390,8 mg/dL) và 5,4 ± 12,3 mg/dL (0,65- 140,2 mg/dL). Nồng độ CEA có liên quan đến giai đoạn của khối u (T) và hạch bạch huyết (N) giai đoạn và MBH. Nồng độ Cyfra 21-1 có liên quan với giai đoạn T, kích thước khối u và

MBH. Phân tích hồi quy thấy nồng độ CEA có liên quan đến giai đoạn T (T3/4 so với T1: β = 8,463, p = 0,010) và giai đoạn N (N2/3 so với N0: β = 9,208, p<0,001) và MBH (UTBMT so với UTBMV: β = 6,838, p = 0.001); nồng độ Cyfra 21-1 có liên quan với kích thước khối u (β = 2,579, p<0,001) và MBH (UTBMV so với UTBMT: β = 4.420, p= 0,020).

Jing X. và cs. (2015) [76] phân tích 8 nghiên cứu, 1.668 BN UTPKTBN thấy giá trị C-reactive protein tăng là yếu tố tiên lượng tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm (RR= 2,15; CI 95%: 1,78- 2,59) và tỷ lệ sống không bệnh 5 năm (RR= 2,12; CI 95%: 1,56- 2,88).

Maeda R. và cs. (2017) [73] nghiên cứu 378 BN UTPKTBN giai đoạn I đã được PT và vét hạch hệ thống thấy tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm ở nhóm BN có nồng độ CEA huyết thanh trước PT tăng (75,5%) thấp hơn so với nhóm có nồng độ CEA bình thường (87,7%, P = 0,02).

1.4.3. Chẩn đoán tế bào và mô bệnh học

1.4.3.1. Chẩn đoán tế bào học

Chẩn đoán tế bào học là một phương pháp đơn giản chẩn đoán UTP, nhưng ít giá trị do không phân loại được MBH [77].

- Chọc hút tế bào hạch: là một phương pháp dễ thực hiện nhưng chỉ là phương pháp định hướng cho chẩn đoán ban đầu.

- Chọc dò dịch màng phổi xét nghiệm tế bào: được chỉ định trong UTP có xuất tiết dịch màng phổi. Tỷ lệ dương tính thấp.

- Xét nghiệm tìm tế bào ác tính trong dịch tiết phế quản: tỷ lệ dương tính thấp. Có giá trị khi BN ho ra máu. Theo Nguyễn Sơn Lam (2009) [77] giá trị chẩn đoán UTP của kỹ thuật tìm tế bào ác tính trong đờm là khá cao: độ nhạy 71,34%, độ đặc hiệu 96,41%, giá trị tiên đoán dương 97,52% và giá trị tiên đoán âm 73,33%.

1.4.3.2. Chẩn đoán mô bệnh học

Chẩn đoán MBH là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán UTP. Phân loại MBH không chỉ đơn thuần là nghiên cứu hình thái học để chẩn đoán xác định mà dựa vào đó còn có thể tiên lượng bệnh và xác định phương pháp điều trị hiệu quả nhất [55]. UTBMV có kết quả điều trị tốt nhất: trong số những BN UTP có thời gian sống thêm dài thì khoảng 1/2 BN là UTBMV. Typ UTBMT có thời gian sống thêm 5 năm khoảng 20%, UTBMTBL là 15% [40].

**** Phân loại MBH của UTP:***

- UTP tế bào nhỏ.
- UTPKTBN: UTBMV, UTBMT, UTBMTBL và UTBM tuyến- vảy (UTBMT-V).
- Các khối u carcinoid.
- Không xếp loại.

Theo nhiều nghiên cứu, mặc dù UTP có nhiều typ MBH khác nhau, nhưng 80 đến 85% thuộc về 3 typ: UTBMV, UTBMT, UTBMTBL, trong đó, UTBMV và UTBMT chiếm tỷ lệ cao nhất [78], [79], [80].

Theo Gao Y. và cs. (2015) [81], UTBMT gặp ở người trẻ tuổi và hút thuốc lá nhiều hơn, UTBMV gặp nhiều ở người trẻ tuổi. Đào Thị Luận (2013) [80] nghiên cứu 48 trường hợp UTPKTBN thấy UTBMT chiếm tỷ lệ cao nhất (81,3%), UTBMV (6,2%), UTBM tuyến- vảy: 6,2%, UTBMTBL: 4,2%, UTBM dạng sacôm: 2,1%. Không gặp u carcinoid và UTBM tuyến nước bọt. Tỷ lệ phù hợp chẩn đoán trước-sau PT của UTBMT: 94,9%; UTBMV: 66,7%. Tỷ lệ âm tính giả 10,4%. Không có trường hợp nào dương tính giả.

Liang W. và cs. (2013) [82] nghiên cứu 5853 BN UTPKTBN giai đoạn I- III được PT triệt căn thấy tuổi trung bình là 58,9 ± 10,7 tuổi. Nam giới (59,5%) và UTBMT chiếm tỷ lệ cao (53,0%). Moumtzi D. và cs. (2016) [10] nghiên cứu 1.156 BN UTPKTBN giai đoạn IIIB hoặc IV thấy phần lớn là

UTBMT (42,2%), tiếp theo là UTBMV (33%) và cuối cùng là UTBMTBL (6%). Không giống nam giới, loại MBH phổ biến nhất ở phụ nữ là UTBMT chứ không phải là UTBMV (63% so với 10,9%).

**** Đánh giá độ mô học:***

- Gx: Không đánh giá được độ mô học.
- G1: Biệt hóa cao.
- G2: Biệt hóa trung bình.
- G3: Biệt hóa kém.
- G4: Không biệt hóa.

1.4.4. Chẩn đoán giai đoạn theo TNM

Tỷ lệ sống sót liên quan chặt chẽ với giai đoạn ung thư. Việc phân giai đoạn ung thư dựa vào hệ thống phân loại TNM càng chính xác thì lựa chọn phương pháp điều trị cho BN càng hiệu quả, tiên lượng sống của BN càng có giá trị [57].

Hoàng Thị Hương (2013) [27] nghiên cứu 91 BN UTP ≥60 tuổi thấy ung thư giai đoạn IV chiếm tỷ lệ cao nhất (46,5%). Sau khi chẩn đoán, số BN sống được sau 3 tháng chiếm tỷ lệ lớn nhất với 27,3%; tiếp theo là sau 1 tháng với 22,7%. BN sống được sau 4 tháng chiếm tỷ lệ thấp nhất (9,1%).

Nhìn chung, các nghiên cứu ở Việt Nam có tỷ lệ BN ở giai đoạn IIIA tương đối cao đã phản ánh được thực trạng không mấy khả quan về bệnh lý này ở người Việt Nam [78], [83].

1.5. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI

1.5.1. Các phương thức điều trị ung thư phổi theo giai đoạn bệnh

* Ở giai đoạn sớm (I, II) và giai đoạn sớm của IIIA (T3N1): cắt thùy kèm nạo hạch vừa là điều trị tối ưu vừa định giai đoạn chính xác. Chỉ định cắt thùy luôn là phương thức chọn lựa khi u còn trong thùy phổi [84], [85], [86].

* Ở giai đoạn tiến triển (IIIA (N2), IIIB, IV):

- Giai đoạn IIIA: giai đoạn tiến triển nặng và có thể đã di căn. PT cắt thùy và lấy hạch trung thất thì chỉ phong tỏa tại chỗ.

Trước đây, khi tiền phẫu xác nhận có di căn hạch trung thất thì không mổ, BN chỉ được XT và chỉ 5- 15% BN được cứu sống. Nhiều nghiên cứu HT hoặc HT- XT cho thấy nếu được PT triệt căn, hiệu quả đến 30% các trường hợp [87], [88].

- Giai đoạn IIIB: khi có hạch ở trung thất đối bên (N3), không thể điều trị hiệu quả bằng PT. Mặc dù chưa có chứng cứ cải thiện rõ rệt, nhưng ngày nay các tác giả chủ trương kết hợp điều trị đa mô thức (HT- XT) hỗ trợ để cải thiện tỷ lệ sống

- Bệnh đã di căn (giai đoạn IV): trong một số trường hợp, với ung thư nốt đơn độc nguyên phát, kèm theo nốt di căn não, chẳng hạn: thì vẫn nên mổ cắt nốt ấy trong phổi và não, với hiệu quả 10- 15%. UTP, dù ở giai đoạn tiến triển, thấy còn mổ được thì cứ mổ để lấy khối u, giảm triệu chứng, cải thiện chất lượng sống và thời gian sống thêm của BN.

1.5.2. Phẫu thuật điều trị ung thư phổi

Phẫu thuật UTP thực hiện lần đầu tiên vào giữa thế kỷ 19. Năm 1912, Davies lần đầu tiên mô tả cắt thùy phổi trong UTP. Năm 1919, Brunn đã mô tả cắt thùy phổi một giai đoạn. Năm 1932, Allan và Swith đã mô tả cắt thùy phổi hai giai đoạn gây bằng cắt phần màng phổi, sau đó cắt thùy phổi sau 12 ngày. Năm 1933, Graham mô tả cắt phổi trái thành công trong UTP. Năm 1946, Allison là người đầu tiên cắt phổi triệt căn cùng nạo vét hạch trung thất và trở thành PT chuẩn trong điều trị UTPKTBN.

1.5.2.1. Chỉ định và chống chỉ định

Chỉ định PT cho UTP nguyên phát có lợi khi u còn khu trú trong lồng ngực. Mục đích của PT là lấy trọn u nguyên phát và tất cả những hạch nghi

ngờ di căn. Nguyên tắc PT là bảo vệ nhu mô phổi còn lại và tăng tỷ lệ sống [86], [89], [90], [91].

**** Chỉ định:***

- Thể trạng chung của BN còn tốt, chỉ số Kanosfky ≥80.
- Chức năng hô hấp chưa rối loạn nhiều.
- Tổn thương còn khu trú (theo phân loại TNM, chỉ PT cho những trường hợp UTPKTBN giai đoạn I- IIIA).

**** Chống chỉ định:***

- Khi có di căn xa: di căn phổi khác thùy, di căn phổi đối bên, gan, xương, não.
- Tràn dịch màng phổi ác tính.
- Hội chứng Claude Bernard Horners (sụp mi, nhãn cầu nhỏ, tụt về sau, nửa mặt đỏ).
- Liệt dây thần kinh hoành.
- Chèn ép, thâm nhiễm thực quản gây khó nuốt, nuốt nghẹn.

1.5.2.2. Phương pháp phẫu thuật

Phương pháp PT trong UTP bao gồm cắt phổi điển hình (cắt thùy hoặc cắt 2 thùy phổi và cắt toàn bộ phổi); cắt không điển hình (cắt giới hạn, cắt phổi hình chêm) và cắt rộng trong UTP (cắt phần nhu mô khối u lẫn các cấu trúc bị xâm lấn) [38], [78], [88], [90], [92], [93], [94].

Với những BN còn chỉ định PT thì phương pháp được lựa chọn nhiều nhất là cắt thùy phổi, cắt toàn bộ phổi ít được lựa chọn [95], [96], [97]. Cắt toàn bộ phổi đặc biệt là phổi phải gặp nhiều nguy cơ, biến chứng nặng và tỷ lệ tử vong cao [54], [37], [78], [98], [99], [100].

Thakur B. và cs. (2014) [100] phẫu thuật cho 157 BN UTPKTBN giai đoạn từ IA- IIIA (N1) thấy tỷ lệ tử vong tại bệnh viện là 2% (cắt phổi: 5,5%, cắt thùy phổi: 1,5%, cắt phân thùy phổi: 0%). Cắt R0 là 91% trường hợp.

Smith C. B. và cs. (2013) [91] phân tích ghép cặp xu hướng điểm thấy tỷ lệ sống toàn bộ và sống không bệnh của nhóm cắt phân thùy phổi cao hơn so với nhóm cắt phổi hình chêm với HR= 0,80 (CI 95%: 0,69- 0,93) và HR= 0,72 (CI 95%: 0,59- 0,88).

Gulack B. C. và cs. (2016) [94] phân tích 5.749 BN UTPKTBN (cắt phân thùy phổi: 4.424 BN-77%; cắt phổi hình chêm: 1,098 BN- 19% và cắt phân thùy phổi: 227 BN- 4%); các yếu tố tuổi, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, tai biên mạch máu não trước đó, tình trạng chức năng, hút thuốc lá và phương pháp PT (xâm lấn tối thiểu so với mở) được sử dụng để tính điểm nguy cơ. Kết quả nghiên cứu cho thấy BN có điểm nguy cơ ≤5 không khác biệt về tỷ lệ tử vong trong vòng 30 ngày sau PT. Ở nhóm BN có điểm nguy cơ >5, tỷ lệ tử vong sau PT khi cắt thùy phổi (4,9%) cao hơn so với cắt phân thùy phổi (3,6%) hoặc cắt phổi hình chêm (0,8%, p<0,01).

Pikin O. V. và cs. (2016) [95] phẫu thuật cho 14 BN UTPKTB tái phát sau HXT (10 nam và 4 nữ, trung bình 52,6 tuổi; UTBMTBV: 64,3%; giai đoạn IIB: 2 BN, IIIA: 11 BN, IIIB: 1 BN. Các BN được XT với liều 45 - 70 gr (trung bình 58Gr). Số chu kỳ HT trung bình là 3,8/BN. Các biến chứng sau PT cắt phổi hoặc thùy phổi gặp ở 7 BN (50,0%). Tỷ lệ sống toàn bộ 1, 2 và 3 năm là 89,1%, 82,0% và 48,0% (trung bình 35,0 tháng). Tỷ lệ sống không tái phát 1, 2 và 3 năm là 84,2%, 72,0% và 24,8% (trung bình 28,0 tháng). Tỷ lệ sống không bệnh và không tái phát 5 năm là 10,8%. Các tác giả cho rằng PT là biện pháp điều trị cho BN UTPKTBN tái phát sau HXT.

1.5.2.3. Nạo vét hạch trong ung thư phổi

Nạo vét hạch triệt để là lấy bỏ tất cả các hạch và tổ chức mỡ quanh hạch. Ở những BN mổ UTP, sự hiện diện của hạch di căn đã giảm tỷ lệ sống xuống gần 50% so với nhóm BN không có hạch di căn… và PT nạo hạch triệt để đã nâng tỷ lệ sống lên có ý nghĩa [96], [97], [99], [101].

Khảo sát bản đồ hạch cho thấy các nhóm hạch từ 1- 12 (là các hạch trung thất đến hạch thùy) có thể phát hiện lúc PT, nên nạo triệt để giúp gia tăng tỷ lệ sống. Nhưng với các nhóm hạch còn lại (nhóm hạch 13, 14) là hạch phân thùy và hạ phân thùy sẽ được lấy đi nếu cắt thùy phổi trong UTP nguyên phát. Như vậy, với UTP, nếu vì lý do kích thước nhỏ mà cắt hình chêm hoặc cắt không điển hình sẽ dẫn đến nguy cơ về sau [90], [101], [102].

1.5.2.4. Biến chứng trong phẫu thuật

Chung Giang Đông và cs. (2007) [54] PT cho 114 trường hợp UTP nguyên phát thấy không có tử vong, không có nhiễm trùng khoang màng phổi, 2 trường hợp tràn khí màng phổi sau mổ, 01 trường hợp xẹp phổi do tắc đờm, tất cả các trường hợp này đều ổn định sau dẫn lưu màng phổi hoặc soi hút phế quản. Theo dõi từ 2 tháng tới 36 tháng thấy có 4 trường hợp tử vong trong vòng 6 tháng và 9 trường hợp tử vong trong vòng 1 năm sau mổ.

Đỗ Kim Quế gặp biến chứng xẹp phổi 1,1%; tràn khí tràn dịch là 2,1%. Không gặp các biến chứng khác [92]. Bùi Chí Viết và cs. (2003) [98] PT cho 299 trường hợp UTPKTBN (57±11 tuổi; nam/nữ là 2/1) thấy tai biến trong PT là 2,6%, tử vong 0,6%. Tỷ lệ tái phát và di căn là 19,9% với thời gian theo dõi trung bình là 7,6 tháng, xương và não là 2 vị trí di căn thường gặp nhất.

Trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Lê (2012) [38] không có biến chứng trong PT. Biến chứng sau mổ là 12,2% (PT đơn thuần: 15%; PT kết hợp HT bổ trợ hậu phẫu: 10%). Biến chứng thường gặp nhất là nhiễm trùng tại chỗ: 5,6% (PT đơn thuần: 7,5%; PT kết hợp HT bổ trợ: 4%), sau đó là tràn khí màng phổi: 4,5% (PT đơn thuần: 5%; PT kết hợp HT bổ trợ: 4%). Không có biến chứng tử vong. Hầu hết là biến chứng nhẹ, không để lại hậu quả nặng nề.

1.5.2.5. Tỷ lệ sống thêm sau phẫu thuật

Khi tổn thương còn khu trú, tỷ lệ sống 5 năm khoảng 50%. Đối với tổn thương còn giới hạn tại chỗ tỷ lệ sống 5 năm là 20% và với di căn xa là 2%.

Tỷ lệ sống phụ thuộc vào PT nạo lấy hạch và PT triệt căn [9], [103], [104], [105], [106], [107].

Koike T. và cs. (2016) [108] nghiên cứu các BN UTPKTBN có kích thước khối u ≤2cm được PT cắt phổi (n= 32) và cắt phổi giới hạn (n= 33) thấy tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm lần lượt là 93,8% và 90,9% (p= 0,921). Tỷ lệ sống không bệnh 5 năm tương ứng là 93,8% và 90,9% (p= 0,714), không khác biệt đáng kể giữa hai nhóm. Tỷ lệ FVC và FEV1 sau mổ/trước mổ của nhóm cắt giới hạn (90,0% và 89.1%) cao hơn so với nhóm cắt thùy phổi (84,1% và 81,9%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p= 0,032 và p= 0,005. Các tác giả cho rằng đối với UTPKTBN có kích thước khối u nhỏ ở ngoại vi có thể cắt hạn chế để giữ được chức năng phổi nhiều hơn.

Eguchi T. và cs. (2017) [107] phân tích 2.186 BN UTPKTBN (1.532 BN- 70,1% là ≥ 65 tuổi, 638 BN- 29,2% ≥ 75 tuổi). Tỷ lệ tử vong tích lũy do UTP ở những BN<65 tuổi, 65- 74 tuổi và ≥ 75 tuổi lần lượt là 7,5%, 10,7% và 13,2% (trung bình: 10,4%). Tỷ lệ tử vong tích lũy không do UTP tương ứng là 1,8%, 4,9% và 9,0% (trung bình 5,3%). Phân tích đa biến thấy khả năng khuyếch tán CO của phổi thấp là yếu tố tiên lượng độc lập về tình trạng bệnh (p<0,001), tỷ lệ tử vong sau 1 năm (p<0,001), và tỷ lệ tử vong tích lũy không đặc hiệu cho UTP (p<0,001). FEV1 giảm là yếu tố tiên lượng độc lập về tỷ lệ tử vong do UTP (p= 0,002).

Như vậy, các yếu tố: tuổi, kích thước khối u, MBH, số lượng hạch di căn, xâm lấn màng phổi, giai đoạn bệnh, phương pháp PT, thể trạng, chỉ số hoạt động cơ thể... có liên quan đến thời gian sống [38], [89], [108], [109].

1.5.3. Kết hợp đa mô thức trong điều trị ung thư phổi

UTPKTBN sau PT triệt căn có tỷ lệ di căn xa cao hơn so với tái phát tại chỗ. Di căn não là hay gặp nhất, sau đó là di căn xương, phổi, gan, tuyến thượng thận. Sau PT triệt căn, tỷ lệ sống thêm 5 năm ở giai đoạn I là 56- 67%,

giai đoạn II: 37- 55% và giai đoạn IIIA là 13%. XT và HT được sử dụng nhằm cải thiện thời gian sống thêm cho BN [110], [111], [112], [113].

Trước năm 2003, HT bổ trợ chỉ làm tăng tỷ lệ sống thêm 0,5% với các phối hợp HT có cisplatin. Gần đây, HT bổ trợ sau PT cũng được áp dụng cho UTPKTBN giai đoạn IB và khuyến cáo cho giai đoạn II và IIIA. Các hóa chất mới có tác dụng điều trị UTPKTBN (Taxane, Vinorelbine, Gemcitabine, Irinotetecan ngày càng được sử dụng rộng rãi. Tuy nhiên, việc sử dụng một phác đồ thích hợp là vô cùng khó khăn vì hiệu quả của các phác đồ là gần tương đương nhau [114], [115], [116], [117], [118].

Nguyên tắc điều trị là làm sao bảo vệ được nhu mô phổi còn lại và tăng tỷ lệ sống. Hơn 20 năm qua, thời gian sống thêm của BN UTPKTBN giai đoạn III dần được cải thiện với thời gian sống trung bình từ <10 tháng tăng lên >18 tháng, chủ yếu do các tiến bộ trong hóa xạ trị (HXT) [47], [119], [120], [121], [122].

Đã có nhiều nghiên cứu nhằm tìm ra phác đồ hóa chất tốt nhất trong việc phối hợp với tia xạ điều trị UTPKTBN nhưng chưa chứng minh được phác đồ nào vượt trội hơn hẳn. Trong khi đó các thử nghiệm kết hợp HXT với liều, phân liều tia xạ khác nhau đã cho thấy việc tăng liều xạ hay XT phân liều cao đều không làm tăng hiệu quả điều trị so với XT phân liều chuẩn [123], [124].

Vấn đề được đặt ra là kết hợp đa mô thức (PT- HT- XT) có tốt hơn PT đơn thuần không? Với bệnh khu trú và bệnh tiến triển, phương thức nào được chọn để tỷ lệ sống còn được tăng? [124], [125], [126]. Nguyễn Công Minh (2009) [37] phối hợp Cisplatin- Vinorelbine ở BN ở giai đoạn tiến xa, còn mổ được thì mổ kết hợp với HXT, cố gắng mổ lấy u tại chỗ rồi mới tính đến chuyện cải thiện tỷ lệ sống và chất lượng sống cho BN [125].

1.5.3.1. Hóa trị và xạ trị bổ trợ trước phẫu thuật

Scagliotti [114] cho thấy chỉ có 20- 25% BN ở giai đoạn I và II có chỉ định cắt phổi. Điều này là do các tế bào ung thư phát tán nhiều hơn những gì xác định được từ trước đến nay. Với sự tham gia của PET đã phát hiện 11-14% các hạch di căn và với hóa mô miễn dịch (HMMD) thì có đến 48% các hạch bị bỏ sót. Do đó, xu hướng hiện nay là PT cắt phổi ở giai đoạn sớm nhưng luôn kết hợp với HT trước mổ (4- 5 tuần) để cải thiện hiệu quả sống.

Shimada Y. và cs. (2016) [123] phân tích 18 BN UTPKTBN (giai đoạn IIIA/IIIB: 14/4) được XT với liều trung bình là 60 Gy (60-74 Gy), thời gian trung bình từ ngày cuối cùng của xạ trị tới khi PT là 38 tuần. PT khối u tái phát (10 BN) và còn sót u là 8 BN; cắt thùy phổi 13 BN và cắt phổi 5 BN. Biến chứng sau PT gặp ở 5 BN (28%), không có tử vong trong PT. Theo dõi 1405 ngày thấy tỷ lệ sống toàn bộ và sống không bệnh 3 năm là 78 và 72%. Các tác giả cho rằng ở BN UTPKTBN giai đoạn III, sau khi được điều trị HT và XT thì PT an toàn và kéo dài thời gian sống cho người bệnh.

Tang C. và cs (2017) [126] nghiên cứu 370 BN UTPKTBN (97 BN HT trước PT và 273 BN không HT trước PT) và theo dõi 12,7 tháng (2- 36 tháng) thấy tỷ lệ tái phát và di căn là 63,92% (62/97 BN) và 94,87% (259/273 BN) ($p<0,05$); thời gian sống không bệnh trung bình là 19,46 tháng và 11,34 tháng ($p<0,001$). Các tác giả cho rằng HT trước PT có thể cải thiện thời gian sống không bệnh nhưng không làm tăng biến chứng sau PT.

1.5.3.2. Hóa trị và xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật

Hiện nay, có nhiều nghiên cứu về HT và XT bổ trợ sau PT điều trị UTP [127], [128], [129], [130], [131], [132].

Một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đáp ứng của phác đồ gemcitabine/ cisplatin tuy có cao hơn phác đồ cisplatin/etoposide nhưng thời gian sống thêm lại không có sự khác biệt. Sự kết hợp paclitaxel- carboplatin cho kết quả

không kém sự phối hợp với Cisplatin nhưng độc tính thấp hơn. Tỷ lệ đáp ứng của phác đồ Paclitaxel- Carboplatin dao động từ 26% đến 62%, thời gian sống thêm trung bình 38- 58 tuần, tỷ lệ sống thêm 01 năm là 32- 54%. Vì vậy, phác đồ pacliataxel- carboplatin đã trở thành một trong những phác đồ được sử dụng điều trị UTPKTBN rộng rãi [111], [112], [113]. Paclitaxel nano ra đời, giúp tăng cao độ tập trung thuốc tại mô, tăng liều điều trị cải thiện đáng kể kết quả điều trị và chất lượng cuộc sống cho BN [40], [49], [114], [115].

- Tỷ lệ sống thêm 1 năm trong nghiên cứu của Lê Thu Hà [40] là 34,7%; Lê Thị Huyền Sâm (2012) [49] là 35%; Kelly: 36% [111], Belani 32% [113] và Tester: 19% [116].

- Tỷ lệ sống thêm 2 năm trong nghiên cứu của Lê Thu Hà [40] là 6,7%; Lê Thị Huyền Sâm (2012) [49] là 5,9%. Nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới là 10% đến 15% (Bellani: 17% [113], Kelly: 13% [111]).

Chen Q. Q. và cs. (2015) [117] thấy tỷ lệ sống không bệnh ở nhóm docetaxel kết hợp với cisplatin trong 1 và 2 năm là 76,5% và 50,47%, còn ở nhóm gemcitabine kết hợp với cisplatin là 77,8% và 49,52%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

Chen J. (2016) [115] hồi cứu 4.093 BN cao tuổi từ 17 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng thấy việc bổ sung thuốc điều trị đích với HT đã làm tăng tỷ lệ sống không bệnh và sống toàn bộ so với HT đơn thuần với HR= 0,85 (CI 95%: 0,75- 0,96, p= 0,01) và HR= 0,92 (CI 95%: 0,85- 1,01, p= 0,064).

Trong số 299 trường hợp UTPKTBN được PT, Bùi Chí Viết và cs. (2003) [98] thấy các mô thức điều trị hỗ trợ như HT (16% trường hợp), XT (21% trường hợp) đều giúp kiểm soát được tái phát tại chỗ. Theo Nguyễn Công Minh (2009) [37], trong 9 năm (1999- 2007) tại Bệnh viện Chợ Rẫy, đã có 1.041/7.295 BN bị UTP được can thiệp PT, trong đó 41% trong số BN có

điều trị kết hợp HT- XT sau mổ. Tác giả thấy kết hợp đa mô thức trong điều trị UTPKTBN cho kết quả khả quan hơn PT đơn thuần.

Lê Phi Long và cs. (2008) [2] kết hợp PT và HT cho 43 trường hợp UTP giai đoạn IIB-IIIA thấy 90% BN cắt được trọn u, biến chứng hậu phẫu: 5% liên quan đến kỹ thuật mổ. Thất bại PT là do đánh giá khả năng PT trước mổ chưa chính xác. HT hỗ trợ sau mổ là biện pháp an toàn. Kết quả điều trị khá tốt với tỷ lệ cải thiện lâm sàng 100%, tỷ lệ tái phát và di căn 27%, tỷ lệ tử vong 22%, tỷ lệ sống trên 12 tháng 60%.

Phạm Văn Tố và cs. (2009) [6] hồi cứu 157 trường hợp UTPKTBN và UTPTBN thấy đa số BN được điều trị đa mô thức: PT + HT (42,03%), PT + XT (24,84%), HT- XT kết hợp (22,29%). Tỷ lệ sống sau 2 năm là 52,59%; sau 3 năm là 31,11% và có 2 trường hợp sống trên 4 năm. Tỷ lệ tái phát phải điều trị lại lần 2 là 15,92%. Các tác giả cho rằng phải kết hợp điều trị nhiều phương pháp thì mới có hiệu quả, có 1,48% trường hợp trên 4 năm mà chưa thấy tái phát.

Thakur B. và cs. (2014) [100] nghiên cứu 157 BN UTPKTBN giai đoạn từ IA- IIIA (N1) được phẫu thuật và HXT bổ trợ thấy tỷ lệ PT đơn thuần là 38%; HT/HXT/XT bổ trợ sau PT và trước PT là 12% và 50%.

Berry M. F. và cs. (2015) [15] nghiên cứu 2.781 BN UTPKTBN >65 tuổi sống ít nhất 31 ngày sau PT (HT bổ trợ sau PT: 784 BN= 28,2%) thấy tỷ lệ sống 5 năm của nhóm BN được HT bổ trợ sau PT (35,8%; CI 95%: 31,9-39,6) cao hơn so với nhóm không được HT bổ trợ (28,0%: CI 95%: 25,9-30,0), (p= 0,008). Phân tích hồi quy Cox thấy HT bổ trợ là yếu tố dự đoán tỷ lệ sống cao với HR= 0,84 (CI 95%: 0,76- 0,92; p= 0,0002).

Hiện nay, HXT bổ trợ sau PT triệt căn là phương pháp điều trị có hiệu lực, chỉ định và phương cách điều trị phải cụ thể hóa theo từng trường hợp và

nên dành cho những BN có tình trạng cơ thể tốt để tránh được các độc tính của thuốc.

Vũ Văn Vũ (2006) [11] HT cho các trường hợp UTPKTBN thấy độc tính chủ yếu là giảm bạch cầu (4,6%). Đỗ Kim Quế (2007) [110] HT cho 32 trường hợp UTPKTBN với các phác đồ có platine thấy tỷ lệ giảm tiểu cầu là 5,9%, rụng tóc 52,9%, buồn nôn và nôn 5,9%, ngứa 23,5%.

Nguyễn Trọng Hiếu (2012) [119] điều trị 44 bệnh nhân UTPKTBN bằng phác đồ paclitaxel nano – carboplatin thấy các tác dụng ngoại ý của phác đồ là giảm bạch cầu chiếm 40,9% (9,1% giảm bạch cầu độ 3, 4). Giảm số lượng hồng cầu và huyết sắc tố gặp 40, 9% đều ở mức độ 1, 2. Độc tính chủ yếu trên da và niêm mạc là rụng tóc. Buồn nôn gặp tỷ lệ khá cao 45, 5%, đau cơ xương gặp 20, 5%, viêm thần kinh ngoại vi 36, 3%, tiêu chảy 9, 1%, tất cả các độc tính này đều ở mức độ nhẹ 1 và 2. Có 4 trường hợp tăng men gan, 2 trường hợp tăng Creatinin máu.

Bùi Công Toàn và cs. (2013) [122] HXTĐT cho 49 BN UTPKTBN giai đoạn III với phác đồ cisplatin 50mg/m^2 ngày 1, 8, 29, 36: etoposide 50mg/m^2 ngày 1 – 5, ngày 29 – 33, XT đồng thời liều 61 Gy, 3 đợt hóa chất docetaxel được bắt đầu 4 – 6 tuần sau khi kết thúc HXTĐT với liều 75mg/m^2 thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12 tháng là 68%, 24 tháng là 46%, 36 tháng là 30%. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 25 tháng. Tỷ lệ sống thêm không tiến triển 12 tháng là 64%, 24 tháng là 38%, 36 tháng là 21%. Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là 16 tháng. Tỷ lệ hạ bạch cầu hạt là 93,9% nhưng chủ yếu là độ 1, 2. Hạ tiểu cầu và Hb chủ yếu độ 1, ít gặp hạ độ 3, 4. Viêm thực quản xuất hiện ở 55,1% BN chủ yếu độ 1, 2. Tổn thương da gặp trong 100%, chủ yếu là độ 1, độ 2 (93,8%).

Phạm Văn Thái (2015) [52] nghiên cứu 81 BN UTPKTBN di căn não thấy xạ phẫu dao gamma quay làm biến mất khối u di căn não (19,8%), thu

nhỏ kích thước u (53,1%), thay đổi hình thái tổn thương (thoái hoá, hoại tử chuyển dạng nang) (28,4%), kiểm soát khối u não ở 90,1% BN. Dao gamma quay kết hợp hoá chất Paclitaxel-Carboplatin giúp cải thiện chỉ số KPS ở 80,3% BN.

Hilbe W. và cs. (2015) [118] HT cho 41 BN UTPKTBN hai chu kỳ Cisplatin (40 mg/m^2/ngày) và docetaxel (75 mg/m^2/ngày) trong 3 tuần, kèm theo Cetuximab (400 mg/m^2/ngày, sau đó 250 mg mỗi tuần) thấy độc tính ở mức độ 3/4 là giảm bạch cầu trung tính (25%), giảm lympho (11%), sốt do giảm bạch cầu (6%), buồn nôn (8%) và phát ban (8%). Theo dõi 44,2 tháng thấy 41% BN tử vong, thời gian sống không bệnh là 22,5 tháng.

1.5.3.3. Thời gian và tỷ lệ sống đối với hóa trị và xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật

Theo Nguyễn Công Minh (2009) [37], kết hợp với HT hoặc/và XT sau mổ mang lại kết quả khả quan với tỷ lệ sống 5 năm của giai đoạn sớm, I và II từ 39% lên 53%; của giai đoạn III từ 0% lên 2%.

Võ Văn Xuân (2009) [8] thấy phác đồ CAV/XT sống thêm 5 năm 4,4%; phác đồ EP/XT sống thêm 5 năm là 18,8%. XT phối hợp là yếu tố quan trọng đối với điều trị UTPTBN: HXTĐT sống thêm 5 năm (20,5%) cao hơn XT bổ trợ (không có trường hợp nào sống quá 5 năm). XT dự phòng di căn não có tỷ lệ sống 5 năm là 28,9% so với không XT não là 0% (44,5 tháng).

Nguyễn Thị Lê (2012) [38] thấy sau điều trị có tỷ lệ lớn BN có chỉ số hoạt động cơ thể ở mức cao. Nhóm PT đơn thuần có 75% BN có chỉ số KPS ≥ 90% tăng 30% số BN so với trước điều trị, nhóm điều trị PT kết hợp HT bổ trợ hậu phẫu đạt 72% số BN tăng 26%, nhóm HT đơn thuần đạt 33,3% số BN, tăng 22%. Nhóm UTP được HT bổ trợ sau PT đem lại tỷ lệ sống khả quan hơn nhóm chỉ PT đơn thuần hoặc HT đơn thuần. Trong đó, nhóm được HT bổ trợ sau PT có tỷ lệ sống cao nhất sau các mốc thời gian theo dõi.

Scagliotti G. V. và cs. (2012) [127] so sánh 129 BN UTPKTBN giai đoạn IB, II và IIIA (HT gemcitabine + cisplatin bổ trợ sau PT và 141 BN PT đơn thuần), trung bình là 61,8 tuổi và nam giới là 83,3% thấy tỷ lệ đáp ứng hoá trị liệu là 35,4%. Tỷ suất nguy cơ sống không bệnh và sống toàn bộ ở nhóm HT và PT cao hơn nhóm PT đơn thuần là 0,70 (CI 95%: 0,50- 0,97, p= 0,003) và 0,63 (CI 95%: 0,43- 0,92, p= 0,2). Trong nhóm UTPKTBN giai đoạn IIB/IIIA (tỷ lệ sống không bệnh 3 năm ở nhóm HT + PT (55,4%) cao hơn PT đơn thuần (36,1%), p= 0,002). Các tác dụng phụ liên quan đến hoá trị liệu độ 3 và 4 phổ biến nhất là giảm bạch cầu trung tính và tiểu cầu. Các tác giả cho rằng gemcitabine + cisplatin bổ trợ sau PT triệt căn đã cải thiện thời gian sống ở BN UTPKTBN giai đoạn IIB/ IIIA.

Chen Z. và cs. (2013) [128] thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng 356 BN UTPKTBN giai đoạn I (ngoại trừ T1N0), II và IIIA (179 BN HT bổ trợ sau PT và 177 BN phẫu thuật đơn thuần) thấy thời gian sống trung bình của nhóm HT bổ trợ sau PT (45,42 tháng) ít hơn so với PT đơn thuần (57,59 tháng, p= 0,016). So sánh hiệu quả của HT bổ trợ sau PT theo giai đoạn UTPKTBN chỉ thấy sự khác biệt ở giai đoạn II, không khác biệt ở giai đoạn I và IIIA (thời gian sống trung bình: 40,86 tháng so với 80,81 tháng, p= 0,044). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ sống không bệnh giữa hai nhóm, ngoại trừ giai đoạn I (tỷ suất nguy cơ: 0,87; CI 95%: 0,561- 1,629, p= 0,027). Các tác giả cho rằng HT bổ trợ không cải thiện tỷ lệ sống toàn bộ và sống không bệnh ở BN UTPKTBN giai đoạn I-IIIA.

Theo Chen Y. Y. (2014) [129] mặc dù đã có những tiến bộ trong XT, HT và các liệu pháp điều trị đích, nhưng tỷ lệ sống của BN UTPKTBN sau PT vẫn còn ít hơn 50%. Hồi cứu 261 BN UTPKTBN giai đoạn I thấy thời gian sống toàn bộ có liên quan với tái phát tại chỗ (p = 0,03) và di căn xa (p<0,001). Tái phát có liên quan đến độ biệt hóa (p= 0,032) và giai đoạn UTP

(p = 0,002). Ở nhóm di căn, có sự khác biệt đáng kể về độ biệt hóa (p= 0,035) và xâm lấn bạch huyết (p= 0.031). Di căn xa có liên quan với SUVmax (p = 0,02) và kích thước khối u (p= 0.001). Phân tích đa biến thấy độ biệt hóa của khối u là yếu tố nguy cơ duy nhất liên quan đến tái phát ung thư và nồng độ CEA huyết thanh (> 3,5 ng/ml) là yếu tố dự báo di căn xa.

Fan H. và cs. (2015) [4] phân tích đa biến ở 15.020 BN UTPKTBN thấy PT (HR = 0,607; CI 95%: 0,511- 0,722) và HT (HR = 0,838; CI 95%: 0,709- 0,991) là yếu tố làm tăng thời gian sống toàn bộ. Các yếu tố liên quan đến tỷ lệ sống toàn bộ thấp bao gồm tuổi, giới tính nam, kích thước khối u lớn, di căn hạch bạch huyết và UTBMV.

Bott M. J. và cs. (2015) [132] HXT cho 7.459 BN UTPKTBN giai đoạn IIIB, trong đó có 1.714 BN điều trị đa mô thức (PT+ HXT) thấy tỷ lệ tử vong sau PT 30 ngày là 3%. Các yếu tố cải thiện tỷ lệ sống toàn bộ là tuổi trẻ, giới tính nữ, ít bệnh kết hợp, kích thước khối u nhỏ và loại PT (HR= 0,57; CI 95%: 0,52- 0,63). Nhóm điều trị đa mô thức có thời gian sống dài hơn (25,9 tháng so với 16,3 tháng, p<0,001). Phân tích ghép cặp ở 631 cặp BN thấy nhóm điều trị đa mô thức có thời gian sống toàn bộ (trung vị: 28,9 tháng) dài hơn so với nhóm HXT đơn thuần (17,2 tháng, p<0,001).

Choi P. J. và cs. (2016) [130] nghiên cứu 141 BN UTPKTBN giai đoạn I và II tái phát sau PT (tái phát tại chỗ: 28,4%; di căn xa: 61%; tái phát tại chỗ và di căn xa: 10,6%) thấy tỷ lệ sống sau khi tái phát 1 và 3 năm là 50,7% và 28,4%. Phân tích đơn biến thấy các yếu tố nguy cơ của tỷ lệ sống sau khi tái phát là mức độ cắt phổi (p= 0,001), độ MBH (p= 0,009), triệu chứng tái phát ban đầu (p= 0,000), không có di căn phổi (p= 0,006), không được điều trị sau khi tái phát (p= 0,001). Phân tích đa biến thấy mức độ cắt phổi [HR= 2,039; CI 95% : 1,281- 3,244; p= 0,003], độ MBH (HR= 3,125; CI 95% : 1,976- 4,941; p= 0,000), triệu chứng lâm sàng (HR= 3,154; CI 95%: 2,000- 4,972;

p= 0,000) và điều trị sau tái phát (HR= 2,330; CI 95%: 1,393- 3,899; p= 0,001) là yếu tố tiên lượng quan trọng.

Yang C. F. và cs. (2016) [112] nghiên cứu 317 BN UTPKTBN được cắt thùy phổi và cắt phổi và HT bổ trợ thấy tỷ lệ tử vong và biến chứng sau PT ở nhóm BN <70 tuổi (5% và 49%) và ≥70 tuổi (6% và 57%) không có sự khác biệt (p= 0,52 và p= 0,30). Thời gian và tỷ lệ sống 5 năm của nhóm BN <70 tuổi (30 tháng, CI 95%: 24- 43 tháng và 39%: CI 95%: 33- 45%) không khác biệt so với nhóm BN ≥70 tuổi (30 tháng; CI 95%: 18- 68 tháng và 36%; CI 95%: 21- 51%). Nhưng có giảm tỷ lệ sống toàn bộ ở nhóm người cao tuổi (HR= 1,43; CI 95%: 0,97- 2,12, p= 0,071). Các tác giả cho rằng HT bổ trợ sau PT ở người trên 70 tuổi có hiệu quả tương tự ở người <70 tuổi.

Moumtzi D. (2016) [10] thấy các yếu tố liên quan đến thời gian sống không bệnh và tỷ lệ sống toàn bộ ở BN UTPKTBN là sút cân ≥5%, loại MBH, sử dụng một loại thuốc, kết hợp một nhóm thuốc, 01 chu kỳ XT. XT làm tăng thời gian sống không bệnh và tỷ lệ sống toàn bộ ở giai đoạn IIIB (p= 0,002) và IV (p<0.001). Số lượng di căn xa ở BN giai đoạn IV không ảnh hưởng đến tỷ lệ sống toàn bộ và thời gian sống không bệnh. Những BN được điều trị bằng platin và taxan có thời gian sống không bệnh dài hơn, tỷ lệ sống toàn bộ cao hơn so với những BN điều trị platinum không có taxan (p<0,001). Những BN được kết hợp 3 loại hóa chất có thời gian sống toàn bộ (682,06 ± 34,9 tháng) (p= 0,023) và sống không bệnh (434,93 ± 26,93 tháng) (p= 0,012) dài hơn những BN sử dụng ít hơn 03 loại hóa chất.

Salazar M. C. và cs. (2017) [131] nghiên cứu 12.473 BN UTPKTBN (64 tuổi: 57- 70 tuổi; giai đoạn I: 25%; giai đoạn II: 48% và giai đoạn III: 27%) thấy nguy cơ tử vong thấp nhất khi HT bổ trợ bắt đầu từ ngày thứ 50 sau PT (CI 95%: 39- 56 ngày). HT bổ trợ muộn hơn (57- 127 ngày) không làm tăng tỷ lệ tử vong (HR= 1,037; CI 95%: 0,972- 1,105; p= 0,27). Phân tích

ghép cặp theo mô hình Cox với 3976 cặp BN thấy nhóm HT bổ trợ muộn có nguy cơ tử vong thấp hơn những BN chỉ được điều trị bằng PT (HR= 0,664; CI 95%: 0,623- 0,707; p<0,001).

Nhìn chung, các nghiên cứu cho thấy một số yếu tố tiên lượng có ảnh hưởng đến thời gian sống ở BN UTPKTBN là chỉ số hoạt động cơ thể, giai đoạn lâm sàng, phương pháp điều trị... [111], [113].

Chương 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Gồm các BN UTPKTBN giai đoạn II, IIIA được điều trị tại Bệnh viện K từ tháng 01/2009 đến tháng 10/2015 (gồm 81 BN) với các tiêu chuẩn sau.

*** Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:**

Bao gồm các trường hợp:

- Các BN UTP ở giai đoạn II, IIIA dựa vào lâm sàng, X-quang, CLVT, MRI, NSPQ và có kết quả MBH sau mổ là UTPKTBN.
- Các BN được điều trị PT kết hợp với HXT theo phác đồ chuẩn đã được thống nhất ở Bệnh viện K.
- Có đầy đủ các xét nghiệm cận lâm sàng, chức năng tim, gan thận trong giới hạn cho phép, chức năng đông máu, chức năng thông khí phổi tốt.
- Có chỉ số toàn trạng tốt, đủ khả năng để PT với Karnofsky ≥80.
- Không mắc các bệnh cấp tính hoặc mạn tính nặng ảnh hưởng đến sự sống còn của BN (suy tim, gan, thận, hen PQ nặng, đợt COPD cấp...).
- BN mới đến điều trị lần đầu, không có ung thư thứ 2 cùng lúc.
- BN trên 18 tuổi, đồng ý tham gia nghiên cứu và có hồ sơ, bệnh án đầy đủ.

*** Tiêu chuẩn loại trừ:**

- BN đã được điều trị HXT tiền phẫu.
- BN sau PT có kết quả MBH là ung thư biểu mô tế bào nhỏ.
- BN ung thư tái phát tại chỗ có chỉ định PT lại.
- BN được PT thăm dò sinh thiết chẩn đoán MBH
- BN quá giai đoạn PT (IIIB, IV) hoặc kết hợp một bệnh ung thư khác
- BN có những chống chỉ định của PT như rối loạn chức năng đông máu, bệnh tim mạch, COPD đợt cấp, tai biến mạch máu não.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu và cỡ mẫu:

- Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu tiến cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng.

- Cỡ mẫu: Được xác định theo công thức:

$$n = Z^2_{(1-\alpha/2)} \frac{pq}{d^2}$$

- n: Cỡ mẫu

- Zα/2: Giá trị Z thu được từ bảng Z ứng với giá trị được chọn (thường chọn hệ số tin cậy Z là 95%, tương ứng Z1- α/2 = 1,96 với α = 0,05).

- p: Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Lê (2012) [38], tỷ lệ sống toàn bộ sau 2 năm PT+ HT bổ trợ ở BN UTPKTBN là 94,4%, do vậy, chọn p= 0,9.

- q = 1 - p = 0,1.

- d: Khoảng sai lệch mong muốn sao cho sự biến thiên của kết quả nghiên cứu không quá lớn; chọn d = 7%

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu trên tính được cỡ mẫu lý thuyết là n ≈ 71. Thực tế nghiên cứu 81 BN.

2.2.2. Quy trình nghiên cứu

2.2.2.1. Thăm khám lâm sàng

Các BN đều được thăm khám, ghi chép vào mẫu hồ sơ nghiên cứu thống nhất (phần phụ lục).

- Tiền sử bệnh

- Thăm khám lâm sàng.

- Đánh giá chỉ số toàn trạng của BN dựa vào thang điểm Karnofski trước và sau điều trị.

+ 100% khả năng hoạt động tốt, không có triệu chứng rõ ràng của bệnh.

+ 90% khả năng hoạt động bình thường, triệu chứng bệnh tối thiểu.

+ 80% khả năng hoạt động bình thường nhưng phải cố gắng, có triệu chứng của bệnh.

+ 70% không có khả năng hoạt động, làm việc bình thường nhưng còn tự phục vụ được.

+ 60% cần có sự trợ giúp cần thiết và chăm sóc y tế.

+ 50% cần có sự trợ giúp rất lớn và được chăm sóc y tế thường xuyên.

+ 40% không tự phục vụ tối thiểu, cần có sự trợ giúp hỗ trợ và được chăm sóc đặc biệt.

+ 30% liệt giường, nằm viện nhưng chưa có nguy cơ tử vong..

+ 20% bệnh nặng, chăm sóc đặc biệt tại bệnh viện.

+ 0-10% tử vong.

2.2.2.2. Xét nghiệm cận lâm sàng

**** Chẩn đoán hình ảnh:***

- XQ thường quy, chụp phổi thẳng, nghiêng phát hiện khối u phổi, hạch rốn phổi, trung thất, tình trạng TDMP, các di căn xương sườn và cột sống.

- Chụp CLVT đánh giá tình trạng u và hạch rốn phổi, trung thất

- Chụp MRI xác định di căn hạch trung thất, di căn não, xương.

- Siêu âm ổ bụng xác định di căn xa vào các tạng trong ổ bụng.

- Siêu âm phát hiện các di căn hạch lớn hơn 1cm, các tổn thương thường dọc theo đường đi của động, tĩnh mạch.

**** Nội soi phế quản-sinh thiết:***

Nội soi phế quản và sinh thiết xuyên thành phế quản bằng kim nhỏ, sinh thiết hạch ngoại vi. Cố định bệnh phẩm và nhuộm HE. Nhuộm hoá mô miễn dịch để phân biệt với các thể khác

**** Chẩn đoán tế bào học:***

- Chọc hút hạch.

- Chọc dò u phổi qua da thành ngực bằng kim nhỏ.

- Chọc dò dịch màng phổi.

- Xét nghiện đờm tìm tế bào ác tính.

**** Chức năng thông khí phổi:***

Tất cả những BN trước PT đều phải được đo kiểm tra chức năng thông khí phổi có kết quả tốt, VC >80%; FEV1 >80%; chỉ số Tiffeneau (FEV1/FVC) > 75%; MVV > 60%.

**** Xét nghiệm huyết học:***

Xét nghiệm công thức máu thường quy được thực hiện tại Khoa huyết học Bệnh viện K Hà Nội.

**** Xét nghiệm sinh hoá:***

Đánh giá chức năng gan, thận như: AST, ALT, đường máu, Urea máu và Creatin tại Khoa sinh hoá Bệnh viện K, trên máy sinh hoá tự động.

**** Chẩn đoán MBH:***

Dựa theo phân loại MBH năm 1999 của hiệp hội Quốc tế nghiên cứu ung thư phổi - IASLC đã được UICC và WHO thống nhất để phân loại MBH ung thư phổi tế bào nhỏ.

**** Đánh giá TNM (UICC và AJCC, 2010):***

- Lựa chọn BN các giai đoạn:

+ Giai đoạn IIa: T1 N1M0, T2a N1 M0, T2bN0M0

+ Giai đoạn IIb: T2bN1M0, T3N0M0

+ Giai đoạn IIIa: T1-3N2M0, T3N1M0, T4N0-1M0

- Trong đó:

T: U nguyên phát

N: Hạch lympho vùng

M0: Không có di căn xa (phần phụ lục).

2.2.2.3. Chuẩn bị bệnh nhân cho phẫu thuật

- BN được chuẩn bị trước mổ: giải thích kỹ, vệ sinh sạch sẽ toàn thân đặc biệt là vùng ngực, cạo lông nách, an thần, thụt tháo.

- Gây mê bằng ống nội khí quản hai nòng (ống Robert Shaw hoặc ống Carlens) để có thể làm xẹp toàn bộ bên phổi tổn thương.

- Tư thế BN: nằm nghiêng 90º về phía bên phổi lành, kê một gối được cuộn tròn dưới mỏm xương bả vai, tay bên phổi tổn thương đưa cao lên phía đầu treo vào một giá đỡ nhằm làm giãn rộng các khe liên sườn bên can thiệp.

Ảnh 2.1. Tư thế bệnh nhân phẫu thuật UTPKTBN.

2.2.2.4. Kỹ thuật mổ và nạo vét hạch

- Đường mở ngực kinh điển là đường mở sau bên vào khoang lồng ngực qua khe sườn 5 - 6.

- Đánh giá tình trạng chung của tổn thương: tình trạng khoang màng phổi, vị trí, kích thước khối u, tính chất khối u…).

- Đánh giá các tổn thương phối hợp khác như lao, nhân di căn cùng thùy, khác thùy hoặc những di căn nhỏ ở màng phổi…

- Đánh giá tổn thương rất quan trọng là sự di căn hạch vùng gồm: vị trí, số lượng, kích thước các hạch, sự xâm lấn vỏ và xâm lấn dính các cấu trúc mạch máu xung quanh. Từ đó xác định khả năng nạo vét của từng nhóm, có tham khảo kết quả của phim CLVT hoặc MRI trước mổ.

- PT cắt thùy phổi hoặc cắt một phổi kèm theo vét hạch vùng cụ thể.

** Với phổi bên phải, cần lấy được các hạch:*

- Nhóm hạch số 2 bên phải (2R) phần trên khí quản phải, nếu có thể.
- Nhóm hạch số 4 bên phải (4R) quanh khí quản phải.
- Nhóm hạch số 7 dưới carina.
- Nhóm hạch số 8 bên phải (8R) cạnh thực quản phải.
- Nhóm hạch số 9 bên phải (9R) dây chằng phổi phải.
- Cắt thùy trên phổi phải cần nạo vét hạch nhóm 2R, 4R và nhóm số 7.
- Cắt thùy giữa phổi phải cần nạo vét hạch nhóm 2R, 4R và nhóm số 7.
- Cắt thùy dưới phổi phải cần nạo vét hạch nhóm 7, 8R và 9R.

** Với phổi bên trái, cần lấy được các hạch:*

- Nhóm hạch số 2 bên trái (2L) nếu có thể.
- Nhóm hạch số 4 bên trái (4L) nếu có thể.
- Nhóm hạch số 5, cửa sổ quai động mạch chủ- phổi.
- Nhóm hạch số 6, trung thất trước đến dây chằng động mạch.
- Nhóm hạch số 7, dưới carina.
- Nhóm hạch số 8 trái (8L), cạnh thực quản.
- Nhóm hạch số 9 trái (9L), dây chằng phổi trái.
- Cắt thùy trên phổi trái, cần nạo vét hạch nhóm 5, 6, 7.
- Cắt thùy dưới phổi trái, cần nạo vét hạch nhóm 7, 8L, 9L và có thể cả nhóm 5, 6.

2.2.2.5. Xử lý bệnh phẩm sau phẫu thuật

- Bệnh phẩm tươi sau PT bao gồm thùy phổi hoặc lá phổi bị tổn thương và các nhóm hạch, sẽ được phẫu tích để riêng.

- Kiểm tra lại bệnh phẩm cắt ngang qua thiết diện lớn nhất của khối u, đo chính xác kích thước khối u và gửi làm sinh thiết tức thì.

- Bệnh phẩm gồm khối u và các hạch được cố định trong Formol 10%, đúc Farafin, cắt nhuộm Hematoxyclin và Eosin (HE) làm tiêu bản. Được các nhà giải phẫu bệnh có kinh nghiệm đọc và phân tích dưới kính hiển vi, một số trường hợp khó xác định typ mô bệnh thì nhuộm HMMD để có chẩn đoán chính xác. Phân loại MBH theo WHO 1999 gồm các typ chính sau: UTBMV; UTBMT; UTBMTBL và UTBM các loại khác.

2.2.2.6. Hóa trị và xạ trị bổ trợ

**** Kỹ thuật hoá trị:***

Liều lượng thuốc hoá chất được tính theo diện tích da cơ thể dựa theo bảng Dubois.

Liều lượng và lịch trình điều trị phác đồ PE như sau:

Trước khi tiến hành truyền thuốc hoá chất, BN phải được kiểm soát nôn bằng Osetron 8mg x 2 ống tiêm tĩnh mạch và Depersolon 30mg x 1 ống tiêm tĩnh mạch. Manitol 20% x 250ml, truyền tĩnh mạch 40 giọt/phút.

- CisPlatin 80mg/m^2 da cơ thể, pha trong 250mg dung dịch Glucosa 5%, truyền tĩnh mạch trong vòng 1 giờ, ngày 1.

- Etoposide 100mg/m^2 pha trong 250mg dung dịch Glucosa 5%, truyền tĩnh mạch 40 giọt/phút, ngày 1, 2, 3.

Sau khi kết thúc truyền hoá chất, BN được truyền thêm 200ml dung dịch huyết thanh mặn 0,9%, tốc độ 60 giọt/phút để tráng tĩnh mạch, đề phòng viêm tĩnh mạch do thuốc hoá chất, điều trị chống nôn phối hợp.

Chu kì lặp lại sau 21 ngày. X4 chu kỳ

**** Kỹ thuật xạ trị:***

- Lập kế hoạch XT: trên hệ thống tính toán liều lượng XT 3D trên máy vi tính. Toàn bộ các trường chiếu xạ được lập kế hoạch điều trị và thể hiện trên bản đồ đường đồng liều, dựa vào bản đồ này để chọn đường đồng liều thích hợp cho việc điều trị. Đường đồng liều được chọn để XT là > 80%.

- Liều lượng XT: chiếu xạ tổng liều 60 Gy, liều xạ thường quy 2Gy/ngày/ 1 buổi chiếu xạ và thực hiện 5 ngày/ tuần.

** Xử lí các biến chứng trong quá trình điều trị:*

Trước và trong quá trình truyền hoá chất và XT

- Nếu số lượng bạch cầu <3 G/l và bạch cầu đa nhân trung tính <1,5 G/l, sử dụng thuốc tăng bạch cầu hoặc chờ cho tới khi số lượng bạch cầu > 3 G/l và bạch cầu đa nhân trung tính >1,5 G/l sẽ tiếp tục điều trị theo phác đồ.

- Tỷ lệ huyết sắc tố <9 g/l, truyền khối hồng cầu, máu toàn phần và hoặc tiêm truyền các chế phẩm Erthropoietin, khi HST > 9 g/l sẽ điều trị tiếp.

- Tiểu cầu <80 G/l, truyền khối tiểu cầu để dự phòng xuất huyết do giảm tiểu cầu.

- Nếu các xét nghiện chức năng gan, thận vượt quá 2,5 lần chỉ số bình thường phải ngừng điều trị để xử lí. Điều trị các thuốc hạ men gan.

- Khi BN bị bội nhiễm, viêm phổi cần điều trị kháng sinh chống viêm phối hợp.

- Truyền dịch, đạm nâng cao thể trạng cho BN.

2.2.2.7. Đánh giá kết quả điều trị

Các BN sau khi hoàn tất các phác đồ điều trị, PT - HT - XT sẽ được xuất viện, hẹn tái khám định kỳ 3 tháng một lần trong năm đầu, 6 tháng một lần trong năm tiếp theo. Quy trình khám định kỳ bao gồm:

- Thăm khám lâm sàng toàn diện, tình trạng toàn thân, tại chỗ vết mổ, phát hiện hạch thượng đòn, hạch nách nếu có. Đánh giá sức khỏe hiện tại, chất lượng cuộc sống của BN sau điều trị dựa vào thang điểm của Karnofsky.

- Các xét nghiệm cận lâm sàng, CLVT ngực, MRI não, siêu âm ổ bụng đánh giá gan thận hạch ổ bụng, xạ hình xương, các chất chỉ điểm khối u.

- Thời gian sống thêm toàn bộ được xác định bắt đầu từ ngày PT cho đến thời điểm theo dõi có thông tin cuối cùng hoặc ngày BN tử vong.

- Thời gian sống thêm không bệnh được xác định bắt đầu từ ngày PT đến khi bệnh tái phát tại chỗ hoặc di căn hạch, di căn xa .

- Phân tích mối liên quan giữa sống thêm với một số yếu tố như tuổi, giới, giai đoạn bệnh, typ mô bệnh, di căn hạch, khả năng nạo vét hạch.

- Chết do PT là BN tử vong trong 1 tháng đầu sau khi mổ.

2.2.3. Các chỉ số nghiên cứu

**** Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu***

- Đặc điểm tuổi, giới

- Tiền sử nghiện thuốc lá, liên quan thuốc lá theo giới

- Các triệu chứng lâm sàng bao gồm: đau ngực, ho khan kéo dài, ho ra máu, khó thở, gầy sút cân, sốt nhẹ và không có triệu chứng lâm sàng.

- Sự phân bố giai đoạn bệnh: Gồm các giai đoạn II, IIIA.

- Chỉ số toàn trạng.

**** Đặc điểm tổn thương bao gồm***

- Sự phân bố BN theo vị trí tổn thương, được chia thành:

+ Khối u thùy trên phổi phải

+ Khối u thùy dưới phổi phải

+ Khối u thùy giữa phổi phải

+ Khối u thùy trên phổi trái

+ Khối u thùy dưới phổi trái

- Sự phân bố BN theo kích thước khối u được chia ra: đường kính khối u ≤30 mm; từ >30 - 50 mm; từ >50 - 70 mm; và > 70 mm.

- Xác định di căn hạch vùng: số lượng hạch vùng được nạo vét chia theo 2 nhóm chính là hạch rốn phổi N1 và hạch trung thất N2 với tổng số hạch nạo vét được.

**** Đặc điểm MBH sau mổ:***

- Đặc điểm phân bố các typ MBH: Được chia ra UTBMT; UTBMV; UTBM tế bào lớn; UTBM các loại khác.

- Liên quan MBH với di căn hạch: Gồm 4 nhóm MBH chính UTBMT; UTBMV; UTBMTBL; UTBMT- V với các hạch (+) và hạch (−).

- Liên quan MBH với tái phát.

**** Phương pháp điều trị:***

- Các phương pháp PT: cắt một thùy phổi; cắt hai thùy phổi; cắt toàn bộ một lá phổi.

- Độc tính của HXT.

**** Kết quả điều trị:***

- Các biến chứng PT: Không biến chứng; Chảy máu, mổ lại; Rò mỏm phế quản; Nhiễm trùng vết mổ, viêm phổi; Suy hô hấp phải thở máy; mổ lại; Tử vong trong 24h đầu hoặc tử vong trong 1 tháng đầu.

- Tỷ lệ sống, tử vong, tái phát, di căn.

**** Thời gian sống thêm***

- Thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh tại các thời điểm 1, 2, 3, 4 và 5 năm.

- Thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh theo nhóm tuổi (≤ 60 tuổi và > 60 tuổi) tại các thời điểm 1, 2, 3, 4 và 5 năm.

- Thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh theo giai đoạn bệnh (II và IIIA) tại các thời điểm 1, 2, 3, 4 và 5 năm.

- Thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh theo typ MBH tại các thời điểm 1, 2, 3, 4 và 5 năm.

- Thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh theo kích thước khối u tại các thời điểm 1, 2, 3, 4 và 5 năm.

- Thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh theo các chặng hạch di căn: So sánh giữa các nhóm N0; nhóm N1; nhóm N2 tại các thời điểm 1, 2, 3, 4 và 5 năm.

- Thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh theo chỉ số toàn trạng tại các thời điểm 1, 2, 3, 4 và 5 năm.

- Phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh.

**** Sơ đồ nghiên cứu:***

Mô hình nghiên cứu được trình bày ở sơ đồ 2.1.

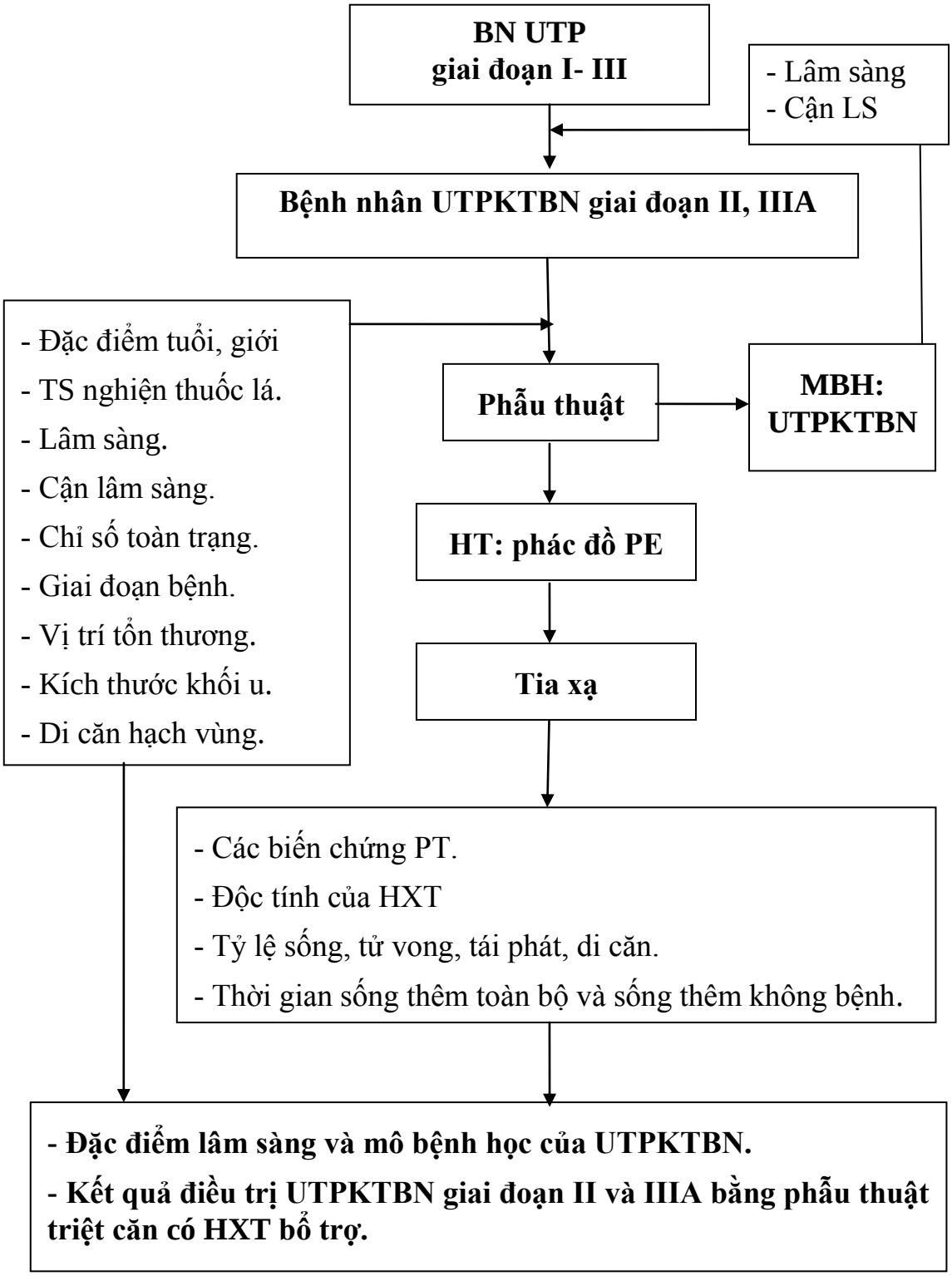
2.2.4. Xử lý số liệu

- Các thông tin được thu thập chi tiết lưu vào mẫu bệnh án nghiên cứu đã được thiết kế sẵn.

- Phương pháp thu thập thông tin: trực tiếp khám BN khi họ quay lại khám định kỳ; Gọi điện thoại hỏi trao đổi trực tiếp với BN hoặc người than; Viết thư tìm hiểu kết quả điều trị theo mẫu thư lập sẵn

- Các số liệu nghiên cứu được mã hóa phân tích và xử lý trên máy tính bằng phần mềm SPSS 22.0.

- So sánh các tỷ lệ, các trị số trung bình bằng test $\chi 2$ có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$.



Sơ đồ 2.1. Mô hình nghiên cứu.

**** Phân tích thời gian sống thêm theo phương pháp Kaplan – Meier:***

Nguyên lí

- Sắp xếp BN theo độ dài thời gian

- Tính xác suất sống sót tại thời điểm BN tử vong theo công thức:

Pi = Ni - Di/Ni

+ Pi: xác suất sống sót tại thời điểm i

+ Ni: số BN còn sống tại thời điểm i

+ Di: số BN chết tính đến thời điểm i

Phương pháp này áp dụng cho các bộ dữ liệu không nhất thiết phải đồng bộ. Tỷ lệ sống thêm tích luỹ là kết quả của tất cả các thời điểm trước đó, nó khắc phục các sai sót do thiếu thông tin của các đối tượng nghiên cứu.

Phương pháp Kaplan-Meier áp dụng rộng rãi trong các nghiên cứu phân tích kết quả điều trị và các yếu tố tiên lượng bệnh ung thư.

**** Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm:***

- Phân tích đơn biến: Sử dụng test Log-rank khi so sánh tỷ lệ sống thêm giữa các nhóm.

Sử dụng phương pháp kiểm định Log rank so sánh đường cong sống thêm giữa 2 nhóm có và không có yếu tố tiên lương. Công thức kiểm định Logrank như sau:

$$\chi^2 = \frac{(O_1 - E_1)}{E_1} + \frac{(O_2 - E_2)}{E_2}$$

O1: Tổng số mất quan sát trong nhóm 1

E1: Tổng số thất bại kì vọng trong nhóm 1

O2: Tổng số mất quan sát trong nhóm 2

E2: Tổng số thất bại kì vọng trong nhóm 2

- Phân tích đa biến: Sử dụng phương pháp hồi qui Cox với độ tin cậy 95% (p = 0,05). Hồi quy Cox là kĩ thuật đa hồi quy logistic áp dụng riêng cho

phân tích sống thêm nhằm giải quyết nhiều đồng biến dự đoán và được sử dụng để phân tích các yếu tố yếu tố tiên lượng có ảnh hưởng cùng một lúc tới sống thêm sau điều trị của BN ung thư phổi tế bào nhỏ.

2.2.5. Đạo đức nghiên cứu

Phác đồ điều trị trong nghiên cứu đã được thử nghiệm lâm sàng ở nhiều trung tâm nghiên cứu trên thế giới và được áp dụng rộng rãi. Trước khi đưa vào nhóm nghiên cứu, tất cả các BN được chúng tôi giải thích đầy đủ, tỉ mỉ về mục đích, yêu cầu và nội dung nghiên cứu. Ưu, nhược điểm của từng phương pháp và các phác đồ điều trị. Những BN nào tự nguyện tham gia nghiên cứu, sẽ có cam kết và đưa vào nghiên cứu. Các thông tin về tình trạng bệnh và các thông tin cá nhân khác của BN được giữ bí mật theo yêu cầu của người bệnh.

Chương 3
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

3.1.1. Tuổi và giới

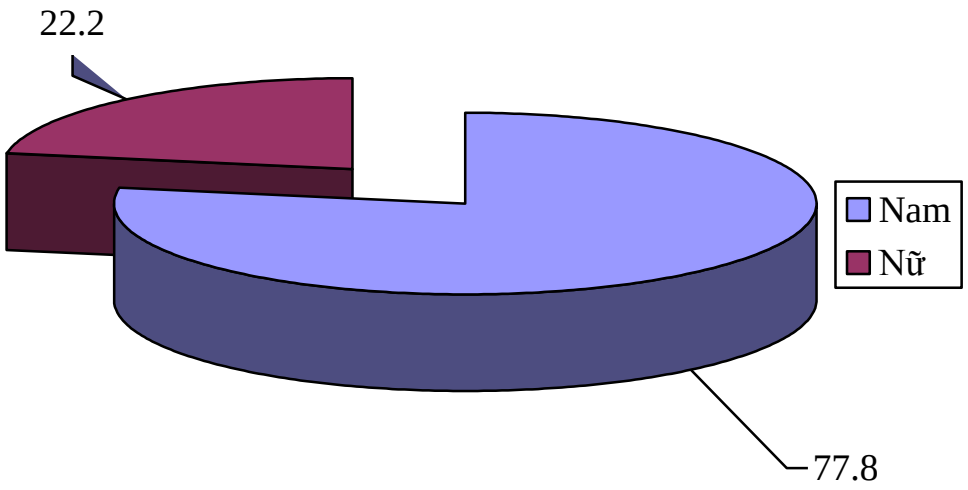
Bảng 3.1. Phân loại bệnh nhân theo tuổi.

Nhóm tuổi	Số BN (n= 81)	Tỷ lệ (%)
<40	1	1,2
40- 49	21	25,9
50- 59	30	37,0
≥60	29	35,8
$\bar{X}$ ± SD	55,8 ± 8,3 (28- 72)	

Nhận xét:

- Tuổi trung bình của các BN là 55,8 ± 8,3 (thấp nhất là 28 tuổi và cao nhất là 72 tuổi).

- Tỷ lệ BN trên 40 tuổi là 98,8%. Nhóm tuổi mắc nhiều nhất là 50- 59 tuổi (37,0%), tiếp theo là trên 60 tuổi (35,8%) và 40- 49 tuổi (25,9%).



Biểu đồ 3.1. Phân loại bệnh nhân theo giới

Nhận xét:

Nam giới chiếm tỷ lệ 77,8% nhiều hơn so với nữ giới (22,2%). Tỷ lệ nam/nữ là 3,5/1,0

3.1.2. Tiền sử có liên quan đến ung thư phổi

Bảng 3.2. Loại thuốc và thời gian hút thuốc

Hút thuốc lá	Nam (n= 63)		Nữ (n= 18)		Tổng số (n= 81)	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
Có	51	81,0	0	0	51	63,0
Không	12	19,0	18	100,0	30	37,0
Tổng số	63	100,0	18	100,0	84	100,0

Nhận xét:

Phần lớn bệnh nhân ung thư phổi có hút thuốc lá (63,0%), trong đó nam giới có hút thuốc lá chiếm tới 81,0%.

Bảng 3.3. Số lượng thuốc lá hút.

Số lượng thuốc lá hút		Số BN (n= 51)	Tỷ lệ (%)
Số năm hút thuốc lá	<20 năm	10	19,6
	≥20 năm	41	80,4
Số điếu/ngày	<10 điếu	16	31,4
	≥10 điếu	35	68,6

Nhận xét:

Đa số BN có tiền sử hút thuốc lá ≥20 năm (80,4%) với số lượng thuốc lá hút ≥10 điếu/ngày (68,6%).

Bảng 3.4. Tiền sử khác có liên quan đến ung thư phổi

Tiền sử khác	Số BN (n= 81)	Tỷ lệ (%)
Bệnh phổi mạn tính	8	9,9
Ung thư khác	0	0
Gia đình có người bị ung thư	0	0
Tiếp xúc với Amian (proximang)	0	0
Tiếp xúc với chất độc da cam	0	0

Nhận xét:

Có 9,9% số bệnh nhân có tiền sử bệnh phổi mạn tính.

3.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

3.2.1. Đặc điểm lâm sàng ung thư phổi không tế bào nhỏ

Bảng 3.5. Các triệu chứng lâm sàng thường gặp

Triệu chứng	Số BN (n= 81)	Tỷ lệ (%)
Ho khạc đờm	68	84,0
Ho khan kéo dài	64	79,0
Đau ngực	36	44,4
Khó thở	36	44,4
Ho ra máu	25	30,9
Sút cân	21	25,9
Mệt mỏi	19	23,5
Đau vai- tay	10	12,3
Hội chứng cận u	7	8,6
Sốt kéo dài	2	2,5
Không có triệu chứng	11	13,6

Nhận xét:

- Các triệu chứng cơ năng thường gặp nhất là ho khạc đờm (84,0%), ho khan kéo dài (79,0%), đau ngực (44,4%), khó thở (44,4%). Tiếp đến là các triệu chứng ho ra máu (30,9%), sút cân (25,9%) và mệt mỏi (23,5%)

- Các triệu chứng chiếm tỷ lệ thấp là đau vai- tay (12,3%), hội chứng cận u (8,6%) và sốt kéo dài (2,5%).

- Tỷ lệ BN không có triệu chứng là 13,6%.

Bảng 3.6. Thời gian xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi nhập viện.

Thời gian xuất hiện	Số BN (n= 81)	Tỷ lệ (%)
Tình cờ khám sức khỏe	11	13,6
<3 tháng	40	49,4
3- 6 tháng	27	33,3
>6 tháng	3	3,7

Nhận xét:

- Thời gian xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi nhập viện dưới 3 tháng chiếm 49,4%, từ 3-6 tháng là 33,3% và >6 tháng là 3,7%.

- Có 13,6% số BN tình cờ phát hiện UTP khi khám sức khỏe.

Bảng 3.7. Tình trạng bệnh nhân theo chỉ số Karnofski.

Karnofski	Số BN (n= 81)	Tỷ lệ (%)
80%	11	13,6
90%	52	64,2
100%	18	22,2

Nhận xét:

- Đa số BN có chỉ số KPS 90% (64,2%).

- Tỷ lệ BN có chỉ số KPS 80% là 13,6% và 100% là 22,2%.

3.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng ung thư phổi không tế bào nhỏ

3.2.2.1. Các xét nghiệm chỉ điểm khối u

Bảng 3.8. Các xét nghiệm chỉ điểm u (maker ung thư)

Chỉ dấu ung thư		Số BN (n= 81)	Tỷ lệ (%)
Cyfra 1-21 (0- 3,3 U/l)	Bình thường	25	30,9
	Tăng	56	69,1
	$\bar{X} \pm SD$ (min- max)	5,31 ± 4,10 (0,4- 27,0) (Trung vị: 4,30)	
SCC (0- 3 µg/L)	Bình thường	71	87,7
	Tăng	10	12,3
	$\bar{X} \pm SD$ (min- max)	1,71 ± 1,62 (0,1- 8,3) Trung vị: 1,20	
CEA (0- 10ng/ml)	Bình thường	57	70,4
	Tăng	24	29,6
	$\bar{X} \pm SD$ (min- max)	12,38 ± 23,68 (0,7- 187,0) Trung vị: 5,90	

Nhận xét:

- Nồng độ Cyfra của các BN trung bình là 5,31 ± 4,10 U/l (0,4- 27,0 U/l) (trung vị: 4,30 U/l); 69,1% BN có nồng độ Cyfra tăng.

- Nồng độ SCC của các BN trung bình là 1,71 ± 1,62 µg/L (0,1- 8,3 µg/L), trung vị: 1,20 µg/L; 12,3% BN có nồng độ SCC tăng.

- Nồng độ CEA của các BN trung bình là 12,38 ± 23,68 ng/ml (0,7- 187,0 ng/ml), trung vị: 5,90 ng/ml; 29,6% BN có nồng độ CEA tăng.

3.2.2.2. Chẩn đoán hình ảnh

Bảng 3.9. Kết quả chụp X-Quang phổi

XQ phổi	Số BN (n= 81)	Tỷ lệ (%)
Khối u	81	100,0
Đám mờ trung thất, rốn phổi	56	69,1
Xẹp phổi	1	1,2

Nhận xét:

Kết quả chụp X-Quang cho thấy 100% BN phát hiện thấy khối u; đám mờ trung thất, rốn phổi (69,1%) và có 01 BN (1,2%) xẹp phổi.

Bảng 3.10. Vị trí u trên CLVT

Vị trí tổn thương		Số BN (n= 81)	Tỷ lệ (%)
Phổi phải	Thùy trên	21	25,9
	Thùy giữa	10	12,3
	Thùy dưới	21	25,9
	Cộng	52	64,2
Phổi trái	Thùy trên	17	21,0
	Thùy dưới	12	14,8
	Cộng	29	35,8

Nhận xét:

Tỷ lệ BN u phổi bên phải là 64,2% (thùy trên là 25,9%; thùy giữa là 12,3% và thùy dưới là 25,9%) nhiều hơn so với phổi trái: 35,8% (thùy trên là 21,0%; thùy dưới là 14,8%).

Bảng 3.11. Hình ảnh tổn thương chụp CLVT.

Hình ảnh tổn thương	Phổi phải (n= 52)		Phổi trái (n= 29)		Tổng số (n= 81)	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
U rõ	52	100,0	29	100,0	81	100,0
Hạch trung thất	32	61,5	17	58,6	49	60,5
Tổn thương đông đặc nhu mô	1	1,9	1	3,4	2	2,5
Xẹp phổi	1	1,9	0	0	1	1,2

Nhận xét:

Kết quả chụp CLVT cho thấy 100% BN thấy u rõ. Có 60,5% số BN phát hiện thấy hạch trung thất. Số BN có hình ảnh tổn thương đông đặc nhu mô, xâm nhập thành ngực và xẹp phổi chiếm tỷ lệ thấp (1,2%- 2,5%).

Bảng 3.12. Kích thước u trên CLVT.

Kích thước khối u (cm)	Số BN (n= 81)	Tỷ lệ (%)
≤3	23	28,4
3- ≤5	36	44,4
5- ≤7	17	21,0
>7	5	6,2
$\bar{X}$ ± SD (min- max)	4,7 ± 1,6 (2,3- 10,0)	

Nhận xét:

Kích thước khối u trung bình là 4,7 ± 1,6 cm (2,3- 10,0 cm). Kích thước khối u từ 3- ≤5 chiếm tỷ lệ cao (44,4%), tiếp đến là ≤3 cm (28,4%); 5- ≤7 cm (21,0%) và >7 cm (6,2%).

3.2.3. Hình ảnh tổn thương qua nội soi phế quản

Bảng 3.13. Hình ảnh tổn thương qua nội soi phế quản.

Dạng tổn thương	Số BN (n= 76)	Tỷ lệ (%)
Bình thường	48	63,2
Đè ép từ ngoài	16	21,1
U lồi vào lòng PQ	9	11,8
Thâm nhiễm sùi	6	7,9
U chít hẹp	2	2,6

Nhận xét:

63,2% số BN có hình ảnh nội soi bình thường. Các dạng tổn thương gặp trên nội soi là đè ép từ ngoài (21,1%), u lồi vào lòng phế quản (11,8%), thâm nhiễm sùi (7,9%) và u chít hẹp (2,6%).

Bảng 3.14. Vị trí tổn thương ghi nhận qua nội soi phế quản.

Vị trí		Số BN (n= 76)	Tỷ lệ (%)
Phổi phải	Gốc	0	0
	Trung gian	0	0
	Trên	8	10,5
	Giữa	5	6,6
	Dưới	6	7,9
Phổi trái	Gốc	0	0
	Trên	4	5,3
	Dưới	7	9,2

Nhận xét:

- Ở phổi phải: các vị trí tổn thương thường gặp trong nội soi là ở phế quản trên phổi phải (10,5%), phế quản dưới phổi phải (7,9%) và phế quản giữa phổi phải (6,6%).

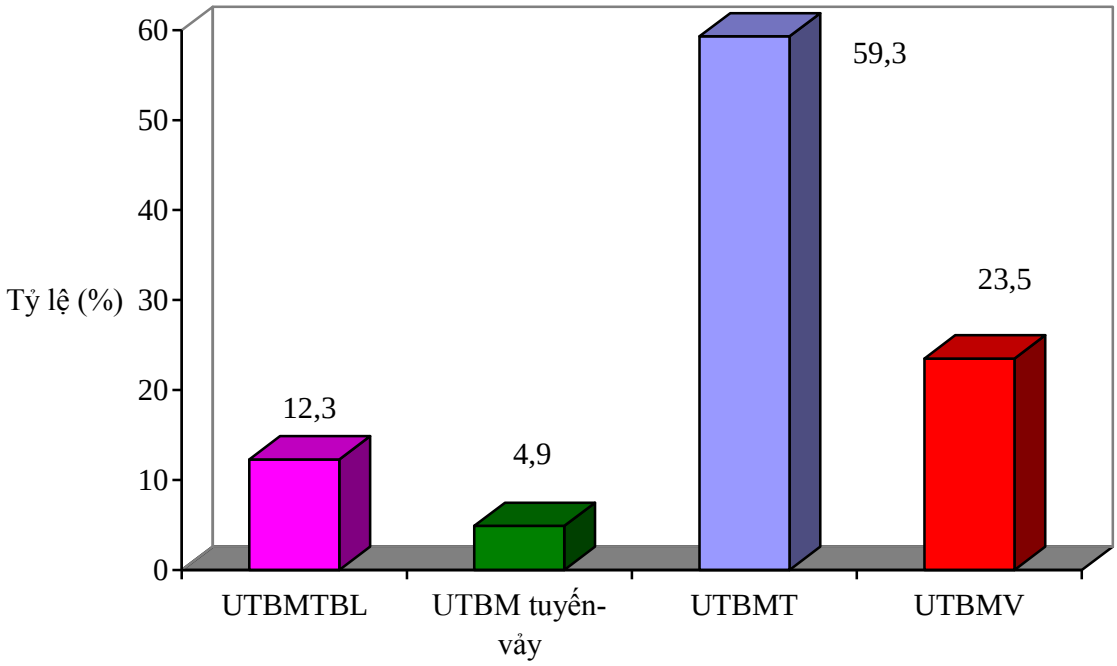
- Ở phổi trái: các vị trí tổn thương thường gặp trong nội soi là ở phế quản dưới phổi trái (9,2%) và phế quản trên phổi trái (5,3%).

3.2.4. Đặc điểm mô bệnh học

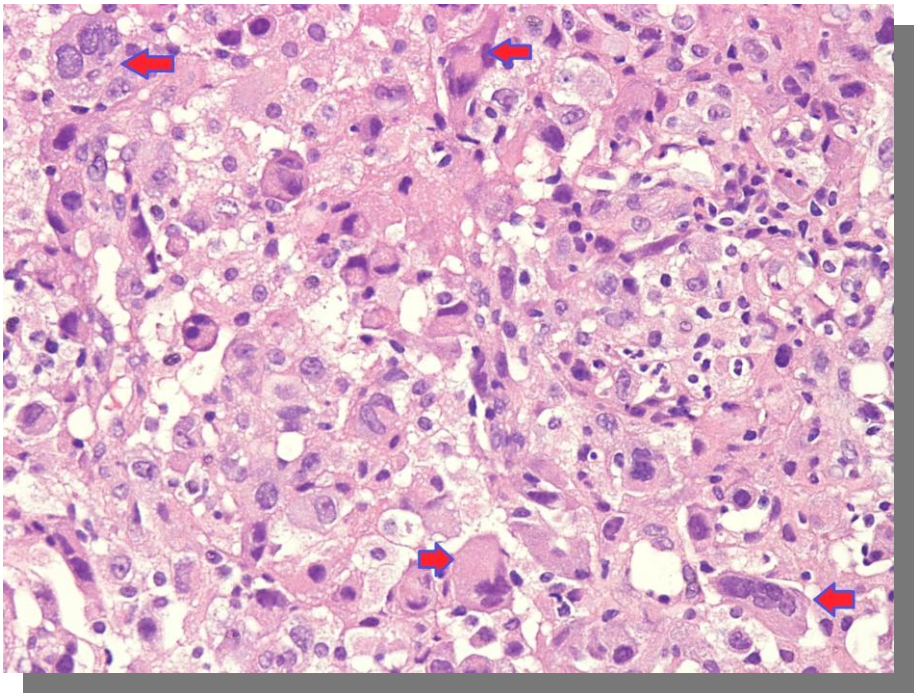
Bảng 3.15. Kết quả mô bệnh học

Phân loại mô bệnh học	Số BN (n= 81)	Tỷ lệ (%)
UTBMT	48	59,3
UTBMV	19	23,5
UTBMTBL	10	12,3
UTBM tuyến- vảy	4	4,9

Nhận xét: UTBMT chiếm tỷ lệ cao nhất (59,3%), tiếp đến là UTBMV (23,5%), UTBMTBL (12,3%) và UTBMT-V (4,9%).

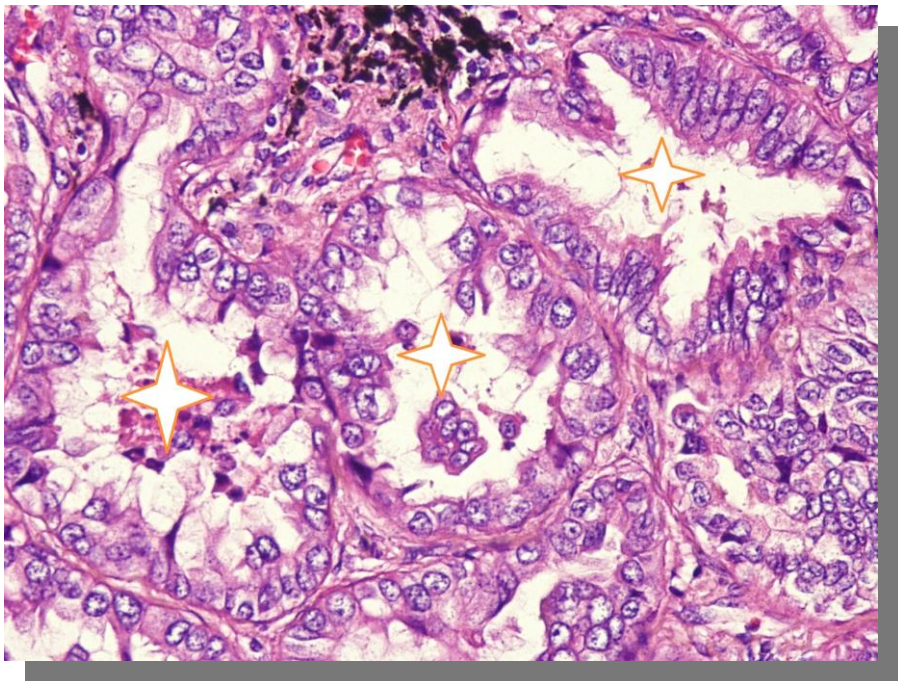


Biểu đồ 3.2. Đặc điểm mô bệnh học.



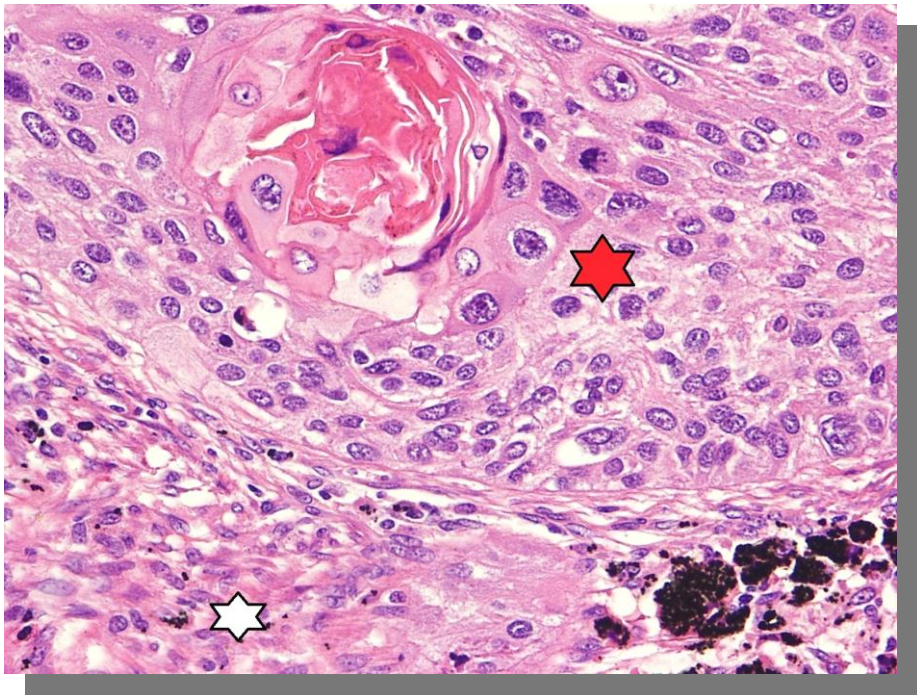
Ảnh 3.1. Ung thư biểu mô tế bào lớn

(BVK10-64991)



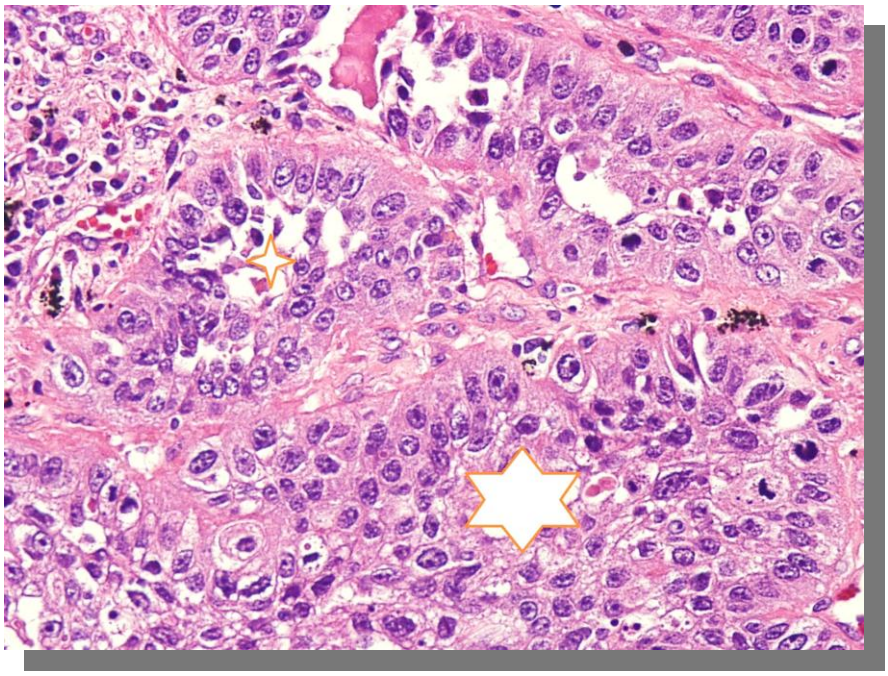
Ảnh 3.2. Ung thư biểu mô tuyến

(BVK10-55247)



Ảnh 3.3. Ung thư biểu mô tế bào vảy

(BVK10-51854)



Ảnh 3.4. Ung thư biểu mô tuyến vảy

(BVK10-45654)

Bảng 3.16. Đối chiếu mô bệnh học và vị trí tổn thương.

Vị trí		Mô bệnh học				Tổng số (n= 81)
		UTBMTBL (n= 10)	UTBMTV (n= 4)	UTBMT (n= 48)	UTBMV (n= 19)	
Phổi phải	Thùy trên	2 20,0%	1/4	14 29,2%	4 21,1%	21 25,9%
	Thùy giữa	1 10,0%	2/4	7 14,6%	0 0,0%	10 12,3%
	Thùy dưới	3 30,0%	0	15 31,3%	3 15,8%	21 25,9%
	Cộng	6 (60,0%)	3/4	36(75%)	7 (36,8%)	52 (64,2%)
Phổi phải	Thùy trên	4 40,0%	1/4	5 10,4%	7 36,8%	17 21,0%
	Thùy dưới	0	0	7 14,6%	5 26,3%	12 14,8%
	Cộng	4 (40,0%)	1/4	12 (25%)	12 (63,2%)	29 (35,8%)
p		p<0,05				

Nhận xét:

- UTBMTBL chiếm tỷ lệ cao nhất ở thùy trên phổi trái (40%) và thấp nhất ở thùy giữa phổi phải (10,0%).

- UTBMT-V: có 2/4 trường hợp ở thùy giữa phổi phải.

- UTBMT chiếm tỷ lệ cao ở thùy dưới phổi phải (31,3%) và thùy trên phổi phải (29,2%).

- UTBMV chiếm tỷ lệ cao ở thùy trên phổi trái (36,8%).

Liên quan loại UTP và thùy phổi có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

3.2.5. Giai đoạn bệnh

Bảng 3.17. Phân giai đoạn bệnh của bệnh nhân UTPKTBN.

Giai đoạn	Mô bệnh học								Tổng số (n= 81)	
	UTBMTBL (n= 10)		UTBMT-V (n= 4)		UTBMT (n= 48)		UTBMV (n= 19)			
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
II	6	60,0	1	1/4	33	68,8	12	63,2	52	64,2
IIIA	4	40,0	3	3/4	15	31,3	7	36,8	29	35,8
	p>0,05									

Nhận xét:

Giai đoạn II chiếm tỷ lệ 64,2% và giai đoạn IIIA chiếm tỷ lệ 35,8%. Giai đoạn bệnh không liên quan đến đặc điểm MBH (p>0,05).

3.3. PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ

3.3.1. Phương pháp phẫu thuật

Bảng 3.18. Phẫu thuật cắt phổi ở bệnh nhân UTPKTBN.

Phẫu thuật	Vị trí UTPKTBN					Tổng số
	Thùy trên P	Thùy giữa P	Thùy dưới P	Thùy trên T	Thùy dưới T	
Thùy trên P	21	0	0	0	0	21 (25,9%)
Thùy giữa P	0	10	0	0	0	10 (12,3%)
Thùy dưới P	0	0	21	0	0	21 (25,9%)
Thùy trên T	0	0	0	17	0	17 (21,0%)
Thùy dưới T	0	0	0	0	11	11 (13,6%)
Cắt phổi	0	0	0	0	1	1 (1,2%)
Tổng số	21	10	21	17	12	81 (100,0%)

Nhận xét:

Hầu hết là phẫu thuật cắt thùy phổi (98,8%); có 1/81 trường hợp là cắt phổi bên trái (1,2%).

Bảng 3.19. Nạo vét hạch theo bản đồ.

Nhóm	Phổi phải (n= 52)		Phổi trái (n= 29)		Tổng số (n= 81)	
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
3	2	3,8	0	0	2	2,5
4	16	30,8	0	0	16	19,8
5	0	0	12	41,4	12	14,8
6	0	0	9	31,0	9	11,1
7	34	65,4	7	24,1***	41	50,6
8	4	7,7	2	6,9	6	7,4
9	1	1,9	1	3,4	2	2,5
10	52	100,0	29	100,0	81	100,0
11	6	11,5	2	6,9	8	9,9
Hạch N1	19	36,5	6	20,7	25	30,9
N1 + N2	33	63,5	23	79,3	56	69,1

***: p<0,001

Nhận xét:

- Các nhóm hạch được nạo vét nhiều nhất là nhóm hạch số 10 (100,0%), số 7 (50,6%). Các nhóm hạch khác chiếm tỷ lệ thấp (2,5%- 19,8%).

- Tỷ lệ BN UTP phải được vét hạch nhóm 7 (65,4%) cao hơn UTP trái (24,1%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,001. Nhóm hạch 3, 4 được nạo vét chủ yếu ở phổi phải. Nhóm hạch 5,6 được nạo vét chủ yếu ở phổi trái.

- Tỷ lệ BN được vét hạch chặng N1 là 30,9% và được vét hạch chặng N1 và chặng N2 là 69,1%.

Bảng 3.20. Di căn hạch

Di căn hạch	Giai đoạn bệnh				Tổng số (n= 81)	
	II (n= 52)		IIIA (n= 29)			
	Số BN	TL (%)	Số BN	TL (%)	Số BN	TL (%)
Chưa di căn	36	69,2	1	3,4	37	45,6
Hạch N1	16	30,8	6	20,7	22	27,2
N1+N2	0	0	22	75,9	22	27,2
	p<0,001					

Nhận xét:

Có 45,6% BN chưa có di căn hạch; 27,2% BN di căn hạch N1 và 27,2% BN di căn hạch N1 và N2. Tỷ lệ BN có hạch di căn ở nhóm UTPKTBN giai đoạn IIIA (96,6%) cao hơn giai đoạn II (30,8%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,001.

3.3.2. Phương pháp hóa xạ trị

Bảng 3.21. Hóa xạ trị ở bệnh nhân UTPKTBN.

HXT bổ trợ	Giai đoạn bệnh				Tổng số (n= 81)	
	II (n= 52)		IIIA (n= 29)			
	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
HT 4- 6 chu kỳ	52	100,0	29	100,0	81	100,0%
XT	2	3,8	9	31,0	11	13,6
	p<0,001					

Nhận xét:

100% BN được HT bằng phác đồ PE từ 4- 6 chu kỳ

Tỷ lệ BN được xạ trị bổ trợ là 13,6%. Tỷ lệ BN được XT bổ trợ ở giai đoạn IIIA (31,0%) nhiều hơn giai đoạn II (3,8%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,001.

Bảng 3.22. Chỉ số toàn trạng trước và sau điều trị.

Triệu chứng		Trước điều trị (n= 81)		Sau điều trị (n= 81)	
		Số BN	Tỷ lệ (%)	Số BN	Tỷ lệ (%)
Toàn trạng (KPS)	60- 70%	0	0	14	17,3
	80- 90%	63	77,8	66	81,5
	100%	18	22,2	1	1,2

Nhận xét:

Chỉ số KPS= 70% trước điều trị là 0%, sau điều trị là 17,3%. Chỉ số KPS = 80%-90% trước điều trị là 77,8%, sau điều trị là 81,5%. Chỉ số KPS= 100% trước điều trị là 22,2%, sau điều trị là 1,2%.

Bảng 3.23. Một số tác dụng phụ của phác đồ PE.

Tác dụng phụ	Độ độc tính									
	Mọi độ		1		2		3		4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Giảm lympho	7	8,6	5	6,2	0	0	1	1,2	1	1,2
Giảm bạch cầu hạt	19	23,5	12	14,8	2	2,5	2	2,5	3	3,7
Giảm huyết sắc tố	32	39,5	24	29,6	8	9,9	0	0	0	0
Giảm tiểu cầu	5	6,1	4	4,9	0	0	1	1,2	0	0
Tăng GOT	17	21,0	17	21,0	0	0	0	0	0	0
Tăng GPT	21	25,9	19	22,6	2	2,4	0	0	0	0
Tăng ure	11	13,6	10	12,3	1	1,2	0	0	0	0
Tăng Creatine	3	3,7	3	3,7	0	0	0	0	0	0
Nôn	18	22,2	14	17,3	3	3,7	1	1,2	0	0
Buồn nôn	59	72,8	58	71,6	1	1,2	0	0	0	0
Viêm DD	2	2,5	2	2,5	0	0	0	0	0	0

Nhận xét:

- Độc tính trên hệ tạo huyết: có 8,6% trường hợp giảm lympho (chủ yếu là độ 1: 6,2%). Giảm bạch cầu hạt gặp ở 23,5% trường hợp (chủ yếu là độ 1:

14,8%; độ 3, độ 4 là 2,5% và 3,7%). Giảm huyết sắc tố là 39,5% (chủ yếu là độ 1 và 2: 29,6% và 9,9%). Giảm tiểu cầu là 6,1% trường hợp (độ 1 là 4,9%.

- Độc tính gan: Có 21,0% trường hợp tăng GOT đều là độ 1. Có 25,9% trường hợp tăng GPT đều là độ 1, 2.

- Độc tính thận: Có 13,6% trường hợp tăng ure đều là độ 1, 2. Có 3,7% trường hợp tăng creatinin máu đều là độ 1.

- Độc tính ngoài hệ tạo huyết: Có 72,8% trường hợp buồn nôn, đều là độ 1 và 2. Có 22,2% trường hợp nôn, độ 1 là chủ yếu (17,3%). Có 2,5% trường hợp viêm dạ dày là độ 1.

3.4. KẾT QUẢ SỐNG THÊM

3.4.1. Kết quả điều trị

Bảng 3.24. Tỷ lệ tái phát, di căn ở các bệnh nhân.

Tái phát, di căn	Số BN (n= 81)	Tỷ lệ (%)
Không	26	32,1
Có tái phát, di căn	55	67,9
- Não	28	34,6
- Gan	2	2,5
- Xương	4	4,9
- Phổi	14	17,3
- Não và xương	2	2,5
- Phổi và xương	5	6,2
Thời gian di căn ($\overline{X}$ ± SD)	27,9 ± 14,2 (2- 60) [Trung vị: 29,0]	

Nhận xét:

Tỷ lệ tái phát và di căn xa là 67,9%. Thời gian tái phát trung bình là 27,9 ± 14,2 tháng (2- 60 tháng) [Trung vị: 29,0 tháng]. Tỷ lệ di căn nhiều nhất là di căn não (34,6%), tiếp đến là phổi (17,3%), gan (2,5%), xương (4,9%), não và xương (2,5%), phổi và xương (6,2%).

Bảng 3.25. Kết quả điều trị hiện tại.

Kết quả hiện tại	Tái phát		Không tái phát		Tổng số	
	Số BN	TL (%)	Số BN	TL (%)	Số BN	TL (%)
Sống	0	0	10	38,5	10	12,3
Tử vong	55	100,0	16	61,5	71	87,7
Tổng số	55	100,0	26	100,0	81	100,0

Nhận xét:

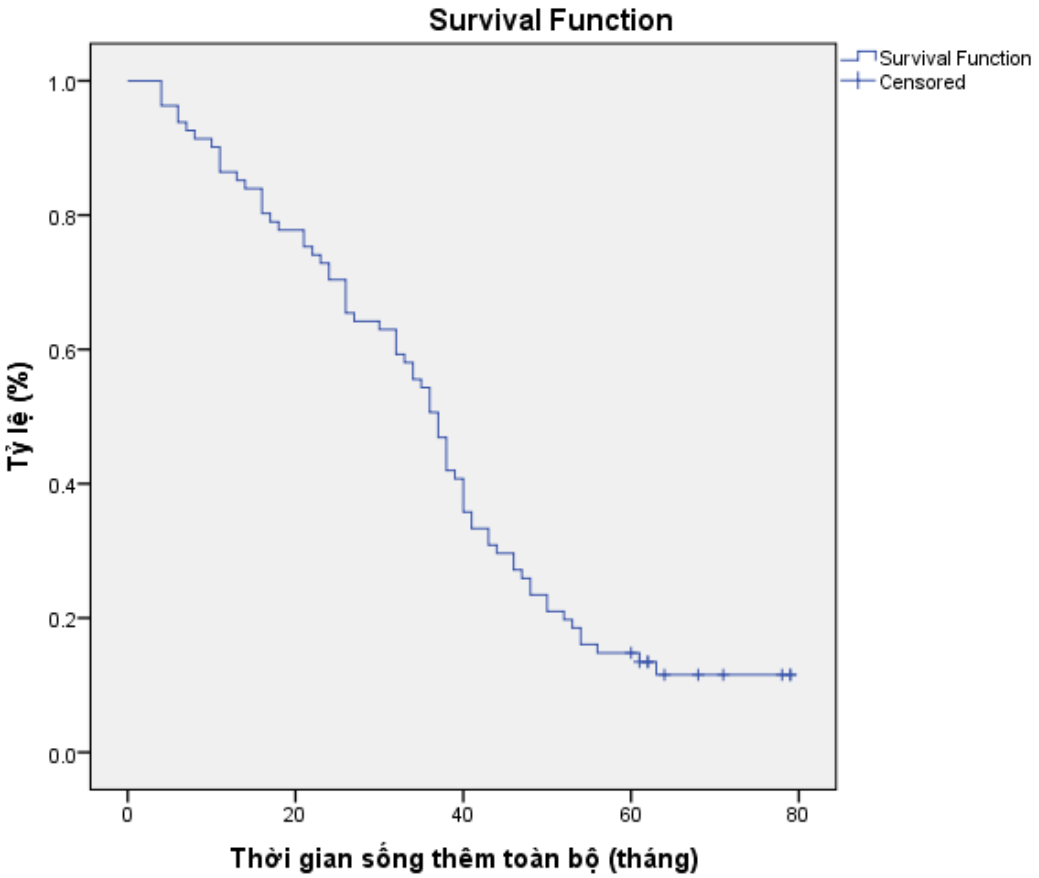
Có 10/81 BN (12,3%) còn sống, đều là sống không bệnh. Tỷ lệ tử vong là 71/81 BN (87,7%).

3.4.2. Thời gian sống thêm toàn bộ và sống không bệnh

3.4.2.1. Thời gian sống thêm toàn bộ và sống không bệnh

Bảng 3.26. Thời gian sống thêm toàn bộ.

Thời gian sống toàn bộ (tháng)	Số BN tử vong (n= 81)	Tỷ lệ sống thêm (%) ($\bar{X} \pm SE$)
12	11	86,4 ± 3,8
24	24	70,4 ± 5,1
36	40	50,6 ± 5,6
48	62	23,5 ± 4,7
60	69	14,8 ± 3,9
$\bar{X} \pm SE$	37,1 ± 2,3 (CI 95%: 32,5- 41,7) [trung vị: 37,0]	



Biểu đồ 3.3. Thời gian sống thêm toàn bộ.

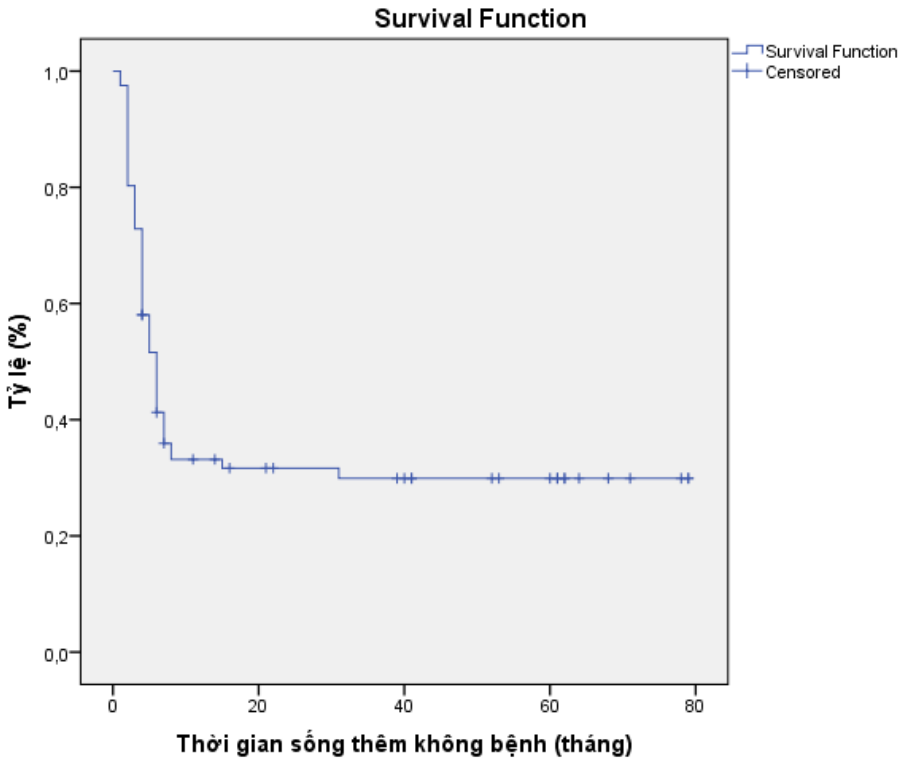
Nhận xét:

- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12, 24, 36, 48 và 60 tháng là 86,4%; 70,4%; 50,6%; 23,5% và 14,8%.

- Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 37,1 ± 2,3 tháng (CI 95%: 32,5- 41,7) [trung vị: 37,0 tháng].

Bảng 3.27. Thời gian sống thêm không bệnh.

Thời gian sống thêm không bệnh (tháng)	Số BN di căn (n= 55)	Tỷ lệ sống thêm không bệnh (%) ($\bar{X}$ ± SE)
12	53	33,2 ± 5,3
24	54	31,7 ± 5,3
36	55	29,9 ± 5,3
$\bar{X}$ ± SE	27,1 ± 3,9 (CI 95%: 19,4- 34,7); [trung vị: 6,0]	



Biểu đồ 3.4. Thời gian sống không bệnh.

Nhận xét:

Tỷ lệ sống thêm không bệnh 12, 24 và 36 tháng là 33,2%; 31,7% và 29,9%. Thời gian sống thêm không bệnh trung bình là 27,1 ± 3,9 (CI 95%: 19,4- 34,7), [trung vị: 6,0 tháng].

3.4.2.2. Thời gian sống thêm theo giai đoạn bệnh

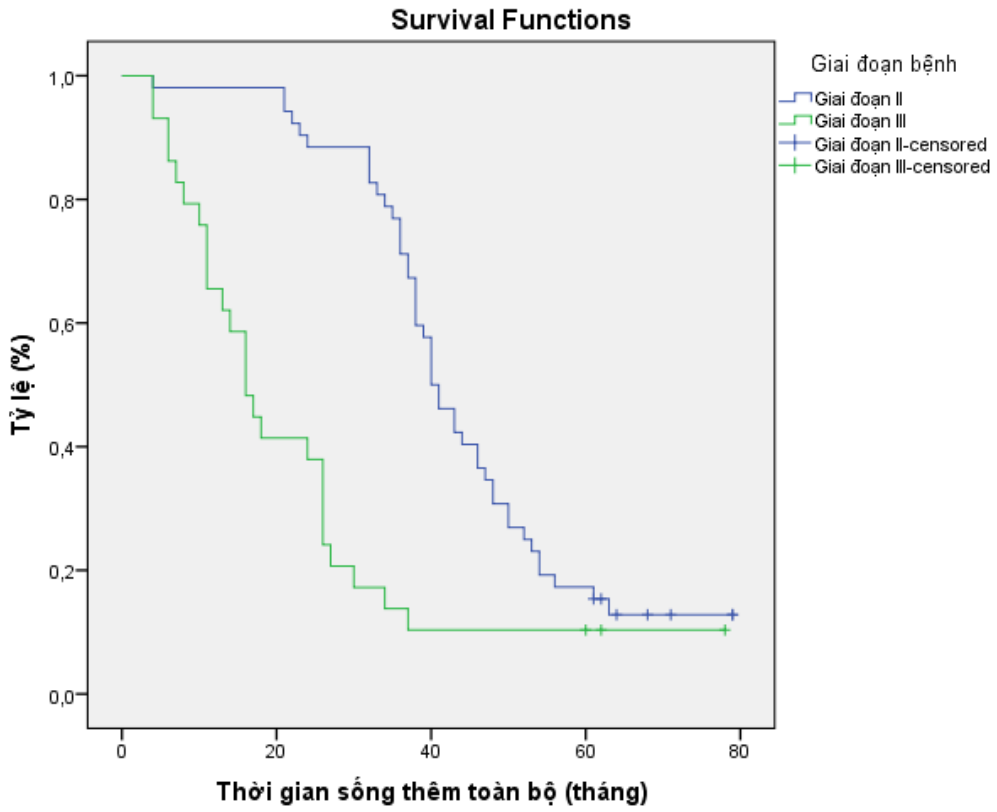
Bảng 3.28. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh.

TG sống thêm toàn bộ (tháng)	Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (%) theo giai đoạn bệnh.			
	II (n= 52)		IIIa (n= 29)	
	Số tử vong	$\overline{X} \pm SE$	Số tử vong	$\overline{X} \pm SE$
12	1	98,1 ± 1,9	10	65,5 ± 8,8
24	6	88,5 ± 4,4	18	37,9 ± 9,0
36	15	71,2 ± 6,3	25	13,8 ± 6,4
48	36	30,8 ± 6,4	26	10,3 ± 5,7
60	43	17,3 ± 5,2	-	-
$\overline{X} \pm SE$	44,8 ± 2,3 (CI 95%: 40,2- 49,4)		23,3 ± 3,8 (CI 95%: 15,8- 30,8)	
Trung vị	40,0		16,0	
	<0,001			

Nhận xét:

- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12, 24, 36 và 48 tháng của BN UTPKTBN giai đoạn II (98,1%; 88,5%; 71,2% và 30,8%) cao hơn so với UTPKTBN giai đoạn IIIa (65,5%; 37,9%; 13,8% và 10,3%).

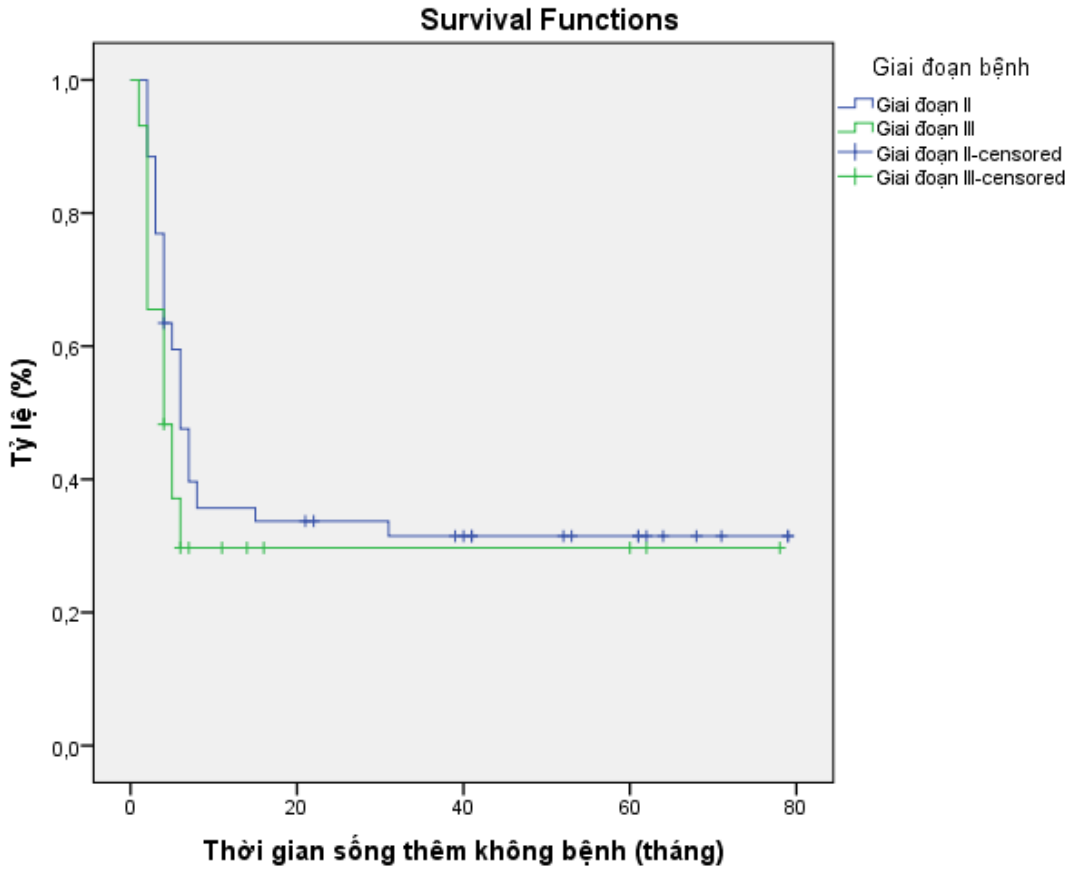
- Thời gian sống thêm toàn bộ của BN UTPKTBN giai đoạn II (trung bình: 44,8 ± 2,3 tháng; trung vị: 40 tháng) nhiều hơn so với BN UTPKTBN giai đoạn IIIa (trung bình: 23,3 ± 3,8 tháng; trung vị: 16 tháng), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$.



Biểu đồ 3.5. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh.

Bảng 3.29. Thời gian sống không bệnh theo giai đoạn bệnh.

TG sống thêm không bệnh (tháng)	Tỷ lệ sống thêm không bệnh (%) theo giai đoạn bệnh			
	II (n= 52)		IIIa (n= 29)	
	Số BN di căn	$\overline{X} \pm SE$	Số BN di căn	$\overline{X} \pm SE$
12	33	35,7 ± 6,7	20	29,7 ± 8,7
24	34	33,7 ± 6,6	-	-
36	35	31,5 ± 6,6	-	-
$\overline{X} \pm SE$	28,7 ± 4,8 (CI 95%: 19,2-38,2)		25,4 ± 6,4 (CI 95%: 12,8-38,1)	
Trung vị	6,0		4,0	
	>0,05			



Biểu đồ 3.6. Thời gian sống thêm không bệnh theo giai đoạn bệnh.

Nhận xét:

- Tỷ lệ sống thêm không bệnh 12 tháng của các BN UTPKTBN giai đoạn II (35,7%) cao hơn so với các BN UTPKTBN giai đoạn IIIA (29,7%), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

- Thời gian sống thêm không bệnh của các BN UTPKTBN giai đoạn II (trung bình: 28,7 ± 4,8 tháng; trung vị: 6 tháng) dài hơn so với các BN UTPKTBN giai đoạn IIIa (trung bình: 25,4 ± 6,4 tháng; trung vị: 4 tháng), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

3.4.2.3. Thời gian sống thêm theo mô bệnh học

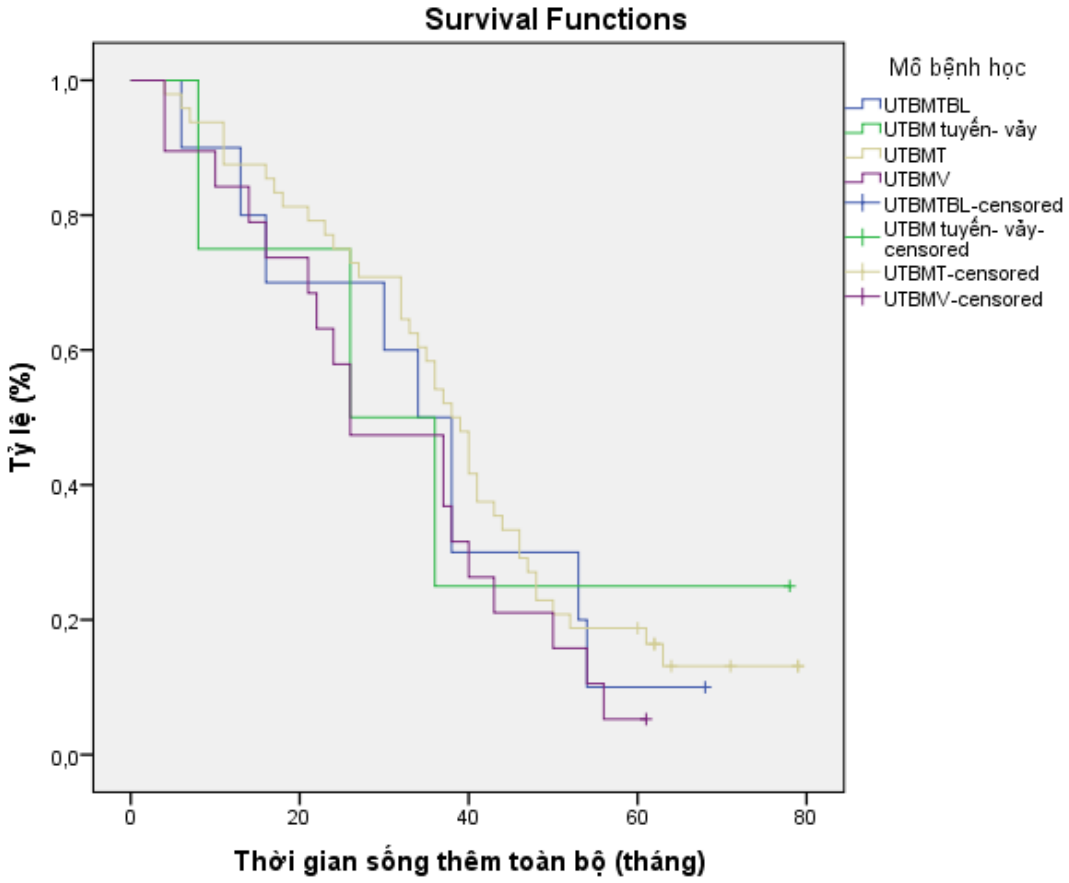
Bảng 3.30. Thời gian sống thêm toàn bộ theo mô bệnh học.

TG sống thêm toàn bộ (tháng)	Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (%) theo Mô bệnh học							
	UTBMTBL (n= 10)		UTBM T- V (n= 4)		UTBMT (n= 48)		UTBMV (n= 19)	
	Số tử vong	$\overline{X}$ ± SE	Số tử vong	$\overline{X}$ ± SE	Số tử vong	$\overline{X}$ ± SE	Số tử vong	$\overline{X}$ ± SE
12	1	90,0 ± 9,5	1	75,0 ± 21,7	6	87,5 ± 4,8	3	84,2 ± 8,4
24	3	70,0 ± 14,5			12	75,0 ± 6,2	8	57,9 ± 11,3
36	5	50,0 ±15,8	3	25,0 ± 21,7	22	54,2 ± 7,2	10	47,4 ± 11,5
48	7	30,0 ± 14,5	-	-	37	22,9 ± 6,1	15	21,1 ± 9,4
60	9	10,0 ± 9,5	-	-	39	18,7 ± 5,6	18	5,3 ± 5,1
$\overline{X}$ ± SE	35,0 ± 5,9		37,0 ± 12,8		39,5 ± 3,0		30,6 ± 3,8	
CI 95%	23,3- 46,6		11,8 - 62,1		33,6- 45,4		23,0- 38,3	
Tr. vị	34,0		26		38,0		26,0	
	>0,05							

Nhận xét:

- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12 tháng và 36 tháng của các BN UTBMTBL (90,0% và 50,0%), UTBMT-V (75,0% và 25,0%), UTBMT (87,5% và 54,2%) và UTBMV (84,2% và 47,4%) khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

- Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình của các BN UTBMTBL (35,0 ± 5,9 tháng), UTBMT- V (37,0 ± 12,8 tháng), UTBMT (39,5 ± 3,0 tháng) nhiều hơn so với UTBMBV (30,6 ± 3,8 tháng), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).



Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm toàn bộ theo mô bệnh học.

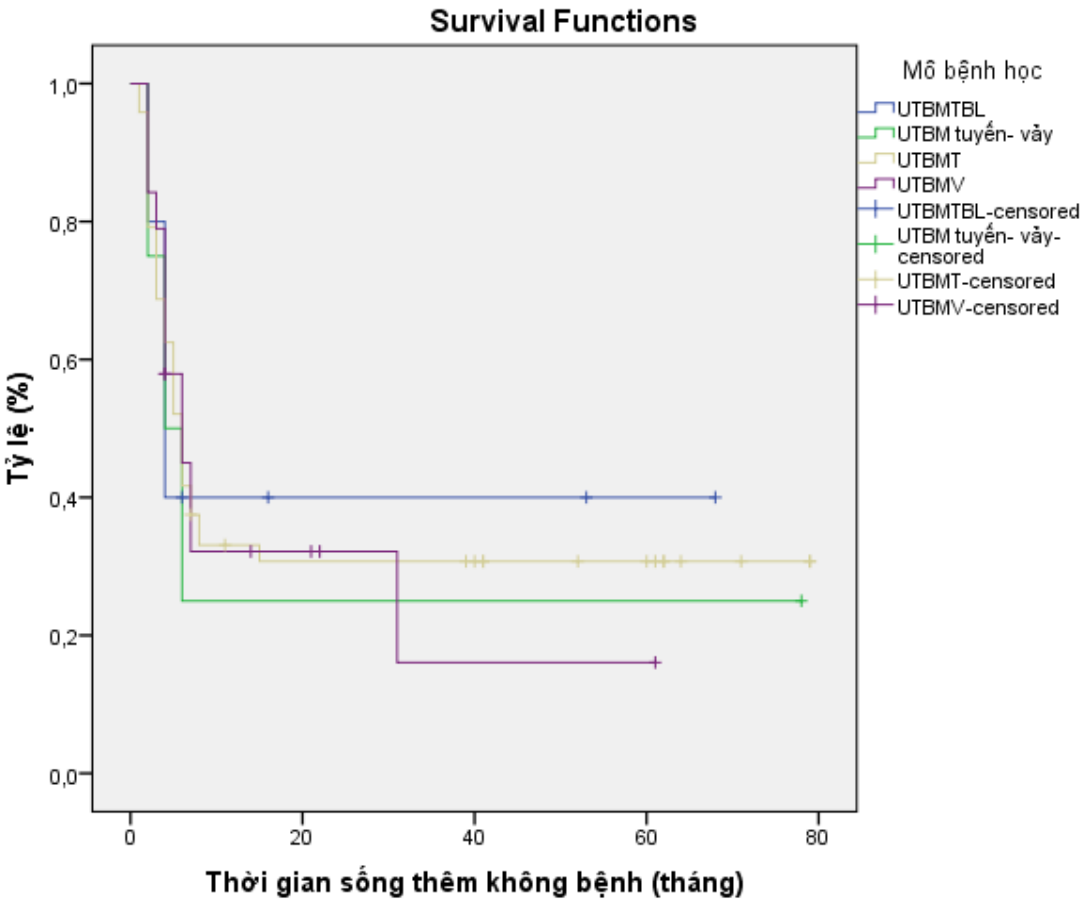
Bảng 3.31. Thời gian sống thêm không bệnh theo mô bệnh học.

TG sống thêm không bệnh (tháng)	Tỷ lệ sống thêm không bệnh (%) theo mô bệnh học							
	UTBMTBL (n= 10)		UTBM T- V (n= 4)		UTBMT (n= 48)		UTBMV (n= 19)	
	Số BN di căn	$\overline{X}$ ± SE	Số BN di căn	$\overline{X}$ ± SE	Số BN di căn	$\overline{X}$ ± SE	Số BN di căn	$\overline{X}$ ± SE
12	6	40,0 ± 15,5	3	25,0 ± 21,7	32	33,1 ± 6,8	12	32,2 ± 11,5
24	-	-	-	-	33	30,7 ± 6,7	-	-
36	-	-	-	-	-	-	13	16,1 ± 12,7
$\overline{X}$ ± SE	29,2 ± 10,0		22,5 ± 16,0		27,3 ± 5,0		17,7 ± 5,8	
CI 95%	9,5 - 48,8		0- 53,9		17,5 - 37,1		6,3 - 29,2	
Tr. vị	4,0		4,0		6,0		6,0	
	>0,05							

Nhận xét:

- Tỷ lệ sống thêm không bệnh 12 tháng của các BN UTBMTBL (40,0%), UTBMT-V (25,0%), UTBMT (33,1%) và UTBMV (32,2%) khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

- Thời gian sống thêm không bệnh trung bình của các BN UTBMTBL (29,2 ± 10,0 tháng), UTBMT- V (22,5 ± 16,0 tháng) và UTBMT (27,3 ± 5,0 tháng) nhiều hơn so với UTBMV (17,7 ± 5,8 tháng), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).



Biểu đồ 3.8. Thời gian sống thêm không bệnh theo mô bệnh học.

3.4.2.4. Thời gian sống thêm theo các chặng hạch di căn

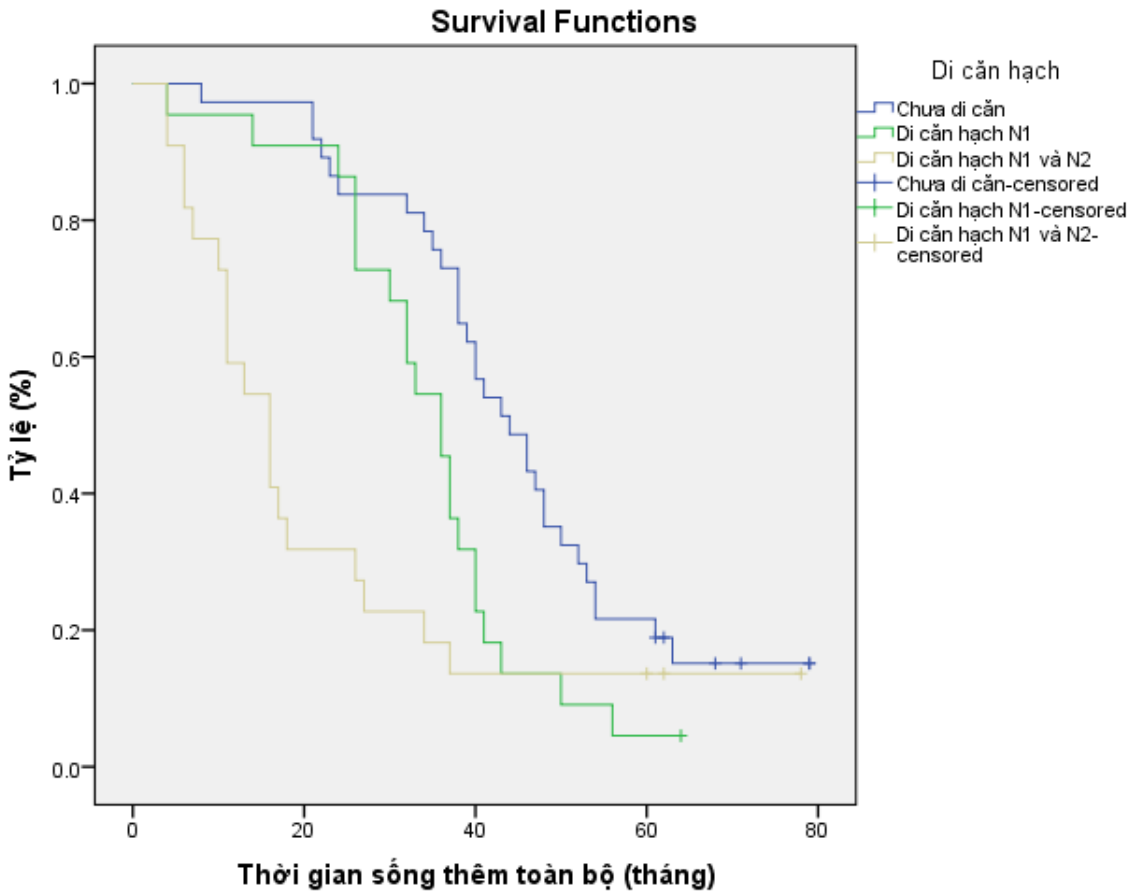
Bảng 3.32. Thời gian sống thêm toàn bộ theo các chặng hạch di căn.

TG sống thêm toàn bộ (tháng)	Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (%) theo chặng hạch di căn					
	Chưa di căn (n= 37)		Hạch N1 (n= 22)		Hạch N2 (n= 22)	
	Số BN TV	$\overline{X}$ ± SE	Số BN TV	$\overline{X}$ ± SE	Số BN TV	$\overline{X}$ ± SE
12	1	97,3 ± 2,7	1	95,5 ± 4,4	9	59,1 ± 10,5
24	6	83,8 ± 6,1	3	86,4 ± 7,3	15	31,8 ± 9,9
36	10	73,0 ± 7,3	10	45,5 ± 10,6	18	18,2 ± 8,2
48	24	35,1 ± 7,8	19	13,6 ± 7,3	19	13,6 ± 7,3
60	29	21,6 ± 6,8	21	4,5 ± 4,4	-	-
$\overline{X}$ ± SE	46,1 ± 2,9		34,7 ± 2,6		23,8 ± 4,9	
CI 95%	40,2- 51,9		29,5- 40,0		14,1- 33,5	
Trung vị	44,0		36,0		16,0	
p	<0,001					

Nhận xét:

- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12, 24, 36 và 48 tháng của các BN chưa di căn hạch (97,3%; 83,8%; 73,0% và 35,1%) nhiều hơn so với nhóm di căn hạch N1 (95,5%; 86,4%; 45,5% và 13,6%) và di căn hạch N1 + N2 (59,1%; 31,8%; 18,2% và 13,6%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,001.

- Thời gian sống thêm trung bình của các BN UTPKTBN chưa di căn hạch (trung bình 46,1 ± 2,9 tháng [trung vị: 44 tháng]) nhiều hơn so với nhóm di căn hạch N1 (34,7 ± 2,6 tháng [trung vị: 36 tháng]) và di căn hạch N1 +N 2 (trung bình 23,8 ± 4,9 tháng [trung vị: 16 tháng]), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,001.



Biểu đồ 3.9. Thời gian sống thêm toàn bộ theo các chặng hạch.

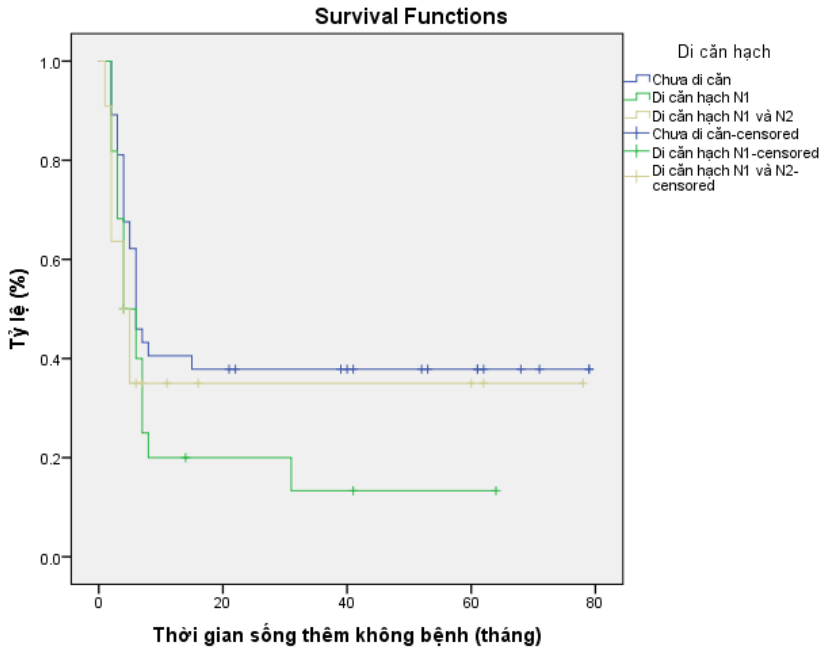
Bảng 3.33. Thời gian sống thêm không bệnh theo các chặng hạch.

TG sống không bệnh (tháng)	Tỷ lệ sống thêm không bệnh (%) theo chặng hạch di căn					
	Chưa di căn (n= 37)		Hạch N1 (n= 22)		Hạch N2 (n= 22)	
	Số BN di căn	$\overline{X}$ ± SE	Số BN di căn	$\overline{X}$ ± SE	Số BN di căn	$\overline{X}$ ± SE
12	22	40,5 ± 8,1	17	20,0 ± 8,8	14	35,0 ± 10,4
24	23	37,8±8,0	-	-	-	-
36	-	-	18	13,3±8,0	-	-
48	-	-	-	-	-	-
60	-	-	-	-	-	-
$\overline{X}$ ± SE	32,9 ± 5,9		14,1 ± 4,6		29,2 ± 7,7	
CI 95%	21,3 - 44,5		5,0- 23,2		13,9- 44,5	
Trung vị	6,0		4,0		4,0	
p	>0,05					

Nhận xét:

- Tỷ lệ sống thêm không bệnh 12 tháng của các BN chưa di căn hạch (40,5%) nhiều hơn so với BN di căn hạch N1 (20,0%) và di căn hạch N1 + N2 (35,0%).

- Thời gian sống thêm không bệnh trung bình của các BN chưa di căn hạch (32,9 ± 5,9 tháng [trung vị: 6 tháng]) nhiều hơn so với nhóm BN di căn hạch N1 (14,1 ± 4,6 tháng [trung vị: 4 tháng]) và di căn hạch N1+N2 (29,2 ± 7,7 tháng [trung vị: 4 tháng]), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).



Biểu đồ 3.10. Thời gian sống thêm không bệnh theo các chặng hạch.

3.4.2.5. Thời gian sống thêm theo kích thước khối u

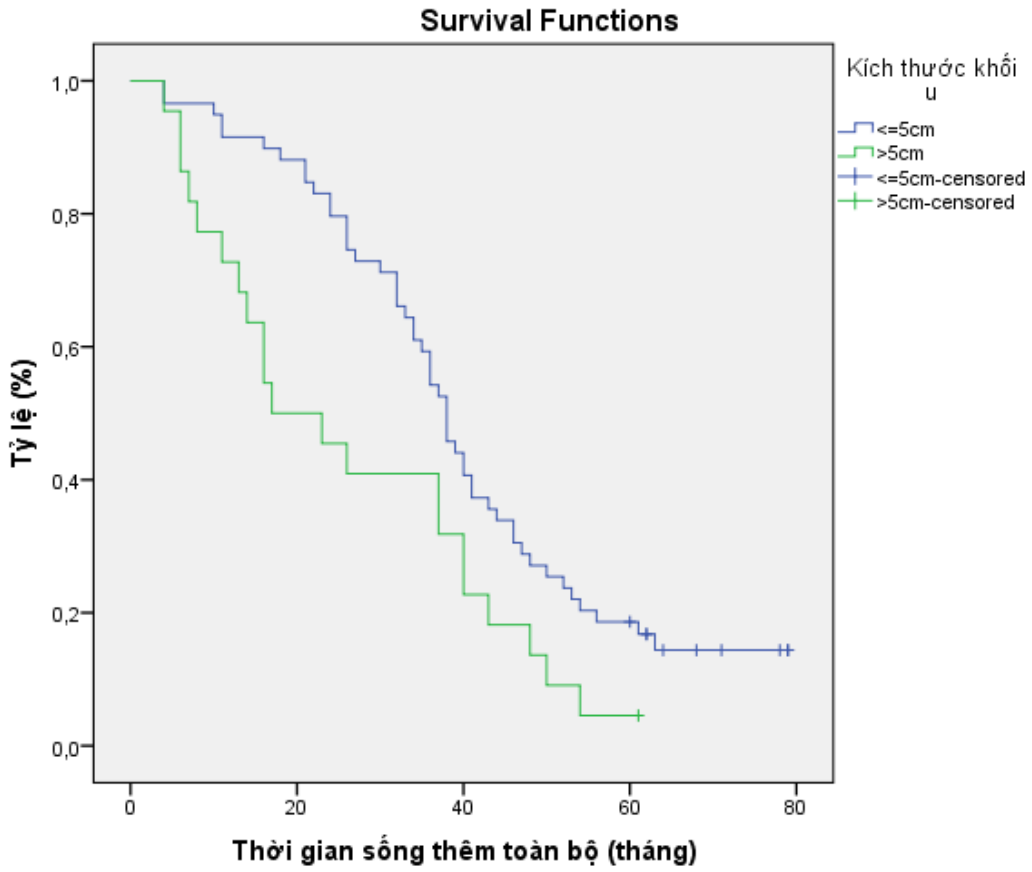
Bảng 3.34. Thời gian sống thêm toàn bộ theo kích thước khối u.

TG sống thêm toàn bộ (tháng)	Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (%) theo kích thước khối u			
	≤5 cm (n= 59)		>5 cm (n= 22)	
	Số tử vong	$\overline{X}$ ± SE	Số tử vong	$\overline{X}$ ± SE
12	5	91,5 ± 3,6	6	72,7 ± 9,5
24	12	79,7 ± 5,2	12	45,5 ± 10,6
36	27	54,2 ± 6,5	13	40,9 ± 10,5
48	43	27,1 ± 5,8	19	13,6 ± 7,3
60	48	18,6 ± 5,1	21	4,5 ± 4,4
$\overline{X}$ ± SE	40,9 ± 2,6 (CI 95%: 35,7- 46,1)		26,2 ± 3,7 (CI 95%: 18,8- 33,5)	
Trung vị	38,0		17,0	
	<0,01			

Nhận xét:

- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12, 24, 36, 48 và 60 tháng của các BN có kích thước khối u ≤5 cm (91,5%; 79,7%; 54,2%; 27,1% và 18,6%) đều cao hơn so với nhóm có kích thước khối u >5cm (72,7%; 45,5%; 40,9%; 13,6% và 4,5%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,01.

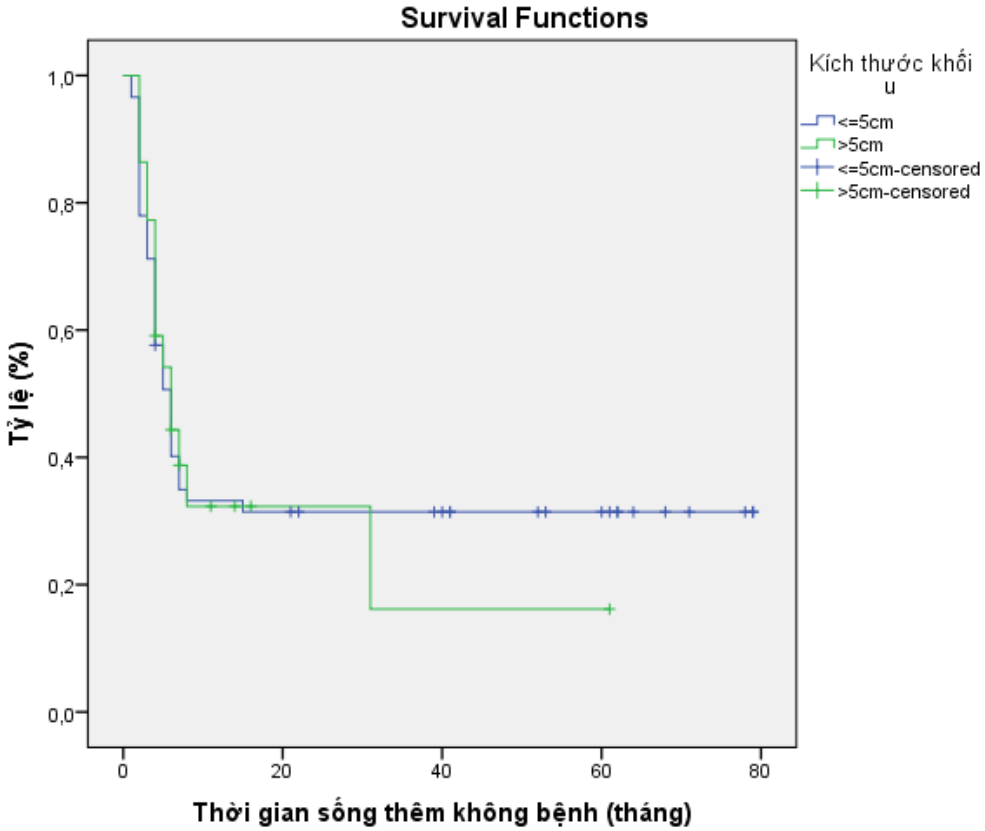
- Thời gian sống thêm trung bình của các BN có kích thước khối u ≤5 cm (40,9 ± 2,6 tháng) nhiều hơn so với nhóm có kích thước khối u >5cm (26,2 ± 3,7 tháng), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,01.



Biểu đồ 3.11. Thời gian sống thêm toàn bộ theo kích thước khối u.

Bảng 3.35. Thời gian sống thêm không bệnh theo kích thước khối u.

TG sống không bệnh (tháng)	Tỷ lệ sống thêm không bệnh (%) theo kích thước khối u			
	≤5 cm (n= 59)		>5 cm (n= 22)	
	Số BN di căn	$\overline{X} \pm SE$	Số BN di căn	$\overline{X} \pm SE$
12	39	33,2 ± 6,2	14	32,3 ± 10,7
24	40	31,4 ± 6,1	-	-
36	-	-	15	16,2 ± 12,6
$\overline{X} \pm SE$	27,7± 4,5 (CI 95%: 18,7- 36,6)		17,8 ± 5,6 (CI 95%: 6,8- 28,8)	
Trung vị	6,0		6,0	
	>0,05			



Biểu đồ 3.12. Thời gian sống thêm không bệnh theo kích thước khối u

Nhận xét:

- Tỷ lệ sống thêm không bệnh 12 tháng của các BN có kích thước khối u ≤5 cm (33,2%) không khác biệt so với nhóm có kích thước khối u >5cm (32,3%), (p>0,05).

- Thời gian sống thêm không bệnh trung bình của các BN có kích thước khối u ≤5 cm (27,7± 4,5 tháng) nhiều hơn so với nhóm có kích thước khối u >5cm (17,8 ± 5,6 tháng), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

3.4.2.6. Thời gian sống thêm theo tuổi

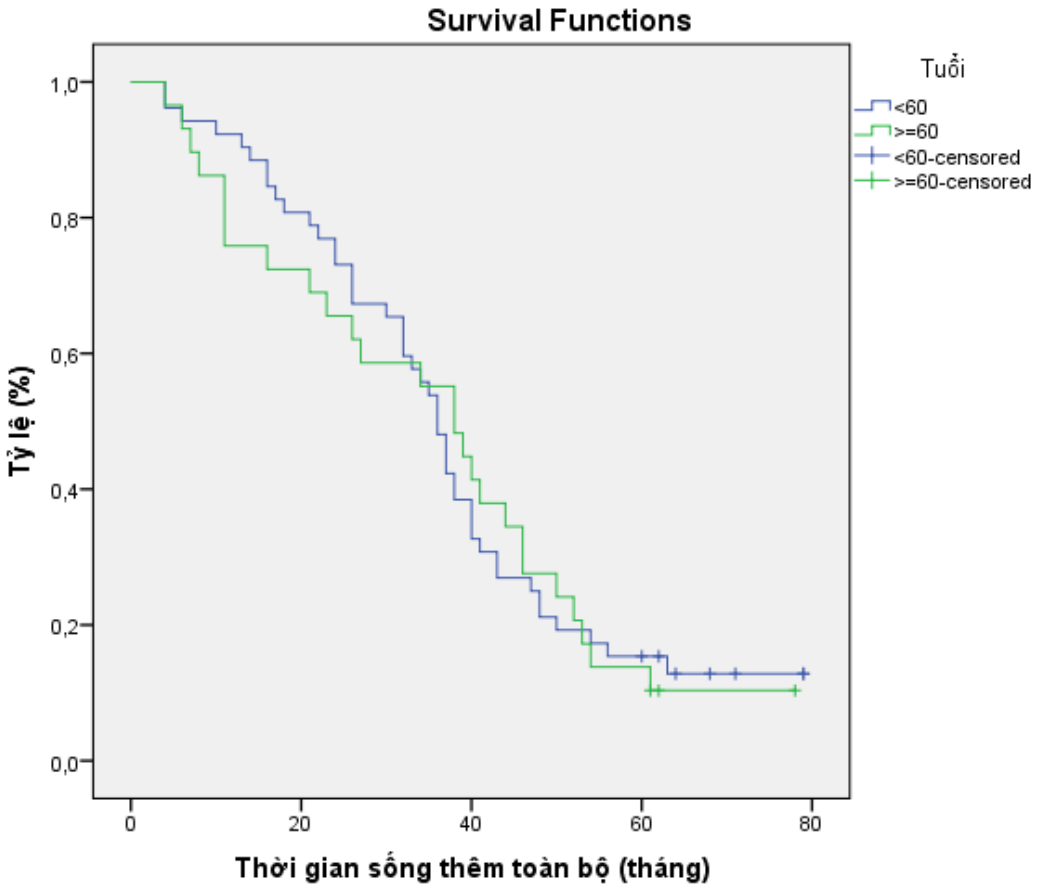
Bảng 3.36. Thời gian sống thêm toàn bộ theo tuổi.

TG sống thêm toàn bộ (tháng)	Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (%) theo tuổi			
	<60 tuổi (n= 52)		≥60 tuổi (n= 29)	
	Số tử vong	$\overline{X}$ ± SE	Số tử vong	$\overline{X}$ ± SE
12	4	92,3 ± 3,7	7	75,9 ± 7,9
24	14	73,1 ± 6,2	10	65,5 ± 8,8
36	27	48,1 ± 6,9	13	55,2 ± 9,2
48	41	21,2 ± 5,7	21	27,6 ± 8,3
60	44	15,4 ± 5,0	25	13,8 ± 6,4
$\overline{X}$ ± SE	37,8 ± 2,8 (CI 95%: 32,3- 43,4)		35,8 ± 4,0 (CI 95%: 27,9- 43,8)	
Trung vị	36,0		38,0	
	>0,05			

Nhận xét:

- Tỷ lệ sống thêm 12 tháng và 24 tháng của các BN <60 tuổi (92,3% và 73,1%) cao hơn so với nhóm ≥60 tuổi (75,9% và 65,5%), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

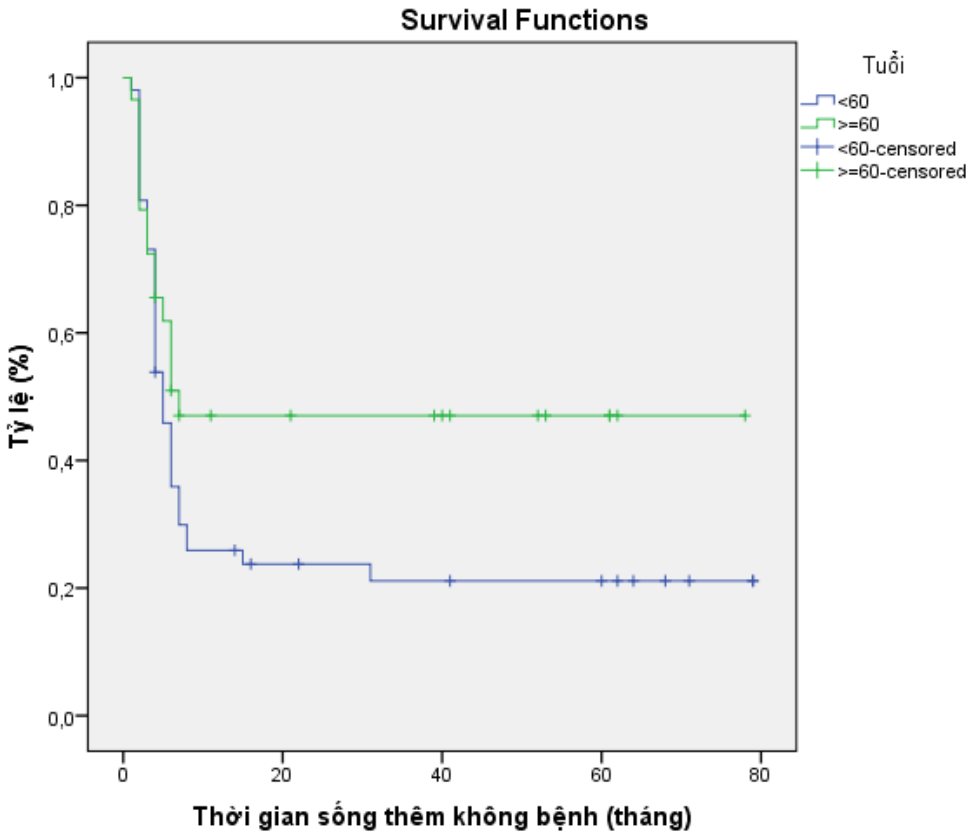
- Thời gian sống thêm trung bình của các BN <60 tuổi (37,8 ± 2,8 tháng) nhiều hơn so với nhóm ≥60 tuổi (35,8 ± 4,0 tháng), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).



Biểu đồ 3.13. Thời gian sống thêm toàn bộ theo tuổi.

Bảng 3.37. Thời gian sống thêm không bệnh theo tuổi.

TG sống không bệnh (tháng)	Tỷ lệ sống thêm không bệnh (%) theo tuổi			
	<60 tuổi (n= 52)		≥60 tuổi (n= 29)	
	Số BN di căn	$\overline{X} \pm SE$	Số BN di căn	$\overline{X} \pm SE$
12	38	25,9 ± 6,2	15	47,0 ± 9,5
24	39	23,8 ± 6,0	-	-
36	40	21,1 ± 5,9	-	-
$\overline{X} \pm SE$	20,9 ± 4,3 (CI 95%: 12,4-29,4)		38,6 ± 7,0 (CI 95%: 24,9-52,4)	
Trung vị	5,0		7,0	
	>0,05			



Biểu đồ 3.14. Thời gian sống thêm không bệnh theo tuổi.

Nhận xét:

- Tỷ lệ sống thêm không bệnh 12 tháng của các BN <60 tuổi (25,9%) ít hơn so với nhóm ≥60 tuổi (47,0%), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

- Thời gian sống thêm trung bình của các BN <60 tuổi (20,9 ± 4,3 tháng) ít hơn so với nhóm ≥60 tuổi (38,6 ± 7,0 tháng), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

3.4.2.7. Thời gian sống thêm theo chỉ số Karnofski

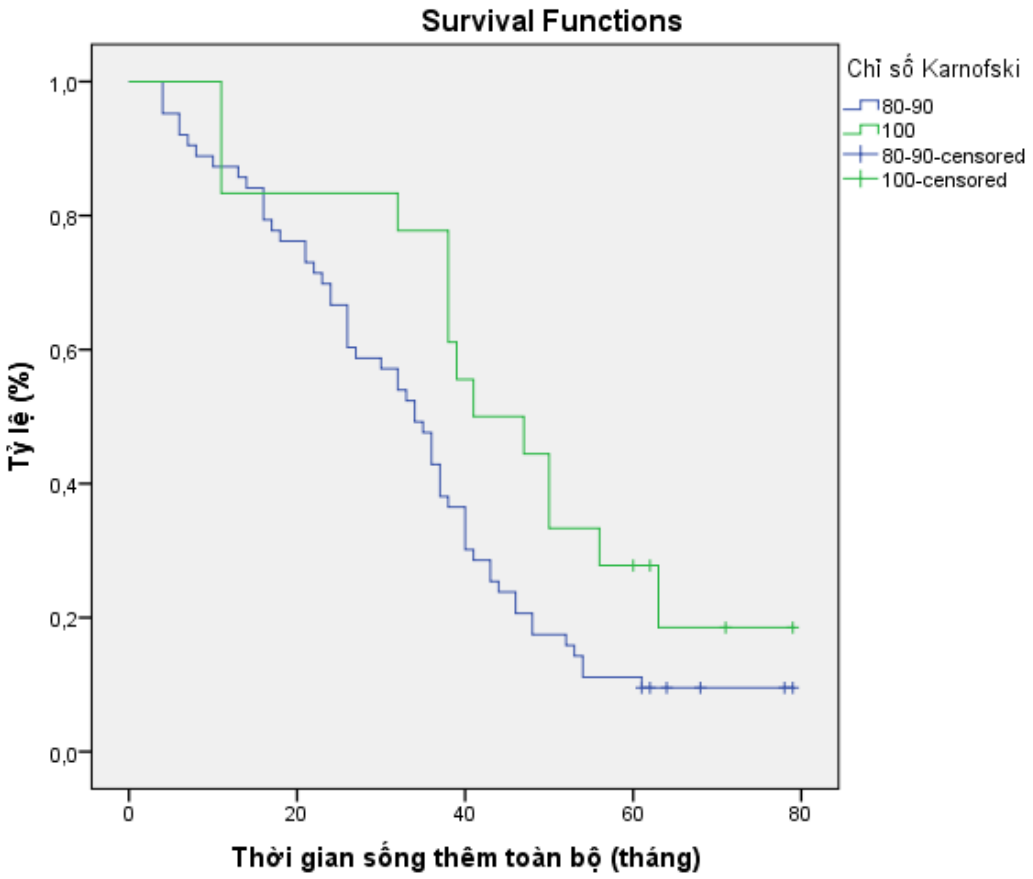
Bảng 3.38. Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số Karnofski.

TG sống thêm toàn bộ (tháng)	Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (%) theo chỉ số Karnofski			
	80- 90% (n= 63)		100% (n= 18)	
	Số tử vong	$\overline{X}$ ± SE	Số tử vong	$\overline{X}$ ± SE
12	8	87,3 ± 4,2	3	83,3 ± 8,8
24	21	66,7 ± 5,9		-
36	36	42,9 ± 6,2	4	77,8 ± 9,8
48	52	17,5 ± 4,8	10	44,4 ± 11,7
60	56	11,1 ± 4,0	13	27,8 ± 10,6
$\overline{X}$ ± SE	34,5± 2,5 (CI 95%: 29,6- 39,5)		46,1± 5,1 (CI 95%: 36,0- 56,2)	
Trung vị	34,0		41,0	
	<0,05			

Nhận xét:

- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 36, 48 và 60 tháng của các BN có chỉ số Karnofski 100% (77,8%; 44,4% và 27,8%) cao hơn so với nhóm có chỉ số Karnofski 80- 90% (42,9%; 17,5% và 11,1%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

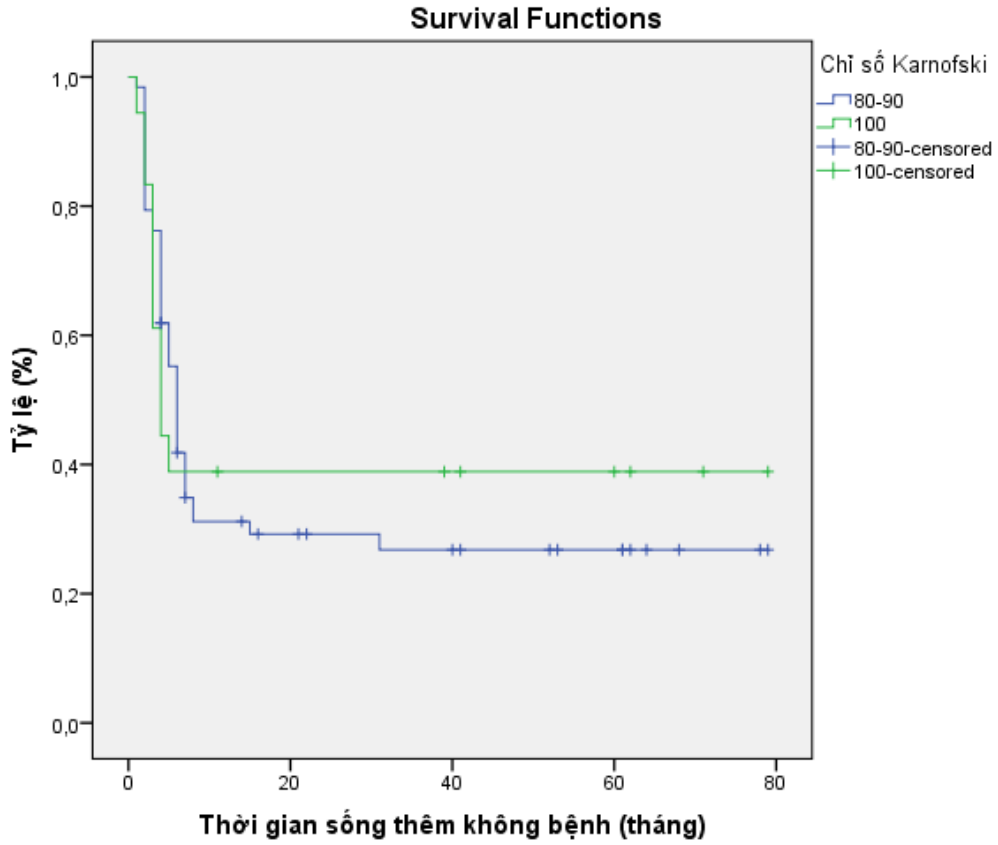
- Thời gian sống thêm trung bình của các BN có chỉ số Karnofski 100% (46,1± 5,1 tháng) nhiều hơn so với nhóm có chỉ số Karnofski 80- 90% (34,5± 2,5 tháng), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.



Biểu đồ 3.15. Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số Karnofski.

Bảng 3.39. Thời gian sống thêm không bệnh theo chỉ số Karnofski.

TG sống không bệnh (tháng)	Tỷ lệ sống thêm không bệnh (%) theo chỉ số Karnofski			
	80- 90% (n= 63)		100% (n= 18)	
	Số BN di căn	$\overline{X} \pm SE$	Số BN di căn	$\overline{X} \pm SE$
12	42	31,2 ± 6,0	11	38,9 ± 11,5
24	43	29,2 ± 6,0	-	-
36	44	26,8 ± 5,9	-	-
$\overline{X} \pm SE$	25,2± 4,3 (CI 95%:16,7-33,6)		32,6± 8,7 (CI 95%: 15,5-49,7)	
Trung vị	6,0		4,0	
	>0,05			



Biểu đồ 3.16. Thời gian sống thêm không bệnh theo chỉ số Karnofski.

Nhận xét:

- Tỷ lệ sống thêm không bệnh 12 tháng của các BN có chỉ số Karnofski 100% (38,9%) cao hơn so với nhóm có chỉ số Karnofski 80- 90% (31,2%), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

- Thời gian sống thêm trung bình của các BN có chỉ số Karnofski 100% (32,6 ± 8,7 tháng) nhiều hơn so với nhóm có chỉ số Karnofski 80- 90% (25,2± 4,3 tháng), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

3.4.2.8. Yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm

Bảng 3.40. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ.

Yếu tố	Hệ số β	SE	Tỷ suất nguy cơ (HR)	CI 95%		p
				Lower	Upper	
Tuổi (<60 - ≥ 60)	-0,040	0,267	0,960	0,569	1,622	0,880
Chỉ số Karnofski (80 + 90%- 100%)	-0,626	0,318	0,535	0,287	0,998	**0,049**
Kích thước khối u (≤5cm- >5cm)	0,592	0,278	1,808	1,049	3,117	**0,033**
Mô bệnh học	0,040	0,090	1,040	0,872	1,241	0,661
Giai đoạn bệnh (II- III)	1,031	0,371	2,805	1,355	5,808	**0,005**
Di căn (Chưa- Có)	0,270	0,347	1,310	0,663	2,588	0,436

Nhận xét:

Các yếu tố chỉ số Karnofski, kích thước khối u và giai đoạn bệnh là những yếu tố tiên lượng độc lập của thời gian sống thêm toàn bộ (p<0,05- 0,01).

Bảng 3.41. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không bệnh.

Yếu tố	Hệ số β	SE	Tỷ suất nguy cơ (HR)	CI 95%		p
				Lower	Upper	
Tuổi (<60 - ≥ 60)	-0,473	0,320	0,623	0,333	1,167	0,140
Chỉ số Karnofski (80 + 90%- 100%)	-0,067	0,346	0,935	0,475	1,843	0,847
Kích thước khối u (≤5cm- >5cm)	-0,173	0,326	0,841	0,444	1,593	0,595
Mô bệnh học	-0,007	0,097	0,993	0,821	1,201	0,942
Giai đoạn bệnh (II- IIIa)	0,245	0,376	1,278	0,611	2,672	0,514
Chặng hạch (Chưa-N1- N2)	0,240	0,366	1,271	0,620	2,605	0,513

Nhận xét:

Phân tích đa biến thấy không có yếu tố nào là yếu tố tiên lượng độc lập của thời gian sống thêm không bệnh (p>0,05).

Chương 4
BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm tuổi và giới

**** Đặc điểm tuổi:***

Qua nghiên cứu thấy tuổi trung bình của các BN là 55,8 ± 8,3 (28- 72 tuổi). Tỷ lệ BN trên 40 tuổi là 98,8%. Nhóm tuổi mắc nhiều nhất là 50- 59 tuổi (37,0%), tiếp theo là trên 60 tuổi (35,8%) và 40- 49 tuổi (25,9%). Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu (bảng 4.1)

Bảng 4.1. Lứa tuổi mắc ung thư phổi trong một số nghiên cứu.

Tác giả	Lứa tuổi	Tỷ lệ (%)	$\overline{X}$ ± SD
Wu C. F. và cs. (2015) [105]	25- 83		62,8
Ngô Thế Quân và cs. (2007) [55]	≥40	94,3	
Lê Thu Hà (2009) [40]	50 - 59	48,9	58, ± 8,04
Nguyễn Công Minh (2009) [37]	50 - 70	51,0	
Trần Minh Thông và cs. (2010) [41]	50- 59	36,11	61,64
Nguyễn Việt Long (2010) [47]	51- 60	52,0	55,2
Nguyễn Thị Lê (2012) [38]	50- 69	71,1	
Lê Thị Huyền Sâm (2012) [49]	50 - 59	44,8	58,91±7,39
Tạ Bá Thắng và cs. (2012) [44]	50 - 69	67,9	60,2 ± 16,9
Nguyễn Việt Hà và cs. (2013) [45]	50- 69	82,2	58,9 ± 6,4
Cung Văn Công (2015) [56]	≥40	95,0	56,8 ± 10,7
Nguyễn Khắc Kiểm (2016) [7]	51- 60	48,6	56,2 ± 8,59
Kết quả nghiên cứu (2017)	50- 59	37,0	55,8 ± 8,3

**** Đặc điểm giới:***

Biểu đồ 3.1 cho thấy nam giới chiếm tỷ lệ 77,8% nhiều hơn so với nữ giới (22,2%). Tỷ lệ nam/nữ là 3,5/1,0. Nhận xét này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu (bảng 4.2).

Bảng 4.2. Tỷ lệ nam/nữ mắc ung thư phổi ở một số nghiên cứu.

Tác giả	Tỷ lệ nam/nữ
Bùi Chí Viết (2003) [98]	2,0/1,0
Đồng Lưu Ba (2004) [1]	2,8/1,0
Ngô Thế Quân và cs. (2007) [55]	5,4/1,0
Nguyễn Công Minh (2009) [37]	3,0/1,0
Lê Thu Hà (2009) [40]	4,0/1,0
Trần Minh Thông và cs. (2010) [41]	2,0/1,0
Nguyễn Việt Long (2010) [47]	4,0/1,0
Nguyễn Thị Lê (2012) [38]	5,1/1,0
Lê Thị Huyền Sâm (2012) [49]	2,54/1,0
Tạ Bá Thắng và cs. (2012) [44]	3,48/1,0
Nguyễn Việt Hà và cs. (2013) [45]	9,0/1,0
Cung Văn Công (2015) [56]	4,64/1,0
Nguyễn Khắc Kiểm (2016) [7]	4,0/1,0
Kết quả nghiên cứu (2017)	3,5/1,0

Một số nghiên cứu trước đây cho thấy tỷ lệ nữ giới mắc UTP thấp, nhưng nghiên cứu gần đây cho thấy tỷ lệ nữ mắc UTP ở nữ giới cao hơn. Nguyên nhân được cho là do tỷ lệ hút thuốc lá ở nữ giới tăng lên.

4.1.2. Tiền sử hút thuốc lá

Thuốc lá không những là yếu tố nguy cơ gây UTP mà còn ảnh hưởng đến tiên lượng cũng như làm giảm hiệu quả của HT [24], [25], [89], [98]. Sự

phát triển và thay đổi MBH ở phổi do hút thuốc diễn ra theo trình tự sau: sự tăng sinh tế bào đáy, phát triển dần những nhân quái kèm theo hiện tượng tầng hóa và chuyển sản gai, hình thành carcinoma tại chỗ và cuối cùng là carcinoma xâm lấn. Số năm hút thuốc quan trọng hơn số lượng điếu thuốc hút trong 1 ngày. Hút thuốc lá thụ động cũng làm tăng nguy cơ mắc UTP với chỉ số nguy cơ tương đối từ 1,2 đến 1,5. Khi đồng thời hút thuốc và tiếp xúc với các yếu tố độc hại khác thì nguy cơ UTP tăng lên gấp nhiều lần. Choi P. J. và cs. (2013) [89] thấy tiền sử hút thuốc lá (p= 0,023) là yếu tố dự báo độc lập đối với tái phát sớm.

Qua nghiên cứu thấy phần lớn BN UTP có hút thuốc lá (63,0%), trong đó nam giới có hút thuốc lá chiếm tới 81,0%. Hầu hết BN có tiền sử hút thuốc lá ≥20 năm (80,4%) với số lượng thuốc lá hút ≥10 điếu/ngày (68,6%) (bảng 3.2 và 3.3). Điều này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả.

Bảng 4.3. Tỷ lệ hút thuốc lá ở BN ung thư phổi trong một số nghiên cứu.

Tác giả	Tỷ lệ hút thuốc lá
Bùi Chí Viết (2003) [98]	80%
Lê Thu Hà (2009) [40]	71,2% (≥20 năm là 55,6%)
Trần Minh Thông và cs. (2010) [41]	75,0%
Nguyễn Thị Lê (2012) [38]	71,1% (≥20 năm là 57,3%)
Tạ Bá Thắng và cs. (2012) [44]	40,0%
Nguyễn Khắc Kiểm (2016) [7]	87,9% (nam giới); 70,6% (nam và nữ)
Kết quả nghiên cứu (2017)	81,0% (nam giới); 63,0% (nam và nữ)

Vì vậy, muốn giảm được tỷ lệ UTP cần phải có chương trình giáo dục cộng đồng nhằm giảm tỷ lệ hút thuốc. Hiện nay, nhiều nước trên thế giới đã phát động chương trình giáo dục cộng đồng nhằm giảm tỷ lệ hút thuốc lá để phòng tránh UTP và một số bệnh ung thư khác.

4.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

4.2.1. Đặc điểm lâm sàng

Kết quả nghiên cứu cho thấy các triệu chứng cơ năng thường gặp là ho khạc đờm (84,0%), ho khan (79,0%), đau ngực (44,4%), khó thở (44,4%). Tiếp đến là các triệu chứng ho ra máu (30,9%), sút cân (25,9%), mệt mỏi (23,5%), đau vai- tay (12,3%), hội chứng cận u (8,6%) và sốt kéo dài (2,5%). Thời gian xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi nhập viện dưới 3 tháng chiếm 49,4%, từ 3-6 tháng là 33,3% và >6 tháng là 3,7%. Có 13,6% số BN tình cờ phát hiện UTP khi khám sức khỏe (bảng 3.5 và 3.6).

Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của một số nghiên cứu (bảng 4.4).

Bảng 4.4. Tần suất triệu chứng ung thư phổi trong một số nghiên cứu.

Tác giả	Tần suất các triệu chứng (%)					
	Đau ngực	Ho khan	Ho ra máu	Khó thở	Sút cân	Tình cờ
Tô Kiều Dung (1995) [78]	73,7	78,4	43,5		62,9	
Nguyễn Hoài Nam (2003) [83]	20,0	96,0	20,0		86,6	3,3
Trần Đình Thanh (2006) [42]	64,4	69,3		22,2		
Lê Thu Hà (2009) [40]	78,4				57,8	6,7
Bùi Chí Viết (2010) [57]	43,5	25,5	10,7			6,56
Trần Minh Thông (2010) [41]	69,4	75,0			61,1	
Nguyễn Việt Long (2010) [47]	75,5	72,0	38,0	36,0	40,7	88,0
Nguyễn Khắc Kiểm (2016) [7]	56,4	52,8	19,5	9,6	13,1	15,2
Kết quả nghiên cứu (2017)	44,4	79,0	30,9	44,4	25,9	13,6

Triệu chứng toàn thân cũng được đánh giá bằng chỉ số Karnofski trước và sau điều trị [40], [46]. Trong nghiên cứu của Lê Thu Hà (2009) [40], chỉ số KPS từ 80% - 90% chiếm tỷ lệ 68,9%, chỉ số KPS <80% chiếm 13,3%. Nghiên cứu SWOG9019 của Albain K. S. trên 50 BN UTPKTBN, PS = 0 hoặc 1 với giai đoạn và phương pháp điều trị tương tự có tỷ lệ sút cân <5% là 57%, 5- 10% là 26%, 10- 20% là 11% và 20% là 6% [46]. Lê Tuấn Anh (2015) [14] thấy phần lớn BN UTPKTBN giai đoạn III có chỉ số KPS từ 90-100 (71,6%) và không sụt cân hoặc sụt dưới 5% so với cân nặng trong thời gian ba tháng trước điều trị (66,7%).

Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.7) thấy đa số BN có chỉ số KPS 90% (64,2%). Tỷ lệ BN có chỉ số KPS 80% là 13,6% và 100% là 22,2%. Chúng tôi không gặp BN nào có dấu hiệu xâm lấn trung thất, chèn ép thần kinh như hội chứng Pancost- Tobias; hội chứng Claude- Bernard- Horner; hội chứng xâm lấn tĩnh mạch chủ trên. Vì các BN đều có chỉ định PT và ở giai đoạn II, IIIA nên không gặp các triệu chứng ở giai đoạn muộn.

4.2.2. Đặc điểm các chỉ dấu khối u

Ở những BN UTP được mổ cắt thùy hoặc cắt toàn bộ phổi thấy có giảm nồng độ CEA đáng kể sau mổ, có mối liên quan giữa sự tăng nồng độ CEA sau mổ với nguy cơ tái phát hoặc di căn [69].

Nghiên cứu của Sawabata N. và cs. (2002) [72] ở 297 BN UTP thấy nồng độ CEA <7 ng/ml là 81% và >7 ng/ml là 19%. Nhóm BN có nồng độ CEA cao thì tỷ lệ sống 5 năm là 49% so với tỷ lệ sống 72% ở nhóm có nồng độ CEA bình thường. BN có nồng độ CEA cao sau mổ có tiên lượng xấu hơn nhóm có nồng độ trở về bình thường với tỷ lệ sống 5 năm lần lượt là 18% (n = 15) và 68% (n = 41). Sakao Y. và cs. (2003) [71] nghiên cứu ở 54 BN UTBMT cắt thùy phổi kết hợp nạo hạch trung thất, hạch rốn phổi thấy những BN có nồng độ CEA cao và MBH kém biệt hóa thì có nguy cơ di căn hạch

trung thất rất cao. Buccheri G. và cs. [70] nghiên cứu 118 BN thấy với nồng độ CEA >10 ng/mL, ung thư giai đoạn IA- IIIA, có tỷ lệ 67% tái phát sau mổ, còn nồng độ CEA<10 ng/mL có 80- 88% trường hợp không tái phát sớm.

Qua nghiên cứu (bảng 3.8) thấy nồng độ Cyfra của các BN trung bình là 5,31 ± 4,10 U/l (69,1% BN có nồng độ Cyfra tăng). Nồng độ SCC trung bình là 1,71 ± 1,62 µg/L (12,3% BN có nồng độ SCC tăng). Nồng độ CEA trung bình là 12,38 ± 23,68 ng/ml (29,6% BN có nồng độ CEA tăng).

Nhận xét này tương tự nghiên cứu của Lê Sỹ Sâm và cs. (2005) [69] ở BN UTPKTBN: 10/36 trường hợp có CEA bình thường trước mổ, 26/36 trường hợp có CEA>5 ng/ml trước mổ, nhưng sau mổ giảm nhanh. Giá trị CEA không liên quan tới kích thước khối u. Sự gia tăng trở lại của CEA gợi ý ung thư tái phát. CEA trước mổ >10 ng/ml là một yếu tố dự đoán nguy cơ tái phát cao. Bùi Công Toàn và cs. [29] nghiên cứu 50 BN nữ UTBKTBN giai đoạn III thấy 76% có CEA>5ng/ml. Nhóm UTBMT có nồng độ CEA (17,23 ±15,25 ng/ml) cao hơn nhóm UTBMV.

Phạm Văn Thái (2015) [52] nghiên cứu 81 BN UTPKTBN di căn não thấy ở nhóm UTBMT: tỷ lệ CEA>5 ng/ml cao hơn (77,4% so với 41,2%, p=0,004) nhưng Cyfra 21-1 >3,3 ng/ml thấp hơn UTBMV (48,4% so với 64,7%, p=0,233).

4.2.3. Vị trí tổn thương

UTP có thể ở trung tâm hay ngoại vi, vị trí u gặp ở thùy trên nhiều hơn thùy dưới, bên phải nhiều hơn bên trái. Điều này có thể do phổi phải chiếm thể tích nhiều hơn phổi trái (55- 65% thể tích nhu mô phổi) và do cấu trúc góc chia nơi cựa khí quản và phế quản gốc phải làm cho chất sinh ung thư đi vào phổi phải dễ dàng hơn [56].

Theo Lê Thu Hà (2009) [40], tỷ lệ u phổi thuỳ trên cao hơn các thuỳ khác (61,1%), vị trí u ở trung tâm rốn phổi và gần rốn phổi (35,6%) thấp hơn

ở ngoại vi (64,4%). Thành Ngọc Tiến (2015) [39] nghiên cứu 64 BN UTP thấy khối u thùy trên phổi trái chiếm tỷ lệ cao nhất (31,3%).

Cung Văn Công (2015) [56] phân tích hình ảnh UTP trên CLVT 16 dãy đầu thu thấy tỷ lệ u gặp ở vị trí trung tâm và ngoại vi lần lượt là 52,5% và 47,5%. U gặp ở thùy trên hai phổi chiếm 60,3%. Trong 5 thùy phổi thì thùy trên phải gặp 32,6% và u ở thùy giữa 11,3%. Đường bờ u thấy bờ tua gai chiếm tỷ lệ 41,1%, bờ đa thùy 34,8%, bờ tròn nhẵn chiếm tỷ lệ 24,1%. Có tới 29,1% BN đã có dấu hiệu xâm lấn trung thất, 23,4% BN có TDMP, dấu hiệu cắt cụt phế quản và phế quản mỗi loại có 42,6% BN.

Qua nghiên cứu thấy tỷ lệ BN u phổi bên phải: 64,2% (thùy trên là 25,9%; thùy giữa là 12,3% và thùy dưới là 25,9%) nhiều hơn so với phổi trái: 35,8% (thùy trên là 21,0%; thùy dưới là 14,8%), (bảng 3.10). Điều này tương tự một số kết quả nghiên cứu khác (bảng 4.5).

Bảng 4.5. Vị trí khối u trong một số nghiên cứu.

Tác giả	Phổi phải (%)	Phổi trái (%)
Ngô Thế Quân và cs. (2007) [55]	66,7	33,3
Lê Thu Hà (2009) [40]	64,4	35,6
Nguyễn Công Minh (2009) [37]	60,0	40,0
Bùi Trí Viết (2010) [57]	63,9	36,1
Nguyễn Việt Long (2010) [47]	54,8	45,2
Tạ Bá Thắng và cs. (2012) [53]	58,0	42,0
Hoàng Thị Hương (2013) [27]	65,0	35,0
Nguyễn Khắc Kiểm (2016) [7]	59,6	40,4
Kết quả nghiên cứu (2017)	64,2	35,8

4.2.4. Kích thước khối u

Kích thước khối u có ảnh hưởng lớn đến kỹ thuật mổ và tiên lượng bệnh. Kết quả nghiên cứu cho thấy kích thước khối u trung bình là 4,7 ± 1,6 cm (2,3- 10,0 cm). Kích thước khối u từ 3- ≤5 chiếm tỷ lệ cao (44,4%), tiếp đến là ≤3 cm (28,4%); 5- ≤7 cm (21,0%) và >7 cm (6,2%), (bảng 3.12). Tỷ lệ khối u có kích thước từ 3- 5 cm (44,4%) và ≤3 cm (28,4%) cũng tương tự kết quả của Nguyễn Khắc Kiểm (2016) [7]: kích thước trung bình của khối u là 46,5 ± 19,9 mm (15- 110 mm). Những khối u ở giai đoạn sớm ≤ 30 mm gồm T1 và T2a chiếm tỷ lệ 32,3%, khối u có >30 mm chiếm tỷ lệ cao 67,7%. Điều này cho thấy khi khối u càng lớn xâm lấn rộng vào các cấu trúc mạch máu, phế quản làm hạn chế rất nhiều khả năng PT triệt để vì vậy chỉ định mổ sẽ giảm đi. Thành Ngọc Tiến (2015) [39] nghiên cứu hình ảnh CLVT của 64 BN UTP thấy kích thước khối u trung bình 4,6 ± 2,9 cm.

Ngô Thế Quân và cs. (2007) [55] hồi cứu 1.087 trường hợp UTP thấy khoảng 93% trường hợp kích thước u lớn hơn 3cm. Bờ của u không đều, dạng hình sao (65%). Vị trí di căn thường gặp nhất là hạch trung thất và hạch rốn phổi. Cung Văn Công (2015) [56] thấy số BN có đường kính ngang lớn nhất u > 3cm chiếm 90,1% và có mật độ đặc hoàn toàn 90,8%. Trong số BN nghiên cứu > 50% đã có di căn tại ngực và các tạng lân cận có thể quan sát thấy bằng phim CT ngực.

4.2.5. Hình ảnh tổn thương khi nội soi phế quản

Ở Việt Nam, hiệu quả soi phế quản đạt 68- 75%. Theo Nguyễn Chi Lăng (1993) [65] trong số 430 trường hợp có biểu hiện lâm sàng, XQ nghi ung thư được NSPQ, kết quả tế bào học cho thấy 307/430 (71,39%) trường hợp được chẩn đoán là ung thư phế quản.

Chúng tôi NSPQ cho 76 BN thấy các dạng tổn thương gặp trên nội soi là đè ép từ ngoài (21,1%), u lồi vào lòng phế quản (11,8%), thâm nhiễm sùi

(7,9%) và u chít hẹp (2,6%). Ở phổi phải, vị trí tổn thương ở phế quản trên phổi (10,5%) nhiều hơn phế quản dưới (7,9%) và giữa (6,6%). Ở phổi trái, vị trí tổn thương ở phế quản dưới phổi trái (9,2%) nhiều hơn phế quản trên phổi trái (5,3%). (bảng 3.13 và 3.14).

Điều này tương tự kết quả nghiên cứu của Đinh Trọng Toàn (2006) [66] khi NSPQ ống mềm cho 62 BN UTP thấy sinh thiết nhiều chỗ để đánh giá sự lan rộng của UTP giúp hỗ trợ nâng tỷ lệ đánh giá T là 29% (17,7% từ T2→T3 và 9,7% từ T3→ T4) so với đánh giá T qua CLVT. Sinh thiết nhiều chỗ làm tăng hiệu quả chẩn đoán UTP từ 82,3% lên 90,3%; Hiệu quả sinh thiết chẩn đoán ở tổn thương trung tâm (100%) cao hơn so với tổn thương ngoại vi (71,4%) và ở những khối u có đường kính >3 (96%) cao hơn ở những khối u có đường kính ≤3 cm (60%).

Bùi Chí Viết và cs. (2010) [57] NSPQ cho 100 BN UTPKTBN thấy 57% trường hợp bình thường và 43% trường hợp bất thường. Trong 43 trường hợp NSPQ bất thường thì đa số vị trí u nằm rải rác ở các thùy phổi. Có 4 trường hợp nằm ở phân thùy S2 phổi phải và 3 trường hợp nằm ở phân thùy S6 phổi phải. Có 6 trường hợp chèn ép cây phế quản và 9 trường hợp có chảy máu từ khối u khi soi.

Nguyễn Việt Long (2010) [47] NSPQ cho BN UTP thấy hình cây phế quản bình thường chiếm tỷ lệ 38%- 42,5%; tổn thương trực tiếp hoặc gián tiếp là 57,5% và 62%; tổn thương u sùi chiếm 22,5%- 24%. Còn những trường hợp UTP ở giai đoạn tiến triển, hình ảnh cây phế quản bình thường chỉ gặp có 15,6%; tổn thương u sùi chiếm tỷ lệ khá cao (40%).

Tạ Bá Thắng và cs. (2012) [53] NSPQ cho 112 BN UTPKTBN thấy tổn thương ở phế quản phải gặp 58%, phế quản trái gặp 42%. Hình ảnh u sùi nhiều nhất (32,14%), thâm nhiễm (13,4%); chít hẹp lòng phế quản (8,9%); tổn thương phối hợp gặp 27,7%. Có 13,4% chảy máu trong lòng phế quản.

Hoàng Thị Hương (2013) [27] NSPQ ở 91 BN UTP ≥60 tuổi thấy u chít hẹp chiếm tỷ lệ cao nhất (24,6%), tiếp đến là thâm nhiễm sùi (17,4%). Các tổn thương được ghi nhận nhiều nhất ở phần dưới phổi trái (15%) và phần trên phổi phải (13,1%); ít gặp nhất ở phần gốc ở cả 2 phổi (3,3%).

Thành Ngọc Tiến (2015) [39] NSPQ cho BN UTP thấy tổn thương nhìn thấy được trên nội soi: 73,4%; các kiểu hình tổn thương: thâm nhiễm (39,1%), u sùi (25%), viêm mủ (7,8%), đè đẩy từ ngoài vào (1,5%), không có tổn thương (26,6%). Vị trí tổn thương hay gặp là thùy trên phổi trái (14,1%)

4.2.6. Đặc điểm mô bệnh học

Theo Choi J. H. (1996), ở BN dưới 40 tuổi loại MBH chủ yếu là UTBMT. Ngô Thế Quân và cs. (2007) [55] hồi cứu 1.087 trường hợp UTP thấy năm loại mô học thường gặp là UTBMV, UTPTBN, UTBMT, UTBMTBL, carcinom gai tuyến (93%). Tỷ lệ UTBMV và UTBMT tương đương nhau (32% và 33%). Các tổn thương phối hợp gặp trong UTP là viêm phổi mỡ nội sinh (21,7%), viêm phế nang chảy máu (12,3%), lao phổi (1,6%).

Thakur B. và cs. (2014) [100] nghiên cứu 1000 BN UTPKTBN ở Nepal thấy tỷ lệ UTBMTBV là 41,3%, giai đoạn muộn (IIIB / IV) là 66,8%.

Trong nghiên cứu của Cung Văn Công (2015) [56], tỷ lệ UTBMT chiếm 72,34%, tiếp đến UTBMV 18,44%. Về vị trí UTBMV gặp ở trung tâm 57,5%, UTBMT gặp ở ngoại vi 55,9%. UTBMV có đường bờ tròn nhẵn, đa thùy và tua gai với tỷ lệ tương đương nhau, trong khi UTBMT chủ yếu gặp bờ tua gai (44,1%) và đa thùy (35,4%). Tỷ lệ xuất hiện hạch lớn trung thất có khả năng là hạch thứ phát trong nhóm UTBMT 82,2%, UTBMV 65,4%.

Thành Ngọc Tiến (2015) [39] nghiên cứu 64 BN thấy các typ MBH bao gồm UTBMT (75%), ung thư biểu mô tế bào nhỏ (18,6%), ung thư biểu mô vảy (3,2%), u lympho không Hodgkin (1,6%), ung thư di căn (1,6%).

Tạ Bá Thắng và cs. (2012) [53] nghiên cứu 112 BN UTPKTBN thấy UTBMT chiếm tỷ lệ cao nhất (55,4%), UTBM dạng biểu bì gặp 25% và UTBM tế bào lớn gặp tỷ lệ thấp nhất (19,6%).

Kết quả nghiên cứu cho thấy UTBMT chiếm tỷ lệ cao nhất (59,3%), tiếp đến là UTBMV (23,5%), UTBMTBL (12,3%) và UTBMT-V (4,9%). Phân loại MBH UTPKTBN trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với các nghiên cứu khác (bảng 4.6).

Bảng 4.6. Phân loại mô học ung thư phổi ở một số nghiên cứu.

Tác giả	Phân loại mô học (%)			
	UT BMT	UT BMV	UTBM TBL	UTB T-V
Treat (2010) [79]	48,9	17,8	4,0	29,3
Tô Kiều Dung (1995) [78]	31,3	29,1	23,4	6,8
Trần Đình Thanh (2006) [42]	84,4	4,4		
Lê Sỹ Sâm (2007) [59]	88,0	7,0	3,4	1,6
Lê Thu Hà (2009) [40]	42,2	33,4	24,4	
Nguyễn Việt Long (2010) [47]	57	18,5	24,5	
Bùi Chí Viết (2010) [57]	54,1	22,1	12,3	11,5
Lê Thị Huyền Sâm (2012) [49]	38,8	22,4	7,5	31,3
Hoàng Thị Hương (2013) [27]	72,5	13,2		
Lê Tuấn Anh (2015) [14]	75,0	10,0	15,0	
Phạm Văn Thái (2015) [52]	76,6	21,0		
Kết quả nghiên cứu (2017)	59,3	23,5	12,3	4,9

Kết quả nghiên cứu còn cho thấy UTBMTBL chiếm tỷ lệ cao nhất ở thùy trên phổi trái (40%) và thấp nhất ở thùy giữa phổi phải (10,0%). UTBMT-V: có 2/4 trường hợp ở thùy giữa phổi phải. UTBMT chiếm tỷ lệ

cao ở thùy dưới phổi phải (31,3%) và thùy trên phổi phải (29,2%). UTBMV chiếm tỷ lệ cao ở thùy trên phổi trái (36,8%). Liên quan loại UTP và thùy phổi có ý nghĩa thống kê với p<0,05 (bảng 3.16).

Bùi Công Toàn và cs. [29] nghiên cứu 50 BN nữ UTBKTBN giai đoạn III thấy chỉ gặp 4 týp MBH: UTBMT, UTBMV, UTBMTBL và UTBMT- V. Không thấy liên quan MBH và tiền sử hút thuốc, kinh nguyệt. Không có sự khác biệt tỷ lệ giai đoạn lâm sàng trong 2 týp mô học hay gặp nhất: tỷ lệ giai đoạn IIIa/IIIb của nhóm UTBMT và UTBMV tương ứng là 32%/22% và 14%/18%.

Park B. và cs. (2016) [97] nghiên cứu những BN UTPKTBN giai đoạn I ở người ≥70 tuổi (n = 285) và <70 tuổi (n= 1055) thấy tỷ lệ UTBMV (36,8% so với 20,0%, p<0,001) và ung thư giai đoạn IB (58,3% so với 40,6%, p<0,001) ở nhóm người cao tuổi cao hơn so với nhóm trẻ tuổi.

Có thể thấy là các nghiên cứu gần đây đã đề cập đến việc gia tăng tỷ lệ UTBMT. UTBMT chiếm 30% tại các nước Châu Âu và tại Mỹ. UTBMV chiếm 30% UTP tại Mỹ và 45% tại Châu Âu. Hai mươi năm trước, đây là loại MBH thường gặp nhất của UTP tại Châu Âu và hiện nay có sự giảm đáng kể, trong khi UTBMT có chiều hướng gia tăng. Trên 90% UTP loại UTBMV xảy ra ở những người hút thuốc lá. Hai phần ba vị trí u nằm ở trung tâm và một phần ba là u nằm ở ngoại vi, do vị trí u nằm ở phế quản nên dễ phát hiện sớm qua chẩn đoán mô học.

4.3. PHƯƠNG PHÁP PHẪU THUẬT

Các phương pháp chính để điều trị UTPKTBN bao gồm PT, HT và XT. Trong đó, PT là phương pháp điều trị hiệu quả nhất đối với giai đoạn bệnh còn khu trú ở lồng ngực (I, II, IIIA) và HXT có vai trò điều trị bổ trợ, kéo dài thời gian sống thêm cho người bệnh.

4.3.1. Phẫu thuật cắt thùy phổi và cắt phổi

Reveliotis K. (2014) [84] xem xét 45 nghiên cứu về UTPKTBN trong 25 năm từ cơ sở dữ liệu điện tử Pubmed và Scopus thấy cắt phân thùy phổi có tác dụng bảo vệ nhu mô phổi tốt hơn so với cắt thùy phổi. Cắt thùy phổi thường được áp dụng cho những BN có khối u> 2 cm (T2bN0M0). Tỷ lệ cắt phân thùy phổi và thùy phổi không có sự khác biệt đáng kể ở khối u <2 cm.

Kết quả nghiên cứu cho thấy hầu hết là phẫu thuật cắt thùy phổi (98,8%); có 1/81 trường hợp là cắt phổi bên trái (1,2%), (bảng 3.18). Tỷ lệ cắt thùy phổi trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của một số tác giả khác (bảng 4.7).

Bảng 4.7. Phương pháp phẫu thuật UTP trong một số nghiên cứu.

Tác giả		Phương pháp PT			
		Cắt thùy phổi và phân thùy	Cắt phổi	PT nội soi	Thăm dò
Chung Giang Đông (2007) [54]		85,4	2,1	3,2	8,5
Bùi Chí Viết và cs. (2003)[98]		88,7	11,3		
Nguyễn Công Minh (2009) [37]	Phổi phải	99,4	0,6		
	Phổi trái	97,7	2,3		
Nguyễn Thị Lê (2012) [38]		96,6	3,4		
Liang W. và cs. (2013) [82]		87,9			
Shirvani S. M. (2014) [85]		79,3	16,5		
Kết quả nghiên cứu (2017)		98,8	1,2		

Một số nghiên cứu độc lập cho thấy nên hạn chế cắt toàn bộ phổi (phải) vì gặp nhiều nguy cơ, biến chứng nặng và tử vong cao. Khối lượng nhu mô phổi phải 55%- 65%, nhiều hơn so với phổi trái, nên sau khi cắt phổi phải, chỉ cần mất 500ml máu và FEV1< 80% thì đã có nguy cơ tử vong [102]. Trong

nghiên cứu của Nguyễn Công Minh (2009) [37] có 3 BN cắt toàn bộ phổi (phải), cả 3 đều tử vong do suy hô hấp sau mổ, trong khi đó 7 BN cắt toàn bộ phổi trái thì chỉ chết có 2 BN.

McGuire A. L. và cs. (2013) [90] theo dõi 423 BN UTPKTBN (cắt phổi hình chêm: 71 BN; cắt thùy phổi: 352 BN) trong 39 tháng thấy không có sự khác biệt giữa hai nhóm cắt phổi hình chêm và cắt thùy phổi về tỷ lệ tái phát, tử vong và tỷ lệ sống toàn bộ ở những BN UTPKTBN giai đoạn IA có kích thước khối u dưới 2 cm.

Shirvani S. M. và cs. (2014) [85] nghiên cứu 9.093 BN UTP cao tuổi thấy tỷ lệ tử vong 90 ngày cao nhất ở nhóm cắt thùy phổi (4.0%), sau đó là cắt phân thùy phổi (3,7%, p=0,79) và XT (1,3%, p=0,008). Tỷ lệ tử vong sau 3 năm thấp nhất ở nhóm cắt thùy phổi (25,0%), tiếp theo là cắt phân thùy phổi (35,3%, p<0,001) và XT (45,1%, p<0,001). Tỷ lệ sống toàn bộ và sống không bệnh của nhóm cắt phân thùy phổi thấp hơn nhóm cắt thùy phổi (tỷ suất nguy cơ điều chỉnh [AHR]= 1,32; CI 95%: 1,20- 1,44; p<0,001 và 1,50 CI 95%: 1,29- 1,75, p<0,001).

Khullar O. V. và cs. (2015) [93] thấy tỷ lệ sống toàn bộ của PT cắt phân thùy và cắt hình chêm ít hơn so với cắt thùy phổi (HR= 1,70 so với 1,45; p<0,001). Thời gian sống toàn bộ của nhóm cắt thùy phổi (trung vị: 100 tháng) nhiều hơn so với nhóm cắt phân thùy phổi và hình chêm (74 tháng và 68 tháng, p<0,001).

4.3.2. Phương pháp nạo vét hạch

Qua nghiên cứu thấy các nhóm hạch được nạo vét nhiều nhất là nhóm hạch số 10 (100,0%), số 7 (50,6%). Các nhóm hạch khác chiếm tỷ lệ thấp (2,5%- 19,8%). Tỷ lệ BN UTP phải được vét hạch nhóm 7 (65,4%) cao hơn UTP trái (24,1%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,001. Nhóm hạch 3, 4 được nạo vét chủ yếu ở phổi phải. Nhóm hạch 5,6 được nạo vét chủ yếu ở

phổi trái. Tỷ lệ BN được vét hạch chặng N1 là 30,9% và được vét hạch chặng N1 và chặng N2 là 69,1% (bảng 3.19).

Nguyễn Khắc Kiểm (2016) [7] cũng thấy số lượng hạch được nạo vét trung bình là 12,38 ± 5,36 hạch/1 BN. BN ít nhất là 3 hạch và nhiều nhất là 29 hạch, đường kính hạch nhỏ nhất là 3 mm và hạch lớn nhất là 35 mm. Hạch xuất hiện chủ yếu ở chặng N1 với 2.215 hạch (63,4%); chặng N2 với 1277 hạch (36,6%). Các nhóm hạch chặng N1 là nhóm 10, 11, 12, 13, 14 thường xuyên thấy xuất hiện (70% - 99,4%), đặc biệt với nhóm 12 sự xuất hiện ở 167/168 BN UTP phải và 112/114 BN UTP trái. Hạch trung thất chặng N2 thì hạch nhóm 7 xuất hiện 73,2%; hạch nhóm 5-6 xuất hiện 56,1%. Cả hai bên phổi đều ít thấy sự xuất hiện của các nhóm hạch số 1 và số 3 trong PT.

Như vậy, đánh giá khả năng xuất hiện của các nhóm hạch vùng theo bản đồ là rất quan trọng, có ý nghĩa định hướng chiến lược nạo vét hạch đối với từng trường hợp cụ thể, đồng thời nạo vét hạch lúc này mang tính hệ thống và dự phòng cao.

4.3.3. Chỉ số thể trạng của bệnh nhân sau hóa xạ trị

Chỉ số thể trạng sau điều trị phản ánh sự ảnh hưởng của bệnh, đáp ứng với điều trị, độc tính, sức chịu đựng của BN đối với phác đồ đang được áp dụng. Phác đồ HXTĐT được xem là phác đồ có hiệu quả hơn XT đơn thuần và HXTTT, nhưng tác dụng phụ nặng hơn. Ngoài ra, khi HXTĐT sẽ làm tăng độ nhạy cảm của tổ chức với tia xạ, nên sẽ làm tăng hiệu quả điều trị đồng thời cũng làm tăng tác dụng phụ của tia xạ lên tổ chức lành.

Kết quả nghiên cứu cho thấy chỉ số KPS= 70% trước điều trị là 0%, sau điều trị là 17,3%. Chỉ số KPS = 80%-90% trước điều trị là 77,8%, sau điều trị là 81,5%. Chỉ số KPS= 100% trước điều trị là 22,2%, sau điều trị là 1,2% (bảng 3.22).

Điều này tương tự kết quả nghiên cứu của Nguyễn Việt Long (2010) [47], sau khi điều trị tấn công đa số BN vẫn có thể trạng tốt (PS = 0 hoặc 1) chiếm 96%; trong đó tỷ lệ PS = 0 chiếm 32%. Nguyễn Thị Lê (2012) [38] thấy sau điều trị có tỷ lệ lớn BN có chỉ số hoạt động cơ thể ở mức cao. Nhóm PT đơn thuần có 75% BN có chỉ số KPS ≥ 90% tăng 30% số BN so với trước điều trị, nhóm PT + HT bổ trợ hậu phẫu đạt 72% số BN tăng 26%, nhóm HT đơn thuần tăng 22% số BN đạt 33,3%.

4.3.4. Tác dụng phụ của phác đồ PE

Kết quả nghiên cứu cho thấy độc tính của phác đồ PE ở mức độ nhẹ. Có 8,6% trường hợp giảm lympho (độ 1: 6,2%). Giảm bạch cầu hạt: 23,5% trường hợp (chủ yếu là độ 1: 14,8%; độ 3, độ 4 là 2,5% và 3,7%). Giảm huyết sắc tố là 39,5% (chủ yếu là độ 1 và 2: 29,6% và 9,9%). Giảm tiểu cầu là 6,1% trường hợp (độ 1: 4,9%). Có 21,0% trường hợp tăng GOT đều là độ 1. Có 25,9% trường hợp tăng GPT đều là độ 1, 2. Có 13,6% trường hợp tăng ure đều là độ 1, 2. Có 3,7% trường hợp tăng creatinin máu đều là độ 1. Có 72,8% trường hợp buồn nôn, đều là độ 1 và 2. Có 22,2% trường hợp nôn, độ 1 là chủ yếu (17,3%). Có 2,5% trường hợp viêm dạ dày là độ 1 (bảng 3.23).

Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của Võ Văn Xuân [8] khi đánh giá tác dụng phụ của phác đồ EP/XT thấy hạ bạch cầu chiếm 53,3%; trong đó: Độ 1 và 2 là 48,9% và độ 3 và 4 là 4,4%. Thiếu máu 64,4% với tỷ lệ Hb<12 g/l. Độc tính gan, biểu hiện tăng men gan (AST và ALT) >40 U/l với tỷ lệ 47,8%. Độc tính trên thận với tăng ure máu là 10,0% và tăng creatinin là 15,3%. Xơ phổi do XT là 5,5% và viêm thực quản 4,4%.

Bùi Công Toàn (2012) [121] đánh giá tác dụng phụ của HT phác đồ EP và biến chứng của XT đồng thời đối với UTPKTBN giai đoạn III thấy đa số BN dung nạp tốt với điều trị, không có BN nào tử vong do điều trị. Tác dụng phụ của HT: giảm bạch cầu độ 2, 3 là 38%; độ 4: 2%. Các BN đều hồi phục

tốt sau 1- 3 ngày điều trị bằng Filgastim. Giảm Hb độ 2; 3 là 26%, Suy thận độ 1; 2 chiếm 38%, tất cả đều phục hồi sau điều trị. Buồn nôn/nôn hay gặp nhất, 52%, trong đó có tới 26% là độ 3; 4. Viêm phổi do XT độ 1, 2 và 3 chiếm 46% (độ 3 chiếm 10%). Không có trường hợp nào viêm phổi độ 4. 20% viêm thực quản XT độ 3, thường gặp ở BN có u xâm lấn màng phổi trung thất, hạch N2, N3 lớn. Tác dụng phụ nặng nhất trên mỗi BN chủ yếu là nhóm mức độ vừa (độ 2; 3), mức độ nặng chỉ có 6 BN (2 hạ bạch cầu, 2 nôn/ buồn nôn, 2 mệt mỏi). 56% BN có tác dụng phụ lớn nhất ở độ 1; 2.

Chen Q. Q. và cs. (2015) [117] so sánh hiệu quả điều trị và độc tính của docetaxel kết hợp với cisplatin và gemcitabine kết hợp với cisplatin trong HT bổ trợ sau PT ở BN UTPKTBN thấy tỷ lệ giảm tiểu cầu độ III- IV ở nhóm docetaxel kết hợp với cisplatin và gemcitabine kết hợp với cisplatin lần lượt là 24,4% và 6,38%, tỷ lệ rụng tóc là 88,9% và 25,5%, sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$).

4.4. TÁI PHÁT VÀ THỜI GIAN SỐNG THÊM

4.4.1. Tỷ lệ tái phát

Qua nghiên cứu thấy tỷ lệ tái phát và di căn xa là 67,9%. Thời gian tái phát trung bình là 27,9 ± 14,2 tháng (2- 60 tháng) [Trung vị: 29,0 tháng]. Tỷ lệ di căn nhiều nhất là di căn não (34,6%), tiếp đến là phổi (17,3%), gan (2,5%), xương (4,9%), não và xương (2,5%), phổi và xương (6,2%). Tỷ lệ tử vong là 71/81 BN (87,7%), (bảng 3.24 và 3.25).

Tỷ lệ di căn trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Son C. và cs. (2013) [50] ở 632 BN UTPKPTBN thấy 81/632 BN (12,8%) có di căn ung thư. Trong đó, 33 BN (40,8%) có di căn sớm >6 tháng trước khi chẩn đoán UTPKPTBN; 18 BN (22,2%) được chẩn đoán di căn đồng thời với UTPKPTBN (6 tháng trước hoặc sau chẩn đoán UTPKPTBN) và 30 BN (37,0%) được chẩn đoán di căn muộn (sau 6 tháng chẩn đoán UTPKPTBN).

Khối ung thư di căn thứ hai thường xảy ra sau 2- 5 năm (39,4% ở nhóm di căn sớm và 36,7% ở nhóm di căn muộn). Di căn đầu tiên thường là ung thư dạ dày (25,0%), tiếp theo là ung thư đại trực tràng (19,0%) và ung thư tuyến giáp (10,7%). Có sự khác biệt về tỷ lệ ung thư di căn đầu tiên với các typ MBH: nhóm UTBMT, ung thư đại trực tràng chiếm tỷ lệ cao nhất: 12/46 BN (26,1%), tiếp đến là ung thư tuyến giáp: 9/46 BN (19,6%). Ở nhóm UTBMV, ung thư dạ dày nhiều nhất: 12/36 BN (33,3%).

Hung J. J. và cs. (2015) [104] nghiên cứu 179 BN UTBMT tái phát sau PT (2004- 2010) thấy tái phát tại chỗ là 15,4%, di căn xa: 34,6%, tái phát tại chỗ và di căn xa: 50,0%. Tỷ lệ sống toàn bộ sau 2 năm và 5 năm là 65,2% và 29,8%. Di căn phổ biến nhất là phổi đối diện (39,1%), tiếp theo là não (33,5%) và xương (31,3%).

Lê Tuấn Anh (2015) [14] HXTĐT cho BN UTPKTBN giai đoạn III thấy trung vị thời gian sống không bệnh và sống toàn bộ là 10,8 và 17,5 tháng. Tỷ lệ sống toàn bộ 1 năm và 2 năm là 55% và 37,5%. Tỷ lệ tái phát tại chỗ và di căn xa lần lượt là 33,3% và 38,3%.

4.4.2. Thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh

Qua thu thập thông tin dựa trên kết quả trong hồ sơ bệnh án và bằng cách gửi thư, điện thoại trực tiếp, chúng tôi thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12, 24, 36, 48 và 60 tháng là 86,4%; 70,4%; 50,6%; 23,5% và 14,8% với thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 37,1 ± 2,3 tháng [trung vị: 37,0 tháng]. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 12, 24 và 36 tháng là 33,2%; 31,7% và 29,9% với thời gian sống thêm không bệnh trung bình là 27,1 ± 3,9 tháng [trung vị: 6,0 tháng] (bảng 3.26 và 3.27).

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ của các BN UTPKTBN trong 1 năm và 3 năm của chúng tôi nhiều hơn so với nghiên cứu của Hobbins S. và cs. (2016) [13] khi hồi cứu 162.959 BN UTPKTBN qua dữ liệu UTP ở Anh (2008- 2013): tỷ

lệ sống toàn bộ 1 năm và 3 năm là 36,2% và 15,6% (nghiên cứu ở tất cả các giai đoạn), nhưng tương tự các nghiên cứu khác (bảng 4.8).

Bảng 4.8. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ của BN UTP KTBN giai đoạn I- IIIA sau phẫu thuật trong một số nghiên cứu.

Tác giả		Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (%)			
		1 năm	2 năm	3 năm	5 năm
Naruke T. (1997) [102] (giai đoạn III)					26,1
Downey R. J. và cs. [103]	Triệt căn				32,0
	Không triệt căn				4,0
Cù Xuân Thanh (2002) [12] (I- III)		54,4	45,6		
Lê Sỹ Sâm (2007) [59] (giai đoạn IIIA)		77,4	60,8	44,2	
Nguyễn Thị Lê (2012) [38] (giai đoạn I- III)	PT đơn thuần	87,5	8,4		
	PT + HT bổ trợ	90,6	17,8		
	HT đơn thuần	59,4	0		
Nguyễn Khắc Kiểm (2016) [7] (I- IIIA)		89,0	73,0	67,0	
Kết quả nghiên cứu (2017)		86,4	70,4	50,6	14,8

Như vậy, sau PT đa số các BN ổn định trong 2 năm đầu, sang năm thứ 3 bắt đầu có dấu hiệu tiến triển trở lại xuất hiện tái phát và di căn, tỷ lệ này tăng dần ở năm thứ 4 và thứ 5.

4.5. CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN THỜI GIAN SỐNG THÊM

Các nghiên cứu về UTPKTBN cho thấy có nhiều yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh. Choi P. J. và cs. (2013) [89] phân tích đa biến theo mô hình Cox ở 242 BN UTPKTBN đã được PT thấy giới tính (p= 0,004), số Comorbidity (p= 0.038), loại PT (p = 0,002) và kích thước khối u (p = 0,022) là những yếu tố dự báo độc lập đối với tỷ lệ sống.

Theo Strand T. E. và cs. (2006) [19], các yếu tố bất lợi ảnh hưởng đến tỷ lệ sống toàn bộ là giới tính nam, tuổi cao, cắt phổi thuỳ trên và giữa, UTBMT và UTBMTBL, PT bên phổi phải, xâm lấn và kích thước khối u lớn. Koike T. và cs. (2013) [24] PT cho 328 BN UTPKTBN thấy 04 yếu tố dự báo độc lập về sự tái phát cục bộ là cắt phổi hình chêm (tỷ suất [HR]: 5,787), hạch di căn tại chỗ (HR: 3,888), xâm lấn màng phổi (HR: 2,272) và xâm lấn hệ lympho (HR: 3,824). Wu C. F. và cs. (2015) [105] cho rằng những yếu tố có liên quan đến nguy cơ tái phát UTPKTBN là tình trạng hút thuốc (HR: 1,63), kích thước khối u (HR: 1,54), phương thức PT (HR: 1,81), UTBMT (HR: 2,07), xâm lấn màng phổi (HR: 1,54), và sự xâm lấn mạch máu- bạch huyết (HR: 1,53).

Zhang Z. và cs. (2016) [87] phân tích đơn biến thấy các yếu tố làm giảm tỷ lệ sống bao gồm: nam giới, triệu chứng lâm sàng, tiền sử gia đình bị ung thư, kích thước khối u lớn, không phải UTBMT, giai đoạn T cao và di căn hạch bạch huyết.

4.5.1. Thời gian sống thêm theo giai đoạn bệnh

Qua bảng 3.28 và 3.29 thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12, 24, 36 và 48 tháng của BN UTPKTBN giai đoạn II (98,1%; 88,5%; 71,2% và 30,8%) cao hơn so với giai đoạn IIIA (65,5%; 37,9%; 13,8% và 10,3%). Thời gian sống thêm toàn bộ của BN UTPKTBN giai đoạn II (44,8 ± 2,3 tháng; trung vị: 40 tháng) nhiều hơn so với giai đoạn IIIA (23,3 ± 3,8 tháng; trung vị: 16 tháng; $p<0,001$). Tỷ lệ và thời gian sống thêm không bệnh 12 tháng của các BN UTPKTBN giai đoạn II (35,7% và 28,7 ± 4,8 tháng; trung vị: 6 tháng) nhiều hơn so với giai đoạn IIIA (29,7% và 25,4 ± 6,4 tháng; trung vị: 4 tháng), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Phân tích đa biến (hồi qui Cox) cho thấy giai đoạn bệnh là yếu tố tiên lượng độc lập với thời gian sống thêm toàn bộ ($p<0,001$), (bảng 3.40).

Như vậy, những BN được phát hiện và điều trị sớm có thời gian sống thêm nhiều hơn các BN được chẩn đoán và điều trị muộn. Điều này tương tự các nghiên cứu khác.

Strand T. E. và cs. (2006) [19] nghiên cứu 3.211 BN UTP đã PT (1993-1999) thấy tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm là 46,4% (giai đoạn I: 58,4%; giai đoạn II: 28,4%; giai đoạn IIIa: 15,1%; IIIb: 24,1% và giai đoạn IV là 21,1%).

Liang W. và cs. (2013) [82] nghiên cứu 5853 BN UTPKTBN giai đoạn I- III thấy tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm là 81,9% ở giai đoạn IA, 71,6% ở giai đoạn IB, 55,0% ở giai đoạn IIA, 45,2% ở giai đoạn IIB, 34,9% ở giai đoạn IIIA và 23,3% ở giai đoạn IIIB ($p<0,001$).

Thakur B. và cs. (2014) [100] theo dõi 157 BN UTPKTBN giai đoạn từ IA- IIIA (N1) được phẫu thuật và HXT bổ trợ thấy thời gian sống trung bình và tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm lần lượt là 36 tháng và 18%. Tỷ lệ sống toàn bộ cao hơn ở các phân nhóm I-II so với pIII/IV, pN0-1 so với pN2 và pR0 so với pR + ($p <0,05$). Các tác giả cho rằng UTP giai đoạn sớm (pI-II), phẫu thuật R0 và giai đoạn pNo-1 có tỷ lệ sống tốt nhất trong 5 năm ở BN UTPKTBN.

Liu B. và cs. (2015) [120] XT áp sát cho 29 BN UTPKTBN giai đoạn I không thể PT được (76 tuổi: 56- 85 tuổi) thấy không có BN nào tử vong. Theo dõi trong 25 tháng thấy tỷ lệ tái phát tại chỗ là 21,0%. Thời gian sống toàn bộ trung bình là 57 tháng (CI 95%: 44- 70 tháng). Tỷ lệ sống toàn bộ một năm là 90,5% ± 6,4%; hai năm là 76,4% ± 10,7% và 3 năm là 65,5% ± 13,6%. Tỷ lệ sống toàn bộ 1, 2 và 3 năm ở giai đoạn IA (87,5%; 87,5% và 87,5% với thời gian sống trung bình 65 tháng, CI 95%: 51- 79 tháng) không khác biệt so với giai đoạn IB (92,3%, 73,4% và 58,7%; thời gian sống trung bình là 55 tháng CI 95%: 38- 71 tháng), ($p= 0,596$).

Fan H. và cs. (2015) [4] nghiên cứu 15.020 BN UTPKTBN thấy thời gian sống trung bình là 22,7 tháng (CI 95%: 21,8- 24,2 tháng) với tỷ lệ sống

toàn bộ 1 năm là 71,8% (CI 95%: 69,8%- 73,8%). Tỷ lệ sống toàn bộ 1 năm ở BN UTPKTBN giai đoạn I là 96,5% (CI 95%: 94,0%- 98,6%); giai đoạn II là 89,1% (CI 95%: 83,3%- 94,9%), giai đoạn IIIa là 78,8% (CI 95%: 74,1%- 83,5%) và giai đoạn IIIb/IV là 58,9% (CI 95%: 56,1% đến 61,7%).

Zhang Z. và cs. (2016) [87] nghiên cứu 285 BN UTPKTBN, trong đó 94 BN (33,0%) có hai khối u và 51 BN (17,9%) có nhiều khối u (≥3) thấy tỷ lệ sống không bệnh và sống toàn bộ 5 năm là 58,7% và 77,6%.

Ở Việt Nam, Cù Xuân Thanh (2002) [12] nghiên cứu 106 BN tuổi >60 thấy tỷ lệ sống thêm 2 năm ở giai đoạn I đạt 92,6%; giai đoạn II đạt 75,2%; giai đoạn IIIA giảm rõ rệt còn 35,2% và giai đoạn IIIB là 13%.

Lê Sỹ Sâm và cs. (2007) [59] hồi cứu 117 BN UTP được PT cắt phổi thấy giai đoạn IIIA sống 1 năm 88%, sống 2 năm 68,9% (nghĩa là tử vong năm đầu từ 12% tăng 32,1%). Giai đoạn IIIB sống 1 năm 49,6%, sống 2 năm 28,3% (tử vong từ 50,4% tăng lên 71,7%) và giai đoạn IV, sống 1 năm chỉ có 45% (tử vong 55% trong năm đầu).

Nguyễn Thị Lê (2012) [38] với 90 BN UTP được PT kết hợp HT bổ trợ ghi nhận thời gian sống 1 năm toàn bộ theo giai đoạn I, II là 94,4%; sống 2 năm ở giai đoạn I, II đạt 86,6%. Ở giai đoạn IIIA sống 2 năm giảm rất thấp chỉ còn 8,4 - 17,8%.

Nguyễn Khắc Kiểm (2016) [7] thấy 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% trung vị 38,8 tháng; giai đoạn II là 73% trung vị 35,4 tháng; giai đoạn IIIA là 42% trung vị 26,4 tháng. Phân tích đa biến thấy giai đoạn bệnh là yếu tố tiên lượng độc lập của thời gian sống thêm toàn bộ (p=0,038).

Như vậy, giai đoạn ung thư càng thấp thì khả năng sống sót càng cao và ngược lại giai đoạn ung thư càng cao thì tiên lượng sống còn là rất dè dặt.

4.5.2. Thời gian sống thêm theo mô bệnh học

Nhiều nghiên cứu cho thấy loại MBH có liên quan đến tỷ lệ và thời gian sống thêm ở BN UTPKTBN. Wang W. L. và cs. (2011) [109] nghiên cứu 147 BN UTPKPTBN cắt thùy phổi thấy tỷ suất nguy cơ đối với các khối u biệt hóa kém và trung bình là 6,4 (CI 95%: 2,3- 18) và 1,4 (CI 95%: 0,7-2,8). Choi P. J. và cs. (2013) [89] nghiên cứu 242 BN UTPKTB, phân tích đa biến thấy độ mô học (p= 0,012) là yếu tố dự báo độc lập đối với tái phát sớm, typ MBH nguy cơ cao liên quan với tần suất di căn xa. Moumtzi D. và cs. (2016) [10] phân tích 1.156 BN UTPKTBN giai đoạn IIIB hoặc IV thấy UTBMTBL có thời gian sống toàn bộ và sống không bệnh ngắn hơn UTBMT (p= 0,043 và p= 0,016) và UTBMV (p= 0,021 và p= 0,004). Theo Zhang Z. và cs. (2016) [87], đối với BN UTBMT, tỷ lệ sống không bệnh và sống toàn bộ 5 năm là 59,6% và 82,4%. Các typ MBH khác và di căn hạch bạch huyết là những yếu tố dự báo bất lợi độc lập.

Lê Sỹ Sâm và cs. (2007) [59] hồi cứu 117 BN UTP được PT cắt phổi thấy đa số là UTBMT (88,2%). Trong UTBMT tỷ lệ sống 1 năm là 82,1%, năm thứ 2 còn 64,5%. Trong UTBMV, 75% tử vong trong năm đầu. Tiên lượng sống cho UTBMTBV rất xấu. Kiểm định Log-Rank với p= 0,0085, chứng tỏ tỷ lệ sống liên quan chặt chẽ với loại MBH. Nghiên cứu của Nguyễn Khắc Kiểm (2016) [7] thấy nhóm UTBMT có tỷ lệ sống 3 năm tốt nhất đạt 71%; nhóm UTBMTBL 67%; nhóm UTBMV thấp nhất 61%.

Kết quả nghiên cứu cho thấy (bảng 3.30 và 3.31) tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12 và 36 tháng của các BN UTBMTBL (90,0% và 50,0%), UTBMT-V (75,0% và 25,0%), UTBMT (87,5% và 54,2%) và UTBMV (84,2% và 47,4%) khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Tỷ lệ sống thêm không bệnh 12 tháng của các BN UTBMTBL (40,0%), UTBMT-V (25,0%), UTBMT (33,1%) và UTBMV (32,2%) khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

Phân tích đa biến (hồi qui Cox) cho thấy MBH không phải là yếu tố tiên lượng độc lập với thời gian sống thêm toàn bộ (p>0,05), (bảng 3.40).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nhận xét của Bùi Chí Viết (2010) [43]: loại MBH không ảnh hưởng đến tiên lượng bệnh: thời gian sống thêm trung bình của UTBMT là 32,5 ± 3,6 tháng; UTBMV là 17,9 ± 2,4 tháng và UTBMTBL là 32,8 ± 8,5 tháng.

Một số nghiên cứu đánh giá các phác đồ XT, HT khác nhau trong UTPKTBN đã không chứng minh được sự liên quan giữa MBH và kết quả điều trị. Loại tế bào không phải là yếu tố tiên lượng chính, nhưng loại UTBMT và UTBMTBL kém biệt hóa có liên quan đến tỷ lệ sống khi bệnh ở giai đoạn muộn. Có lẽ do số lượng BN nghiên cứu còn ít và chỉ ở giai đoạn sớm nên chúng tôi chưa thấy rõ mối liên quan giữa MBH với tỷ lệ sống ở BN UTPKTBN. Tỷ lệ sống thêm 3 năm theo MBH trong nghiên cứu cũng tương tự như một số nghiên cứu khác (bảng 4.9).

Bảng 4.9. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm theo mô bệnh học trong một số nghiên cứu.

Tác giả	Mô bệnh học		
	UTBMT	UTBMV	UTBMTBL
Cù Xuân Thanh (2002) [12] (n = 114)	61,3	36,0	54,5
Nguyễn Khắc Kiểm (2016) [7] (n= 282)	71,0	61,0	67,0
Kết quả nghiên cứu (n= 81)	54,2	47,4	50,0

4.5.3. Thời gian sống thêm theo các chặng hạch di căn

Kết quả nghiên cứu cho thấy (bảng 3.32 và 3.33): tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12, 24, 36 và 48 tháng của các BN chưa di căn hạch (97,3%; 83,8%; 73,0% và 35,1%) nhiều hơn so với nhóm di căn hạch N1 (95,5%; 86,4%; 45,5% và 13,6%) và di căn hạch N1 + N2 (59,1%; 31,8%; 18,2% và 13,6%).

Thời gian sống thêm trung bình của các BN UTPKTBN chưa di căn hạch (46,1 ± 2,9 tháng [trung vị: 44 tháng]) nhiều hơn so với nhóm di căn hạch N1 (34,7 ± 2,6 tháng [trung vị: 36 tháng]) và di căn hạch N1 +N 2 (trung bình 23,8 ± 4,9 tháng [trung vị: 16 tháng]), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,001. Tỷ lệ và thời gian sống thêm không bệnh 12 tháng của các BN chưa di căn hạch (40,5% và 32,9 ± 5,9 tháng [trung vị: 6 tháng]) nhiều hơn so với BN di căn hạch N1 (20,0% 14,1 ± 4,6 tháng [trung vị: 4 tháng]) và di căn hạch N1 + N2 (35,0% và 29,2 ± 7,7 tháng [trung vị: 4 tháng]), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

Chúng tôi cho rằng số lượng nghiên cứu còn ít và giai đoạn sớm nên mối liên quan này chưa rõ ràng. Tuy nhiên, các nghiên cứu đã khẳng định có mối liên giữa di căn hạch và tỷ lệ sống sau PT UTPKTBN.

Lê Sỹ Sâm và cs. (2007) [59] hồi cứu các BN UTP được PT cắt phổi thấy nhóm hoàn toàn không có di căn hạch (30 BN) và nhóm có di căn hạch không phân biệt hạch N1 hay hạch N2 (50 BN) có tỷ lệ sống 1 năm lần lượt là 88,6% và 70,5%; sống 2 năm là 72,4% và 52,8%. Kiểm định về biến số di căn hạch có p = 0,03 và p = 0,019, nghĩa là có mối liên quan rõ rệt giữa tỷ lệ sống còn với BN ung thư phổi có di căn hạch. Zhang Z. và cs. (2016) [87] phân tích đa biến thấy nam giới (p= 0.020), triệu chứng lâm sảng (p= 0,017), và di căn hạch bạch huyết (p<0,001) là những yếu tố dự đoán độc lập.

Nghiên cứu của Nguyễn Khắc Kiểm (2016) [7] cho thấy nhóm BN chưa có yếu tố di căn hạch (tức N0) tỷ lệ sống 12 - 24 - 36 tháng tương ứng là 93% - 86% -82% trung vị 37,9 tháng, khi có yếu tố di căn hạch chặng N1 tỷ lệ này là 89%- 68% - 63% trung vị 32,7 tháng và di căn hạch chặng N2 thì tiên lượng xấu tỷ lệ này giảm lần lượt là 78% - 54% - 42% trung vị 26,0 tháng. Chung cho N1+2 (tức có yếu tố di căn hạch ≥ 1 hạch (+) tại trạm N1 hoặc N2) thì tỷ lệ này là 84% - 61% - 53% trung vị 30,4 tháng. Kiểm định test Log-rank

cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa (p = 0,0001), phân tích đa biến cũng thấy giai đoạn di căn hạch là yếu tố tiên lượng độc lập của thời gian sống thêm toàn bộ (p = 0,003 - 0,004).

4.5.4. Thời gian sống thêm theo kích thước khối u

Kết quả nghiên cứu cho thấy (bảng 3.34 và 3.35): tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12, 24, 36, 48 và 60 tháng của các BN có kích thước khối u ≤5 cm (91,5%; 79,7%; 54,2%; 27,1% và 18,6%) đều cao hơn so với nhóm có kích thước khối u >5cm (72,7%; 45,5%; 40,9%; 13,6% và 4,5%). Thời gian sống thêm trung bình của các BN có kích thước khối u ≤5 cm (40,9 ± 2,6 tháng) nhiều hơn so với nhóm có kích thước khối u >5cm (26,2 ± 3,7 tháng), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,01. Tỷ lệ và thời gian sống thêm không bệnh 12 tháng của các BN có kích thước khối u ≤5 cm (33,2% và 27,7± 4,5 tháng) không khác biệt so với nhóm có kích thước khối u >5cm (32,3% và 17,8 ± 5,6 tháng), (p>0,05). Phân tích đa biến (hồi qui Cox) thấy kích thước khối u là yếu tố tiên lượng độc lập với tỷ lệ sống thêm toàn bộ (p<0,05), (bảng 3.40).

Kết quả này phù hợp với nhận xét của Lê Sỹ Sâm và cs. (2007) [59]: nghiên cứu 117 BN UTP được PT cắt phổi thấy khả năng sống 1 năm giảm dần khi kích thước khối u tăng dần. So sánh hai loại kích thước u <30mm và >30 mm cũng thấy mối liên quan giữa kích thước u và tỷ lệ sống là không chặt chẽ (LogRank p= 0,691). Kích thước khối u có liên quan đến khả năng di căn hạch. Nếu chỉ dựa đơn thuần vào kích thước khối u thì không đủ tiên lượng sống như giai đoạn ung thư theo TNM.

Wang W. L. và cs. (2011) [109] cắt thùy phổi cho 147 BN UTPKPTBN thấy tỷ suất nguy cơ đối với các khối u có kích thước 3,1- 5 cm và >5 cm (so với ≤3,0 cm) là 2,3 (CI 95%: 1,1-4,9) và 4,3 (CI 95%: 1,9-10). Khối u xâm lấn màng phổi làm tăng nguy cơ tử vong (HR = 4.0; CI 95%: 1,3- 12).

Lê Thị Huyền Sâm (2012) [49] chia kích thước u thành 2 nhóm T1,2 và T3,4 và thấy rằng các BN T1,2 có tỷ lệ sống thêm một năm cao hơn các BN T3,4 (49,8% so với 9,7%) có ý nghĩa thống kê với p<0,001. Ngoài ra, tỷ lệ sống thêm một năm của những BN không di căn (64,8%) cao hơn những BN có di căn (45%) sự khác biệt có ý nghĩa với p= 0,02.

Zhang Y. và cs. (2016) [106] nghiên cứu 2.260 BN UTPKTBN (N0M0) thấy kích thước khối u có liên quan đến tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm: kích thước khối u ở T1a (0-10 mm), T1b (11- 20 mm), T1c (21- 30 mm), T2a (31- 40 mm), T2b (41-50 mm), T3 (51- 70 Mm), và T4 (>70 mm) lần lượt là 77,8%, 74,1%, 68,2%, 64,5%, 58,7%, 53,2% và 57,3%.

4.5.5. Thời gian sống thêm theo tuổi

Tuổi có liên quan đến thời gian sống sau PT hoặc/và HXT ở BN UTPKTBN. Nguyễn Việt Hà và cs. (2013) [45] nghiên cứu 45 BN UTPKTBN giai đoạn IIIB-IV điều trị bằng hoá chất phác đồ Paclitaxel-Cisplatin thấy tỷ lệ sống thêm sau một năm là 33,3%; sau 2 năm là 6,7%. Thời gian sống thêm trung bình từ 6,1- 11,2 tháng. Thời gian sống thêm trung bình ở nhóm BN giai đoạn IIIB (14,5 tháng) cao hơn ở nhóm giai đoạn IV (7,1 tháng) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,01.

Wang W. L. và cs. (2011) [109] nghiên cứu 147 BN UTPKPTBN cắt thùy phổi thấy tỷ suất nguy cơ (HR) là 2.6 (CI 95%: 1,1-6,5) và 4,6 (CI 95%: 1,9- 11) ở lứa tuổi 58- 68 tuổi và >68 tuổi so với độ tuổi <58 tuổi.

Liu M. và cs. (2015) [28] nghiên cứu 4623 BN UTPKTBN dưới 40 tuổi thấy nhóm BN 18- 30 tuổi có tỷ lệ sống không bệnh nhiều hơn so với toàn bộ nhóm (p<0,001). Phân tích đa biến thấy nhóm tuổi <30 tuổi là yếu tố tiên lượng độc lập đối với tỷ lệ sống không bệnh (p= 0,010) và tỷ lệ sống toàn bộ (p= 0,018).

Park B. và cs. (2016) [97] PT cho những BN UTPKTBN giai đoạn sớm thấy tỷ lệ tử vong 30 ngày và 90 ngày ở nhóm ≥70 tuổi (n = 285) cao hơn nhóm <70 tuổi (n= 1055): 1,8% so với 0% (p = 0,014) và 3,9% so với 0,5%, p<0,001). Tỷ lệ sống toàn bộ và sống không bệnh 5 năm ở nhóm BN ≥70 tuổi (69,0% và 53,3%) ít hơn so với nhóm <70 tuổi (91,1% và 80,2%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,001.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.36 và 3.37) cho thấy tỷ lệ sống thêm 12 và 24 tháng của các BN <60 tuổi (92,3% và 73,1%) cao hơn so với nhóm ≥60 tuổi (75,9% và 65,5%) với thời gian sống thêm trung bình của các BN <60 tuổi (37,8 ± 2,8 tháng) nhiều hơn so với nhóm ≥60 tuổi (35,8 ± 4,0 tháng), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Tỷ lệ sống thêm không bệnh 12 tháng của các BN <60 tuổi (25,9%) ít hơn so với nhóm ≥60 tuổi (47,0%), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Phân tích đa biến (hồi qui Cox) cho thấy tuổi không phải là yếu tố tiên lượng độc lập với sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh (p>0,05), (bảng 3.40).

Điều này cũng tương tự nghiên cứu của Cù Xuân Thanh (2002) [12] khi PT cho BN UTP: tỷ lệ sống thêm toàn bộ 2 năm ở nhóm >60 tuổi (114 BN) là 45,6%; nhóm ≤60 tuổi (n= 77 BN) là 42,8%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Lê Sỹ Sâm và cs. (2007) [59] hồi cứu 117 BN UTP được PT cắt phổi thấy tỷ lệ sống không liên quan đến tuổi (p= 0,78– 0,88). Trên lâm sàng, tỷ lệ tử vong có tăng lên khi tuổi càng cao, có thể do bệnh liên quan hoặc thể trạng và sức chịu đựng người nhiều tuổi là yếu hơn.

Gao Y. và cs. (2015) [81] nghiên cứu 165 BN UTPKTBN (giai đoạn IIIA-IIIB) HXT đồng thời hoặc XT thấy tỷ lệ HXT đồng thời ở nhóm ≥70 tuổi (34/73) không khác biệt so với nhóm <70 tuổi (47/92), (p>0,05). Tỷ lệ UTBMT ở nhóm <70 tuổi nhiều hơn so với nhóm ≥70 tuổi. Tỷ lệ UTBMV ở

nhóm ≥70 tuổi nhiều hơn nhóm <70 tuổi (p<0,05). Theo dõi 20,5 tháng thấy tỷ lệ sống toàn bộ 1 năm đối với nhóm ≥70 tuổi và <70 tuổi là 49,3% và 40,2% (p= 0,243). Tỷ lệ sống toàn bộ hai năm là 20,5% và 16,3% (p= 0,483). Tỷ lệ sống toàn bộ 3 năm là 9,6% và 9,8% (p= 0,967). Phân tích đơn biến không thấy có sự khác biệt giữa hai nhóm về tỷ lệ sống toàn bộ và độc tính liên quan đến HXT (p>0,05). Tuổi không phải là yếu tố nguy cơ làm tăng tỷ lệ tử vong ở BN UTPKTBN.

Nguyễn Khắc Kiểm (2016) [7] thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại các thời điểm 12 - 24 - 36 tháng của nhóm BN ≤ 60 tuổi lần lượt là 90 - 76 - 69% với trung vị 34,9 tháng, cao hơn không nhiều so với 85 - 67 - 63% của nhóm BN >60 tuổi (trung vị 31,2 tháng). Phân tích đa biến (hồi qui Cox) thấy tuổi không phải là yếu tố tiên lượng độc lập với sống thêm (p=0,78).

Như vậy, do tiến bộ của y học, phát hiện sớm và điều trị sớm nên tuổi không phải là yếu tố độc lập với tỷ lệ và thời gian sống sau PT UTPKTBN.

4.5.6. Thời gian sống thêm theo chỉ số Karnofski

Kết quả nghiên cứu (bảng 3.38 và 3.39) cho thấy thời gian và tỷ lệ sống thêm toàn bộ 36, 48 và 60 tháng của các BN có chỉ số Karnofski 100% (46,1± 5,1 tháng và 77,8%; 44,4%; 27,8%) nhiều hơn so với nhóm có chỉ số Karnofski 80- 90% (34,5± 2,5 tháng và 42,9%; 17,5%; 11,1%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Thời gian và tỷ lệ sống thêm không bệnh 12 tháng của các BN có chỉ số Karnofski 100% (32,6 ± 8,7 tháng và 38,9%) cao hơn so với nhóm có chỉ số Karnofski 80- 90% (25,2 ± 4,3 tháng và 31,2%), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Phân tích đa biến (hồi qui Cox) cho thấy chỉ số Karnofski là yếu tố tiên lượng độc lập với thời gian sống thêm toàn bộ (p<0,05)

Nhận xét này tương tự kết quả của Phạm Văn Thái (2015) [52] nghiên cứu 81 BN UTPKTBN thấy các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm không tiến triển bệnh và sống thêm toàn bộ là Karnofsky ≥80, di căn não đơn độc.

Như vậy, những BN có thể trạng tốt sẽ dùng được đủ liều và liệu trình điều trị, khả năng chống đỡ với tác dụng không mong muốn của thuốc tốt hơn, nên sẽ có khả năng sống lâu hơn. Hơn nữa BN có thể trạng kém thường ở giai đoạn muộn và chịu ảnh hưởng của bệnh nhiều hơn (bảng 4.10).

Bảng 4.10. Liên quan chỉ số toàn trạng với tỷ lệ và thời gian sống thêm

Tác giả	Chỉ số KPS (%)	Sống thêm toàn bộ		
		Tỷ lệ sống 1 năm (%)	Thời gian sống trung bình (tháng)	p
Lê Thu Hà (2009) [40]	<80	0	4,8	<0,05
	≥80	37,5	11,2	
Lê Thị Huyền Sâm (2012) [49]	<80	0	8,1	<0,01
	≥80	41,9	12,5	
Phạm Văn Thái (2015) [52]	<80	47,3	11,1	<0,001
	≥80	73,1	22,6	
Kết quả nghiên cứu (2017)	80-90	87,3 ± 4,2	34,5± 2,5	<0,05
	100	83,3 ± 8,8	46,1± 5,1	

Nhìn chung, các nghiên cứu lâm sàng UTPKTBN cho thấy một số yếu tố tiên lượng có ảnh hưởng đến kết quả PT, HXT bổ trợ và thời gian sống thêm là chỉ số hoạt động cơ thể, giai đoạn lâm sàng, vị trí di căn...

KẾT LUẬN

Qua phân tích và theo dõi 81 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn II (64,2%) và IIIA (35,8%) được phẫu thuật triệt căn có hóa xạ trị bổ trợ, chúng tôi có một số kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn II và IIIA

- Tuổi trung bình của các bệnh nhân 55,8 ± 8,3 (28- 72 tuổi). Tỷ lệ nam/nữ là 3,5/1,0. Các triệu chứng cơ năng thường gặp là ho khạc đờm (84,0%), ho khan kéo dài (79,0%), đau ngực (44,4%), khó thở (44,4%), ho ra máu (30,9%), sút cân (25,9%) và mệt mỏi (23,5%)

- Chụp cắt lớp vi tính thấy u rõ (100%); 60,5% thấy hạch trung thất, tổn thương đông đặc nhu mô, xâm nhập thành ngực và xẹp phổi chiếm tỷ lệ thấp (1,2%- 2,5%). Kích thước khối u trung bình là 4,7 ± 1,6 cm (2,3- 10,0 cm).

- Tỷ lệ u phổi phải (64,2%) nhiều hơn so với phổi trái (35,8%). - Ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất (59,3%), tiếp đến là ung thư biểu mô vảy (23,5%), ung thư tế bào lớn (12,3%) và ung thư biểu mô tuyến- vảy (4,9%).

2. Kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn II và IIIA bằng phẫu thuật triệt căn có hóa xạ trị bổ trợ.

- Tỷ lệ tái phát và di căn xa là 67,9%. Thời gian tái phát trung bình là 27,9 ± 14,2 tháng. Tỷ lệ di căn nhiều nhất là di căn não (34,6%), tiếp đến là phổi (17,3%), gan (2,5%), xương (4,9%).

- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12, 24, 36, 48 và 60 tháng là 86,4%; 70,4%; 50,6%; 23,5% và 14,8%. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 12, 24 và 36 tháng là 33,2%; 31,7% và 29,9%. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 37,1 ± 2,3 tháng [trung vị: 37,0 tháng] và thời gian sống thêm không bệnh trung bình là 27,1 ± 3,9, [trung vị: 6,0 tháng].

- Giai đoạn bệnh, kích thước khối u, di căn hạch và chỉ số Karnofski là những yếu tố tiên lượng với thời gian sống thêm toàn bộ ($p<0,05$- 0,001).

KIẾN NGHỊ

1. Cần phát hiện sớm, chẩn đoán sớm khi bệnh còn ở giai đoạn khu trú.

2. Áp dụng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh để chẩn đoán chính xác giai đoạn ung thư phổi.

3. Nên điều trị phối hợp phẫu thuật triệt căn và hóa xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật đối với ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn II và IIIA

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Phan Lê Thắng, Nguyễn Bá Đức (2010). Đánh giá sự di căn hạch theo nhóm trong ung thư phổi phải nguyên phát không tế bào nhỏ giai đoạn I-IIIA (2010), *Tạp chí Ung thư học Việt nam*, số 1, 256 - 260.
2. Phan Lê Thắng, Nguyễn Bá Đức (2014). Đánh giá sự di căn hạch theo nhóm trong ung thư phổi nguyên phát không tế bào nhỏ giai đoạn I-IIIA*, Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 2, 268 - 272.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đồng Lưu Ba, Huỳnh Quang Khánh (2004), Phối hợp phẫu thuật – hóa trị liệu trong điều trị ung thư phổi nguyên phát, *Y học thực hành,* Số 489/2004, *Hội thảo quốc gia,* 122-124.
2. Lê Phi Long, Nguyễn Hoài Nam (2008), Phẫu - hóa trị ung thư phổi tại bệnh viện đại học Y Dược, *Y học TP. Hồ Chí Minh,* Tập 12, Số 4, Chuyên đề: Ung bướu học, 164.
3. Lee J. G., Lee C. Y., Bae M. K. et al. (2012), Changes in the Demographics and Prognoses of Patients with Resected Non-Small Cell Lung Cancer: A 20-Year Experience at a Single Institution in Korea, *J Korean Med Sci.,* 27(12): 1486–1490.
4. Fan H., Shao Z. Y., Xiao Y. Y. et al. (2015), Incidence and survival of non-small cell lung cancer in Shanghai: a population-based cohort study, *BMJ Open*, 5(12):e009419.
5. Donington J. S. (2015), Survival After Sublobar Resection Versus Lobectomy for Clinical Stage IA Lung Cancer: Analysis From the National Cancer Database, *J Thorac Oncol.,* 10(11):1513-4.
6. Phạm Văn Tố, Nguyễn Hưng, Phạm Phú Sơn và cs. (2009), Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư phổi nguyên phát tại khoa A17 - bệnh viện 175 từ tháng 01/2004 đến tháng 08/2009, *Y học TP. Hồ Chí Minh,* Tập: 13, Số: 6, Chuyên đề: Ung Bướu học, 236.
7. Nguyễn Khắc Kiểm (2016), *Nghiên cứu nạo vét hạch theo bản đồ trong phẫu thuật điều trị ung thư phổi*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
8. Võ Văn Xuân (2009), *Nghiên cứu áp dụng phác đồ kết hợp hóa- xạ trị ung thư phổi tế bào nhỏ và đánh giá kết quả điều trị,* Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

9. Zappa C., Mousa S. A. (2016), Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances, *Transl Lung Cancer Res*., 5(3):288-300.
10. Moumtzi D., Lampaki S., Zarogoulidis P. et al. (2016), Prognostic factors for long term survival in patients with advanced non-small cell lung cancer, *Ann Transl Med.*, 4(9):161.
11. Vũ Văn Vũ (2006), *Hóa liệu pháp ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa,* Luận án Tiến sĩ y học, Trường Đại học YD TP. Hồ Chí Minh.
12. 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.
13. Hobbins S., West D., Peake M. et al. (2016), Patient characteristics, treatment and survival in pulmonary carcinoid tumours: an analysis from the UK National Lung Cancer Audit, *BMJ Open*., 6(9):e012530.
14. Lê Tuấn Anh (2015), *Hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III,* Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học YD TP. Hồ Chí Minh.
15. Berry M. F., Coleman B. K., Curtis L. H. et al. (2015), Benefit of adjuvant chemotherapy after resection of stage II (T1-2N1M0) non-small cell lung cancer in elderly patients, *Ann Surg Oncol*., 22(2):642-8.
16. Mountain Clifton F., Dresler Carolyn M. (1997), Regional Lymph Node Classification for Lung Cancer Staging, Chest, 1997; 111:1718-23.
17. Curado M. P., Edwards B., Shin H. R. et al. (2008), *Cancer Incidence in Five Continents,* IARC Scientifc Publications, Number 160, Volume IX. Date Accessed: November 12 2008.
18. Boyle P., Smans M. (2008), *Atlas of cancer mortality in the European Union and the European Economic Area 1993-1997,* IARC Scientifc Publications, Number 159, Lyon, France.

19. Strand T. E., Rostad H., Møller B. et al. (2006), Survival after resection for primary lung cancer: a population based study of 3211 resected patients, *Thorax.*, 61(8):710-5.
20. American Cancer Society (2013), Cancer Facts & Figures, 2013, No. 500813.
21. Pham Thi Hoang Anh and Nguyen Ba Duc (2002), The Situation with Cancer Control in Vietnam, *Jpn J Clin Oncol.*, 32(Suppl. 1)S92–S97.
22. Nguyễn Tuấn Hưng (2008), *Đặc điểm dịch tễ học mô tả ung thư cộng đồng dân cư Hà Nội giai đoạn 2001-2005*. Luận án Tiến sỹ Y học, Viện Vệ sinh Dịch tễ trung ương
23. Nguyễn Bá Đức, Nguyễn Văn Vy, Nguyễn Lam Hoà và cs. (2006), Kết quả ghi nhận ung thư quần thể tại Hải Phòng từ năm 2001 - 2004, *Y học TP. Hồ Chí Minh*, Tập: 10, Số: 4, Chuyên đề: Ung Bướu học, trang: 23.
24. Koike T., Koike T., Yoshiya K. et al. (2013), Risk factor analysis of locoregional recurrence after sublobar resection in patients with clinical stage IA non-small cell lung cancer, J. Thorac Cardiovasc Surg., 146(2):372-8.
25. Kozu Y., Maniwa T., Takahashi S. et al. (2013), Risk factors for both recurrence and survival in patients with pathological stage I non-small-cell lung cancer, *Eur J Cardiothorac Surg.*, 44(1): e53-8.
26. Nguyễn Thị Minh Phương, Trần Quốc Hùng (2010), Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và giá trị chẩn đoán ung thư phổi nguyên phát của sinh thiết phổi dưới hướng dẫn của chụp cắt lớp vi tính, *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, Tập: 14, Số: 4, Chuyên đề: Ung Bướu, trang: 342.
27. Hoàng Thị Hương (2013), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của ung thư phổi ở người cao tuổi điều trị tại Trung tâm Hô Hấp Bệnh viện Bạch Mai,* Luận văn Bác sĩ chuyên khoa cấp II, Đại học Y Hà Nội.

28. Liu M., Cai X., Yu W. et al. (2015), Clinical significance of age at diagnosis among young non-small cell lung cancer patients under 40 years old: a population-based study, *Oncotarget.*, 6(42):44963-70.
29. Bùi Công Toàn, Đoàn Trung Hiệp (2012), Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III ở phụ nữ, *Tạp chí Y học thực hành* (821) – số 5/2012, tr. 81- 85.
30. Nguyễn Minh Hà (2013), Xác định đột biến gen EGFR ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, Tập: 17, Số: 1, 34.
31. Lee Y. C., Chang Y. L., Luh S. P. (1999), Significance of p53 and Rb protein expression in surgically treated non-small cell lung cancers, *Ann. Thorac. Surg.*, 68: 343-348.
32. Misudomi T., Hamajima N., Ogawa M. et al. (2000), Prognostic significance of p53 alterations in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis, *Clin. Cancer Res.*, 6: 4055- 4063.
33. Trịnh Tuấn Dũng, Nguyễn Minh Hải (2011), Nghiên cứu sự biểu lộ của gen p53 và thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (EGFR) trong bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ, *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, Tập 15, Số 2, Chuyên đề: Giải Phẫu Bệnh, 144.
34. Ngô Thị Tuyết Hạnh (2016), *Nghiên cứu đột biến gen EGFR trong ung thư phổi không tế bào nhỏ,* Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học YD TP HCM
35. Hoàng Anh Vũ, Cao Văn Động, Ngô Thị Tuyết Hạnh và cs. (2011), Đột biến gen EGFR và KRAS trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, Tập 15, Số 4, Chuyên đề: Điều dưỡng Kỹ thuật Y học, 165.

36. Nguyễn Minh Hà (2014), *Xác định đột biến gen EGFR và gen KRAS quyết định tính đáp ứng thuốc trong điều trị bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
37. Nguyễn Công Minh (2009), Đánh giá kết hợp đa mô thức trong điều trị Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ tại Bệnh viện Chợ Rẫy trong 9 năm 1999- 2007", *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, tập 13, phụ bản số 1, chuyên đề ngoại khoa.
38. Nguyễn Thị Lê (2012), Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng phẫu thuật và hóa chất tại bệnh viện phổi trung ương, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
39. Thành Ngọc Tiến (2015), *Đánh giá hiệu quả của nội soi phế quản ống mềm dưới gây mê toàn thân trong chẩn đoán ung thư phổi tại Trung tâm Hô hấp – Bệnh viện Bạch Mai*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
40. Lê Thu Hà (2009), *Đánh giá hiệu quả phác đồ Paclitaxel + Carboplatin trong điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội (2006 - 2009),* Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
41. Trần Minh Thông, Lê Hoa Duyên, Nguyễn Ngọc Sơn và cs. (2010), Khảo sát đặc điểm lâm sàng-giải phẫu bệnh 36 trường hợp carcinôm tế bào gai ở phổi, *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 14 (2), Chuyên đề: HNKHKT BV Chợ Rẫy, tr. 380.
42. Trần Đình Thanh, Hoàng Thị Quý, Lê Tiến Dũng và cs. (2006), Nhận xét bước đầu về ung thư phổi tại khoa Ung bướu BV Phạm Ngọc Thạch, *Y học TP. Hồ Chí Minh*, 10 (4), Chuyên đề: Ung Bướu học, tr. 312.
43. Bùi Chí Viết, Lê Văn Cường, Nguyễn Chấn Hùng (2010), Các yếu tố tiên lượng ung thư phổi không tế bào nhỏ, *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh,* Tập: 14, Số: 4, Chuyên đề: Ung bướu, 397.

44. Tạ Bá Thắng, Nguyễn Văn Chương (2012), Đặc điểm lâm sàng, giai đoạn bệnh ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, *Tạp chí Y học thực hành* (804), Số 1/2012, 110- 113.
45. Nguyễn Việt Hà, Đặng Văn Khoa (2013), Đánh giá hiệu quả phác đồ Paclitaxel – Cisplatin trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB- IV, *Tạp chí Y học thực hành*, (873) – số 6/2013, 28- 31.
46. Albain K. S., Rusch V. W., Crowley J. J. et al. (1995), Concurent cisplatin, etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stage IIIA (N2) and IIIB nonsmall cell lung cancer: Mature results of southwest Oncology Group phase II study 8805, *Jounal of clinical Oncology*, 13, 1880- 1892.
47. Nguyễn Việt Long (2010), *Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III tại bệnh viện K*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
48. Nguyễn Văn Chủ (2009), Nghiên cứu tình trạng di căn hạch rốn phổi và hạch trung thất của ung thư phổi, Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh, Tập: 13, Số: 6, Chuyên đề: Ung Bướu học, trang: 275.
49. Lê Thị Huyền Sâm (2012), *Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB- IV bằng phác đồ Paclitaxel- Carboplatin tại Hải Phòng*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
50. Son C., Lee S. K., Choi P. J. et al. (2013), Characteristics of additional primary malignancies in Korean patients with non-small cell lung cancer, *J Thorac Dis.*, 5(6):737-44.
51. Lou F., Sima C. S., Rusch V. W., Jones D. R. et al. (2014), Differences in patterns of recurrence in early-stage versus locally advanced non-small cell lung cancer, *Ann Thorac Surg.*, 98(5):1755-60.

52. Phạm Văn Thái (2015), *Nghiên cứu điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não bằng hoá xạ trị,* Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
53. Tạ Bá Thắng, Nguyễn Sĩ Tùng (2012), Đặc điểm hình ảnh xquang, nội soi và mô bệnh học ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, *Tạp chí Y học thực hành* (825), Số 6/2012, 10- 12.
54. Chung Giang Đông, Đỗ Kim Quế (2007), Giá trị của CT scan trong chẩn đoán di căn hạch của ung thư phổi nguyên phát, Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh, Tập: 11, Số: 1, Chuyên đề: Ngoại Khoa, 397
55. Ngô Thế Quân, Phạm Thị Thái Hà, Nguyễn Chi Lăng và cs. (2007), Phân loại mô bệnh học ung thư phế quản theo phân loại của tổ chức y tế thế giới – 1999, Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh, Tập 11, Phụ bản Số 3, 47- 53.
56. Cung Văn Công (2015), *Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh cắt lớp vi tính đa dãy đầu thu ngực trong chẩn đoán ung thư phổi nguyên phát ở người lớn,* Luận án Tiến sĩ Y học, Viện Nghiên cứu Khoa học Y dược lâm sàng 108
57. Bùi Chí Viết, Lê Văn Cường, Nguyễn Chấn Hùng (2010), Khảo sát những đặc điểm lâm sàng và điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ, *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, Tập: 14, Số: 4, Chuyên đề: Ung Bướu, 386.
58. Lê Sỹ Sâm, Nguyễn Hoài Nam (2004), Vai trò của cắt lớp điện toán xác định giai đoạn TNM trong ung thư phổi, *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, Tập 8, Phụ bản của Số 1, 120- 128.
59. Lê Sỹ Sâm, 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, *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, 11 (1), Chuyên đề: Ngoại khoa, 390.
60. Nguyễn Xuân Cảnh, Nguyễn Đức Khuê, Nguyễn Văn Khôi và cs. (2012), Vai trò của PET/CT trong phân chia giai đoạn ung thư phổi, *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, 16, Số: 2, Chuyên đề: BV Chợ Rẫy, 109.

61. Trần Đình Hà, Mai Trọng Khoa, Phan Sỹ An và cs. (2009), Vai trò của xạ hình SPECT trong chẩn đoán và theo dõi một số bệnh ung thư tại khoa y học hạt nhân và ung bướu, bệnh viện Bạch Mai, *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh,* Tập: 13, Số: 6 Chuyên đề: Ung Bướu học, 514.
62. Hoàng Phú Lực, Nguyễn Văn Lợi, Tạ Bá Thắng (2012), Nghiên cứu giá trị chẩn đoán của xạ hình SPECT ^{99m} Tc- MIBI ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, *Tạp chí Y học thực hành* (816), số 4/2012, 91- 93.
63. Bùi Công Toàn (2012), Spect ^{99m} Tc- MIBI phát hiện hạch trung thất, rốn phổi trong lập kế hoạch xạ trị ung thư phổi không tế bào nhỏ, *Tạp chí Y học thực hành* (817) – số 4/2012, 61- 63.
64. Trần Đăng Khoa, Lê Thu Hà, Chu Văn Tuynh và cs. (2011), Vai trò của SPECT trong chẩn đoán và đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi, *Tạp chí Y học thực hành* (751) – số 2/2011, 100- 102.
65. Nguyễn Chi Lăng (1992), *Góp phần nghiên cứu chẩn đoán ung thư phổi, phế quản bằng kỹ thuật soi phế quản ống mềm sinh thiết xuyên thành phế quản và trải rửa phế quản,* Luận án PTS Y học, Đại học Y Hà Nội.
66. Đinh Trọng Toàn (2006), Đánh giá sự lan rộng của bướu bằng soi phế quản ống mềm trong xếp giai đoạn ung thư phổi, Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh, tập: 10, Số: 4, Chuyên đề: Ung Bướu học, 304.
67. Ngô Quý Châu (1992), Góp phần nghiên cứu giá trị chẩn đoán ung thư phế quản của sinh thiết phổi hút bằng kim nhỏ qua thành ngực, Luận án Phó Tiến sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.
68. Lê Sỹ Sâm, Nguyễn Hoài Nam (2006), Phân loại TNM trong ung thư phổi và xác định giai đoạn bằng nội soi lồng ngực, *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, Tập 10, Số 1, 1- 10.

69. Lê Sỹ Sâm, Đỗ Kim Quế (2005), Dùng xét nghiệm CEA: để nhận biết nguy cơ tái phát sớm ung thư sau mổ ung thư phổi nguyên phát, *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, 9 (1), 87.
70. Buccheri G., Ferrigno D. (2003), Identifying patients at risk of early postoperative recurrence of lung cancer: a new use of the old CEA test, *Ann. Thorac Surg*., 75: 973- 980.
71. Sakao Y., Sakuragi T., Natsuaki M. et al. (2003), Clinicopathological analysis of prognostic factors in clinical IA peripheral adenocarcinoma of the lung, *Ann. Thorac Surg.,* 75: 1113- 1117.
72. Sawabata N., Ohta M., Takeda S. I. et al. (2002), Serum carcinoembryonic antigen level in surgically resected clinical stage I patients with non-small cell lung cancer, *Ann. Thorac Surg.,* 74: 174-179.
73. Maeda R., Suda T., Hachimaru A. et al. (2017), Clinical significance of preoperative carcinoembryonic antigen level in patients with clinical stage IA non-small cell lung cancer, *J Thorac Dis.*, 9(1):176-186.
74. Nguyễn Việt Hà, Đặng Văn Khoa (2013), Bước đầu theo dõi sự thay đổi nồng độ CEA ở bệnh nhân hóa trị ung thư phổi, *Y học thực hành* (873) – số 6/2013, 130- 131.
75. Lee S., Lee C. Y., Kim D. J. et al. (2013), Pathologic correlation of serum carcinoembryonic antigen and cytokeratin 19 fragment in resected nonsmall cell lung cancer, *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*., 46(3):192-6.
76. Jing X., Huang C., Zhou H. et al. (2015), Association between serum C-reactive protein value and prognosis of patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis, *Int J Clin Exp Med*., 8(7):10633-9.

77. Nguyễn Sơn Lam (2009), Giá trị của xét nghiệm đàm tìm tế bào ác tính trong chẩn đoán ung thư phổi, *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, Tập: 13, Số: 3, Chuyên đề: Giải phẫu bệnh, 77.
78. Tô Kiều Dung (1995), *Đối chiếu lâm sàng, XQ phổi với các typ mô bệnh học và giai đoạn của ung thư phế quản nguyên phát ở những bệnh nhân đã được phẫu thuật,* Luận án PTS khoa học y dược, Học viện Quân y.
79. Treat J. A., Edelman M. J., Socinski M. A. et al (2010), A retrospective analysis of outcomes across histological subgroups in a three-arm phase III trial of gemcitabine in combination with carboplatin or paclitaxel vs. Paclitaxel plus carboplatin for advanced non-small-cell lung cancer, *Lung cancer*, 70(3): 340-6.
80. Đào Thị Luận (2013), *Đối chiếu mô bệnh học trước - sau phẫu thuật ở bệnh nhân ung thư biểu mô không tế bào nhỏ của phổi,* Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội
81. Gao Y., Gao F., Ma J. L. et al. (2015), Analysis of the characteristics and prognosis of advanced non-small-cell lung cancer in older patients, *Patient Prefer Adherence.*, 9:1189-94.
82. Liang W., Shao W., Jiang G. et al. (2013), Chinese multi-institutional registry (CMIR) for resected non-small cell lung cancer: survival analysis of 5,853 cases, *J Thorac Dis.*, 5(6):726-9.
83. Nguyễn Hoài Nam (2004), Nghiên cứu hình thái giải phẫu bệnh và lâm sàng của ung thư phổi được điều trị bằng phẫu thuật, *Y học TP Hồ Chí Minh*. Phụ bản số 1 – tập 7, 61- 68.
84. Reveliotis K., Kalavrouziotis G., Skevis K. et al. (2014), Wedge resection and segmentectomy in patients with stage I non-small cell lung carcinoma, *Oncol Rev*., 8(2):234.

85. Shirvani S. M., Jiang J., Chang J. Y. et al. (2014), Lobectomy, sublobar resection, and stereotactic ablative radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancers in the elderly, JAMA Surg., 149(12):1244-53.
86. Al-Shahrabani F, Vallböhmer D. et al. (2014), Surgical strategies in the therapy of non-small cell lung cancer, *World J Clin Oncol.*, 5(4):595-603.
87. Zhang Z., Gao S. et al. (2016), Surgical Outcomes of Synchronous Multiple Primary Non-Small Cell Lung Cancers, Sci Rep., 2;6:23252.
88. Sakurai H., Asamura H. (2014), Sublobar resection for early-stage lung cancer, Transl. Lung Cancer Res. 2014 Jun;3(3):164-72.
89. Choi P. J., Jeong S. S., Yoon S. S. (2013), Prognosis of recurrence after complete resection in early-stage non-small cell lung cancer, *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.*, 46(6):449-56.
90. McGuire A. L., Hopman W. M., Petsikas D. et al. (2013) Outcomes: wedge resection versus lobectomy for non-small cell lung cancer at the Cancer Centre of Southeastern Ontario 1998-2009, *Can J Surg.*, 56(6): E165-70.
91. Smith C. B., Swanson S. J., Mhango G. et al. (2013), Survival after segmentectomy and wedge resection in stage I non-small-cell lung cancer, *J Thorac Oncol.*, 2013 Jan;8(1):73-8.
92. Đỗ Kim Quế (2011), Đánh giá kết quả dài hạn hoá trị bổ trợ ung thư phổi không tế bào nhỏ, *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh,* Tập: 15, Số: 1, Chuyên đề: Ngoại khoa, 464.
93. Khullar O. V., Liu Y., Gillespie T. et al. (2015), Survival After Sublobar Resection versus Lobectomy for Clinical Stage IA Lung Cancer: An Analysis from the National Cancer Data Base, *J Thorac Oncol.*, 10(11): 1625-33.

94. Gulack B. C., Jeffrey Yang C. F. et al. (2016), A Risk Score to Assist Selecting Lobectomy Versus Sublobar Resection for Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer, *Ann Thorac Surg.*, 102(6):1814-1820.
95. Pikin O. V., Ryabov A. B., Glushko V. A. et al. (2016), Surgery for non-small cell lung carcinoma after previous chemoradiotherapy alone, *Khirurgiia (Mosk)*, 2016;(11. Vyp. 2):28-31.
96. Yang F., Sui X., Chen X. et al. (2016), Sublobar resection versus lobectomy in Surgical Treatment of Elderly Patients with early-stage non-small cell lung cancer (STEPS): study protocol for a randomized controlled trial, *Trials.*, 17:191.
97. Park B., Lee G., Kim H. K. et al. (2016), A retrospective comparative analysis of elderly and younger patients undergoing pulmonary resection for stage I non-small cell lung cancer, *World J Surg Oncol*., 19;14(1):13.
98. Bùi Chí Viết, Diệp Bảo Tuấn, Phó Đức Mẫn (2003), Phẫu trị ung thư phổi nguyên phát không tế bào nhỏ ", Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh, tập 7, phụ bản số 4, chuyên đề ung bướu.
99. Yang F., Sui X., Chen X. et al. (2016), Sublobar resection versus lobectomy in Surgical Treatment of Elderly Patients with early-stage non-small cell lung cancer (STEPS): study protocol for a randomized controlled trial, *Trials.*, 17:191.
100. Thakur B., Yonghui D., Devkota M. et al. (2014), Surgical Results of Non-small Cell Lung Cancer in Nepal, JNMA J Nepal Med Assoc. 2014 Oct-Dec;52(196):992-6.
101. Gulack B. C., Yang C. F., Speicher P. J. et al. (2015), The impact of tumor size on the association of the extent of lymph node resection and survival in clinical stage I non-small cell lung cancer, *Lung Cancer*, 90(3):554-60.

102. Naruke T., Tsuchiya R., Kondo H. et al. (1997), Implications of staging in lung cancer, *Chest*, 112(4 Suppl):242S-248S.
103. Downey R. J., Martini N., Rusch V. W. et al. (1999), Extent of chesr wall invasion and survival in patients with lung cancer, *Ann Thorac surg*., 68: 188-193.
104. Hung J. J., Yeh Y. C., Jeng W. J. et al. (2015), Factors of Survival after Recurrence in Patients with Resected Lung Adenocarcinoma, *J Thorac Oncol.*, 10(9):1328-36.
105. Wu C. F., Fu J. Y., Yeh C. J. et al. (2015), Recurrence Risk Factors Analysis for Stage I Non-small Cell Lung Cancer, *Medicine (Baltimore)*, 94(32):e1337.
106. Zhang Y., Sun Y., Chen H. (2016), Effect of tumor size on prognosis of node-negative lung cancer with sufficient lymph node examination and no disease extension, *Onco Targets Ther.*, 9: 649-53.
107. Eguchi T., Bains S., Lee M. C. et al. (2017), Impact of Increasing Age on Cause-Specific Mortality and Morbidity in Patients With Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: A Competing Risks, *J Clin Oncol.*, 35(3):281-290.
108. Koike T., Koike T., Sato S. et al. (2016), Lobectomy and limited resection in small-sized peripheral non-small cell lung cancer, *J Thorac Dis.*, 8(11): 3265-3274.
109. Wang W. L., Shen-Tu Y., Wang Z. Q. (2011), Prognostic Factors for Survival of Stage IB Upper Lobe Non-small Cell Lung Cancer Patients: A Retrospective Study in Shanghai, China, *Chin J Cancer Res.*, 23(4):265-70.

110. Đỗ Kim Quế (2007), Hoá trị ung thư phổi không tế bào nhỏ tại bệnh viện Thống Nhất, *Y học TP. Hồ Chí Minh,* 11 (1), Chuyên đề: Ngoại khoa, 384
111. Kelly K., Crowley J. et al. (2001), Randomized phase III trial of Paclitaxel plus Carboplatin versus Vinorelbine plus Cisplatin in the treatment of patient with advanced non small cell lung cancer: a South West Oncology Group trial, *J Clin Oncol*, 19, 3210- 3218.
112. Yang C. F., Mayne N. R., Wang H. et al. (2016), Outcomes of Major Lung Resection After Induction Therapy for Non-Small Cell Lung Cancer in Elderly Patients, *Ann Thorac Surg.*, 102(3): 962-70.
113. Belani C. P., Kearns C. M., Zuhowski E. G. et al (1999), A phase I trial, including pharmacokinetic and pharmacodynamic correlations, of combination Paclitaxel and Carboplatin patients with metastatic non small cell lung cancer, *J. Clin. Oncol*, (17), 676- 684.
114. Scagliotti G. V., De Marinis F., Rinaldi M. et al (2001), "Phase III randomised trial comparing three platinium-based double in advanced non-small-cell lung cancer", *Proc Am Soc Clin Oncol*; 20, abtract1227.
115. Chen J., Chen J., Wu X. et al. (2016), Efficacy of targeted agents in the treatment of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis, *Onco Targets Ther.*, 9:4797-803.
116. Tester W. J., Stephenson P., Langer C. J. et al (2004), Randomized phase II study of paclitaxel/carboplatin or gemcitabine/cisplatin in performance status (PS) 2 patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), *Journal of Clinical Oncology*, 22 (14S): 7055.
117. Chen Q. Q., Ji X. X., Zhou X. et al. (2015), Clinical observation of docetaxel or gemcitabine combined with cisplatin in the chemotherapy after surgery for stage II-III non-small cell lung cancer, *Contemp Oncol (Pozn)*. 2015;19(4):323-6.

118. Hilbe W., Pall G., Kocher F. (2015), Multicenter Phase II Study Evaluating Two Cycles of Docetaxel, Cisplatin and Cetuximab as Induction Regimen Prior to Surgery in Chemotherapy-Naive Patients with NSCLC Stage IB-IIIA (INN06-Study), *PLoS One.*, 10(5):e0125364.
119. Nguyễn Trọng Hiếu (2012), *Đánh giá hiệu quả và độc tính của phác đồ Paclitaxel nano – Carboplatin trong ung thư phổi không tế bào nhỏ, giai đoạn IIIB-IV, tại Bệnh viện Ung bướu Hà nội, từ năm 2011 – 2012*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
120. Liu B., Liu L., Hu M. et al. (2015), Percutaneous radiofrequency ablation for medically inoperable patients with clinical stage I non-small cell lung cancer, *Thorac Cancer.*, 6(3): 327-33.
121. Bùi Công Toàn (2012), Tác dụng phụ và biến chứng của phác đồ hóa xạ trị đồng thời trong điều trị ung thư phổi giai đoạn III ở nữ giới, *Tạp chí Y học thực hành* (821), số 5/2012, 29- 32.
122. Bùi Công Toàn, Trần Văn Thuấn, Lê Thanh Đức và cs. (2013), Nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị trong ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng hóa - xạ trị đồng thời, *Tạp chí Y học thực hành* (899), Số 12/2013, 47- 52.
123. Shimada Y., Suzuki K., Okada M. et al. (2016), Feasibility and efficacy of salvage lung resection after definitive chemoradiation therapy for Stage III non-small-cell lung cancer, *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016 Dec;23(6):895-901.
124. Hồ Văn Trung, Cung Thị Tuyết Anh, Phạm Lương Giang và cs. (2006), Xạ trị giảm phân liều ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển tại chỗ-tại vùng, *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, Tập: 10, Số: 4, Chuyên đề: Ung Bướu Học, trang: 339.
125. Uramoto H., Akiyama H., Nakajima Y. et al. (2014), The long-term outcomes of induction chemoradiotherapy followed by surgery for locally advanced non-small cell lung cancer, *Case Rep Oncol.*, 7(3):700-10.

126. Tang C., Qin S., Wu W. et al. (2017), Efficacy and Potential Application of Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with IIIa Stage Non-small Cell Lung Cancer, *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.,* 20(2):100-106.
127. Scagliotti G. V., Pastorino U., Vansteenkiste J. F. et al. (2012), Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer, *J Clin Oncol.* 2012 Jan 10;30(2):172-8.
128. Chen Z., Luo Q., Jian H. et al. (2013), Long-term results of a randomized controlled trial evaluating preoperative chemotherapy in resectable non-small cell lung cancer, Onco Targets Ther., 6:645-50.
129. Chen Y. Y., Huang T. W., Tsai W. C. et al. (2014), Risk factors of postoperative recurrences in patients with clinical stage I NSCLC, *World J Surg Oncol.,* 12(1):10.
130. Choi P. J., Jeong S. S., Yoon S. S. (2016), Prediction and prognostic factors of post-recurrence survival in recurred patients with early-stage NSCLC who underwent complete resection, *J Thorac Dis.* 2016 Jan;8(1):152-60.
131. Salazar M. C., Rosen J. E., Wang Z. et al. (2017), Association of Delayed Adjuvant Chemotherapy With Survival After Lung Cancer Surgery, *JAMA Oncol.,* doi: 10.1001
132. Bott M. J., Patel A. P., Crabtree T. D. et al. (2015), Role for Surgical Resection in the Multidisciplinary Treatment of Stage IIIB Non-Small Cell Lung Cancer, *Ann Thorac Surg.*, 99(6):1921-8.

PHẦN PHỤ LỤC

Phụ lục 1: Phân loại TNM (UICC và AJCC 2010):

Phụ lục 2: Bệnh án nghiên cứu

Phụ lục 3: Danh sách bệnh nhân nghiên cứu.

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

1.Hành chính

- Họ và tên:
- Tuổi:
- Số hồ sơ bệnh án: Giới tính: Nam/Nữ
- Địa chỉ:
- Nghề nghiệp:
- Khi cần báo tin cho ....Số ĐT:.....
- Ngày vào viện ....Ngày ra viện:.....

2. Đặc điểm lâm sàng

2.1.Triệu chứng cơ năng

Ho	[ ]	Ho ra máu	[ ]
Đau ngực	[ ]	Khó thở	[ ]

Triệu chứng cận u : .....

2.2. Triệu chứng bản thân

- Da niêm mạc ....
- M HA T^0
- Gầy sút .....

2.3. Tiền sử

- Hút thuốc lá, thuốc lào [ ]
- Số lượng:.....
- Bệnh phổi mãn tính [ ]
- Bị ung thư khác [ ]
- Gia đình có người bị ung thư [ ]

3. Các xét nghiệm khác

3.1. Xquang

- Vị trí u
- Kích thước u
- Tổn thương đi kèm

3.2. Tế bào học – Mô bệnh học

3.3. Huyết học

- CTM + HC
  + BC
  + CTBC
  + HST
  + TC
- Sinh hóa máu
  + Ure
  + Đường
  + SGOT
  + SGPT
  + Creatinin

3.4. Siêu âm ổ bụng

3.5. Các xét nghiệm khác để đánh giá tình trạng bệnh chung

4. Tóm tắt bệnh án

5. Chẩn đoán xác định

T N M Giai đoạn:

6. Phẫu thuật: Ngày:

- Cắt thùy
- Cắt phôi
- Vét hạch nhóm

7. Giải phẫu bệnh sau mổ

- U
- Hạch
- Diện cắt

8. Chẩn đoán giai đoạn sau phẫu thuật

pT N M Giai đoạn:

9. Điều trị hóa chất bổ trợ

Phác đồ

10. Điều trị tia xạ bổ trợ

- Tổng liều xạ
- Số ngày điều trị

11. Đánh giá kết quả điều trị gân

11.1. Đánh giá triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng hàng tuần trong các đợt điều trị phẫu thuật, hóa chất và tia xạ.

11.2. Lâm sàng

- Chỉ số Karnofsky
- Cân nặng Lên cân []
- Triệu chứng (ho, đau ngực.....)
  + Hết
  + Giảm
  + Không đỡ
  + Nặng lên

11.3. Cận lâm sàng

* Độc tính hệ tạo huyết (từ độ 0-4)

- HC
- BC
- Hemoglobin
- Tiểu cầu

* Độc tính ngoài hệ tạo huyết (độ 0-4)

- Ure
- Creatinin
- SGOT
- SGPT

* Tác dụng phụ khác

- Buồn nôn
- Nôn
- Tiêu chảy
- Rụng tóc

* Đánh giá biến chứng xạ trị

12. Kết quả xa (tới thời điểm thu thập số liệu)

- Tái phát
  + Tại vị trí cắt [ ] Sau điều trị .....tháng
  + Tại hạch [ ] Sau điều trị.....tháng
  + Di căn xa
    Vị trí.....
    Thời gian:.....
- Tử vong
  + Do ung thư [ ]
  + Bệnh khác:.....
  + Thời gian chết (ngày.....tháng.....năm)
- Ngày thu thập số liệu.....

BỆNH ÁN MẪU

Bệnh nhân thứ nhất

Họ tên : NGÔ VĂN L N Nam Tuổi 53 (Sinh 1957)

Địa chỉ : Trực ninh – Nam định

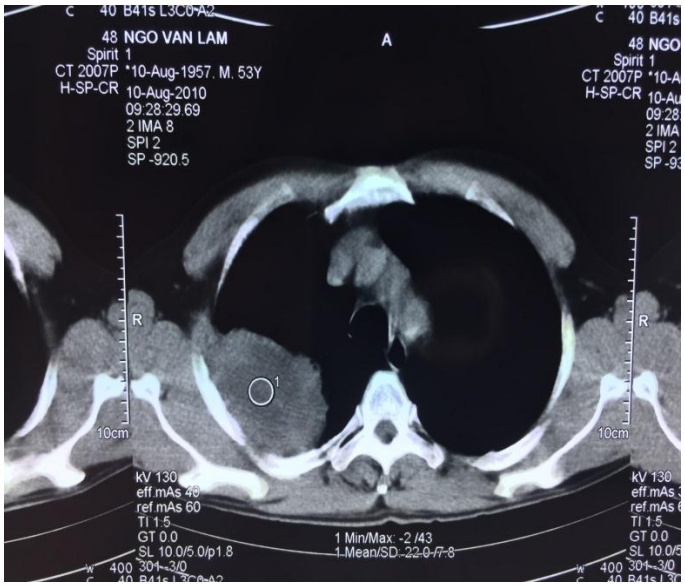
HSBA 7565-10

Vào viên 11-8-2010 Ra viện 9-5-2011

Triệu chứng vào viện : Ho ra máu

Không có hội chứng cận u

Xquang :U thùy trên phổi (P) kích thước 4 x6 cm bờ không đều, u xâm lấn màng phổi thành cung sau khoang liên sườn 3,4,5. Không thấy hạch trung thất. Không thấy tổn thương xương sườn. Nhu mô phổi không thấy di căn.



Soi phế quản: không thấy u trong lòng phế quản trung tâm

CEA 34 ng/ml

Xạ hình xương bình thường

MRI sọ nào bình thường

Khám tim mạch bình thường

Chẩn đoán KPQ (P) thùy trên cT3N0M0

Phẫu thuật 17-8-2010 .

Mở ngực đường sau bên (P) vào ngực qua khe liên sườn 4-5

Tổn thương trong mổ: 6x8 cm xâm lấn cung sau xương sườn 3,4,5, có vài hạch nhỏ rốn phổi, không thấy hạch trung thất. Nhu mô phổi không thấy di căn.

Phẫu thuật cắt thùy trên phổi (P), cắt diện u xâm lấn thành ngực, vét hạch nhóm 10R, 11R đuocj 5 hạch

GPB sau mổ (BVK10- 45834) ung thư biểu mô tế bào lớn, chưa di căn 5 hạch rốn phổi. Diện cắt thành ngực có tế bào K.

Chẩn đoán sau mổ KPQ (P) thùy trên pT3N0M0

Chỉ định điều trị hóa chất + tia xạ bổ trợ

Điều trị hóa chất phác đồ EP x 4 chu kỳ (mỗi chu kỳ điều trị trong 21 ngày)

Diên tích da bệnh nhân =1,49m2

Cisplatin 50mg x2 lọ truyền tĩnh mạch ngày 1

Etoposide 50mg x 3 lọ/ngày truyền tĩnh mạch ngày 1,2,3

Trong 4 chu kỳ bệnh nhân không nôn, không đi ngoài, rụng tóc

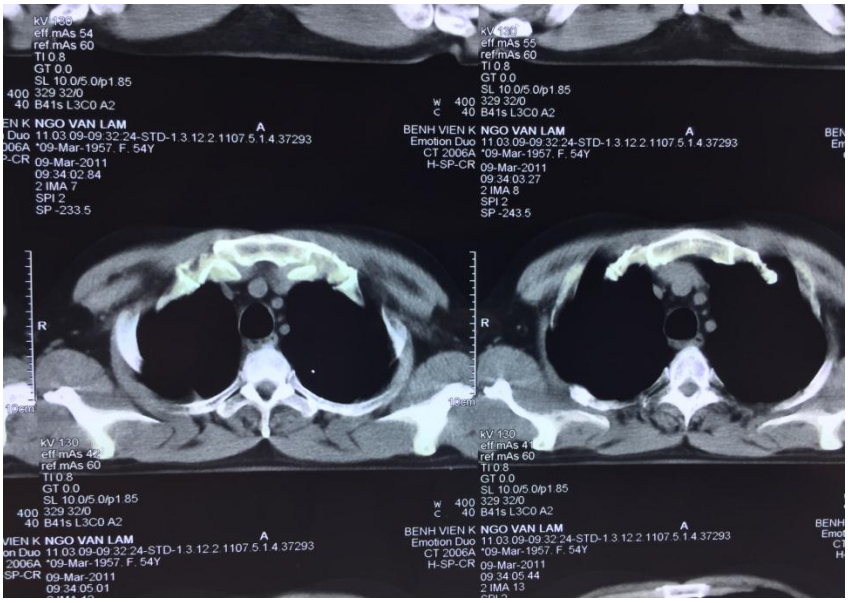
Sinh hóa	Trước điều trị	Sau điều trị
Ure (Mmol/l)	5,5	5,6
Creatinin (Mmol/l)	81	98
GOT (U/L)	21	23
GPT (U/L)	27	15

Công thức máu	Trước điều trị	Sau điều trị
Bạch cầu (G/L)	16,92	10,9
Bạch cầu trung tinh	12,24 (72.4%)	80,9 (88%)
Hồng cầu (T/L)	4,52	4,85
Hemoglobin (g/l)	132	137
Tiểu cầu(G/L)	432	252

Không có độc tính trên hệ tạo huyết và gan thận

Tia xạ bệnh nhân được tia xạ 50Gy vào diện xâm lấn thành ngực (2Gy/ngày x 25 buổi tia)

Hình ảnh XQ sau điều trị không tái phát, di căn tại phổi



Bệnh nhân giảm ho, chỉ số KPS =90%

Ra viên 25-9-2011

Bệnh nhân thứ hai

Họ tên NGUYỄN VIẾT H nam tuổi58 (sinh 1952)

Địa chỉ Ngọc lộc – Thanh hóa

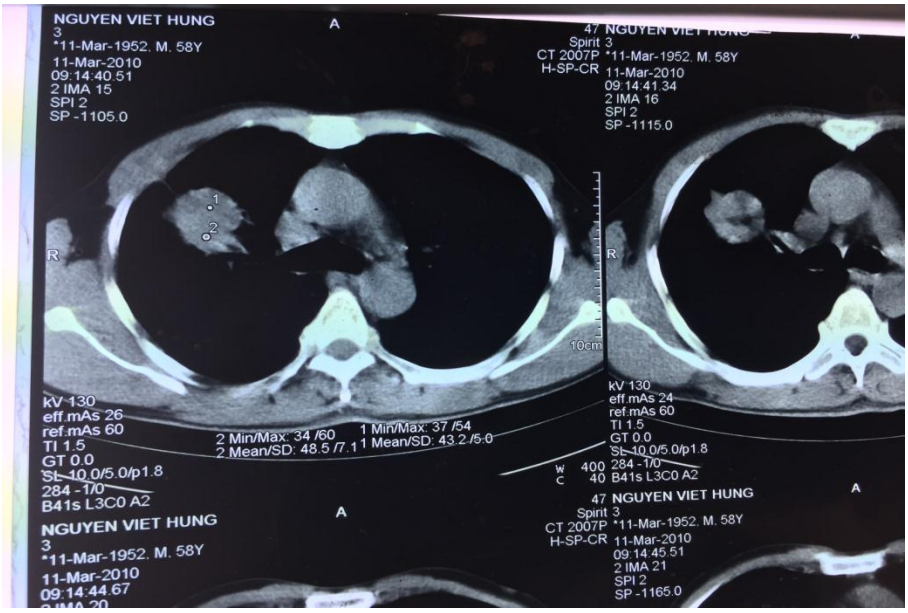
Số HSBA 1738-10

Vào viện 15-3-2010

Lý do vào viện sưng đau khớp gối 2 bên

Bệnh nhân sưng đau khớp gối hai bên điều trị hướng viêm khớp không đỡ, không ho,không đau ngực

Xquang khối u thùy trên phổi phải 3,5 x4,6 cm bờ tua gai,hạch trung thất nhóm 4R



CEA 13,7ng/ml

MRI sọ não,xạ hình xương, khám tim mạch bình thường

Chẩn đoán KPQ (P) thùy trên cT2N2M0

Bệnh nhân được phẫu thuật 1-4-2010

Mở ngực đường sau bên phải vào ngực qua khe lien sườn 4-5

Tổn thương trong mổ u thùy trên phổi (P) 5x6 cm xâm lấn qua rãnh xuống phân thùy 6. Có vài hạch nhỏ nhóm 4R, 7, 10R. Phổi còn lạ bình thường.

Phẫu thuật cắt thùy trên phổi (P) và phân thùy 6, láy hạch nhóm 4R, 7, 10R

GPB sau mổ (BVK10-33268) ung thư biểu mô tuyến chua di căn hạch, diên cắt phế quản (-)

Chẩn đoán sau mổ KPQ (P) thùy trên pT3N0M0 giai đoạn IIB

Hậu phẫu ổn định

Điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ EP x4 chu kỳ

Cisplatin 50mg x 2 lọ truyền tĩnh mach ngày1

Etoposide 50mg x3 lọ/ngày truyền tĩnh mạch 3 ngày 1,2,3

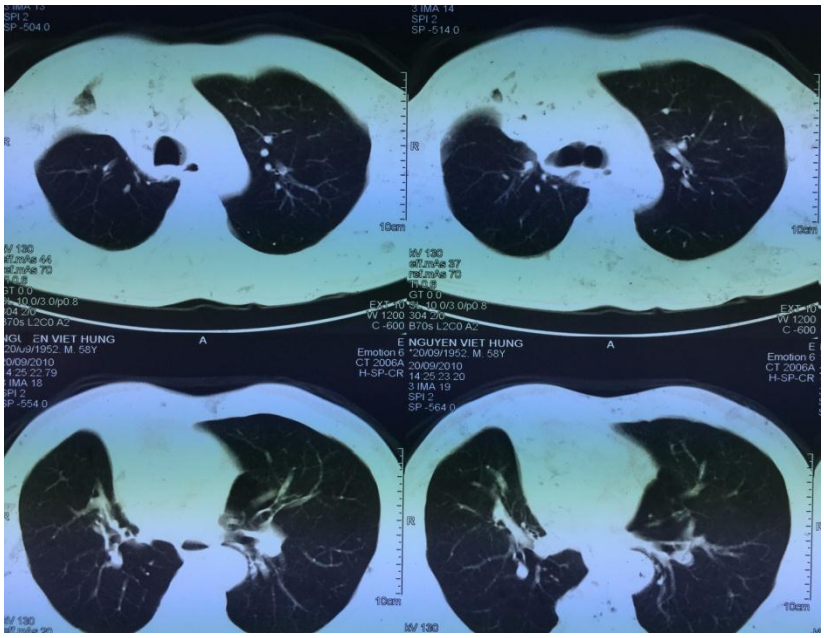
Sau 4 chu kỳ bệnh nhân ổn định không ho không co đọc tính trên hệ tao huyết,gan,thận, chỉ số KPS =90%

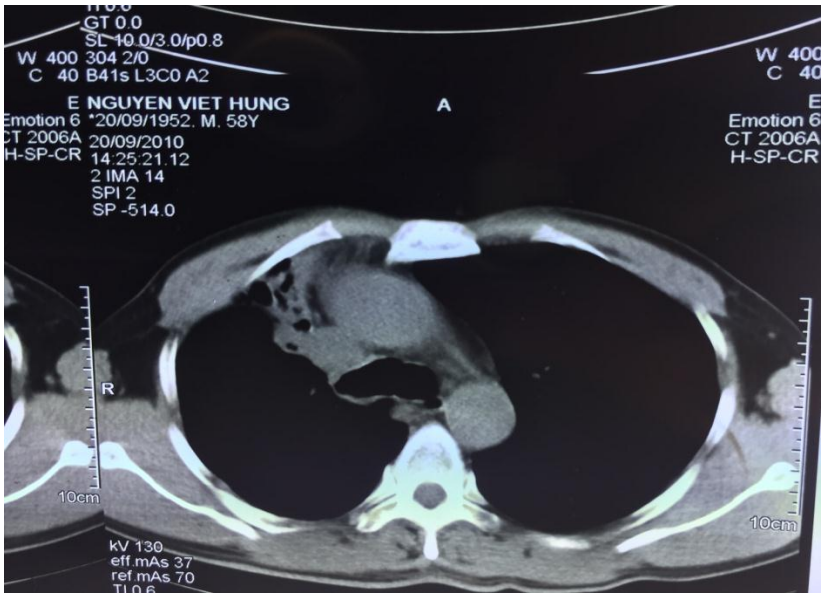
Sinh hóa máu	Trước điều trị	Sau điều trị
Ure (Mmol/l)	7,6	7,8
Creatinin (Mmol/l)	70	93
GOT (U/L)	27	19
GPT (U/I)	30	18

Công thức máu

	Trước điều trị	Sau điều trị
Bạch câu (G/L)	5,86	12,41
BC trung tính (G/L)	3,03 (51,7%)	9,02 (72,6%)
Hồng cầu (T/L)	5,06	4,18
Hemoglobin (g/l)	147	121
Tiểu cầu (G/L)	258	305

Xquang phổi không thấy tái phát,di căn tại phổi





Bệnh nhân ra viện 20-9-2010

DANH SÁCH BỆNH NHÂN

STT	Họ tên	Tuổi	Địa chỉ	Ngày vào viện	Số hồ sơ
1	Phạm Việt T	55	Lộc hà – Hà tĩnh	21/9/2010	7924-10
2	Vũ Ngọc T	55	Tiền hải – Thái bình	6/9/2010	8362-10
3	Đặng thị L	64	Tân yên – Yên bái	23/11/2010	11134-10
4	Trần Văn T	53	Đồng hỷ - Thái nguyên	3/3/2010	1278-10
5	Nguyễn Văn T	63	Đông sơn – Thanh hóa	6/12/2010	11129-10
6	Tạ thị Th	68	Mỹ đức- Hà nôi	8/4/2009	2620-09
7	Mai Văn H	60	Điên biên – Thanh hóa	27/4/2010	4233-10
8	Cao Đưc H	66	Kiến thụy – Hải phòng	22/11/2010	11104-10
9	Bùi Xuân K	60	Ninh giang – Hải dương	30/8/2010	8224-10
10	Vũ Thị T	54	Quảng xương – Thanh hóa	5/11/2010	10309-10
11	Ngô Bá L	62	Yên phong – Bắc ninh	29/7/2010	6984-10
12	Nghiêm Xuân T	54	Đại từ - Thái nguyên	2/8/2010	7269-10
13	Trương Văn H	61	Đông sơn-Thanh hóa	6/12/2010	11478-10
14	Nguyễn văn H	50	Khu 6-Hà tu- Hạ long	14/10/2010	9838-10
15	Nguyễn Viết H	58	Ngọ lạc- Thanh hóa	15/3/2010	1738-10
16	Lê Ngọc N	56	Kim sơn – Ninh bình	12/10/2010	9714-10
17	Đinh Xuân K	62	Hồng hải-Hạ long	4/6/2010	4966-10
18	Võ Văn T	51	TP Vinh-Nghệ an	26/5/2010	4574-10
19	Pham Văn K	51	Lộc an- TP Nam định	27/5/2010	4660-10
20	Vũ Văn Đ	46	Nam trực-Nam định	13/4/2010	2976-10
21	Đoàn Thế D	63	Thanh miện- Hải dương	25/9/2009	7643-09
22	Buì Văn D	47	An dương –Hải phòng	13/4/2009	2563-09
23	Chu Vĩnh B	67	Hải tân- TP Hải dương	19/4/2009	3168-09
24	Cao Văn T	28	Hoàng hóa-thanh hóa	8/6/2009	4367-09
25	Dương Xuân C	45	Lạc thủy- Hòa Bình	16/2/2009	908-09
26	Nguyễn Phi H	53	Thủy nguyên- Hải phòng	25/3/2009	2120-09
27	Trương Văn T	52	Thái hòa- Nghệ an	2/2/2009	436-09
28	Nguyễn Thị T	53	Vĩnh yên- Vĩnh phúc	23/3/2009	2142-09

29	Phùng Đắc M	69	Long biên- Hà nội	30/9/2010	9402-10
30	Nguyễn Thị Q	51	Mỹ đức- Hà nội	2/5/2009	3710-09
31	Đinh Văn Q	72	Ý yên- Nam định	27/9/2010	3508-10
32	Đỗ Văn Th	48	Hậu lộc- Thanh hóa	23/6/2010	6009-10
33	Lưu văn C	58	Kim động- Hưng yên	5/7/2010	6040-10
34	Lò Văn Q	48	Con quông- Nghệ an	21/12/2010	9427-10
35	Nguyễn Đức T	48	Nghi lộc- Nghệ an	30/3/2009	2167-09
36	Vũ Thị T	45	Lê chân – Hải phòng	18/8/2010	7824-10
37	Vũ Thị Th	62	Phủ lý – Hà nam	9/8/2010	7422-10
38	Hoàng Văn Th	54	Hưng hà- Thái bình	10/8/2010	7436-10
39	Triệu Xuân Th	68	Ninh giang- Hải dương	16/6/2010	5358-10
40	Cao Văn Q	50	Hoàn kiếm- Hà nội	15/11/2010	10571-10
41	Trần Xuân N	56	Đồng hới- Quảng trị	24/11/2010	10805-10
42	Nguyễn Thị S	58	Đông hưng –Thái bình	6/12/2010	11490-10
43	Đỗ Xuân Th	54	Ý yên – Nam định	12/3/2010	1684-10
44	Đặng Văn Kh	59	Điện biên phủ- Điện biên	7/12/2010	11544-10
45	Phạm Văn N	47	An lão- Hải phòng	25/8/2010	8096-10
46	Khuất Thị L	47	Phúc thọ - Hà nội	9/9/2010	8536-10
47	Ngô Tư Ý	49	Quốc oai – Hà nội	20/9/2010	8691-10
48	Phạm Thị Th	62	Mỹ đức – Hà nội	25/8/2010	8001-10
49	Nghiêm Văn P	47	Từ liêm- Hà nội	23/6/2010	6023-10
50	Đào Mạnh H	49	Khoái châu- Hưng yên	8/3/2010	1420-10
51	Vũ Văn Q	57	Nghĩa hưng- Nam định	28/5/2010	5269-10
52	Trịnh thị L	64	Thạch thành- Thanh hóa	23/7/2010	6764-10
53	Nguyễn Chí V	65	Đông hưng – Thái bình	26/7/2010	6840-10
54	Lê Thị H	65	Quảng xương – Thanh hóa	24/11/2010	11168-10
55	Hoang Văn V	65	Hưng hà – Thái bình	20/12/2010	11563-10
56	Đào Thanh H	43	Đông hưng – Thái bình	13/9/2010	8517-10
57	Ngô Trọng C	57	Hai Bà Trưng – Hà nội	13/8/2010	7644-10
58	Mai Viết T	58	Cẩm phả - Quảng ninh	1/12/2010	11388-10
59	Vũ Thị Ch	59	Yên khánh – Ninh bình	5/3/2010	1369-10

60	Phạm Thị H	41	Yên định – Thanh hóa	3/3/2010	1291-10
61	Ngô Văn L	53	Dồ sơn – Hải phòng	11/8/2010	7565-10
62	Nguyễn Đức M	48	Quỳnh phụ - Thái bình	22/11/2010	11074-10
63	Nguyễn Văn Đ	62	Quỳnh phụ - Thái bình	7/4/2010	2796-10
64	Trần Văn M	72	Tân yên – Bắc giang	26/4/2010	3454-10
65	Nguyễn Thành Ch	62	Tiên du- Băc ninh	9/2/2009	709-09
66	Phạm Văn Kh	53	Bao ha-Lao cai	14/3/2009	1734-09
67	Hà Ngọc Â	49	Việt trì – Phú thọ	10/3/2009	1619-09
68	Nguyễn Văn Tr	63	Yên hưng – Quảng ninh	12/6/2009	5040-09
69	Nguyễn Thanh Đ	59	Ba vì –Hà nôi	29/9/2009	7697-09
70	Nguyễn Văn T	47	Đống đa- Hà nội	2/1/2009	18-09
71	Lê Văn Ph	66	Luc ngan=Bắc Giang	12/6/2009	5044-09
72	Hoàng Anh T	68	Bắc hà- Lào cai	10/6/2009	4884-09
73	Đặng Thế S	46	Cẩm giàng- Thanh hóa	9/9/2009	7492-09
74	Nguyễn Thị T	55	Ngô quyền – Hải phòng	27/10/2009	8601-09
75	Nguyễn Thành K	45	Kim sơn- Ninh bình	14/10/2009	8259-09
76	Lương Thị K	49	Hưng hà- Thái bình	12/10/2009	8486-09
77	Phan Văn C	41	Nam sách –Hải dương	23/4/2009	3160-09
78	Ma Văn T	67	Đồng hỷ- Thái nguyên	16/9/2009	6587-09
79	Lê Văn Th	63	Hạ hòa – Phú thọ	12/1/2009	260-09
80	Trần Trọng D	66	Đống đa – Hà nội	6/1/2009	118-09
81	Nguyễn Hải H	57	Suối hoa- Bắc ninh	8/6/2009	4297-09

Hà Nội, ngày tháng năm 2017

Xác nhận của thầy hướng dẫn **Xác nhận của bệnh viện**

GS.TS. Nguyễn Bá Đức