

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN KHẮC KIÊM

**NGHIÊN CỨU NẠO VẾT HẠCH THEO BẢN ĐỒ  
TRONG PHẪU THUẬT ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI  
KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN I-II-IIIA**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2016

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN KHẮC KIỂM

**NGHIÊN CỨU NẠO VẾT HẠCH THEO BẢN ĐỒ  
TRONG PHẪU THUẬT ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI  
KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN I-II-IIIA**

Chuyên ngành : Ung thư

Mã số : 62720149

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

1. GS.TS. Nguyễn Bá Đức
2. TS. Hoàng Đình Chân

**HÀ NỘI - 2016**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi là Nguyễn Khắc Kiểm, nghiên cứu sinh khoá 29 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành ung thư, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của GS.TS. Nguyễn Bá Đức và TS. Hoàng Đình Chân.
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 thông 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 10 tháng 05 năm 2016*

**Người viết cam đoan**

**Nguyễn Khắc Kiểm**

## LỜI CẢM ƠN

*Luận án này 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 luận án được hoàn thành tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc nhất tới:*

*GS.TS. Nguyễn Bá Đức - Nguyên Giám đốc Bệnh viện K, nguyên chủ tịch hội Ung thư Việt Nam đã tận tình hướng dẫn chỉ bảo, đóng góp nhiều ý kiến quý báu và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận án.*

*TS. Hoàng Đình Chân - Nguyên trưởng khoa phẫu thuật lồng ngực Bệnh viện K, đã tận tình hướng dẫn chi tiết, góp nhiều ý kiến quan trọng và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập nghiên cứu và hoàn thành bản luận án này.*

*PGS.TS. Nguyễn Văn Hiếu - Phó Giám đốc Bệnh viện K, chủ nhiệm Bộ môn Ung thư Trường Đại học Y Hà Nội, đã tận tình hướng dẫn và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.*

*Tôi xin trân trọng cảm ơn tới:*

*Ban Giám đốc Bệnh viện K, Ban lãnh đạo và toàn thể cán bộ Khoa phẫu thuật lồng ngực, Khoa giải phẫu bệnh Bệnh viện K cùng các Thầy Cô giáo trong Bộ môn Ung thư Trường Đại học Y Hà Nội đã giúp đỡ và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi học tập, nghiên cứu để hoàn thành bản luận án này.*

*Ban Giám hiệu Trường Đại học Y Hà Nội, Phòng Quản lý đào tạo Sau đại học và các Bộ môn của Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi học tập và nghiên cứu.*

*Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn của tôi đến các bệnh nhân, gia đình bệnh nhân đã tin tưởng tôi giúp đỡ tôi cho tôi cơ hội, điều kiện để thực hiện bản luận án này.*

*Tôi xin trân trọng cảm ơn các bạn bè đồng nghiệp và những người thân trong gia đình đã luôn ở bên tôi những lúc khó khăn nhất, chia sẻ động viên khích lệ tôi trong suốt những năm tháng học tập, nghiên cứu và hoàn thành bản luận án này.*

*Hà Nội, ngày 10 tháng 05 năm 2016*

**Nguyễn Khắc Kiêm**

## DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AJCC	:	Tổ chức chống ung thư Hoa Kỳ (American Joint Committee on Cancer)
BN	:	Bệnh nhân
B <sub>1-2-3.....10</sub>	:	Các phế quản phân thùy phổi
CLS	:	Cận lâm sàng
CLVT	:	Cắt lớp vi tính (Computed Tomography- CT)
ĐM	:	Động mạch
ĐK(đk)	:	Đường kính
IARC	:	Cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế (International Agency for Research on Cancer)
LCSG	:	Nhóm nghiên cứu ung thư phổi Bắc Mỹ (Lung cancer Study Group)
LS	:	Lâm sàng
NSCLC	:	Ung thư phổi không tế bào nhỏ (Non Small Cell Lung Cancer)
MBH	:	Mô bệnh học
NCCN	:	Mạng lưới ung thư toàn diện Quốc gia Hoa Kỳ (National Comprehensive Cancer Networks)
PQ	:	Phế quản
S <sub>1-2-3.....10</sub>	:	Các phân thùy phổi
TCLS	:	Triệu chứng lâm sàng
TK	:	Thần kinh
TM	:	Tĩnh mạch
TGST	:	Thời gian sống thêm
UICC	:	Tổ chức chống ung thư Thế giới (Union International Cancer Control)

- TKI : Thuốc ức chế Tyrosine Kinase  
(Tyrosine Kinase Inhibitor)
- UTBM : Ung thư biểu mô
- UTP : Ung thư phổi
- UTPKTBN : Ung thư phổi không tế bào nhỏ
- UTPNP : Ung thư phổi nguyên phát
- WHO : Tổ chức Y tế thế giới (World Health Organization)
- VALSG : Nhóm nghiên cứu ung thư phổi Hội cựu chiến Binh  
(Veterals Administration Lung Study Group)

# MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
<b>Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU .....</b>	<b>3</b>
1.1. GIẢI PHẪU PHỔI ỨNG DỤNG TRONG PHẪU THUẬT .....	3
1.1.1. Cây phế quản.....	3
1.1.2. Giải phẫu ứng dụng của phổi .....	4
1.2. HỆ BẠCH HUYẾT CỦA PHỔI VÀ XÁC ĐỊNH BẢN ĐỒ HẠCH ỨNG DỤNG NẠO VẾT TRONG PHẪU THUẬT .....	8
1.2.1. Các nhóm hạch trung thất .....	9
1.2.2. Các nhóm hạch tại phổi.....	13
1.3. CHẨN ĐOÁN UNG THƯ PHỔI .....	15
1.3.1. Lâm sàng .....	15
1.3.2. Các phương pháp cận lâm sàng .....	17
1.3.3. Chẩn đoán xác định ung thư phổi .....	25
1.3.4. Chẩn đoán giai đoạn ung thư phổi .....	25
1.4. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI.....	30
1.4.1. Vai trò của phẫu thuật .....	30
1.4.2. Vai trò của hóa trị.....	35
1.4.3. Vai trò của xạ trị.....	36
1.4.4. Vai trò của điều trị đích trong ung thư phổi.....	37
1.5. LỊCH SỬ PHẪU THUẬT UNG THƯ PHỔI .....	38
1.5.1. Lịch sử phẫu thuật điều trị ung thư phổi .....	38
1.5.2. Một số nghiên cứu về phẫu thuật nạo vét hạch trên thế giới .....	39
1.5.3. Các nghiên cứu về phẫu thuật điều trị ung thư phổi ở Việt Nam .	41
<b>Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>42</b>
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU .....	42
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn .....	42
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ .....	42



2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	43
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	43
2.2.2. Phương tiện, trang thiết bị phục vụ nghiên cứu .....	44
2.2.3. Các bước tiến hành.....	44
2.2.4. Xây dựng các chỉ tiêu nghiên cứu đáp ứng các mục tiêu .....	55
2.3. PHÂN TÍCH VÀ XỬ LÝ SỐ LIỆU .....	58
2.4. VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU .....	59
<b>Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>60</b>
3.1. ĐẶC ĐIỂM NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU .....	60
3.2. ĐẶC ĐIỂM TỔN THƯƠNG.....	63
3.3. XÁC ĐỊNH DI CĂN HẠCH VÙNG.....	65
3.4. PHƯƠNG PHÁP NẠO VẾT HẠCH THEO BẢN ĐỒ.....	75
3.5. ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC .....	77
3.6. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ .....	79
3.7. KẾT QUẢ SỐNG THÊM.....	80
<b>Chương 4: BÀN LUẬN.....</b>	<b>92</b>
4.1. ĐẶC ĐIỂM NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU .....	92
4.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới .....	92
4.1.2. Đặc điểm liên quan hút thuốc lá.....	93
4.1.3. Các triệu chứng lâm sàng.....	94
4.2. ĐẶC ĐIỂM TỔN THƯƠNG.....	95
4.2.1. Vị trí tổn thương.....	95
4.2.2. Kích thước khối u.....	96
4.2.3 Giai đoạn bệnh, mức độ xâm lấn và phương pháp phẫu thuật .....	97
4.3. XÁC ĐỊNH DI CĂN HẠCH VÙNG.....	99
4.3.1. Số lượng hạch được nạo vét và tỷ lệ di căn hạch vùng.....	99
4.3.2. Liên quan kích thước hạch với khả năng di căn .....	101
4.3.3. Liên quan kích thước khối u với di căn hạch.....	103
4.3.4. Sự xuất hiện các nhóm hạch vùng thấy được trong phẫu thuật ..	104

4.3.5. Tỷ lệ di căn vào từng nhóm hạch theo bản đồ .....	105
4.3.6. Liên quan vị trí khối u với di căn hạch theo bản đồ .....	106
4.4. PHƯƠNG PHÁP NẠO VẾT HẠCH THEO BẢN ĐỒ.....	108
4.4.1. Phương pháp nạo vét hạch .....	108
4.4.2. Liên quan kích thước hạch với khả năng nạo vét .....	110
4.5. ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC .....	111
4.5.1. Đặc điểm phân bố các type mô bệnh .....	111
4.5.2. Liên quan mô bệnh học với di căn hạch .....	112
4.5.3. Liên quan mô bệnh học với tái phát.....	113
4.6. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ .....	114
4.6.1. Các biến chứng phẫu thuật và tử vong.....	114
4.6.2. Liên quan kết quả điều trị với di căn hạch .....	115
4.6.3. Liên quan kết quả điều trị với phương pháp nạo vét hạch.....	116
4.7. THỜI GIAN SỐNG THÊM.....	117
4.7.1. Sống thêm toàn bộ.....	117
4.7.2. Sống thêm toàn bộ theo nhóm tuổi .....	119
4.7.3. Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn.....	121
4.7.4. Thời gian sống thêm không bệnh.....	122
4.7.5. Sống thêm toàn bộ theo mô bệnh học .....	124
4.7.6. Sống thêm toàn bộ theo các chặng hạch di căn .....	125
4.7.7. Sống thêm toàn bộ theo số lượng hạch di căn .....	127
4.7.8. Sống thêm toàn bộ theo kích thước hạch .....	129
4.7.9. Sống thêm toàn bộ theo số lượng hạch nạo vét được .....	130
4.7.10. Sống thêm toàn bộ theo phương pháp nạo vét hạch .....	131
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>134</b>
<b>KIẾN NGHỊ .....</b>	<b>136</b>
<b>CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Xếp giai đoạn UTP theo hệ thống TNM của UICC-AJCC 2009 ...	28
Bảng 1.2. Tỷ lệ sống 5 năm theo giai đoạn UTPKTBN .....	29
Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi và giới .....	60
Bảng 3.2. Các triệu chứng lâm sàng .....	62
Bảng 3.3. Phân bố bệnh nhân theo giai đoạn bệnh .....	62
Bảng 3.4. Phân bố bệnh nhân theo vị trí tổn thương .....	63
Bảng 3.5. Số lượng hạch vùng được nạo vét .....	65
Bảng 3.6. Tỷ lệ di căn vào các nhóm hạch vùng .....	65
Bảng 3.7. Liên quan kích thước hạch với khả năng di căn .....	66
Bảng 3.8. Liên quan kích thước khối u với di căn hạch .....	66
Bảng 3.9. Sự xuất hiện các nhóm hạch vùng của phổi phải .....	67
Bảng 3.10. Sự xuất hiện các nhóm hạch vùng của phổi trái .....	67
Bảng 3.11. Tỷ lệ di căn từng nhóm hạch theo bản đồ của phổi phải .....	68
Bảng 3.12. Tỷ lệ di căn từng nhóm hạch theo bản đồ của phổi trái .....	69
Bảng 3.13. Tỷ lệ di căn hạch theo bản đồ của khối u thùy trên phổi phải .....	70
Bảng 3.14. Tỷ lệ di căn hạch theo bản đồ của khối u thùy giữa phổi phải .....	71
Bảng 3.15. Tỷ lệ di căn hạch theo bản đồ của khối u thùy dưới phổi phải .....	72
Bảng 3.16. Tỷ lệ di căn hạch theo bản đồ của khối u thùy trên phổi trái .....	73
Bảng 3.17. Tỷ lệ di căn hạch theo bản đồ của khối u thùy dưới phổi trái .....	74
Bảng 3.18. Phương pháp nạo vét hạch theo bản đồ của phổi phải .....	75
Bảng 3.19. Phương pháp nạo vét hạch theo bản đồ của phổi trái .....	76
Bảng 3.20. Liên quan kích thước hạch với khả năng nạo vét .....	77
Bảng 3.21. Liên quan mô bệnh học với di căn hạch .....	78
Bảng 3.22. Liên quan mô bệnh học với tái phát .....	78
Bảng 3.23. Các biến chứng phẫu thuật .....	79
Bảng 3.24. Liên quan kết quả điều trị với di căn hạch .....	79
Bảng 3.25. Liên quan kết quả điều trị với phương pháp nạo vét hạch .....	80

Bảng 3.26. Thời gian sống thêm toàn bộ .....	80
Bảng 3.27. Thời gian sống thêm toàn bộ theo nhóm tuổi.....	81
Bảng 3.28. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn .....	82
Bảng 3.29. Thời gian sống thêm không bệnh .....	83
Bảng 3.30. Thời gian sống thêm không bệnh theo giai đoạn .....	84
Bảng 3.31. Thời gian sống thêm toàn bộ theo mô bệnh học .....	85
Bảng 3.32. Thời gian sống thêm theo các chặng hạch.....	86
Bảng 3.33. Thời gian sống thêm theo số lượng hạch di căn.....	87
Bảng 3.34. Thời gian sống thêm theo kích thước hạch .....	88
Bảng 3.35. Thời gian sống thêm theo số lượng hạch được nạo vét .....	89
Bảng 3.36. Thời gian sống thêm theo phương pháp nạo vét hạch.....	90
Bảng 3.37. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến TGST toàn bộ .....	91
Bảng 3.38. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến TGST không bệnh .	91
Bảng 4.1. Tỷ lệ khối u phổi phải và trái trong một số nghiên cứu .....	96
Bảng 4.2. Liên quan kích thước hạch với k/n di căn trong một số NC .....	102
Bảng 4.3. Kết quả mô bệnh học trong một số nghiên cứu.....	111
Bảng 4.4. Tỷ lệ sống 3 năm theo type mô bệnh học trong một số NC.....	124
Bảng 4.5. Tỷ lệ sống 3 năm theo các chặng hạch di căn trong một số NC ..	126

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo giới .....	61
Biểu đồ 3.2. Liên quan nghiện thuốc lá theo giới .....	61
Biểu đồ 3.3. Phân bố bệnh nhân theo kích thước khối u .....	63
Biểu đồ 3.4. Mức độ xâm lấn của khối u đánh giá trong phẫu thuật .....	64
Biểu đồ 3.5. Các phương pháp phẫu thuật.....	64
Biểu đồ 3.6. Đặc điểm phân bố các type mô bệnh học.....	77
Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm toàn bộ .....	80
Biểu đồ 3.8. Thời gian sống thêm toàn bộ theo nhóm tuổi.....	81
Biểu đồ 3.9. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn .....	82
Biểu đồ 3.10. Thời gian sống thêm không bệnh .....	83
Biểu đồ 3.11. Thời gian sống thêm không bệnh theo giai đoạn .....	84
Biểu đồ 3.12. Thời gian sống thêm theo mô bệnh học .....	85
Biểu đồ 3.13. Thời gian sống thêm theo các chặng hạch .....	86
Biểu đồ 3.14. Thời gian sống thêm theo số lượng hạch di căn.....	87
Biểu đồ 3.15. Thời gian sống thêm theo kích thước hạch .....	88
Biểu đồ 3.16. Thời gian sống thêm theo số lượng hạch được nạo vét.....	89
Biểu đồ 3.17. Thời gian sống thêm theo phương pháp nạo vét hạch.....	90

## DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1. Hình ảnh cây phế quản và sự liên quan trong trung thất.....	4
Hình 1.2. Phân bố các phân thùy phổi và sự liên quan với cây phế quản .....	6
Hình 1.3. Các mạch máu ở phổi và trung thất đã được giải phẫu.....	7
Hình 1.4. Sơ đồ hạch rốn phổi và trung thất của Nanuke T .....	8
Hình 1.5. Bản đồ hạch vùng rốn phổi và trung thất.....	8
Hình 1.6. Bản đồ phân chia ranh giới giữa các nhóm hạch .....	9
Hình 1.7. Hình ảnh hạch nhóm 1 trên phim CT.....	10
Hình 1.8. Hình ảnh hạch nhóm 2, 3, 4 trên phim CT.....	11
Hình 1.9. Hình ảnh hạch nhóm 5 và 6 trên phim CT .....	12
Hình 1.10. Hình ảnh hạch nhóm 7 trên phim CT.....	13
Hình 1.11. Hình ảnh hạch nhóm 10 và nhóm 12 trên phim chụp CT.....	14
Hình 1.12. Khối u phổi trên phim X-quang ngực thẳng - nghiêng .....	17
Hình 1.13. Đánh giá khối u phổi xâm lấn trung thất của CT đa dãy .....	18
Hình 1.14. Hình ảnh của PET/CT chẩn đoán U phổi và hạch vùng .....	20
Hình 1.15. Hình ảnh nội soi phát hiện u sùi trong lòng phế quản .....	21
Hình 1.16. Hình ảnh sinh thiết khối u phổi dưới hướng dẫn của CT .....	22
Hình 1.17. Hình ảnh mô bệnh học ung thư phổi.....	24
Hình 2.1. Sơ đồ dự kiến các phương pháp cắt phổi trước mổ .....	45
Hình 2.2. Tư thế bệnh nhân và đường mở ngực qua khe sườn 5-6 .....	46
Hình 2.3. Kỹ thuật phẫu tích mạch máu và phế quản cắt thùy phổi .....	48
Hình 2.4. Khối u phổi giai đoạn T1 và các hạch 10, 11, 12 được nạo vét.....	49
Hình 2.5. Khối u phổi giai đoạn T2 các hạch trung thất được nạo vét.....	51
Hình 2.6. Bệnh phẩm được sắp xếp kiểm tra trước khi làm giải phẫu bệnh ..	52

## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Ung thư phổi nguyên phát (UTPNP) là một bệnh thường gặp đứng đầu trong các ung thư ở nam giới và đứng thứ ba ở nữ giới, là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các bệnh ung thư ở người lớn. Tỷ lệ mắc cho đến nay vẫn tiếp tục gia tăng ở phần lớn các nước trên thế giới. Năm 2008 thế giới có khoảng 1,6 triệu người mới mắc và gần 1,4 người chết, đến năm 2012 con số này là 1,82 triệu và 1,59 triệu tương ứng. Ở châu Âu mỗi năm có khoảng 375.000 người mới mắc, so với tất cả các loại ung thư thì UTPNP chiếm tỷ lệ 13% nhưng gây tử vong cao đến 28% [1],[2],[3].

Phân loại của WHO chia UTP thành hai nhóm chính dựa vào đặc điểm mô bệnh học, UTP không tế bào nhỏ chiếm khoảng 80 - 85%, UTP loại tế bào nhỏ chiếm khoảng 10 - 15%. Nhìn chung bệnh có tiên lượng xấu, tỷ lệ sống thêm 5 năm còn thấp dưới 25% [4],[5].

Các triệu chứng của bệnh thường nghèo nàn và không đặc hiệu, vì vậy rất khó khăn cho việc chẩn đoán và điều trị sớm.

Điều trị UTP không tế bào nhỏ (UTPKTBN) là đa mô thức phối hợp giữa phẫu thuật, xạ trị, hóa trị và điều trị đích tùy thuộc vào type mô bệnh học, giai đoạn bệnh và thể trạng bệnh nhân. Trong đó phẫu thuật đóng vai trò then chốt và cơ bản ở giai đoạn sớm, hóa trị và xạ trị có vai trò bổ trợ, khoảng 25 - 30% số bệnh nhân đến sớm còn chỉ định phẫu thuật [6],[7].

Phẫu thuật điều trị UTPKTBN đến nay đã phát triển mạnh mẽ với những phương pháp mới đạt kết quả đáng khích lệ, phẫu thuật đạt triệt căn thì ngoài việc cắt bỏ thùy phổi giải quyết khối u nguyên phát cần phải nạo vét hạch vùng lấy hết tổn thương.

Đánh giá di căn hạch vùng chủ yếu dựa vào chẩn đoán hình ảnh như CLVT, MRI, PET/CT... và mang tính định hướng trước phẫu thuật. Còn để

xác định chính xác hạch di căn vẫn phải dựa vào chẩn đoán mô bệnh học mà bệnh phẩm lấy được chủ yếu là từ phẫu thuật.

Bản đồ hạch của phổi được sắp xếp gồm 14 nhóm, tỷ lệ di căn vào mỗi nhóm hạch là khác nhau, khả năng nạo vét triệt để ở mỗi nhóm có những khó khăn riêng do vị trí giải phẫu vì vậy tiên lượng bệnh khác nhau. Nạo vét hạch vùng vừa mang tính điều trị triệt căn, vừa lấy bệnh phẩm chẩn đoán mô bệnh học để xác định chính xác sự di căn của từng nhóm hạch, từ đó đánh giá đúng giai đoạn và tiên lượng bệnh. Đây là loại phẫu thuật nặng nề vì can thiệp liên quan trực tiếp đến hai chức năng sống là hô hấp và tuần hoàn. Ginsberg cho rằng có 2,4 - 6,2% bệnh nhân tử vong do phẫu thuật, vì vậy việc nhận định các nhóm hạch nào thường bị di căn là vô cùng quan trọng, nhằm lấy hết những hạch bị tổn thương giảm nguy cơ tái phát cải thiện thời gian sống thêm, tránh nạo vét hạch mở rộng không cần thiết gây nguy hiểm và có thể xảy ra tai biến [8],[9].

Ở nước ta, các công trình nghiên cứu về UTPKTBN đã được thực hiện khá nhiều, tuy nhiên nghiên cứu đánh giá chi tiết về phẫu thuật nạo vét hạch vùng hệ thống theo bản đồ thì chưa được thực hiện. Đây là yêu cầu bức thiết mà nghiên cứu này thực hiện nhằm mục tiêu:

- 1. Xác định di căn hạch vùng và phương pháp nạo vét hạch theo bản đồ trong phẫu thuật điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ.***
- 2. Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I, II, IIIA được phẫu thuật nạo vét hạch theo bản đồ tại Bệnh Viện K.***



## Chương 1

### TỔNG QUAN TÀI LIỆU

#### 1.1. GIẢI PHẪU PHỔI ỨNG DỤNG TRONG PHẪU THUẬT

##### 1.1.1. Cây phế quản

Khí quản là một ống xơ cơ và sụn chiều dài từ 15 - 18 cm, đường kính từ 1,3 - 2,2 cm, được tạo bởi khoảng 20 vòng sụn hình chữ U. Bắt đầu từ bờ dưới sụn nhẫn, đi xuống dưới vào trung thất trên thì chia đôi thành PQ gốc phải và PQ gốc trái, tại vị trí chia đôi gọi là Carina.

Phế quản gốc phải ngắn 1,5 - 1,8 cm, đường kính 1,2 - 1,6 cm chia ra PQ thùy trên và PQ trung gian. Vì vậy khi khối u ở thùy trên phổi phải xâm lấn PQ gốc thì cắt bỏ toàn bộ phổi phải cũng khó đảm bảo diện cắt Ro (diện cắt khuyến cáo  $\geq 2$  cm), trên LS chỉ định cắt phổi phải ít được áp dụng [10],[11].

Phế quản gốc trái dài khoảng 4 - 5 cm, đường kính 1 - 1,4 cm, nằm sâu trong trung thất và bị che khuất bởi quai ĐM chủ và thân ĐM phổi, rồi chia ra thành PQ thùy trên và PQ thùy dưới. Vì vậy thực hiện cắt thùy trên phổi trái, việc kiểm soát các mạch máu chi phổi sẽ phức tạp hơn.

Mỗi PQ thùy lại chia ra các phân thùy, hạ phân thùy...Jackson - Huber đã mô tả sự phân chia của cây PQ rất rõ từ thế hệ cấp 1 đến cấp 23 (*Hình 1.1*).

*\* Bên phải được chia ra:*

- Phế quản thùy trên chia ra 3 phân thùy là B<sub>1</sub> - B<sub>2</sub> - B<sub>3</sub>
- Phế quản trung gian tách ra PQ thùy giữa và PQ thùy dưới.
- Phế quản thùy giữa chia hai phân thùy là B<sub>4</sub> và B<sub>5</sub>
- Phế quản thùy dưới chia 5 phân thùy là B<sub>6</sub> (Nelson) - B<sub>7</sub> - B<sub>8</sub> - B<sub>9</sub> - B<sub>10</sub>

*\* Bên trái được chia ra:*

- Phế quản thùy trên đảm nhận cả thùy lưỡi (thùy Linguler) nên to và ngắn, thân PQ trung gian bên trái không tồn tại, có phân thùy B<sub>1+2</sub> - B<sub>3</sub> - B<sub>4+5</sub>.

Điểm quan trọng là với các khối u ở phân thùy 4 - 5 thì 100% phải cắt cả thùy trên, nếu chỉ cắt thùy Linguler đơn thuần thì tỷ lệ tái phát rất cao [11].

- Phế quản thùy dưới chia 4 phân thùy gồm B<sub>6</sub> - B<sub>8</sub> - B<sub>9</sub> - B<sub>10</sub>, đặc biệt không có phân thùy 7.

Từ các PQ phân thùy được chia ra các PQ cấp dưới theo qui luật phân đôi. Gồm 23 thể hệ phân chia, từ thể hệ 15 trở đi gọi là PQ tiểu thùy, các PQ tiểu thùy được tạo bởi 4 đoạn liên tiếp:

- + Tiểu phế quản thực thụ (thể hệ 15)
- + Tiểu phế quản tận cùng (thể hệ 16)
- + Tiểu phế quản hô hấp (17 - 18 - 19) các phế nang xuất hiện từ đây
- + Các ống phế nang (thể hệ 20 - 21 - 22) và kết thúc bởi các túi phế nang (thể hệ 23) là tận cùng, đây là nơi trao đổi ô xy.

Như vậy chỉ từ tiểu PQ hô hấp trở đi cho đến các phế nang (từ thể hệ 17 - 23) mới là phần phối tham gia vào chức năng hô hấp trao đổi ô xy. Còn 16 thể hệ đầu tiên của cây PQ cùng với khí quản chỉ là đường dẫn không khí nên gọi là “khoảng chết” khoảng này từ 150 - 200 cm<sup>3</sup> [12].

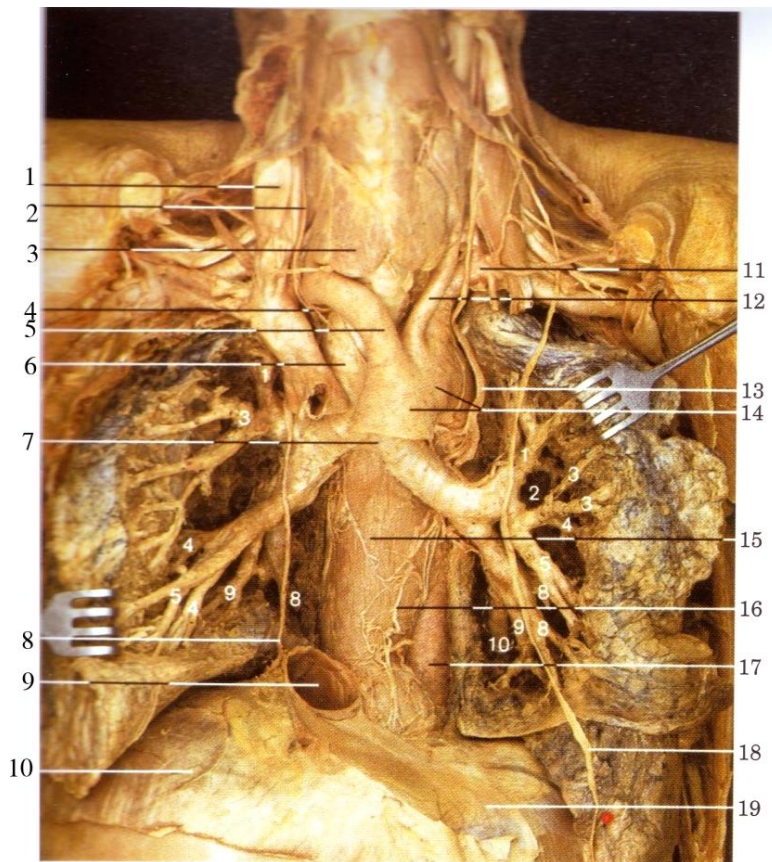
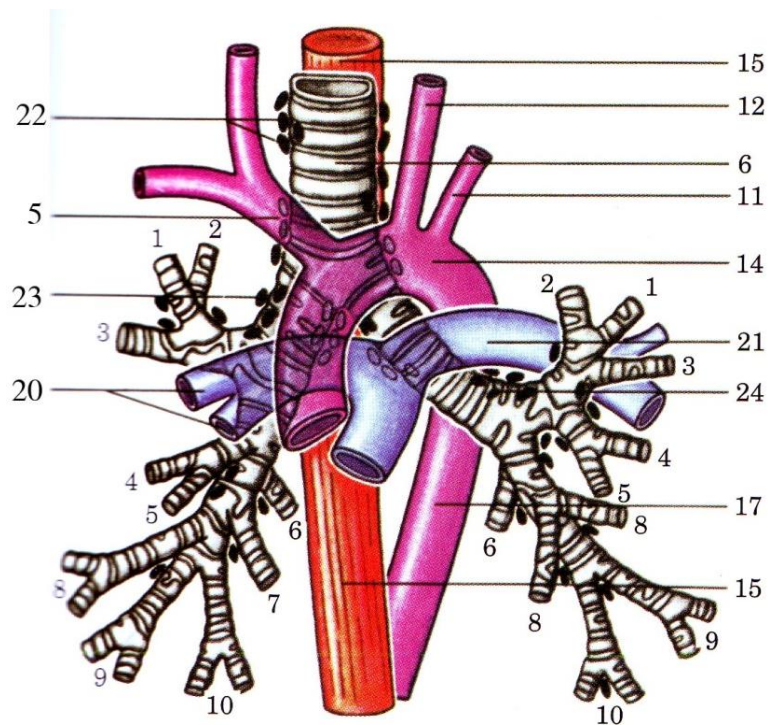
### **1.1.2. Giải phẫu ứng dụng của phổi**

Phổi phải nặng khoảng 500g chiếm 55% dung tích sống, phổi trái khoảng 450g chiếm 45% dung tích sống. 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 (*Hình 1.2*).

#### **1.1.2.1. Phổi phải**

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, từ 3 thùy tiếp tục chia ra 10 phân thùy tương ứng với cây PQ.

- + Thùy trên được chia làm 3 phân thùy là S<sub>1</sub> - S<sub>2</sub> - S<sub>3</sub>
- + Thùy giữa được chia làm 2 phân thùy là S<sub>4</sub> - S<sub>5</sub>
- + Thùy dưới được chia làm 5 phân thùy là S<sub>6</sub> - S<sub>7</sub> - S<sub>8</sub> - S<sub>9</sub> - S<sub>10</sub>



1. Tĩnh mạch cánh trong
2. Thần kinh lang thang phải
3. Tuyến giáp
4. TK thanh quản ngược phải
5. Thân đm cánh tay đầu
6. Khí quản
7. Carina
8. Thần kinh hoành phải
9. Tĩnh mạch chủ dưới
10. Cơ hoành
11. Động mạch dưới đòn trái
12. Động mạch cánh gốc trái
13. Thần kinh lang thang trái
14. Qoai động mạch chủ
15. Thực quản
16. Đám rối thực quản
17. Động mạch chủ ngực
18. Thần kinh hoành trái
19. Ngoại tâm mạc phủ lên cơ hoành
20. Động mạch phổi phải
21. Động mạch phổi trái
22. Các hạch cánh khí quản phải
23. Các hạch phế quản gốc
24. Các hạch phế quản thùy

**Hình 1.1. Hình ảnh cây phế quản và sự liên quan trong trung thất**

Nguồn từ: Johannes W.Rohen (2002) [12]

*\* Động mạch phổi phải*

Động mạch phổi phải xuất phát từ thân ĐM phổi chạy chéo phía trước ngoài PQ gốc phải và chia nhánh chạy theo các PQ tùy hành.

Động mạch thùy trên chia ra 2 nhóm trên và dưới:

- Nhóm trên: ĐM trung thất là quan trọng nhất cung cấp máu cho gần toàn bộ thùy trên gồm ĐM phân thùy đỉnh - trước và ĐM phân thùy sau.

- Nhóm dưới: bao gồm các ĐM khe tách ra trực tiếp từ ĐM phổi cung cấp máu phụ trợ cho thùy trên, ĐM hay gặp nhất là Hovelacque.

Động mạch thùy giữa: Có 1 hoặc 2 ĐM thùy giữa tách ra từ ĐM phổi ở rãnh liên thùy lớn cấp máu cho phân thùy 4 - 5, PQ thùy giữa bị kẹp giữa hai ĐM này cùng những hạch bạch huyết của chúng. Khi hạch bị phản ứng sưng to do viêm hoặc di căn ung thư sẽ chèn ép gây xẹp PQ thùy giữa tạo lên “hội chứng thùy giữa” được Brock mô tả lần đầu tiên năm 1937 [13].

Động mạch thùy dưới: Chia ra 5 nhánh cho các phân thùy 6; 7; 8; 9; 10

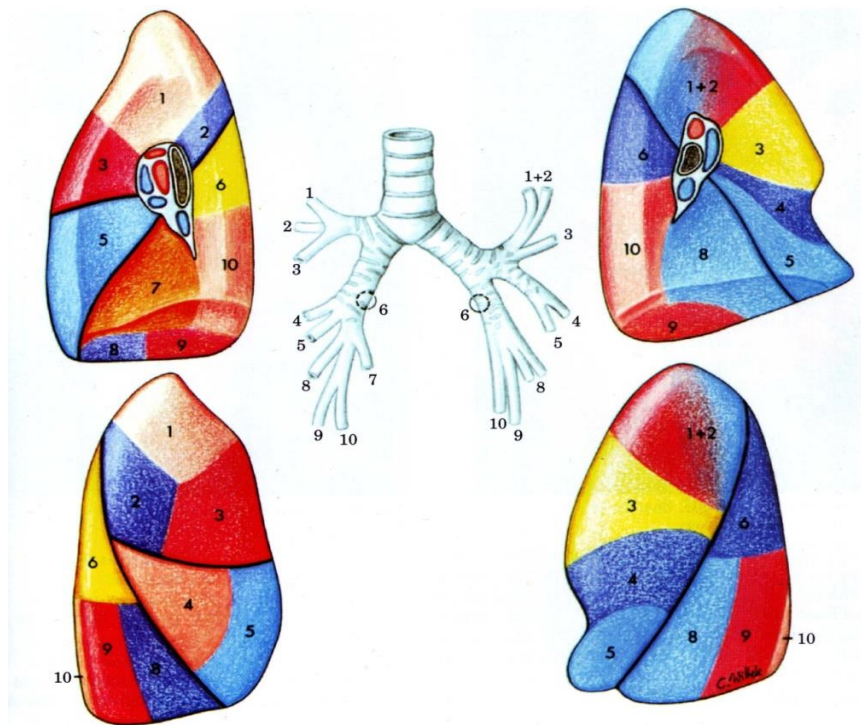
*\* Tĩnh mạch phổi phải (Hình 1.3)*

- Tĩnh mạch thùy trên được tạo bởi 2 mạng lưới TM riêng biệt là lưới TM nông và lưới TM sâu. Các mạng lưới TM hợp lại tạo lên thân TM trung thất và thân TM trung tâm rồi hợp lại tạo thành TM rễ trên.

- Tĩnh mạch thùy giữa gồm 2 hệ TM trên hợp lại tạo thành TM rễ dưới. Như vậy rễ trên và rễ dưới hợp lại tạo thành một thân lớn là TM phổi phải trên, có đk từ 1,5 - 2,0 cm và rất ngắn, thu nhận 60% lượng máu của phổi phải. Trong phẫu thuật cắt thùy trên phổi phải cần hết sức chú ý khi kiểm soát 2 rễ của TM này vì có thể thắt cả vào TM của thùy giữa [13].

- Tĩnh mạch thùy dưới được tạo bởi các TM đỉnh với TM đáy trên và TM đáy dưới rồi hợp lại tạo thành TM phổi phải dưới.

Các động mạch, tĩnh mạch, phế quản, bạch huyết tập hợp lại thành các nhánh lớn trước khi chui ra khỏi nhu mô phổi làm thành rốn phổi.



**Hình 1.2. Phân bố các phân thùy phổi và sự liên quan với cây phế quản**

Nguồn từ: Frank. H, Netter. M.D. (2012) [14]

### 1.1.2.2. Phổi trái

Phổi trái chỉ có 1 rãnh liên thùy lớn chạy chéo chia phổi thành 2 thùy là thùy trên và thùy dưới (Hình 1.2).

- Thùy trên được chia làm 5 phân thùy: Phân thùy  $S_1 - S_2 - S_3$  và Phân thùy  $S_4 - S_5$  thùy lưỡi (thùy Linguler), PQ thùy lưỡi hợp chung với PQ thùy trên, các cầu nhu mô được liên tục giữa  $S_4 - S_5$  với  $S_1 - S_2 - S_3$ .

- Thùy dưới chia làm 4 phân thùy  $S_6 - S_8 - S_9 - S_{10}$ , không có phân thùy  $S_7$

\* Động mạch phổi trái (Hình 1.3)

Động mạch phổi trái xuất phát từ thân ĐM phổi chạy chéo phía trước rồi vắt lên trên PQ gốc trái vòng ra sau chia ra các nhánh gồm.

- Động mạch thùy trên có ĐM phân thùy trước và ĐM phân thùy sau cung cấp máu chủ yếu cho thùy trên. Nhóm động mạch khe gồm 3 đến 5 ĐM khe cung cấp máu tăng cường cho các phân thùy 2; 3; 4; 5.

- Động mạch thùy lưỡi: gồm ĐM lưỡi trên và ĐM lưỡi dưới

- Động mạch thùy dưới: Phân chia như phổi phải, cần lưu ý một số trường hợp ĐM đỉnh Nelson cấp máu cho phân thùy 6 thường tách ra trên ĐM phân thùy 4 - 5. Sabiston D.C (1997) cho rằng trong 30% trường hợp có 2 ĐM Nelson và đều xuất phát cao hơn ĐM thùy lưỡi, vì vậy cần hết sức chú ý khi phẫu tích thất ĐM thùy dưới cần phải thất ĐM Nelson riêng, nếu không sẽ thất cả vào ĐM thùy lưỡi gây thiếu máu toàn bộ thùy lưỡi [15].

\* *Tĩnh mạch phổi trái*: Cũng giống như bên phổi phải có TM phổi trên trái và TM phổi dưới trái.

\* *Các động mạch- tĩnh mạch phế quản*

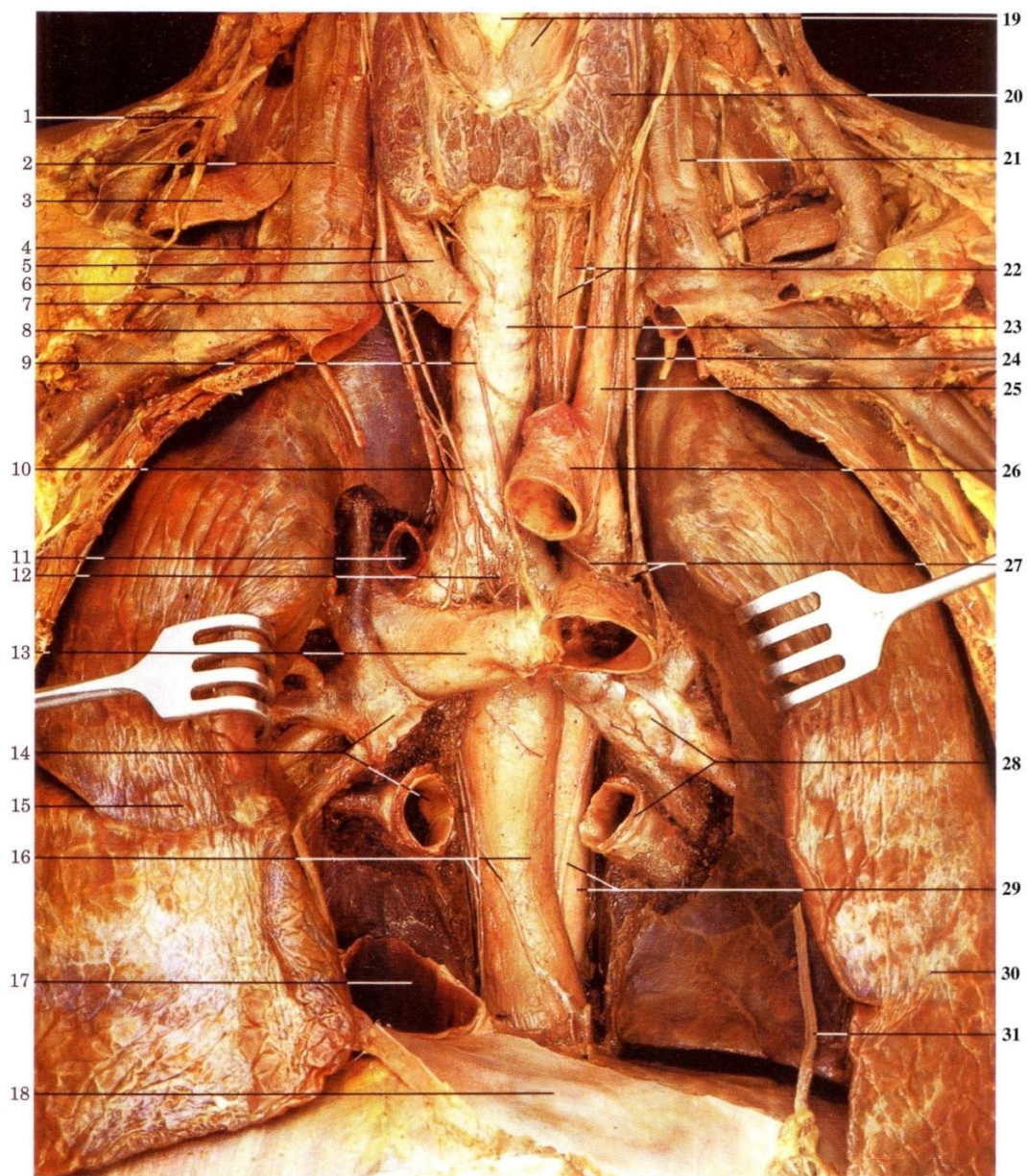
Các PQ được cấp máu bởi 2 hệ thống ĐM chính gồm:

- Động mạch thuộc PQ xuất phát trực tiếp từ ĐM chủ ngực với đặc điểm là chui qua rốn phổi rồi chia ra các nhánh đồng hành với PQ để cấp máu nuôi dưỡng PQ, phế nang. Một số ít xuất phát từ ĐM dưới đòn, ĐM liên sườn chạy trong trung thất...

- Động mạch không thuộc PQ xuất phát trực tiếp hoặc gián tiếp từ ĐMC không qua rốn phổi mà đi qua màng phổi, dây chằng phổi vào các PQ.

Thông thường có 2 ĐMPQ trái + 1 thân ĐMPQ phải + 1 ĐMPQ liên sườn phải, với các TM đi kèm. Đây là những ĐM nhỏ có  $\text{đk} \leq 2 \text{ mm}$  chạy trong trung thất rồi phân nhánh theo các PQ có vai trò cấp máu nuôi phế quản. Trong các bệnh mãn tính ở phổi, hệ mạch này do viêm nhiễm tăng sinh các Shunt mạch, xơ teo các tế bào nội mô thành mạch, có thể xoắn vặn giãn to  $> 3 \text{ mm}$  thậm chí 5 - 6 mm là nguyên nhân chính gây ho ra máu kéo dài.

\* *Hệ thần kinh*: Hệ thần kinh ở phổi không phong phú, chi phối hoạt động là hệ TK phó giao cảm tách ra từ dây phế vị, các hạch giao cảm ngực từ D<sub>2</sub> - D<sub>4</sub> hình thành những đám rối quanh rốn phổi rồi chia nhánh chạy theo PQ và mạch máu để chỉ huy hoạt động các cơ trơn, các tuyến và cảm giác cho lớp niêm mạc PQ.



**Hình 1.3. Các mạch máu ở phổi và trung thất đã được giải phẫu**

*Nguồn từ: Johannes W.Rohen (2002) [12]*

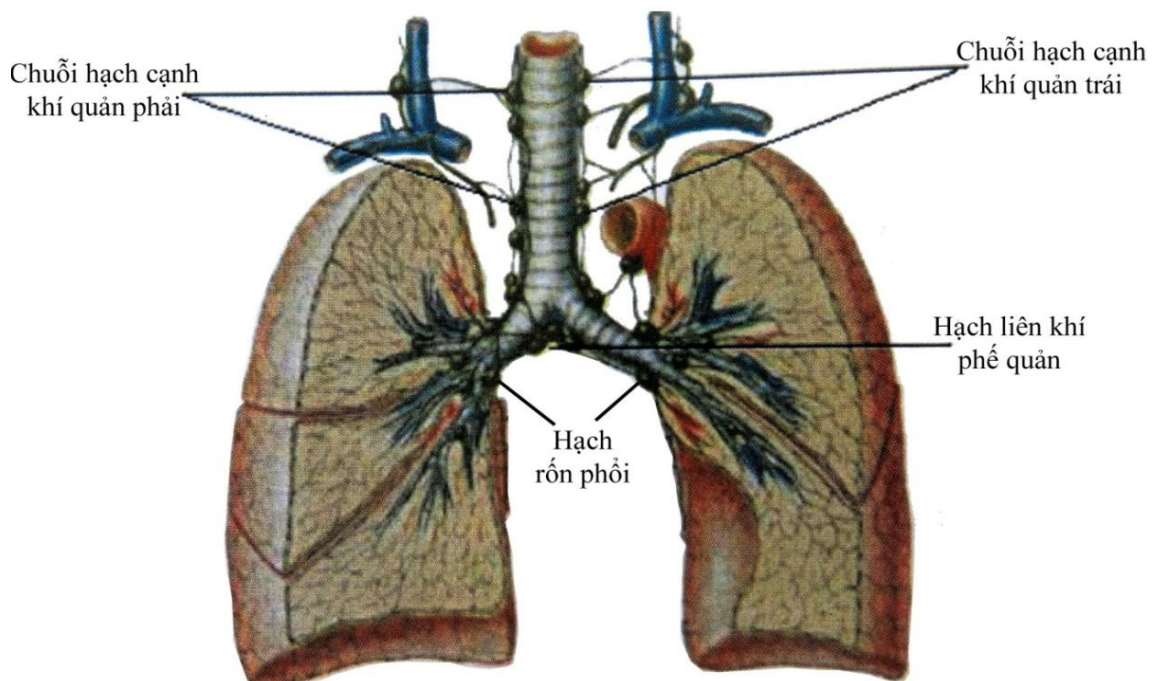
- |   |   |  |
|---|---|--|
| 1- Các TK trên đòn                      | 11- Cung TM đơn (bị cắt)                | 22- Thực quản và TK thanh quản quặt ngược trái |
| 2- TM cánh trong                        | 12- Carina                              | 23- Khí quản                                   |
| 3- Cơ vai móng                          | 13- ĐM phổi phải                        | 24- TK lang thang trái                         |
| 4- TK lang thang phải                   | 14- Các TM phổi phải                    | 25- ĐM cánh gốc trái                           |
| 5- ĐM cánh chugn phải                   | 15- Phổi phải                           | 26- Qoai ĐM chủ                                |
| 6- ĐM dưới đòn phải                     | 16- Thực quản và TK lang thang phải     | 27- TK thanh quản quặt ngược trái              |
| 7- Thân tay đầu                         | 17- TM chủ dưới                         | 28- Các TM phổi trái                           |
| 8- TM tay đầu phải                      | 18- Ngoại tâm mạc                       | 29- ĐM chủ ngực và TK lang thang trái          |
| 9- Nhánh tim cổ trên TK lang thang      | 19- Thanh quản (sụn giáp, cơ nhẫn giáp) | 30- Phổi trái                                  |
| 10- Các nhánh tim cổ dưới TK lang thang | 20- Tuyến giáp                          | 31- TK hoành trái (bị cắt)                     |
| 11- Cung TM đơn (bị cắt)                | 21- TM cánh trong                       |  |

## 1.2. HỆ BẠCH HUYẾT CỦA PHỔI VÀ XÁC ĐỊNH BẢN ĐỒ HẠCH ỨNG DỤNG NẠO VẾT TRONG PHẪU THUẬT

Theo Miller, 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.

Việc xác định hệ bạch huyết ở phổi đã được áp dụng từ lâu, xong các nhà giải phẫu học trước kia không phân chia thành số nhóm chi tiết cụ thể, mà chỉ chia thành 2 nhóm chính gồm hạch rốn phổi và hạch trung thất.

Bản đồ hạch của Nanuke.T được đề cập lần đầu vào năm 1978, đã phân chia hai nhóm cơ bản và xác định hai chặng hạch có ý nghĩa tiên lượng khác nhau là  $N_1$  và  $N_2$ , gồm các nhóm hạch thuộc phổi và trung thất. Bản đồ hạch này sau đó cũng được chính tác giả và cộng sự sửa đổi và hoàn thiện, từ đó được nhiều nhà phẫu thuật tại các trung tâm phẫu thuật phổi trên toàn thế giới áp dụng [16] (Hình 1.4).



**Hình 1.4. Sơ đồ hạch rốn phổi và trung thất của Nanuke T**

Nguồn từ: Nanuke T (1978) [16]



Nanuke.T chia hệ bạch huyết của phổi gồm 2 nhóm chính:

- Nhóm hạch PQ phổi, nằm ở trong phổi: Đây là nhóm hạch quan trọng nhất và thường xuyên xuất hiện trong các bệnh lý của phổi.

- Nhóm hạch nằm ở trung thất: Gồm trung thất phải và trái khác nhau

Năm 1990 Hội phẫu thuật lồng ngực Mỹ (ATS-1990) giới thiệu một bản đồ hạch mới và được một số trung tâm phẫu thuật lồng ngực tại Mỹ áp dụng, tuy nhiên không được áp dụng rộng rãi.

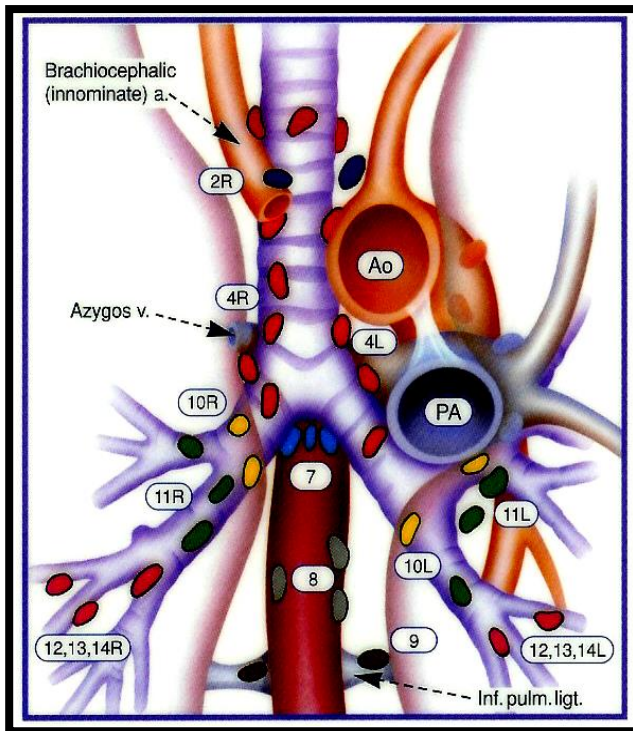
Năm 2009 AJCC và UICC đã thống nhất một bản đồ hạch mới đã được chỉnh sửa dựa trên bản đồ hạch của Mountain Clifton F (1997). Bản đồ hạch này dựa vào giải phẫu trên các bệnh nhân UTP đã được phẫu thuật, sự phân chia các nhóm hạch một cách chi tiết, sắp xếp một cách khoa học có tính ứng dụng cao, đã được xuất bản năm 2009, cho đến nay đã được áp dụng rộng rãi trên toàn thế giới. Việc xác định được rất rõ những mạch bạch huyết dẫn lưu giữa các hạch, sự hiểu biết về những mạch bạch huyết dẫn lưu đi và dẫn lưu đến có tầm quan trọng để xác định 14 nhóm hạch vùng được qui ước từ số 1 đến số 14. Trong đó sự sắp xếp các số nhóm từ 1- 9 là các nhóm hạch nằm trong trung thất được xếp N<sub>2</sub>, từ nhóm 10 - 14 là các nhóm hạch nằm ở phổi được xếp N<sub>1</sub>, từ đó chia ra các giai đoạn bệnh và là căn cứ để xác định nạo vét hạch trong phẫu thuật [17],[18],[19] (*Hình 1.5*) và (*Hình 1.6*).

### **1.2.1. Các nhóm hạch trung thất**

#### ***1.2.1.1. Nhóm hạch trung thất trên***

Được xác định N<sub>2</sub> 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



## Hạch N<sub>2</sub> (N<sub>2</sub> 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)

N<sub>2</sub> = single digit, ipsilateral  
N<sub>3</sub> = single digit, contralateral or supraclavicular

### Nhóm hạch cửa sổ ĐM chủ (Aortic Nodes)

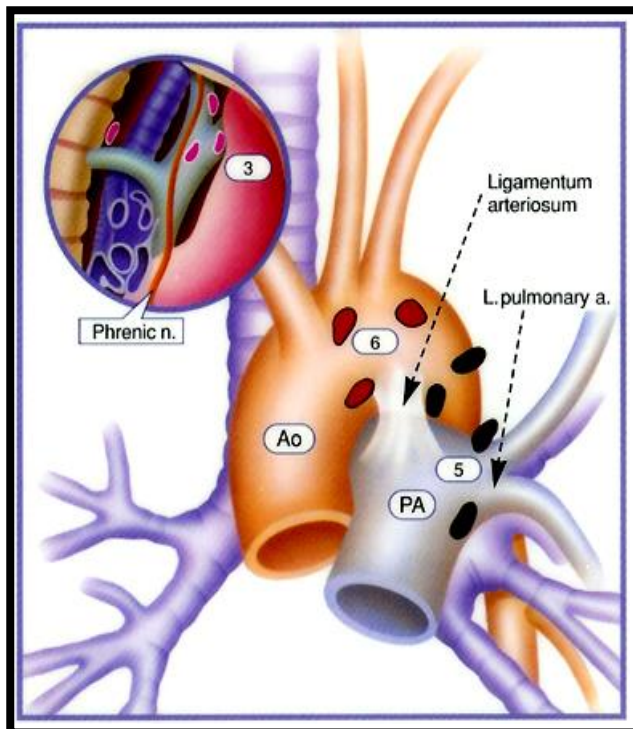
- 5 Nhóm hạch dưới ĐMC (Subaortic A-P window)
- 6 Nhóm hạch cạnh ĐMC (Para-aortic - ascending aorta or phrennic)

### Nhóm hạch TT dưới

- 7 Nhóm hạch dưới Carina (Subcarinal)
- 8 Nhóm hạch cạnh TQ (Paraesophageal - below carina)
- 9 Nhóm hạch dây chằng phổi (Pulmonary Ligament)

## Hạch N<sub>1</sub> (N<sub>1</sub> 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)

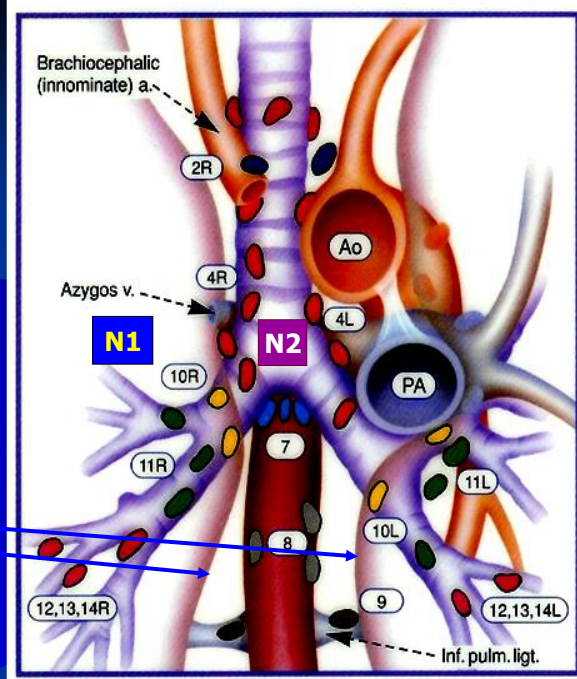


**Hình 1.5. Bản đồ hạch vùng rốn phổi và trung thất**

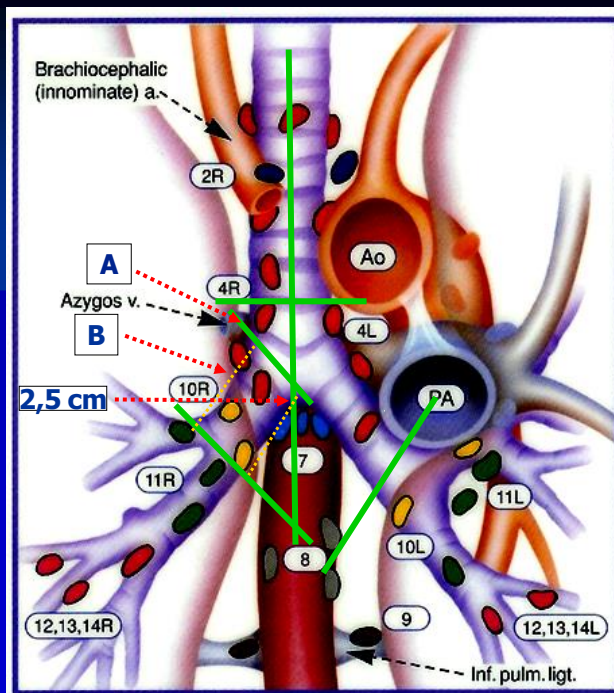
Nguồn từ: Mountain Clifton.F (2009) [18],[20]

## PHÂN CHIA GIAI ĐOẠN HẠCH

Ranh giới giải  
phẫu của N1  
với N2 bởi  
Màng phổi  
trung thất



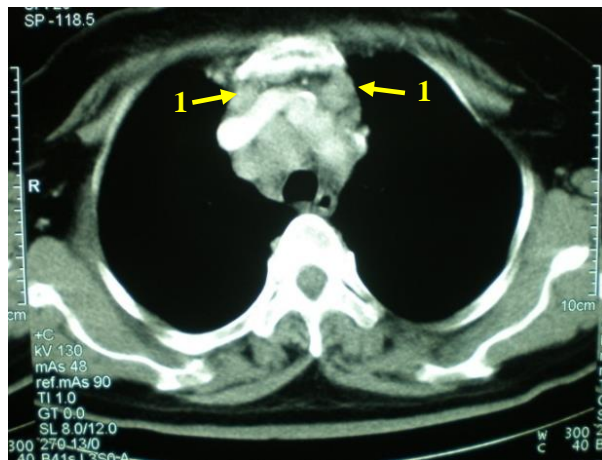
## ĐƯỜNG PHÂN CHIA RANH GIỚI GIỮA CÁC NHÓM HẠCH



Hình 1.6. Bản đồ phân chia ranh giới giữa các nhóm hạch

Nguồn từ: Mountain Clifton.F (2009) [18],[20]

bạch huyết liên thông với nhóm hạch thượng đòn. Thường trong UTP ít di căn tới nhóm hạch số 1 (tỷ lệ dưới 3%), nếu đã di căn tới nhóm này thường có cả hạch thượng đòn sờ thấy trên lâm sàng vì vậy có tiên lượng xấu, đây là nhóm hạch nằm ở xa việc nạo vét nhóm hạch này là vô cùng khó khăn, do vị trí giải phẫu nhóm hạch này nằm ở sâu và cao sát nền cổ. Các tác giả cho rằng lấy tới đa các hạch nếu có thể [21] (*Hình 1.7*).



**Hình 1.7. Hình ảnh hạch nhóm 1 trên phim CT**

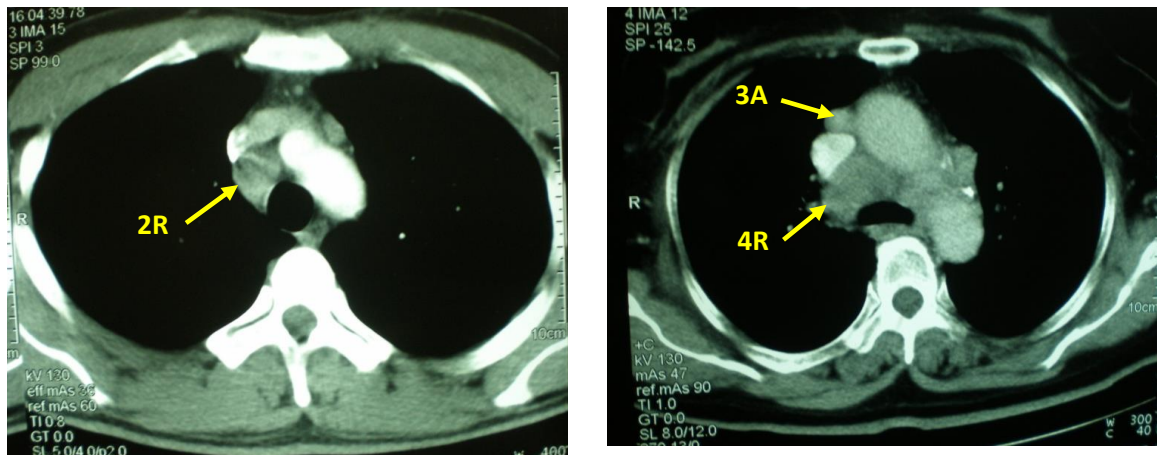
*Nguồn từ: Dennis A.W (2005) [21]*

- Nhóm hạch số 2: Hạch cạnh khí quản trên, nằm dọc hai bên khí quản có 2R và 2L (*Hình 1.8*).

+ 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. Trong 90% các trường hợp di căn hạch nhóm 2 có thể nạo vét được thành công [22].

- Nhóm hạch số 3: Những hạch nằm ở phía trước và sau khí quản, hạch nằm ở đường giữa được xem là cùng bên, có nhóm 3A và 3P (*Hình 1.8*).



**Hình 1.8. Hình ảnh hạch nhóm 2, 3, 4 trên phim CT**

3A → Nguồn từ: Harvey I. Pass (2010) [22]

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

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

- Nhóm hạch số 4: Hạch cạnh khí quản dưới nằm hai bên của khí quản có 4R và 4L (Hình 1.8).

+ 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 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 ĐMC và bờ trên của PQ thùy trên trái, ở giữa eo ĐMC nằm trong khoang màng phổi trung thất, có liên quan một số hạch trước khí quản 3A. Các nhóm 2, 3, 4 có đường bạch huyết thông với các nhóm hạch tương ứng bằng mạng lưới bạch mạch quanh khí quản.

### **1.2.1.2. Nhóm hạch trung thất cửa sổ chủ phổi (Window A-P)**

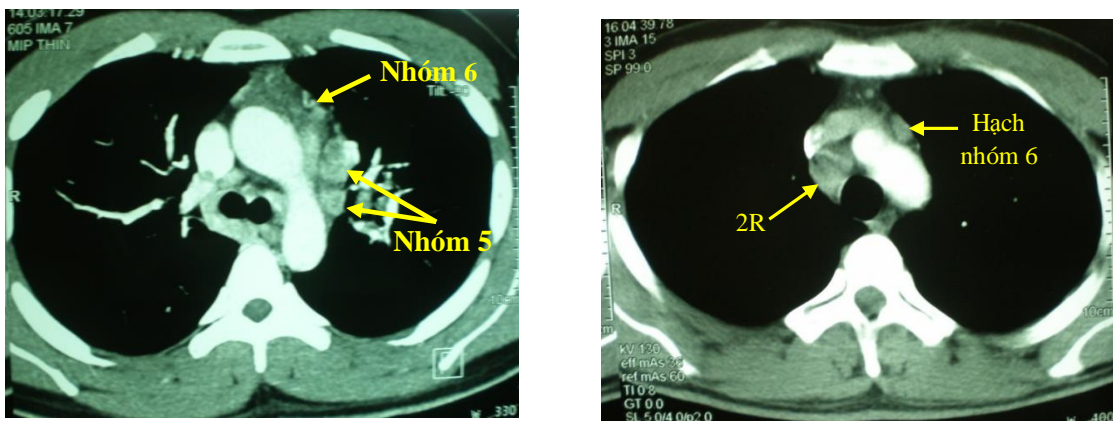
Được xác định N<sub>2</sub> nằm trong khoang màng phổi trung thất (Hình 1.9):

- 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. Nhóm này thường có một hạch to gọi là hạch Engel hay chèn vào dây thần kinh quặt ngược trái gây khàn tiếng.

- 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 5 - 6 trong u thùy trên phổi trái khả năng di căn là 80% và thường lấy bỏ được triệt để. Trong 10% xuất hiện nhiều hạch to đk > 2 cm xâm lấn tạo block, lấy bỏ khó khăn có thể gây chảy máu hoặc tổn thương dây TK quặt ngược trái, tỷ lệ khàn tiếng 2,6% theo nghiên cứu của Asamura H (2010). Vì vậy cần làm sinh thiết tức thì để định hướng khả năng nạo vét tiếp [23],[24].



**Hình 1.9. Hình ảnh hạch nhóm 5 và 6 trên phim CT**

*Nguồn từ: Cerfolio R.J (2007), Jame Abraham (2010) [23],[25]*

### **1.2.1.3. Nhóm hạch trung thất dưới**

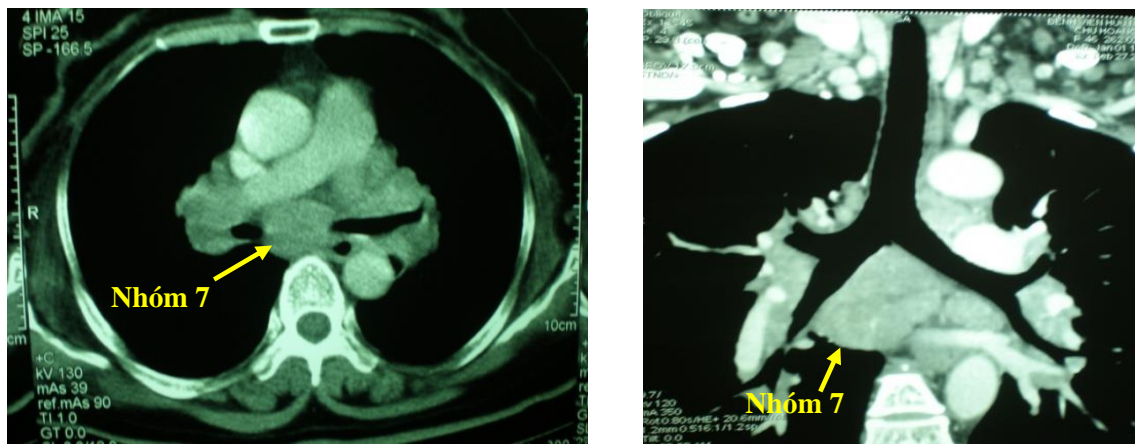
Được xác định N<sub>2</sub> gồm các nhóm:

- 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 này thường có những đường bạch mạch dẫn đến nhóm hạch cạnh khí quản trái và phải, vì vậy một UTP bên trái có thể di căn vào hạch trung thất phải hoặc thượng đòn phải, khi nạo vét nhóm hạch này có thể tai biến rò thực quản gây áp xe trung thất rất nặng nề, 90% BN tử vong [26] (Hình 1.10).

- 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.

- 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.

Nhóm hạch số 8 - 9 phẫu tích thường thuận lợi, khả năng lấy bỏ triệt để cao đạt 100%, ít khi gặp tai biến, trong các UTP ở thùy trên rất hiếm khi di căn vào nhóm hạch này, chỉ từ 3- 5% [27].



**Hình 1.10. Hình ảnh hạch nhóm 7 trên phim CT**

*Nguồn từ: Catarino P.A (2008), Graeme J.P (2012) [26],[28]*

### 1.2.2. Các nhóm hạch tại phổi

Được xác định  $N_1$  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 1.11).

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

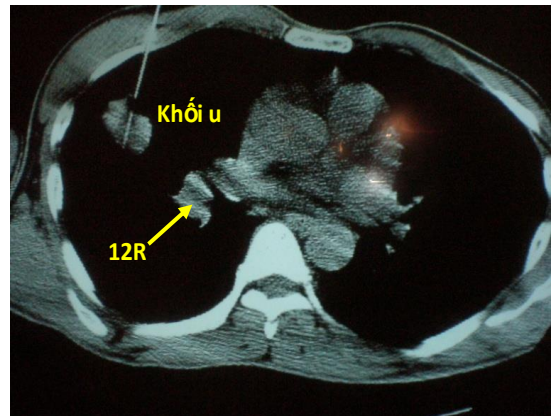
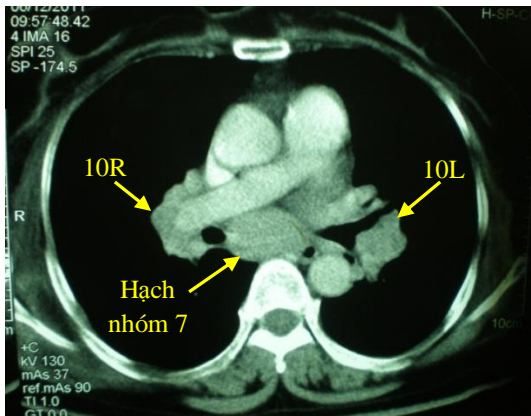
+ Nhóm 10R: Gồm những hạch nằm ở giới hạn từ bờ trên của chỗ phân chia PQ gốc với PQ thùy trên phải, thuộc mặt trước PQ thùy trên phía ngoài màng phổi trung thất đến PQ trung gian.

+ 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 động mạch phổi, nạo vét hạch nhóm này thường khó hơn do sự che khuất của ĐMC và ĐM phổi, vì vậy nếu hạch đã phá vỡ vỏ xâm lấn mạch máu thì không nên lấy bỏ triệt để gây nguy hiểm.

- 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.

Với nhóm 10 và 11 khi thấy khó khăn có thể làm sinh thiết tức thì để định hướng đi tiếp, tổn thương để lại cần có kế hoạch hóa xạ trị bổ trợ, trong 60 - 70% các trường hợp hạch để lại đáp ứng tốt với hóa xạ trị [29].



**Hình 1.11. Hình ảnh hạch nhóm 10 và nhóm 12 trên phim chụp CT**

*Nguồn từ: Graeme J.P (2012), Bùi Anh Thắng (2010) [28],[30]*

- Nhóm hạch số 12: Những hạch thuộc phạm vi thùy phổi, nằm ở phần xa của PQ thùy, có 12R và 12L. Khi cắt thùy phổi sẽ lấy theo cả nhóm này, vì vậy việc nạo vét thường thuận lợi, khả năng lấy bỏ triệt để cao 95% đây là nhóm hạch hiện diện thường xuyên trên 90% trong UTP [28] (Hình 1.11).

- 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 [31].

- 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.



Các nhóm hạch ở vị trí phía dưới có đường bạch huyết đổ về nhóm hạch dưới carina, rồi đổ về nhóm hạch cạnh khí quản phải, chúng có những đường bạch huyết thông với nhóm hạch tương ứng đối bên bởi mạng lưới bạch huyết quanh khí quản và thông lên phía trên tới vùng thượng đòn. Vì vậy một UTP trái có thể di căn hạch thượng đòn phải.

### **1.3. CHẨN ĐOÁN UNG THƯ PHỔI**

#### **1.3.1. Lâm sàng**

Biểu hiện lâm sàng của UTP thường âm thầm, nghèo nàn và không đặc hiệu, khoảng 15% số bệnh nhân được phát hiện khi chưa có TCLS. Các dấu hiệu lâm sàng được chia làm 6 nhóm chính [32].

##### ***1.3.1.1. Các triệu chứng cơ năng (triệu chứng phế quản)***

- Ho kéo dài là triệu chứng hay gặp nhất, có thể ho khan, ho khạc đờm trắng, hoặc đờm xanh gặp từ 45 - 75%.

- Ho khạc đờm lẫn máu, thường có dây máu đỏ lẫn đờm hoặc đờm màu rỉ sắt, hoặc đờm lờ lờ máu cá gặp 15 - 50%, ít khi ho ra nhiều máu.

- Đau ngực gặp 27 - 49% cảm giác đau nhói hoặc đau tức trong ngực, có thể đau nhẹ, đau mơ hồ lúc có lúc không làm bệnh nhân ít chú ý tới.

- Khó thở gặp 9% - 38% thường khó thở xuất hiện từ từ tăng dần, có thể tắc nghẽn phế quản lớn với hội chứng wheezing [32],[33].

##### ***1.3.1.2. Hội chứng nhiễm trùng***

Bệnh có thể kết hợp với viêm phổi, xẹp phổi, áp xe phổi, biểu hiện bằng bệnh cảnh nhiễm trùng, khó thở khò khè, sốt cao dao động, ho ra mủ, chất hoại tử mùi hôi thối.

##### ***1.3.1.3. Các triệu chứng thực thể do sự thâm nhiễm tại chỗ của khối u***

Các dấu hiệu này thường thấy ở giai đoạn muộn có thể gặp các hội chứng xâm lấn, chiếm từ 2 - 10% [34].

- Xâm lấn TMC trên: phù áo khoác, tuần hoàn bàng hệ vùng cổ ngực, TM cổ nổi to, TM dưới lưỡi nổi to, nhức đầu khó ngủ, mặt tím.

- Hội chứng Pancost - Tobias: Khối u đỉnh phổi chèn ép đám rối TK cánh tay đau nhức vai ngực lan dọc xuống xương cánh tay, tê bì rối loạn cảm giác dọc mặt trong cánh tay, ứ chệ máu ở tay gây căng tím, gặp 5% [35].

- Chèn ép TK giao cảm cổ hội chứng Claude - Bernard - Horner

- Chèn ép TK giao cảm lưng tăng tiết mồ hôi 1/2 người bên tổn thương

- Chèn ép TK hoành gây nấc nhiều liên tục, khó thở do liệt cơ hoành

- Chèn ép TK thanh quản quặt ngược trái gây khàn tiếng, giọng đôi

- Chèn ép thần kinh phế vị, thực quản, ống ngực

- Xâm lấn màng tim, màng phổi gây tràn dịch, thường là dịch máu

#### **1.3.1.4. Các triệu chứng toàn thân**

Gồm các triệu chứng toàn thân như chán ăn, mệt mỏi, sút cân, sốt nhẹ do tăng chuyển hóa và tiêu hao năng lượng gặp khoảng 30 - 57% [25],[36].

#### **1.3.1.5. Các hội chứng cận ung thư**

Các hội chứng cận u là tập hợp các triệu chứng gây ra bởi các chất được sản sinh từ khối u, thường xuất hiện ở giai đoạn muộn và thường biểu hiện ở da, hệ thần kinh, xương khớp và nội tiết, gặp khoảng 15% [32]:

- HC Piere - Marie: đầu chi phì đại, móng tay khum, sưng đau các khớp nhỏ, dày màng xương, có giá trị chẩn đoán cao, xác định trên 70%.

- HC Schwart - Barter do khối u tiết các peptide giống ADH

- HC giả Cushing do khối u tiết ra peptide giống ACTH

- HC tăng canxi máu do khối u tiết ra peptide có hoạt tính giống PTH

- HC vú to ở nam giới do tiết ra chất có hoạt tính giống Gonadotropine

- HC thần kinh tự miễn (Lambert - Eaton) có bệnh cảnh giả nhược cơ

- HC cận UT huyết học: Tăng bạch cầu trung tính, ái toan, tăng tiểu cầu gây huyết khối tĩnh mạch do khối u tiết ra chất giống LPF.

- HC da liễu: Acanthosis nigrican, viêm da cơ, dày sừng da

- HC sốt: Sốt nhẹ do khối u bài tiết yếu tố hoại tử u TNF

### 1.3.1.6. Các triệu chứng di căn xa

Ung thư phổi có thể di căn đến tất cả các cơ quan, tỷ lệ di căn tùy thuộc vào độ ác tính của từng type mô bệnh học và tùy giai đoạn. Với UTBM tế bào nhỏ gặp từ 74 - 96%, UTBM vảy 25 - 54%, UTBM tuyến 50 - 82%, UTBM tế bào lớn 48 - 86%, các cơ quan thường gặp như [37],[38]:

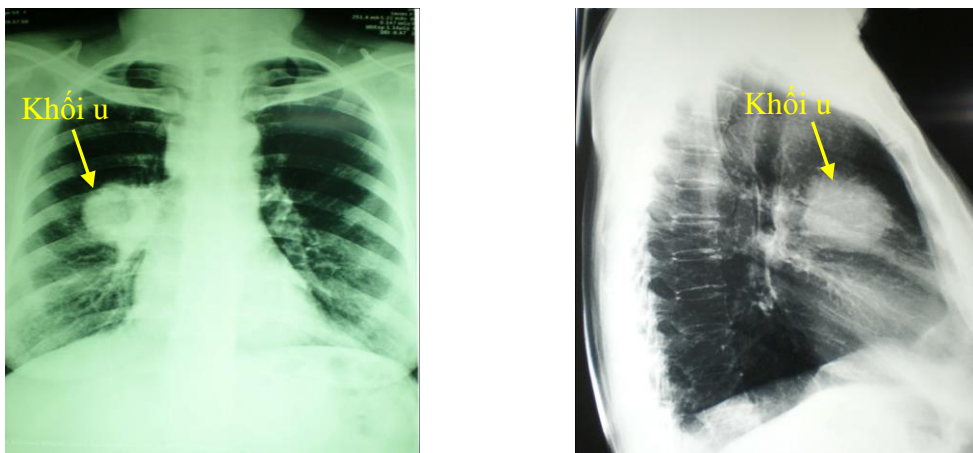
- Di căn hạch thượng đòn, hạch nách
- Di căn não gây hội chứng tăng áp lực nội sọ, liệt thần kinh khu trú
- Di căn xương đùi, xương cột sống gây đau, yếu hoặc liệt hai chi dưới
- Di căn gan, hạch ổ bụng, thượng thận, phổi đối bên...

### 1.3.2. Các phương pháp cận lâm sàng

#### 1.3.2.1. Chẩn đoán hình ảnh

##### a. Chụp X-quang lồng ngực thẳng - nghiêng

Được sử dụng thường quy trong chẩn đoán UTP và có giá trị phát hiện cao, có thể phát hiện các khối đơn độc có kích thước từ > 1cm. Trên phim có thể cho biết tổn thương liên quan đến các cấu trúc xung quanh như xâm lấn trung thất, màng tim hoặc tràn dịch màng phổi. Tuy nhiên để đánh giá thật chính xác và đầy đủ thì còn hạn chế, X-quang lồng ngực chẩn đoán UTP có độ nhạy 58,5% đối với UTBM tuyến ngoại vi và 78,6% với các type khác, tỷ lệ dương tính giả khoảng 5% [39] (Hình 1.12).

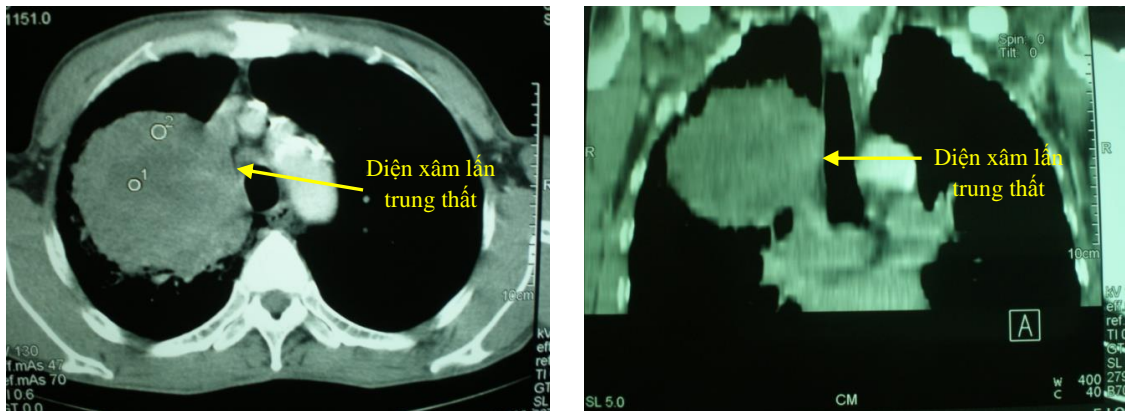


**Hình 1.12. Khối u phổi trên phim X-quang ngực thẳng - nghiêng**

Nguồn từ: Bùi Công Toàn (2008) [39]

*b. Chụp cắt lớp vi tính (Computed Tomography - CT)*

Phương pháp chụp CT với các lớp cắt mỏng trên các máy được trang bị đa dãy đầu dò (64 -128 - 256 dãy). Phân tích mang tính chất giải phẫu dựa trên kết quả CT xoắn ốc, mỗi lớp cắt dày 5mm thậm chí 3mm, tái tạo 2mm với bước nhảy di chuyển bàn qua vùng khối u và các vùng lân cận cho phép phát hiện tổn thương có kích thước từ 3mm trở lên. Chụp CT có giá trị chẩn đoán với độ nhạy 92%, độ đặc hiệu 99% và độ chính xác 98%, CT có ý nghĩa quan trọng giúp đánh giá khả năng phẫu thuật [40] (*Hình 1.13*).



**Hình 1.13. Đánh giá khối u phổi xâm lấn trung thất của CT đa dãy**

*Nguồn từ: Harvey I. Pass (2010) [22]*

*Giá trị của CT đánh giá khối u nguyên phát:* Xác định kích thước, vị trí, mật độ và tính chất ngấm thuốc cản quang của khối u. Chẩn đoán chính xác khối u có đường kính  $\leq 3\text{cm}$  với độ tin cậy 80 - 96%. Đánh giá xâm lấn trung thất với khả năng đạt 56 - 89%, đánh giá xâm lấn thành ngực T3 với độ nhạy độ đặc hiệu từ 40 - 90%, từ đó phân loại khối u T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> [30],[41].

*Giá trị của CT đánh giá di căn hạch:* Quan sát được kích thước, vị trí hạch, tính chất ngấm thuốc cản quang, biết được khả năng di căn của từng nhóm hạch với độ nhạy từ 50 - 75%, độ đặc hiệu 77 - 90% [42].

*CT đánh giá di căn xa:* Như di căn tại phổi biểu hiện bằng các nốt cùng bên hoặc đối bên, di căn ngoài phổi như não, gan, thượng thận, xương...

*c. Chụp cộng hưởng từ hạt nhân (Magnetic Resonance Imaging)*

MRI đóng vai trò quan trọng trong các tổn thương ở lồng ngực, với ưu điểm vượt trội là độ tương phản cao trong đánh giá mô mềm với hình ảnh đa diện, đánh giá mạch máu mà không bị ảnh hưởng của bức xạ ion hóa.

Trong UTP, MRI có giá trị chẩn đoán cao đặc biệt đánh giá xâm lấn, xác định các di căn xa như gan, tuyến thượng thận với giá trị cao hơn CLVT với độ nhạy 88%, độ đặc hiệu 93%. Đánh giá di căn não với độ nhạy 92%, độ đặc hiệu 99%. Tuy nhiên MRI trong các bệnh lý nhu mô phổi còn nhiều hạn chế do chuyển động sinh lý của phổi và hiện tượng không đồng nhất tín hiệu do các phế nang phổi chứa khí, độ phân giải không gian hạn chế [41].

Hiện nay với cộng hưởng từ quang phổ MRS (Magnetic Resonance Spectroscopy) và CHT khuếch tán có giá trị cao tương đương với PET.

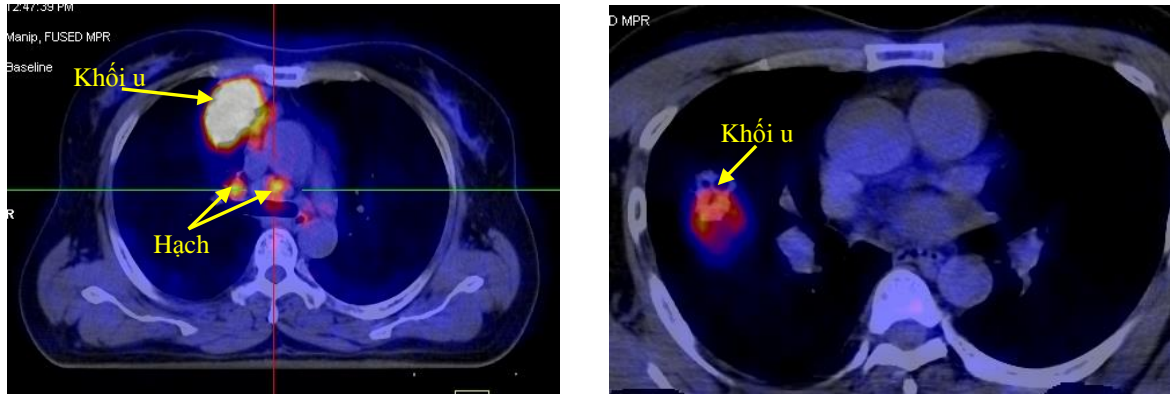
*d. Chụp PET/CT (Positron Emission Tomography/ CT)*

PET là chụp xạ hình cắt lớp bức xạ điện tử dương, sử dụng các đồng vị phóng xạ có gắn hoặc không gắn các chất mang, các chất này sẽ tập trung đặc hiệu tại cơ quan cần khảo sát, dựa trên hoạt tính sinh học của tế bào ung thư là hấp thụ và chuyển hóa Glucose cao hơn các tế bào bình thường. Việc ghi hình dựa vào đo hoạt độ phóng xạ tại các cơ quan đó qua hệ thống đầu dò. PET/CT cùng một lúc cung cấp các thông tin về chức năng liên quan đến mức độ chuyển hóa của tế bào qua việc bắt phóng xạ. Đồng thời cung cấp tổn thương về mặt hình thể, vị trí giải phẫu, liên quan với cấu trúc xung quanh [42].

Các chất phóng xạ thường được sử dụng trong PET/CT là 18-FDG (Fluoro Deoxy Glucose),  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$ ...

Trong UTP, PET/CT có giá trị chẩn đoán cao với độ nhạy 94,7%, có khả năng phát hiện các tổn thương  $\geq 1\text{cm}$ , phát hiện được các hạch di căn với độ nhạy độ đặc hiệu là 79% và 91% so với 60% và 77% của CT. Với những khối u kích thước 1 - 2 cm độ nhạy là 92% [43],[44] (*Hình 1.14*).

Chụp PET/CT có khả năng quét toàn thân nên phương pháp này thích hợp nhất để đánh giá di căn ngoài phổi với độ chính xác từ 94 - 96% [42].



**Hình 1.14. Hình ảnh của PET/CT chẩn đoán U phổi và hạch vùng**

*Nguồn từ: Mai Trọng Khoa (2013) [43]*

#### *e. Xạ hình bằng máy SPECT*

Xạ hình phổi với Tc99m - MIBI giúp phát hiện các tổn thương ở phổi từ rất sớm nhờ việc bắt phóng xạ của khối u với độ chính xác 91,4%, tuy nhiên trên máy SPECT chỉ cung cấp một cách tương đối về vị trí và đặc điểm của tổn thương [43].

Xạ hình xương giúp đánh giá được toàn bộ hệ thống xương của cơ thể

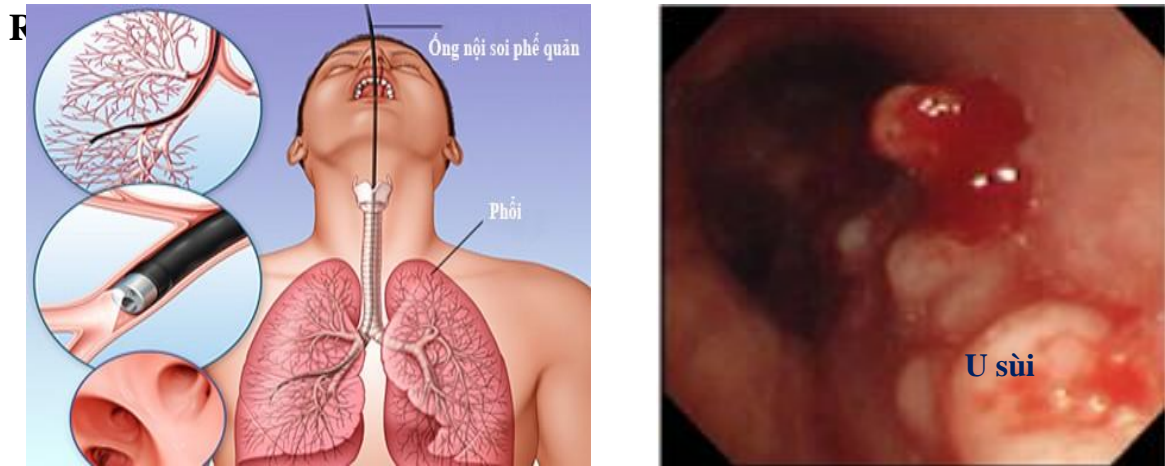
### **1.3.2.2. Các phương pháp thăm dò xâm nhập lấy bệnh phẩm**

#### *a. Nội soi phế quản ống mềm*

Nội soi PQ bằng ống mềm dưới ánh sáng trắng hoặc ánh sáng huỳnh quang quan sát trực tiếp được tổn thương, xác định được vị trí tổn thương trên cây PQ dưới dạng u sùi hoặc loét, thâm nhiễm, chít hẹp... Qua nội soi, tiến hành các kỹ thuật chải rửa niêm mạc PQ, sinh thiết khối u, sinh thiết kim nhỏ xuyên thành PQ, làm chẩn đoán tế bào học, mô bệnh học với độ nhạy độ đặc hiệu cao hơn chụp CLVT (Hình 1.15).

Nội soi PQ sử dụng Video scope phóng đại, nhuộm màu giúp quan sát dễ hơn, nhờ vậy phát hiện tổn thương từ rất sớm với độ chính xác 95% [45].

Nhược điểm của nội soi PQ là với những khối u ở ngoại vi phổi thì ống soi không thể tiếp cận được, giá trị chẩn đoán thấp chỉ đạt 50 - 60% [Error!



**Hình 1.15. Hình ảnh nội soi phát hiện u sùi trong lòng phế quản**

*Nguồn từ: Wiese T (2005) [45]*

**b. Nội soi phế quản ảo bằng CT đa đầu dò (Virtual bronchoscopy)**

Bao gồm chụp CT lồng ngực bằng máy đa đầu dò với các lớp cắt mỏng, sau đó tái tạo lại hình ảnh 3D mô phỏng chi tiết từng nhánh của cây PQ và nhớ chính xác vị trí khối u nằm ở nhánh PQ nào.

Siêu âm nội soi PQ: Sử dụng đầu dò siêu âm trong đường thở để thăm khám cấu trúc tổn thương qua đó có thể sinh thiết.

Kết hợp CT đa đầu dò dẫn đường để siêu âm nội soi đưa đầu dò đến sinh thiết xuyên thành PQ lấy bệnh phẩm. Phương pháp này có thể thăm dò được những khối u có đk < 1cm và tiếp cận được tới PQ cấp 6 - 8 (bệnh phẩm tuy nhỏ nhưng được làm phương pháp khuếch đại chuỗi PCR). Theo Hirohisa Yoshizawa và CS (2012) nội soi PQ ảo có độ nhạy chẩn đoán hạch trung thất là 87% độ đặc hiệu 100% trong khi nội soi thường chỉ đạt 68% [47].

**c. Phẫu thuật nội soi chẩn đoán**

Là phương pháp can thiệp phẫu thuật để thăm dò khoang màng phổi và trung thất, sử dụng từ 1 đến 3 trocar có thể tiếp cận được mọi tổn thương nhỏ

từ 2 - 3 mm ở ngoại vi phổi, khoang màng phổi và trung thất như các nốt, nhân di căn nhỏ màng phổi, hạch rốn phổi và hạch trung thất...

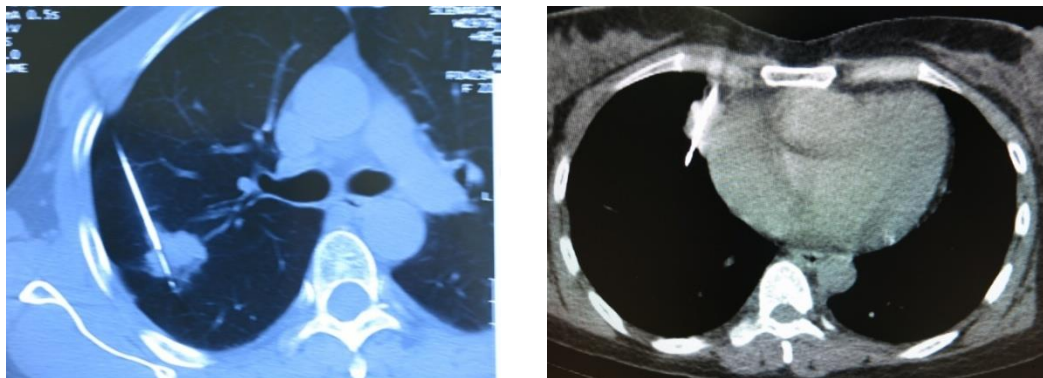
*d. Nội soi trung thất*

Sử dụng ống nội soi cứng qua hõm ức vào thăm dò hệ thống hạch trung thất, có thể tiếp cận được các hạch trung thất từ nhóm 1 - 9, có thể lấy được cả hạch nhóm 10, là phương pháp có giá trị chẩn đoán cao.

*e. Sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của cắt lớp vi tính*

Có thể tiến hành được với hầu hết các khối u ở phổi, đặc biệt ưu thế với các khối u ở ngoại vi, những vị trí mà nội soi PQ không với tới, sinh thiết lấy bệnh phẩm làm mô bệnh học, tế bào, học sinh học phân tử có giá trị chẩn đoán cao với độ chính xác 96,7% (Hình 1.16).

Với các khối u ở trung tâm thì sinh thiết xuyên thành ngực làm tăng tỷ lệ tai biến tràn máu, tràn khí màng phổi, ho ra máu lên tới 21,4% [22].



**Hình 1.16. Hình ảnh sinh thiết khối u phổi dưới hướng dẫn của CT**

*Nguồn từ: Harvey I. Pass (2010) [22]*

**1.3.2.3. Xét nghiệm tế bào học và mô bệnh học**

- Chọc hút kim nhỏ tại khối u, hạch thượng đòn, hạch nách, dịch màng phổi, màng tim, tại các vị trí di căn khác như gan, xương, mô mềm...

- Tế bào học chấy và dịch rửa PQ qua nội soi có độ nhạy khoảng 70%

- Trong một số trường hợp tiến hành kỹ thuật "khối tế bào" (cells block) từ dịch màng phổi, dịch phế quản, giúp tăng độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác của chẩn đoán.



- Mô bệnh học là chẩn đoán quyết định, có độ nhạy, độ đặc hiệu cao với ưu thế có cả tế bào, cấu trúc mô, giúp chẩn đoán chính xác trên 98% [48].

**Phân loại mô bệnh học:** Theo phân loại của WHO và UICC 1999, chia ra 2 nhóm chính: UTBM tế bào nhỏ và UTBM không tế bào nhỏ.

- UTBM vảy (Carcinom vảy chiếm 29%): được chia ra các type dạng nhú; tế bào sáng; tế bào nhỏ; dạng đáy (*Hình 1.17*).

- UTBM tuyến (Carcinom tuyến chiếm 35 - 40%): tuyến chùm nang; tuyến nhú; tuyến tiêu PQ phế nang; tuyến không nhày; tuyến nhày; tuyến type TB trung gian; tuyến dạng đặc có chế nhày; tuyến hỗn hợp (*Hình 1.17*).

- UTBM tế bào lớn (Carcinom tế bào lớn chiếm khoảng 11%): Thần kinh nội tiết; TK nội tiết tổ hợp: dạng đáy; dạng lympho; dạng tế bào sáng; loại tế bào lớn với phenotype dạng vân (*Hình 1.17*).

- UTBM loại kết hợp tuyến - vảy và các UTBM biến thể khác (chiếm khoảng 5 - 12%).

- UTBM tế bào nhỏ (Carcinom tế bào nhỏ khoảng 10 - 12%): Tế bào lúa mạch; tế bào đa diện; loại tổ hợp.

**Phân độ mô học:** Xác định mức độ biệt hóa của khối u (Grade) gồm

G<sub>x</sub>: Không thể đánh giá được độ mô học

G<sub>1</sub>: Độ biệt hóa cao

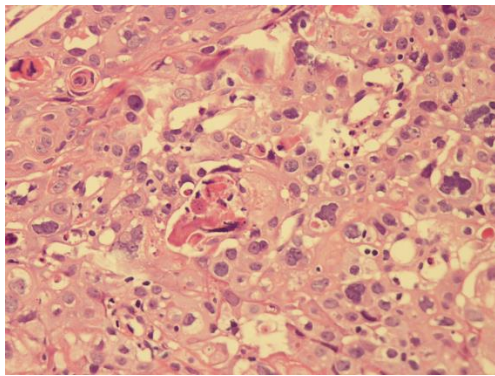
G<sub>2</sub>: Độ biệt hóa trung bình

G<sub>3</sub>: Độ biệt hóa kém

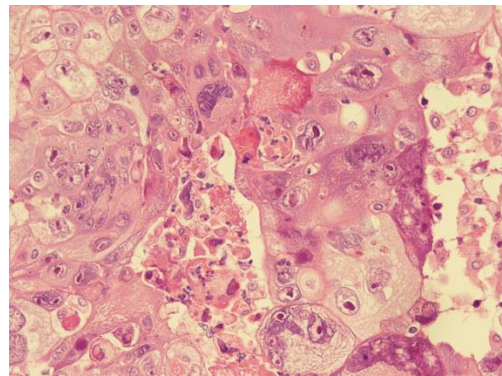
G<sub>4</sub>: Không biệt hóa

Độ biệt hóa càng cao thì tiên lượng càng tốt, tỷ lệ sống 5 năm sau mổ với UTP có độ biệt hóa cao là 40%; biệt hóa vừa 20%; kém biệt hóa 7% [49].

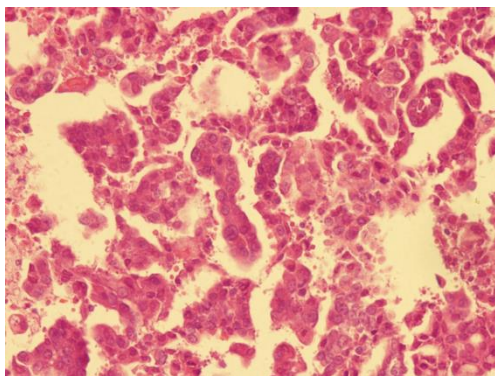
**Hóa mô miễn dịch:** Kỹ thuật nhuộm hóa mô miễn dịch giúp phân biệt xác định rõ type mô bệnh học trong một số trường hợp tổn thương không điển hình hoặc khó xác định type.



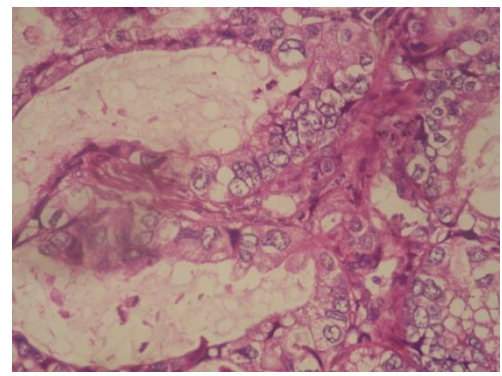
**Ung thư biểu mô vảy xâm nhập**



**Ung thư biểu mô tế bào lớn**



**Ung thư biểu mô tuyến nhú**



**Ung thư biểu mô tuyến nhày**

***Hình 1.17. Hình ảnh mô bệnh học ung thư phổi***

*Nguồn từ: Tạ Văn Tờ (2008) [38]*

**1.3.2.4. Sinh học phân tử**

Phân tích đột biến gen EGFR, ALK, các kỹ thuật: Phản ứng khuếch đại chuỗi (Polymerase Chain Reaction - PCR); giải trình tự chuỗi DNA (DNA sequencing); Pyrosequencing; ScorpionsARM. Đột biến được xác định gồm đứt đoạn, chèn đoạn, đột biến điểm tại các Exon 18, 19, 20, 21.

Ung thư biểu mô tuyến hoặc tế bào lớn xác định đột biến gen EGFR có tỷ lệ dương tính cao từ 25 - 62%, đột biến ALK có tỷ lệ thấp  $\approx$  5 - 8%. Ung thư biểu mô vảy tỷ lệ đột biến gen EGFR thấp khoảng 5,4% [50],[51].

**1.3.2.5. Các chất chỉ điểm sinh học và xét nghiệm khác**

- CEA (Carcino Embryonic Antigen): Trong UTP, CEA thường tăng có ý nghĩa, nghiên cứu của Tomita M và CS (2005) cho thấy hàm lượng CEA

tăng có sự khác biệt giữa giai đoạn I và III, những BN có nồng độ CEA tăng cao trước phẫu thuật thì có tiên lượng xấu, đặc biệt là UTBM tuyến [52].

- SCC (Squamous Cell Carcinoma): Độ nhạy của SCC trong UTP không cao, từ 25 - 60% và rất thấp ở UTBM tuyến của phổi <5% [50].

- Cyfra 21-1 (Fragments of Cytokeratin 19): Tăng trong UTP, ung thư bàng quang xâm lấn tiến triển. Độ nhạy của Cyfra 21-1 đạt từ 55 - 83% tùy theo từng type mô bệnh học và kích thước khối u [52].

- Pro-GRP (Pro - Gastrin Releasing Peptide): Tăng cao có ý nghĩa trong UTP tế bào nhỏ. Độ nhạy từ 40 - 65% ở giai đoạn khu trú và 75 - 85% ở giai đoạn lan tràn, Pro-GRP có độ nhạy cao hơn NSE [50].

- NSE có giá trị trong UTP tế bào nhỏ với độ nhạy 60% ở giai đoạn khu trú và 79% ở giai đoạn lan tràn [50].

**Siêu âm tổng quát:** Siêu âm ổ bụng giúp chẩn đoán phát hiện tổn thương di căn gan, hạch ổ bụng, tuyến thượng thận...

### **1.3.3. Chẩn đoán xác định ung thư phổi**

Chẩn đoán UTP cần phải thăm khám lâm sàng một cách tỉ mỉ phối hợp với cận lâm sàng, trong đó lâm sàng có tính chất gợi ý, CLVT, MRI có giá trị định hướng chẩn đoán xác định và chẩn đoán giai đoạn bệnh.

Mô bệnh học có ý nghĩa chẩn đoán quyết định, bệnh phẩm lấy được qua nội soi PQ, sinh thiết kim xuyên thành ngực, mô bệnh học sau mổ.

### **1.3.4. Chẩn đoán giai đoạn ung thư phổi**

#### **1.3.4.1. Vai trò của xác định giai đoạn bệnh**

Đánh giá giai đoạn bệnh một cách chính xác là vô cùng quan trọng, việc đánh giá giai đoạn hạch trước phẫu thuật có nhiều bất cập do tổn thương ở sâu trong lồng ngực, các phương tiện tiếp cận chẩn đoán khó khăn, đánh giá giai đoạn trước phẫu thuật chỉ mang tính tạm thời. Các bệnh nhân được sắp xếp ở giai đoạn I, II, IIIA sẽ được phẫu thuật cắt thùy phổi nạo vét hạch làm chẩn đoán mô bệnh học và được sắp lại chính xác giai đoạn bệnh sau phẫu thuật.

Với nhóm bệnh nhân ở giai đoạn IIIB và IV thì không còn chỉ định phẫu thuật. Trên lâm sàng nếu  $N_3$  là hạch ngoại vi, hạch thượng đòn, làm mô bệnh học xác định giai đoạn thường dễ dàng. Nhưng nếu  $N_2$ ,  $N_3$  là hạch trung thất, rốn phổi cùng bên hoặc đối bên thì xác định giai đoạn bệnh lúc này sẽ khó khăn. Vì vậy nhiều nghiên cứu thường tập chung đi sâu vào phân tích và áp dụng các phương tiện hiện đại có độ chính xác cao, nghiên cứu dựa trên những mẫu lớn để có một kết quả chính xác nhất.

Hệ thống xếp giai đoạn TNM trong UTPKTBN ban đầu được đề xuất bởi Bác sĩ Mountain Clifton F đã được AJCC thông qua năm 1973, UICC - 1974. Năm 1985 AJCC và UICC có bổ sung và sửa đổi dựa trên một phân tích 3753 BN, phân loại xuất hiện thêm phân nhóm  $T_4$  và  $N_3$  [53].

Tháng 6 năm 1997 phân loại mới được sửa đổi dựa trên 5319 BN tại trung tâm ung thư Anderson từ 1975 - 1988. Chia giai đoạn I thành  $I_a$  -  $I_b$ ; giai đoạn II thành  $II_a$  -  $II_b$ . U nguyên phát có nhân vệt tinh cùng thùy được đề cập và xếp vào  $T_4$ , nhân vệt tinh khác thùy cùng bên xếp vào nhóm di căn  $M_1$ .

#### **U nguyên phát (T - tumor)**

$T_x$ : Có tế bào ung thư trong dịch PQ nhưng không thể tìm được u

$T_0$ : Không có khối u nguyên phát

$T_{is}$ : Ung thư tại chỗ

$T_1$ : Khối u có đường kính  $\leq 3$ cm chưa xâm lấn màng phổi tạng và không có dấu hiệu xâm lấn tới PQ thùy khi nội soi PQ.

$T_2$ : Khối u có đường kính  $> 3$ cm hoặc u với mọi kích thước nhưng xâm lấn màng phổi tạng hoặc gây viêm phổi, xẹp thùy phổi. Nội soi PQ khối u xâm lấn giới hạn ở PQ thùy hoặc PQ gốc nhưng cách Carina  $> 2$ cm, xẹp phổi và viêm phổi tắc nghẽn khu trú không ảnh hưởng tới toàn bộ phổi.

$T_3$ : Khối u với mọi kích thước xâm lấn trực tiếp thành ngực, cơ hoành, màng phổi trung thất, màng ngoài tim nhưng chưa xâm lấn vào trung thất. Nội soi PQ u xâm lấn PQ gốc cách Carina  $< 2$ cm nhưng chưa xâm lấn tới Carina.

T<sub>4</sub>: Khối u với mọi kích thước xâm lấn trung thất, tim, mạch máu lớn, khí quản, thực quản, thân đốt sống hoặc xâm lấn tới Carina hoặc có tế bào ác tính trong dịch màng tim, dịch màng phổi, hoặc có u vệ tinh ở cùng thùy.

#### **Hạch vùng (N - node)**

N<sub>0</sub>: Không có di căn hạch vùng

N<sub>1</sub>: Di căn hạch PQ thùy hoặc hạch rốn phổi cùng bên, bao gồm cả sự xâm lấn trực tiếp của u nguyên phát vào các hạch này.

N<sub>2</sub>: Di căn hạch trung thất cùng bên hoặc hạch dưới Carina hoặc cả hai

N<sub>3</sub>: Di căn hạch trung thất đối bên, hạch rốn phổi đối bên, hạch cơ bậc thang cùng hoặc đối bên, hoặc hạch thượng đòn.

#### **Di căn xa (M - metastasis)**

M<sub>x</sub>: Không đánh giá được di căn xa

M<sub>0</sub>: Không có di căn xa

M<sub>1</sub>: Có di căn xa bao gồm cả nhân di căn khác thùy với u nguyên phát

#### **1.3.4.2. Những cập nhật mới về hệ thống xếp giai đoạn bệnh**

Hiệp hội Phòng chống ung thư Hoa Kỳ (AJCC) đã cập nhật và chỉnh sửa gần đây nhất vào 12/2006 đến 6/2007 và xuất bản lần thứ 7 năm 2009. Việc chỉnh sửa lại được dựa vào LS, CLS, MBH và theo dõi qua 81015 BN trong đó 67725 BN UTPKTBN và 13290 BN UTP loại tế bào nhỏ, số liệu thu thập từ 46 nghiên cứu trên 19 Quốc gia. Mục đích là sắp xếp lại các giai đoạn bệnh cho phù hợp với lâm sàng và tỷ lệ sống còn của BN đồng thời chỉ định các phương pháp điều trị thích hợp, về cơ bản giống với bảng phân loại trên song có một số những thay đổi sau [54],[55],[56].

#### **\* Sự thay đổi trong phân loại T**

- T<sub>1</sub> được chia ra:

T<sub>1a</sub> đường kính khối u  $\leq 2$  cm

T<sub>1b</sub> đường kính khối u từ 2 cm đến  $\leq 3$  cm

- T2 được phân chia thành: T<sub>2a</sub> đường kính khối u từ 3 cm đến ≤ 5 cm  
T<sub>2b</sub> đường kính khối u từ 5 cm đến ≤ 7 cm

Việc chia ra thành T<sub>1a</sub> - T<sub>1b</sub> và T<sub>2a</sub> - T<sub>2b</sub> bởi qua theo dõi thấy tỷ lệ sống còn của bệnh nhân ở T<sub>1a</sub> cao hơn T<sub>1b</sub> và T<sub>2a</sub> cao hơn T<sub>2b</sub>.

- Các khối u T<sub>2</sub> có đk > 7 cm chuyển sang T<sub>3</sub> cũng bởi lý do tương tự
- Các nốt di căn cùng thùy theo phân loại trước là T<sub>4</sub> bây giờ chuyển sang T<sub>3</sub>, các nốt di căn khác thùy M<sub>1</sub> chuyển sang T<sub>4</sub>.

**\* Không có sự thay đổi trong phân loại N**

**\* Sự thay đổi trong phân loại M:** M<sub>1</sub> được chia thành M<sub>1a</sub> và M<sub>1b</sub>

- Trần dịch màng phổi, màng tim ác tính T<sub>4</sub> chuyển sang M<sub>1a</sub>
- Các nốt di căn riêng rẽ ở phổi đối bên M<sub>1a</sub>
- Di căn các cơ quan xa M<sub>1b</sub>

**Bảng 1.1. Xếp giai đoạn UTP theo hệ thống TNM của UICC-AJCC 2009**

Giai đoạn	T	N	M
0	Tis (tại chỗ)	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
IA	T <sub>1a,b</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
IB	T <sub>2a</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
IIA	T <sub>2b</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1a,b</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2a</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
IIB	T <sub>2b</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
IIIA	T <sub>3</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1-2-3</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4</sub>	N <sub>0-1</sub>	M <sub>0</sub>
IIIB	T <sub>4</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1-2-3-4</sub>	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
IV	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M <sub>1a,b</sub>

Nhóm nghiên cứu lâm sàng Mayo (2008) đánh giá số liệu sống sót từ 495 BN được phẫu thuật triệt căn nạo vét hạch được thực hiện một cách bài

bản, thấy nhóm  $T_1N_0M_0$  có 80% sống sau 5 năm, trong khi đó  $T_2N_0M_0$  chỉ khoảng 62% [57]. Tại Nhật Bản Watanabe Y và CS (2007) chứng minh sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ sống 5 năm giữa nhóm  $T_1N_0M_0$  với  $T_2N_0M_0$  là 77,6% so với 60,1%. Nghiên cứu này cũng chỉ ra sự khác biệt giữa các BN có khối u đk 3 - 5cm so với khối u > 5cm với tỷ lệ sống 5 năm lần lượt là 61% và 46%, tác giả nhấn mạnh sự tác động liên tục của sự gia tăng kích thước khối u đến sự sống còn của BN. Như vậy việc phân chia giai đoạn thành IA và IB làm nổi bật sự khác nhau về tiên lượng giữa hai nhóm và đưa ra các phương pháp điều trị hỗ trợ khác nhau giữa chúng [58].

Trong nghiên cứu của Naruke T (2005) theo dõi từ năm 1993 dựa trên 2382 BN đã được phẫu thuật chuẩn cắt bỏ thùy phổi nạo vét hạch ở các chặng  $N_1, N_2$ , theo dõi tỷ lệ sống thêm đã tổng kết ở bảng sau [59] (bảng 1.2).

**Bảng 1.2. Tỷ lệ sống 5 năm theo giai đoạn UTPKTBN**

	0	I	II	IIIA	IIIB	IV	TS
Số bệnh nhân	3	796	304	719	233	327	2382
Sống 5 năm	68,5%	46,9%	35,7%	26,1%	9%	11,2%	

Có sự khác biệt giữa các giai đoạn I, II và IIIA, tuy nhiên không có sự khác biệt giữa giai đoạn IIIB với giai đoạn IV. Nguyên nhân của sự không khác biệt giữa giai đoạn IIIB và giai đoạn IV, tác giả cho rằng có sự sai lệch trong cách định nghĩa về  $T_4$  và  $M_1$ .

Shimizu N và CS (2005) đã phân tích 42 bệnh nhân có tổn thương nhân vệ tinh trong phổi cùng bên đã được phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn. Kết quả cho thấy tỷ lệ sống 2 năm của những bệnh nhân có nhân di căn cùng thùy tốt hơn nhân di căn khác thùy với kết quả là 41,5% và 20% [60].

Mặc dù được xếp loại là  $T_4$  hay  $M_1$  thì sự hiện diện của những nốt di căn phổi cùng bên là một vấn đề khó đánh giá trước mổ, có rất ít những thông tin trong y văn nói về những nốt di căn như vậy. Chẩn đoán hình ảnh cũng khó

xác định được những nốt di căn nhỏ có đường kính 2 - 3 mm, nếu thấy trên phim thì thực sự cũng khó phân biệt được với những nốt vôi hóa hay những nốt viêm xơ hóa mãn tính đặc biệt ở những BN có bụi phổi hoặc tiền sử hút thuốc lá nhiều năm. Tuy nhiên những nốt này lại đánh giá được chính xác nhờ phẫu thuật lấy bệnh phẩm làm mô bệnh.

#### **1.4. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI**

##### **1.4.1. Vai trò của phẫu thuật**

Áp dụng phác đồ điều trị của NCCN và UICC, phẫu thuật là phương pháp được lựa chọn đầu tiên và cơ bản, thực hiện ở giai đoạn sớm (gđ I, II, IIIA). Phẫu thuật chuẩn được khuyến cáo là cắt thùy phổi nạo vét hạch vùng hệ thống theo bản đồ ở các chặng  $N_1$ ,  $N_2$ . Mục đích là loại bỏ triệt để khối u và các hạch di căn trong lồng ngực, ngăn chặn xâm nhiễm cục bộ và di căn xa, làm giảm bớt hoặc mất các triệu chứng lâm sàng phát sinh do khối u gây ra, tạo điều kiện thuận lợi cho các phương pháp điều trị hỗ trợ khác [28],[61].

##### ***1.4.1.1. Các phương pháp phẫu thuật***

\* *Cắt theo giải phẫu chuẩn*: Phẫu thuật đạt yêu cầu là lấy bỏ toàn bộ khối u rộng rãi tới giới hạn thích hợp trong khi bảo tồn tối đa tổ chức phổi còn chức năng. Đường mổ ngực cần phải đạt yêu cầu tiếp cận gần nhất, thuận lợi nhất rốn phổi để kiểm soát các mạch máu, phế quản và đánh giá hệ thống hạch cũng như khả năng nạo vét hạch chắc chắn nhất. Các nhóm hạch lympho và hệ bạch huyết bao quanh cấu trúc rốn phổi  $N_1$  và các nhóm hạch trung thất  $N_2$  được nạo vét sạch.

- *Cắt một thùy phổi*: Là cắt theo giải phẫu chuẩn của thùy phổi, phẫu tích theo rãnh liên thùy tới sát rốn phổi, kiểm soát các ĐM, TM, PQ thùy phổi đã dự định. Áp dụng khi khối u còn nằm khu trú trong một thùy giải phẫu.

- *Cắt hai thùy phổi*: Là cắt theo giải phẫu cả hai thùy phổi khi tổn thương xâm lấn qua rãnh liên thùy sang thùy phổi kế cận. Áp dụng cho bên phổi phải bao gồm cắt thùy trên hoặc thùy dưới cùng với thùy giữa.



- Cắt phổi: Là cắt toàn bộ một lá phổi theo phân chia của ĐM phổi chính, cắt TM phổi trên và TM phổi dưới, cắt PQ gốc đến sát mức carina.

\* *Cắt không theo giải phẫu chuẩn (cắt không điển hình):*

- Cắt phân thùy phổi
- Cắt góc nhu mô phổi (cắt Wedge)
- Cắt rìa: Cắt quanh khối u với diện cắt an toàn  $R_0$

Hiện nay các phương pháp cắt phổi không điển hình ít được áp dụng do không đảm bảo được tính triệt căn của phẫu thuật và tỷ lệ tái phát cao. Chỉ áp dụng trong một số ít các trường hợp chức năng thông khí phổi thấp, giai đoạn sớm khi kích thước  $u \leq 1$  cm ở ngoại vi chưa xâm lấn nhu mô xung quanh, tổn thương có độ biệt hóa cao hoặc khối u phổi thứ phát, vì vậy vấn đề nạo vét hạch không được đề cập.

\* *Phẫu thuật nội soi lồng ngực cắt thùy phổi nạo vét hạch:*

Hiện nay phẫu thuật nội soi lồng ngực có hỗ trợ của video (Video - Assisted - Thoracic - Sugery: VATS) có thể thực hiện được cắt phổi lớn như cắt thùy phổi, cắt một lá phổi kèm theo nạo vét hạch vùng triệt căn. Các kỹ thuật đã và đang có những thành tựu nhất định, ngày càng phát triển thay thế dần các phẫu thuật mổ mở kinh điển, có thể thực hiện được 45 - 60% số BN có chỉ định mổ. Phẫu thuật nội soi lồng ngực là một tiến bộ quan trọng của ngành phẫu thuật lồng ngực [62],[63].

#### ***1.4.1.2. Chiến lược nạo vét hạch theo giai đoạn ung thư***

##### ***a. Nạo vét hạch điều trị ở giai đoạn IA, IB***

Phẫu thuật triệt căn đơn thuần cắt bỏ thùy phổi bị tổn thương, vấn đề nạo vét hạch vùng có những quan điểm khác nhau, một số quan điểm cho rằng ở giai đoạn này hạch  $N_0$  thì không cần thiết phải nạo vét gây nặng nề.

Quan điểm tích cực mà điển hình là trường phái Nhật Bản cho rằng xác định di căn hạch trước mổ chủ yếu dựa vào CT, MRI, PET/CT những hạch có

đk  $\leq 1$ cm thường hay bị bỏ sót hoặc được dự báo là hạch (-), nhưng trên thực tế những hạch này khi được phẫu thuật nạo vét sạch sẽ, làm mô bệnh học thấy 7 - 15% là những hạch (+). Vì vậy cần chủ động nạo vét hạch một cách bài bản và hệ thống mang tính triệt căn, đồng thời nạo vét hạch ở đây còn có ý nghĩa dự phòng cao [64],[65],[66].

*Giai đoạn IA ( $T_{1ab} N_0$ )* diện cắt (-)  $R_0$  cho ra viện và theo dõi sát là đủ không cần phối hợp điều trị bổ trợ, nếu diện cắt (+) ( $R_1, R_2$ ) thì hoá xạ trị hoặc xạ trị bổ trợ tại diện cắt.

*Giai đoạn IB ( $T_{2a} N_0$ )* diện cắt (-)  $R_0$  cũng thường được theo dõi sát là đủ, hóa trị bổ trợ được khuyến dùng khi có các nguy cơ cao như: Mô bệnh có độ biệt hoá thấp ( $G_3, G_4$ ), xâm lấn vào ĐM phổi, đk khối u  $> 4$ cm xâm lấn màng phổi tạng, Nx không đánh giá được tình trạng hạch hoặc không nạo vét hạch mang tính hệ thống. Nếu diện cắt (+) xét khả năng mổ lại, nếu không mổ lại được hoá trị bổ trợ hoặc hoá xạ trị đồng thời với việc xạ trị tại diện cắt.

Theo các nghiên cứu giai đoạn I chiếm khoảng 20%, phẫu thuật cắt thùy phổi điển hình với diện cắt  $R_0$  nạo vét hạch được thực hiện mang tính hệ thống đem lại kết quả tốt. Tỷ lệ sống 3 năm từ 75 - 80%, sống 5 năm 60 - 65%, các biện pháp điều trị bổ trợ hóa xạ trị là không cần thiết. Cũng giai đoạn này nếu BN từ chối phẫu thuật 78% sẽ chết trước 5 năm [65],[67],[68].

*b. Nạo vét hạch điều trị ở giai đoạn IIA, IIB ( $T_{1-2} N_{0-1}$ )*

Phẫu thuật triệt căn phối hợp: Bao gồm cắt thùy phổi điển hình hoặc cắt toàn bộ 1 lá phổi nạo vét hạch vùng triệt căn ở các chặng  $N_1, N_2$  phối hợp hóa trị và xạ trị bổ trợ nếu diện cắt (+) và hoặc có di căn hạch.

*Giai đoạn IIA, IIB ( $T_{1ab-2ab} N_1; T_{2b} N_0$ )* phẫu thuật cắt thùy phổi nạo vét hạch hệ thống được khuyến cáo, nghĩa là chủ động tìm và nạo vét hạch theo bản đồ ở tất cả các nhóm, kể cả những hạch  $\leq 5$ mm đã được CT dự báo là (-). Nếu diện cắt  $R_0$  và đã được nạo vét hạch triệt căn ở tất cả các chặng  $N_1, N_2$  thì

sau phẫu thuật tiếp tục hóa trị bổ trợ. Còn nếu bệnh nhân có những yếu tố không thuận lợi như vết hạch không triệt để, hạch đã phá vỡ vỏ, nhiều hạch, diện cắt tiếp cận thì hóa xạ trị đồng thời sau đó hoá trị bổ trợ tiếp. Nếu diện cắt (+) thì xét khả năng mổ lại hoá trị bổ trợ nếu có thể, hoặc hoá xạ trị đồng thời sau đó hoá trị bổ trợ tiếp [61].

*c. Nạo vét hạch điều trị ở giai đoạn IIB ( $T_3 N_0$ ) và IIIA*

*Giai đoạn IIB ( $T_3 N_0$ ) và IIIA ( $T_3 N_1$ ):* Khối u  $T_3$  xâm lấn thành ngực, cơ hoành, gần PQ gốc hoặc xâm lấn phế mạc trung thất (chiếm khoảng 3 - 5%), phẫu thuật có ý nghĩa cải thiện chức năng và giảm đau do xâm lấn. Cắt bỏ thùy phổi tổn thương và cắt rộng màng thành ngực hoặc phế mạc trung thất, màng tim bị xâm lấn. Nạo vét triệt để các hạch khu vực chặng  $N_1, N_2$  cho dù là hạch được PET/CT dự báo (-), nhưng ở giai đoạn này nạo vét hạch làm mô bệnh học có thể thấy 20% các hạch trên là (+). Sau phẫu thuật nếu diện cắt PQ và hoặc diện cắt thành ngực (-), thì hoá xạ trị kết hợp nhưng xạ trị trước hoá trị sau, còn nếu diện cắt (+) thì hoá xạ trị đồng thời sau đó hoá trị bổ trợ tiếp [56],[61]. Tỷ lệ sống 2 năm từ 50 - 70% và sống 5 năm là gần 40% ở những BN phẫu thuật đạt triệt căn sau đó hoá xạ trị bổ trợ, tái phát trên 50% sau 5 năm nếu có di căn hạch  $N_1, N_2$  [69],[70].

Khối u  $T_3$  có tổn thương vệ tinh ở cùng thùy phổi, phẫu thuật cắt bỏ được sẽ có thời gian sống thêm tốt. Những bệnh nhân này nên được đánh giá giai đoạn cẩn thận để phát hiện hạch di căn kín đáo đặc biệt những hạch nhỏ  $\leq 10\text{mm}$  và di căn xa [71].

*Giai đoạn IIIA ( $T_{1-2} N_2$ ):* Phẫu thuật cần cố gắng đạt được triệt căn cao, nạo vét hạch triệt để được thực hiện ở các chặng  $N_1, N_2$  một cách hệ thống sẽ làm giảm tỷ lệ tái phát. Sau phẫu thuật nếu diện cắt (-) thì hoá trị trước xạ trị sau. Nếu diện cắt (+) hoá xạ trị đồng thời sau đó hoá trị bổ trợ tiếp. Ở giai đoạn này tỷ lệ sống thêm 5 năm có thể đạt được 30% [72].

*Giai đoạn IIIA ( $T_3N_2$ ):* Nếu còn phẫu thuật được thì áp dụng như  $T_3$  đã trình bày ở trên. Với  $T_3N_2$  không phẫu thuật được thì hóa trị, xạ trị tiên phẫu với xạ trị 30 Gy hoặc hóa trị 3 đợt, mục đích làm tổn thương nhỏ lại khu trú, chuyển sang có thể mổ được và nạo vét hạch thuận lợi hơn, sau đó tiếp tục hóa xạ trị bổ trợ.

#### **1.4.1.3. Tầm quan trọng của nạo vét hạch**

Nhiều nghiên cứu khẳng định rằng hạch di căn trong UTPKTBN có ảnh hưởng rất lớn đến sự sống còn của bệnh nhân và là một tiêu chuẩn quan trọng để tiên lượng bệnh với  $N_0 > N_1 > N_2 > N_3$ . Chỉ định phẫu thuật ở giai đoạn hạch  $N_0$  và  $N_1$  đã được khẳng định kết quả rõ ràng, việc nạo vét hạch mang tính hệ thống sẽ loại bỏ được hoàn toàn những hạch đã di căn và những hạch nguy cơ hoặc tiềm ẩn môi di căn cao mà các xét nghiệm CLS bỏ sót. Ở giai đoạn hạch  $N_2$  là đề tài tranh luận của nhiều nhà phẫu thuật, với  $T_{1-2}N_2$  đã có nhiều công trình nghiên cứu khẳng định tính hiệu quả của phẫu thuật. Với  $T_3N_2$  trong một số trường hợp nhiều tác giả cho rằng nên hóa trị tiên phẫu [73],[74],[75].

Nhưng việc xác định hạch  $N_2$  một cách chính xác trước mổ dựa vào CT, MRI, PET/CT... là chưa đủ, xác định chỉ có giá trị tiên đoán dương tính với độ tin cậy là khá thấp (độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác 50 - 75%), chỉ xác định chính xác bằng phẫu thuật lấy bỏ hoàn toàn khối hạch để làm mô bệnh học. Hơn thế nữa cũng chỉ 25 - 32% trường hợp có hạch  $N_2$  là có thể phẫu thuật đạt triệt căn và hầu như chỉ xác định được hạch  $N_2$  nhờ mổ ngực. Như vậy nạo vét hạch có hai ý nghĩa, vừa mang tính điều trị triệt căn vừa chẩn đoán giai đoạn một cách chính xác [63],[76],[77].

Trong cùng một giai đoạn được phẫu thuật, vai trò của nạo vét hạch triệt để rất quan trọng hơn là chỉ lấy một mẫu sinh thiết, bởi vì nếu không lấy bỏ được toàn bộ, những mô hạch còn sót lại của ung thư sẽ có nguy cơ tái phát sớm. Trên những bệnh nhân được phẫu thuật nếu có hạch di căn thì tỷ lệ sống

5 năm sẽ giảm xuống gần 50% so với những bệnh nhân có hạch nhưng không phải hạch di căn [78].

*Giai đoạn I, II, IIIA không mổ được:* Hóa xạ trị đóng vai trò cơ bản với các phác đồ hóa xạ trị triệt căn hoặc hóa xạ trị tiên phẫu.

#### **1.4.2. Vai trò của hóa trị**

Chiến lược lựa chọn phác đồ điều trị là rất cần thiết dựa vào từng giai đoạn bệnh, type mô bệnh học và thể trạng bệnh nhân. Hóa trị toàn thân với thuốc căn bản là Platinum kết hợp với các nhân tố mới như Docetaxel, Paclitaxel, Gemcitabine, Pemetrexed, Vinorelbine... đã góp phần đáng kể cải thiện kết quả điều trị UTPKTBN hiện nay.

Hóa trị có thể phối hợp với phẫu thuật và xạ trị trong điều trị triệt căn UTP giai đoạn IB, IIA, IIB, IIIA, làm giảm tỷ lệ tái phát và kéo dài thời gian sống thêm. Việc điều trị tiên phẫu bằng hóa chất phác đồ có Cisplatin, Carboplatin sẽ đưa số bệnh nhân mổ được lên 65 - 75%, nếu hạch N<sub>2</sub> còn tồn tại dai dẳng sau hóa trị thì không phẫu thuật được thường có tiên lượng xấu, tỷ lệ sống thêm 5 năm chỉ khoảng 2 - 5% [79],[80].

Đối với giai đoạn tiến triển tại vùng, di căn xa và tái phát IIIB, IV hóa trị cho đến nay vẫn đóng vai trò chủ chốt làm kéo dài thời gian sống, và cải thiện chất lượng sống cho BN. Các tổ hợp platinum mới cho kết quả khả quan tỷ lệ đáp ứng toàn bộ khoảng 25 - 35%, sống thêm trung bình 8 - 11 tháng, tỷ lệ sống thêm 1 năm 30 - 40%, tỷ lệ sống thêm 2 năm 10 - 15% [81],[82].

Ở các giai đoạn muộn phẫu thuật không còn được chỉ định, hóa xạ trị có vai trò cơ bản, có thể hóa trị đơn thuần hoặc kết hợp với xạ trị hoặc kết hợp với điều trị đích. Hóa trị có thể điều trị tạm thời, mang tính triệu chứng và chăm sóc giảm nhẹ.

*Một số phác đồ hóa trị đang được áp dụng hiện nay:*

Phác đồ PE (Etoposide + Cisplatin); CV (Cisplatin + Vinorelbine)

Phác đồ Carboplatin + Paclitaxel; Cisplatin + Paclitaxel; Gemcitabin + Carboplatin; Gemcitabin + Cisplatin; Docetaxel + Carboplatin.

Phác đồ Paclitaxel đơn thuần hoặc Docetaxel đơn thuần

### 1.4.3. Vai trò của xạ trị

Xạ trị có vai trò quan trọng trong điều trị UTPKTBN, bao gồm xạ trị hỗ trợ sau phẫu thuật, xạ trị tiền phẫu, hoặc xạ trị triệt căn phối hợp với hoá trị.

Xạ trị tiền phẫu 40 Gy cho diện u và hạch N<sub>1</sub>, N<sub>2</sub>

Xạ trị hậu phẫu liều 60 Gy cho diện u và hạch, xạ trị hỗ trợ giúp kiểm soát bệnh tại chỗ và cải thiện sống thêm cho những trường hợp diện cắt (+) và tình trạng hạch (+).

Xạ trị triệt căn đơn thuần với liều 65 - 70 Gy bao gồm diện u, hạch rốn phổi, hạch trung thất, hạch thượng đòn.

Hoá- xạ trị đồng thời triệt căn

Trường hợp u nhỏ T<sub>1</sub> chưa di căn hạch, BN từ chối phẫu thuật, có thể xạ trị định vị phân liều cao (SBRT: Stereotatic Body Radtation Therapy).

Hiện nay có các kỹ thuật xạ trị mới cho kết quả tối ưu và giảm độc tính tối đa trên mô lành như kỹ thuật xạ trị theo hình dạng khối u (3D), xạ trị điều biến liều (IMRT), xạ trị theo hướng dẫn hình ảnh (Image Guided Radiation Therapy). Theo các nghiên cứu gần đây việc tăng liều xạ lên 74 Gy bằng kỹ thuật 3D hoặc IMRT làm tăng tỷ lệ kiểm soát tại chỗ mà độc tính vẫn có thể chấp nhận được.

Xạ trị rất có giá trị trong giảm nhẹ ở những bệnh nhân giai đoạn IIIA thể trạng yếu kết hợp với hóa trị có thể giảm được 10% tỷ lệ chết so với nhóm xạ trị đơn thuần. Xạ trị triệu chứng giảm đau trong di căn xương, xạ trị chống chèn ép giải phóng đường thở, giải phóng chèn ép TM chủ trên [83].

Hóa xạ trị kết hợp ở giai đoạn tiến triển IIIB có các nhân vệ tinh, di căn hạch ngoài lồng ngực, di căn hạch đối bên N<sub>3</sub>, những bệnh nhân này cũng có đáp ứng điều trị tốt 64% và thời gian sống thêm 3 năm đạt 15% [6].

#### 1.4.4. Vai trò của điều trị đích trong ung thư phổi

Điều trị đích là phương pháp tác động vào các phân tử đặc hiệu (phân tử đích) cần thiết cho quá trình sinh ung thư và phát triển của tế bào UT. Với cơ chế phân tử của các thuốc nhắm trúng đích, thì các tế bào lành không mang các đích sẽ không bị ảnh hưởng. Hầu hết các thuốc trong nhóm này không gây chết tế bào UT một cách cấp tính mà làm cho chúng bị ức chế phát triển tự phát hoặc chuyển dạng sang tình trạng yên lặng.

Có nhiều loại thuốc tác động vào đích, vào các quá trình khác nhau, có thể phân nhóm theo cơ chế tác dụng chính như sau:

- Nhóm ức chế các đến kích thích tế bào phát triển
- Nhóm ức chế tăng sinh mạch máu
- Nhóm tác động theo cơ chế miễn dịch

Ngày nay nhiều đích mới đã được phát hiện, đặc biệt là các thuốc có trọng lượng phân tử nhỏ, chất ức chế Tyrosine Kinase của các thụ thể trên bề mặt tế bào nhằm phá vỡ đường truyền tín hiệu nội bào.

EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) là một yếu tố phát triển biểu bì bộc lộ quá mức trong UTP, một số thuốc ức chế EGFR có kết quả rất tốt trên lâm sàng là Erlotinib (Tarceva) và Gefitinib (Iressa). Các nghiên cứu cho thấy các TKI này đã làm tăng tỷ lệ đáp ứng và kéo dài thời gian sống thêm khoảng 3 - 6 tháng, hơn nữa cải thiện chất lượng cuộc sống cao hơn so với hóa trị đơn thuần. TKI kết hợp với hóa trị điều trị bước 1 cho UTBM tuyến giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR (+), hoặc bước 2 sau khi đã kháng với hóa trị bước 1 [51].

Crizotinib (Xalkori) chỉ định cho UTP giai đoạn tiến xa có đột biến ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) (+).

Kháng thể kháng yếu tố phát triển nội mạch VEGF Bevacizumab (Avastin); Cetuximab (Erbix) kết hợp với hóa trị đã cho những kết quả khả quan với UTP giai đoạn tiến xa và di căn [84].

## **1.5. LỊCH SỬ PHẪU THUẬT UNG THƯ PHỔI**

### **1.5.1. Lịch sử phẫu thuật điều trị ung thư phổi**

Vào những năm 1903 - 1908 Lenhartz và Sauerbruch đã đề xuất phẫu thuật cắt bỏ khối u phổi, tuy nhiên chưa có giải pháp cụ thể để kiểm soát tràn khí màng phổi khi ngực hở.

Năm 1910 khái niệm cắt thùy phổi được đề cập. Đến 1915 Sauerbruch đã PT cắt thùy phổi thành công, nhưng kỹ thuật này cũng chưa được áp dụng rộng rãi vì tỷ lệ nhiễm trùng viêm mũ màng phổi, tử vong còn cao.

Năm 1922 Lilienthan báo cáo cắt phổi nhiễm trùng mũ có tỷ lệ chết cao, nhiễm trùng 1 thùy chết 42%, nhiễm trùng 2 thùy chết 70%.

Năm 1923 Graham đã mô tả việc cắt phổi dùng dây sắt hàn đở lấy đi tổ chức phổi bị bệnh. Năm 1929 Burnn cắt phổi dùng garo buộc quanh rốn phổi để kiểm soát chảy máu.

Năm 1932 Churchill lần đầu tiên phẫu tích cuống phổi trong phẫu thuật và như vậy sau nhiều năm kỹ thuật phẫu tích riêng rẽ từng thành phần của rốn phổi dựa trên cấu trúc giải phẫu đã được hình thành.

Năm 1933 Evarts Graham và Singer đã thực hiện cắt một lá phổi điều trị UTP lần đầu tiên, kết quả 11 BN cắt toàn bộ lá phổi đều bị chết, 6 BN cắt thùy sống thêm được từ 1 đến nhiều năm, trong đó có 1 BN là bác sĩ Gilmore sống và làm việc được 29 năm (chết ngày 03.03.1963). Sự kiện này là dấu mốc cho lịch sử phẫu thuật lồng ngực và phẫu thuật cắt phổi như là một cách thức lựa chọn cho điều trị UTP.

Năm 1939 Ochsner và DeBakey đã tổng hợp 86 trường hợp cắt phổi trên toàn thế giới với tỷ lệ tử vong là 64%.

Năm 1943 Maurer, Sauvage và Mathey đã cắt phổi phải bằng kỹ thuật buộc và khâu riêng từng thành phần giải phẫu của cuống phổi.

Năm 1950 Churchill và CS đã báo cáo cắt thùy phổi hiệu quả và an toàn hơn cắt một lá phổi. Cũng trong cùng thời gian này lại có một hướng nghiên



cứu mới về cắt tiết kiệm nhu mô phổi, năm 1947 Price Thomas đã thực hiện ca đầu tiên cắt phân thùy phổi trên BN UTP [9],[11],[15],[16].

Kể từ thời điểm này có nhiều nghiên cứu trên những khuynh hướng mới đã làm diện mạo của phẫu thuật lồng ngực phong phú hơn Allison, Bjork (1952); Paulson và Shaw (1959); Price Thomas (1960); Portenmann (1964); Naruke và Kawakami (1977); Bennett và Smith (1978). Tuy nhiên tỷ lệ chết và biến chứng vẫn cao mà nguyên nhân chủ yếu là nhiễm trùng viêm màng phổi, rò phế quản, suy hô hấp [31],[85].

Trong thời gian qua, với sự phát triển của gây mê hồi sức, trang thiết bị hiện đại, được học... các kỹ thuật cũng dần được hoàn thiện và chuẩn hóa làm cho cuộc mổ trở lên hiệu quả và an toàn hơn, giảm một cách có ý nghĩa tỷ lệ chết do phẫu thuật. Tỷ lệ tử vong giảm từ 10 - 20% xuống còn 3%, tỷ lệ mở ngực thăm dò giảm từ 25% xuống còn 5% [34],[86].

### **1.5.2. Một số nghiên cứu về phẫu thuật nạo vét hạch trên thể giới**

Năm 1994 Izbicki J.R đã nghiên cứu trên những bệnh nhân được phẫu thuật cắt thùy phổi nạo vét hạch các chặng  $N_1$   $N_2$  không hệ thống, nghĩa là chỉ lấy những hạch quan sát thấy trong phẫu thuật, thấy tỷ lệ sống 5 năm tương ứng là 17% và 6,8% so với nhóm hạch  $N_0$  là 49,5% [87].

Burt M (1996) đã nghiên cứu mối liên quan giữa tuổi, giới, xâm lấn lá tạng, tác giả cho rằng đó không phải là yếu tố tiên lượng độc lập của sống thêm. Thời gian sống thêm khác nhau có ý nghĩa giữa sự di căn vào các nhóm hạch  $N_1$  của phổi, hạch ở ngoại vi có tiên lượng tốt hơn hạch ở trung tâm. Nếu nhóm hạch nằm ở trong thùy phổi (+) thì tỷ lệ sống 5 năm có thể đạt 40%, nhưng nếu nhóm hạch nằm ở rốn phổi (+) thì tiên lượng xấu hơn, tỷ lệ sống 5 năm giảm xuống còn 29% mặc dù cả hai nhóm này đều thuộc  $N_1$  [11].

Ginsberg (1997); Sabiston D.C (1997) với quan điểm về nạo vét hạch ở chặng  $N_2$ , nếu cắt thùy phổi và nạo vét hạch được thực hiện đến chặng hạch

$N_2$  thì kích thước hạch ít ảnh hưởng đến thời gian sống thêm nhưng số lượng hạch thì ảnh hưởng rất rõ. Nếu di căn 1 hạch hoặc 1 nhóm hạch đơn thuần có tiên lượng tốt hơn di căn nhiều hạch hoặc nhiều nhóm hạch, cụ thể biểu hiện bằng tỷ lệ tái phát sớm cao 73% nếu di căn nhiều nhóm hạch, nhưng thời gian sống 5 năm ít có sự khác biệt, dao động từ 25 - 30%. Nếu bệnh nhân được phẫu thuật kết hợp xạ trị hỗ trợ thì tỷ lệ tái phát khu vực giảm xuống còn 20% nhưng tái phát xa vẫn cao 80% và vai trò của các biện pháp hỗ trợ cho giai đoạn IIIA với các di căn hạch  $N_1$ ,  $N_2$  trở lên rõ ràng hơn [9],[15].

Kaiser L.R., Shrager J.B. (2004) nghiên cứu 753 BN, phân tích mối liên quan giữa tỷ lệ sống 5 năm với các nhóm hạch  $N_1$ ,  $N_2$  tác giả phân loại di căn vào 1 nhóm hạch, 2 nhóm hạch và  $\geq 3$  nhóm hạch bất kể là chặng hạch  $N_1$  hay  $N_2$  thì sống 5 năm tỷ lệ nghịch với số lượng nhóm hạch di căn, đặc biệt nếu di căn từ 3 nhóm hạch vùng trở lên tiên lượng rất xấu [88].

Warren (2005) nghiên cứu 230 BN, các chặng hạch  $N_0$ ,  $N_1$ ,  $N_2$  được nạo vét theo khả năng dưới định hướng của phim CT, tác giả cho biết với  $T_3N_0$  tỷ lệ sống 5 năm đạt tới 33% còn với  $T_3N_{1-2}$  là 0% ( $p < 0,01$ ). Tác giả nhận định di căn hạch là yếu tố tiên lượng xấu ảnh hưởng đến sống thêm [89].

Oda M (2008) đã tổng kết từ 889 BN được phẫu thuật cắt thùy phổi nạo vét hạch hệ thống, phân tích chi tiết hơn mối liên quan giữa tỷ lệ sống thêm với sự di căn vào từng nhóm hạch và giai đoạn ung thư theo TNM, tác giả kết luận tiên lượng bệnh có liên quan chặt chẽ với yếu tố di căn hạch và yếu tố di căn hạch phản ánh một giai đoạn bệnh [90].

Gần đây nghiên cứu của Khan B và Mushtap M (2010) cho rằng nếu BN chỉ có một nhóm hạch  $N_1$  di căn thì có tiên lượng tốt hơn những BN có nhiều nhóm hạch  $N_1$  di căn, thời gian sống 5 năm tương ứng là 48% so với 35%. Tương tự những BN có một nhóm hạch  $N_2$  di căn thì có tiên lượng tốt hơn những BN có nhiều nhóm hạch  $N_2$  di căn, thời gian sống 5 năm tương ứng là 34% so với 20% [91].

### **1.5.3. Các nghiên cứu về phẫu thuật điều trị ung thư phổi ở Việt Nam**

Năm 1959 Hoàng Đình Cầu đã phẫu thuật cắt thùy phổi điều trị UTP đầu tiên tại Bệnh viện Phổi trung ương đặt nền móng cho ngành phẫu thuật lồng ngực Việt Nam. Những năm tiếp theo UTP đã được điều trị phẫu thuật ở nhiều trung tâm trong cả nước như: Bệnh viện Việt Đức, Bệnh viện Quân Y 103, Bệnh viện Chợ Rẫy, Bệnh viện Bình Dân, Bệnh viện K, Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch, Bệnh viện trung ương quân đội 108, Bệnh viện trung ương Huế...với những kỹ thuật mổ ngày càng phát triển và tiến bộ mang lại kết quả khả quan.

Cho đến nay các nghiên cứu về phẫu thuật UTP đã được thực hiện khá nhiều, các tác giả thường tập trung vào nghiên cứu kết hợp phẫu thuật, xạ trị, hóa trị hoặc phẫu thuật với mô bệnh học và chẩn đoán hình ảnh... như Nguyễn Việt Cò (1994); Hoàng Đình Chân (1996); Tô Kiều Dung (1996); Trần Văn Ngọc (1998); Phùng Thị Phương Anh (1999); Cù Xuân Thanh (2002); Nguyễn Hoài Nam (2003); Đồng Lưu Ba (2004); Lê Sỹ Sâm (2009); Dương Thanh Luận (2009); Bùi Chí Việt (2011); Nguyễn Thị Lê (2012); Lê Tuấn Anh (2012); Nguyễn Thị Kim Oanh (2013)... đã nghiên cứu phẫu thuật và di căn hạch vùng trong UTP, chủ yếu 2 nhóm hạch chung là hạch rốn phổi và hạch trung thất với phương thức phẫu thuật, mô bệnh, kích thước u, giai đoạn bệnh. Nhưng chưa có nghiên cứu nào đi sâu vào đánh giá chi tiết về nạo vét hạch vùng hệ thống theo bản đồ, xác định mối liên quan và nhận định nạo vét của từng nhóm hạch trong phẫu thuật điều trị UTPKTBN.

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu được chọn gồm các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn I, II, IIIA được điều trị phẫu thuật tại Bệnh viện K từ tháng 01/2011 đến tháng 01/2013 (gồm 282 BN) với các tiêu chuẩn sau.

##### 2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Các bệnh nhân được điều trị tại khoa Phẫu thuật lồng ngực Bệnh viện K có chẩn đoán là UTP ở giai đoạn I, II, IIIA dựa vào lâm sàng, X-quang, CLVT, MRI. Nội soi phế quản, sinh thiết kim có chẩn đoán mô bệnh học trước mổ là UTPKTBN và có chỉ định phẫu thuật. Dự kiến phẫu thuật cắt 1 - 2 thùy phổi hoặc cắt toàn bộ một lá phổi, nạo vét hạch theo bản đồ.

- Có kết quả mô bệnh học sau mổ là UTPKTBN

- Các bệnh nhân được điều trị phẫu thuật đơn thuần hoặc phẫu thuật kết hợp với hóa xạ trị theo phác đồ chuẩn đã được thông nhất ở Bệnh viện K.

- Có đầy đủ các xét nghiệm CLS, 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 phẫu thuật với Karnofsky  $\geq 80$ , hoặc chỉ số PS = 0 - 1 (*Bảng 5.1 xem ở phần phụ lục*).

- Không mắc các bệnh cấp tính hoặc mãn tính nặng ảnh hưởng đến sự sống còn của bệnh nhân (suy tim, gan, thận, hen PQ nặng, đợt COPD cấp...).

- Bệnh nhân mới đến điều trị lần đầu

- Bệnh nhân trên 18 tuổi, đồng ý tham gia nghiên cứu

##### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân được phẫu thuật ở nơi khác tới Bệnh viện K để điều trị hỗ trợ hóa trị và xạ trị, vì không đánh giá được tình trạng hạch.

- Bệnh nhân đã được điều trị hóa xạ trị tiền phẫu, vì đánh giá kích thước u và hạch, sẽ không còn chính xác.
- Bệnh nhân sau phẫu thuật có kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô loại tế bào nhỏ, hoặc một số loại khác hiếm gặp.
- Bệnh nhân đã được phẫu thuật trước thời điểm nghiên cứu, đến nay tái phát tại chỗ có chỉ định phẫu thuật lại.
- Bệnh nhân có rối loạn chức năng thông khí, thể trạng yếu, PT chỉ có khả năng cắt phân thùy phổi, cắt không điển hình, không nạo vét hạch vùng.
- Bệnh nhân được PT thăm dò sinh thiết chẩn đoán mô bệnh học
- Bệnh nhân quá giai đoạn PT (IIIB, IV) hoặc kết hợp một bệnh ung thư khác
- Bệnh nhân có những chống chỉ định của phẫu thuật 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

Nghiên cứu tiền cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu ước tính một tỷ lệ trong quần thể:

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \times \frac{p \cdot q}{(\epsilon \cdot p)^2}$$

*Trong đó:*

n là cỡ mẫu nghiên cứu

$\alpha$  là mức ý nghĩa thống kê, chọn  $\alpha = 0,05$  (với độ tin cậy 95%)

Z là hệ số tin cậy thu được từ bảng Z tương ứng với  $\alpha = 0,05$

p là tỷ lệ mắc bệnh ở giai đoạn I, II, IIIA trong UTP ( $p = 0,3$ ) theo một số nghiên cứu trước đây [6],[7].

$$q = 1 - p$$

$\epsilon$  là giá trị tương đối, lấy  $\epsilon = 0,21$

Theo công thức trên cỡ mẫu lý thuyết cần cho nghiên cứu là 203 bệnh nhân

### **2.2.2. Phương tiện, trang thiết bị phục vụ nghiên cứu**

- Phòng mổ có đủ điều kiện trang thiết bị để thực hiện phẫu thuật lồng ngực (phòng mổ lồng ngực Bệnh viện K).

- Máy gây mê đủ tiêu chuẩn cho phẫu thuật lồng ngực, ống nội khí quản hai nòng để làm xẹp một bên phổi cần can thiệp.

- Ngoài các dụng cụ mổ thông thường, cần phải có thêm các dụng cụ chuyên sâu lồng ngực để xử lý mạch máu như phẫu tích mạch máu, Clamp mạch máu với các kích cỡ khác nhau, Dissecteur loại Mixter - Crafood, kẹp phẫu tích hạch, chỉ khâu mạch máu Prolène, Premielens các số từ 3.0 - 4.0 - 5.0 (chỉ mạch máu là loại chỉ nhỏ, đơn sợi, không tiêu, không gây chấn thương, không gây ngưng kết tiểu cầu).

- khay đựng bệnh phẩm chuyên biệt được chia thành nhiều ngăn có đánh số thứ tự từ 1 - 14 để đựng các nhóm hạch tương ứng và ngăn to để thùy phổi sau khi đã được phẫu thuật cắt bỏ.

### **2.2.3. Các bước tiến hành**

#### **2.2.3.1. Thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng trước phẫu thuật**

- Tác giả trực tiếp thăm khám và hỏi bệnh ghi đầy đủ họ tên, tuổi bệnh nhân, địa chỉ, số hồ sơ, số điện thoại liên lạc vào mẫu hồ sơ nghiên cứu đã được lập sẵn.

- Tiền sử bệnh

- Thăm khám lâm sàng kỹ, ghi lại chi tiết sự xuất hiện của các triệu chứng lâm sàng.

- Đánh giá chỉ số toàn trạng của bệnh nhân dựa vào thang điểm Karnofsky hoặc chỉ số PS (*Bảng 5.1 xem ở phần phụ lục*).

- Các xét nghiệm CLS chuẩn bị cho một cuộc mổ như CTM, chức năng đông máu, sinh hóa máu đánh giá chức năng gan thận, chỉ điểm khối u, điện tim, soi phế quản, tế bào học khối u, mô bệnh học trước mổ nếu có.

- Các bệnh nhân đều được chụp xạ hình xương, MRI não, siêu âm ổ bụng để đánh giá di căn xa.

- Chức năng thông khí phổi: Tất cả những bệnh nhân trước phẫu thuật 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%.

- Chẩn đoán hình ảnh: Các bệnh nhân được chụp Xquang ngực thẳng-nghiêng, chụp CLVT lồng ngực hoặc MRI để đánh giá tổn thương trước phẫu thuật, từ đó cung cấp đầy đủ các thông tin giúp phẫu thuật viên xác định những thuận lợi, khó khăn và dự định kế hoạch cho một cuộc mổ gồm:

+ Kích thước, vị trí khối u trên phim thuộc thùy phổi nào trung tâm hay ngoại vi, khả năng xâm lấn các cấu trúc xung quanh như màng tim, các mạch máu lớn, thần kinh, thực quản, cơ hoành, thành ngực (*Hình 2.1*).



**Cắt phổi hình chêm**



**Cắt phân thùy phổi**



**Cắt thùy phổi**



**Cắt một lá phổi**

***Hình 2.1. Sơ đồ dự kiến các phương pháp cắt phổi trước mổ***

*Nguồn từ: Harvey I. Pass (2010) [22]*

+ Đặc điểm khối u trên phim như tỷ trọng, sự ngấm thuốc cản quang  
 + Vị trí, số lượng và kích thước các nhóm hạch vùng xuất hiện, để đánh giá khả năng nạo vét hạch trong phẫu thuật.

- Từ các dữ liệu LS và CLS trên sơ bộ đánh giá xếp loại giai đoạn TNM trước mổ theo bảng phân loại của UICC và AJCC 2009 (*Bảng 1.1*).

### **2.2.3.2. Chuẩn bị bệnh nhân cho phẫu thuật**

- Bệnh nhân 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.

- Kỹ thuật 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, tạo điều kiện thuận lợi cho thao tác kỹ thuật mổ. Nhưng vẫn phải đảm bảo thông khí tốt cho bên phổi lành hoạt động, đủ cung cấp ô xy kéo dài suốt cuộc mổ.

- Tư thế bệnh nhân nằm nghiêng 90° về phía bên phổi lành, kê một gối được cuộn tròn dưới móm 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 lồng ngực định can thiệp. (*Hình 2.2*)



**Hình 2.2. Tư thế bệnh nhân và đường mổ ngực qua khe sườn 5-6**

(*Nguồn từ bệnh nhân Lê Chí L 61T - SHS:478711*)

### **2.2.3.3. Kỹ thuật mổ và nạo vét hạch**

- Phẫu thuật viên đứng sau lưng bệnh nhân, hai bác sĩ phụ đứng đối diện với phẫu thuật viên.



- Đường mở ngực kinh điển là đường mở sau bên vào khoang lồng ngực qua khe sườn 5 - 6 từ bờ trên xương sườn rạch vào màng phổi thành một lỗ nhỏ để không khí vào ổ ngực từ từ cho phổi xẹp xuống. Đây là đường mở thuận lợi tiếp cận gần nhất rốn phổi để kiểm soát được các thành phần quan trọng như động mạch phổi, các tĩnh mạch phổi, các phế quản trung tâm và đánh giá hệ thống hạch cũng như khả năng nạo vét chắc chắn nhất các nhóm hạch lympho và hệ bạch huyết bao quanh cấu trúc rốn phổi chặng  $N_1$  và các nhóm hạch trung thất ở chặng  $N_2$ .

- Sau khi xong thì mở ngực phẫu thuật viên đánh giá tình trạng chung của tổn thương bằng quan sát mắt thường và bằng tay sờ nắn xác định tình trạng khoang màng phổi, vị trí, kích thước khối u, tính chất khối u cứng chắc hoặc mềm, khả năng xâm lấn xung quanh như xâm lấn lá tạng màng phổi, xâm lấn qua rãnh liên thùy sang thùy phổi bên cạnh, xâm lấn vào các cấu trúc quan trọng mạch máu, thần kinh, màng tim, cơ hoành, TM chủ trên.

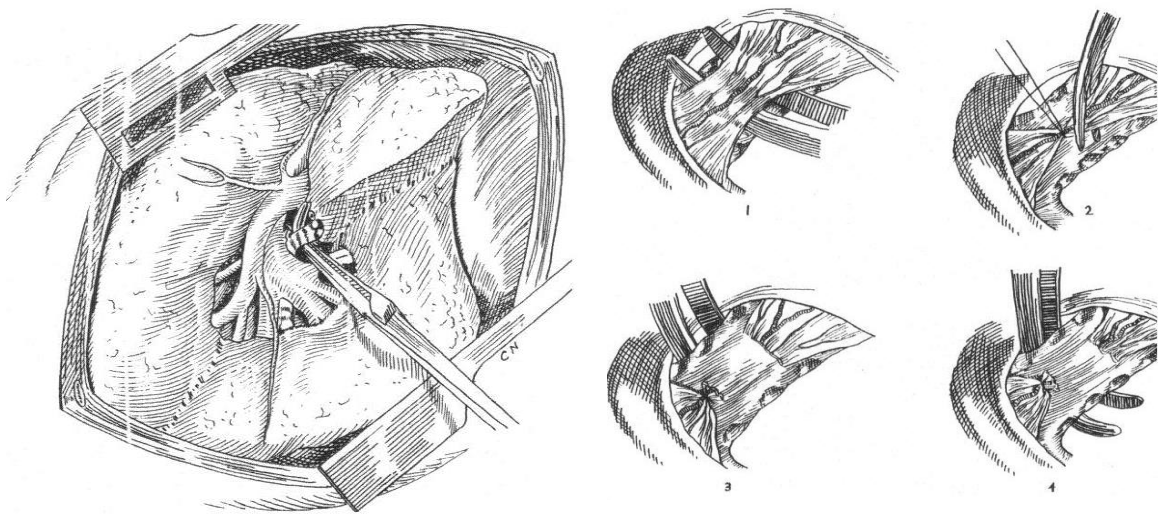
- Đánh giá các tổn thương phổi hợp khác như lao, nhân di căn cùng thùy, khác thùy hoặc những di căn nhỏ ở màng phổi nếu có mà các xét nghiệm CLS, CT, MRI trước đó bỏ sót.

- Tiếp theo là phần 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 CT hoặc MRI trước mổ.

- Sau khi đã có đầy đủ những thông tin chung nhất về tổn thương thì sẽ quyết định phương án điều trị hợp lý cụ thể cho từng trường hợp như: Phẫu thuật cắt 1 thùy phổi, cắt 2 thùy, hoặc cắt toàn bộ một lá phổi, kèm theo chiến thuật nạo vét với từng nhóm hạch vùng cụ thể.

Dùng 2 Pincers tam giác đưa vào sát rãnh liên thùy nâng nhẹ hai mép nhu mô của thùy phổi lên, đưa kẹp phẫu tích bóc tách vào các rãnh liên thùy phổi để bộc lộ các mạch máu của vùng rốn phổi định kiểm soát, phẫu tích bóc tách

từng mạch, đưa Clamps loại thích hợp vào kẹp các mạch máu chi phổi như các ĐM, TM của thùy phổi bị tổn thương sau đó cắt mạch máu và buộc, hoặc khâu lại bằng chỉ chuyên dụng mạch máu Prolène, Premielens số 3.0 - 4.0 - 5.0 tùy theo độ lớn của mạch máu định kiểm soát. Phẫu tích bóc lộ phế quản thùy, cắt và khâu kín mồm phế quản thùy bằng chỉ PDS 3.0 - 4.0, trong quá trình phẫu tích có thể lấy bỏ luôn những nhóm hạch thuộc chặng N<sub>1</sub> nằm xen kẽ các mạch máu của rốn phổi (Hình 2.3).



Phẫu tích phế quản sau khi đã cắt động mạch

Phẫu tích một phế quản

**Hình 2.3. Kỹ thuật phẫu tích mạch máu và phế quản cắt thùy phổi**

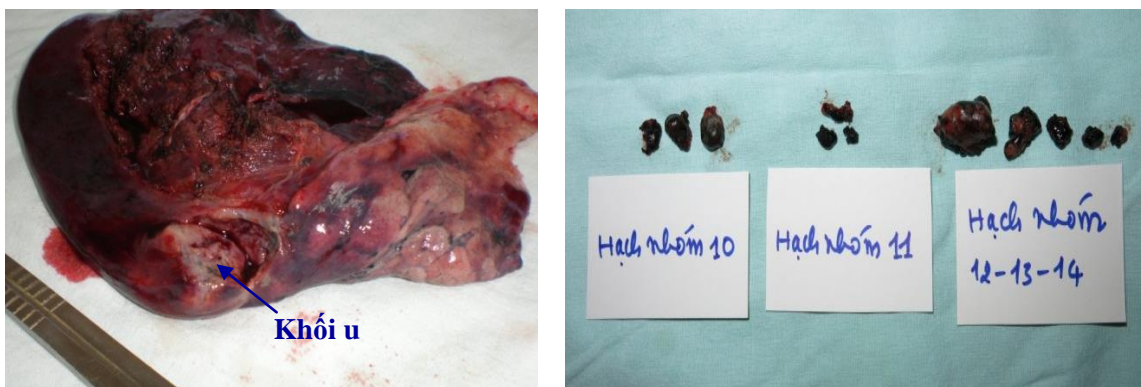
*Nguồn từ: Bùi Công Toàn (2008) [39]*

+ Với những hạch nhóm 12, 13, 14, nằm ở cuống phế quản thùy, phân thùy và dưới phân thùy, thường xuyên hiện diện trong UTP, kỹ thuật nạo vét ba nhóm này như nhau, thường thuận lợi hơn, được lấy bỏ cùng với thùy phổi tổn thương thành một khối. Trong một số trường hợp hạch nhóm 12 có thể được phẫu tích lấy bỏ từng hạch khi chúng nằm xen kẽ các ĐM, TM của thùy phổi, để giải phóng thắt các mạch máu chi phổi thùy phổi (xếp vào một nhóm hạch nghiên cứu) (Hình 2.4).

+ Với nhóm hạch số 11 là nằm ở liên rãnh, thường xuyên hiện diện trong các bệnh về phổi nói chung và UTP nói riêng, chúng nằm ngay trong rãnh liên

thùy, trên các ĐM thùy dưới và giữa, kỹ thuật nạo vét thường thuận lợi, khả năng lấy bỏ triệt để cao (xếp vào một nhóm hạch nghiên cứu).

+ Với nhóm hạch số 10 kỹ thuật nạo vét sẽ khó khăn hơn vì nằm ở trung tâm thuộc PQ gốc, các hạch này thường liên tục với nhóm hạch dưới Carina, có thể gây tai biến chảy máu (xếp vào một nhóm hạch nghiên cứu riêng). Nếu hạch chưa phá vỡ vỏ, phẫu tích còn thuận lợi thì lấy bỏ triệt để, nếu hạch to dính chặt vào mạch máu hoặc đã phá vỡ vỏ xâm lấn xung quanh, phẫu tích thấy khó khăn thì sẽ lấy một mảnh làm sinh thiết tức thì, nếu kết quả trả lời hạch (-) thì dừng lại ở chặng này không cần nạo vét tiếp. Nếu kết quả là hạch (+) tức hạch di căn của ung thư thì cố gắng lấy bỏ tối đa nếu có thể, tổn thương còn để lại sẽ được đánh dấu Clip để có kế hoạch xạ trị hỗ trợ.



**Hình 2.4. Khối u phổi giai đoạn T1 và các hạch 10, 11, 12 được nạo vét**

(Nguồn từ bệnh nhân Nguyễn Văn Th 50T - SHS:528011)

- Với các nhóm hạch trung thất: Nạo vét hạch trung thất được thực hiện sau khi đã cắt bỏ được thùy phổi tổn thương an toàn, đóng kín mồm PQ và nạo vét được hết các nhóm hạch có khả năng di căn ở chặng N<sub>1</sub> rốn phổi và thùy phổi, tình trạng bệnh nhân ổn định có thể tiếp tục cuộc phẫu thuật. Cần phải có phương án tiếp cận hợp lý với từng trường hợp cụ thể. (Hình 2.5).

+ Nhóm hạch số 1: Trong UTP nếu đã di căn tới nhóm hạch này thì tiên lượng xấu, bởi đây là nhóm hạch nằm ở xa và cao sát nền cổ, việc nạo vét là

vô cùng khó khăn, vì vậy với nhóm hạch này lấy tối đa các hạch nếu có thể và gửi làm sinh thiết tức thì ngay, nếu kết quả (-) thì không cần phải nạo vét tiếp, nếu (+) thì tùy điều kiện cho phép (xếp vào một nhóm nghiên cứu).

+ Nhóm hạch số 2, 3, 4: Trên lâm sàng thường ba nhóm hạch này hay xuất hiện cùng và liên tục với nhau, đôi khi khó có thể phân biệt rạch rời từng nhóm một, kỹ thuật phẫu tích giống nhau thường thuận lợi nhưng khả năng di căn ở mỗi nhóm khác nhau (xếp từng nhóm nghiên cứu riêng) vì vậy nhóm hạch này cần phải nạo vét triệt để. Với các nhóm hạch 2, 3, 4 bên trái thường nạo vét khó hơn do sự che khuất của quai ĐM chủ, ĐM phổi và những nhánh của chúng. Nếu những hạch to đã phá vỡ vỏ có thể xâm lấn vào TM chủ trên, khí quản hoặc thực quản, khi thực hiện thao tác kỹ thuật cần hết sức chú ý đề phòng, tránh những biến chứng có thể xảy ra.

+ Nhóm hạch số 5 - 6 (xếp vào một nhóm hạch nghiên cứu): Nhóm hạch này chỉ có ở trung thất bên trái. Trong UTP của phổi trái thường hay di căn vào nhóm hạch này, cần lấy bỏ triệt để cả nhóm số 5 và 6. Trong một số trường hợp xuất hiện nhiều hạch to đường kính trên 2 cm liên tục với nhau tạo block và xâm lấn xung quanh vào ĐM chủ, ĐM phổi, thần kinh hoành, thần kinh thanh quản quặt ngược trái, thì việc lấy bỏ là rất khó khăn và có thể xảy ra tai biến như chảy máu, hoặc làm đứt dây thần kinh hoành gây suy hô hấp, đứt dây thần kinh thanh quản quặt ngược trái gây khàn tiếng sau mổ. Vì vậy khả năng nạo vét gặp khó khăn, lấy bỏ tối đa các hạch này nếu có thể và làm sinh thiết tức thì ngay để định hướng khả năng vét tiếp, nếu để lại tổn thương cần đánh dấu clip để xác định trường chiếu xạ trị sau này.

+ Nhóm hạch số 7: Trong UTP cả phổi phải và trái hay di căn vào nhóm hạch này thường có nhiều hạch hiện diện có thể dính với nhau tạo block và liên quan với nhóm hạch phế quản gốc hai bên, khả năng nạo vét hạch khó khăn nhưng đa số nạo vét được sạch sẽ bảo đảm tính triệt để.

+ Nhóm hạch số 8 - 9: nhóm hạch này nằm dọc theo đoạn 1/3 dưới thực quản và dây chằng tam giác của phổi, phẫu tích thường thuận lợi và khả năng lấy bỏ triệt để cao, ít khi gặp tai biến (được xếp vào một nhóm nghiên cứu).



**Hình 2.5. Khối u phổi giai đoạn T2 các hạch trung thất được nạo vét**  
(Nguồn từ bệnh nhân Lê Chí L 61T - SHS:478711)

- Sau khi cắt bỏ được thùy phổi bị tổn thương và nạo vét sạch hết các nhóm hạch vùng ở các chặng N<sub>1</sub> và N<sub>2</sub>, cầm máu kỹ, tiến hành lau rửa sạch khoang màng phổi bằng dung dịch NaCl 0,9%, đặt 2 sonde dẫn lưu silicon số 30F hoặc 32F để dẫn lưu khí và dịch tiết trong khoang màng phổi, đóng thành ngực kết thúc phẫu thuật chuyên bệnh nhân ra hậu phẫu để chăm sóc điều trị hồi sức tích cực (các sonde dẫn lưu được hút liên tục dưới áp lực -20cm H<sub>2</sub>O).

#### **2.2.3.4. Xử lý bệnh phẩm sau phẫu thuật**

- Bệnh phẩm tươi sau phẫu thuật bao gồm thùy phổi hoặc lá phổi bị tổn thương và các nhóm hạch, sẽ được chính phẫu thuật viên phẫu tích để riêng từng hạch, từng nhóm hạch vào một khay đựng bệnh phẩm chuyên biệt có chia thành các ngăn, ngăn to nhất đựng khối u, các ngăn nhỏ còn lại được đánh số thứ tự theo các nhóm hạch.

- Kiểm tra lại bệnh phẩm cắt ngang qua thiết diện lớn nhất của khối u, đo chính xác kích thước khối u và kích thước của từng hạch theo các chiều (lấy chiều có đk lớn nhất) đếm số lượng hạch, nhận dạng đặc điểm hạch của từng

nhóm. Các dữ liệu được ghi lại cụ thể vào bảng nghiên cứu lập sẵn trong hồ sơ kê cả những hạch đã gửi làm sinh thiết tức thì. Sau đó chuyển bệnh phẩm tới khoa Giải phẫu bệnh để xử lý làm tiêu bản (Hình 2.6).



**Hình 2.6. Bệnh phẩm được sắp xếp kiểm tra trước khi làm giải phẫu bệnh**  
(Nguồn từ bệnh nhân Nguyễn Đình Nh 55T - SHS:647511)

- Tại khoa Giải phẫu bệnh, tất cả 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 type mô bệnh thì nhuộm hóa mô miễn dịch để có chẩn đoán chính xác. Phân loại mô bệnh và độ mô học theo WHO 1999 gồm các type chính sau: UTBM vảy; UTBM tuyến; UTBM tế bào lớn; UTBM các loại khác (Phân loại ở phần 1.3.2.3).

#### **2.2.3.5. Theo dõi xử lý bệnh nhân sau phẫu thuật**

Căn cứ vào tính triệt để của phẫu thuật, mô bệnh học, xác định được di căn của từng hạch, từng nhóm hạch sẽ xác định được chính xác giai đoạn bệnh và sắp xếp lại giai đoạn bệnh theo TNM so với trước mổ để có biện pháp điều trị bổ trợ cụ thể cũng như tiên lượng đối với từng bệnh nhân:

+ Với nhóm bệnh nhân ở giai đoạn IA, IB: Cho bệnh nhân xuất viện điều trị nâng cao thể trạng theo đơn, hẹn 3 tháng một lần tái khám kiểm tra định kỳ, một số trường hợp giai đoạn IB đặc biệt có nguy cơ như độ biệt hóa thấp ( $G_3$ -  $G_4$ ), xâm lấn ĐM phổi, đk khối u > 4cm xâm lấn màng phổi tạng, không nạo vét hạch mang tính hệ thống, bệnh nhân trẻ tuổi có thể hóa trị hỗ trợ. Khi bệnh nhân quay lại khám định kỳ, thăm khám bệnh toàn diện làm các xét nghiệm đánh giá sức khỏe chung và sự phục hồi của bệnh nhân, nếu có dấu hiệu tái phát thì sẽ được nhập viện trở lại và lên kế hoạch điều trị hỗ trợ hóa trị hoặc xạ trị hoặc kết hợp hóa xạ trị tùy từng trường hợp cụ thể.

+ Với nhóm bệnh nhân ở giai đoạn IIA, IIB: Sau phẫu thuật tiếp tục hóa trị hỗ trợ, còn nếu bệnh nhân có những yếu tố không thuận lợi như vét hạch không triệt để, hạch đã phá vỡ vỏ, nhiều hạch, diện cắt (+) thì hóa xạ trị đồng thời sau đó hoá trị hỗ trợ tiếp. Kết hợp xạ trị hỗ trợ vào diện u với liều xạ 60 - 70 Gy và hạch với liều 50 - 55 Gy, hoặc hóa trị hỗ trợ từ 4 - 6 đợt với phác đồ có Platin (Cisplatin; Carboplatin) và liều xạ trị cụ thể căn cứ vào tính triệt để của phẫu thuật, thể trạng bệnh nhân và type mô bệnh học. Trong quá trình điều trị bệnh nhân được theo dõi sát đánh giá sự đáp ứng, các tác dụng phụ, tình trạng sức khỏe chung từ đó có cái nhìn toàn diện về chất lượng cuộc sống của bệnh nhân cũng như kết quả của điều trị. Sau khi bệnh nhân hoàn thành phác đồ điều trị, cho xuất viện và hẹn khám định kỳ 3 tháng một lần.

+ Với nhóm bệnh nhân ở giai đoạn IIIA: Nếu phẫu thuật đạt triệt căn thì hóa trị trước xạ trị sau. Nếu phẫu thuật không đạt triệt căn như diện cắt (+), nạo vét hạch không triệt để thì hóa xạ trị đồng thời bao gồm:

- $T_{1-2}N_2M_0$  các trường hợp cụ thể giống như IIA và IIB
- $T_3N_{0-1}M_0$  xạ trị trước, hóa trị sau
- $T_3N_2M_0$  cần phải đánh giá kỹ xem xét khả năng di căn hạch cũng như khả năng nạo vét hạch, nếu phẫu thuật đạt được triệt căn thì hóa xạ trị kết hợp hỗ trợ, nếu không đạt triệt căn thì hóa xạ trị đồng thời.

· Với nhóm T<sub>3</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub> xét không còn khả năng phẫu thuật, chỉ định hóa xạ trị tiên phẫu, xét khả năng phẫu thuật sau, loại khỏi nhóm nghiên cứu.

#### **2.2.3.6. Đánh giá kết quả điều trị**

Các BN sau khi hoàn tất các phác đồ điều trị, phẫu thuật - hóa trị - xạ trị sẽ được xuất viện, hẹn tái khám định kỳ 3 tháng một lần trong năm đầu, 6 tháng một lần trong năm tiếp theo. Trường hợp BN không quay lại khám hoặc khám định kỳ không đều sẽ được gọi điện thoại trực tiếp nhắc nhở quay trở lại, với BN mất thông tin sẽ sử dụng thông tin ở lần theo dõi cuối cùng.

Quy trình khám định kỳ bao gồm:

- Thăm khám LS 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 bệnh nhân sau điều trị dựa vào thang điểm của Karnofsky và PS (*Bảng 5.1 xem ở phần phụ lục*).

- Các xét nghiệm CLS, CT 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 phẫu thuật cho đến thời điểm theo dõi có thông tin cuối cùng hoặc ngày BN tử vong (đơn vị tháng). Xác định các giá trị trung vị tại các mốc thời điểm 12 tháng; 24 tháng; 36 tháng; 42 tháng sau phẫu thuật.

Thời gian sống thêm không bệnh được xác định bắt đầu từ ngày phẫu thuật đến khi bệnh tái phát tại chỗ hoặc di căn hạch, di căn xa. Phát hiện thời điểm tái phát bằng khám LS, CLS và so sánh giữa các lần khám định kỳ.

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

Chết do phẫu thuật là BN tử vong sau mổ đến trong vòng 1 tháng đầu

Biến chứng sau mổ: ghi nhận các biến chứng sau mổ trong thời gian BN nằm viện như nhiễm trùng, viêm phổi, suy hô hấp, rò mỏm phế quản...



## **2.2.4. Xây dựng các chỉ tiêu nghiên cứu đáp ứng các mục tiêu**

### **2.2.4.1. Các chỉ tiêu nghiên cứu đáp ứng mục tiêu thứ nhất**

#### *a. Đặc điểm chung của 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 IA, IB, IIA, IIB, IIIA

#### *b. Đặc điểm tổn thương bao gồm*

- Sự phân bố bệnh nhân 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 bệnh nhân theo kích thước khối u được chia ra: đk khối u  $\leq$  30 mm; từ >30 - 50 mm; từ >50 - 70 mm; đk u > 70 mm.
- Mức độ xâm lấn của khối u ra tổ chức xung quanh được đánh giá trong phẫu thuật bao gồm:
  - + Khối u còn nằm gọn trong nhu mô phổi
  - + U xâm lấn lá tạng màng phổi
  - + U xâm lấn qua rãnh liên thùy sang thùy kế cận
  - + U xâm lấn thành ngực, cơ hoành
  - + U xâm lấn trung thất, màng tim
- Các phương pháp phẫu thuật gồm: Cắt một thùy phổi; cắt hai thùy phổi; cắt toàn bộ một lá phổi.

*c. Xác định di căn hạch vùng*

- Số lượng hạch vùng được nạo vét chia theo 2 nhóm chính là hạch rốn phổi  $N_1$  và hạch trung thất  $N_2$  với tổng số hạch nạo vét được.

- Tỷ lệ di căn hạch vùng chia ra hạch  $N_1$  và hạch  $N_2$  với tỷ lệ (+) và (-)

- Kích thước các hạch được chia ra các nhóm bao gồm: Hạch  $\leq 10$  mm; từ  $>10 - 15$  mm; từ  $>15 - 20$  mm và  $> 20$  mm.

- Liên quan giữa kích thước hạch với khả năng di căn gồm kích thước của 4 nhóm hạch trên với (+) và (-).

- Sự xuất hiện các nhóm hạch vùng của phổi phải và phổi trái: Được tính gồm tất cả các hạch có xuất hiện và thấy được trong phẫu thuật cả hạch (-) và (+) ở tất cả các nhóm hạch từ nhóm số 1 đến nhóm số 14.

- Tỷ lệ di căn hạch theo bản đồ của phổi phải và phổi trái được tính riêng từng bên và chia số nhóm cụ thể từ nhóm số 1 đến nhóm số 14 của từng bên phổi với khả năng (+) và (-).

- Liên quan giữa vị trí khối u với di căn hạch theo bản đồ: Được chia thùy trên - giữa - dưới của phổi phải và phổi trái với tỷ lệ di căn hạch từ nhóm số 1 - 14 được tính cụ thể ở từng thùy, gồm 5 thùy phổi đã chia ở trên.

- Liên quan giữa kích thước khối u với di căn hạch: Gồm kích thước của 4 nhóm u ở trên với các hạch (+) và hạch (-).

*d. Phương pháp nạo vét hạch theo bản đồ*

- Phương pháp nạo vét hạch gồm: Nạo vét triệt để - nạo vét không triệt để - không vét được với các nhóm hạch được chia ra từ nhóm số 1 đến nhóm số 14 của phổi phải và phổi trái.

- Liên quan kích thước hạch với khả năng nạo vét gồm 4 nhóm hạch được chia ở trên với nạo vét triệt để - không triệt để - không nạo vét được.

*e. Đặc điểm mô bệnh học sau mổ*

- Đặc điểm phân bố các type mô bệnh học: Được chia ra UTBM tuyến; UTBM vảy; UTBM tế bào lớn; UTBM các loại khác.

- Liên quan mô bệnh với di căn hạch: Gồm 4 nhóm mô bệnh học chính UTBM tuyến; UTBM vảy; UTBM tế bào lớn; UTBM các loại khác với các hạch (+) và hạch (-).

- Liên quan mô bệnh học với tái phát

**2.2.4.2. Các chỉ tiêu nghiên cứu đáp ứng mục tiêu thứ hai**

*a. Kết quả phẫu thuật*

- Các biến chứng phẫu thuật: Không biến chứng; Chảy máu, mổ lại; Rò mủm 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.

- Liên quan di căn hạch với kết quả điều trị gồm: Không di căn hạch; di căn hạch  $N_1$ ; di căn hạch  $N_2$ ; di căn cả  $N_1$  và  $N_2$  với tỷ lệ không tái phát, tái phát và tử vong.

- Liên quan phương pháp nạo vét hạch với kết quả điều trị gồm: Nạo vét triệt để, không triệt để, không nạo vét được với kết quả tốt; trung bình; kém.

*b. Thời gian sống thêm*

- Thời gian sống thêm toàn bộ tại các thời điểm 12, 24, 36, 42 tháng

- Thời gian sống thêm toàn bộ theo nhóm tuổi: Được chia 2 nhóm là  $BN \leq 60T$  và  $BN > 60T$ .

- Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh: Gồm các giai đoạn I, II, IIIA tại các thời điểm 12, 24, 36 tháng.

- Thời gian sống thêm không bệnh tại các thời điểm trên

- Thời gian sống thêm không bệnh theo giai đoạn I, II, IIIA tại các thời điểm 12, 24, 36 tháng.

- Thời gian sống thêm theo type mô bệnh học
- Thời gian sống thêm toàn bộ theo các chặng hạch: So sánh giữa các nhóm  $N_0$ ; nhóm  $N_1$ ; nhóm  $N_2$  tại các thời điểm 12, 24, 36 tháng.
- Thời gian sống thêm toàn bộ theo số lượng hạch di căn gồm các nhóm  $\leq 5$  hạch (+); nhóm  $> 5$  hạch (+).
- Thời gian sống thêm toàn bộ theo kích thước các hạch gồm: Hạch  $\leq 10$ mm; hạch từ  $>10 - 20$ mm và hạch  $> 20$ mm.
- Thời gian sống thêm toàn bộ theo số lượng hạch được nạo vét gồm nhóm  $< 10$  hạch; nhóm  $\geq 10$  hạch.
- Thời gian sống thêm toàn bộ với phương pháp nạo vét hạch gồm: Nạo vét triệt để; nạo vét không triệt để và không nạo vét được.
- Phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh.

### **2.3. PHÂN TÍCH VÀ 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 bệnh nhân khi họ quay lại khám định kỳ
  - + Gọi điện thoại hỏi trao đổi trực tiếp với BN hoặc người thân
  - + 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 16.0.
- So sánh các tỷ lệ, các trị số trung bình bằng test  $\chi^2$  có ý nghĩa thống kê với  $p \leq 0,05$ .
- Phân tích thời gian sống thêm theo phương pháp Kaplan - Meier
- 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.

+ Phân tích đa biến: Sử dụng phương pháp hồi qui Cox với độ tin cậy 95% ( $p = 0,05$ ).

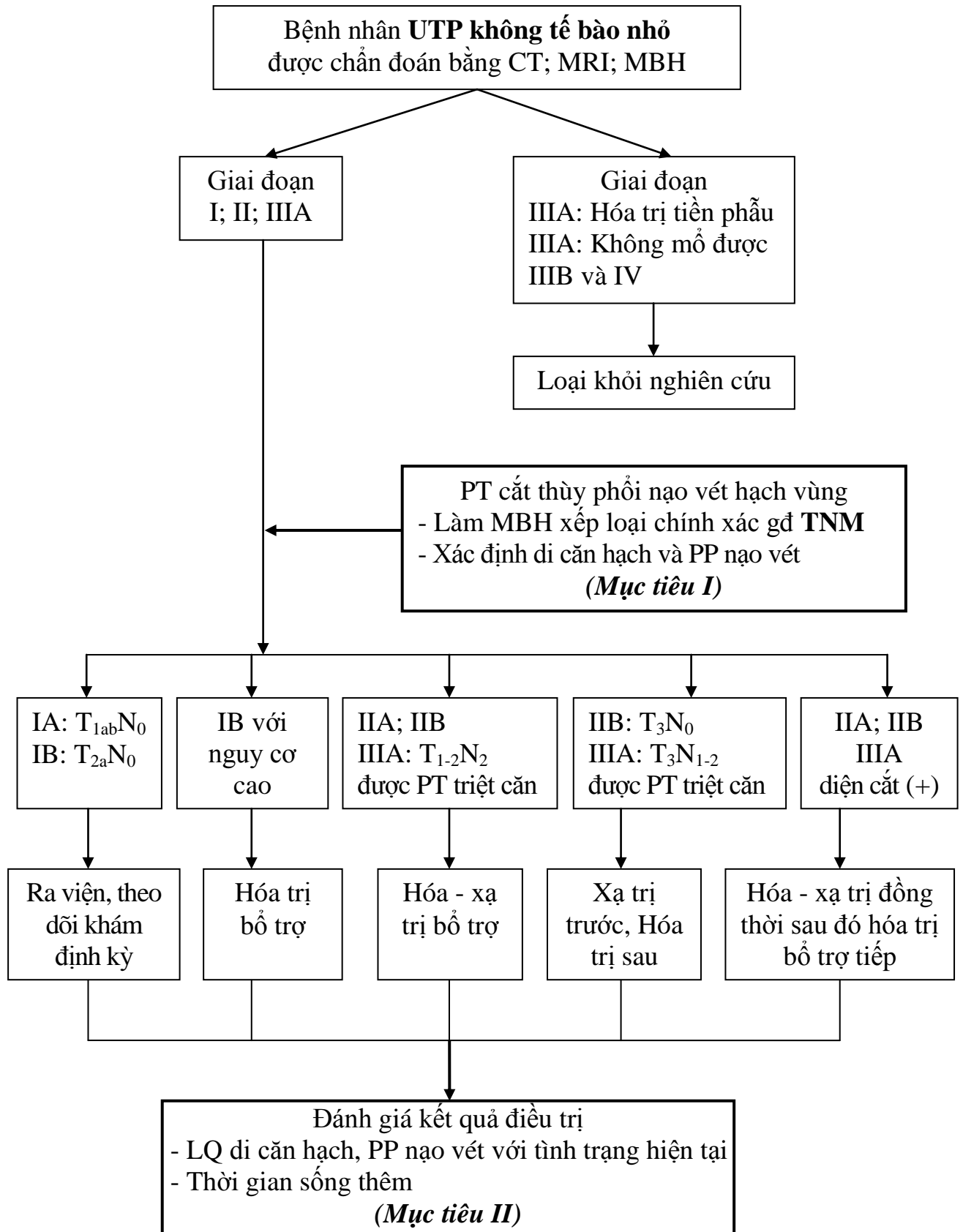
#### **2.4. VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU**

Các phương pháp điều trị trong nghiên cứu đã được áp dụng tại nhiều các trung tâm phẫu thuật lớn ở nhiều nước trên thế giới cho thấy tính hiệu quả cao. Mục đích của nghiên cứu nhằm đảm bảo tính triệt để của điều trị, làm giảm tỷ lệ tái phát, cải thiện triệu chứng, nâng cao chất lượng sống và kéo dài thời gian sống thêm cho BN.

Tất cả các BN trong nghiên cứu đều được giải thích đầy đủ, rõ ràng về qui trình điều trị, các ưu nhược điểm của phương pháp và rủi ro có thể xảy ra, được BN và gia đình đồng ý trước khi phẫu thuật. Các thông tin cá nhân của BN được bảo mật thông qua việc mã hóa các số liệu trên máy tính.

Các phương pháp phẫu thuật đã được thông qua hội đồng khoa học của Bệnh viện K.

## SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



### Chương 3

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 282 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn I, II, IIIA được điều trị phẫu thuật tại Bệnh viện K từ tháng 01/2011 đến tháng 01/2013 chúng tôi thu được các kết quả sau.

### 3.1. ĐẶC ĐIỂM NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

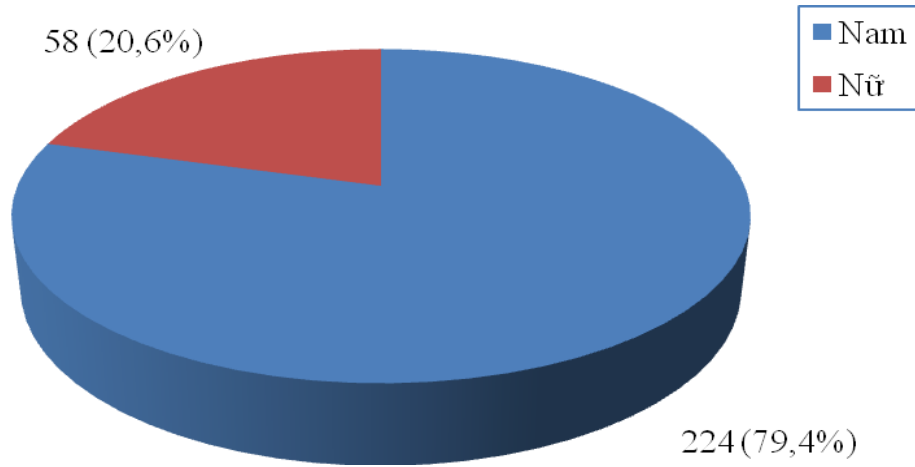
*Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi và giới*

Giới Tuổi	Nam n (%)	Nữ n (%)	Chung n (%)
≤ 30	2 (66,7)	1 (33,3)	3 (1,1)
31 - 40	8 (53,3)	7 (46,7)	15 (5,3)
41 - 50	26 (63,4)	15 (36,6)	41 (14,5)
51 - 60	111 (81,0)	26 (19,0)	137 (48,6)
61 - 70	69 (88,9)	8 (10,4)	77 (27,3)
≥ 71	8 (88,9)	1 (11,1)	9 (3,2)
<b>Tổng</b>	<b>224</b> (79,4)	<b>58</b> (20,6)	<b>282</b> (100)

Nhận xét:

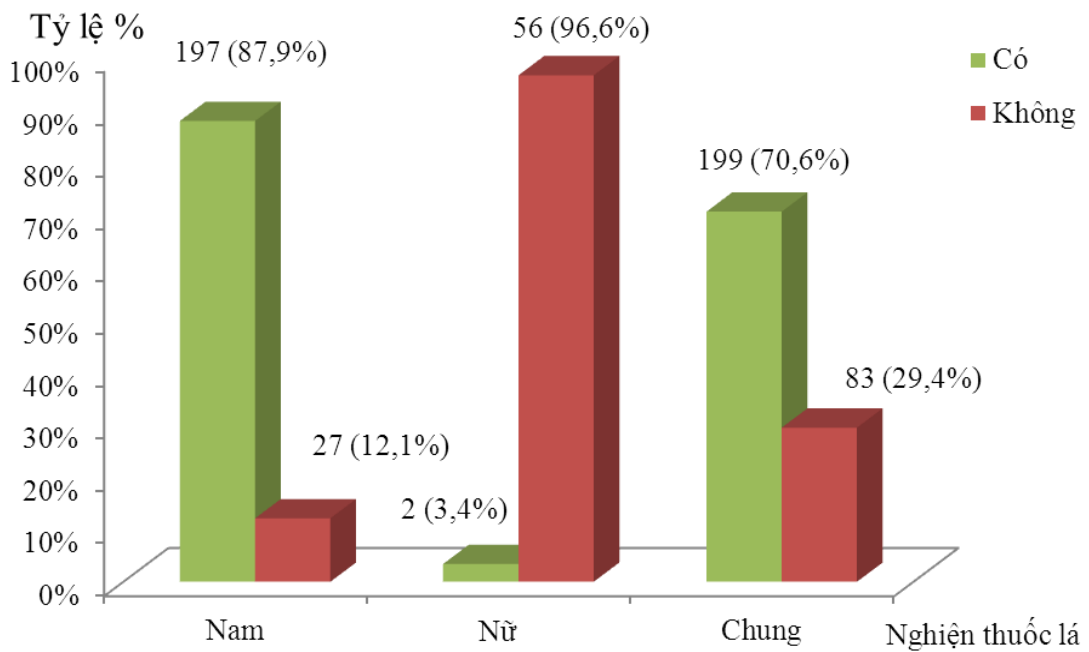
- Tuổi trung bình của nhóm BN nghiên cứu là  $56,2 \pm 8,59$ ; BN trẻ nhất là 27 tuổi, cao tuổi nhất là 76 tuổi.

- Phần lớn là BN ở nhóm tuổi trên 50T, từ 51 - 70 tuổi chiếm 75,9% trong đó nhóm tuổi trung niên 51 - 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 48,6%.



**Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo giới**

Nhận xét: Bệnh gặp chủ yếu ở nam giới, nữ giới ít gặp, tỷ lệ nam/nữ = 4/1.



**Biểu đồ 3.2. Liên quan nghiện thuốc lá theo giới**

Nhận xét:

- Trong nhóm NC chủ yếu là BN nghiện thuốc lá: 199 BN chiếm 70,6%.
- Tỷ lệ nam giới nghiện thuốc lá cao hơn chiếm 87,9%; nữ giới nghiện thuốc lá chỉ chiếm 3,4%.



**Bảng 3.2. Các triệu chứng lâm sàng**

<b>Triệu chứng lâm sàng</b>	<b>Số BN</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
Không có triệu chứng lâm sàng	43	15,2
Đau tức ngực	159	56,4
Ho khan, ho khạc đờm	149	52,8
Ho khạc ra máu	55	19,5
Mệt mỏi	21	7,4
Khó thở	27	9,6
Sút cân	37	13,1
Sốt	34	12,1
Các triệu chứng khác	46	16,3

Nhận xét: Đau tức ngực và ho khan kéo dài là triệu chứng hay gặp nhất chiếm 56,4% và 52,8%. Các BN không có triệu chứng lâm sàng, đi khám sức khỏe định kỳ phát hiện u chiếm tỷ lệ thấp 15,2%.

**Bảng 3.3. Phân bố bệnh nhân theo giai đoạn bệnh**

<b>Giai đoạn bệnh</b>	<b>Số BN (n)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
IA	20	7,1
IB	53	18,8
IIA	64	22,7
IIB	63	22,3
IIIA	82	29,1
<b>Tổng</b>	<b>282</b>	<b>100,0</b>

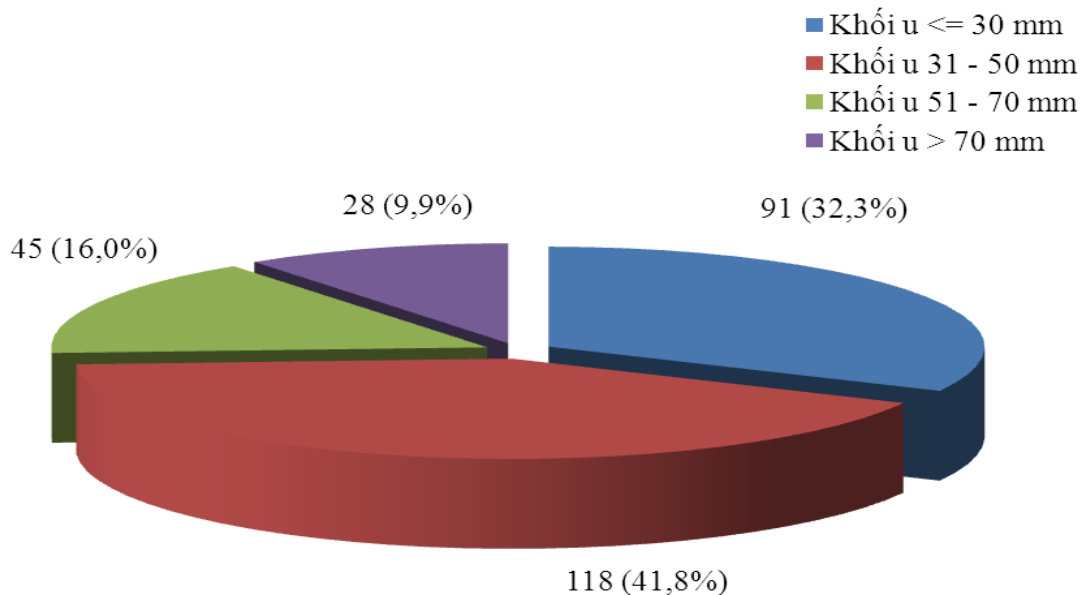
Nhận xét: Ở giai đoạn sớm khối u còn nhỏ IA chiếm tỷ lệ thấp 7,1%; sang giai đoạn muộn IIIA chiếm tỷ lệ cao nhất 29,1%.

### 3.2. ĐẶC ĐIỂM TỔN THƯƠNG

**Bảng 3.4. Phân bố bệnh nhân theo vị trí tổn thương**

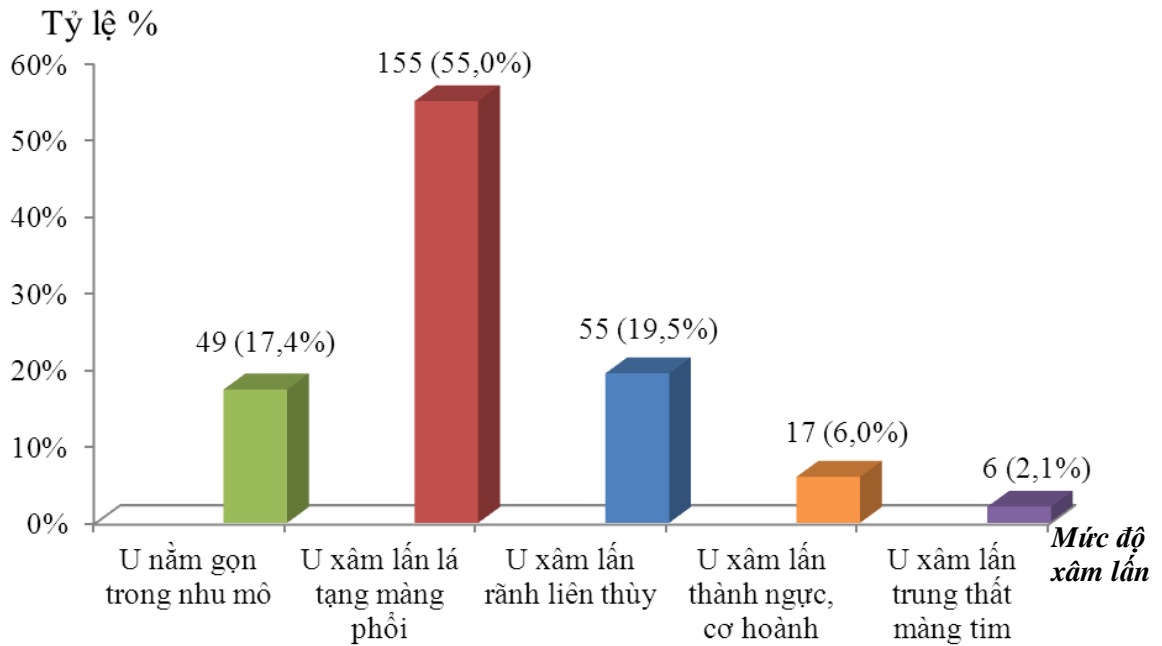
Vị trí tổn thương	Số BN	Tỷ lệ (%)
U thùy trên phổi phải	72	25,5
U thùy giữa phổi phải	20	7,1
U thùy dưới phổi phải	76	27,0
U thùy trên phổi trái	59	20,9
U thùy dưới phổi trái	55	19,5
<b>Tổng</b>	<b>282</b>	<b>100,0</b>

Nhận xét: Trong nhóm NC thì tỷ lệ u phổi phải cao 168 BN chiếm 59,6%, trong đó u thùy dưới phổi phải cao nhất chiếm 27,0%. Các khối u phổi trái tỷ lệ thấp hơn với 114 BN chiếm 40,4%, trong đó thùy trên và thùy dưới xấp xỉ nhau.



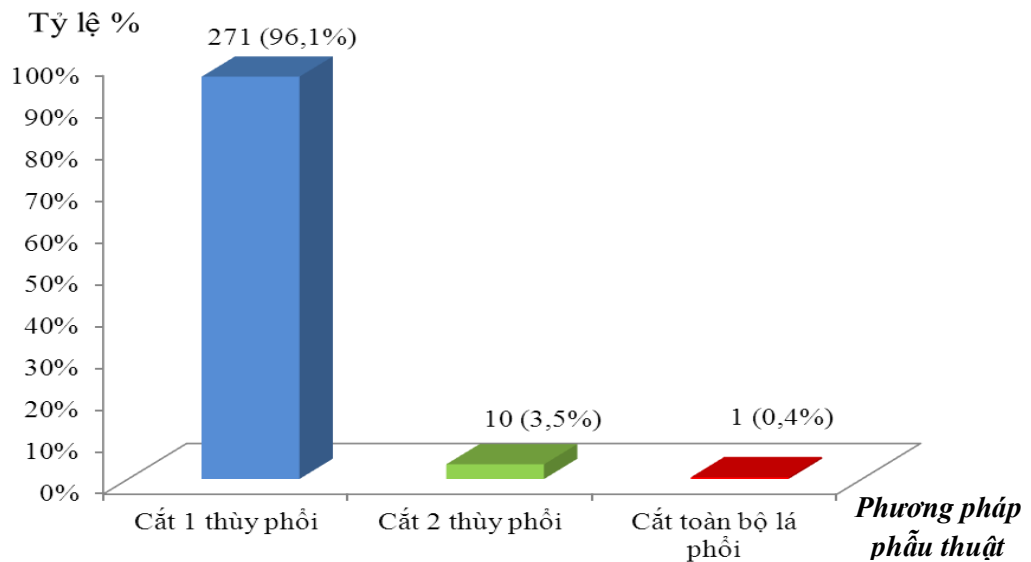
**Biểu đồ 3.3. Phân bố bệnh nhân theo kích thước khối u**

Nhận xét: Kích thước trung bình của khối u là  $46,5 \pm 19,9$  mm. Khối u có đường kính nhỏ nhất là 15 mm, lớn nhất là 110 mm.



**Biểu đồ 3.4. Mức độ xâm lấn của khối u đánh giá trong phẫu thuật**

Nhận xét: Trong tổng số 282 BN thì chủ yếu là nhóm u xâm lấn lá tạng màng phổi 155 BN chiếm 55%. Nhóm u xâm lấn trung thất, màng tim ít gặp chỉ có 6 BN chiếm 2,1%.



**Biểu đồ 3.5. Các phương pháp phẫu thuật**

Nhận xét: Trong nhóm NC các BN được cắt 1 thùy phổi là chủ yếu với 271 BN chiếm 96,1%, cắt 2 thùy phổi có 10 BN chiếm 3,5%, cắt toàn bộ phổi trái 1 BN chiếm 0,4%, không có BN nào cắt toàn bộ phổi phải.

### 3.3. XÁC ĐỊNH DI CĂN HẠCH VÙNG

*Bảng 3.5. Số lượng hạch vùng được nạo vét*

Kích thước hạch	Hạch N <sub>1</sub> n (%)	Hạch N <sub>2</sub> n (%)	Chung n (%)	p
≤ 10 mm	915 (41,3)	533 (41,7)	1448 (41,5)	0,0001
Từ >10 - 15 mm	1057 (47,7)	565 (44,3)	1622 (46,5)	
Từ >15 - 20 mm	225 (10,2)	148 (11,6)	373 (10,7)	
> 20 mm	18 (0,8)	31 (2,4)	49 (1,4)	
<b>Tổng</b>	<b>2215</b> (63,4)	<b>1277</b> (36,6)	<b>3492</b> (100)	

Nhận xét: Trong số 282 BN tổng số nạo vét được 3492 hạch; số lượng hạch trung bình là  $12,38 \pm 5,36$  trên 1 BN. Bệnh nhân ít hạch nhất là 3 và nhiều nhất là 29 hạch, hạch nhỏ nhất đk là 3 mm, hạch lớn nhất là 35 mm.

*Bảng 3.6. Tỷ lệ di căn vào các nhóm hạch vùng*

Nhóm hạch Di căn	Hạch N <sub>1</sub> n (%)	Hạch N <sub>2</sub> n (%)	Chung n (%)	p
Hạch dương tính	988 (44,6)	346 (27,1)	1334 (38,2)	0,0001
Hạch âm tính	1227 (55,4)	931 (72,9)	2158 (61,8)	
<b>Tổng</b>	2215 (100)	1277 (100)	<b>3492</b> (100)	

Nhận xét: Tỷ lệ hạch di căn chủ yếu ở chặng N<sub>1</sub> với 44,6%, N<sub>2</sub> 27,1%, tỷ lệ di căn chung cả N<sub>1</sub> và N<sub>2</sub> là 38,2%.

**Bảng 3.7. Liên quan kích thước hạch với khả năng di căn**

Nhóm hạch  Kích thước (mm)	Hạch N <sub>1</sub>		Hạch N <sub>2</sub>		Chung N <sub>1</sub> N <sub>2</sub>		P
	Dương tính	Âm tính	Dương tính	Âm Tính	Dương tính	Âm Tính	
≤ 10	267 (29,2)	648 (70,8)	76 (14,3)	457 (85,7)	343 (23,7)	1105 (76,3)	0,0001
>10 -15	517 (48,9)	540 (51,1)	155 (27,4)	410 (72,6)	672 (41,4)	950 (58,6)	
>15 - 20	186 (82,7)	39 (17,3)	84 (56,8)	64 (43,2)	270 (72,4)	103 (27,6)	
>20	18 (100)	0 (0,00)	31 (100)	0 (0,00)	49 (100)	0 (0,00)	
<b>Tổng</b>	988 (44,6)	1227 (55,4)	346 (27,1)	931 (72,9)	1334 (38,2)	2158 (61,8)	

Nhận xét: Hạch có kích thước càng lớn thì khả năng di căn càng cao, với những hạch nhỏ ≤ 10 mm thì chỉ 23,7% (+); tỷ lệ di căn tăng dần đến nhóm hạch > 20 mm thì 100% (+).

**Bảng 3.8. Liên quan kích thước khối u với di căn hạch**

Hạch di căn  Kích thước u	Dương tính n (%)	Âm tính n (%)	Tổng n (%)	P
≤ 30 mm	322 (31,5)	690 (68,5)	1022	0,0018
Từ >30 - 50 mm	648 (43,2)	852 (56,8)	1500	
Từ >50 - 70 mm	223 (35,1)	412 (64,9)	635	
> 70 mm	141 (40,9)	204 (59,1)	345	
<b>Tổng</b>	1334 (38,2)	2158 (61,8)	<b>3492</b> (100)	

Nhận xét: Tỷ lệ di căn hạch cao ở nhóm u có đường kính 31- 50 mm là 43,2%, tỷ lệ thấp ở nhóm u có đường kính nhỏ ≤ 30 mm là 31,5%.

**Bảng 3.9. Sự xuất hiện các nhóm hạch vùng của phổi phải (n=168BN)**

Số nhóm Sự xuất hiện	Số nhóm									
	1	2	3	4	7	8-9	10	11	12 13 14	
Có xuất hiện	8 (4,8)	40 (23,8)	28 (16,7)	57 (33,9)	123 (73,2)	72 (42,9)	120 (71,4)	136 (81,0)	167 (99,4)	
Không xuất hiện	160 (95,2)	128 (76,2)	140 (83,3)	111 (66,1)	45 (26,8)	96 (57,1)	48 (28,6)	32 (19,0)	1 (0,6)	

Nhận xét:

- Ở phổi phải các nhóm hạch của thùy phổi 12, 13, 14 thường xuyên hiện diện trong ung thư phổi với 167/168 BN chiếm 99,4%.

- Nhóm hạch số 1 chiếm tỉ lệ thấp 4,8 %, nhóm hạch dưới Carina chiếm tỉ lệ cao 73,2%.

**Bảng 3.10. Sự xuất hiện các nhóm hạch vùng của phổi trái (114BN)**

Số nhóm Sự xuất hiện	Số nhóm									
	1	2	3	4	5-6	7	8-9	10	11	12 13 14
Có xuất hiện	0 (0,0)	6 (5,3)	3 (2,6)	4 (3,5)	64 (56,1)	23 (20,2)	61 (53,5)	91 (79,8)	94 (82,6)	112 (98,3)
Không xuất hiện	114 (100)	108 (94,7)	111 (97,4)	110 (96,5)	50 (43,9)	91 (79,8)	53 (46,5)	23 (20,2)	20 (17,5)	2 (1,7)

Nhận xét:

- Ở phổi trái các nhóm hạch thùy phổi 12, 13, 14 cũng thường xuyên hiện diện với 112/114 BN chiếm 98,3%.

- Các nhóm hạch trung thất thì nhóm 5 - 6 có tỉ lệ xuất hiện cao 56,1%.

**Bảng 3.11. Tỷ lệ di căn từng nhóm hạch theo bản đồ của phổi phải**  
(n=2156 hạch)

<b>Hạch di căn</b> <b>Số nhóm</b>	<b>Dương tính</b> <b>n (%)</b>	<b>Âm tính</b> <b>n (%)</b>	<b>Chung</b> <b>n (%)</b>	<b>p</b>
1	4 (23,5)	13 (76,5)	17	0,0001
2	24 (31,6)	52 (68,4)	76	
3	20 (47,6)	22 (52,4)	42	
4	49 (35,0)	91 (65,0)	140	
7	127 (26,3)	356 (73,7)	483	
8-9	14 (12,5)	98 (87,5)	112	
10	117 (41,2)	167 (58,8)	284	
11	127 (38,0)	207 (62,0)	334	
12-13-14	285 (42,7)	383 (57,3)	668	
<b>Tổng</b>	<b>767</b> <b>(35,6)</b>	<b>1389</b> <b>(64,4)</b>	<b>2156</b> <b>(100)</b>	

Nhận xét:

- Với 168 BN UTP phải nạo vét được 2156 hạch, tỷ lệ hạch (+) là 35,6%.
- Nhóm hạch chằng N<sub>1</sub> có tỷ lệ (+) cao từ 38% đến 42,7%.
- Nhóm hạch chằng N<sub>2</sub> thấy nhóm 3 - 4 có tỷ lệ (+) cao từ 35 đến 47,6%.

**Bảng 3.12. Tỷ lệ di căn từng nhóm hạch theo bản đồ của phổi trái**  
(n=1336 hạch)

<b>Hạch di căn</b> <b>Số nhóm</b>	<b>Dương tính</b> <b>n (%)</b>	<b>Âm tính</b> <b>n (%)</b>	<b>Chung</b> <b>n (%)</b>	<b>p</b>
1	0 (0,0)	0 (0,0)	0	0,0001
2	6 (66,7)	3 (33,3)	9	
3	6 (100)	0 (0,0)	6	
4	4 (57,1)	3 (42,9)	7	
5 - 6	69 (32,9)	141 (67,1)	210	
7	20 (35,1)	37 (64,9)	57	
8-9	3 (2,5)	115 (97,5)	118	
10	133 (54,3)	112 (45,7)	245	
11	88 (40,4)	130 (59,6)	218	
12-13-14	238 (51,1)	228 (48,9)	466	
<b>Tổng</b>	<b>567</b> <b>(42,4)</b>	<b>769</b> <b>(57,6)</b>	<b>1336</b> <b>(100)</b>	

Nhận xét:

- Với 114 BN UTP trái nạo vét được 1336 hạch, tỷ lệ hạch (+) là 42,4%.
- Các nhóm hạch chặng N1 thấy nhóm 10 có tỷ lệ (+) cao 54,3%.
- Các nhóm hạch N<sub>2</sub> thấy nhóm 3 - 4 có tỷ lệ (+) cao từ 57 - 100%, tỷ lệ di căn vào nhóm 8 - 9 thấp 2,5%.



**Bảng 3.13. Tỷ lệ di căn hạch theo bản đồ của khối u thùy trên phổi phải  
(n=935 hạch)**

<b>Số nhóm</b> \ <b>Hạch di căn</b>	<b>Hạch dương tính n (%)</b>	<b>Hạch âm tính n (%)</b>	<b>Chung n (%)</b>	<b>p</b>
1	2 (25,0)	6 (75,0)	8	0,0001
2	10 (23,3)	33 (76,7)	43	
3	11 (42,3)	15 (57,7)	26	
4	22 (27,2)	59 (72,8)	81	
7	30 (15,9)	159 (84,1)	189	
8 - 9	0 (0,0)	44 (100)	44	
10	61 (35,9)	109 (64,1)	170	
11	34 (34,7)	64 (65,3)	98	
12 - 13 - 14	110 (39,9)	166 (60,1)	276	
<b>Tổng</b>	280 (29,9)	655 (70,1)	<b>935</b> (100%)	

Nhận xét: Tỷ lệ hạch (+) là 29,9%, các nhóm hạch trung thất dưới như nhóm 7 và nhóm 8-9 tỷ lệ di căn là rất thấp từ 0 - 15,9%.

**Bảng 3.14. Tỷ lệ di căn hạch theo bản đồ của khối u thùy giữa phổi phải  
(n=218 hạch)**

<b>Hạch di căn</b> <b>Số nhóm</b>	<b>Hạch dương tính</b> <b>n (%)</b>	<b>Hạch âm tính</b> <b>n (%)</b>	<b>Chung</b> <b>n (%)</b>	<b>P</b>
1	0 (0,0)	3 (100)	3	0,025
2	4 (36,4)	7 (63,6)	11	
3	4 (57,1)	3 (42,9)	7	
4	8 (61,5)	5 (38,5)	13	
7	19 (40,4)	28 (59,6)	47	
8 - 9	0 (0,0)	12 (100)	12	
10	1 (11,1)	8 (88,9)	9	
11	15 (35,7)	27 (64,3)	42	
12 - 13 - 14	33 (44,6)	41 (55,4)	74	
<b>Tổng</b>	84 (38,5)	134 (61,5)	<b>218</b> (100)	

Nhận xét: Tỷ lệ hạch (+) là 38,5%, tỷ lệ di căn cao ở nhóm 3 - 4R là 57,1% và 61,6%. Không thấy di căn ở nhóm 1 và nhóm 8 - 9 (0%).

**Bảng 3.15. Tỷ lệ di căn hạch theo bản đồ của khối u thùy dưới phổi phải  
(n=1003 hạch)**

<b>Hạch di căn</b> <b>Số nhóm</b>	<b>Hạch dương tính</b> <b>n (%)</b>	<b>Hạch âm tính</b> <b>n (%)</b>	<b>Chung</b> <b>n (%)</b>	<b>p</b>
1	2 (33,3)	4 (66,7)	6	0,0001
2	10 (45,5)	12 (54,5)	22	
3	5 (55,6)	4 (44,4)	9	
4	19 (41,3)	27 (58,7)	46	
7	78 (31,6)	169 (68,4)	247	
8 - 9	14 (25,0)	42 (75,0)	56	
10	55 (52,4)	50 (47,6)	105	
11	78 (40,2)	116 (59,8)	194	
12 - 13 - 14	142 (44,7)	176 (55,3)	318	
<b>Tổng</b>	<b>403</b> <b>(40,2)</b>	<b>600</b> <b>(59,8)</b>	<b>1003</b> <b>(100)</b>	

Nhận xét: Khối u thùy dưới phổi phải tỷ lệ hạch (+) là 40,2%, tỷ lệ di căn cao ở hạch nhóm 10 với 52,4%.

**Bảng 3.16. Tỷ lệ di căn hạch theo bản đồ của khối u thùy trên phổi trái  
(n=721 hạch)**

Hạch di căn Số nhóm	Hạch dương tính n (%)	Hạch âm tính n (%)	Chung n (%)	p
1	0	0	0	0,01
2	5 (71,4)	2 (28,6)	7	
3	6 (100)	0 (0,0)	6	
4	3 (100)	0 (0,0)	3	
5 - 6	60 (41,7)	84 (58,3)	144	
7	13 (44,8)	16 (55,2)	29	
8 - 9	0 (0,0)	57 (100)	57	
10	73 (48,3)	78 (51,7)	151	
11	30 (35,7)	54 (64,3)	84	
12 - 13 - 14	118 (49,2)	122 (50,8)	240	
<b>Tổng</b>	308 (42,7)	413 (57,3)	<b>721</b> (100)	

Nhận xét: Tỷ lệ hạch (+) là 42,7%, di căn nhóm 2, 3, 4 rất cao từ 71,4 - 100%, nhóm 5 - 6 là 41,7%. Không thấy di căn nhóm trung thất dưới 8 - 9.

**Bảng 3.17. Tỷ lệ di căn hạch theo bản đồ của khối u thùy dưới phổi trái  
(n=615 hạch)**

<b>Số nhóm</b> \ <b>Hạch di căn</b>	<b>Hạch dương tính</b> n (%)	<b>Hạch âm tính</b> n (%)	<b>Chung</b> n (%)	<b>p</b>
1	0	0	0	0,001
2	1 (50,0)	1 (50,0)	2	
3	0	0	0	
4	1 (25,0)	3 (75,0)	4	
5 - 6	9 (13,6)	57 (86,4)	66	
7	7 (25,0)	21 (75,0)	28	
8 - 9	3 (4,9)	58 (95,1)	61	
10	60 (63,8)	34 (36,2)	94	
11	58 (43,3)	76 (56,7)	134	
12 - 13 - 14	120 (53,1)	106 (46,9)	226	
<b>Tổng</b>	259 (42,1)	356 (57,9)	<b>615</b> (100)	

Nhận xét: Khối u thùy dưới phổi trái tỷ lệ hạch (+) là 42,1%, di căn nhóm 10 cao 63,8%, không thấy di căn nhóm 1 và 3, di căn nhóm 7 là 25%.

### 3.4. PHƯƠNG PHÁP NẠO VẾT HẠCH THEO BẢN ĐỒ

**Bảng 3.18. Phương pháp nạo vết hạch theo bản đồ của phổi phải  
(n=168BN)**

<b>PP nạo vết</b> <b>Số nhóm</b>	<b>Nạo vết</b> <b>triệt để</b> <b>n (%)</b>	<b>Nạo vết không</b> <b>triệt để</b> <b>n (%)</b>	<b>Không nạo</b> <b>vết được</b> <b>n (%)</b>	<b>Số BN</b> <b>có hạch</b> <b>n (%)</b>	<b>p</b>
1	8 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	8	0,088
2	38 (95,0)	2 (5,0)	0 (0,0)	40	
3	27 (96,4)	1 (3,6)	0 (0,0)	28	
4	55 (96,6)	1 (1,7)	1 (1,7)	57	
7	114 (92,7)	6 (4,9)	3 (2,4)	123	
8 - 9	72 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	72	
10	109 (90,8)	8 (6,7)	3 (2,5)	120	
11	132 (97,0)	2 (1,5)	2 (1,5)	136	
12 - 13 - 14	155 (92,8)	9 (5,4)	3 (1,8)	167	

Nhận xét: Nạo vết triệt để cao 100% ở nhóm 8 - 9; nhóm 7 và 10 là 92,7% - 90,8%. Vết không triệt để có 11 BN và 3 BN không nạo vết được.

**Bảng 3.19. Phương pháp nạo vét hạch theo bản đồ của phổi trái  
(n=114BN)**

<b>PP nạo vét</b> <b>Số nhóm</b>	<b>Nạo vét</b> <b>triệt để</b> <b>n (%)</b>	<b>Nạo vét</b> <b>không triệt để</b> <b>n (%)</b>	<b>Không nạo</b> <b>vét được</b> <b>n (%)</b>	<b>Số BN</b> <b>có hạch</b> <b>n (%)</b>	<b>p</b>
1	0	0	0	0	0,162
2	5 (83,3)	1 (16,7)	0 (0,0)	6	
3	2 (66,7)	1 (32,3)	0 (0,0)	3	
4	3 (75)	1 (25)	0 (0,0)	4	
5 - 6	61 (95,3)	2 (3,1)	1 (1,6)	64	
7	21 (91,4)	1 (4,3)	1 (4,3)	23	
8 - 9	61 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	61	
10	84 (92,3)	6 (6,6)	1 (1,1)	91	
11	93 (98,4)	1 (1,1)	0 (0,0)	94	
12 - 13 - 14	105 (93,7)	5 (4,5)	2 (1,8)	112	

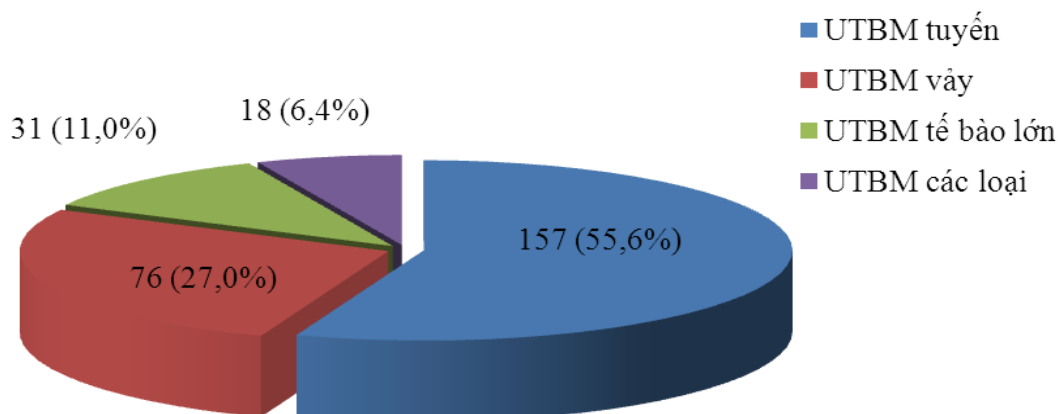
Nhận xét: Nạo vét triệt để cao 100% ở nhóm 8 - 9; nhóm 7 và 10 là 91,4% - 92,3%. Vét không triệt để có 8 BN và 2 BN không nạo vét được.

**Bảng 3.20. Liên quan kích thước hạch với khả năng nạo vét**

Khả năng nạo vét \ Kích thước hạch	Kích thước hạch				Tổng	p
	≤ 10	>10-15	>15-20	> 20		
Nạo vét triệt để	1426 (97,9)	1551 (94,5)	353 (91,4)	44 (80,0)	3374 (95,4)	0,0001
Nạo vét không triệt để	22 (1,5)	71 (4,3)	20 (5,2)	5 (9,1)	118 (3,3)	
Không nạo vét được	8 (0,6)	19 (1,2)	13 (3,4)	6 (10,9)	46 (1,3)	
Tổng	1456 (41,1)	1641 (46,4)	386 (10,9)	55 (1,6)	3538 (100)	

Nhận xét: Tỷ lệ nạo vét triệt để cao đạt 97,9% ở nhóm hạch đk ≤ 10 mm, với những hạch có đk lớn > 20 mm nạo vét triệt để giảm xuống chỉ còn 80,0%. Nạo vét triệt để chung đạt 95,4%.

### 3.5. ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC

**Biểu đồ 3.6. Đặc điểm phân bố các type mô bệnh học**

Nhận xét: Trong nhóm NC 282 BN thì chủ yếu là UTBM tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất với 55,6%; UTBM vảy chiếm 27%, UTBM tế bào lớn chiếm tỷ lệ thấp 11,0%.



**Bảng 3.21. Liên quan mô bệnh học với di căn hạch**

<b>Hạch di căn</b> <b>Mô bệnh học</b>	<b>Dương tính</b>	<b>Âm tính</b>	<b>Chung</b>	<b>p</b>
UTBM tuyến	790 <b>(42,0)</b>	1093 <b>(58,0)</b>	1883 <b>(53,9)</b>	0,001
UTBM vảy	332 <b>(32,9)</b>	677 <b>(67,1)</b>	1009 <b>(28,9)</b>	
UTBM tế bào lớn	125 <b>(34,5)</b>	237 <b>(65,5)</b>	362 <b>(10,4)</b>	
UTBM loại khác	87 <b>(36,6)</b>	151 <b>(63,5)</b>	238 <b>(6,8)</b>	
<b>Tổng</b>	1334 <b>(38,2)</b>	2158 <b>(61,8)</b>	<b>3492</b> <b>(100)</b>	

Nhận xét: Trong nhóm nghiên cứu thì UTBM tuyến cho tỷ lệ di căn hạch cao nhất 42%. UTBM vảy ít di căn hạch chiếm tỷ lệ thấp 32,9%.

**Bảng 3.22. Liên quan mô bệnh học với tái phát**

<b>Type MBH</b> <b>Kết quả</b>	<b>UTBM tuyến</b>	<b>UTBM vảy</b>	<b>UTBM TB lớn</b>	<b>UTBM các loại</b>	<b>Tổng</b>	<b>p</b>
Sống không bệnh	85 <b>(54,1)</b>	44 <b>(57,9)</b>	16 <b>(51,6)</b>	10 <b>(55,6)</b>	155 <b>(55,0)</b>	0,026
Sống tái phát	30 <b>(19,1)</b>	2 <b>(2,6)</b>	5 <b>(16,1)</b>	2 <b>(11,1)</b>	39 <b>(13,8)</b>	
Tử vong	42 <b>(26,8)</b>	30 <b>(39,5)</b>	10 <b>(32,3)</b>	6 <b>(33,3)</b>	88 <b>(31,2)</b>	
<b>Tổng</b>	157 <b>(55,6)</b>	76 <b>(27,0)</b>	31 <b>(11,0)</b>	18 <b>(6,4)</b>	<b>282</b> <b>(100)</b>	

Nhận xét: Nhóm UTBM vảy có kết quả sống không bệnh cao 57,9%; UTBM tuyến 54,1%; tái phát cao 19,1% nhưng tử vong thấp 26,8%.

### 3.6. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

*Bảng 3.23. Các biến chứng phẫu thuật*

Các biến chứng	Số BN (n = 282)	Tỷ lệ (%)
Không có biến chứng	259	<b>91,8</b>
Rách mạch, chảy máu	12	4,3
Rò mủm phế quản và nhu mô	2	0,7
Nhiễm trùng vết mổ và viêm phổi	7	2,5
Suy hô hấp phải thở máy	0	0
Mổ lại	4	1,4
Tử vong 24 giờ đầu hoặc 1 tháng đầu	2	0,7

Nhận xét: Phẫu thuật an toàn đạt 91,8%; nạo vét hạch gây biến chứng rách mạch chảy máu 4,3%; không có BN nào suy hô hấp thở máy kéo dài.

*Bảng 3.24. Liên quan kết quả điều trị với di căn hạch*

Kết quả hiện tại	Hạch di căn				Tổng	p
	Không di căn hạch (N <sub>0</sub> )	Di căn hạch N <sub>1</sub>	Di căn hạch N <sub>2</sub>	Di căn cả N <sub>1</sub> và N <sub>2</sub>		
Sống không bệnh	105 (74,5)	32 (42,1)	6 (60,0)	12 (21,8)	<b>155</b> <b>(55,0)</b>	0,0001
Sống tái phát	11 (7,8)	16 (21,1)	2 (20,0)	10 (18,2)	39 (13,8)	
Tử vong	25 (17,7)	28 (36,8)	2 (20,0)	33 (60,0)	88 (31,2)	
Tổng	141 (50,0)	76 (27,0)	10 (3,5)	55 (19,5)	<b>282</b> <b>(100)</b>	

Nhận xét: Ở nhóm hạch N<sub>0</sub> tỷ lệ sống 3 năm không bệnh 74,5%, nhóm di căn N<sub>1</sub> là 42,1%; di căn cả N<sub>1</sub> và N<sub>2</sub> tỷ lệ này giảm xuống còn 21,8%.

**Bảng 3.25. Liên quan kết quả điều trị với phương pháp nạo vét hạch**

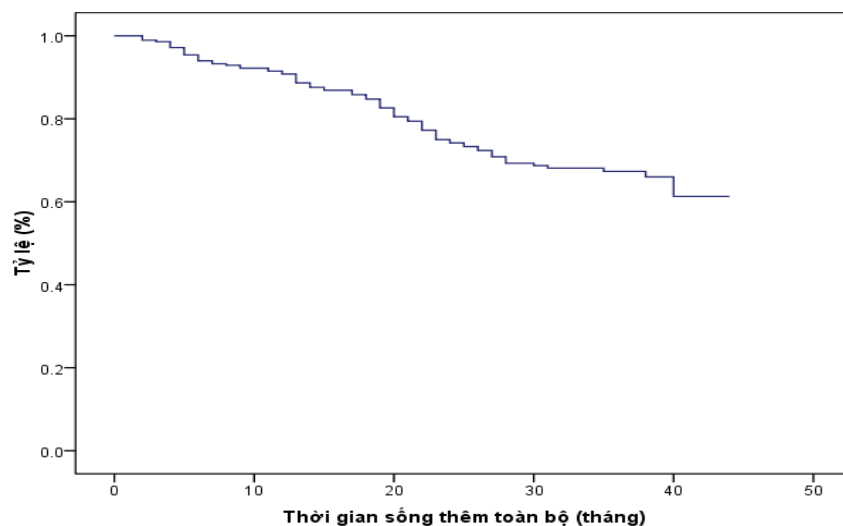
Kết quả điều trị PP nạo vét	Kết quả điều trị				p
	Tốt	Trung bình	Tử vong	Tổng số	
Nạo vét triệt để	146 (56,6)	39 (15,1)	73 (28,3)	<b>258</b> <b>(91,5)</b>	0,001
Nạo vét không triệt để và không nạo vét được	4 (16,7)	5 (20,8)	15 (62,5)	<b>24</b> <b>(8,5)</b>	
Tổng	150 (53,2)	44 (15,6)	88 (31,2)	282 (100)	

Nhận xét: Trong 282 BN, phẫu thuật triệt để cao 258 BN đạt 91,5%; có 24 BN nạo vét hạch không triệt để + không nạo vét được chiếm 8,5%.

### 3.7. KẾT QUẢ SỐNG THÊM

**Bảng 3.26. Thời gian sống thêm toàn bộ**

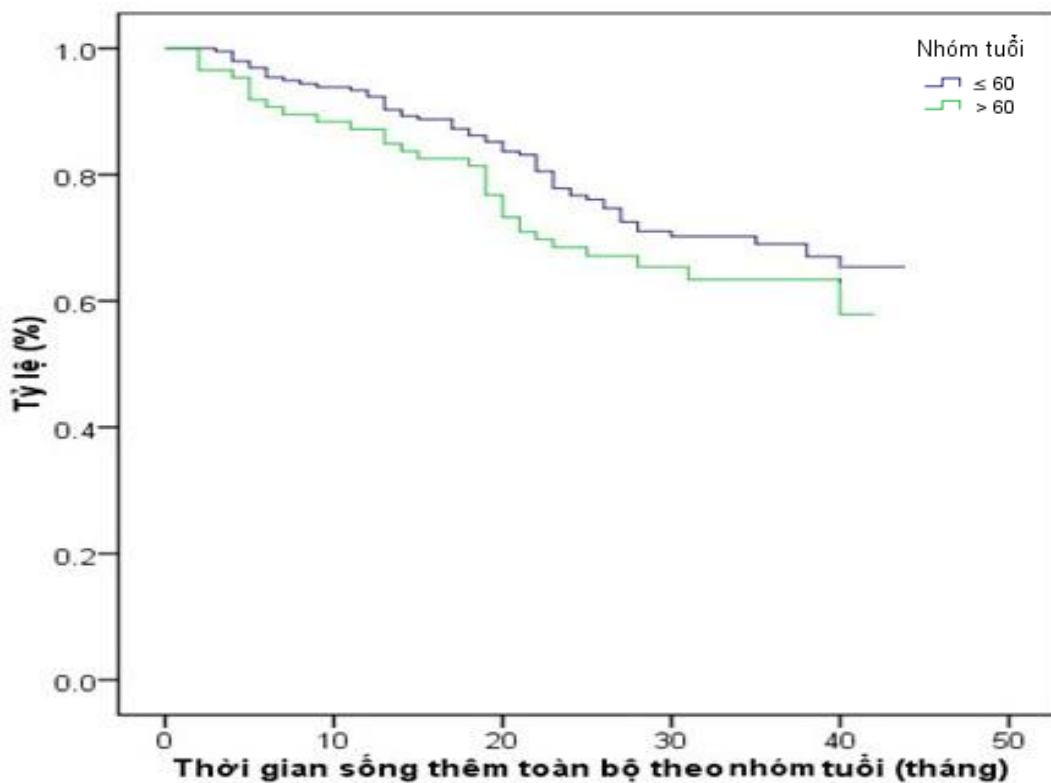
Thời gian theo dõi (tháng)	Số BN tử vong	Tỷ lệ sống thêm (%)	Thời gian sống TB
12	32	89,0	27,19 ± 9,49 95%CI = 25,35 - 27,73 Min = 1,0; Max = 43,0 Trung vị = 27,0
24	74	73,0	
36	85	67,0	
42	88	61,0	

**Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm toàn bộ**

Nhận xét: Sống thêm toàn bộ 3 năm đạt 67%, trung vị 27,0 tháng, BN sống lâu nhất hiện tại được 43 tháng còn khỏe mạnh.

**Bảng 3.27. Thời gian sống thêm toàn bộ theo nhóm tuổi**

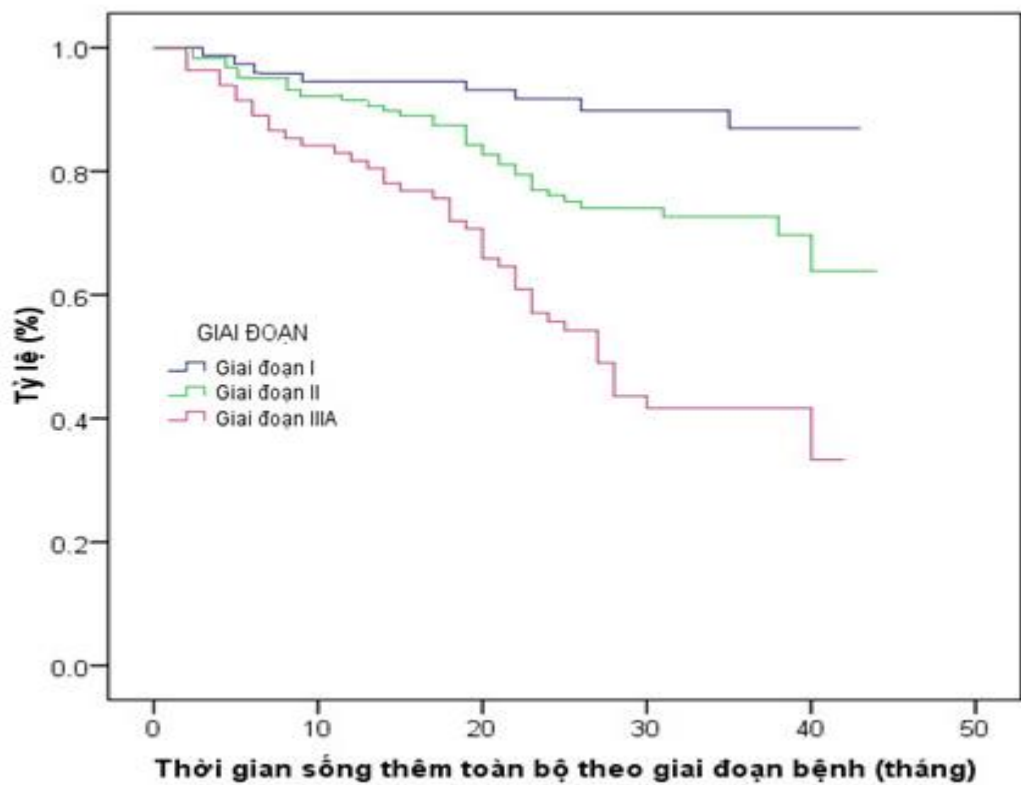
Nhóm tuổi	Số BN (n)	Trung vị (tháng)	95% CI	Thời gian sống thêm			P
				12 tháng	24 tháng	36 tháng	
≤ 60 T	196	34,9	33,07-36,72	90,0	76,0	69,0	0,208
> 60 T	86	31,2	28,22-34,11	85,0	67,0	62,0	

**Biểu đồ 3.8. Thời gian sống thêm toàn bộ theo nhóm tuổi**

Nhận xét: Sống thêm toàn bộ 3 năm của nhóm BN ≤ 60T là 69% cao hơn nhóm > 60T là 62%, tuy nhiên sự khác biệt không có ý thống kê  $p = 0,208$ .

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

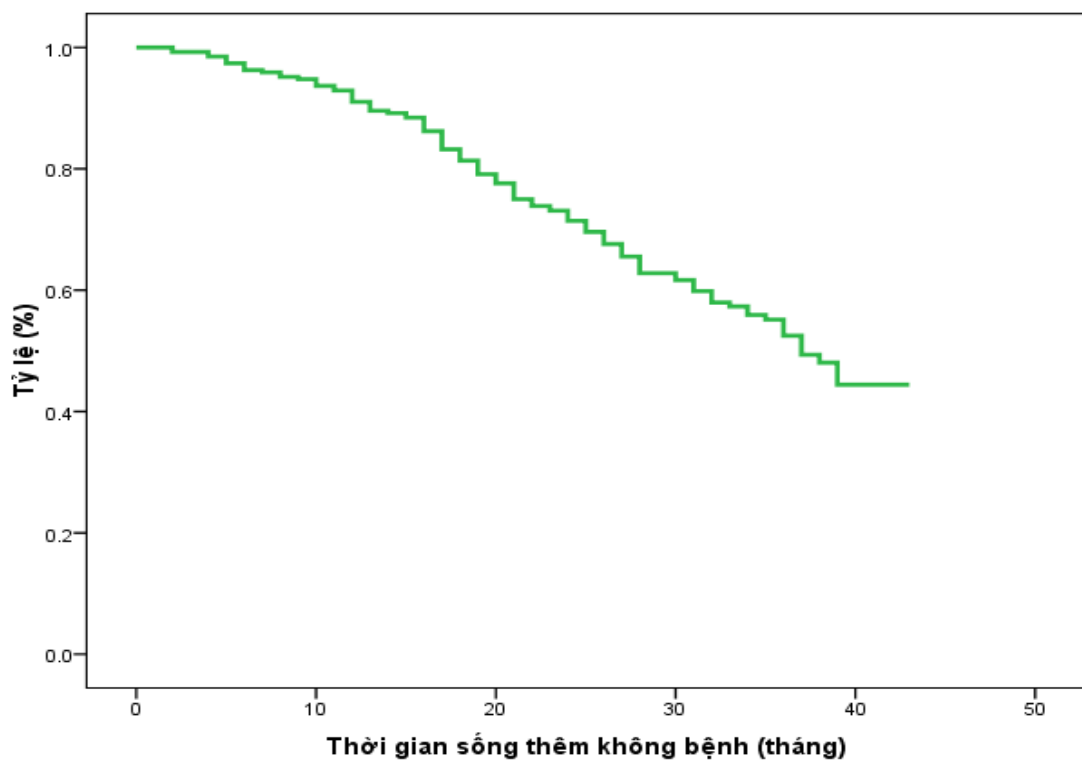
Giai đoạn	Số BN (n)	Trung vị (tháng)	95% CI	Thời gian sống thêm			p
				12 tháng	24 tháng	36 tháng	
GĐ I	73	38,8	36,63-40,99	95,0	92,0	87,0	0,001
GĐ II	127	35,4	33,15-37,57	91,0	75,0	73,0	
GĐIIIA	82	26,4	23,37-29,50	80,0	54,0	42,0	

**Biểu đồ 3.9. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn**

Nhận xét: Sống thêm toàn bộ 3 năm của giai đoạn I là 87%, giảm dần sang giai đoạn II là 73% và giảm rõ rệt ở giai đoạn IIIA còn 42%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p = 0,001$ .

**Bảng 3.29. Thời gian sống thêm không bệnh**

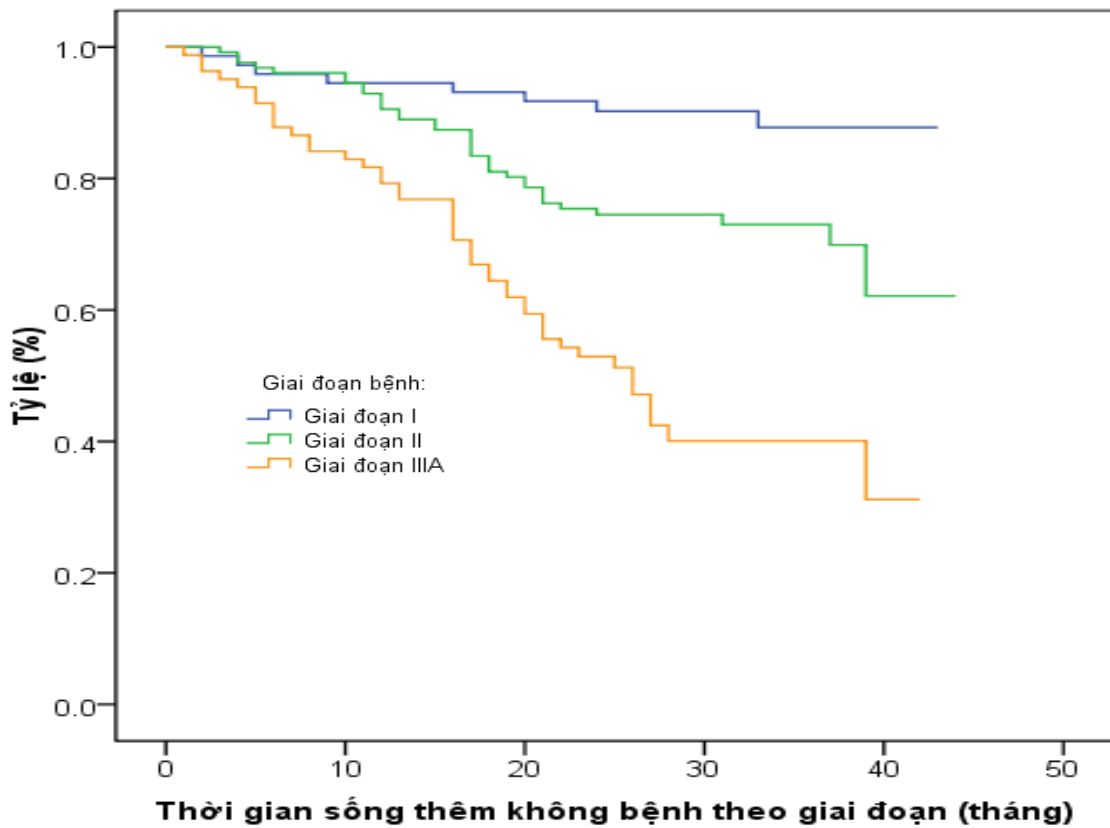
<b>Thời gian theo dõi (tháng)</b>	<b>Tỷ lệ sống thêm (%)</b>	<b>Thời gian sống trung bình</b>
12	87,0	26,06 ± 9,61 95%CI = 24,90 - 27,21 Min = 1,0; Max = 42,0 Trung vị = 26,0
24	70,0	
36	51,0	
42	42,0	

**Biểu đồ 3.10. Thời gian sống thêm không bệnh**

Nhận xét: Sống thêm không bệnh 3 năm (155 BN) đạt 51%, trung vị 26,0 tháng, BN sống lâu nhất không tái phát, hiện tại được 42 tháng.

**Bảng 3.30. Thời gian sống thêm không bệnh theo giai đoạn**

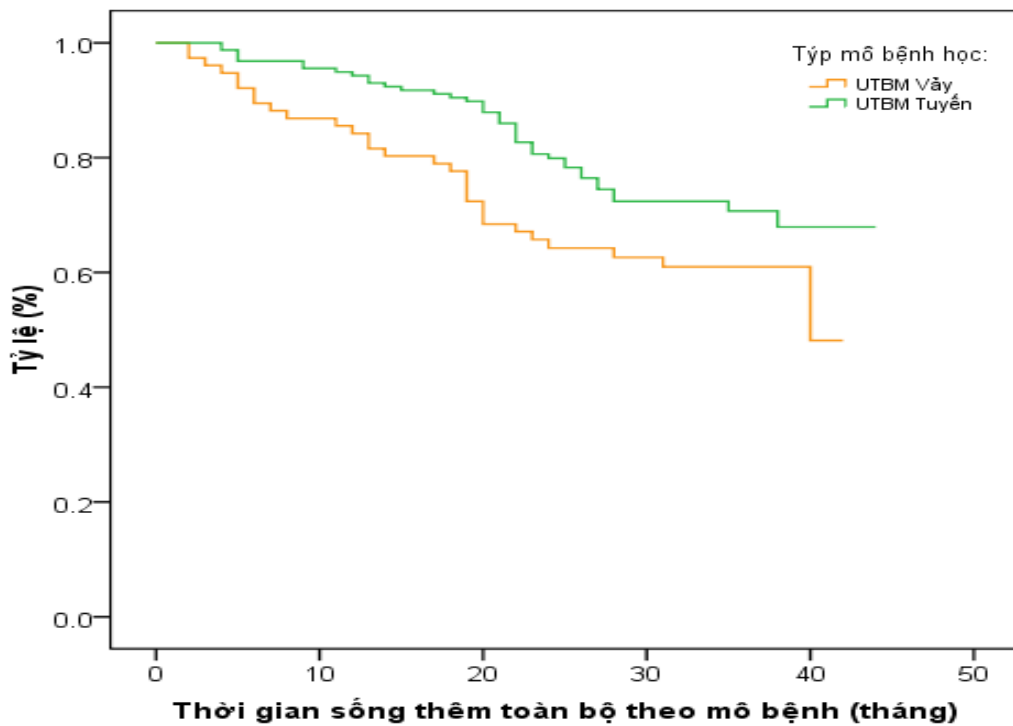
Giai đoạn	Số BN (n)	Trung vị (tháng)	95% CI	Thời gian sống thêm			P
				12 tháng	24 tháng	36 tháng	
GĐ I	73	38,7	36,45-40,95	95,0	90,0	85,0	0,0001
GĐ II	127	34,4	32,49-37,18	89,0	70,0	64,0	
GĐIIIA	82	25,2	22,02-28,40	77,0	50,0	36,0	

**Biểu đồ 3.11. Thời gian sống thêm không bệnh theo giai đoạn**

Nhận xét: Sống thêm không bệnh ở giai đoạn I đạt 85%, giai đoạn II còn 64%, giai đoạn III giảm nhiều còn 36%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p = 0,0001$ .

**Bảng 3.31. Thời gian sống thêm toàn bộ theo mô bệnh học**

Type mô bệnh	Số BN (n)	Trung vị (tháng)	95% CI	Thời gian sống thêm			p
				12 tháng	24 tháng	36 tháng	
UTBM tuyến	157	35,9	33,97-37,81	93,0	78,0	71,0	0,023
UTBM vảy	76	30,0	26,83-33,25	82,0	64,0	61,0	
UTBM TB lớn	31	31,7	26,77-36,66	84,0	71,0	67,0	
UTBM khác	18	32,2	26,26-38,02	89,0	72,0	63,0	

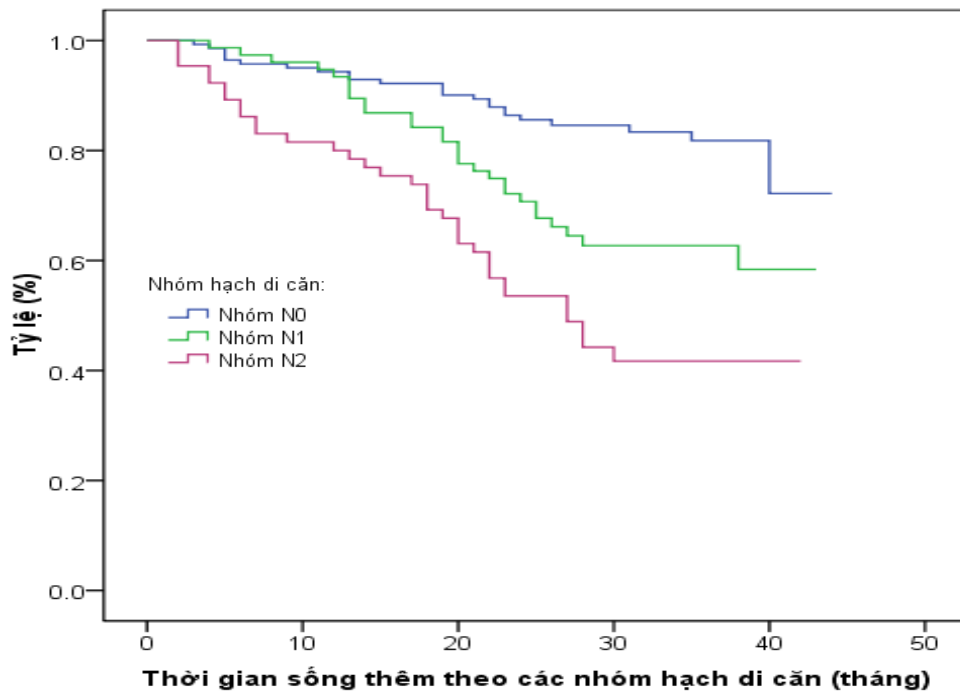
**Biểu đồ 3.12. Thời gian sống thêm theo mô bệnh học (tuyến - vảy)**

Nhận xét: Type UTBM tuyến có tỷ lệ sống 3 năm cao nhất 71%, tiếp theo là UTBM lớn 67%; nhóm UTBM vảy thấp nhất 61%. Sự khác biệt có ý nghĩa  $p = 0,023$ .



**Bảng 3.32. Thời gian sống thêm theo các chặng hạch**

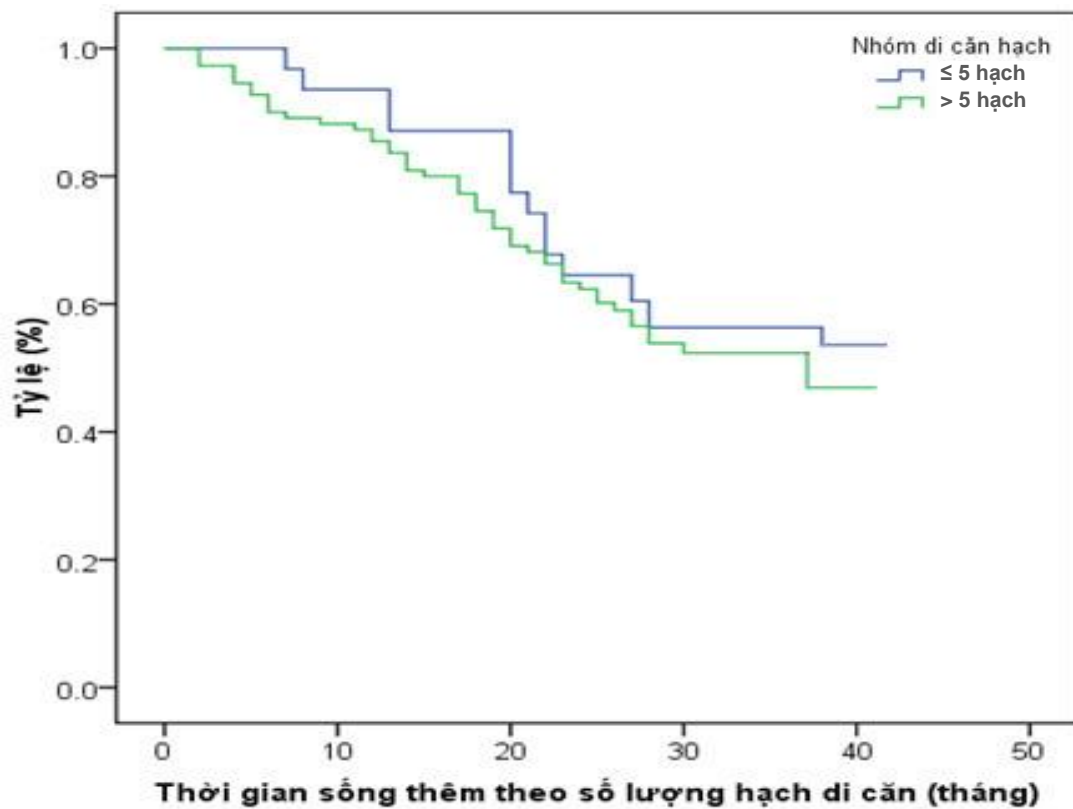
Tình trạng hạch	Số BN (n)	Trung vị (tháng)	95% CI	Thời gian sống thêm			p
				12 tháng	24 tháng	36 tháng	
Hạch N <sub>0</sub>	141	37,9	36,07-39,79	93,0	86,0	82,0	0,0001
Hạch N <sub>1</sub>	76	32,7	29,81-35,52	89,0	68,0	63,0	
Hạch N <sub>2</sub>	65	26,0	22,45-29,11	78,0	54,0	42,0	
Chung N <sub>1+2</sub> [tức N <sub>(+)</sub> ]	141	30,4	27,49-31,90	84,0	61,0	53,0	

**Biểu đồ 3.13. Thời gian sống thêm theo các chặng hạch**

Nhận xét: Giai đoạn chưa di căn hạch (N<sub>0</sub>) có kết quả tốt, sống 3 năm đạt 82%, sang giai đoạn đã di căn hạch tỷ lệ này còn 53%, đặc biệt di căn hạch N<sub>2</sub> có tiên lượng xấu, sống 3 năm còn 42%. Sự khác biệt có ý nghĩa p = 0,0001.

**Bảng 3.33. Thời gian sống thêm theo số lượng hạch di căn**

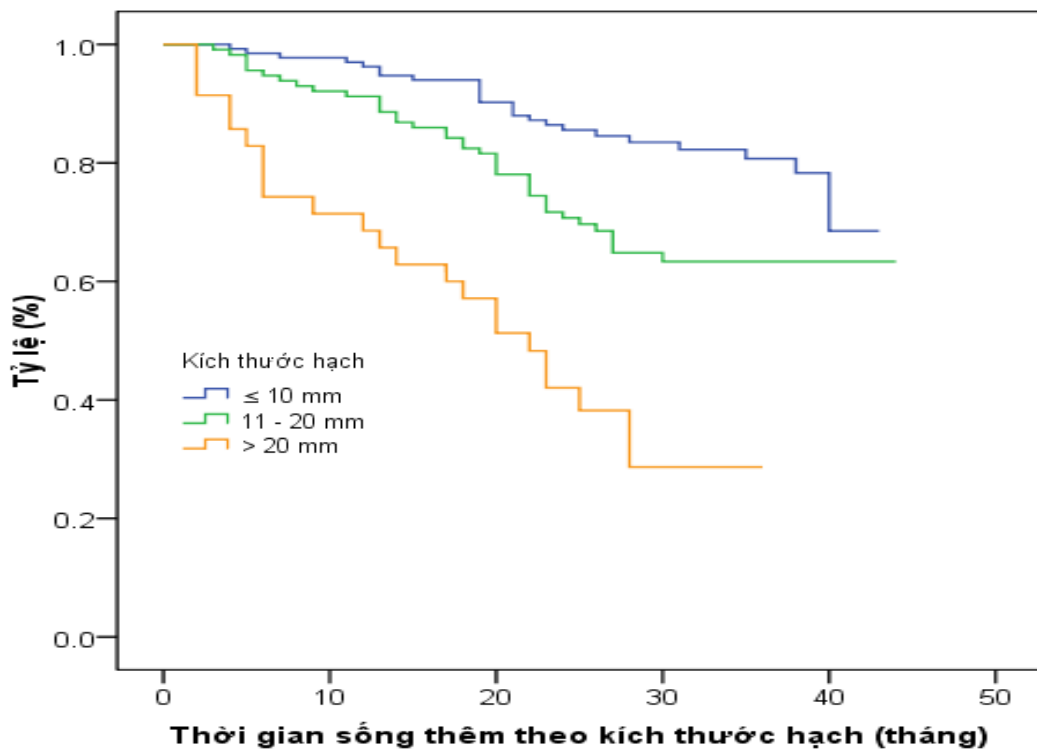
Số lượng hạch di căn	Số BN (n)	Trung vị (tháng)	95% CI	Thời gian sống thêm			P
				12 tháng	24 tháng	36 tháng	
≤ 5 hạch	31	31,2	26,75-35,62	87,0	68,0	57,0	0,0498
> 5 hạch	110	29,0	26,31-31,61	84,0	59,0	50,0	

**Biểu đồ 3.14. Thời gian sống thêm theo số lượng hạch di căn**

Nhận xét: Nhóm ≤ 5 hạch di căn thời gian sống 3 năm 57%, nhóm > 5 hạch di căn tỷ lệ này giảm còn 50%. Sự khác biệt có ý nghĩa  $p = 0,0498$ .

**Bảng 3.34. Thời gian sống thêm theo kích thước hạch**

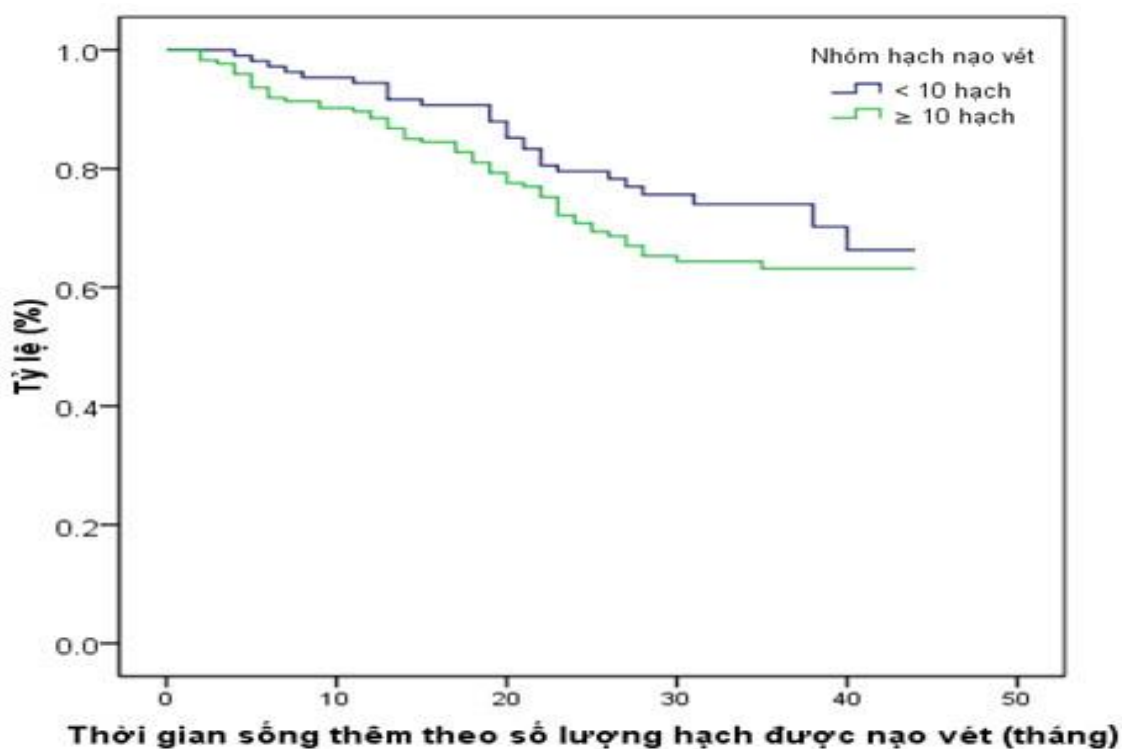
Kích thước hạch	Số BN (n)	Trung vị (tháng)	95% CI	Thời gian sống thêm			P
				12 tháng	24 tháng	36 tháng	
≤ 10 mm	133	37,2	35,50-38,93	95,0	89,0	81,0	0,0001
>10-20 mm	114	33,4	30,82-35,90	89,0	70,0	63,0	
> 20 mm	35	19,7	15,54-23,91	66,0	38,0	29,0	

**Biểu đồ 3.15. Thời gian sống thêm theo kích thước hạch**

Nhận xét: Nhóm BN có kích thước hạch ≤ 10mm có tiên lượng tốt nhất, sống 3 năm đạt 81%, nhóm >10 - 20mm giảm còn 63%, giảm rất thấp ở nhóm có kích thước hạch lớn > 20mm còn 29%. Sự khác biệt có ý nghĩa p = 0,0001.

**Bảng 3.35. Thời gian sống thêm theo số lượng hạch được nạo vét (n=258BN)**

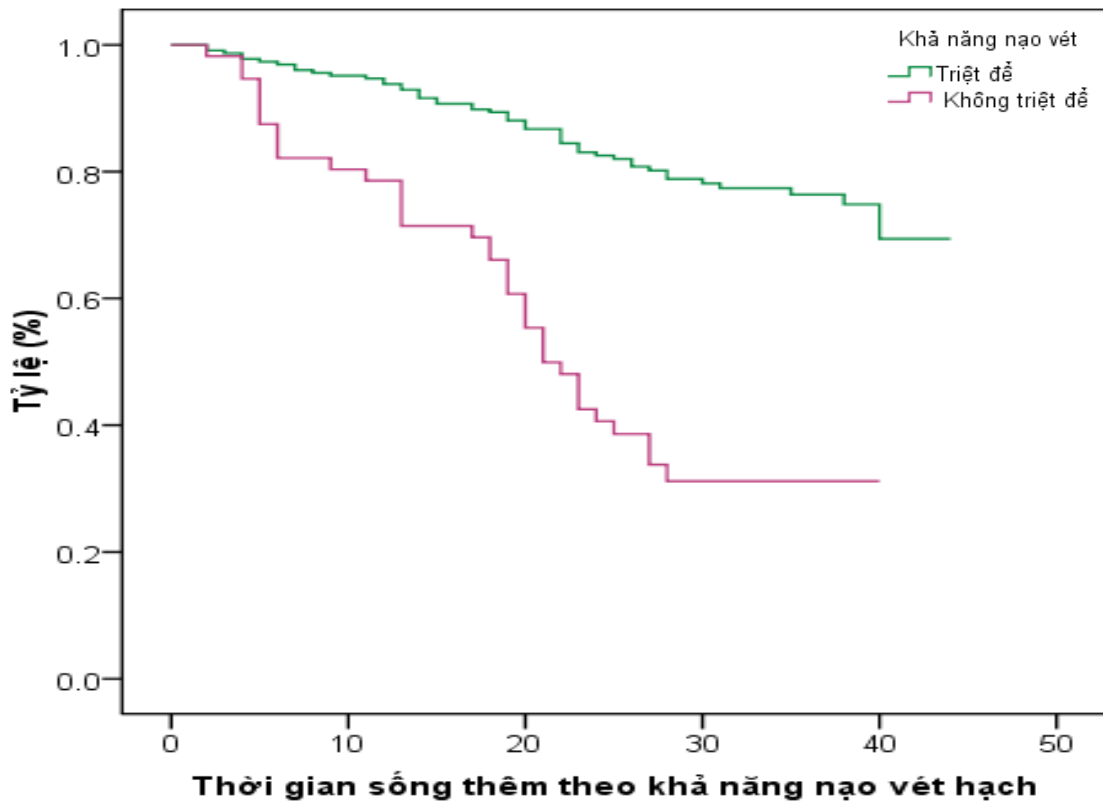
Số lượng hạch được nạo vét	Số BN (n)	Trung vị (tháng)	95% CI	Thời gian sống thêm			p
				12 tháng	24 tháng	36 tháng	
< 10 hạch	102	35,1	32,91-37,33	92,0	80,0	74,0	0,0462
≥ 10 hạch	156	33,1	30,95-35,23	87,0	69,0	63,0	

**Biểu đồ 3.16. Thời gian sống thêm theo số lượng hạch được nạo vét**

Nhận xét: Gồm 258 BN được nạo vét triệt để, nhóm nạo vét được < 10 hạch tỷ lệ sống 3 năm là 74%, nhóm có nhiều hạch, nạo vét được ≥ 10 hạch tỷ lệ này giảm còn 63% (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p = 0,0462).

**Bảng 3.36. Thời gian sống thêm theo phương pháp nạo vét hạch**

Phương pháp nạo vét	Số BN (n)	Trung vị (tháng)	95% CI	Thời gian sống thêm			P
				12 tháng	24 tháng	36 tháng	
Vét triệt để	258	36,7	35,13-38,27	93,0	82,0	76,0	0,000
Không triệt để	24	22,5	19,09-25,96	71,0	39,0	31,0	

**Biểu đồ 3.17. Thời gian sống thêm theo phương pháp nạo vét hạch**

Nhận xét: Nhóm BN được PT nạo vét hạch triệt để sống thêm 3 năm đạt 76%, nhóm không nạo vét được triệt để có tiên lượng xấu còn 31%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p = 0,000$ .

**Bảng 3.37. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến TGST toàn bộ**

Các yếu tố	Hệ số $\beta$	Sai số chuẩn	Tỷ suất nguy cơ (HR)	95% CI		P
				Lower	Upper	
Tuổi ( $\leq 60T$ ; $>60T$ )	0,071	0,254	1,073	0,653	1,765	0,780
Giai đoạn I, II, IIIA	0,723	0,218	2,146	1,453	3,906	0,038
Mô bệnh học (UTBM tuyến và vảy)	0,915	0,249	2,496	1,533	4,066	0,000
Số lượng hạch nạo vét ( $<10$ hạch; $\geq 10$ hạch)	-0,477	0,273	0,620	0,364	1,059	0,080
Di căn hạch (có- không)	-0,873	0,306	0,418	0,229	0,761	0,004
Kích thước hạch ( $\leq 10$ mm; $>10$ mm)	0,581	0,312	1,787	0,969	3,297	0,063
Khả năng nạo vét (triệt để- không triệt để)	1,105	0,273	3,020	1,768	5,161	0,000

Nhận xét: Giai đoạn bệnh, mô bệnh học, di căn hạch, khả năng nạo vét hạch là những yếu tố tiên lượng độc lập của thời gian sống thêm toàn bộ.

**Bảng 3.38. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến TGST không bệnh**

Các yếu tố	Hệ số $\beta$	Sai số chuẩn	Tỷ suất nguy cơ (HR)	95% CI		P
				Lower	Upper	
Tuổi ( $\leq 60T$ ; $>60T$ )	0,081	0,252	1,084	1,661	1,778	0,749
Giai đoạn I, II, IIIA	0,647	0,201	1,935	1,232	3,714	0,030
Mô bệnh học (UTBM tuyến và vảy)	0,837	0,248	2,310	1,422	3,753	0,001
Số lượng hạch nạo vét ( $<10$ hạch; $\geq 10$ hạch)	-0,466	0,271	0,628	0,369	1,067	0,085
Di căn hạch (có- không)	-0,892	0,303	0,410	0,226	0,742	0,003
Kích thước hạch ( $\leq 10$ mm; $>10$ mm)	0,595	0,310	1,812	0,987	3,329	0,050
Khả năng nạo vét (triệt để- không triệt để)	1,189	0,273	3,284	1,923	5,608	0,000

Nhận xét: Giai đoạn bệnh, MBH, di căn hạch, kích thước hạch, k/n nạo vét hạch là những yếu tố tiên lượng độc lập của TGST không bệnh.

## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**

#### **4.1. ĐẶC ĐIỂM NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU**

##### **4.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới**

Trong nhóm nghiên cứu 282 BN (*bảng 3.1*), phần lớn là ở tuổi > 40T với 264 BN chiếm 93,6%, trong đó nhóm tuổi từ 51- 70T chiếm tỷ lệ cao 214 BN (75,9%), ở tuổi trẻ ≤ 40T rất ít gặp, 18 BN chiếm 6,4%. Bệnh nhân trẻ nhất là 27 tuổi và già nhất là 76 tuổi, nhóm tuổi trung niên từ 51- 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 137 BN (48,6%), nhóm tuổi trẻ ≤ 30T chỉ gặp 3 BN (1,1%), tuổi trung bình của nhóm BN nghiên cứu là  $56,2 \pm 8,59$ .

Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu trong nước như Trần Đình Hà, Mai Trọng Khoa (2010) với 123 BN UTP thấy tỷ lệ mắc cao nhất ở nhóm tuổi 40 - 60 (91,7%) [92]; Nguyễn Hoài Nga, Bùi Diệu, Trần Văn Thuận, Bùi Công Toàn (2011) với mẫu nghiên cứu lớn n=11555 BN nhóm tuổi trên 40T chiếm 95,7% [33]. Các tác giả khác như Dương Thanh Luận (2009); Phạm Văn Thái (2014) cũng có nhận xét tương tự [93],[94].

Một số quan điểm cho rằng tuổi cao luôn gắn liền với những tai biến và tử vong cao hơn, nguy cơ thực sự cao khi có kèm theo các bệnh về hô hấp và tim mạch. Trong nghiên cứu của Cù Xuân Thanh (2002) n = 246 BN chia ra 2 nhóm BN > 60T và nhóm ≤ 60T cho thấy tỷ lệ tai biến và tử vong của hai nhóm không khác biệt nhiều [95]. Yang P và CS (2005) với n =5628 BN tại Mayo Clinic ghi nhận tuổi cao đơn thuần không phải là nguy cơ cao gây tai biến và tử vong mà nguy cơ cao nằm ở người cao tuổi thường mắc các bệnh mãn tính về hô hấp và tim mạch [35].

Về giới (*biểu đồ 3.1*) cho thấy UTP gặp chủ yếu ở nam giới với 224 BN chiếm 79,4%, nữ giới có tỷ lệ thấp 58 BN chiếm 20,6%, tỷ lệ nam/nữ =

4/1. Các tác giả như Lê Tuấn Anh (2012) nghiên cứu 112 BN tỷ lệ nam/nữ là 77,7% và 22,3% (3,5/1); Nguyễn Văn Hiếu (2010); Nguyễn Bá Đức (2010) đều cho thấy tỷ lệ nam/nữ  $\approx$  4/1 [10],[50],[96].

Một số nghiên cứu trước đây có tỷ lệ nữ giới mắc UTP thấp như Nguyễn Đình Kim (1990) nam/nữ = 5,5/1; Hoàng Đình Chân (2004) nam/nữ = 6,6/1; Nguyễn Minh Hải (2010) với 187 BN thấy nam 84% và nữ 16% (5,3/1) [97],[98],[99].

Một số các nghiên cứu gần đây cho thấy tỷ lệ nữ mắc UTP ở nữ giới cao hơn như Lê Hoàn và Ngô Quý Châu (2010) với 46 BN nam và 23 BN nữ tỷ lệ nam/nữ = 2/1 [100]; Ngô Quang Định (2011) tỷ lệ nam/nữ = 2,8/1 [41]; Jemal A (2011) nữ giới chiếm 41,5% [101]. Điều này cho thấy UTP đang có chiều hướng gia tăng ở nữ giới, phù hợp với ghi nhận của AJCC (2012) thống kê tại Mỹ năm 2007 có khoảng 114.760 ca UTP ở nam giới và 98.620 ca ở nữ giới được phát hiện (1,2/1), đến năm 2010 con số này là 116.750 nam giới và 105.770 nữ giới (1,1/1). Nguyên nhân của sự thay đổi tỷ lệ mắc theo giới được cho là do sự thay đổi về tỷ lệ hút thuốc lá ở nữ giới tăng lên [19].

#### **4.1.2. Đặc điểm liên quan hút thuốc lá**

Vai trò của thuốc lá với UTP từ lâu đã được khẳng định, trong nghiên cứu của chúng tôi (*biểu đồ 3.2*) ghi nhận nam giới có 224 BN thì 197 là nghiện thuốc lá chiếm tỷ lệ 87,9%, nữ giới có 58 BN thì chỉ có 2 BN nghiện thuốc lá chiếm tỷ lệ thấp 3,4%, chung cho cả hai nhóm nam và nữ nghiện thuốc lá chiếm 70,6%.

Theo Nguyễn Việt Cồ (2002) tỷ lệ nghiện thuốc lá 76% trong đó nam giới nghiện 89,9%, nữ giới nghiện 12,1%; Trần Nguyên Phú (2005) tỷ lệ này là 64,2% trong đó nữ giới chỉ chiếm 1,9%; Nguyễn Thị Minh Hương (2005) là 77,2% [34], [102],[103].



Sekine I và CS (1999) nghiên cứu 3312 BN UTP tại Nhật Bản thấy tỷ lệ nghiện thuốc lá chiếm 79,2% trong đó nữ giới 367/943 BN chiếm 38,9% [104]. Yang P và CS (2005) dựa trên 5628 BN tại Mayo Clinic ghi nhận tỷ lệ nghiện thuốc lá 86,6% [35]. Shi Y và CS (2014) tổng kết từ 1482 BN UTBM tuyến của phổi với 7 quốc gia và vùng lãnh thổ Châu Á cho thấy tỷ lệ nghiện thuốc lá ở cả hai giới thấp chỉ chiếm 47,2%, nhưng ở nam giới vẫn cao 70,4% trong đó nghiện nhẹ 45,7%, chủ yếu là nghiện nặng > 50 bao/năm [51].

Thói quen hút thuốc lá khác nhau giữa hai giới nam và nữ, giữa các nền văn hóa và vùng lãnh thổ, trước kia tỷ lệ nghiện thuốc lá cao ở Mỹ và các nước Bắc Âu với 51% ở nam và 12% ở nữ, thì nay có xu hướng giảm và bắt đầu tăng ở các nước đang phát triển đặc biệt là nữ giới [47].

#### **4.1.3. Các triệu chứng lâm sàng**

Kết quả ở bảng 3.2 cho thấy nhóm các triệu chứng hô hấp chiếm tỷ lệ cao với tần suất 204 BN chiếm tỷ lệ 72,3% trong đó ho khan, ho khạc đờm kéo dài chiếm 52,8%, ho khạc ra máu chiếm 19,5%, không có trường hợp nào ho ra máu nặng số lượng từ vài chục đến vài trăm ml, theo các tác giả ho ra máu thường xảy ra với các khối u phổi thể trung tâm gần rốn phổi.

Tiếp theo là nhóm triệu chứng do xâm lấn của khối u ra tổ chức xung quanh như xâm lấn nhu mô phổi, xâm lấn thành ngực, cơ hoành, xâm lấn trung thất biểu hiện bằng đau tức ngực chiếm 56,4%.

Nhóm BN không có triệu chứng, được phát hiện sớm qua khám sức khỏe định kỳ chiếm 15,2%. Các triệu chứng khác như sút cân 13,1%; sốt không rõ nguyên nhân 12,1%; khó thở 9,6%; mệt mỏi 7,4%.

Kết quả này cũng phù hợp với ghi nhận của các nghiên cứu trong nước như Nguyễn Đình Kim (1990); Hoàng Đình Chân (2004); Trần Nguyên Phú (2005). Các tác giả đều ghi nhận triệu chứng hô hấp là nổi trội nhất trong UTP với tần suất từ 56,4% - 90,1%, tiếp theo là đau ngực từ 24,5 - 60%, khó

thở là triệu chứng không nổi trội với tỷ lệ < 20%, vì khi bệnh nhân có khó thở thường ít có khả năng phẫu thuật được, trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ gặp 9,6% [97],[98],[102].

Các tác giả Jonathan D.C và CS (2005); Spiro S.G và CS (2007); Detterbeck F.C và CS (2013) cũng đều thấy các triệu chứng hô hấp là cơ bản từ 40 - 67%, đau ngực 42 - 56%. Tuy nhiên nhóm BN không có triệu chứng lâm sàng chiếm tỷ lệ cao từ 27- 35%, trong nghiên cứu của chúng tôi là 15,2%. Điều này được lý giải bởi các BN ở các nước tiên tiến có thói quen đi khám bệnh định kỳ, vì vậy được phát hiện bệnh sớm đây cũng là yếu tố làm tăng hiệu quả của các phương pháp điều trị [105],[106],[107].

Trong nghiên cứu của chúng tôi không gặp BN nào có dấu hiệu xâm lấn trung thất, chèn ép thần kinh như các hội chứng Pancost - Tobias; hội chứng Claude- Bernard- Horner; hội chứng xâm lấn TMC trên: phù áo khoác, tuần hoàn bàng hệ vùng cổ ngực, hội chứng tràn dịch màng phổi... mà một số nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước đã mô tả. Bởi vì trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả 282 BN đều có chỉ định phẫu thuật và được xếp ở giai đoạn I, II, IIIA nên không gặp các triệu chứng ở giai đoạn muộn.

## **4.2. ĐẶC ĐIỂM TỔN THƯƠNG**

### **4.2.1. Vị trí tổn thương**

Trong nhóm 282 BN (*bảng 3.4*) cho thấy tỷ lệ khối u phổi phải cao 168 BN chiếm 59,6%; khối u phổi trái thấp hơn với 114 BN chiếm 40,4%. Trong đó khối u thùy trên và thùy dưới phổi phải thường gặp nhất với 25,5% - 27%, khối u thùy trên phổi trái và u thùy dưới phổi trái chiếm tỷ lệ như nhau là 20,9% và 19,5%, ít gặp nhất là u thùy giữa phổi phải với 7,1%.

Theo Fraser R.G và Peter Pare J.A (2004) mô tả tổn thương ở phổi phải nhiều gấp 1,5 lần phổi trái, tác giả này đưa ra tỷ số 6/4 cho phổi phải/trái và tỷ số này ước lượng cho UTP nói chung [112].

**Bảng 4.1. Tỷ lệ khối u phổi phải và trái trong một số nghiên cứu**

Tên tác giả Cỡ mẫu	U phổi phải(%)	U phổi trái (%)	Nhận xét
Cù Xuân Thanh (2002) n=140 [95]	54,3	44,3	1,4% khó xác định; u thùy trên 30%; u thùy dưới 19,3%; u thùy giữa 14,2%
Trần Nguyên Phú (2005) n=46 [102]	56,5	43,5	U thùy trên gặp nhiều hơn
Trần Thị Minh (2006) n=140 [108]	61,4	38,6	U thùy dưới nhỉnh hơn
Bùi Chí Việt (2011) n=104 [109]	59,6	40,4	U thùy trên nhỉnh hơn
Ngô Quang Định (2011) n=40 [41]	57,5	42,5	U thùy trên nhỉnh hơn
Nguyễn Thị Lê (2012) n=135 [110]	54,8	45,2	U thùy trên gặp nhiều hơn
Zhou Q.H (2006) n=248 [111]	58,5	41,5	U thùy dưới chiếm ưu thế
<b>Nguyễn Khắc Kiểm(2015)</b> <b>n=282</b>	59,6	40,4	U thùy dưới nhỉnh hơn

Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu trong và ngoài nước (Bảng 4.1). Nhìn chung các nghiên cứu đều ghi nhận khối u phổi phải gặp với tần suất nhiều hơn phổi trái, nhưng vị trí khối u không được đưa vào tiêu chí đánh giá phân loại hay tiên lượng bệnh. Tuy nhiên về mặt giải phẫu học thì vị trí khối u có liên quan đến di căn hạch và phương pháp phẫu thuật. Các tác giả đều có nhận xét khối u thùy trên thường phẫu thuật khó hơn u thùy dưới do cấu tạo hệ thống mạch máu và hạch bạch huyết chi phối.

#### 4.2.2. Kích thước khối u

Kích thước khối u có ảnh hưởng lớn đến kỹ thuật mổ và tiên lượng bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi kích thước trung bình của khối u là  $46,5 \pm 19,9$  mm, khối u có đường kính nhỏ nhất là 15 mm, lớn nhất là 110 mm. Biểu đồ 3.3 cho thấy những khối u ở giai đoạn sớm đk  $\leq 30$  mm gồm T<sub>1</sub> và T<sub>2a</sub> chiếm tỷ lệ 32,3%, khối u có đk  $> 30$  mm chiếm tỷ lệ cao 67,7%. Trong đó

nhóm u có đk từ > 30 - 50 mm gồm T<sub>2</sub> và T<sub>3</sub> 41,8%; nhóm u lớn > 70 mm T<sub>3</sub> chiếm tỷ lệ thấp nhất 9,9%. 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 phẫu thuật triệt để vì vậy chỉ định mổ sẽ giảm đi.

Trần Thị Minh (2006) với 140 BN được phẫu thuật cho thấy nhóm u có đk ≤ 30 mm chiếm 7,1%; u đk từ 31- 50 mm chiếm 41,4%; u đk > 50 mm chiếm tỷ lệ cao 51,5%. Bùi Anh Thắng (2010) đo kích thước khối u trên CT ngực 57 BN thấy 40% đk khối u ≤ 30 mm. Ngô Quang Định (2011) qua 40 BN thấy nhóm u đk ≤ 30 mm là 32,5%; u đk từ 31 - 50 mm 35%; u đk > 50 mm chiếm 32,5% [30],[41],[108].

Trong nghiên cứu của Howen L và CS (2004) ghi nhận khối u đk > 30 mm chiếm tỷ lệ 56% khả năng ác tính cao 93% [113]. Tác giả Mery C.M (2004) với 767 BN thấy khối u có đk ≤ 30 mm chiếm 37,7% và u có đk > 30 mm chiếm 62,3%, tác giả nhận mạnh khối u phổi có đk càng lớn thì khả năng ác tính càng cao, khối u > 30 mm thì 80% là ác tính [114]. Yang F và CS (2010) nghiên cứu trên một mẫu lớn 917 BN nhận thấy những BN đk u < 30 mm chiếm tỷ lệ cao 42,8% [115].

Như vậy so với các tác giả nước ngoài thì đa số các nghiên cứu trong nước đều cho thấy nhóm u ở giai đoạn sớm có đk ≤ 30 mm chiếm tỷ lệ thấp hơn, cho thấy rằng bệnh nhân ở nước ta đi khám bệnh tương đối muộn khi khối u đủ lớn xâm lấn cấu trúc xung quanh hoặc chèn ép gây ho, đau ngực thì mới đi khám bệnh. Tuy nhiên chúng tôi cũng nhận thấy rằng tỷ lệ phát hiện sớm ở nước ta ngày càng cao mang lại hiệu quả điều trị tốt hơn, cho thấy sự phát triển và kiện toàn mạng lưới phòng chống ung thư của chúng ta.

#### **4.2.3. Giai đoạn bệnh, mức độ xâm lấn và phương pháp phẫu thuật**

Sự xâm lấn của khối u vào tổ chức xung quanh có ý nghĩa quan trọng để phân chia giai đoạn bệnh và đánh giá khả năng phẫu thuật. Kết quả ở biểu đồ

3.4 cho thấy khối u ở giai đoạn sớm chưa xâm lấn chiếm tỷ lệ thấp 17,4%; khối u xâm lấn lá tạng màng phổi 55%, xâm lấn trung thất màng tim rất thấp 2,1% vì đa số BN ở giai đoạn này khả năng còn phẫu thuật được là không cao và kỹ thuật mổ cũng phức tạp hơn, thường phải cắt rộng cả mặt trung thất màng tim mới đảm bảo tính triệt căn của phẫu thuật.

Bảng 3.3 và biểu đồ 3.5 đã phản ánh ở giai đoạn sớm IA chiếm tỷ lệ thấp 7,1%, giai đoạn IIIA chiếm tỷ lệ cao nhất 29,1%, tuy nhiên phẫu thuật cắt một thùy phổi chiếm ưu thế với 96,1%, cắt 2 thùy phổi chỉ có 10 BN chiếm 3,5% và 1 BN cắt lá phổi trái chiếm 0,4%. Những BN cắt 2 thùy phổi và cắt 1 lá phổi chủ yếu là do khối u đk lớn xâm lấn rộng cả 2 thùy phổi tương ứng giai đoạn IIIA không còn khả năng bảo tồn thùy kế cận. Tỷ lệ khối u xâm lấn qua rãnh liên thùy 19,5% nhưng đa phần chúng tôi chỉ cắt 1 thùy phổi tổn thương kèm một phần thùy kế cận bị xâm lấn đảm bảo được diện cắt (-).

Cù Xuân Thanh (2002) đã ghi nhận 140 BN thấy tỷ lệ khối u ở giai đoạn sớm 48,6% tương ứng giai đoạn I, II; xâm lấn lá tạng và thành ngực 27,3%; xâm lấn trung thất màng tim 3,2% tương ứng giai đoạn IIB, IIIA [95]. Tỷ lệ khối u ở giai đoạn sớm chưa xâm lấn cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, còn tỷ lệ khối u xâm lấn thấp hơn bởi vì trong nhóm nghiên cứu của Cù Xuân Thanh các BN tuổi cao > 60T vì vậy phẫu thuật nặng nề hơn nên tác giả có tiêu chí lựa chọn BN ở giai đoạn sớm trên khả năng phẫu thuật còn cắt được để giảm thiểu tỷ lệ mở ngực thăm dò và tai biến ở người có tuổi.

Nguyễn Việt Cồ và CS (1994) ghi nhận 573 BN UTP được phẫu thuật thấy giai đoạn I chiếm 3,4%; giai đoạn II chiếm 17,1%; giai đoạn IIIA chiếm 67,9%; giai đoạn IIIB có 10,7% và giai đoạn IV có 0,9%. Nhóm tác giả Rea F và Garcia Y.M (2000) đã nghiên cứu dựa trên 500 BN UTP được phẫu thuật cắt thùy phổi thì giai đoạn I chiếm tỷ lệ rất cao 49,2%, giai đoạn II 15,4%, giai đoạn IIIA 29,4%, giai đoạn IIIB 4,6%, giai đoạn IV 1,4%. Trong nghiên

cứu trên các tác giả không áp dụng các phương pháp chẩn đoán mô bệnh học trước mổ nên đã phẫu thuật cả giai đoạn muộn IIIB, IV, xong tác giả vẫn nhận định chủ trương phẫu thuật cắt rộng rãi ngay cả khi khối u ở giai đoạn T4 sau đó hóa xạ trị bổ trợ [116],[117].

### **4.3. XÁC ĐỊNH DI CĂN HẠCH VÙNG**

#### **4.3.1. Số lượng hạch được nạo vét và tỷ lệ di căn hạch vùng**

##### ***4.3.1.1. Số lượng hạch vùng được nạo vét***

Di căn hạch là biểu hiện sớm và thường xuyên của UTP. Trong nghiên cứu tổng số hạch chúng tôi nạo vét được gồm 3492 hạch (*bảng 3.5*), số lượng hạch được nạo vét trung bình là  $12,38 \pm 5,36$  hạch/1 BN. Bệnh nhân ít nhất là 3 hạch và nhiều nhất là 29 hạch, đk hạch nhỏ nhất là 3 mm và hạch lớn nhất là 35 mm. Trong nhóm nghiên cứu hạch xuất hiện chủ yếu ở chặng  $N_1$  với 2215 hạch (63,4%); chặng  $N_2$  với 1277 hạch (36,6%); hạch  $\leq 10$  mm chiếm tỷ lệ 41,5%; hạch từ  $>10 - 15$  mm chiếm tỷ lệ cao nhất là 46,5%; hạch từ  $>15 - 20$  mm chiếm tỷ lệ thấp 10,7%; những hạch có kích thước lớn  $> 20$  mm rất ít có 49 hạch chiếm 1,4% (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,0001$ ). Điều này cho thấy kích thước hạch là một yếu tố quan trọng giúp phẫu thuật viên đánh giá tiên lượng cuộc mổ cần dựa vào định hướng của CLVT.

Cù Xuân Thanh (2002) với 140 BN được phẫu thuật thấy số lượng hạch từ 1 - 2 chiếc chiếm 56,2%; từ 3 - 4 hạch chiếm 37,1%; không xác định hạch 6,7%. Như vậy số lượng hạch được xác định ít nhất là 1 hạch và nhiều nhất là 4 hạch, kích thước hạch  $< 10$  mm chiếm 4,2%; hạch từ 10 - 20 mm là 71,2% và hạch  $> 20$  mm là 13,6% [95]. Về số lượng hạch nạo vét được ít hơn nghiên cứu của chúng tôi nhưng tỷ lệ hạch có đk lớn  $> 20$  mm cao hơn và những hạch nhỏ dưới 10 mm có tỷ lệ thấp 4,2% có lẽ nghiên cứu của tác giả thực hiện tại thời điểm 2002 chưa có bản đồ hạch nên nạo vét hạch ở đây mang tính chọn lọc, tức là trong lúc mổ chỉ lấy những hạch ở điều kiện thuận lợi có nghi ngờ di căn mà thôi.

Huỳnh Minh Phương (2005) dựa trên 73 BN và so sánh tỷ lệ di căn hạch của CLVT đối chiếu với phẫu thuật cho thấy tỷ lệ hạch  $N_0$  sau mổ là 38,6%; hạch di căn  $N_1$  là 39,7%; hạch di căn  $N_2$  là 21,9% [40]. Kết quả nghiên cứu này thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi là do trong phẫu thuật tác giả lấy hạch tại các trạm khi thuận lợi để làm chẩn đoán giai đoạn là chính.

Manser R và CS (2005) qua 1910 BN cho rằng trong UTP đặc biệt là UTBM tuyến thường hay di căn hạch vì vậy phẫu thuật cần chủ động nạo vét hạch sạch sẽ ở tất cả các nhóm sẽ phát hiện được nhiều vị trí di căn hơn hẳn phương thức chỉ lấy mẫu hạch nhằm mục đích xác định giai đoạn sau mổ [118].

Bùi Chí Việt (2011) với 104 BN được phẫu thuật nạo vét hạch theo nhóm gồm nhóm hạch rốn phổi  $N_1$  và nhóm hạch trung thất  $N_2$  không thấy tác giả nhắc tới phương pháp nạo vét hạch và số lượng hạch được nạo vét, ghi nhận đánh giá trước mổ dựa trên CT tỷ lệ hạch  $N_0$  là 6,3%; hạch  $N_1$  xuất hiện 41,4%; hạch  $N_2$  xuất hiện 42,3%. Khi phẫu thuật nạo vét hạch xác định chính xác mô bệnh học sau mổ thấy tỷ lệ hạch  $N_0$  chiếm 61,5%; hạch chằng  $N_1$  và  $N_2$  chiếm 38,5% thì di căn hạch  $N_1$  12,5%; di căn hạch  $N_2$  26,0%, tác giả kết luận đã có một lượng lớn số hạch trước mổ đánh giá là di căn  $N_1$   $N_2$  nhưng sau mổ làm mô bệnh học đã chuyển thành  $N_0$  [109].

Nghiên cứu của Ohno Y.Koyama và CS (2008) trên 150 BN UTP dựa vào PET/CT ghi nhận tỷ lệ di căn hạch là 47,3%, phát hiện thấy 712 hạch, trung bình 6,87 hạch/1BN, nhưng chỉ 105 hạch có bằng chứng là hạch (+) chiếm tỷ lệ thấp 14,7% [119]. So với kết quả của chúng tôi thì nghiên cứu này thấp hơn cả về số lượng hạch và tỷ lệ hạch di căn là do phương pháp PET/CT đã bỏ sót rất nhiều hạch đặc biệt những hạch có  $đk < 10$  mm.

#### **4.3.1.2. Di căn hạch vùng**

Di căn hạch trong UTP thường xuất hiện sớm và nhanh chóng lan tràn vào các nhóm hạch vùng. Ở (bảng 3.6) cho thấy tổng số 3492 hạch đã nạo vét

được thì tỷ lệ hạch (-) chiếm cao hơn, với 2158 hạch chiếm 61,8% so với 1334 hạch (+) chiếm 38,2%, trong đó tỷ lệ hạch chặng  $N_1$  (+) cao 44,6%; còn hạch chặng  $N_2$  (+) 27,1% ( $p=0,0001$ ).

Theo báo cáo của Lê Văn Xuân, Nguyễn Chấn Hùng và CS (1997) nghiên cứu phẫu thuật trên 75 BN UTP cho thấy tỷ lệ di căn hạch rốn phổi  $N_1$  là 44%; di căn hạch trung thất  $N_2$  là 17,3% [120].

Tác giả Kaiser L.R., Sharager J.B. (2004) nghiên cứu với 753 BN kết quả là hạch  $N_1$  di căn 48,2% và hạch  $N_2$  di căn 39,6%. Nhưng trong nghiên cứu của tác giả thì kỹ thuật nạo vét hạch chỉ thực hiện được chọn lọc theo nhóm vì vậy mang ý nghĩa lấy hạch là chính và chỉ lấy một số những hạch cần thiết, chưa thực hiện nạo vét hạch hệ thống theo bản đồ, vì vậy tỷ lệ hạch dương tính cao đặc biệt là hạch  $N_2$ . Ông phân tích mối liên quan giữa tỷ lệ sống 5 năm với các nhóm hạch  $N_0, N_1, N_2$ , tác giả phân loại di căn vào 1 nhóm hạch vùng, 2 nhóm hạch vùng và  $\geq 3$  nhóm hạch vùng bất kể là hạch chặng  $N_1$  hay  $N_2$  thì thời gian sống 5 năm tỷ lệ nghịch với số nhóm hạch bị di căn. Đặc biệt nếu di căn từ 3 nhóm hạch vùng trở lên thì tiên lượng rất xấu không có BN nào sống quá 5 năm [88].

Như vậy tỷ lệ di căn hạch vùng từ các nghiên cứu là khác nhau phụ thuộc nhiều vào giai đoạn bệnh và phương pháp nạo vét hạch, mục đích của phương pháp chẩn đoán. Nhưng nhìn chung các tác giả trong và ngoài nước đều ghi nhận UTP có 21- 48% di căn hạch vùng.

#### **4.3.2. Liên quan kích thước hạch với khả năng di căn**

Trong các nghiên cứu ở Việt Nam và trên thế giới đều ghi nhận kích thước của các hạch tỷ lệ thuận với khả năng di căn. Bảng 3.7 cho thấy nhóm hạch có  $\text{đk} \leq 10$  mm tỷ lệ di căn rất thấp 23,7%; nhóm hạch  $\text{đk} >10 - 15$  mm và  $>15 - 20$  mm tỷ lệ di căn tương ứng là 41,4% và 72,4%; đặc biệt nhóm hạch có  $\text{đk} > 20$  mm tỷ lệ di căn cao 100% ( $p=0,0001$ ).



**Bảng 4.2. Liên quan kích thước hạch với k/n di căn trong một số NC**

Tỷ lệ di căn (%) Tên tác giả, cỡ mẫu	Hạch đk ≤ 10 mm	Hạch đk 11-20 mm	Hạch đk > 20 mm
Mc Kenna R.J (2006); n=1100 [122]	40	68	100
Rusch V.W (2007); n=230 [123]	15 - 20	70	100
Lound M.C (2009); n=57 (gồm 414 hạch) [124]	12,3	24,6 - 61,4	75,4
Takamoshi K (2010) n=140 (với hạch chặng N <sub>2</sub> ) [125]	8	30	60
Tadasu Kohno (2012) n=160 [126]	15	61,2	94
Mai Trọng Khoa (2013) n=33 (PET/CT gồm 73 hạch) [43]	8,2	61,6	100
<b>Nguyễn Khắc Kiểm (2015) n=282 (gồm 3492 hạch)</b>	23,7	41,4 - 72,4	100

Lê Sỹ Sâm (2006) với nhóm 35 BN được phẫu thuật thấy hạch rốn phổi N<sub>1</sub> đk ≤ 10 mm tỷ lệ di căn 21,1%; hạch 11 - 20 mm là 42,1%. Với hạch trung thất N<sub>2</sub> ≤ 10 mm di căn 15,8%; hạch 11 - 20 mm là 47,4%, trong nhóm nghiên cứu không thấy hạch đk > 20 mm, vì tác giả phẫu thuật nội soi nên đã loại ra nhưng BN có hạch to phát hiện trên CT khả năng nội soi lấy bỏ hạn chế [121].

So sánh với các tác giả ở bảng 4.2 về tỷ lệ hạch di căn thì kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Mc Kenna R.J (2006); Ruseh V.W (2007); Tadasu Kohno (2012). Nhưng cao hơn so với Lound M.C (2009); Takamoshi K (2010); Mai Trọng Khoa (2013) là do phương pháp đánh giá di căn hạch của các nghiên cứu trên dựa vào sự tiên đoán hạch (+) của PET/CT với tỷ lệ bắt xạ phụ thuộc nhiều vào kích thước của tổn thương, vì vậy những tổn thương nhỏ sẽ bắt xạ kém cho tỷ lệ (+) thấp.

### 4.3.3. Liên quan kích thước khối u với di căn hạch

Kết quả từ bảng 3.8 cho thấy nhóm u  $\leq 30$  mm có tỷ lệ di căn hạch thấp 31,5%; nhóm u có  $\text{đk} > 30 - 50$  mm có tỷ lệ di căn hạch vùng cao nhất 43,2%; số lượng hạch nạo vét được cũng cao nhất với 1500 hạch, nhưng tỷ lệ hạch di căn không cao hơn nhiều so với 2 nhóm còn lại, dao động từ 35,1% - 40,9%. Tóm lại  $\text{đk}$  khối u  $\leq 30$  mm ít có khả năng di căn hạch, khi khối u phát triển  $\text{đk} > 30$  mm cho khả năng di căn hạch cao hơn, nhưng không tăng đồng hành theo độ lớn của khối u ( $p=0,0018$ ).

Theo Bùi Chí Việt (2011) phẫu thuật 104 BN cũng có nhận xét tương tự khối u  $\text{đk} \leq 30$  mm tỷ lệ di căn hạch là 23,1%; u  $\text{đk} 31 - 50$  mm di căn hạch là 40,9%; khối u to  $\text{đk} > 50$  mm di căn hạch cũng chỉ là 40,4% [109].

Luketich J.D và CS (1996) đã phẫu thuật ở giai đoạn sớm khối u nhỏ ( $\text{đk} \leq 30$  mm) ghi nhận khối u  $\text{đk} \leq 10$  mm thì tỷ lệ di căn hạch vùng là 0%; u  $\text{đk}$  từ 11- 20 mm và  $\text{đk} > 20$  mm di căn hạch vùng tương ứng là 17% và 38%. Tác giả kết luận cần cắt thùy phổi chuẩn nạo vét hạch khu vực cho những khối u  $\text{đk} > 20$  mm, với những khối u  $< 10$  mm có thể cắt phổi giới hạn để tiết kiệm nhu mô cho những BN chức năng thông khí phổi thấp [127].

Các tác giả Đài Loan Pei Ying Lin và CS (2010) đã thực hiện hồi cứu trên 932 BN trong 3 năm, mục tiêu của nghiên cứu là khảo sát mối liên quan giữa kích thước khối u với di căn hạch vùng của hai loại thường gặp là UTBM tuyến và UTBM vảy. Nghiên cứu cho thấy khi  $\text{đk}$  khối u  $> 25$  mm ở loại UTBM tuyến thì khả năng di căn hạch cao là 80% trong khi nhóm UTBM vảy thì  $\text{đk}$  khối u  $> 40$  mm mới tăng khả năng di căn hạch ( $p=0,001$ ) [128].

Asamura H và CS (2010) với những khối u ở giai đoạn  $T_1$   $\text{đk} \leq 20$  mm tác giả khuyến cáo không cần thiết phải nạo vét hạch chặng  $N_2$  vì không cải thiện được thời gian sống thêm, chỉ giúp lợi ích duy nhất là xác định chính xác giai đoạn nhưng lại làm tăng nguy cơ biến chứng. Tuy nhiên những BN

có khối u đk từ 21- 30 mm tỷ lệ di căn hạch trung thất  $N_2$  là 16% cần phải nạo vét hạch hệ thống [24].

Nhìn chung các tác giả đều ghi nhận, kích thước khối u có liên quan đến yếu tố di căn hạch, tuy nhiên kích thước khối u chưa đủ giá trị cao để tiên lượng mức độ di căn hạch ở các chặng khác nhau, nhưng kích thước khối u (T) phản ánh một giai đoạn bệnh.

#### **4.3.4. Sự xuất hiện các nhóm hạch vùng thấy được trong phẫu thuật**

Đánh giá khả năng xuất hiện của các nhóm hạch vùng theo bản đồ là rất quan trọng, việc tìm ra các hạch hiện diện tại các vị trí của chúng trên bản đồ sẽ 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.

Số liệu ở bảng 3.9 và 3.10 cho thấy có 168 BN UTP phải và 114 BN UTP trái, thì các nhóm hạch chặng  $N_1$  là nhóm 10, 11, 12, 13, 14 thường xuyên thấy xuất hiện, chiếm từ 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  $N_2$  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 phẫu thuật. Các nghiên cứu trong và ngoài nước đều không thấy nhắc tới vấn đề này mà thường chỉ thấy ghi nhận sự xuất hiện của hạch rốn phổi và trung thất nói chung (tức  $N_1$   $N_2$ ) trên các xạ hình, phim CT, PET/CT.

Cù Xuân Thanh (2002) nghiên cứu 140 BN đánh giá trên phim CT trước phẫu thuật ghi nhận hạch rốn phổi  $N_1$  thấy 58,6%, hạch trung thất  $N_2$  thấy 50,7%, hạch đối bên thấy 2,8% [95].

Hoàng Đình Chân (2004) cho thấy tỷ lệ xuất hiện hạch chung cả  $N_1$  và  $N_2$  thấy được trong phẫu thuật là 41,3% [98].

Theo Remge M., Piertrman M.D (2010) nghiên cứu 102 BN UTP trước phẫu thuật được chụp PET/CT để đánh giá di căn hạch thấy đa số không xuất

hiện hạch vùng ( $N_0$ ) chiếm 48%; xuất hiện hạch chặng  $N_1$  là 20,6%; chặng  $N_2$  là 28,5% và có một phần nhỏ xuất hiện hạch chặng  $N_3$  với 2,9% [129].

Như vậy kết quả từ các nghiên cứu về sự xuất hiện của hạch vùng bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh thường cho kết quả thấp hơn khi phẫu thuật. Theo Dusmet M và Golstraw P (2008) nghiên cứu chi tiết về hiện tượng chuyển giai đoạn hạch trước và sau phẫu thuật (stage migration) hay hiệu ứng Will Roger. Tình trạng chuyển giai đoạn là hệ quả không thể tránh khỏi của việc xếp hạng chi tiết hơn, sự chuyển đổi là hiển nhiên trong bất kỳ nghiên cứu nào cho kết quả phẫu thuật chi tiết về giai đoạn hạch trong UTP. Trong nghiên cứu của Ông đã chứng minh từ 264 BN được xếp giai đoạn  $T_1N_0$  trước mổ lên tới 349 BN được xếp hạch  $N_0$  sau mổ, với nhóm  $T_3N_0$  tăng từ 109 lên 147 BN sau mổ. Vì vậy tỷ lệ sống thêm 5 năm cũng sẽ thay đổi giữa các nhóm BN cTNM và pTNM [130].

#### **4.3.5. Tỷ lệ di căn vào từng nhóm hạch theo bản đồ**

Di căn hạch phụ thuộc vào nhiều yếu tố, trong đó ở mỗi bên phổi có sự khác nhau do cấu tạo giải phẫu của hệ bạch huyết ở hai bên. Với UTP bên phải (*Bảng 3.11*) 168 BN tổng số nạo vét được 2156 hạch, tỷ lệ hạch di căn chung là 35,6% trong đó các nhóm hạch chặng  $N_1$  có tỷ lệ di căn xấp xỉ nhau từ 38,0% - 42,7%, cao nhất là hạch nhóm 12R. Hạch chặng  $N_2$  di căn từ 23,5% - 35%, trong đó nhóm 3R có tỷ lệ di căn cao nhất 47,6%; nhóm hạch số 7 (dưới Carina) có số lượng hạch nhiều nhất, thường xuyên hiện diện nhưng tỷ lệ hạch di căn không cao chỉ 26,3%. Với UTP bên trái (*Bảng 3.12*) cho thấy 114 BN tổng số nạo vét được 1336 hạch, ít hơn bên phổi phải nhưng tỷ lệ hạch di căn chung lại cao hơn là 42,4% trong đó chặng hạch  $N_1$  thì tỷ lệ di căn hạch nhóm 10L cao nhất 54,3%. Chặng hạch  $N_2$  thì nhóm 2L và 3L tỷ lệ di căn cao từ 66,7% - 100%; nhóm hạch 5-6 có số hạch xuất hiện nhiều nhất, thường xuyên nhất nhưng tỷ lệ di căn không cao 32,9%. Nhóm hạch số 7 có tỷ lệ di căn 35,1%; nhóm 8L- 9L có tỷ lệ di căn rất thấp 2,5%.

Bùi Chí Việt (2011) thấy tỷ lệ di căn các nhóm hạch chung là 46,2%, trong đó di căn hạch nhóm 12 là 29,2%; hạch nhóm 11 là 4,2%; hạch nhóm 10 là 22,9%; hạch nhóm 5-6 là 10,4%; hạch nhóm 2, 3, 4 là 8,3%; hạch nhóm 8-9 là 12,5%; hạch nhóm 7 là 12,5% [109]. Tỷ lệ di căn hạch trong nghiên cứu này thấp hơn kết quả của chúng tôi, mặt khác không thấy tác giả nhắc tới số lượng hạch cụ thể của từng nhóm.

Nghiên cứu của Bilaceroglu S (2008) dựa trên 138 BN cho thấy tỷ lệ di căn nhóm 2R, 3R, 4R là 65,2%, hạch di căn nhóm 10R là 71%; 10L là 62,3%; 12R là 63% và 12L là 66% [131]. Tỷ lệ di căn nhóm hạch trong nghiên cứu đều cao, vì đây là nghiên cứu thực hiện qua nội soi phế quản sinh thiết chẩn đoán mô bệnh học và xác định giai đoạn vì vậy tác giả nhắm vào những hạch có khả năng di căn cao để sinh thiết.

Hiện nay chưa thấy có nghiên cứu nào ghi nhận chi tiết về di căn hạch của từng bên phổi theo bản đồ trong phẫu thuật. Một số các nghiên cứu báo cáo di căn hạch chặng  $N_1$  và  $N_2$  một cách chung nhất, hoặc mô tả về một nhóm hạch nào đó bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh hay nội soi PQ. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận UTP trái có khả năng di căn hạch cao hơn UTP phải là 42,4% so với 35,6%.

#### **4.3.6. Liên quan vị trí khối u với di căn hạch theo bản đồ**

**Khối u thùy trên phổi phải:** Trong nghiên cứu có 72 BN u thùy trên phổi phải nạo vét được tổng số 935 hạch (*Bảng 3.13*) cho thấy tỷ lệ di căn hạch chung của tất cả các nhóm là 29,9% trong đó  $N_1$  là 37,7% và  $N_2$  là 19,2%. Di căn hạch theo bản đồ thì tỷ lệ di căn hạch cao nhất ở nhóm hạch 12R, 13R, 14R với 39,9%; ở nhóm số 3R, 4R là 42,3%; ít di căn hạch nhóm 7 với 15,9% và không thấy di căn hạch nhóm 8-9R ( $p=0,0001$ ).

**Khối u thùy trên phổi trái:** Có 59 BN u thùy trên phổi trái nạo vét được 721 hạch (*Bảng 3.16*) cho thấy tỷ lệ di căn hạch chung cao là 42,7% trong đó

$N_1$  là 46,5% và  $N_2$  là 35,4%. Di căn hạch theo bản đồ thì nhóm hạch 12L, 13L, 14L là 49,2%; tỷ lệ di căn cao nhất ở nhóm số 3L, 4L là 100%; nhóm hạch 5-6 và nhóm 7 có số lượng hạch nhiều, tỷ lệ di căn lần lượt là 41,7% và 44,8%; không thấy di căn hạch nhóm số 1 và 8-9L ( $p=0,01$ ).

**Khối u thùy dưới phổi phải:** Có 76 BN u thùy dưới phổi phải nạo vét được 1003 hạch, đây là thùy phổi có nhiều hạch nhất (*Bảng 3.15*) cho thấy tỷ lệ di căn hạch chung là 40,9% trong đó  $N_1$  là 44,6% và  $N_2$  là 33,2%. Di căn hạch theo bản đồ thì nhóm hạch 10R với 52,4%; nhóm số 3R, 4R là 55,6% và 41,3%; ghi nhận di căn hạch nhóm 8-9R là 25% ( $p=0,0001$ ).

**Khối u thùy dưới phổi trái:** Gồm 55 BN với tổng số hạch là 615 chiếc (*Bảng 3.17*) cho thấy tỷ lệ di căn hạch chung là 42,1% trong đó chằng  $N_1$  là 52,4% và  $N_2$  rất thấp là 13,0%. Di căn hạch theo bản đồ thì cao nhất ở nhóm hạch 10L với 63,8%; nhóm số 2L là 50%; nhóm hạch 5-6 có tỷ lệ thấp 13,6% và nhóm 8-9L rất thấp 4,9%.

**Khối u thùy giữa phổi phải:** Chiếm tỷ lệ thấp gồm 20 BN nạo vét được 218 hạch, đây là thùy phổi có ít hạch nhất (*Bảng 3.14*) cho thấy tỷ lệ di căn hạch chung là 38,5% trong đó  $N_1$  là 39,2% và  $N_2$  là 37,6%. Di căn hạch theo bản đồ thì ở nhóm hạch 12R, 13R, 14R với 44,6%; nhóm số 3R, 4R là 57,1% và 61,5%; không thấy di căn hạch nhóm 1 và nhóm 8-9R ( $p=0,025$ ).

Tóm lại các khối u thùy trên, thùy giữa tỷ lệ di căn cao ở nhóm 3, 4 và nhóm hạch thùy phổi 12, 13, 14, không thấy di căn hạch nhóm 8-9. Các khối u thùy dưới tỷ lệ di căn cao ở nhóm hạch phế quản gốc số 10, nhóm số 2, 3, 4. Các nhóm hạch quan trọng thường xuyên hiện diện với số lượng hạch nhiều trong UTP như nhóm 5-6, nhóm 7 thì tỷ lệ di căn chỉ ở mức trung bình thấp từ 13,6% - 44,8%.

Tác giả Harvey I.Pass và CS (2010) đã phân tích một nghiên cứu với số liệu từ 390 BN UTP xác định di căn hạch báo cáo cho thấy [22]:

Khối u thùy trên phổi phải tỷ lệ di căn hạch nhóm 2 là 21%; di căn hạch nhóm 3, 4 rất cao là 64%; di căn hạch dưới Carina nhóm 7 là 22%; di căn hạch nhóm 10, 11, 12 là 31%.

Khối u thùy trên phổi trái di căn hạch nhóm 2, 3 rất thấp chỉ 2%; di căn hạch nhóm 4 là 16%; di căn hạch nhóm 7 là 21%; đặc biệt di căn hạch nhóm 5-6 rất cao 90%; di căn hạch nhóm 10, 11, 12 là 36%.

Khối u thùy dưới phổi phải di căn hạch nhóm 3, 4 là 25%; nhóm 8-9 rất thấp chỉ 3%; đặc biệt di căn hạch dưới Carina nhóm 7 rất cao là 86%; di căn hạch nhóm 10, 12 là 48%.

Khối u thùy dưới phổi trái di căn hạch nhóm 3, 4 là 15%; di căn hạch nhóm 5-6 là 39%; di căn hạch nhóm 8-9 rất thấp chỉ 2%; di căn hạch dưới Carina nhóm 7 cao là 55%; di căn hạch nhóm 10, 11, 12 là 52%.

Khối u thùy giữa phổi phải di căn hạch nhóm 3, 4 cao 67%; di căn hạch nhóm 7 là 50%; di căn hạch nhóm 10 là 43%.

So với nghiên cứu của chúng tôi thì sự phù hợp về tỷ lệ di căn với các nhóm hạch chặng  $N_1$  và một số nhóm hạch chặng  $N_2$ . Nhưng với nhóm 5-6 và nhóm 7 có tỷ lệ di căn cao hơn chúng tôi do trong nhóm nghiên cứu tỷ lệ BN ở giai đoạn IIIA cao, đặc biệt với  $T_3N_2$  những BN có nhiều hạch to quan điểm tác giả vẫn đưa vào phẫu thuật nạo vét hạch sạch sẽ, hóa xạ trị bổ trợ sau.

#### **4.4. PHƯƠNG PHÁP NẠO VÉT HẠCH THEO BẢN ĐỒ**

##### **4.4.1. Phương pháp nạo vét hạch**

Kết quả ở bảng 3.18 với khối u phổi phải có 168 BN thấy tỷ lệ nạo vét hạch triệt để ở tất cả các nhóm đạt từ 90 - 100% (nạo vét triệt để chung 154/168 BN chiếm 91,7%). Có 11 BN nạo vét không triệt để (6,5%) và 3 BN không nạo vét được (1,8%) ở các vị trí hạch khó do hạch phá vỡ vỏ xâm lấn hoặc loại hạch than tạo block. Tỷ lệ nạo vét hạch triệt để cao nhất ở nhóm 8-9 đạt 100%, thấp nhất ở nhóm 10 và nhóm 7 là 90,8% - 92,7% do hai nhóm này nằm sâu trong trung thất kỹ thuật nạo vét khó khăn hơn.

Khối u phổi trái (*Bảng 3.19*) gồm 114 BN thấy tỷ lệ nạo vét hạch triệt để tại một số trạm thấp hơn phổi phải, nhưng tỷ lệ nạo vét hạch triệt để chung cũng tương đương là 104/114 chiếm 91,2% (so với 91,7% của phổi phải). Nhóm 3L - 4L tỷ lệ đạt triệt để thấp là 66,7% - 75% cũng bởi lý do vị trí giải phẫu do sự che lấp của quai ĐMC và ĐM phổi, nhóm 8-9 luôn thuận lợi đạt triệt để cao 100%. Có 8 BN nạo vét không triệt để (7,0%) và 2 BN không nạo vét được (1,8%) ở các vị trí hạch nhóm 5-6, nhóm 7, nhóm 10 do hạch đã phá vỡ vỏ tạo block. Nhóm 7, nhóm 5-6 đạt triệt để từ 91,4- 95,3%.

Việc đánh giá di căn hạch tại thời điểm phẫu thuật ở các giai đoạn I, II, IIIA còn là một vấn đề tranh luận. Các quan điểm tích cực làm thay đổi thực hành lâm sàng từ việc chỉ lấy những hạch rốn phổi và hạch trung thất khi có điều kiện thuận lợi hoặc chắc chắn là hạch (+) sang việc chủ động nạo vét hạch bài bản, nạo vét hạch một cách hệ thống hay chỉ lấy tối thiểu số lượng hạch tại các trạm theo mẫu hạch điển hình để làm mô bệnh học.

Theo Miller Y.E (2006) các khối u phổi phải tỷ lệ nạo vét triệt để ở chặng hạch N<sub>2</sub> là 96%, nhưng khối u phổi trái tỷ lệ này giảm còn 88% [132].

Nghiên cứu của Manser R và CS (2005) đã ghi nhận từ 11 thử nghiệm LS với 1910 BN UTP, được thiết kế để xác định ảnh hưởng của nạo vét hạch hệ thống so với việc chỉ lấy mẫu hạch tại các trạm, ở giai đoạn sớm I, II cho thấy khả năng nạo vét hạch triệt để là 97% của phổi phải và 95% của phổi trái, tai biến chảy máu là 2,4%. Tỷ lệ sống 4 năm cho giai đoạn I từ 95% giảm xuống còn 78% nếu nạo vét hạch không triệt để, mặc dù ở giai đoạn này các hạch là N<sub>0</sub>. Tác giả nhận định có sự cải thiện rõ ràng về tỷ lệ sống thêm ở nhóm được nạo vét hạch hệ thống tốt hơn là chỉ lấy mẫu hạch tại các trạm [118]. Wu Y và CS (2012) đã tổng kết từ 3 thử nghiệm LS ngẫu nhiên giữa nhóm BN được phẫu thuật nạo vét hạch một cách hệ thống, với nhóm chỉ lấy mẫu hạch tại các trạm theo khả năng, tác giả cũng có kết luận tương tự [78].



#### 4.4.2. Liên quan kích thước hạch với khả năng nạo vét

Trong 282 BN (*Bảng 3.20*) nạo vét được tổng số 3492 hạch, trong đó có 3374 hạch lấy được triệt để (95,4%); 118 hạch (3,3%) lấy không triệt để (lấy một phần do hạch vỡ dính chặt vào mạch máu). Có khoảng 46 hạch (1,3%) không lấy được, để lại hoàn toàn do các hạch xâm lấn tạo block giữa các nhóm không còn diện phẫu tích (số lượng hạch để lại được tính dựa vào phim CLVT và kết hợp trong lúc mổ, tuy nhiên chỉ chính xác tương đối). Khả năng nạo vét hạch triệt để giảm dần theo kích thước, nghĩa là kích thước hạch càng lớn xâm lấn nhiều thì khả năng làm triệt để càng khó, đặc biệt những hạch xâm lấn mạch máu. Khả năng nạo vét triệt để cao đạt 97,9% ở nhóm hạch có  $\text{đk} \leq 10 \text{ mm}$ ; hạch  $>10 - 20 \text{ mm}$  tỷ lệ này giảm còn 91,4% và khi hạch lớn  $> 20 \text{ mm}$  thì chỉ còn 80,0% số hạch được nạo vét triệt để ( $p = 0,000$ ).

Các tác giả trong và ngoài nước không thấy đề cập tới vấn đề này, một số tác giả chỉ đưa ra khái niệm phẫu thuật triệt để và không triệt để đối với khối u (T) như các kỹ thuật cắt phổi chuẩn là cắt triệt để, còn các kiểu cắt phân thùy, cắt Wedge là không triệt để. Triệt để đối với nạo vét hạch vẫn là một khái niệm khó đánh giá bởi có nhiều quan điểm với mức độ nạo vét khác nhau, có tác giả cho rằng chỉ cần lấy bỏ những hạch (+), còn những hạch nhỏ được coi là (-) thì không cần phải nạo vét để tránh nguy cơ tái biến, vì vậy tính triệt để ở đây chỉ có ý nghĩa tương đối. Quan điểm tích cực mà điển hình là các trường phái Nhật Bản họ chủ động nạo vét hạch một cách hệ thống bài bản tại tất cả các trạm hạch theo bản đồ, nạo vét hạch ở đây còn mang ý nghĩa dự phòng cao, họ chứng minh trên thực tế những hạch có  $\text{đk}$  từ 5 - 10mm được cho là (-) sau khi được phẫu thuật nạo vét vẫn thấy 12 - 20% là những hạch (+) [126],[133].

Theo Zongren G (2009) với 403 BN ghi nhận phẫu thuật nạo vét hạch đạt triệt để 93,1%; không triệt để là 6,9%; tỷ lệ tái biến ở mức chấp nhận được 5% ngoài ra tính triệt để còn phụ thuộc vào vị trí của từng nhóm hạch [134].

Tác giả Zhi X.Y (2010) trong một báo cáo phẫu thuật cắt thùy phổi nạo vét hạch một cách hệ thống tại các trạm đạt triệt để cao 95,7%; không triệt để 4,3%. Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như các tác giả về khả năng nạo vét hạch [135].

#### 4.5. ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC

##### 4.5.1. Đặc điểm phân bố các type mô bệnh

Áp dụng phân loại của WHO và UICC 1999, từ kết quả ở biểu đồ 3.6 cho thấy trong 282 BN được phẫu thuật, kết quả mô bệnh học sau mổ thì UTBM tuyến chiếm tỷ lệ cao 55,6%; tiếp theo là UTBM vảy 27%; UTBM tế bào lớn chiếm 11%; nhóm UTBM các loại khác 6,4%. Sau đây là tổng hợp một số các nghiên cứu về các type mô bệnh học trong UTP ở bảng dưới đây.

**Bảng 4.3. Kết quả mô bệnh học trong một số nghiên cứu**

Tên tác giả (năm - cỡ mẫu)	UTBM tuyến Tỷ lệ %	UTBM vảy Tỷ lệ %	UTBM TBL Tỷ lệ %
Mai Trọng Khoa (2013) n=60 [43]	55,3	40,0	6,7
Bùi Công Toàn (2012) n=50 [4]	54,0	10,0	2,0
Nguyễn Vượng (1998) n=292 [48]	37,3	16,5	16,3
Jeffrey L.Port (2003) n=244 [136]	59,4	18,9	4,5
Yang P (2005) n=5628 [35]	45,3	23,7	2,8
Hee Sun P (2007) n=1341 [137]	32,1	39,4	8,9
Deborah L và CS (2008) n=160 [138]	54,0	23,0	14,0
Funakoshi Y (2008) n=4556 [139]	52,7	32,3	10,4
<b>Nguyễn Khắc Kiểm (2015) n=282</b>	55,6	27,0	11,0

Kết quả mô bệnh học từ các nghiên cứu ở bảng 4.3 rất đa dạng, tỷ lệ các type mô bệnh học khác nhau phụ thuộc vào mẫu nghiên cứu, nhóm tuổi, giới và tùy giai đoạn bệnh. Mặc dù có sự khác nhau về tỷ lệ giữa các type mô bệnh

học, ở các vùng, quốc gia khác nhau xong các phân tích đều nhận xét UTBM tuyến và UTBM vảy là hai dạng tổn thương hay gặp nhất, trong những năm gần đây UTBM tuyến có xu hướng gia tăng. Việc xác định chính xác tổn thương mô bệnh học là vô cùng quan trọng bởi đây là cơ sở giúp các nhà lâm sàng lựa chọn các phương pháp và phác đồ điều trị phù hợp.

#### **4.5.2. Liên quan mô bệnh học với di căn hạch**

Trong nghiên cứu của chúng tôi (*Bảng 3.21*) thấy tổng số 3492 hạch trong đó 38,2% là hạch di căn. Trong nhóm hạch di căn thấy UTBM tuyến có tỷ lệ di căn hạch cao nhất 42%; UTBM vảy ít thấy di căn hạch 32,9%; hai nhóm còn lại là UTBM tế bào lớn, UTBM các loại khác có tỷ lệ di căn hạch như nhau là  $\approx 35\%$ .

Bùi Chí Viết (2011) với 104 BN thấy tỷ lệ di căn hạch theo mô bệnh học được ghi nhận UTBM tuyến di căn hạch là 41,5%; UTBM vảy di căn hạch là 34,6%; UTBM tế bào lớn 25%; UTBM các loại khác 40% [109].

Tác giả Fujimura S và CS (2007) qua 2058 BN nhận thấy UTBM tuyến có tỷ lệ di căn hạch cao là 43%; UTBM vảy là 30% và UTBM tế bào lớn có tỷ lệ di căn hạch thấp 19% nhưng lại hay cho di căn xa [140].

Shimosato Y (2010) nghiên cứu phẫu thuật trên 120 BN UTP thấy UTBM tuyến hạch di căn ( $N_1, N_2$ ) có tỷ lệ là 30,3%; UTBM vảy di căn hạch là 20,7%; UTBM tế bào lớn di căn hạch thấp là 13,4% [49].

Như vậy nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ di căn hạch theo các type mô bệnh học là 42% và 32,9% cho UTBM tuyến và UTBM vảy kết quả tương tự với nghiên cứu của các tác giả Bùi Chí Viết (2011) và Fujimura S (2007). Nhưng cao hơn nghiên cứu của Shimosato Y (2010) có tỷ lệ 30,3% và 20,7% của UTBM tuyến và UTBM vảy tương ứng, lý do là trong nghiên cứu của tác giả Shimosato Y các BN được phát hiện ở giai đoạn sớm, có tới 55% là giai đoạn I, vì vậy khi phẫu thuật nạo vét hạch sẽ gặp tỷ lệ hạch (-) cao.

### 4.5.3. Liên quan mô bệnh học với tái phát

Mô bệnh học là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống thêm, với 282 BN được phẫu thuật và theo dõi trong thời gian 42 tháng, kết quả (Bảng 3.22) cho thấy có 155 BN sống không bệnh tại thời điểm nghiên cứu chiếm 55%; 39 BN tái phát (13,8%); 88 BN đã tử vong (31,2%). Trong đó nhóm UTBM vảy có tỷ lệ sống không bệnh cao nhất 57,9%; UTBM tuyến 54,1%, UTBM tế bào lớn thấp nhất 51,6%. Nhóm UTBM vảy cũng có tỷ lệ tử vong cao 39,5% trong khi đó nhóm UTBM tuyến có tỷ lệ tử vong thấp 26,8% nhưng tỷ lệ tái phát lại cao nhất 19,1%. Do UTBM vảy khi bị tái phát thì đáp ứng kém với hóa xạ trị nên tử vong nhanh, với UTBM tuyến thường tái phát sớm nhưng lại đáp ứng tốt với hóa xạ trị và đặc biệt với các thuốc điều trị đích (khi có đột biến gen EGFR) vì vậy BN còn cầm cự được kéo dài và chúng tôi gặp tỷ lệ BN tái phát nhưng vẫn còn sống cao hơn.

Tại Nhật Bản nghiên cứu của Onishi H và CS (2004) đã báo cáo 245 BN UTP ở giai đoạn I theo dõi trong 3 năm ghi nhận tỷ lệ tái phát tại chỗ là 14,5%, trong đó nhóm UTBM tuyến với T<sub>1</sub> T<sub>2</sub> là 20%; nhóm UTBM vảy với T<sub>1</sub> T<sub>2</sub> là 9,7% [141].

Theo Funakoshi Y và CS (2008) nghiên cứu trên 4556 BN UTP tại Nhật Bản cũng ghi nhận 2 type chiếm tỷ lệ cao là UTBM tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất 52,7%; UTBM vảy 32,3%. Theo dõi tại thời điểm 3 năm ghi nhận nhóm UTBM tuyến thường tái phát sớm, tỷ lệ tái phát cao 24,6%; sống không bệnh 59%, trong khi nhóm UTBM vảy có tỷ lệ sống không bệnh 63,8% và tái phát là 14,5% [139]. Như vậy kết quả của các tác giả cũng tương tự với nghiên cứu của chúng tôi và đều ghi nhận rằng UTBM tuyến có tỷ lệ tái phát cao và tái phát sớm hơn UTBM vảy.

## 4.6. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

### 4.6.1. Các biến chứng phẫu thuật và tử vong

Kết quả ở bảng 3.23 cho thấy phẫu thuật đạt an toàn không có biến chứng là 259 BN (91,8%). Tỷ lệ biến chứng chung là 8,2% trong đó quá trình nạo vét hạch gây tai biến chảy máu chúng tôi đều xử lý khâu mạch máu kiểm soát chảy máu tốt có 12 BN (4,3%) không có BN nào bị mất máu nặng. Nhiễm trùng vết mổ và viêm phổi sau mổ 2,5%; rò mỗm PQ và rò nhu mô gây tràn khí kéo dài phải mổ lại 2 BN (0,7%); mổ lại do các nguyên nhân chảy máu, rò PQ có 4 BN (1,4%); tử vong trong 1 tháng đầu có 2 BN (0,7%).

Đỗ Kim Quế (2004) phẫu thuật 94 BN ghi nhận tỷ lệ viêm phổi 1,1%; tràn khí màng phổi 2,1%; chảy máu 1,1%; không có BN nào tử vong sau phẫu thuật [142].

Dương Thanh Luận (2009) với 84 BN được phẫu thuật thấy tỷ lệ biến chứng chung là 11,9% trong đó nhiễm trùng viêm phổi 2,4%; chảy máu 2,4%; tràn dịch màng phổi 4,8%; rò phế quản và nhu mô phổi 2,4% [93].

Trong một nghiên cứu hồi cứu của Martin Ucar A.E và CS (2005) qua 576 BN ở giai đoạn I được cắt thùy phổi chuẩn nạo vét hạch, với nhóm được cắt phân thùy phổi (do  $FEV_1 < 40\%$ ) thấy tỷ lệ tử vong chung là 5,9% và đặc biệt không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong giữa 2 nhóm [143].

Asamura H và CS (2010) báo cáo dựa trên 1310 BN UTP của nhiều trung tâm cho thấy tỷ lệ tử vong phụ thuộc nhiều vào mức độ nặng của phẫu thuật, các bệnh phổi hợp và chỉ số toàn trạng Karnofsky, tuy nhiên thống kê chung ghi nhận BN ở nhóm tuổi  $\leq 60T$  tỷ lệ tử vong sau phẫu thuật là 2,9%; nhóm tuổi từ 61 - 75T tỷ lệ tử vong là 6%; đặc biệt nhóm tuổi  $> 75T$  tỷ lệ tử vong cao tới 15%, tác giả nhấn mạnh  $KPS < 80$  điểm liên quan có ý nghĩa với sự gia tăng tỷ lệ tử vong [24].

So với các tác giả trong nước tỷ lệ biến chứng chung trong nghiên cứu của chúng tôi cũng xấp xỉ nhau, nhưng biến chứng rách mạch chảy máu của

chúng tôi cao hơn 4,3% so với 1,1% và 2,4%. Lý do là trong nhóm nghiên cứu chúng tôi thực hiện nạo vét hạch một cách hệ thống theo bản đồ, những hạch ở vị trí rất khó cũng được lấy bỏ vì vậy làm gia tăng tỷ lệ chảy máu trong và sau mổ. Với các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài chúng tôi thấy tỷ lệ tử vong cao hơn nghiên cứu của chúng tôi dao động từ 2,9% - 6% là bởi họ phẫu thuật trên nhiều BN cao tuổi > 75T các bệnh phối hợp, chức năng thông khí phổi thấp VC <60%; FEV<sub>1</sub> < 40%, và phẫu thuật nặng nề như tỷ lệ cắt toàn bộ 1 lá phổi cao, vì vậy làm gia tăng tỷ lệ biến chứng và tử vong.

#### **4.6.2. Liên quan kết quả điều trị với di căn hạch**

Kết quả tại bảng 3.24 cho thấy nhóm N<sub>0</sub> tức không có di căn hạch có 141 BN (50%); còn lại 50% là có yếu tố di căn hạch trong đó nhóm chỉ di căn hạch chặng N<sub>1</sub> có 76 BN (27%); nhóm di căn hạch vượt chặng N<sub>2</sub> (nhảy cóc) 10 BN (3,5%); di căn cả N<sub>1</sub>+ N<sub>2</sub> có 55 BN (19,5%). Nhóm không có yếu tố di căn hạch kết quả tốt nhất với 74,5% sống không bệnh tại thời điểm nghiên cứu (42 tháng), kết quả này giảm đáng kể khi có yếu tố di căn hạch N<sub>1</sub> còn 42,1%. Di căn vượt chặng N<sub>2</sub> nhưng chỉ ở 1 nhóm hạch (+) là 60% có tiên lượng tốt hơn so với N<sub>1</sub> nhưng nhiều hạch. Đặc biệt khi di căn hạch cả hai chặng N<sub>1</sub> N<sub>2</sub> thì tiên lượng xấu chỉ còn 21,8% sống không bệnh (p=0,0001).

Các tác giả nước ngoài cũng có cùng nhận xét với chúng tôi như tại Nhật Bản Takizava và CS (2007) nghiên cứu dựa trên 575 BN UTP thấy 33% di căn hạch N<sub>2</sub> mà không di căn hạch N<sub>1</sub>. Đặc biệt những hạch có đk ≤ 10mm được dự đoán N<sub>0</sub> nhưng khi phẫu thuật làm mô bệnh học thì 14% là hạch (+), nếu chỉ 1 nhóm N<sub>2</sub> di căn thì tiên lượng tốt hơn nhiều nhóm hạch N<sub>1</sub> di căn với sống thêm không bệnh 3 năm lần lượt là 64,7% và 39,2% [133].

Shimosato Y (2010) nghiên cứu phẫu thuật trên 120 BN thấy tỷ lệ di căn hạch chung là 25,8% trong đó hạch rốn phổi N<sub>1</sub> là 37,5%; di căn cả hạch rốn phổi và hạch trung thất N<sub>1</sub> N<sub>2</sub> là 41,7%; di căn hạch trung thất vượt chặng (chỉ

di căn N<sub>2</sub>) chiếm 5%. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm của nhóm di căn hạch N<sub>1</sub> là 46,2%; nhóm di căn hạch vượt chặng N<sub>2</sub> là 66,6% [49].

Trong nghiên cứu của tác giả Shimosato Y (2010) có tỷ lệ di căn hạch cả hai nhóm N<sub>1</sub> N<sub>2</sub> cao nhưng di căn hạch vượt chặng cũng chỉ 5% xấp xỉ với nghiên cứu của chúng tôi. Còn tác giả Takizava (2007) thấy tỷ lệ di căn hạch vượt chặng cao hơn chúng tôi 33% so với 3,5%, tuy nhiên kết quả sống thêm không bệnh của nhóm này cũng tương đương với chúng tôi 64,7% so với 60%. Từ mỗi nghiên cứu có những đặc điểm riêng xong các tác giả đều có quan điểm chung rằng di căn vượt chặng N<sub>2</sub> nhưng chỉ ở một nhóm hạch có tiên lượng tốt hơn di căn N<sub>1</sub> nhưng ở nhiều nhóm hạch.

#### **4.6.3. Liên quan kết quả điều trị với phương pháp nạo vét hạch**

Các quan điểm đều cho rằng yếu tố di căn hạch ảnh hưởng rất lớn đến sự sống còn của BN, vì vậy nạo vét hạch một cách hệ thống trong phẫu thuật là vô cùng quan trọng để đảm bảo lấy bỏ sạch sẽ những hạch đã bị di căn, tránh bỏ sót tổn thương bởi những mô hạch ung thư còn sót lại sẽ tiếp tục phát triển tại chỗ hoặc lan tràn làm cho bệnh tiến triển, mặc dù có hóa xạ trị hỗ trợ, nhiều báo cáo cho thấy tỷ lệ đáp ứng tốt, kiểm soát bệnh tại chỗ. Xong những nhóm BN được phẫu thuật nạo vét hạch không triệt để vẫn có tiên lượng xấu hơn nhóm phẫu thuật đạt triệt để. Thật vậy từ kết quả ở bảng 3.25 cho thấy, trong 282 BN được phẫu thuật theo dõi trong 3 năm có 258 BN được nạo vét hạch triệt để (91,5%) thì 56,6% có kết quả tốt; 43,4% tái phát và tử vong. Có 24 BN nạo vét hạch không triệt để (8,5%) thì chỉ có 16,7% là kết quả tốt, còn lại 83,3% là bệnh tiến triển và tử vong (sự khác biệt có ý nghĩa p=0,001).

Các tác giả Nhật Bản cũng có quan điểm tương tự với chúng tôi như Zongren G (2009) dựa trên 403 BN UTP được phẫu thuật cắt phổi chuẩn nạo vét hạch hệ thống, tỷ lệ phẫu thuật triệt để đạt 93%; không triệt để 7% (tỷ lệ tử vong phẫu thuật có 9 BN chiếm 2,2%). Những BN được phẫu thuật triệt để

có tỷ lệ tái phát sau 3 năm gồm: Giai đoạn T<sub>1</sub> không có trường hợp nào tái phát; giai đoạn T<sub>2</sub> tái phát là 27,5%; giai đoạn T<sub>3</sub> tái phát là 60,8%, trong đó tái phát thường gặp ở giai đoạn T<sub>3</sub> xâm lấn thành ngực và xâm lấn cấu trúc xung quanh. Về giai đoạn hạch thì tỷ lệ tái phát ở giai đoạn chưa di căn hạch (N<sub>0</sub>) là 24,3%; giai đoạn di căn hạch N<sub>1</sub> là 40% và N<sub>2</sub> là 57,6%. Trong nhóm BN có tái phát và tiên triển được hóa trị hỗ trợ không có BN nào sống quá 3 năm (p=0,012) [134].

#### **4.7. THỜI GIAN SỐNG THÊM**

##### **4.7.1. Sống thêm toàn bộ**

Qua thu thập thông tin về BN dựa trên kết quả ghi nhận trong hồ sơ bệnh án và bằng cách gửi thư, điện thoại trực tiếp, chúng tôi thu thập được 282 BN với thời gian theo dõi dài nhất là 45 tháng.

Kết quả ở bảng 3.26 và biểu đồ 3.7 cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12 - 24 - 36 tháng tương ứng là 89% - 73% - 67%, thời gian sống trung bình là  $27,19 \pm 9,5$  tháng (ngắn nhất là 1 tháng và dài nhất là 43 tháng).

Cho tới nay ở Việt Nam chưa có công trình nghiên cứu nào công bố về phương pháp phẫu thuật cắt thùy phổi nạo vét hạch hệ thống theo bản đồ điều trị UTPKTBN. Trên thế giới cũng rất ít các nghiên cứu về phương pháp điều trị này, đa số các nghiên cứu tập chung khai thác về phẫu thuật cắt thùy phổi nói chung, sự kết hợp giữa phẫu thuật hóa trị và xạ trị, nghiên cứu về đặc điểm mô bệnh học, hoặc chẩn đoán UTP dựa vào CLVT, PET/CT... chưa có nghiên cứu đi sâu về đánh giá di căn hạch và khả năng nạo vét hạch theo bản đồ. Sau đây chúng tôi so sánh với một số tác giả trong và ngoài nước nghiên cứu về kết quả phẫu thuật điều trị UTP.

Cù Xuân Thanh (2002) phẫu thuật trên 140 BN thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm là 54,4% và 2 năm là 45,6%. Trong 62 BN tử vong thì 83,9% tử vong trong năm đầu và 16,1% tử vong ở năm thứ 2 [95].



Nguyễn Thị Minh Hương (2005) với 82 BN UTP giai đoạn II, IIIA được phẫu thuật kết hợp xạ trị thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm là 22,8%, sống trung bình 24,9 tháng, sống 5 năm toàn bộ là 16,8% [103].

Lê Sỹ Sâm và CS (2006) hồi cứu 93 BN UTP được phẫu thuật cắt phổi chuẩn nạo vét hạch thấy tỷ lệ sống toàn bộ 1 năm là 77,4%; sống 2 năm là 60,8%; sống 3 năm là 44,2%. Tác giả chia theo kích thước khối u thấy tỷ lệ sống 1 năm toàn bộ gồm: đk  $u \leq 30$  mm; đk  $u$  31- 50 mm; đk  $u$  51 - 70 mm; đk  $u > 70$  mm lần lượt là 90% - 86,7% - 79,9% - 53,5% tác giả nhận xét kích thước khối u có liên quan đến khả năng di căn hạch, nhưng kích thước khối u chưa đủ giá trị cao để tiên lượng tỷ lệ sống còn ở BN UTP [121].

Nguyễn Thị Lê (2012) với nghiên cứu 90 BN UTP chia làm 2 nhóm, nhóm 1 gồm những BN được phẫu thuật đơn thuần; nhóm 2 gồm những BN được phẫu thuật kết hợp hóa trị hỗ trợ. Nghiên cứu ghi nhận thời gian sống 1 năm toàn bộ ở nhóm 1 và nhóm 2 tương ứng là 91,4% và 92,6%, sống 2 năm toàn bộ tương ứng là 42,9 - 56,5% [110].

Các nghiên cứu trong nước đều có tỷ lệ sống 2- 3 năm thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi bởi nhiều lý do. Nghiên cứu của Cù Xuân Thanh thực hiện trên những BN cao tuổi  $\geq 60$ T, vì vậy người cao tuổi có thể trạng chung yếu, chỉ số KPS thấp, mắc các bệnh mãn tính về tim mạch, hô hấp vì vậy ảnh hưởng đến thời gian sống thêm. Mặt khác trong nghiên cứu của các tác giả trên có tỷ lệ cắt 2 thùy phổi và cắt toàn bộ 1 lá phổi cao hơn chúng tôi, không thấy các tác giả đề cập tới phương pháp nạo vét hạch tuy nhiên chỉ thấy ghi nhận nạo vét được từ 1- 4 hạch tại các trạm, đây chưa phải là nạo vét hạch hệ thống vì bản đồ hạch được ứng dụng rộng rãi từ năm 2009. Trong nghiên cứu của chúng tôi nạo vét trung bình được 12,38 hạch/1BN (từ 3-29 hạch/1BN).

Theo Zhou Q.H (2006) phẫu thuật cho 248 BN thấy tỷ lệ sống 1 năm 78,6%; 3 năm 60,5%; 5 năm là 32,7%; 10 năm là 20,9%. Trong nhóm phẫu

thuật tác giả ghi nhận cắt màng tim 31,4%; cắt động mạch phổi 38,9%; cắt thành ĐM chủ 33,3%; cắt vá TM chủ trên 25%. Kết quả này thấp hơn đôi chút so với nghiên cứu của chúng tôi do tác giả đã phẫu thuật mở rộng nhiều BN ở giai đoạn muộn như cắt thành ĐM chủ, ĐM phổi, vá TM chủ, vì vậy làm giảm tỷ lệ sống thêm trong nhóm nghiên cứu [111].

Nhóm các tác giả tại Nhật Bản Fukinos và CS (2011) đã nghiên cứu 216 BN với các hình thái phẫu thuật gồm 166 BN cắt 1 thùy phổi; 25 BN cắt 2 thùy phổi và 25 BN cắt toàn bộ một lá phổi do khối u xâm lấn trực tiếp vào cuống phổi hoặc động mạch phổi, tất cả đều được nạo vét hạch hệ thống. Thấy ở nhóm giai đoạn sớm chỉ cắt 1 thùy phổi có tỷ lệ sống toàn bộ 5 năm rất cao là 55,6% trong khi ở nhóm giai đoạn muộn cắt 2 thùy phổi và cắt toàn bộ lá phổi tỷ lệ này là 27,7% mặc dù cũng vẫn được nạo vét hạch hệ thống. Tác giả cũng ghi nhận về giai đoạn hạch, trong 216 BN được phẫu thuật nạo vét hạch hệ thống, nếu không có di căn hạch (tức hạch  $N_0$ ) thì tỷ lệ sống 5 năm đạt 51,9%, khi có hạch xâm lấn cuống phổi  $N_1$  thì tỷ lệ này giảm xuống còn 22,2% và hạch xâm lấn cuống phổi  $N_1$  kèm khối u xâm lấn thùy kế cận  $T_3$  phẫu thuật cắt  $> 2$  thùy phổi thì tỷ lệ này giảm xuống chỉ còn 15,7%. Tác giả kết luận khi cắt  $\geq 2$  thùy phổi thì tiên lượng sẽ xấu hơn rất nhiều cắt 1 thùy phổi cho dù giai đoạn hạch như nhau [144]. Đây là nghiên cứu được theo dõi dài có tỷ lệ sống thêm tốt, bởi trường phái các tác giả Nhật Bản là phẫu thuật đạt sạch sẽ, nạo vét hạch hệ thống ở tất cả các nhóm theo bản đồ hạch.

#### **4.7.2. Sống thêm toàn bộ theo nhóm tuổi**

Đánh giá kết quả sống thêm theo nhóm tuổi, chúng tôi chia ra 2 nhóm là: Nhóm tuổi trung niên  $\leq 60T$  và nhóm tuổi cao  $> 60T$ . Bảng 3.27 và biểu đồ 3.8 cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại các thời điểm 12 - 24 - 36 tháng của nhóm BN  $\leq 60T$  lần lượt là 90 - 76 - 69% với trung vị 34,9 tháng, cao hơn không nhiều so với 85 - 67 - 63% của nhóm BN  $> 60T$  với trung vị 31,2

tháng. Qua phân tích đơn biến kiểm định test Log-rank thấy sự khác biệt không có ý nghĩa  $p=0,208$  và phân tích đa biến (hồi qui Cox) cho thấy tuổi không phải là yếu tố tiên lượng độc lập với sống thêm ( $p=0,78$ ) (bảng 3.37).

Cù Xuân Thanh (2002) đã nghiên cứu phẫu thuật trên 2 nhóm BN UTP nhóm 1 gồm 114 BN  $> 60T$  và nhóm 2 gồm 77 BN  $\leq 60T$  theo dõi trong 2 năm thấy sống thêm toàn bộ ở nhóm 1 là 45,6%; nhóm 2 là 42,8%. Tác giả thấy không có sự khác biệt nhiều về thời gian sống thêm giữa hai nhóm tuổi trung niên và người có tuổi [95].

Lê Sỹ Sâm và CS (2006) với hồi cứu 93 BN UTP được phẫu thuật thấy tỷ lệ sống 2 năm toàn bộ là 60,8%; sống 2 năm của nhóm  $\leq 50T$  là 69,5%; nhóm  $> 50T$  là 65,2%. Tác giả kết luận tỷ lệ sống thêm không liên quan đến tuổi, nhưng tỷ lệ tử vong sau phẫu thuật ở người có tuổi sẽ tăng cao hơn do sức chịu đựng ở người có tuổi kém hơn và các bệnh phối hợp nhiều hơn [121].

Shields M.D và CS (2009) báo cáo trong một nghiên cứu 130 BN thấy rằng UTP ở người trẻ tuổi  $< 45T$  thời gian sống thêm 3 năm giảm một cách có ý nghĩa so với nhóm tuổi  $\geq 45T$  tương ứng là 51% và 62% [54].

Quan điểm của Zhi X.Y (2010) cho rằng tuổi có ảnh hưởng đến kết quả điều trị, nhưng không phải là biến số tiên lượng độc lập, quan điểm trước kia cho rằng những BN  $> 70T$  được xem như là chống chỉ định của phẫu thuật cắt thùy phổi thì ngày nay không còn đúng nữa. Một số nghiên cứu cũng cho thấy khi các yếu tố nguy cơ là như nhau thì tỷ lệ biến chứng và tử vong ở những người già không cao hơn nhiều so với người trẻ, nhưng cần lưu ý đến những bệnh lý tim mạch, hô hấp ở người già cao hơn. Đặc biệt những BN  $> 75T$  thì tỷ lệ tử vong sau mổ là 15% so với 6% ở người trẻ tuổi, yếu tố tiên lượng chủ yếu là khả năng hoạt động của BN được đánh giá bằng thang điểm Karnofsky (KPS), nếu  $KPS < 80$  liên quan có ý nghĩa với sự gia tăng tử vong [135].

### 4.7.3. Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn

Giai đoạn là một trong những yếu tố ảnh hưởng tới sống thêm, (*Bảng 3.28 và biểu đồ 3.9*) cho 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. Kiểm định test Log-rank thấy sự khác biệt có ý nghĩa ( $p=0,001$ ), qua phân tích đa biến cho thấy giai đoạn bệnh là yếu tố tiên lượng độc lập của thời gian sống thêm toàn bộ ( $p=0,038$ ) (*bảng 3.37*).

Theo Cù Xuân Thanh (2002) sống thêm 2 năm theo giai đoạn với 106 BN tuổi > 60T thấy ở giai đoạn I đạt 92,6%; giai đoạn II đạt 75,2%; giai đoạn IIIA giảm rõ rệt còn 35,2%, đặc biệt tác giả ghi nhận phẫu thuật cả ở giai đoạn IIIB sống 2 năm là 13% [95].

Bùi Chí Việt (2011) với 104 BN ghi nhận thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm ở giai đoạn sớm khi khối u chưa xâm lấn là 76% so với các giai đoạn còn lại khi khối u xâm nhiễm cấu trúc xung quanh 34,2%. Nhóm  $pT_1$  sống thêm 3 năm là 100%; nhóm  $pT_2$  là 50,6% và nhóm  $pT_3$  là 27,5% ( $p=0,005$ ). Tác giả chia giai đoạn theo 3 nhóm và cho biết ở các giai đoạn I, II có tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm lần lượt là 96,3% - 24,5% sang giai đoạn IIIA không có BN nào sống được 3 năm ( $p = 0,022$ ) [109].

Nguyễn Thị Lê (2012) với 90 BN UTP được phẫu thuật kết hợp hóa trị hỗ 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% [110].

Theo Moutain Clifton F (1997) ghi nhận khối u ở giai đoạn IIB  $T_3N_0$  có tiên lượng sống tốt hơn giai đoạn IIIA  $T_{1-2}N_2$  với tỷ lệ sống 5 năm tương ứng

là 56% so với 15,6%. Đặc biệt tiên lượng rất xấu nếu phẫu thuật không đạt triệt để, tỷ lệ sống 5 năm trung bình của giai đoạn IIIA là 9 - 15% [17].

Nghiên cứu của Oliaro A (2009) cắt phổi có tỷ lệ tử vong cao 9,1%, tác giả phân tích đa biến thời gian sống thêm thấy tỷ lệ sống 3 năm cho giai đoạn I là 94,8%; giai đoạn II là 62,4%; giai đoạn IIIA là 38,2% và sống 5 năm cho các giai đoạn trên tương ứng là 73,6% - 23% - 8,9% ( $p=0,03$ ) [145].

Như vậy so với các tác giả tỷ lệ sống 2 - 3 năm ở các giai đoạn I, II có kết quả tương đương với chúng tôi, nhưng ở giai đoạn muộn IIIA kết quả giảm rõ rệt. Các tác giả đều có nhận xét chung là do yếu tố tiên lượng xấu của di căn hạch trung thất chằng  $N_2$  của giai đoạn IIIA. Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện nạo vét hạch một cách hệ thống theo bản đồ hạch, nghĩa là tất cả các trạm hạch từ nhóm 1 đến nhóm 14 đều được kiểm soát, trung bình nạo vét được 12,38 hạch/1BN vì vậy việc nạo vét hạch trung thất còn có ý nghĩa bài bản và mang tính dự phòng cao giảm đáng kể tỷ lệ tái phát và tử vong.

Trong một nghiên cứu hồi cứu của nhóm IALT năm 2012 (The International Adjuvant Lung Cancer Collaborative Group) dựa trên 1867 BN UTP ở giai đoạn sớm I, II sau phẫu thuật triệt để được chia ngẫu nhiên làm 2 nhóm cho thấy không có sự khác biệt nhiều về tỷ lệ sống 5 năm toàn bộ ở nhóm chỉ phẫu thuật theo dõi đơn thuần so với nhóm được hóa trị bổ trợ với phác đồ có Cisplatin tỷ lệ lần lượt là 40,4% so với 44,5%. Sống 5 năm không bệnh là 34,3% so với 39,4%. Tác giả nhấn mạnh tầm quan trọng của phẫu thuật triệt căn đặc biệt nạo vét hạch bài bản hệ thống theo bản đồ ở giai đoạn sớm, làm giảm tỷ lệ tái phát và tiên triển [47].

#### **4.7.4. Thời gian sống thêm không bệnh**

Kết quả ở bảng 3.29 và biểu đồ 3.10 cho thấy tỷ lệ sống thêm không bệnh tại các thời điểm 12 - 24 - 36 tháng là 87% - 70% - 52% trung bình sống  $26,1 \pm 9,6$  tháng, so sánh với tỷ lệ sống thêm toàn bộ tương ứng là 89% - 73% - 67%. Chúng

tôi nhận thấy rằng sau phẫu thuật 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 theo thời gian.

Số liệu ở bảng 3.30 và biểu đồ 3.11 cũng ghi nhận tỷ lệ sống thêm không bệnh tại các thời điểm 12 - 24 - 36 tháng của giai đoạn I là 95% - 90% - 88% trung vị 38,7 tháng; giai đoạn II tỷ lệ này là 89% - 75% - 70% trung vị 34,8 tháng; giai đoạn IIIA tỷ lệ này giảm một cách rõ rệt là 77% - 51% - 37% trung vị 25,2 tháng. Kiểm định test Log-rank thấy sự khác biệt có ý nghĩa ( $p=0,0001$ ), phân tích đa biến cho thấy giai đoạn bệnh là yếu tố tiên lượng độc lập của thời gian sống thêm không bệnh ( $p=0,030$ ) (bảng 3.38). Điều này lại càng có cơ sở khẳng định rằng yếu tố tiên lượng xấu của việc di căn hạch  $N_2$  ở giai đoạn IIIA, tại các trạm hạch  $N_2$  do vị trí giải phẫu nằm sâu trong trung thất, việc xác định di căn cũng như khả năng nạo vét triệt để trong phẫu thuật sẽ khó khăn hơn. Ở giai đoạn này mặc dù các BN được hỗ trợ hóa xạ trị nhưng nguy cơ tái phát sớm vẫn cao.

Bùi Chí Việt (2011) trong 104 BN được phẫu thuật ghi nhận thời gian sống thêm không bệnh 3 năm là 46,3%, trung vị 29,1 tháng. Trong đó giai đoạn  $T_1$  đạt 100%; giai đoạn  $T_2$  là 47,4% và giai đoạn  $T_3$  là 21,4%. Ở các giai đoạn I, II, IIIA lần lượt là 87,7% - 22,2% - 0% ( $p = 0,019$ ), tác giả cũng có kết luận tương tự [109].

Theo Mayer.R (2005) phẫu thuật 83 BN ở giai đoạn II, IIIA với việc cắt thùy phổi nạo vét hạch, có xạ trị hỗ trợ cho kết quả sống 3 năm không bệnh là 38,6% và sống 5 năm không bệnh là 26,5%. Như vậy kết quả nghiên cứu của các tác giả thấp hơn so với chúng tôi cũng bởi những lý do nêu trên, nghiên cứu thực hiện ở giai đoạn muộn tỷ lệ BN ở giai đoạn IIIA cao. Đặc biệt Tác giả nhấn mạnh nếu những hạch  $N_2$  còn tồn tại dai dẳng sau phẫu thuật và hóa xạ trị thì tiên lượng rất xấu không BN nào sống quá 3 năm [79].

#### 4.7.5. Sống thêm toàn bộ theo mô bệnh học

Bảng 3.31 và biểu đồ 3.12 cho thấy nhóm UTBM tuyến có tỷ lệ sống 3 năm tốt nhất đạt 71%; nhóm UTBM tế bào lớn 67%; nhóm UTBM vảy thấp nhất 61%. Phân tích đơn biến và đa biến cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa (bảng 3.37 và 3.38). So sánh với các tác giả khác (bảng 4.4) như sau.

**Bảng 4.4. Tỷ lệ sống 3 năm theo type mô bệnh học trong một số NC**

Tác giả, năm cỡ mẫu	UTBM tuyến	UTBM vảy	UTBMTB lớn các loại khác
Cù Xuân Thanh (2002) n = 114 [95]	61,3	36,0	54,5
Nguyễn Thị Minh Hương (2005); n = 82 [103]	26,7	23,3	20,8 - 9,1
Lê Sỹ Sâm (2009) n = 93 [121]	50,2	0	0
Bùi Chí Viêt (2011) n = 104 [109]	62,5	0	62,7
Okada M (2005) n = 142 [65]	<b>81,1</b>	<b>70,3</b>	<b>0</b>
<b>Nguyễn Khắc Kiểm (2015); n = 282</b>	71,0	61,0	67,0

Từ kết quả ở bảng 4.4 cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm theo các type mô bệnh học trong nghiên cứu của chúng tôi đều cao hơn so với các tác giả trong nước bởi một số yếu tố sau: Nghiên cứu của Cù Xuân Thanh (2002) thực hiện trên những BN cao tuổi  $\geq 60T$ , vì vậy người cao tuổi có thể trạng chung yếu, mắc các bệnh mãn tính về tim mạch, hô hấp vì vậy ảnh hưởng đến thời gian sống thêm. Trong nghiên cứu của các tác giả Lê Sỹ Sâm (2006) và Bùi Chí Viêt (2011) có tỷ lệ cắt 2 thùy phổi và cắt toàn bộ 1 lá phổi cao hơn chúng tôi, Nguyễn Thị Minh Hương (2006) thì nghiên cứu trên những BN ở giai đoạn muộn II và IIIA vì vậy kết quả chung của các tác giả thấp. Mặt khác

trong phương pháp phẫu thuật chỉ thấy ghi nhận nạo vét được từ 1 - 6 hạch/1BN tại các trạm, đây chưa phải là nạo vét hạch hệ thống theo bản đồ. Trong nghiên cứu của chúng tôi nạo vét trung bình được 12,38 hạch/1BN vì vậy tính triệt căn của phẫu thuật được thể hiện rõ ràng hơn.

Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả thấp hơn Okada M và CS (2005) với tỷ lệ sống 3 năm cho UTBM tuyến là 81,1%; UTBM vảy là 70,3% là do tác giả thực hiện nghiên cứu trên BN ở giai đoạn sớm, giai đoạn I, II, quan điểm tác giả vẫn chủ trương nạo vét hạch một cách hệ thống và nạo vét hạch có ý nghĩa dự phòng cao ở cả giai đoạn I. Nhìn chung các tác giả trong và ngoài nước đều ghi nhận rằng trong những năm gần đây UTBM tuyến có xu hướng cho kết quả tốt hơn UTBM vảy.

#### **4.7.6. Sống thêm toàn bộ theo các chặng hạch di căn**

Kết quả ở bảng 3.32 và biểu đồ 3.13 cho thấy nhóm BN chưa có yếu tố di căn hạch (tức  $N_0$ ) 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  $N_1$  tỷ lệ này là 89% - 68% - 63% trung vị 32,7 tháng và di căn hạch chặng  $N_2$  thì tiên lượng xấu tỷ lệ này giảm lần lượt là 78% - 54% - 42% trung vị 26,0 tháng. Chung cho  $N_{1+2}$  (tức có yếu tố di căn hạch  $\geq 1$  hạch (+) tại trạm  $N_1$  hoặc  $N_2$ ) 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 (bảng 3.37 và bảng 3.38) cũng cho thấy giai đoạn di căn hạch là yếu tố tiên lượng độc lập của thời gian sống thêm toàn bộ ( $p = 0,003 - 0,004$ ).

Tại Trung Quốc Houwen L (2004) nghiên cứu hồi cứu trên 5903 BN UTP và theo dõi tỷ lệ sống 3 năm thấy ở giai đoạn I ( $N_0$ ) có 50% BN sống 3 năm. Trên 790 BN giai đoạn hạch  $N_2$  (giai đoạn IIIA) chiếm 13,4% có tỷ lệ sống 3 năm là 16%. Tác giả cho rằng ở giai đoạn  $T_3N_2$  hoặc  $T_4N_2$  có chọn lọc



tốt vẫn có thể phẫu thuật được sạch sẽ và cho kết quả khả quan, chỉ định này được chấp nhận ở Trung Quốc [113].

Nhóm nghiên cứu UTP Bắc Mỹ LCSG (2010) nhận xét tỷ lệ sống 5 năm cho giai đoạn hạch  $N_0$  đạt được 49% nhưng khi đã có yếu tố di căn hạch bất kể hạch chặng  $N_1$  hay  $N_2$  thì tỷ lệ này giảm xuống còn 17%.

**Bảng 4.5. Tỷ lệ sống 3 năm theo các chặng hạch di căn trong một số NC**

Tên tác giả, năm, cỡ mẫu đặc điểm nhóm NC	Không DC, $N_0$ (%)	Di căn $N_1$ (%)	Di căn $N_2$ (%)	Có DC $N_{1+2}$ (%)
Rea F (2000) n=196, sống 3 năm Các khối u $T_4$ [117]	35,8	23,2	0	10,7
Houwen L (2004) n=5903, sống 3 năm, Các gđ và cả $T_3N_2 - T_4N_{1-2}$ [113]	50	27	16	19
Nguyễn Thị Minh Hương (2005) n=82 Sống 3 năm, giai đoạn II-III A [103]	45,2	17,9	10,7	14,2
Lê Sỹ Sâm (2006) n=93 [121]	63,4	41,8	21,1	32,9
Martini N (2007) n=598, sống 5 năm Khối u $T_1 T_2$ , một số ít $T_3$ [74]	<b>56</b>	<b>38,4</b>	<b>30</b>	<b>34</b>
Korst R.J (2008) n=380, sống 3 năm Khối u $T_1 T_2$ [146]	82	67	40	51
Fabrice Andre (2010) n=158 Sống 5 năm [147]	<b>47,5</b>	<b>34</b>	<b>22</b>	<b>26</b>
Bùi Chí Việt (2011) n=104 [109] $N_0$ trung vị 49,2; $N_1N_2$ trung vị 20,4	66,5	0	0	0
<b>Nguyễn Khắc Kiểm (2015) n=282</b>	<b>82</b>	<b>63</b>	<b>42</b>	<b>53</b>

Từ số liệu ở bảng 4.5 nêu trên, so với các tác giả Rea F (2000); Houwen L (2004); Nguyễn Thị Minh Hương (2005); Lê Sỹ Sâm (2006); Bùi Chí Việt (2011) thì kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn, đặc biệt thấy rõ ở giai

đoạn có yếu tố di căn hạch. Bởi vì các nghiên cứu trên áp dụng hệ thống phân loại cũ, chưa đánh giá chính xác và sắp xếp đúng giai đoạn hạch, vẫn còn tồn tại một số lượng BN của giai đoạn IIIB như T<sub>4</sub> xâm lấn màng tim trung thất, T<sub>4</sub> nhân di căn khác thùy với hạch di căn N<sub>1</sub>N<sub>2</sub> được phẫu thuật, mặt khác ở những thời điểm trước bản đồ hạch chưa được ứng dụng rộng rãi, phương pháp nạo vét hạch chưa thực hiện được bài bản hệ thống theo bản đồ, mà nạo vét hạch chỉ mang tính chất lấy sạch những hạch quan sát thấy trong phẫu thuật vì vậy tính triệt để không cao.

Một số nghiên cứu có kết quả cao hơn chúng tôi như Martini N (2007); Fabrice Andre (2010). Các nghiên cứu trên đều thực hiện ở giai đoạn sớm với các khối u là T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> việc nạo vét hạch được thực hiện hệ thống. Fabrice Andre cho rằng nếu ở giai đoạn hạch N<sub>2</sub> mà không nạo vét được triệt để thì tỷ lệ sống 5 năm giảm còn 9% so với 22% khi nạo vét triệt để. Các tác giả đều đi đến một kết luận chung di căn hạch là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến sự sống còn của BN và cần được loại bỏ nhờ phẫu thuật. Tác giả nhấn mạnh vai trò của nạo vét hạch hệ thống không những lấy hết được những hạch đã di căn, mà còn dự phòng cả những hạch có nguy cơ di căn cao.

#### **4.7.7. Sống thêm toàn bộ theo số lượng hạch di căn**

Từ kết quả ở bảng 3.33 và biểu đồ 3,14 cho thấy có 141 BN có yếu tố di căn hạch thì nhóm  $\leq 5$  hạch di căn chiếm tỷ lệ thấp 31 BN (22%) trong khi chủ yếu là nhóm  $> 5$  hạch di căn có 110 BN (78%). Ở nhóm  $\leq 5$  hạch di căn có tỷ lệ sống thêm 12 - 24 - 36 tháng lần lượt là 87% - 68% - 57% trung vị 31,2 tháng; nhóm  $> 5$  hạch di căn tỷ lệ này là 84% - 59% - 50% trung vị 28,9 tháng ( $p = 0,0498$ ).

Nghiên cứu của Martini N (2007) thực hiện trên 598 BN thấy nhóm BN ở giai đoạn II có di căn hạch N<sub>1</sub> thì số lượng hạch di căn ảnh hưởng rất lớn

đến sự sống còn. Nếu chỉ có 1 hạch  $N_1$  di căn thì tỷ lệ sống 5 năm đạt được 45%, nhưng nếu nhiều hạch  $N_1$  di căn thì tỷ lệ này giảm xuống còn 31%; nếu nhiều nhóm  $N_1$  di căn thì tỷ lệ sống 5 năm chỉ còn 20% [74].

Tác giả Cerfolio R.J và CS (2007) nhận định nếu chỉ có duy nhất 1 nhóm hạch  $N_2$  di căn và các hạch chưa phá vỡ vỏ bao, khối u ở giai đoạn  $T_1$   $T_2$  được phẫu thuật nạo vét hạch hệ thống thì tỷ lệ sống 5 năm đạt 30% so với 10% khi hạch  $N_2$  không nạo vét được triệt để. Những khối u thùy trên phổi trái di căn hạch  $N_2$  nhóm 5 - 6 có tiên lượng tốt hơn cả, tỷ lệ sống thêm 5 năm là 42% khi được phẫu thuật nạo vét hạch triệt để. Tác giả cho rằng phẫu thuật chỉ có lợi ích cho những BN hạch  $N_2$  xâm lấn tối thiểu chứ không phải cho tất cả các BN có hạch  $N_2$ ; nghĩa là  $\leq 2$  nhóm hạch  $N_2$  di căn, nếu  $\geq 3$  nhóm hạch  $N_2$  di căn hoặc  $N_2$  đk lớn phá vỡ vỏ bao, thì cần thiết phải hóa trị tiên phẫu [23].

Theo Shield M.D và CS (2009) dựa trên 130 BN UTP thấy di căn hạch chiếm tỷ lệ cao là 54,6% trong đó di căn 1 hạch chiếm 14,6%; di căn 2 - 5 hạch chiếm 30%; di căn nhiều hạch  $> 5$  hạch chiếm 55,4%, điều này cho thấy đa số các BN khi được phát hiện đã vào giai đoạn di căn nhiều hạch. Tỷ lệ sống 3 năm của nhóm di căn 1 hạch đạt 68,4%; nhóm di căn 2 - 5 hạch là 53,8%; nhóm di căn  $> 5$  hạch là 44,4% ( $p = 0,0046$ ) [54].

Nghiên cứu của Khan B và Mushtap M (2010) ghi nhận nếu BN chỉ có 1 nhóm hạch  $N_1$  di căn thì có tiên lượng tốt hơn những BN có  $\geq 2$  nhóm hạch  $N_1$  di căn, với thời gian sống thêm 5 năm tương ứng là 48% so với 35% ( $p < 0,09$ ). Tương tự những BN có 1 nhóm hạch  $N_2$  di căn thì có tiên lượng tốt hơn những BN có  $\geq 2$  nhóm hạch  $N_2$  di căn, thời gian sống thêm 5 năm tương ứng là 34% so với 20% ( $p < 0,001$ ) [91].

Cho đến nay rất ít các nghiên cứu tìm hiểu về khía cạnh ảnh hưởng của số lượng hạch di căn hay nhóm hạch di căn đến thời gian sống thêm bởi các tác giả cho rằng số lượng hạch di căn có được phụ thuộc vào khả năng nạo vét

hạch, mức độ triệt để của phương pháp nạo vét hạch, vì vậy đây là yếu tố biến động khó dự đoán xong các tác giả đều ghi nhận số lượng hạch di căn ảnh hưởng rất rõ đến thời gian sống thêm của BN.

#### **4.7.8. Sống thêm toàn bộ theo kích thước hạch**

Trong nghiên cứu của chúng tôi (*bảng 3.34 và biểu đồ 3.15*) cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa của thời gian sống thêm với kích thước hạch. Ở nhóm BN chỉ có những hạch nhỏ  $\leq 10$  mm có tiên lượng tốt, tỷ lệ sống tại các thời điểm 12 - 24 - 36 tháng đạt 95% - 89% - 81%. Nhóm BN có hạch  $\leq 10 - 20$  mm tỷ lệ này giảm xuống còn 89% - 70% - 63%; nhóm có hạch lớn  $> 20$  mm bất kể  $N_1$  hay  $N_2$  thì tiên lượng cũng rất xấu tỷ lệ này giảm còn 66% - 38% - 29%. Kiểm định test Log-rank thấy sự khác biệt có ý nghĩa ( $p = 0,0001$ ). Phân tích đa biến (*bảng 3.37 và bảng 3.38*) cho thấy kích thước hạch là yếu tố tiên lượng độc lập của thời gian sống thêm không bệnh ( $p = 0,050$ ), nhưng lại không phải là yếu tố tiên lượng độc lập của thời gian sống thêm toàn bộ ( $p = 0,063$ ).

Tại Nhật Bản nghiên cứu của Ishida T và CS (2009) đã phẫu thuật cho 221 BN UTP nạo vét hạch hệ thống tại các chặng  $N_1$   $N_2$  thấy tỷ lệ sống 3 năm phụ thuộc vào kích thước hạch, với BN chỉ có hạch  $\leq 10$  mm tỷ lệ sống 3 năm đạt 80%; hạch từ 11 - 20 mm tỷ lệ này giảm xuống là 74%; đặc biệt khi hạch lớn  $> 20$  mm tỷ lệ sống 3 năm giảm rõ rệt là 51% [64]. Kết quả này cao hơn nghiên cứu của chúng tôi là do trong nhóm nghiên cứu là các khối u  $T_1$   $T_2$ , nghiên cứu của chúng tôi bao gồm cả  $T_1$   $T_2$   $T_3$ .

Theo Prenzel K.L và CS (2013) kích thước hạch không chỉ liên quan tới khả năng di của chúng mà còn có ý nghĩa tiên lượng bệnh. Trong nghiên cứu 340 BN, tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ là 71,5%. Trong 160 BN ở giai đoạn sớm có kích thước hạch  $\leq 10$  mm thì tỷ lệ sống thêm 3 năm là 87,5%; 128 BN có  $\leq 10 - 20$  mm tỷ lệ này là 60,9%; 52 BN ở giai đoạn muộn có

hạch đk lớn > 20 mm tỷ lệ sống 3 năm giảm rõ rệt còn 30,8% ( $p = 0,0023$ ). Tác giả kết luận trong UTP kích thước hạch là tiêu chuẩn quan trọng để tiên lượng khả năng sống còn của BN [148]. Nghiên cứu của Rusch V.W (2007) qua 230 bệnh nhân cũng có kết luận tương tự [123]. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của các tác giả.

#### **4.7.9. Sống thêm toàn bộ theo số lượng hạch nạo vét được**

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 258/282 BN nạo vét hạch triệt để, chia ra 2 nhóm theo số lượng hạch được nạo vét, bao gồm nhóm nạo vét được < 10 hạch và nhóm  $\geq 10$  hạch. Kết quả tại bảng 3.35 và biểu đồ 3.16 cho thấy số lượng hạch nạo vét được cũng là một yếu tố ảnh hưởng lớn đến sự sống còn của BN, thể hiện nhóm BN chỉ nạo vét được < 10 hạch bất kỳ chặng hạch  $N_1$  hay  $N_2$  cho tỷ lệ sống thêm 12 - 24 - 36 tháng tương ứng là 92% - 80% - 74%; nhóm nạo vét được  $\geq 10$  hạch trở lên tỷ lệ này giảm còn 87% - 69% - 63%. Kiểm định test Log-rank thấy sự khác biệt có ý nghĩa ( $p = 0,0462$ ), phân tích đa biến (*bảng 3.37 và bảng 3.38*) cho thấy số lượng hạch được nạo vét không phải là yếu tố tiên lượng độc lập của TGST toàn bộ và TGST không bệnh ( $p = 0,080 - 0,085$ ).

Các tác giả trong nước không thấy nhắc tới vấn đề này, các tác giả nước ngoài như Oda M (2008) đã dựa trên 889 BN UTP được tổng kết từ 3 trung tâm nghiên cứu ghi nhận phẫu thuật cần phải đạt được tính triệt để cao, ngoài việc cắt bỏ thùy phổi thì cần thiết phải nạo vét các trạm hạch khu vực, nạo vét hạch ở đây là mang tính hệ thống và bài bản cần tính cả phương án dự phòng hạch di căn, đặc biệt đối với các hạch trung thất chặng  $N_2$  thường di căn một cách âm thầm, trong phẫu thuật dễ bỏ sót, nếu những hạch ở vị trí này được lấy bỏ sạch vẫn thấy 10 - 15% là những hạch (+). Trên những BN có ít hạch, < 10 hạch được nạo vét bất kể hạch  $N_1$  hay  $N_2$  thì có tiên lượng tốt tỷ lệ sống 3 năm đạt 75,6% và sống 5 năm đạt 42%, nếu những BN có nhiều hạch  $\geq 10$

hạch được nạo vét thì tỷ lệ sống 3 năm giảm xuống còn 60% và sống 5 năm giảm rõ rệt còn 31% mặc dù quá trình nạo vét hạch vẫn đảm bảo sạch sẽ như nhau. Tác giả kết luận trong UTP số lượng hạch vùng xuất hiện là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến sự sống còn của BN cần phải được loại bỏ sạch sẽ trong phẫu thuật [90]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có lẽ mẫu nghiên cứu chưa đủ lớn bởi sự phân chia 5 thùy phổi với 14 nhóm hạch, số lượng hạch được nạo vét không chải đều ở các nhóm vì vậy phân tích đa biến không thấy có ý nghĩa.

#### **4.7.10. Sống thêm toàn bộ theo phương pháp nạo vét hạch**

Trong phẫu thuật UTP, nạo vét hạch theo bản đồ thường phức tạp, nên cần đánh giá kỹ trước mổ bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh. Ở nước ta chưa có công trình khoa học nào nghiên cứu về nạo vét hạch hệ thống theo bản đồ, mặt khác nạo vét hạch được thực hiện phụ thuộc nhiều vào đặc điểm của từng trung tâm, điều kiện trang thiết bị hiện có.

Kết quả ở Bảng 3.36 và biểu đồ 3.17 cho thấy có 258/282 BN được phẫu thuật nạo vét hạch triệt để (91,5%), 24 BN nạo vét hạch không triệt để (8,5%). Nhóm được nạo vét hạch triệt để có tỷ lệ sống thêm tốt tại các thời điểm 12 - 24 - 36 tháng là 93% - 82% - 76% với trung vị 36,7 tháng. Nhóm nạo vét hạch không triệt để và không nạo vét được tỷ lệ này giảm rõ rệt còn 71% - 39% - 31% trung vị 22,5 tháng. Các phân tích đơn biến và đa biến đều cho thấy nạo vét hạch triệt để là yếu tố tiên lượng độc lập của TGST toàn bộ và TGST không bệnh ( $p = 0,000$ ).

Theo Cù Xuân Thanh (2002) sống thêm 2 năm theo cách thức phẫu thuật ở 114 BN thấy Phẫu thuật chuẩn đạt triệt để 102 BN (89,5%); phẫu thuật cắt hạn chế và không triệt để 12 BN (10,5%). Trong đó nhóm phẫu thuật chuẩn còn sống đạt 47,1%; nhóm cắt hạn chế còn sống đạt 33,3% [95].

Bùi Chí Việt (2011) phẫu thuật trên 104 BN ghi nhận thời gian sống thêm 3 năm ở 2 nhóm, nhóm BN được phẫu thuật triệt để đạt 49,4% với trung

bình sống toàn bộ là 41,8 tháng cao hơn hẳn so với nhóm không triệt để chỉ đạt 8,6% với trung bình 18,4 tháng. Trong nhóm BN có tái phát thì không BN nào sống quá 3 năm, ở nhóm BN không tái phát thời gian sống thêm 3 năm đạt 64,5% ( $p = 0,0001$ ) [109].

Các nghiên cứu trong nước hiện nay, một số nghiên cứu ghi nhận phẫu thuật triệt để và không triệt để dưới hình thức cắt thùy phổi chuẩn lấy hạch tại các chặng là phẫu thuật triệt để, còn cắt phân thùy phổi hoặc cắt tiết kiệm nhu mô phổi là phẫu thuật không triệt để. Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả các BN đều được cắt phổi chuẩn, căn cứ vào yếu tố nạo vét hạch sẽ phân loại hình thức phẫu thuật triệt để hay không triệt để, nạo vét hạch thực hiện một cách hệ thống theo bản đồ, lấy bỏ hạch sạch sẽ ở tất cả các trạm mới được coi là triệt để. Vì vậy tỷ lệ sống 2 - 3 năm trong nghiên cứu của chúng tôi cao do yếu tố đảm bảo tính triệt căn cao trong phẫu thuật.

Các tác giả nước ngoài cũng có quan điểm tương tự như chúng tôi. Theo Warren W.H và Maggi G (2005) nghiên cứu phẫu thuật trên 230 BN UTP, các chặng hạch  $N_0$ ,  $N_1$ ,  $N_2$  được nạo vét theo khả năng dưới định hướng trước của phim CT, tác giả cho biết với khối u ở giai đoạn  $T_2$  nếu nạo vét hạch được thực hiện triệt để thì tỷ lệ sống 5 năm đạt được là 42%, còn nếu nạo vét hạch không thực hiện được triệt để thì tiên lượng xấu sống 5 năm chỉ đạt được 10% ( $p < 0,01$ ) [89].

Một phân tích của Manser R và CS (2005) đã ghi nhận từ 11 thử nghiệm lâm sàng, được thiết kế để xác định về sống thêm sau phẫu thuật và ảnh hưởng của nạo vét hạch hệ thống (nạo vét hạch triệt để) so với việc chỉ lấy mẫu hạch tại các trạm khi không thấy có dấu hiệu hạch di căn (không triệt để) trên những BN UTP ở giai đoạn sớm. Phân tích cho thấy với tổng số 1910 BN ở giai đoạn I, II được phẫu thuật. Thời gian sống thêm 4 năm ở nhóm được

nạo vét hạch các chặng  $N_1$ ,  $N_2$  một cách hệ thống là 95% cho giai đoạn I và 67% cho giai đoạn II so với nhóm chỉ lấy mẫu hạch là 78% ở giai đoạn I và 43% ở giai đoạn II ( $p = 0,005$ ) [118]. Điều này cho thấy có sự cải thiện rõ ràng về tỷ lệ sống thêm trong UTP ở nhóm được nạo vét hạch bài bản hệ thống (triệt để) tốt hơn là chỉ lấy mẫu hạch tại các trạm (không triệt để). Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi.

**Tóm lại:** Yếu tố di căn hạch ảnh hưởng đến sự sống còn của BN, vì vậy cần phải nhận định và đánh giá chính xác bằng các phương tiện khác nhau trước khi phẫu thuật. Vai trò của phẫu thuật nạo vét hạch hệ thống được các tác giả trong và ngoài nước đề cao, vì điều này ảnh hưởng không nhỏ đến kết quả điều trị, thời gian sống thêm và tỷ lệ tái phát của bệnh nhân.



## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 282 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn I, II, IIIA được điều trị phẫu thuật tại Bệnh viện K từ tháng 01/2011 đến tháng 01/2013 chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

### 1. Di căn hạch vùng và khả năng nạo vét theo bản đồ hạch

Các BN thường đến muộn, khi được phẫu thuật đã vào giai đoạn II, IIIA, giai đoạn sớm IA chiếm tỷ lệ thấp 7,1%.

Tổng số hạch nạo vét được trong 282 BN là 3492 hạch, trung bình 12,38 hạch/1BN, trong đó 38,2% là hạch di căn.

Di căn hạch tỷ lệ thuận với kích thước hạch, những hạch có  $\text{đk} \leq 10$  mm tỷ lệ di căn thấp 23,7%; hạch  $\text{đk} > 10 - 15$  mm và  $> 15 - 20$  mm tỷ lệ di căn là 41,4% - 72,4%; đặc biệt hạch  $\text{đk} > 20$  mm thì 100% là di căn.

Di căn hạch của phổi phải thấp hơn phổi trái tương ứng là 35,6% so với 42,4%. Di căn hạch theo bản đồ thì nhóm 3R - 3L, 10R - 10L có tỷ lệ di căn cao từ 47,6% - 100%. Nhóm 5-6 có số lượng hạch xuất hiện thường xuyên nhưng khả năng di căn không cao 26,3%.

Nạo vét hạch theo bản đồ đạt triệt để cao 91,7%, một số nhóm hạch ở vị trí khó như nhóm 7, nhóm 10, nhóm 3L - 4L thì khả năng nạo vét triệt để giảm thấp 66,7% - 90,8%. Nhóm 8-9 luôn là nhóm thuận lợi nhất đạt triệt để cao 100% ở cả hai phổi.

### 2. Kết quả điều trị

Phẫu thuật là phương pháp điều trị cơ bản, tỷ lệ phẫu thuật an toàn đạt 91,8%, biến chứng chung là 7,5% và tỷ lệ tử vong thấp 0,7%.

Thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm đạt 67% trung vị 27,0 tháng, thời gian sống thêm không bệnh 3 năm là 52%.

Giai đoạn bệnh là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến kết quả điều trị, thể hiện bằng thời gian sống thêm 3 năm theo các giai đoạn I, II, IIIA là 87% - 73% - 42% ( $p = 0,001$ ).

Thời gian sống thêm phụ thuộc vào type MBH, sống thêm 3 năm của UTBM tuyến - UTBM vảy - UTBM TB lớn là 71% - 61% - 67% ( $p = 0,023$ ).

Di căn hạch là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống thêm. Khi chưa có yếu tố di căn hạch tỷ lệ sống 3 năm là 82%, khi có yếu tố di căn hạch tỷ lệ này giảm còn 53%. Di căn hạch N<sub>2</sub> tiên lượng xấu, tỷ lệ sống 3 năm là 42% so với N<sub>1</sub> là 63% ( $p = 0,0001$ ).

Nạo vét hạch trong phẫu thuật góp phần quan trọng vào kết quả điều trị, nhóm BN được nạo vét hạch triệt để sống 3 năm đạt 76% so với nhóm nạo vét không triệt để là 31% ( $p = 0,000$ ).

Phân tích đa biến các yếu tố tiên lượng độc lập với thời gian sống thêm gồm: Giai đoạn bệnh; di căn hạch; kích thước hạch; khả năng nạo vét hạch; mô bệnh học.

## **KIẾN NGHỊ**

Phương pháp nạo vét hạch hệ thống theo bản đồ mục đích là lấy bỏ sạch sẽ những hạch bị di căn, tránh bỏ sót tổn thương, đảm bảo phẫu thuật đạt triệt căn. Vì vậy cần áp dụng nạo vét hạch theo bản đồ trong phẫu thuật điều trị ung thư phổi giai đoạn I, II, IIIA cho tất cả các bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật tại các trung tâm Phẫu thuật lồng ngực trên toàn quốc.

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

1. Nguyễn Khắc Kiểm, Lê Văn Quảng (2014). Đánh giá di căn hạch và khả năng nạo vét trong phẫu thuật điều trị ung thư phế quản nguyên phát. *Tạp chí y học Việt Nam tháng 6 số 1/2014*, 96 - 100.
2. Nguyễn Khắc Kiểm, Nguyễn Bá Đức, Hoàng Đình Chân, Lê Văn Quảng (2015). Kết quả nạo vét hạch theo bản đồ trong phẫu thuật điều trị ung thư phổi nguyên phát giai đoạn I, II, IIIA tại Bệnh viện K, *Tạp chí y học thực hành số 4(958) 2015*, 17 - 20.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Ung thư phổi. *Điều trị nội khoa bệnh ung thư*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, 81-98.
2. IARC Globocal (2010). Cancer incidence, mortality and prevalence. *Worldwide*, version 1.0, IARC Cancerbase, No. 5, Lyon, IARC Press, 2008.
3. IARC Globocal (2012). Cancer incidence, mortality and prevalence. *Worldwide*, version 1.0, IARC Cancerbase, No.7, IARC Press, 2012.
4. Bùi Công Toàn (2012). Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III ở phụ nữ bằng hóa trị (PE) đồng thời với xạ trị 3D. *Tạp chí Y học Việt Nam*, số 2, tr. 49-54.
5. Antoinett J.W., Shirish M.G. (2005). Lung cancer, Clinical, staging, treated presentation of non small carcinoma of the lung. *Principles and practice*. Third edition, Lippincott William & Wilkins, pp. 291-314.
6. Frank C.D, Detterbeck M.D, Patricia R., Mark A.S, Julian G.R (2011). Lung Cancer diagnosis and treatment. 6<sup>th</sup> edition, *American Cancer Society, A Harcourt Health Sciences Company*.
7. American Cancer Society (2007). Global cancer facts & figures 2007. *CA Cancer J Clin*, 7, pp. 13-56.
8. Ginsberg R.J., Rubinstein L. (1995). The lung cancer study group randomized trial of lobectomy versus limited resection for the patients with T1 N0 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 60, pp. 615-23.
9. Ginsberg R.J., Volkes E.E., Raben A. (1997). Cancer of the lung. *Cancer principles and practice of oncology*, 5<sup>th</sup> ed, Lippin Cott - Raven, Philadelphia, pp. 867-79.
10. Nguyễn Văn Hiếu (2010). *Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. tr. 197- 241.

11. Burt M., Martini N., Ginsberg R.J. (1996). Surgical treatment of lung carcinoma. *Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Prentice-Hall International Inc, pp. 421-54.
12. Johannes W.Rohen, Chihiro Yokochi, Elke Lutjen Drecoll (2002). *Atlas giải phẫu người*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
13. Kyung W.C., Harold M.C. (2005). *Gross Anatomy*, Lippicott Williams & Wilkin, pp. 143.
14. Frank. H, Netter. M.D. (2012). *Atlas of Human Anatomy, Fifth edition*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
15. Sabiston D.C., D' Amico T.A. (1997). Carcinoma of the Lung. *Textbook of Surgery: The biological basis of modern surgical practice*, W.B. Saunders company, pp. 1856-76.
16. Nanuke T., Suemasu K., Ishikawa S. (1978). Lymph node mapping and curability of various levels of metastasis in resected lung cancer. *J. Thorac Cardiovasc Surg*, 76, pp. 832-9.
17. Mountain Clifton.F., Carolyn M. D. (1997). Surgery for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *Cancer*, Vol 73, No 10, pp. 2589-97.
18. Mountain Clifton.F., Herman L.L., Kay E.H (2009). *Lung cancer - A handbook for staging, imaging, and lymph node classification*, Mountain CF and HI Libshitz, Houston, Texas, 71.
19. The original and primary source for this information is the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer staging manual, Sixth - Seventh edition (2012). *Published by Springer - Verlag New York*.
20. American Cancer Society (2010). Cancer Statistics 2010. *CA Cancer J. Clin.*
21. Dennis A.W., Shaf Keshavjee, Robert J.G. (2005). Lung cancer: Surgical treatment. *Sabiston & Spencer Surgery of the Chest*, 7<sup>th</sup> ed, Elsevier Inc., vol 1, pp. 253-76.

22. Harvey I. Pass, David P.C, David H.J, John D.M (2010). *Lung Cancer principles and practice*, 4<sup>th</sup> edition, Lippincott William and Wilkins a Wolters Kluwer Company.
23. Cerfolio R.J., Bryant A.S., Eloubeidi M.A. (2007). Accessing the aortopulmonary window (#5) and the paraaortic (#6) lymph nodes in patients with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 84, pp. 940-5.
24. Asamura H., Suzuki K., Kondo H., Tsuchiya R. (2010). Where is the boundary between N1 and N2 stations in lung cancer?. *Annals of Thoracic Surgery*, 70, pp. 1829-45.
25. Jame Abraham, James L. G., Carmen J. A. (2010). *The Bethesda handbook of Clinical Oncology 3<sup>rd</sup> edition*. Lippincott William & Wikins.
26. Catarino P.A, Goldstraw P.S (2008). The future in diagnosis and staging of lung cancer: surgical techniques. *Respiration*, 73, pp. 717-32.
27. Bernard J.P., Valerie W.R. (2005). Lung Cancer Workup and Staging, *Sabiston & Spencer Surgery of the Chest*, 7<sup>th</sup> ed, Elsevier Inc, vol 1, pp. 241-51.
28. Graeme J.P, Daniel B., Theo J.M (2012). *The Textbook of Surgical Oncology*, pp. 77-93.
29. Henry W. (2005). Postoperative adjuvant therapy for patients with resected non small cell lung cancer: Still controversial after all these years. *American College of Chest Physicians 2000*, downloads 30/11/2005.
30. Bùi Anh Thắng (2010). *Vai trò chụp cắt lớp vi tính đa dãy trong phân giai đoạn ung thư phế quản phổi*, Luận văn bác sĩ chuyên khoa II, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.

31. Robert J.K., Jeffrey L.P., Nasser A. (2005). Screening for lung cancer. *Sabiston & Spencer Surgery of the Chest*, 7<sup>th</sup> ed, vol 1, Elsevier Inc., pp. 233-9.
32. Thomas T.P., Hans Skogaard P.S., Helle Pappot (2008). Molecular biology of lung cancer. *Textbook of lung cancer* 2<sup>nd</sup> ed, Informa Healthcare, Philadelphia.
33. Nguyễn Hoài Nga, Bùi Diệu, Trần Văn Thuấn, Bùi Công Toàn (2011). Nhận xét một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng ung thư phổi nguyên phát. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 3, tr. 210-15.
34. Nguyễn Việt Cô, Đặng Ngọc Hùng (2002). Ung thư phổi. *Bệnh học ngoại khoa*, Giáo trình giảng dạy sau đại học, tập 1, tr. 690-707.
35. Yang P., Allen M.S., Marie C., Aubry M.C., et al (2005). Clinical features of 5628 primary lung cancer patients: Experience at Mayo Clinic from 1997 to 2003. *Chest*, 128, pp. 452-62.
36. Jannette C., Eric S.J. (2008). Neoplasma of the lung. *Chest Radiology: the essential*, 2<sup>nd</sup> ed, Lippincott William & Wilkins, pp. 247, 249, 258.
37. Encuentra A.L., Ricardo Garcia-Lujan R.G., Juan Jose Rivas J.J., et al (2005). Comparison between clinical and pathologic staging in 2994 cases of lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 79, pp. 974-9.
38. Tạ Văn Tờ, Lê Trung Thọ, Đặng Thế Căn (2008). Giải phẫu bệnh ung thư phổi. *Bệnh ung thư phổi*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 106-33.
39. Bùi Công Toàn, Hoàng Đình Chân (2008). *Bệnh ung thư phổi*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
40. Huỳnh Minh Phương (2005). *Nghiên cứu chỉ định phẫu thuật ung thư phổi bằng hình ảnh CT Scan ngực*, Luận văn thạc sĩ y học, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.



41. Ngô Quang Định (2011). *Bước đầu nghiên cứu giá trị của chụp cộng hưởng từ toàn thân trong đánh giá giai đoạn của ung thư phổi*, Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ nội trú bệnh viện, Trường Đại học Y Hà Nội.
42. Chao F., Zhang H. (2012). PET/CT in the staging of the non-small-cell lung cancer. *Journal of Biomed Biotechnol*, pp. 739-83.
43. Mai Trọng Khoa (2013). Giá trị của PET/CT trong chẩn đoán ung thư phổi. *Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư*, tr. 245-70.
44. Vansteenkiste J.F, Stroobants S.G, Leyn P.R.D., et al (2008). Lymph node staging in non-small cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node station from 68 patients. *J Clin Oncol*, 16, pp. 2142-9.
45. Nguyễn Thanh Tùng (2005). *Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và vai trò của soi phế quản ống mềm trong chỉ định phẫu thuật phổi ở bệnh nhân ung thư phế quản*, Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
46. Wiese T., Kvale P.A. (2005). Bronchoscopy. *Baums Textbook of pulmonary diseases*, 7<sup>th</sup> ed, Lippincott William & Wilkins, Philadelphia, pp. 81-92.
47. American Cancer Society (2012). *Lung Cancer Facts & Figures*. Atlanta, G. <http://www.cancer.org/downloads>.
48. Nguyễn Vượng, Nguyễn Ngọc Hùng, Nguyễn Trọng Châm (1998). Chẩn đoán mô bệnh học trước phẫu thuật ung thư phổi phế quản. *Phụ trương Y học Việt Nam*, Chuyên đề giải phẫu bệnh - y pháp, tr. 1-3.
49. Shimosato Y. (2010). Pulmonary Neoplasms. *Diagnostic surgical pathology*, Lippincott William & Wilkins, Philadelphia, pp. 1069-15.
50. Lê Tuấn Anh (2012). *Nghiên cứu mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với hóa mô miễn dịch và yếu tố tăng trưởng nội mạch ở bệnh nhân ung thư phế quản*, Luận án tiến sĩ y học, Học viện Quân y.

51. Shi Y., An J.S., Thongprasert S., Srinivasan S., et al (2014). A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutation in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol*, 9(2), pp. 154-62.
52. Okamura K., Takayama K., Izumi M., et al (2013). *Diagnostic value of CEA and CYFRA 21-1 tumor markers in primary lung cancer*, www.ncbi.nlm.nih.gov, 80(1), pp. 9-45.
53. Mountain Clifton.F (1985). A new international staging system for lung cancer. *Chest*, 89, pp. 225-231s; 5223-35.
54. Shields M.D., Thomas W., LoCicero, Joseph, et al (2009). Lung Cancer. *Surgical Treatment of non-small-cell lung cancer*. In General Thoracic Surgery, 7<sup>th</sup> edition, pp. 1388-425.
55. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2012). Central nervous system cancers. *Clinical practice guidelines in oncology*, V.2.2012.
56. UICC (2012). TNM classification of malignant tumours 8<sup>th</sup> edition. *Geneva: UICC*.
57. Molina J.R., Yang P., Cassivi S.D., et al (2008). Non-small cell lung cancer: epidemiology, risk factors, treatment, and survivorship. *Mayo Clin Proc*, 83(5), pp. 584-94.
58. Watanabe Y., Shimizu J., Oda M., et al (2007). Proposals regarding some deficiencies in the new international staging system for non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 21, pp. 160-88.
59. Naruke T., Tsuchiya R., Nakayama H., Asamura H. (2005). Lymph node sampling in lung cancer: How should it be done?. *European Journal of Cardiothoracic Surgery*, 16, pp.17-24.
60. Shimizu N., Morihito O., Noriaki T., Masahiro Y. Yoshifumi M. (2005). Evaluation of TNM classification for lung carcinoma a with ipsilateral intrapulmonary metastasis. *Ann Thorac Surg*, 69, pp. 245-59.

61. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2014). Non small cell lung cancer. *Clinical practice guidelines in oncology*, V.2.2014.
62. Kaseda S., Hangai N, Kitano Y.S (2007). Lobectomy with extended lymph node dissection by video-assisted thoracic surgery for lung cancer. *Surg Endosc*, 11, pp. 703-16.
63. Eichfeld U., Dietrich A., Ott R., Kloeppe R. (2011). Video-assisted thoracoscopic surgery for pulmonary nodules after computed tomography-guided marking with a spiral wire. *Ann Thorac Surg*, 79, pp. 313-17.
64. Ishida T., Yano T., Maeda K., Kaneko S., et al (2005). Strategy for lymphadenectomy in lung cancer three centimeters or less in diameter. *Ann Thorac Surg*, 50, pp. 708-13.
65. Okada Morihito., Nishio W., Sakamoto T., et al (2005). Effect of tumor size on prognosis in patients with non-small cell lung cancer: the role of lobectomy as a type of lesser resection. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 129, pp. 87-93.
66. Sugi K., Nawata K., Fujita N., et al (2008). Systematic lymph node dissection for clinically diagnosed peripheral non-small-cell lung cancer less than 2 cm in diameter. *World J Surg*, 22, pp. 290-4.
67. Kamiyoshihara M., Kawashima O., Ishikawa S., Morishita Y. (2010). Long term results after pulmonary resection in elderly patients with non small cell lung cancer. *J Cardiovasc Surg Torino*, 43(3), pp. 476-483.
68. Dobrovolskii S.R., Grigoreva S.P., Group Mayo. (2011). *Surgical treatment of stage I - II Lung cancer*, Khirurgiia Mosk, 1, pp. 9-53.
69. Steven M.K, Sudesna A., et al (2013). A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small cell lung cancer. *The New England Journal Medicine*, Eastern Cooperative Oncology Group, Vol. 343, pp. 1207-22.
70. Beltrami V., Bezzi M., Illuminati G., et al (2009). Surgical treatment of T3 lung cancer invading the chest wall. *Chir Ital*, 51(6), pp. 20-417.

71. Nakahashi H., Yasumoto K., Ishida T., et al (2008). Results of surgical treatment of patients with T3 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 46, pp. 178-91.
72. The Lung Cancer Study Group (2012). Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung. *N. Engl. J. Med.*, 315, pp. 1377-81.
73. Lorent N., De Leyn P., Lievens Y., et al (2004). Long-term survival of surgically staged IIIA-N2 non-small cell lung cancer treated with surgical combined modality approach: analysis of a 7-year prospective experience. *Annals of Oncology*, 15, pp. 1645-53.
74. Martini N., Flehinger B.J. (2007). The role of surgery in N2 lung cancer. *Surg Clin North Ann*, 67, pp. 1037-69.
75. Kenji Suzuki, Kanji Nagai, Junji Yoshida, et al (2009). The prognosis of surgically resected N2 non-small cell lung cancer: the importance of clinical N status. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, pp. 145-53.
76. Pearson F.G. (2009). Non-small cell lung cancer: Role of surgery for stages I-II-III. *Chest*, 116, pp. 500S-33S.
77. Masayoshi Inoue, Noriyoshi Sawabata, Shinichi Takeda, et al (2011). Results of surgical intervention for P-stagen IIIA (N2) non-small cell lung cancer: Acceptable prognosis predicted by complete resection in patients with single N2 disease with primary tumor in the upper lobe. *The Journaln of thoracic and cardiovascular surgery*, volume 127, number 4, pp. 1100- 6.
78. Wu Y., Hauang Z.F., Wang S.Y., et al (2012). A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 36, pp. 1-6.

79. National Cancer Institute (2005). Stage II, III non-small cell lung cancer. *U. S. National Cancer of Health*, [hp://www.cancer.gov](http://www.cancer.gov).
80. Winton T.L., Livingston R., Johnson D., et al (2014). A prospective randomized trial of adjuvant vinorelbine and cisplatin in completely resected stage IB and II non-small cell lung cancer intergroup JBR. *Proc Ann Clin Oncol*, abstract 7018.
81. 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.
82. Goldstraw P. (2009). The 7<sup>th</sup> edition of TNM in lung cancer (IASLC): What now?. *Journal of Thoracic Oncology*, 4(6), pp. 671-83.
83. Devita, Heliman and Rosenberg (2011). *Cancer Principles & Practice of Oncology 9<sup>th</sup> edition*. Lippincott William & Wikins.
84. Han H., Silverman J.F., Santucci T.S, et al (2011). VEGF exprssion in stage I NSCLC correlates with neoangiogenesis and a poor pnognosis. *Annals of Surgical Oncology*, 8, pp. 72-9.
85. Thomas A. D'Amico, David C.S. (1996). Carcinoma of the lung. *Surgery of the Chest*, 6<sup>th</sup> ed, vol 1, W.B. Saunders company, pp. 634-9.
86. Meada H., Komatsu H., Mori T. (2009). Hospital mortality and long – term survival in the octogenarians following pulmonary resection for lung cancer. *Lung cancer: Journal of the international association for the study of lung cancer 9<sup>th</sup> world conference on lung cancer*, Tokyo, Japan, pp. 151.
87. Izbicki J.R, Thetter O., Habekost M., et al (1994). Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer: a randomized controlled trial. *British Jour Surg*, 81, pp. 229-35.

88. Kaiser L.R., Shrager J.B. (2004). Text book of surgery, The biological basis of modern surgical practice. *Thoracoscopy Surg*, 15<sup>th</sup> edition, pp. 1806-1814.
89. Warren W.H., Maggi G., Faber L.P. (2005). Extended resections for locally advanced pulmonary carcinomas. *Lung cancer: principles and practice*, Lippincott - Raven, Philadelphia New York, pp. 567-84.
90. Oda M., Ishikawa N., Tsunozuka Y., et al (2008). Closed three-port anatomic lobectomy with systematic nodal dissection for lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 21, pp. 1454-65.
91. Khan B., Mushtaq M. (2010). Setting the “Stage” for the New TNM Lung. *Lung Cancer*, 4(6), pp. 195-9.
92. Trần Đình Hà, Mai Trọng Khoa, Nguyễn Thị The và CS (2010). Giá trị của PET/CT trong ung thư phổi không tế bào nhỏ. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 1, tr. 608-16.
93. Dương Thanh Luận (2009). *Nghiên cứu chẩn đoán và điều trị ngoại khoa ung thư phổi tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Bình Định*, Luận án bác sĩ chuyên khoa II, Học viện Quân y.
94. Phạm Văn Thái (2014). *Nghiên cứu điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não bằng hóa xạ trị*, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
95. 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.
96. Nguyễn Bá Đức, Bùi Công Toàn, Trần Văn Thuận (2007). Ung thư phổi. *Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, 176-98.
97. Nguyễn Đình Kim (1990). Tổng quan về ung thư phổi ở Việt Nam (phân tích 389 trường hợp điều trị phẫu thuật). *Nội san Lao và Bệnh phổi*, tập 7, tr. 149-54.

98. Hoàng Đình Chân và CS (2004). Đánh giá kết quả phẫu thuật điều trị ung thư phổi tại bệnh viện K. *Tạp chí Y học thực hành*, số 489/2004, Hội thảo Quốc gia, Bộ Y tế xuất bản, tr. 145-8.
99. Nguyễn Minh Hải (2010). *Nghiên cứu giá trị chẩn đoán và tiên lượng của CEA, TPS, P53, EGFR trong ung thư phổi không tế bào nhỏ*, Luận án tiến sĩ y học, Học viện Quân y, Hà Nội.
100. Lê Hoàn, Ngô Quý Châu (2013). Nghiên cứu giai đoạn của ung thư phổi không tế bào nhỏ theo hệ thống phân loại TNM 2009 tại Trung tâm Hô hấp - Bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 1, tr. 240-5.
101. Jemal A., Bray F., Center M., et al (2011). Global cancer statistics. *Cancer J. Clin*, 61. pp. 69.
102. Trần Nguyên Phú (2005). *Nghiên cứu lâm sàng và phân loại T.N.M ung thư phế quản không tế bào nhỏ tại bệnh viện Bạch Mai*, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.
103. Nguyễn Thị Minh Hương (2005). *Đánh giá kết quả điều trị ung thư phế quản phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn II-IIIa bằng phẫu thuật phối hợp xạ trị hậu phẫu*, Luận văn thạc sĩ y học, Hà Nội.
104. Sekine I., et al (1999). Young lung cancer patients in Japan: Different characteristics between the sexes. *Ann Thorac Surg*, 67, pp. 1451-5.
105. Jonathan D'Cunha, James E.H., Debra L.H., et al (2005). Poor correspondence between clinical and pathologic staging in stage I non-small cell lung cancer: results from CALGB 9761, a prospective trial. *Lung Cancer*, vol 48, Issue 2, pp. 24-6.
106. Spiro S.G., Gould M.K., Colice G.L. (2007). Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical paractive guidelines. *Chest*, 2<sup>nd</sup> edition, 132, pp. 149-60.

107. Detterbeck F.C, Jones D.R., Kernstine K.H., Naunheim K.S. (2013). Lung cancer. *Specila treatment issues, Chest*, 123(1 suppl), pp. 244-585.
108. Trần Thị Minh (2006). *Nghiên cứu chẩn đoán và điều trị ung thư phế quản tại Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Trung ương năm 2004 - 2005*, Luận văn chuyên khoa II, Trường Đại học Y Hà Nội.
109. Bùi Chí Việt (2011). *Phẫu trị ung thư phổi nguyên phát không tế bào nhỏ*, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
110. 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.
111. Zhou Q.H., Liu L.X., Wang Y., Zhang H.B., et al (2006). Extended resection of the left atrium, great vessels or both for locally advanced lung cancer: An experience of 248 cases. *Lung cancer: Journal of the international association for the study of lung cancer 9<sup>th</sup> world conference on lung cancer*, Tokyo, Japan, pp. 136.
112. Frazer R.G., Paze J.A.P., (2004). Neoplastic disease of the lung. *In Frazer R.S (Editor) Synopsis of diseases of the chest*, 2<sup>nd</sup> edition, W.B. Saunder Company.
113. Houwen L., Hongman Y. (2004), *The situation of dianosis and treatment of lung cancer in China*, pp. 368-94.
114. Mery C.M., et al (2004). Relationship between a history of Antecedent cancer and the probability of malignancy for a solitary pulmonary nodule. *Chest*, 125, pp. 2175-81.
115. Yang F., et al (2010). Relationship between tumor size and disease stage in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer*, 10, pp. 1-6.
116. Nguyễn Việt Cò, Tô Kiều Dung (1994). Ung thư phổi phế quản qua 573 trường hợp phẫu thuật. *Nội san Lao và bệnh phổi*, tập 15, Hội chống lao và bệnh phổi Việt Nam, tr. 28-9.



117. Rea F., Garcia Y. M., Bortolotti L., et al (2000). Surgical results for T4 lung cancer. *Lung cancer: Journal of the international association for the study of lung cancer 9<sup>th</sup> world conference on lung cancer*, Tokyo, Japan, pp. 140.
118. Manser R., Graham., Wright G., Hart D., et al (2005). Surgery for early stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1): CD004699.
119. Ohno Y. Koyama., et al (2008). Non-small cell lung cancer: whole-body MR examination for M-stage assessment-utility for whole-body diffusion-weighted imaging compared with integrated FDG PET/CT. *Radiology*, 248(2), pp. 643-54.
120. Lê Văn Xuân, Nguyễn Chân Hùng và CS (1997). Ung thư phổi: Đối chiếu lâm sàng - giải phẫu bệnh trên 75 trường hợp đã được mổ tại Trung tâm Ung bướu từ 1994 - 1997. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, Hội thảo quốc gia phòng chống ung thư.
121. Lê Sỹ Sâm (2006). Kích thước khối u có liên quan với nguy cơ di căn hạch và tỷ lệ sống còn trong ung thư phổi không phải tế bào nhỏ. *Y học Việt Nam*, tập 328, số đặc biệt tháng 11/2006, tr. 346-54.
122. McKenna R.J., Houck W., Fuller C.B. (2006). Video-assisted thoracic surgery lobectomy: Experience with 1,100 cases. *Ann Thorac Surg*, 81, pp. 421-6.
123. Rusch V.W (2007). Proposals for the revision of the N descriptors in the TNM classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, Vol. 2, No. 8, Suppl 4, pp. 218S-29S.
124. Loud M.C. (2009). CT bronchogenic carcinoma: indeterminate mediastinal invasion. *Radiology*, 173, pp. 15-6.
125. Takamochi K., Nagai K., Suzuki K., et al (2010). Clinical and predictors of PET/CT with N2 disease in non-small cell lung cancer. *Chest* 2000, 117, pp. 1570-82.

126. Tadasu Kohno, Yasushi Sakamaki, Tetsuo Kido, Motoaki Yasukawa (2012). Lobectomy with extended lymph node dissection by video assisted thoracic surgery for lung cancer. *Surg. Endosc.*, 11, pp. 354-58.
127. Luketich J.D., Ginsberg R.J. (1996). Limited resection versus lobectomy for stage I non small cell lung cancer. *Lung cancer: principles and practice*, Lippincott - Paven Publishers, Philadelphia, pp. 561-6.
128. Pei Ying Lin, Yeun Chung Chang, Hsuen Yu Chen, et al (2010). Tumor size matters differently in pulmonary adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Lung Cancer*, 67, pp. 296-300.
129. Remge M., Pieterman (2010). Preoperative staging of non small cell lung cancer with positron - emission tomography. *NEJM* number 4, pp. 1-18.
130. Dusmet M., Golstraw P.S., et al (2008). In Heine Hansen. *Textbook of lung cancer*, 2sd edition, pp. 97-117.
131. Bilaceroglu S., Kumcuoglu Z., Alper H., et al (2008). CT bronchus sign-guided bronchoscopic multiple diagnostic procedures in carcinomatous solitary pulmonary nodules and masses. *Respiration*, 65(1), pp. 49-55.
132. Miller Y.E. (2006). Pulmonary Neoplasms. *Cecil Textbook of Medicine*, Eds by Bennett J.C., Plum F, 20<sup>th</sup> ed, W.B. Saunders Company, Philadelphia, pp. 436-41.
133. Takizava T., et al (2007). Mediastinal lymph node metastasis in patient with clinical stage I - II peripheral non-small-cell lung cancer. *J. Thorac Cardiovasc Surg*, vol 133, No 2, pp. 248-52.
134. Zongren G., Mingyao C., Shen W. (2009). Surgical treatment of lung cancer for elderly patients. *Lung cancer: Journal of the international association for the study of lung cancer 9<sup>th</sup> world conference on lung cancer*, Tokyo, Japan, pp. 145.

135. Zhi X.Y. (2010). Surgical treatment of lung cancer in patients over 70 years of age. *Lung cancer: Journal of the international association for the study of lung cancer 9<sup>th</sup> world conference on lung cancer*, Tokyo, Japan, pp. 145.
136. Jeffrey L.P, Michael S.K, Robert J.K, et al (2003). Tumor size predicts survival within stage IA non - small cell lung cancer. *Chest*, 124, pp. 1828-33.
137. Hee Sun P., et al (2007). Trends of clinical characteristics of lung cancer diagnosed in Chungnam National University Hospital since 2000. *Journal of Thoracic Oncology*, 2(8), pp. S567.
138. Deborah L., et al (2008). Clinical trials in non-small cell lung cancer thoracic oncology program, norris cotton cancer center, section of hematology/oncology; Department of Medicine, Dartmouth – Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire, USA; Dartmouth Medical school, Hanover, New Hampshire, USA. *The Oncologist*, 3, pp. 86-93.
139. Funakoshi Y., Shinichi Takeda S., Yoshihisa Kadota Y., et al (2008). Clinical characteristics and surgery of primary lung cancer in younger patients. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, 16, pp. 387-91.
140. Fujimura S., Saito Y., Sagawa M., et al (2007). The assessment for the surgical treatment of lung cancer evaluated from 2058 operated cases. *Lung Cancer Surgery*, pp. 152-425.
141. Onishi H., Araki T., Shirato H., et al (2004). Stereotactic hypofractionated high-dose irradiation therapy for stage I non-small cell lung carcinoma: clinical outcomes in 245 patients in a Japanese multi-institutional study. *Cancer*, 101, pp. 1623-31.
142. Đỗ Kim Quê (2004). Chẩn đoán và điều trị ung thư phổi nguyên phát tại bệnh viện Thống Nhất. *Tạp chí Y học thực hành số 489*, Bộ Y tế xuất bản, tr. 130-1.

143. Martin Ucar A.E., Nakas A., Pilling J.E., et al (2005). A matched for anatomical segmentectomy versus lobectomy for stage I lung cancer in high-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 27, pp. 675-95.
144. Fukinos, Fukata T., Hayashi E., Okada K., Tamai N., Morio S. (2011). *Lobectomy of the two or more lobes in patients with lung cancer*, 54(3), pp. 219-24.
145. Oliaro A., Leo F., Filosso P.L., Rena O., et al (2009). Resection for bronchogenic carcinoma in the elderly. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 40(5), pp. 9-715.
146. Korst R.J. (2008). *Treatment of NSCLC: Surgery*. In: Hein Hansen (eds). Textbook of lung cancer. Second edition, pp. 123-35.
147. Fabrice Andre, Dominique Grunenwald, Jean-Pierre Pignon, et al (2010). Survival of patients with resected N2 non-small cell lung cancer: Evidence for a subclassification and implications. *Journal of Clinical Oncology*, vol 18, No 16, pp. 2981-9.
148. Prenzel K.L., et al (2013). Lymph node size and metastatic infiltration in non-small cell lung cancer. *Chest*, 123, pp. 453-67.

# PHỤ LỤC

## BỆNH ÁN VÀ HÌNH ẢNH MINH HỌA

1. BN: Nguyễn Đình T.

Nam 56T

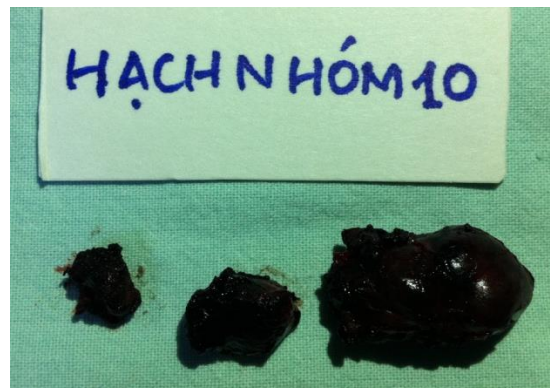
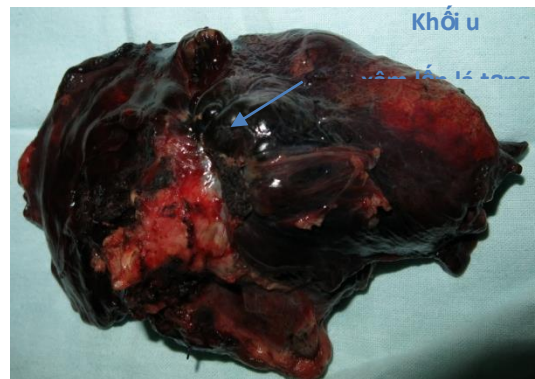
SHS: 752-11

Chẩn đoán: KFQ thùy trên phổi trái T<sub>2a</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub>

Phẫu thuật ngày: 3/3/2011

Giải phẫu bệnh: UTBM vảy

Kết quả: Hiện tại còn sống khỏe mạnh (43 tháng)



2. BN: Hà Việt X.

Nam 72T

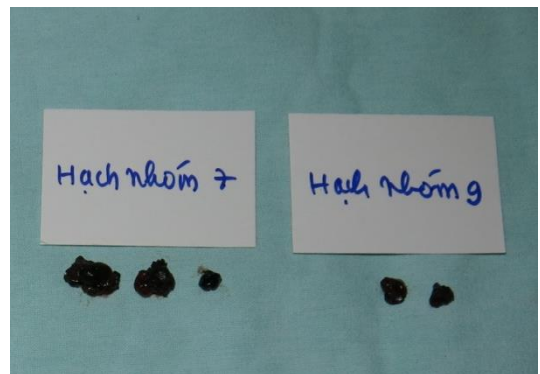
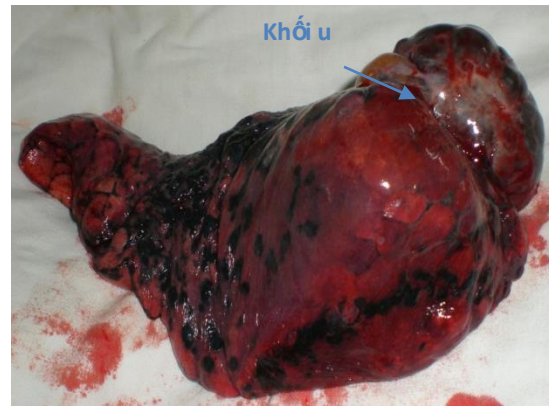
SHS: 1550-11

Chẩn đoán: KFQ thùy dưới phổi trái T<sub>2a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>

Phẫu thuật ngày: 23/3/2011

Giải phẫu bệnh: UTBM vảy

Kết quả: Hiện tại còn sống khỏe mạnh (43 tháng)



**3. BN: Trịnh Đình M.**

Nam 66T

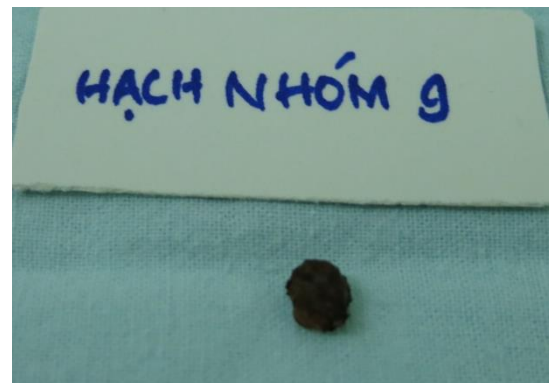
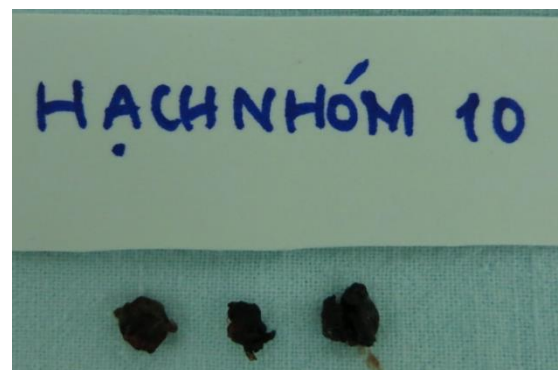
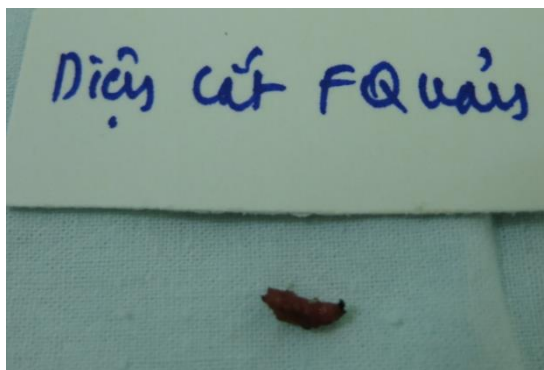
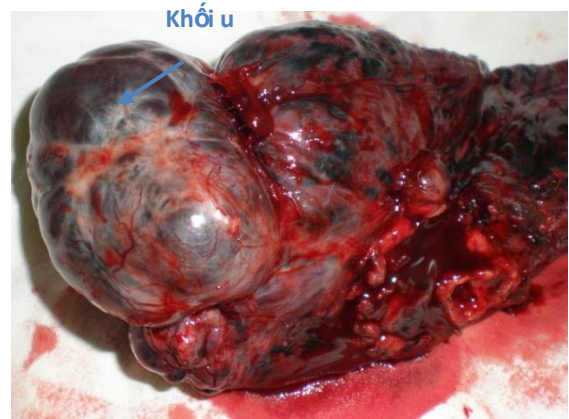
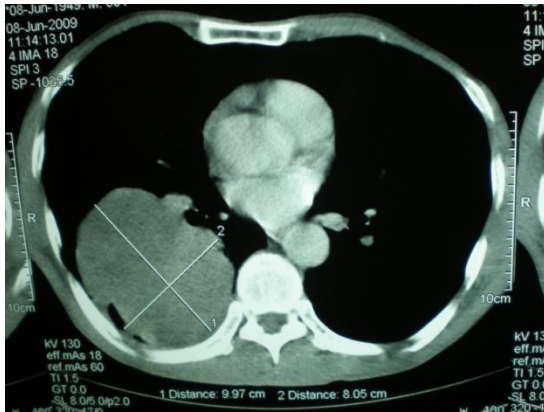
SHS: 26582-11

Chẩn đoán: KFQ thùy dưới phổi phải T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>

Phẫu thuật ngày: 30/3/2011

Giải phẫu bệnh: UTBM tuyến

Kết quả: Hiện tại còn sống tái phát (42 tháng)





4. BN: Nguyễn Văn G.

Nam 55T

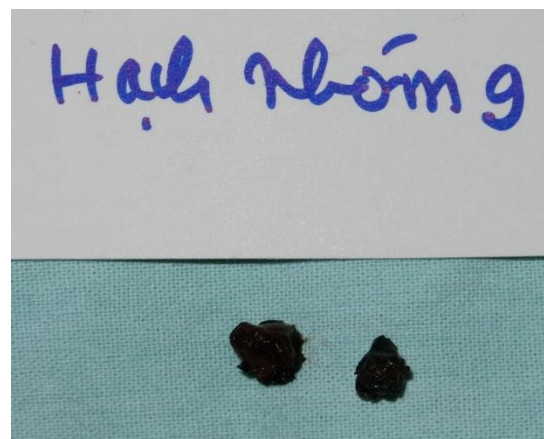
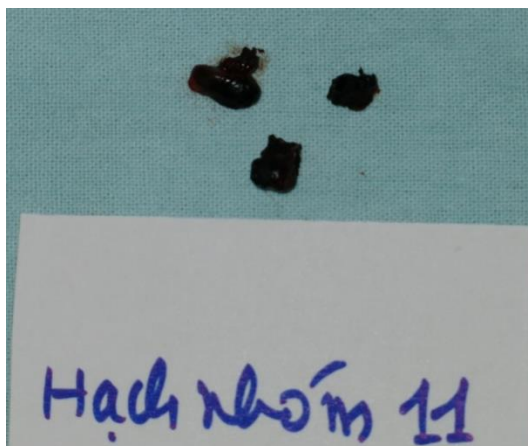
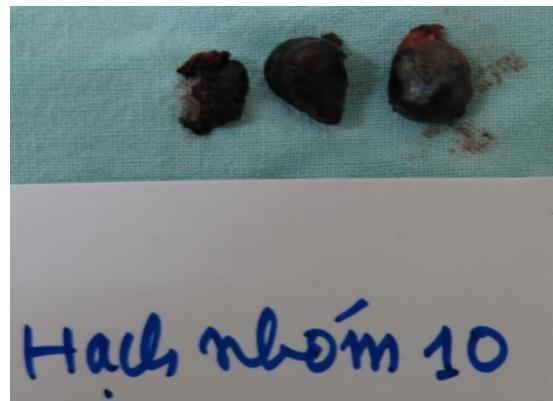
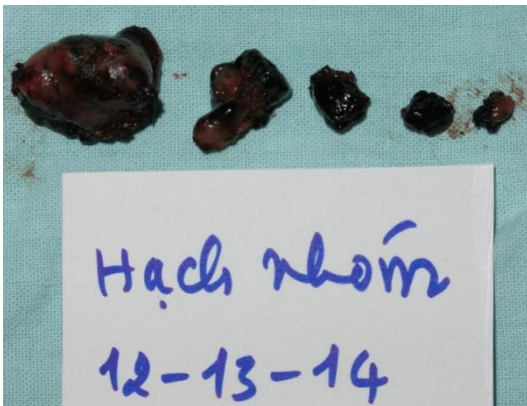
SHS: 9006-11

Chẩn đoán: KFQ thùy dưới phổi phải T<sub>2b</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>

Phẫu thuật ngày: 28/9/2011

Giải phẫu bệnh: UTBM tuyến

Kết quả: Hiện tại còn sống khỏe mạnh (37 tháng)



**Bảng 1. Thang điểm chỉ số Karnofsky và chỉ số PS (Performance Status)**

<b>Chỉ số Karnofsky</b>	<b>Mô tả</b>	<b>Chỉ số PS</b>
100	Hoạt động bình thường không có triệu chứng bệnh	0
90	Hoạt động bình thường có triệu chứng bệnh nhẹ, sinh hoạt bình thường	
80	Hoạt động bình thường nhưng phải gắng sức xuất hiện vài triệu chứng nhưng cố gắng vẫn làm việc được	1
70	Không hoạt động được bình thường không gắng sức được nhưng còn khả năng tự sinh hoạt bản thân	
60	Cần sự trợ giúp nhưng còn tự phục vụ được phần lớn nhu cầu sinh hoạt bản thân	2
50	Cần có sự giúp đỡ nhiều và chăm sóc của y tế	
40	Bị tàn phế, yêu cầu phải có sự giúp đỡ và chăm sóc đặc biệt	3
30	Bị tàn phế nghiêm trọng phải vào bệnh viện	
20	Bệnh nặng, cần hồi sức tích cực	4
10	Hấp hối	
0	Tử vong	5

# BỆNH ÁN UNG THƯ PHỔI

Họ và tên bệnh nhân:..... Số hồ sơ .....

Tuổi .....Giới .....

Địa chỉ: .....

Địa chỉ người nhà:.....Tel .....

Ngày phẫu thuật: .....

Chẩn đoán:.....

## 1. Tiền sử liên quan thuốc lá

Có Số năm hút.....

Không

## 2. Các triệu chứng lâm sàng

Không có TCLS

Khó thở

Đau tức ngực

Sút cân

Ho khan, khạc đờm

Sốt

Ho khạc ra máu

Các triệu chứng khác

Mệt mỏi

(.....)

## 3. Vị trí tổn thương

U thùy trên phổi phải

U thùy giữa phổi phải

U thùy dưới phổi phải

U thùy trên phổi trái

U thùy dưới phổi trái

## 4. Kích thước khối u

Đường kính khối u  $\leq 30$  mm

Đường kính khối u  $>30 - 50$  mm

Đường kính khối u  $>50 - 70$  mm

Đường kính khối u  $> 70$  mm

### Chi tiết

.....

.....

.....

.....

### 5. Mức độ xâm lấn của khối u

- U còn nằm gọn trong nhu mô
- U xâm lấn lá tạng màng phổi
- U xâm lấn qua rãnh liên thùy
- U xâm lấn thành ngực, cơ hoành
- U xâm lấn trung thất, màng tim

### 6. Giai đoạn bệnh.....

### 7. Bản đồ hạch vùng

	<u>Chi tiết</u>	<u>Khả năng nao vét</u>
Hạch nhóm 1	<input type="checkbox"/> .....	.....
Hạch nhóm 2	<input type="checkbox"/> .....	.....
Hạch nhóm 3	<input type="checkbox"/> .....	.....
Hạch nhóm 4	<input type="checkbox"/> .....	.....
Hạch nhóm 5-6	<input type="checkbox"/> .....	.....
Hạch nhóm 7	<input type="checkbox"/> .....	.....
Hạch nhóm 8-9	<input type="checkbox"/> .....	.....
Hạch nhóm 10	<input type="checkbox"/> .....	.....
Hạch nhóm 11	<input type="checkbox"/> .....	.....
Hạch nhóm 12-13-14	<input type="checkbox"/> .....	.....

### 8. Đặc điểm của hạch

	<u>Chi tiết</u>
Hạch nhóm 1	<input type="checkbox"/> .....
Hạch nhóm 2	<input type="checkbox"/> .....
Hạch nhóm 3	<input type="checkbox"/> .....
Hạch nhóm 4	<input type="checkbox"/> .....
Hạch nhóm 5-6	<input type="checkbox"/> .....
Hạch nhóm 7	<input type="checkbox"/> .....
Hạch nhóm 8-9	<input type="checkbox"/> .....
Hạch nhóm 10	<input type="checkbox"/> .....

Hạch nhóm 11  .....

Hạch nhóm 12-13-14  .....

### 9. Kích thước các hạch chặng N1

	<u>Chi tiết</u>	<u>Khả năng nạo vét</u>
ĐK hạch $\leq 10\text{mm}$	<input type="checkbox"/> .....	.....
ĐK hạch 11-15mm	<input type="checkbox"/> .....	.....
ĐK hạch 16 - 20mm	<input type="checkbox"/> .....	.....
ĐK hạch $> 20\text{mm}$	<input type="checkbox"/> .....	.....

### 10. Kích thước các hạch chặng N2

	<u>Chi tiết</u>	<u>Khả năng nạo vét</u>
ĐK hạch $\leq 10\text{mm}$	<input type="checkbox"/> .....	.....
ĐK hạch 11-15mm	<input type="checkbox"/> .....	.....
ĐK hạch 16-20mm	<input type="checkbox"/> .....	.....
ĐK hạch $> 20\text{mm}$	<input type="checkbox"/> .....	.....

### 11. Phương pháp phẫu thuật.....

.....

### 12. Kết quả mô bệnh học sau mổ .....

.....

### 13. Biến chứng sau phẫu thuật

Không có biến chứng	<input type="checkbox"/> .....
Chảy máu	<input type="checkbox"/> .....
Suy hô hấp, thở máy	<input type="checkbox"/> .....
Rò mỏm phế quản	<input type="checkbox"/> .....
Mỏ lại	<input type="checkbox"/> .....
Nhiễm trùng, viêm phổi	<input type="checkbox"/> .....
Tử vong 24h đầu hoặc 1 tháng đầu	<input type="checkbox"/> .....

### 14. Xạ trị bổ trợ

Không xạ trị	<input type="checkbox"/> .....
Có xạ trị, liều xạ, cụ thể	<input type="checkbox"/> .....

\* Tác dụng phụ của xạ trị

- |                    |                          |                   |                          |
|--------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|
| Không thấy         | <input type="checkbox"/> | Mệt mỏi, suy kiệt | <input type="checkbox"/> |
| Sạm da             | <input type="checkbox"/> | Viêm thực quản    | <input type="checkbox"/> |
| Viêm phổi, xơ phổi | <input type="checkbox"/> | Tác dụng khác     | <input type="checkbox"/> |

**15. Hóa trị bổ trợ**

- Không hóa trị  .....
- Có hóa trị, phác đồ  .....

\* Tác dụng phụ của hóa trị

- |                   |                          |                   |                          |
|-------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|
| Không thấy        | <input type="checkbox"/> | Suy gan, suy thận | <input type="checkbox"/> |
| Giảm hồng cầu, Hb | <input type="checkbox"/> | Mệt mỏi, suy kiệt | <input type="checkbox"/> |
| Giảm bạch cầu     | <input type="checkbox"/> | Tác dụng khác     | <input type="checkbox"/> |

**16. Theo dõi sau điều trị**

- Không khám định kỳ
- Có khám định kỳ nhưng không đều
- Có khám định kỳ đều đặn

**17. Sự tái phát**

- Không tái phát
- Có tái phát  ..... Tại chỗ  .....
- Chỗ khác  .....
- Thời gian tái phát .....

**18. Sức khỏe hiện tại**

- Hoạt động tốt  .....
- Mệt, nghỉ 50% ban ngày  .....
- Mệt nhiều, nghỉ > 50% ban ngày  .....
- Điểm Karnofsky .....

**19. Thời gian sống thêm:** .....

**20. Ngày chết (nếu có):** .....

**21. Nguyên nhân chết:** .....

- 22. Thực hiện phác đồ điều trị:** Không đủ phác đồ
- Đủ phác đồ

**BỘ Y TẾ**  
**BỆNH VIỆN K**

**PHIẾU TÌM HIỂU KẾT QUẢ CHỮA BỆNH**

Số nghiên cứu:.....

Ngày..... tháng..... năm 2014.....

**Kính gửi:** Ông (Bà):.....

Địa chỉ:.....

Bệnh viện K chúng tôi xin kính chào ông (bà) và gia đình. Chúng tôi rất quan tâm đến kết quả điều trị sau thời gian ông (bà) chữa bệnh tại Bệnh viện K.

Để đóng góp vào việc nghiên cứu khoa học, và điều trị bệnh ngày càng tốt hơn, kính mong ông (bà) hoặc gia đình thông báo lại cho bệnh viện những thông tin sau:

(Nếu có xin đánh dấu x vào ô)

**1. Hiện tại ông (bà) khỏe mạnh (không có biểu hiện bệnh)**

**2. Hiện tại ông (bà) có biểu hiện các dấu hiệu sau:**

- |                             |                                       |   |
|-----------------------------|---------------------------------------|---|
| Đau ngực                    | Thỉnh thoảng <input type="checkbox"/> | Liên tục <input type="checkbox"/>           |
| Khó thở                     | Thỉnh thoảng <input type="checkbox"/> | Liên tục <input type="checkbox"/>           |
| Ho khạc đờm có máu          | Thỉnh thoảng <input type="checkbox"/> | Liên tục <input type="checkbox"/>           |
| Ho khan, ho khạc đờm        | <input type="checkbox"/>              |   |
| Mệt mỏi, đau khớp           | <input type="checkbox"/>              |   |
| Ăn kém, sút cân             | <input type="checkbox"/>              | Thời gian lúc bị ngày ..... tháng.... năm.. |
| Biểu hiện đau đầu, buồn nôn | <input type="checkbox"/>              |   |
| Phù mắt - cổ                | <input type="checkbox"/>              |   |

**3. Hiện tại mọi sinh hoạt cá nhân của ông (bà):**

- Khỏe mạnh sinh hoạt bình thường
- Yêu nhưng tự phục vụ được bản thân
- Cần có sự giúp đỡ của người khác

**4. Nếu bệnh nhân đã mất, chúng tôi xin chia buồn cùng gia đình. Xin gia đình cho biết:**

- Khoảng thời gian mất: ngày..... tháng..... năm..... Dương lịch  hoặc Âm lịch
- Nguyên nhân mất: Bệnh cũ  Tai nạn  Bệnh khác
- Tình trạng lúc mất (nếu do bệnh cũ):
- Khó thở
- Đau dữ dội trong ngực, suy kiệt
- Liệt nửa người hoặc toàn thân

**5. Xin bỏ thư vào phong bì đã dán tem và gửi bưu điện cho chúng tôi theo địa chỉ:**

BS. Nguyễn Khắc Kiểm - Khoa Phẫu thuật lồng ngực - Bệnh viện K

Số 43 Quán Sứ, Hoàn Kiếm, Hà Nội.

Điện thoại: 0913503946.

**Mong gia đình gửi cho kết quả sớm. Chúng tôi xin chân thành cảm ơn!**

**DANH SÁCH BỆNH NHÂN TRONG NHÓM NGHIÊN CỨU  
ĐƯỢC PHẪU THUẬT CẮT THÙY PHỔI NẠO VẾT HẠCH  
THEO BẢN ĐỒ TẠI BỆNH VIỆN K**

STT	Họ và tên	Tuổi		Số hồ sơ	Ngày mổ
		Nam	Nữ		
1	Võ Thị Q		50	11963-10	10/01/2011
2	Đình Văn H	61		021-11	13/01/2011
3	Trần Văn B	62		10311-11	28/01/2011
4	Ngô Thanh Th	66		709-11	18/02/2011
5	Nguyễn Minh H	75		452-11	21/02/2011
6	Đặng Văn H	53		867-11	21/02/2011
7	Đình Hữu Kh	72		628-11	22/02/2011
8	Nguyễn Văn Qu	62		691-11	23/02/2011
9	Bùi Hữu T	56		928-11	28/02/2011
10	Bùi Hữu L	48		1059-11	01/3/2011
11	Hoàng Minh Th	68		866-11	02/3/2011
12	Phạm Đỗ V	65		780-11	02/3/2011
13	Nguyễn Đình T	56		752-11	03/3/2011
14	Phạm Đình Đ	50		1195-11	07/3/2011
15	Vũ Thị Th		52	930-11	08/3/2011
16	Nguyễn Thị H		61	776-11	08/3/2011
17	Trần Xuân H	64		1058-11	10/3/2011
18	Lê Ngọc N	53		1334-11	11/3/2011
19	Dương Thị B		55	1414-11	15/3/2011
20	Trương Văn K	59		1549-11	16/3/2011
21	Nguyễn Xuân T	55		1346-11	17/3/2011
22	Tô Đăng C	51		1589-11	18/3/2011
23	Phạm Văn L	67		1467-11	21/3/2011
24	Vương Hữu Ch	49		1569-11	21/3/2011
25	Hà Việt X	72		1550-11	23/3/2011
26	Phạm Văn Th	57		1160-11	24/3/2011
27	Đào Văn Th	30		1443-11	25/3/2011
28	Dương Văn B	65		1588-11	28/3/2011



STT	Họ và tên	Tuổi		Số hồ sơ	Ngày mỗ
		Nam	Nữ		
29	Trịnh Đình M	66		11026582	30/3/2011
30	Bùi Thị Th		36	2094-11	31/3/2011
31	Phùng Văn Th	66		2260-11	04/4/2011
32	Nguyễn Thanh Th	64		2128-11	05/4/2011
33	Trần Văn T	64		3129-11	06/4/2011
34	Phạm Trung Nh	67		2290-11	07/4/2011
35	Lê Xuân Th	61		1851-11	13/4/2011
36	Mai Thị T		61	2316-11	15/4/2011
37	Lê Văn Qu	53		2746-11	18/4/2011
38	Nguyễn Văn L	46		2497-11	18/4/2011
39	Nguyễn Thị H		46	2854-11	19/4/2011
40	Vũ Mạnh H	56		2742-11	20/4/2011
41	Hoàng Đình L	67		2776-11	20/4/2011
42	Phùng Thủy L	64		2962-11	25/4/2011
43	Nguyễn Văn K	61		2581-11	25/4/2011
44	Vũ Văn T	53		3026-11	26/4/2011
45	Nguyễn Doãn C	59		2903-11	27/4/2011
46	Nguyễn Thị L		68	3400-11	28/4/2011
47	Nguyễn Văn M	53		3135-11	29/4/2011
48	Hoàng Thị M		53	3265-11	06/5/2011
49	Nguyễn Thị H		51	3760-11	09/5/2011
50	Nguyễn Văn T	49		3696-11	10/5/2011
51	Phạm Văn V	66		3620-11	11/5/2011
52	Phạm Đình V	49		3222-11	12/5/2011
53	Phạm Công H	64		3479-11	13/5/2011
54	Bùi Xuân S	58		3942-11	18/5/2011
55	Nguyễn Văn H	54		4116-11	18/5/2011
56	Nguyễn Văn Y	52		4134-11	18/5/2011
57	Vũ Hồng Ph	49		3966-11	20/5/2011
58	Trần Trọng Ph	39		3691-11	23/5/2011
59	Nguyễn Thị B		67	4444-11	24/5/2011
60	Lê Văn B	62		3693-11	25/5/2011
61	Vũ Đình Th	60		4292-11	25/5/2011
62	Hoàng Vân Tr	60		4396-11	30/5/2011

STT	Họ và tên	Tuổi		Số hồ sơ	Ngày mỗ
		Nam	Nữ		
63	Vũ Kim Nh	55		4732-11	02/6/2011
64	Trương Tiến M	53		4349-11	03/6/2011
65	Đào Xuân Th	61		4706-11	06/6/2011
66	Nguyễn Xuân H	71		4968-11	08/6/2011
67	Phạm Văn Ph	65		8474-1106	09/6/2011
68	Đặng Hữu Đ	54		4245-11	09/6/2011
69	Phan Văn V	76		5272-11	13/6/2011
70	Phạm Xuân Kh	64		5076-11	13/6/2011
71	Nguyễn Đình K	58		5118-11	14/6/2011
72	Nguyễn Quang H	55		4615-11	14/6/2011
73	Đỗ Thị S		57	5032-11	15/6/2011
74	Nguyễn Thị D		63	5010-11	15/6/2011
75	Nguyễn Văn Th	50		5280-11	16/6/2011
76	Nguyễn Thị L		62	5458-11	20/6/2011
77	Ngô Quang S	39		4671-11	21/6/2011
78	Hà Hữu H	57		4751-11	21/6/2011
79	Lê Chí L	61		4787-11	22/6/2011
80	Khúc Thị Hồng V		37	4709-11	22/6/2011
81	Nguyễn Văn L	65		5514-11	23/6/2011
82	Hồ Ngọc M	63		5668-11	26/6/2011
83	Vũ Văn V	40		5093-11	27/6/2011
84	Nguyễn Đức Th	51		5758-11	28/6/2011
85	Trần Thị Ng		51	5052-11	30/6/2011
86	Phan Văn Th	53		5962-11	30/6/2011
87	Thân Đức Qu	49		5307-11	04/7/2011
88	Lê Văn Ngh	57		5834-11	06/7/2011
89	Hồ Văn X	60		6032-11	06/7/2011
90	Vũ Văn Tr	57		5697-11	07/7/2011
91	Nguyễn Văn D	59		6000-11	07/7/2011
92	Trịnh Thị Ph		43	3424-08	11/7/2011
93	Nguyễn Văn T	65		4997-11	11/7/2011
94	Nguyễn Thị H		57	5137-11	11/7/2011
95	Đoàn Đình Đ	41		6412-11	14/7/2011
96	Đặng Văn C	59		6424-11	15/7/2011

STT	Họ và tên	Tuổi		Số hồ sơ	Ngày mỗ
		Nam	Nữ		
97	Trần Văn H	54		5753-11	15/7/2011
98	Nguyễn Văn Kh	54		11-079952	18/7/2011
99	Vũ Thị E		53	6608-11	20/7/2011
100	Nguyễn Văn H	53		6089-11	22/7/2011
101	Đỗ L	59		6854-11	26/7/2011
102	Đoàn Thị H		53	6986-11	27/7/2011
103	Nguyễn Ngọc T	51		6055-11	27/7/2011
104	Nguyễn Văn H	55		6265-11	03/8/2011
105	Bùi Thị N		64	7072-11	04/8/2011
106	Hà Phi T	40		7390-11	08/8/2011
107	Nguyễn Văn Ch	52		6691-11	12/8/2011
108	Dương Xuân V	67		7254-11	16/8/2011
109	Phạm Thị L		48	7764-11	17/8/2011
110	Phạm Văn Đ	51		6863-11	19/8/2011
111	Lê Văn B	57		1111-2831	19/8/2011
112	Vũ Văn T	37		7077-11	23/8/2011
113	Nguyễn Văn V	61		7069-11	24/8/2011
114	Lê Huy B	63		7105-11	26/8/2011
115	Nguyễn Đình Nh	55		6475-11	31/8/2011
116	Nguyễn Mạnh H	60		8186-11	01/9/2011
117	Nguyễn Trung Ph	68		8212-11	05/9/2011
118	Nguyễn Thị Tr		54	7918-11	06/9/2011
119	Quách Văn T	56		7471-11	06/9/2011
120	Nguyễn Hồng Ch	70		8346-11	08/9/2011
121	Bùi Thị Th		53	7659-11	12/9/2011
122	Nguyễn Thị Nhu		59	7783-11	14/9/2011
123	Phạm Văn Kh	63		8566-11	14/9/2011
124	Trần Văn Â	60		7881-11	15/9/2011
125	Nguyễn Th	62		7853-11	16/9/2011
126	Hoàng Thị T		56	7473-11	20/9/2011
127	Nguyễn Thị H		43	7483-11	20/9/2011
128	Nguyễn Thế U	60		6987-11	21/9/2011
129	Nguyễn Văn H	58		8726-11	22/9/2011
130	Chu Đức H	60		8906-11	23/9/2011

STT	Họ và tên	Tuổi		Số hồ sơ	Ngày mỗ
		Nam	Nữ		
131	Nguyễn Văn Th	46		9210-11	27/9/2011
132	Nguyễn Văn G	55		9006-11	28/9/2011
133	Nguyễn Huy D	61		8954-11	29/9/2011
134	Phạm Bích L	50		8173-11	03/10/2011
135	Lê Thị T		53	9368-11	03/10/2011
136	Đường Lê H	52		9398-11	04/10/2011
137	Nguyễn Văn Th	62		8353-11	06/10/2011
138	Phạm Quang B	50		8337-11	06/10/2011
139	Vũ Văn Đ	46		8462-11	10/10/2011
140	Trịnh Công T	59		8893-11	11/10/2011
141	Hoàng Danh H	59		9027-11	18/10/2011
142	Nguyễn Văn M	63		9800-11	21/10/2011
143	Lưu Thị Y		41	9928-11	24/10/2011
144	Trần Đức Nh	51		3285-11	25/10/2011
145	Phạm Khả L	55		9944-11	27/10/2011
146	Nguyễn Văn Th	47		9323-11	31/10/2011
147	Nguyễn Đức C	61		9571-11	01/11/2011
148	Nguyễn Xuân H	49		9771-11	02/11/2011
149	Lê Vũ Th	49		9683-11	02/11/2011
150	Phạm Thị Th		58	1116-0720	02/11/2011
151	Trần Văn C	57		9453-11	03/11/2011
152	Đào Thị D		35	10278-11	07/11/2011
153	Bùi Văn C	68		9845-11	09/11/2011
154	Lê Thị Th		48	9673-11	09/11/2011
155	Cao Văn Th	59		10047-11	11/11/2011
156	Đoàn Thị Đ		55	10135-11	14/11/2011
157	Dương Hồng Ch	64		9717-11	15/11/2011
158	Chu Văn B	69		10155-11	18/11/2011
159	Nguyễn Tiến L	56		10513-11	29/11/2011
160	Vũ Thị C		59	10835-11	29/11/2011
161	Đinh Văn Ph	56		10944-11	01/12/2011
162	Nguyễn Bá Th	45		10441-11	02/12/2011
163	Nguyễn Văn Qu	61		10939-11	06/12/2011
164	Đào Thị Y		45	11156-11	08/12/2011

STT	Họ và tên	Tuổi		Số hồ sơ	Ngày mở
		Nam	Nữ		
165	Nguyễn Thị T		46	11328-11	16/12/2011
166	Nguyễn Thị Ng		40	11619-11	21/12/2011
167	Đặng Văn H	69		10443-11	21/12/2011
168	Nguyễn Văn D	60		11550-11	26/12/2011
169	Đỗ Văn S	49		437-12	03/02/2012
170	Nguyễn Đình K	65		174-12	07/02/2012
171	Lê Quang M	56		12214343	09/02/2012
172	Phạm Văn H	65		732-12	10/2/2012
173	Phạm Hữu Th	37		479-12	15/02/2012
174	Bùi Thị Th		71	12029951	17/02/2012
175	Phạm Văn R	53		838-12	17/02/2012
176	Bùi Duy V	58		517-12	18/02/2012
177	Nguyễn Văn D	58		894-12	21/02/2012
178	Bùi Quang L	56		665-12	21/02/2012
179	Lê Thị T		56	823-12	22/2/2012
180	Trương Văn Ch	56		819-12	22/02/2012
181	Hoàng Văn Đ	46		983-12	24/02/2012
182	Phan Văn Th	58		1112-12	29/02/2012
183	Vũ Quang B	49		1167-12	01/3/2012
184	Hoàng Thị L		60	1274-12	07/3/2012
185	Đặng Công T	66		1181-12	07/3/2012
186	Tăng Thị L		46	1315-12	08/3/2012
187	Vũ Quốc D	63		1571-12	13/3/2012
188	Trịnh Ngọc M	29		1534-12	14/3/2012
189	Bùi Đức Đ	53		1914-12	22/3/2012
190	Nguyễn Ngọc H	56		2046-12	29/3/2012
191	Đào Xuân Tr	52		1905-12	30/3/2012
192	Nguyễn Văn Ph	60		2451-12	13/4/2012
193	Hoàng Văn A	47		12260836	18/4/2012
194	Lý Xuân H	65		3156-12	23/4/2012
195	Bùi Văn Đ	57		2769-12	24/4/2012
196	Nguyễn Quang B	65		3021-12	02/5/2012
197	Nguyễn Đình Th	53		3272-12	07/5/2012
198	Nguyễn Văn X	53		2713-12	09/5/2012

STT	Họ và tên	Tuổi		Số hồ sơ	Ngày mỗ
		Nam	Nữ		
199	Nguyễn Ngọc Th	62		3734-12	11/5/2012
200	Nguyễn Tiến H	53		3227-12	14/5/2012
201	Nguyễn Văn T	70		3654-12	16/5/2012
202	Nguyễn Văn Kh	62		3940-12	17/5/2012
203	Đoàn Quang H	68		4102-12	21/5/2012
204	Phùng Mạnh H	65		3924-12	21/5/2012
205	Trần Văn T	59		3419-12	22/5/2012
206	Phạm Văn V	62		3826-12	24/5/2012
207	Võ Thị Anh Đ		58	4060-12	25/5/2012
208	Hoàng Văn L	50		4436-12	31/5/2012
209	Hoàng Liên S	53		4135-12	05/6/2012
210	Nguyễn Văn H	34		12289580	08/6/2012
211	Nguyễn Thị V		46	3543-12	11/6/2012
212	Triệu Văn Qu	58		4740-12	12/6/2012
213	Bùi Duy Th	56		5274-12	18/6/2012
214	Vũ Văn C	52		8657-12	20/6/2012
215	Nguyễn Văn S	55		5404-12	27/6/2012
216	Đặng Văn T	58		5268-12	02/7/2012
217	Tạ Quang H	67		568412-	06/7/2012
218	Nguyễn Văn Y	56		12-312478	09/7/2012
219	Nguyễn Thị Ng		51	5453-12	09/7/2012
220	Nguyễn Thị Y		52	5872-12	11/7/2012
221	Dương Thị Hồng K		53	4282-12	12/7/2012
222	Lê Thị X		50	5225-12	13/7/2012
223	Chu Xuân Th	50		6032-12	16/7/2012
224	Võ Bá T	66		12-333225	25/7/2012
225	Nguyễn Hồng S	48		6279-12	01/8/2012
226	Phạm Văn D	51		6464-12	03/8/2012
227	Nguyễn Văn H	57		6381-12	06/8/2012
228	Trần Đức L	55		6448-12	06/8/2012
229	Phạm Huy C	65		7110-12	07/8/2012
230	Nguyễn Xuân Th	52		6539-12	07/8/2012
231	Nguyễn Ngọc Kh	67		6726-12	08/8/2012
232	Nguyễn Hữu Nh	59		7150-12	08/8/2012

STT	Họ và tên	Tuổi		Số hồ sơ	Ngày mỗ
		Nam	Nữ		
233	Đinh Công Á	51		6656-12	09/8/2012
234	Nguyễn Thị D		64	12-345268	09/8/2012
235	Đinh Việt V	59		615312-	10/8/2012
236	Đỗ Văn S	60		7348-12	13/8/2012
237	Nguyễn Thị L		50	9614-12	14/8/2012
238	Hoàng Văn H	75		7296-12	15/8/2012
239	Hà Văn T	70		12-13789	15/8/2012
240	Nguyễn Văn H	60		12-17542	20/8/2012
241	Nguyễn Ngọc C	63		12-17462	21/8/2012
242	Trần Văn Th	58		12-17400	21/8/2012
243	Lê Thị T		60	12-17640	22/8/2012
244	Nguyễn Đình Đ	66		12-17612	23/8/2012
245	Nguyễn Quang H	58		12-17167	28/8/2012
246	Nguyễn Thị Vân H		27	12-17764	29/8/2012
247	Đinh Ngọc H	60		12-17792	29/8/2012
248	Mai Văn Th	68		12-17061	30/8/2012
249	Đới Văn Ch	56		12-17660	31/8/2012
250	Nguyễn Văn K	60		12-17041	04/9/2012
251	Cao Thị H		41	12-17824	05/9/2012
252	Nguyễn Văn Th	55		12-17950	06/9/2012
253	Nguyễn Minh Ch	54		12-17249	10/9/2012
254	Nguyễn Thị L		56	12-16903	11/9/2012
255	Hoàng Văn Th	52		12-18562	12/9/2012
256	Nguyễn Đức T	56		12-18032	12/9/2012
257	Lý Văn B	39		12-18132	19/9/2012
258	Trịnh Văn H	59		12-18364	24/9/2012
259	Đặng Thị L		52	12-17811	26/9/2012
260	Trịnh Ngọc T	60		12-118826	27/9/2012
261	Trịnh Văn B	59		12-18016	28/9/2012
262	Trịnh Xuân D	72		12-18922	02/10/2012
263	Nguyễn Văn T	59		12-18167	04/10/2012
264	Liên Văn Th	72		12-19046	05/10/2012
265	Nguyễn Văn C	57		12-19612	12/10/2012
266	Nguyễn Quốc H	60		12-18435	15/10/2012

STT	Họ và tên	Tuổi		Số hồ sơ	Ngày mổ
		Nam	Nữ		
267	Nguyễn Thị Th		33	12-19308	17/10/2012
268	Nguyễn Văn Đ	63		12-19430	19/10/2012
269	Bùi Tất Th	64		12-18313	22/10/2012
270	Tô Thị Hoàng K		63	12-18766	23/10/2012
271	Phạm Hồng S	65		12-19668	24/10/2012
272	Nguyễn Quang M	58		12-18799	29/10/2012
273	Trần Thế C	57		12-405424	30/10/2012
274	Lương Thanh S	50		12-110002	06/11/2012
275	Nguyễn Thị Ph		47	12-19954	07/11/2012
276	Đỗ Văn B	61		12-19231	09/11/2012
277	Nguyễn Công L	34		12-300634	13/11/2012
278	Đoàn Thị L		38	12-19663	16/11/2012
279	Nguyễn Văn Th	55		12-110094	21/11/2012
280	Nguyễn Văn L	55		12-110784	16/12/2012
281	Nguyễn Duy B	55		10292-10	18/12/2012
282	Lê Văn C	59		12-111325	18/01/2013

*Hà Nội, ngày 20 tháng 11 năm 2015*

**GIÁO VIÊN HƯỚNG DẪN  
KHOA HỌC**

**XÁC NHẬN CỦA BỆNH VIỆN K**

**GS.TS. Nguyễn Bá Đức**