

Mối liên quan giữa di căn hạch với sống thêm toàn bộ sau phẫu thuật nội soi lồng ngực điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ

The relationship between lymph node metastasis and overall survival after thoracoscopic surgery for non-small cell lung cancer

Lê Hải Sơn, Trần Trọng Kiểm,
Mai Văn Viện, Ngô Vi Hải

Viện Nghiên cứu KH Y Dược lâm sàng 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định mối liên quan giữa đặc điểm di căn hạch với sống thêm toàn bộ ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ. *Đối tượng và phương pháp:* 98 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ được phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi, nạo vét hạch từ 05/2017 đến 03/2021. Thống kê đặc điểm di căn hạch, giai đoạn theo giải phẫu bệnh, sống thêm theo thời gian. Tìm mối liên quan giữa đặc điểm di căn hạch và sống thêm toàn bộ. *Kết quả:* Tỷ lệ di căn hạch 31,6%, di căn nhảy cóc chặng N2 9,2%, di căn tuần tự chặng N2 11,2%. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình $43,2 \pm 1,6$ tháng; tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 1 - 2 - 3 - 4 năm lần lượt là 96,8%, 88,9%, 70,4%, 61,8%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sống thêm toàn bộ giữa các giai đoạn bệnh, số lượng hạch di căn. *Kết luận:* Đặc điểm di căn hạch và giai đoạn bệnh có liên quan đến tỷ lệ sống thêm toàn bộ ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ sau phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi, nạo vét hạch.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, di căn hạch, phẫu thuật nội soi lồng ngực.

Summary

Objective: To find out the relationships between lymph node metastasis and overall survival in non-small cell lung cancer patients post surgical treatment. *Subject and method:* Ninety-eight patients who had undergone thoracoscopic lobectomy and lymph node dissection from May 2017 to March 2021. Statistics of metastatic lymph node characteristics, pathologic staging, overall survival. Analyzing the relations between the lymph node metastasis and overall survival. *Result:* The rate of lymph node metastasis was 31.6%, N2 skip metastasis 9.2%, N2 non-skip metastasis 11.2%. Mean overall survival time was 43.2 ± 1.6 months; 1, 2, 3, 4-year overall survival was 96.8%, 88.9%, 70.4%, 61.8%, respectively. There were significant differences of overall survival among pathologic staging, number of lymph node metastasis. *Conclusion:* Metastatic lymph node characteristics and pathologic staging were associated with overall survival in non-small cell lung cancer patient after thoracoscopic lobectomy and lymph node dissection.

Keywords: Non-small cell lung cancer, lymph node metastasis, thoracoscopic surgery.

1. Đặt vấn đề

Ngày nhận bài: 18/1/2022, *ngày chấp nhận đăng:* 26/1/2022

Người phản hồi: Lê Hải Sơn, Email: lehaison108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Ung thư phổi (UTP) là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong nhóm bệnh lý ác tính trên toàn thế giới với ước tính khoảng 1,76 triệu người chiếm 18,4% tổng số bệnh nhân (BN) tử vong do ung thư [1]. Có nhiều yếu tố tiên lượng, trong đó, sự di căn hạch là một yếu tố tiên lượng xấu đối với BN ung thư phổi. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Xác định mối liên quan giữa đặc điểm di căn hạch với thời gian sống thêm của BN ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) sau phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi, nạo vét hạch.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 98 BN ung thư phổi không tế bào nhỏ được phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi, nạo vét hạch tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ 05/2017 đến 03/2021.

2.2. Phương pháp

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

Thống kê đặc điểm di căn hạch ở bệnh nhân UTPKTBN sau phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi, nạo vét hạch theo đặc trưng thùy.

Giai đoạn bệnh được xác định theo bảng phân loại của Tổ chức Nghiên cứu Ung thư phổi quốc tế (IASLC - International Association for the Study of Lung Cancer) căn cứ 3 yếu tố: Đặc điểm khối u, di căn hạch và di căn xa [2].

Các hạch được xác định theo bản đồ hạch của IASLC chia làm 3 chặng hạch: Chặng N1 (từ nhóm 10 - 14 là các hạch trong phổi đến rốn phổi, được màng phổi tạng bao phủ), chặng N2 (từ nhóm 9 - 2 là các hạch trung thất trên và động mạch chủ, cùng bên với tổn thương u nguyên phát), chặng N3 (nhóm 1 và các hạch trung thất đối bên với tổn thương u nguyên phát) [2].

Di căn nhảy cóc là di căn hạch chặng N2 mà không có di căn hạch chặng N1; di căn tuần tự là di căn hạch cả chặng N1 và chặng N2.

Tỷ lệ di căn theo chặng hạch, số nhóm hạch di căn, số lượng hạch di căn, giai đoạn bệnh theo giải phẫu bệnh, tỷ lệ tử vong/tái phát/di căn, tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo thời gian.

Tim mối liên quan giữa sống thêm với giai đoạn bệnh, số lượng hạch di căn, số nhóm hạch di căn, tính chất di căn chặng N2 (nhảy cóc - tuần tự).

Số liệu nghiên cứu được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95% (95% CI), p<0,05; xác định giá trị nhỏ nhất (Min) và giá trị lớn nhất (Max).

3. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm di căn hạch theo chặng (n = 98)

Đặc điểm	Số BN	Tỷ lệ %
Không di căn	68	69,4
Di căn chặng N1	10	10,2
Di căn chặng N2 - nhảy cóc	9	9,2
Di căn chặng N2 - tuần tự	11	11,2
Tổng	98	100,0

Tỷ lệ di căn hạch chung là 31,6%, trong đó di căn chặng N1 10,2%, di căn chặng N2 20,4% (di căn tuần tự 11,2%, di căn nhảy cóc 9,2%).

Bảng 2. Các biến cố tử vong, di căn/tái phát (n = 98)

Biến cố	Tử vong	Tái phát/di căn
% tích lũy 12 tháng	3,2	4,3
% tích lũy 24 tháng	11,1	13,6
% tích lũy 36 tháng	29,6	35,9
% tích lũy 48 tháng	38,2	69,0
Tổng số	21,4	34,7

Số BN tử vong 21/98 (21,4%); số BN có tái phát và/hoặc di căn xa 34/98 (34,7%).

Bảng 3. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo thời gian (n = 98)

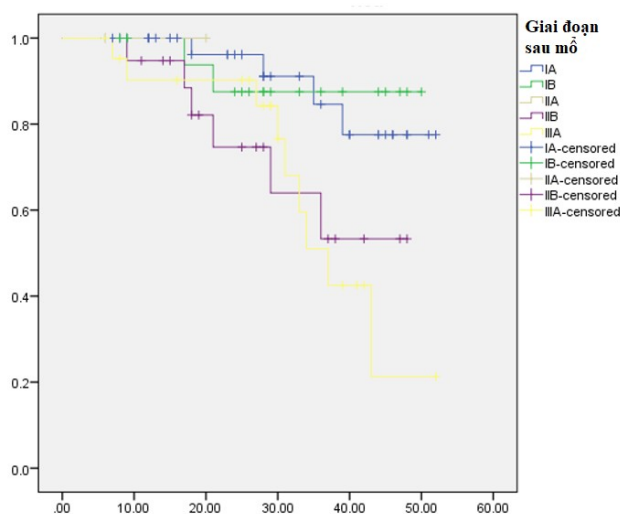
Thời gian theo dõi (tháng)	Số BN tử vong	Tỷ lệ sống thêm tích lũy (%)	Thời gian sống trung bình
12 tháng	3	96,8%	43,2 ± 1,6 95% CI: 40,1 - 46,3 Min = 7, Max = 52
24 tháng	9	88,9%	
36 tháng	18	70,4%	
48 tháng	21	61,8%	

Thời gian sống thêm trung bình 43,2 ± 1,6 tháng (7 - 52 tháng); tỷ lệ sống thêm trong 1 năm đầu 96,8%, sau 2 năm 88,9%, sau 3 năm 70,4%, sau 4 năm 61,8%.

Bảng 4. Sống thêm theo giai đoạn sau phẫu thuật (n = 98)

Giai đoạn bệnh	Số BN tử vong/Tổng số BN	95%CI	Tỷ lệ sống thêm theo thời gian				p=0,001
			12 tháng	24 tháng	36 tháng	48 tháng	
IA	4/37	43,4 - 51,5	96,2	84,6	77,5	77,5	
IB	2/19	41,1 - 51,2	100	87,5	87,5	87,5	
IIA*	0/1	-	100	100	100	100	
IIB	6/19	29,7 - 43,8	94,7	74,6	53,3	53,3	
IIIA	9/22	30,0 - 42,7	90,2	90,2	51,0	21,3	

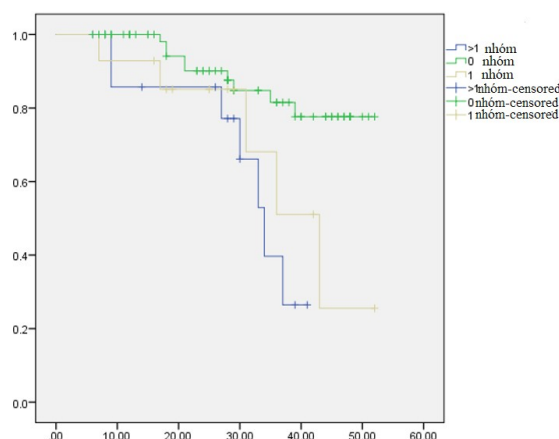
*: Không so sánh giai đoạn IIA

**Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm theo giai đoạn sau mổ**

Tỷ lệ sống thêm theo thời gian có sự khác biệt giữa các giai đoạn bệnh (p = 0,001).

Bảng 5. Sống thêm theo số nhóm hạch di căn (n = 98)

Số nhóm hạch di căn	Số BN Tử vong	95% CI	Tỷ lệ sống thêm theo thời gian				p=0,414
			12 tháng	24 tháng	36 tháng	48 tháng	
0 nhóm	9/68	43,2 - 49,7	100	90,2	81,6	77,7	
1 nhóm	5/14	29,1 - 45,9	92,9	85,1	51,1	25,5	
≥ 2 nhóm	7/16	25,9 - 37,1	85,7	85,7	39,7	-	

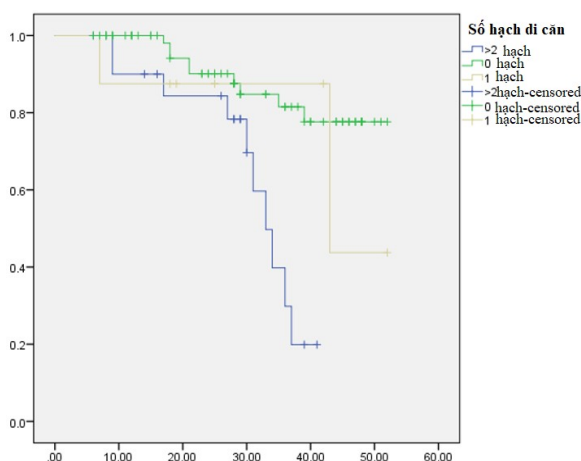


Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm theo số nhóm hạch di căn

Nhóm BN di căn ≥ 2 nhóm có tỷ lệ sống thêm theo thời gian thấp hơn nhóm BN có di căn 1 nhóm hạch hoặc không có di căn hạch ($p=0,414$).

Bảng 6. Sống thêm theo số lượng hạch di căn (n = 98)

Số lượng hạch hạch di căn	Số BN	95% CI	Tỷ lệ sống thêm theo thời gian				p = 0,01
			12 tháng	24 tháng	36 tháng	48 tháng	
0 hạch	9/68	43,2 - 49,7	100	90,2	81,6	77,7	
1 hạch	2/8	31,7 - 53,2	87,5	87,5	87,5	43,8	
≥ 2 hạch	10/22	26,9 - 35,7	90,0	84,4	29,8	-	

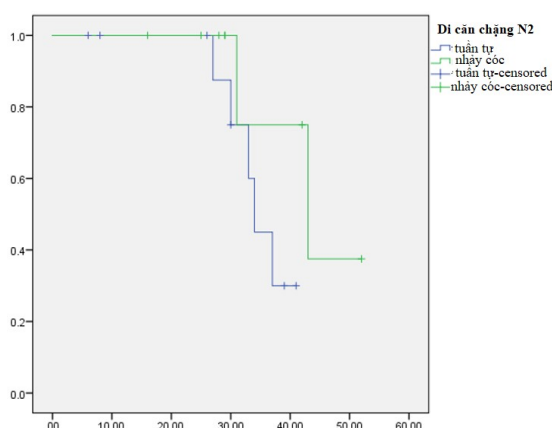


Biểu đồ 3. Thời gian sống thêm theo số lượng hạch di căn

Nhóm BN di căn ≥ 2 hạch có tỷ lệ sống thêm theo thời gian thấp hơn nhóm BN có di căn 1 hạch hoặc không có di căn hạch ($p=0,01$).

Bảng 7. Sống thêm theo cách thức di căn hạch chằng N2 (n = 20)

Di căn chằng N2	Số BN	95% CI	Tỷ lệ sống thêm theo thời gian				p=0,191
			12 tháng	24 tháng	36 tháng	48 tháng	
Tuần tự	5/11	31,6 - 38,5	100	100	45,0	-	
Nhảy cóc	2/9	35,0 - 51,8	100	100	75,0	37,5	



Biểu đồ 4. Thời gian sống thêm theo tính chất di căn hạch chặng N2

Di căn nhảy cóc có tỷ lệ sống thêm tốt hơn di căn tuần tự, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,191$).

4. Bàn luận

Đặc điểm di căn hạch và tỷ lệ tử vong, tỷ lệ tái phát, di căn

trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ di căn hạch chung là 31,6%, trong đó di căn chặng N1 10,2%, di căn chặng N2 20,4% (di căn tuần tự 11,2%, di căn nhảy cóc 9,2%); số BN tử vong 21/98 (21,4%); số BN có tái phát và/hoặc di căn xa 34/98 (34,7%). Các tác giả khác cũng cho kết quả tương đồng về tỷ lệ di căn hạch và tỷ lệ tái phát: Hishida và cộng sự nghiên cứu 5392 BN UTPKTBN tỷ lệ di căn hạch chặng N2 ở nhóm vét hạch hệ thống là 12,7%, nhóm vét hạch theo đặc trưng thùy là 8,4% [3]. Li và cộng sự nghiên cứu 528 BN UTPKTBN giai đoạn I, II tỷ lệ di căn hạch chặng N1 15,9% [4]. Lee và cộng sự thấy tỷ lệ tái phát chung 8,1%; tái phát vùng tại phổi cùng bên chiếm đa số 33,3% [5]. Sakurai và cộng sự nghiên cứu 291 BN UTP tỷ lệ tái phát 4,5%, tái phát vùng 53,8% [6]. Tantranworasin và cộng sự hồi cứu 240 BN UTP được phẫu thuật tỷ lệ tái phát 51,3% [7].

Thời gian sống thêm toàn bộ

Thời gian sống thêm trung bình $43,2 \pm 1,6$ tháng (7 - 52 tháng); tỷ lệ sống thêm trong 1 năm đầu 96,8%, sau 2 năm 88,9%, sau 3 năm 70,4%, sau 4 năm 61,8%. Kết quả chúng tôi thu được tương đồng với nghiên cứu của các tác giả: Trần Minh Bảo Luân nghiên cứu 109 BN thấy thời gian sống thêm toàn bộ

trung bình $46,9 \pm 1,9$ tháng (13 - 60 tháng), tỷ lệ sống thêm trong 1 năm đầu 100%, sau 2 năm 85,9%, sau 3 năm 65,3%, sau 4 năm 55,9% [8]. Nguyễn Khắc Kiểm đánh giá kết quả cắt thùy phổi và nạo hạch hệ thống theo bản đồ điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ, kết quả sống thêm toàn bộ 1, 2 và 3 năm lần lượt là 89,0%, 73,0% và 67,0% [9]. Kết quả sống thêm toàn bộ ở một số nghiên cứu nước ngoài cao hơn, đặc biệt là ở nhóm u kích thước nhỏ: Sakurai và cộng sự nghiên cứu 291 BN có kích thước dưới 1cm tỷ lệ sống không bệnh 5 năm 95,8%; tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm 95,0% [6]. Ishiguro và cộng sự nghiên cứu 893 BN UTPKTBN tỷ lệ sống thêm 5 năm ở nhóm vét hạch hệ thống là 71,9% (95% CI: 68,0 - 75,5), ở nhóm vét hạch chọn lọc là 76,0% (95% CI: 65,3 - 83,9) [10].

Mối liên quan sống thêm và đặc điểm di căn hạch

Giai đoạn bệnh là yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm, tỷ lệ sống thêm theo thời gian giảm dần từ giai đoạn IA đến giai đoạn IIIA (giai đoạn IIA không so sánh do chỉ có 1 BN); tỷ lệ sống thêm tại thời điểm 4 năm sau mổ với giai đoạn I (A-B), IIB, IIIA lần lượt là 77,5% - 87,5%, 53,3% và 21,3%.

Nghiên cứu của Trần Minh Bảo Luân cho thấy tỷ lệ sống thêm 3 năm của giai đoạn IA, IB, IIA và IIIA tương ứng là 94,1%, 89,8%, 51,1% và 31,5%; thời gian sống thêm 5 năm của giai đoạn IA, IB, IIA và IIIA tương ứng là 85,6%, 89,8%, 34% và 23,6% [8]. Cerfolio và cộng sự nghiên cứu 1339 BN, tỷ lệ sống còn 5 năm là 83% với giai đoạn IA, 77% đối với giai đoạn IB, 68% giai đoạn IIA, và 31% giai đoạn III [11].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sự khác biệt tỷ lệ sống thêm theo số lượng hạch di căn có ý nghĩa thống kê ($p=0,01$), theo số nhóm hạch di căn không có ý nghĩa thống kê ($p=0,141$). Theo Wang và cộng sự, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm giữa nhóm di căn ≤ 1 hạch và > 1 hạch chặng N1 lần lượt là 61,0% và 46,9% [12]. Tantranworasin và cộng sự hồi cứu 240 BN UTP được phẫu thuật thấy số hạch di căn ở nhóm tái phát lớn hơn nhóm không tái phát (5,6 so với 0; $p<0,001$); ở nhóm tử vong cao hơn nhóm còn sống (6,9 so với 0; $p<0,001$). So sánh về số nhóm hạch di căn: Nhóm tái phát lớn hơn nhóm không tái phát (1 so với 0; $p<0,001$); nhóm tử vong lớn hơn nhóm còn sống (1 so với 0; $p<0,001$). Tác giả nhận xét số lượng hạch và số nhóm hạch số hạch di căn là yếu tố tiên lượng độc lập đối với tỷ lệ tử vong toàn bộ [7].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 3 năm ở nhóm BN di căn nhảy cóc cao hơn ở nhóm BN di căn tuần tự (75% so với 45%, $p=0,191$). Akcay và cộng sự nghiên cứu 111 BN UTPKTBN thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm ở nhóm di căn nhảy cóc cao hơn nhóm di căn tuần tự (20% so với 7,4%, $p=0,084$) [13]. Xin Li và cộng sự hồi cứu 2653 BN UTPKTBN có di căn hạch chặng N2 thấy tỷ lệ sống thêm toàn thể ở thời điểm 1 - 2 - 3 năm ở nhóm di căn nhảy cóc tốt hơn so với nhóm di căn tuần tự (lần lượt là 90,1% - 76,2% - 63,8% so với 85,2% - 69,5% - 56,4%, $p=0,0019$) [14].

5. Kết luận

Đặc điểm di căn hạch và giai đoạn bệnh có liên quan đến tỷ lệ sống thêm toàn bộ ở bệnh nhân UTPKTBN sau phẫu thuật nội soi cắt thùy phổi, nạo vét hạch. Ở nhóm BN di căn chặng N2, di căn nhảy cóc có tiên lượng tốt hơn di căn tuần tự.

Tài liệu tham khảo

1. Bray F et al (2018) *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: A cancer journal for clinicians 68(6): 394-424.
2. Detterbeck FC et al (2017) *The eighth edition lung cancer stage classification*. Chest 151(1): 193-203.
3. Hishida T et al (2016) *Lobe-specific nodal dissection for clinical stage I and II NSCLC: Japanese multi-institutional retrospective study using a propensity score analysis*. Journal of Thoracic Oncology 11(9): 1529-1537.
4. Li S et al (2018) *Degree of pulmonary fissure completeness can predict postoperative cardiopulmonary complications and length of hospital stay in patients undergoing video-assisted thoracoscopic lobectomy for early-stage lung cancer*. Interactive cardiovascular thoracic surgery 26(1): 25-33.
5. Lee S et al (2016) *Pulmonary fissure development is a prognostic factor for patients with resected stage I lung adenocarcinoma*. Journal of surgical oncology 114(7): 848-852.
6. Sakurai H et al (2015) *Clinicopathologic features of resected subcentimeter lung cancer*. The Annals of thoracic surgery 99(5): 1731-1738.
7. Tantraworasin A et al (2017) *Impact of lymph node management on resectable non-small cell lung cancer patients*. J Thorac Dis 9(3): 666-674.
8. Trần Minh Bảo Luân và Vũ Trí Thanh, *Các yếu tố tiên lượng thời gian sống còn sau phẫu thuật điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ*. Tạp Chí Phẫu thuật Tim mạch Và Lồng ngực Việt Nam, 23: 75-85.
9. Nguyễn Khắc Kiểm (2016) *Nghiên cứu nạo vét hạch theo bản đồ trong phẫu thuật điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I - II - IIIA*. In Ngoại lồng ngực. 2016, Đại học Y Hà Nội.
10. Ishiguro F et al (2010) *Effect of selective lymph node dissection based on patterns of lobe-specific lymph node metastases on patient outcome in patients with resectable non-small cell lung cancer: A large-scale retrospective cohort study applying a propensity score*. The Journal of thoracic cardiovascular surgery 139(4): 1001-1006.
11. Cerfolio RJ et al (2018) *The long-term survival of robotic lobectomy for non-small cell lung cancer: A multi-institutional study*. J Thorac Cardiovasc Surg 155(2): 778-786.
12. Wang L et al (2015) *Prognostic factors for surgically managed patients with stage II non-small cell lung cancer*. Int J Clin Exp Med 8(1): 862-868.
13. Akçay O et al (2017) *Skip metastasis in non-small cell lung cancer: Does it affect the prognosis*. Turk Gogus Kalp Dama 25: 230-234.

-
14. Li X et al (2019) *Survival benefit of skip metastases in surgically resected N2 non-small cell lung cancer: A multicenter observational study of a large cohort of the Chinese patients.* Eur J Surg Oncol 46(10 Pt A): 1874-1881.