

KẾT QUẢ XẠ TRỊ BỔ TRỢ SAU PHẪU THUẬT VÀ HÓA CHẤT UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IIIA (N2) TẠI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Công Hoàng^{1*}, Nguyễn Thị Lợi¹, Phạm Quang Đạo¹

TÓM TẮT:

Mục tiêu: Đánh giá kết quả xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật và hóa chất cho ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIA có di căn hạch N2 tại Bệnh viện K.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu có 104 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIA di căn hạch trung thất sau phẫu thuật và hóa chất. Đánh giá thời gian sống thêm không bệnh và mối liên quan giữa thời gian sống thêm không bệnh với một số yếu tố.

Kết quả: Trong 104 BN, có 71 nam (68,3%) và 33 nữ (31,7%) , tuổi trung bình của các BN là 58.9 ± 8.0 tuổi. Thời gian theo dõi trung vị của nghiên cứu là 43.4 tháng. Số bệnh nhân di căn từ 4 hạch trung thất trở lên là 25 bệnh nhân (24%), có 29 bệnh nhân di căn từ 2 hạch trung thất trở lên (27,9%). Có 58 bệnh nhân (55,8%) di căn hạch phá vỡ vỏ và 63,5% bệnh nhân không di căn hạch rốn phổi. Thời gian sống thêm không bệnh (DFS) trung vị là 30.8 ± 4.7 tháng, DFS tại thời điểm 2 năm, 3 năm và 5 năm lần lượt là 49%; 41%; 24%. Số hạch hạch trung thất di căn, di căn hạch rốn phổi và hạch phá vỡ vỏ là các yếu tố tiên lượng cho sống thêm không bệnh.

Kết luận: Kết quả xạ trị bổ trợ cho ung thư phổi không tế bào nhỏ sau phẫu thuật và hóa chất đem lại kết quả hiệu quả và phụ thuộc vào các yếu tố tiên lượng.

Từ khóa: Xạ trị bổ trợ, ung thư phổi không tế bào nhỏ, giai đoạn IIIA.

THE RESULT OF POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY IN STAGE PIIIA(N2) NON-SMALL CELL LUNG CANCER AFTER SURGERY AND CHEMOTHERAPY IN K HOSPITAL

ABSTRACT:

Objective: To evaluate the effect of postoperative radiotherapy in patients with pIIIA(N2) non-small cell lung cancer after complete resection and chemotherapy.

¹Bệnh viện K

*Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Công Hoàng

Email: hoangdoc@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/8/2024

Ngày phản biện khoa học: 10/9/2024

Ngày duyệt bài: 30/9/2024

Method: Retrospective study on 104 patients with pIIIA (N2) NSCLC treated surgery and adjuvant chemotherapy between January 2018 and December 2022 in K hospital.

Results: In total, 104 patients were enrolled with a median age of 58.9 ± 8.0 . There were 71 (68.3%) male and 33 (31.75%) female patients. The median follow up time was 43.4 months. There were 24% patients with metastasis above 4 lymph node, 27.9% patients multiple lymph node stations. There were 55.8% extracapsular mediastinal lymph node and 63.5% skip metastasis lymph node. The 2-year, 3-year and 5-year DFS were 49%, 41% and 24%. The number of positive lymph node stations, non skip metastasis in mediastinal lymph node and extracapsular mediastinal lymph node were unfavorable prognostic for DFS.

Conclusion: The result of postoperative radiotherapy in pIIIA (N2) NSCLC was effective.

Keyword: Postoperative radiotherapy, stage IIIA, non-small cell lung cancer.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là bệnh lý ác tính thường gặp và là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư trên toàn cầu. Theo GLOBOCAN 2022, ước tính có khoảng 2.5 triệu ca UTP mới mắc, chiếm 12,4% tổng số bệnh nhân ung thư và 1.8 triệu người tử vong, chiếm 18,7% tổng số ca tử vong do ung thư nói chung [6]. Tại Việt Nam, ung thư phổi đứng hàng thứ 3 với 24.42 nghìn ca mắc mới mỗi năm, chiếm tỷ lệ 13,5% tổng số ung thư nhưng tỷ lệ tử vong do ung thư phổi lên đến 18,8%. Ung thư phổi bao gồm ung thư phổi không tế bào nhỏ và ung thư phổi tế bào nhỏ, trong đó ung thư phổi không tế bào nhỏ chiếm 80-85%. Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm thường ít có biểu hiện lâm sàng nên các bệnh nhân đến nhập viện đa số khi bệnh đã ở giai đoạn tiến triển, di căn. Với ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm, phẫu thuật được coi là điều trị triệt căn. Nhóm bệnh nhân tiến triển tại chỗ có khả năng phẫu thuật thì nguy cơ tái phát tại chỗ tại vùng sau phẫu thuật còn cao. Hóa trị hỗ trợ sau phẫu thuật với nền tảng platin vẫn được coi là điều trị chuẩn với giai đoạn này, cho kết quả cải thiện sống thêm

toàn bộ [9]. Trong những năm gần đây, điều trị sau phẫu thuật ung thư phổi không tế bào nhỏ với liệu pháp miễn dịch như Atezolizumab, Pembrolizumab hay liệu pháp nhắm trúng đích cho các bệnh nhân có đột biến gen đã đem lại kết quả cải thiện đáng kể thời gian sống thêm, giảm tỷ lệ tái phát và làm thay đổi trong thực hành điều trị [11]. Chính vì thế vai trò của xạ trị sau phẫu thuật cũng được cân nhắc dựa trên từng nhóm bệnh nhân. Xạ trị hỗ trợ cho bệnh nhân đã phẫu thuật triệt căn đạt diện cắt R0, di căn hạch nhóm N0-1 không cho thấy lợi ích. Trong khi đó xạ trị hỗ trợ đối với nhóm bệnh nhân có di căn hạch trung thất (N2) sau phẫu thuật vẫn được khuyến cáo bởi hướng dẫn điều trị của Mạng lưới Ung thư toàn diện quốc gia Hoa Kỳ (NCCN), cho thấy kết quả cải thiện tỷ lệ tái phát tại vùng và tăng thời gian sống thêm [5]. Việc điều trị ung thư phổi giai đoạn IIIA vẫn còn nhiều tranh luận đặc biệt là vấn đề đánh giá hạch trung thất. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đánh giá kết quả xạ trị hỗ trợ hạch trung thất với nhóm bệnh nhân giai đoạn IIIA (N2) sau khi được phẫu thuật và hóa chất hỗ trợ.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

104 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIA có di căn hạch trung thất sau phẫu thuật triệt căn, hóa trị được xạ trị bổ trợ trung thất tại Bệnh viện K từ tháng 01/2018 đến tháng 12/2022.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên.
- Có giải phẫu bệnh là ung thư phổi không tế bào nhỏ, di căn hạch trung thất.
- Phẫu thuật triệt căn cắt thùy phổi + vét hạch, sau đó hóa trị bổ trợ.
- Được xạ trị bổ trợ vùng trung thất.
- Toàn trạng PS 0-2.
- Chức năng gan, thận, phổi đảm bảo đủ điều kiện điều trị phác đồ.
- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có bệnh ung thư khác.
- Tiền sử xạ trị vùng ngực trước đó.
- Ung thư phổi tái phát, tiến triển sau lần điều trị trước.
- Mắc các bệnh lý cấp tính trầm trọng khác.

2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu và chọn mẫu

Tính theo công thức ước lượng một tỷ lệ.

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

Trong đó:

n: Cỡ mẫu.

α : Mức ý nghĩa thống kê, chọn $\alpha = 0,05$ (ứng với độ tin cậy là 95%).

Z: Giá trị thu được từ bảng Z ứng với giá trị $\alpha = 0,05$ ($Z_{1-\alpha/2} = 1,96$).

p: Tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm nghiên cứu tương tự trước đó (Nghiên cứu LungArt với $p = 47\%$).

ε : tỷ lệ sai số mong muốn, $\varepsilon = 0,1$.

Cỡ mẫu tối thiểu là 95 bệnh nhân. Nghiên cứu của chúng tôi bao gồm 104 bệnh nhân.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu.

2.4. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu: Tháng 01/2018 đến tháng 12/2022.

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện K.

2.5. Điều trị xạ trị bổ trợ

Xạ trị bổ trợ với thể tích và liều xạ được áp dụng theo hướng dẫn của RTOG. Thể tích xạ trị bao gồm vùng hạch trung thất di căn, hạch trung thất trên dưới một chằng và mòm phế quản. Liều xạ 50-54 Gy với phân liều 1.8-2 Gy, 5 phân liều/tuần; vùng có nguy cơ cao như hạch phá vỡ vỏ, còn bệnh tồn dư trên vi thể sẽ được tăng liều thêm lên 60 Gy. Xạ trị sử dụng kỹ thuật 3D-CRT hoặc kỹ thuật điều biến liều (IMRT) với mô phỏng bằng CT.

2.6. Xử lý số liệu

- Nhập số liệu, làm sạch và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

- Phương pháp thống kê được sử dụng bao gồm:

+ So sánh trung bình: T test ($p < 0,05$).

+ So sánh sự khác biệt giữa các tỷ lệ bằng Test Chi square ($p < 0,05$), các trường hợp có tần số nhỏ hơn 5 sử dụng Test Fisher's Exact Test.

Biến định lượng: Tính giá trị trung bình, độ lệch.

Biến định tính: Tính tỷ lệ %. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ

Bảng 1: Đặc điểm tuổi, giới

Tuổi	Tần số (N)	Tỷ lệ (%)
<60	54	51.9
60-70	39	37.5
≥70	11	10.6
Giới		
Nam	71	68.3
Nữ	33	31.7
PS		
0	100	96.1
1	4	3.9

Nhận xét: Nghiên cứu có 104 BN, với 50 BN trên 60 tuổi trong đó có 11 BN cao trên 70 tuổi chiếm 10,6%. Đa số các bệnh nhân là nam giới chiếm 68,3%.

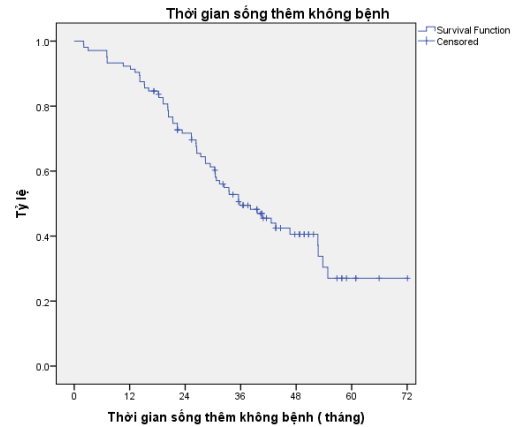
Bảng 2: Đặc điểm hạch di căn

	Tần số (N)	Tỷ lệ (%)
Số hạch di căn		
1	34	32.7
2-3	45	43.3
≥4	25	24.0
Số chằng hạch di căn		
1	75	72.1
≥2	29	27.9
Phá vỡ vỏ		
Không	46	44.2
Có	58	55.8
Di căn rốn phổi		
Không	66	63.5
Có	38	36.5
Kích thước hạch	mm	15.2±6.7 min: 6, max: 35

Nhận xét: Có 24% BN di căn trên 4 hạch và 27,9% di căn nhiều chằng hạch.

Tỷ lệ hạch có phá vỡ vỏ chiếm 55,8%. Kích thước hạch trung bình là 15,2±6,7mm.

Tỷ lệ di căn N2 mà không di căn hạch rốn phổi là 63,5%.



Biểu đồ 1: Thời gian sống thêm không bệnh

Bảng 3: Thời gian sống thêm không bệnh (DFS)

Thời gian sống thêm không bệnh	Tỷ lệ (%)
1 năm	72
2 năm	49
3 năm	41
5 năm	24
Trung vị	30.8±4.7 tháng

Nhận xét: Thời gian sống thêm không bệnh trung vị trong nghiên cứu là 30.8±4.7 tháng. Với DFS 1 năm là 72%, 2 năm là 49%, 3 năm là 41% và sau 5 năm là 24%.

Bảng 4: Liên quan sống thêm không bệnh và các yếu tố liên quan

	DFS trung bình (tháng)	p
Di căn hạch rốn phổi		
Không	37.7±3.3	p = 0.028
Có	26.6±2.7	

	DFS trung bình (tháng)	p
Số hạch di căn		
1-3	33.1±2.4	p = 0.052
≥4	29.8±5.3	
Số chặng hạch di căn		
1	36.7±2.8	p = 0.047
≥2	25.3±3.6	
Hạch phá vỡ vỏ		
Không	42.5±3.6	p = 0.013
Có	27.8±2.6	

Nhận xét: Thời gian sống thêm không bệnh trung vị của nhóm không di căn hạch rốn phổi, di căn 1 chặng hạch trung thất và không phá vỡ vỏ cao hơn so với nhóm di căn hạch rốn phổi, di căn nhiều chặng hạch, hạch phá vỡ vỏ với $p < 0.05$.

Thời gian sống thêm không bệnh của nhóm di căn từ 4 hạch trung thất cao hơn nhóm di căn 1-3 hạch nhưng $p = 0.052$ chưa có ý nghĩa thống kê.

4. BÀN LUẬN

- Đặc điểm tuổi, giới

Tuổi trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là 58.9 ± 8.0 tuổi, thấp nhất là 33 tuổi và cao tuổi nhất là 73 tuổi. Trong đó, tỷ lệ bệnh nhân trên 60 tuổi chiếm 48,1% và có 10,6% cao trên 70 tuổi. Tuổi trung bình trong nghiên cứu này gần tương tự như tuổi các bệnh nhân trong nghiên cứu PORT-C là 55 tuổi (từ 25-70 tuổi) [8], nghiên cứu của Phan Lê Thắng là 55.8 ± 8.3 tuổi [2], Nguyễn Khắc Kiểm (2016) là 56.2 ± 8.6 tuổi [1]. Đây cũng là lứa tuổi có tỷ lệ mắc ung thư phổi cao nhất. Tỷ lệ nam giới chiếm 68,3% nhiều hơn gấp 2.15 lần nữ.

- Đặc điểm hạch di căn

Nghiên cứu của chúng tôi có 24% BN di căn từ 4 hạch N2 trở lên, đa số di căn từ 1-3 hạch chiếm 76%. Tỷ lệ thấp hơn so với nghiên cứu PORT-C có 58% là di căn 4 hạch trở lên. Kích thước hạch trung bình trong nghiên cứu này là 15.2 ± 6.7 mm, với kích thước hạch nhỏ nhất là 6mm và kích thước lớn nhất là 35mm. Kích thước hạch càng lớn càng có nguy cơ di căn. Nghiên cứu hồi cứu của Ryuichi và cs (2010) đánh giá hạch trên 454 bệnh nhân UTPKTBN được phẫu thuật cho thấy có 848 hạch di căn và 10462 hạch không di căn. Kích thước trung bình của các hạch di căn là 13.2 ± 8.4 mm cao hơn so với hạch không di căn là 8.6 ± 5.7 mm, với $p = 0.0001$.

Tỷ lệ BN di căn từ 2 chặng hạch trung thất trong nghiên cứu là 27,9%. Di căn từ 2 chặng hạch trung thất trở lên là yếu tố tiên lượng xấu cho sống thêm của BN UTPKTBN. Theo AJCC 2017 cũng có cân nhắc phân chia di căn hạch N2 thành N2a di căn một chặng hạch trung thất và N2b di căn từ 2 chặng hạch trở lên. Với những bệnh nhân di căn hạch N2b có tiên lượng sống thấp hơn có ý nghĩa thống kê.

Tỷ lệ di căn hạch trung thất mà không di căn hạch rốn phổi là 63,5%, di căn cả hạch rốn phổi và hạch trung thất là 36,5%. Di căn hạch trung thất mà không di căn hạch trong phổi được gọi là di căn nhảy cóc và có thể phân loại thành N2a1. Phân tích tổng hợp của Zihuai Wang và cs (2015) bao gồm 29 nghiên cứu đánh giá 1806 BN có di căn nhảy cóc và 4670 BN không di căn nhảy cóc [10]. Nhóm di căn nhảy cóc có tiên lượng sống thêm tốt hơn so với di căn hạch trung thất không nhảy cóc ($HR=0.74$, $p < 0.001$).

- Thời gian sống thêm không bệnh

Thời gian theo dõi trung vị trong nghiên cứu của chúng tôi là 43.4 tháng (thời gian ngắn nhất là 3 tháng, dài nhất là 61 tháng).

Thời gian sống thêm không bệnh (DFS) trung vị trong nghiên cứu 30.8 ± 4.7 tháng. Trong đó thời gian sống thêm không bệnh tại thời điểm 2 năm, 3 năm, 5 năm là 49%; 41% và 24%. Trong nghiên cứu LungArt, thời gian sống thêm không bệnh 3 năm của nhóm nhận được xạ trị là 47%, với trung vị DFS là 30.5 tháng [4]. Kết quả nghiên cứu này tương tự với nghiên cứu PORT-C ở nhánh được xạ trị có DFS tại thời điểm 3 năm là 40,5%, tuy nhiên thời gian sống thêm không bệnh trung vị của chúng tôi là 30.8 tháng cao hơn so với nghiên cứu PORT-C là 22.1 tháng. Nguyễn Khắc Kiềm (2016) đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi những BN giai đoạn IIIA có DFS 3 năm là 36% và trung vị là 25.2 tháng.

- Liên quan sống thêm không bệnh và các yếu tố

Di căn hạch rốn phổi: sống thêm không bệnh của nhóm không di căn hạch rốn phổi là 37.7 tháng cao hơn so với nhóm có di căn hạch rốn phổi là 26.6 tháng với $p = 0.028$ có ý nghĩa thống kê. Theo Asamura và cs (2015) thu thập dữ liệu của 70976 BN UTPKTBN, di căn hạch trung thất nhảy cóc có tiên lượng tốt hơn so với nhóm bệnh nhân di hạch trung thất kèm di căn hạch trong phổi với $HR = 1.35$ và $p = 0.0007$ có ý nghĩa thống kê [3].

Số hạch di căn: sống thêm không bệnh trung vị của nhóm di căn từ 1-3 hạch là 33.1 tháng cao hơn nhóm di căn từ 4 hạch trở lên là 29.8 tháng tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p = 0.052$). Nghiên cứu Zhouguang

Hui và cs (2007), xạ trị cải thiện sống thêm ở nhóm di căn từ 4 hạch với thời gian sống thêm trung vị là 39.3 tháng ở nhóm xạ bổ trợ và 20.6 tháng ở nhóm không nhận xạ bổ trợ, sự khác biệt có ý nghĩa với $p = 0.025$ [10].

Số chặng hạch di căn: Sống thêm không bệnh của nhóm di căn 1 chặng hạch là 36.7 tháng cao hơn so với nhóm di căn từ 2 chặng hạch là 25.3 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0.047$. Phân tích của Asamura và cs (2015) thu thập dữ liệu hơn 70 nghìn UTPKTBN cho thấy di căn nhiều chặng hạch trung thất (N2b) có thời gian sống thêm kém hơn so với nhóm di căn một chặng hạch trung thất (N2a) với $HR = 1.47$ và $p < 0.001$.

Hạch phá vỡ: Sống thêm không bệnh của nhóm hạch chưa phá vỡ vỏ là 42.5 tháng cao hơn so với nhóm hạch phá vỡ vỏ là 27.8 tháng, với $p = 0.013$ có ý nghĩa thống kê. Kích thước hạch trên 2cm là yếu tố nguy cơ hạch phá vỡ vỏ và có nguy cơ xâm nhập vào các cấu trúc xung quanh trong trung thất.

5. KẾT LUẬN

Xạ trị bổ trợ cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIA (N2) đem lại hiệu quả với thời gian sống thêm không bệnh trung vị là 30.8 ± 4.7 tháng, tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm là 41%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Nguyễn Khắc Kiềm (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 (Tiền sử), Đại học y Hà Nội.

- [2]. Phan Lê Thắng (2017), Nghiên cứu điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn II, IIIA bằng phẫu thuật triệt căn và hóa xạ trị (Tiền sử), Đại học y Hà Nội.
- [3]. Asamura H (2015), Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*;10(12):1675-1684.
- [4]. Cecile P (2021), Nicolas P, et al. Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART, IFCT 0503): an open-label, randomized, phase 3 trial. *The Lancet*.
- [5]. Douillard JY (2008), Rosell R, De Lena M, et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;72(3):695-701.
- [6]. Global cancer burden growing, amidst mounting need for services. Accessed April 18, 2024. <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>
- [7]. Hui Z (2015), Dai H, Liang J, et al. Selection of proper candidates with resected pathological stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer for postoperative radiotherapy. *Thorac Cancer*;6(3)
- [8]. Hui Z (2021), Men Y, Hu C, et al. Effect of Postoperative Radiotherapy for Patients With pIIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer After Complete Resection and Adjuvant Chemotherapy: The Phase 3 PORT-C Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*;7(8):1178-1185.
- [9]. Pignon JP (2006), Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation (LACE): A pooled analysis of five randomized clinical trials including 4,584 patients. *JCO*;24(18_suppl):7008-7008
- [10]. Wang Z (2021), Cheng J, Huang W, et al. Skip metastasis in mediastinal lymph node is a favorable prognostic factor in N2 lung cancer patients: a meta-analysis. *Ann Transl Med*;9(3):218.
- [11]. Yi-Long Wu, M.D (2020), Masahiro Tsuboi, et al. Osimertinib in Resected EGFR- mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*;389:137-147