

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



VŨ HỮU KHIÊM

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ
PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ BẰNG PHÁC ĐỒ
HOÁ - XẠ TRỊ VỚI KỸ THUẬT PET/CT MÔ PHỎNG**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2017

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

VŨ HỮU KHIÊM

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ
PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ BẰNG PHÁC ĐỒ
HOÁ - XẠ TRỊ VỚI KỸ THUẬT PET/CT MÔ PHỎNG**

Chuyên ngành : Ung thư

Mã số : 62720149

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. Mai Trọng Khoa

PGS.TS. Nguyễn Văn Hiếu

HÀ NỘI - 2017

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. Tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc nhất tới:

GS.TS. Mai Trọng Khoa - Phó Giám đốc Bệnh viện Bạch Mai, Giám đốc Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung bướu, Nguyên Chủ nhiệm Bộ môn Y học Hạt nhân Trường Đại học Y Hà Nội, đã tận tình hướng dẫn chỉ bảo, đưa ra 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.

PGS.TS. Nguyễn Văn Hiếu - Nguyên Phó Giám đốc Bệnh viện K, Nguyên Chủ nhiệm Bộ môn Ung thư Trường Đại học Y Hà Nội, 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. Lê Văn Quảng - 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 bày tỏ lòng biết ơn tới:

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

Ban Giám đốc Bệnh viện Bạch Mai, Ban lãnh đạo và toàn thể cán bộ Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung bướu, Phòng Kế hoạch tổng hợp đã giúp đỡ và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi học tập, nghiên cứu để hoàn thành bản luận án.

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.

Cuối cùng, tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới bố, mẹ, vợ, con, những người thân trong gia đình và các bạn bè đồng nghiệp 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 07 tháng 11 năm 2017

Vũ Hữu Khiêm

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Vũ Hữu Khiêm, 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 Thầy GS.TS. Mai Trọng Khoa và PGS.TS. Nguyễn Văn Hiếu.
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 31 tháng 8 năm 2016

Người viết cam đoan

Vũ Hữu Khiêm

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

3D CRT (3D conformal radiation therapy):	Xạ trị theo hình dạng khối u
BN:	Bệnh nhân
BT:	Bình thường
BTV hay GTV-PET (Biological Target Volume):	Thể tích sinh học
CT (Computer Tomography):	Chụp cắt lớp vi tính
CTV (Clinical Target Volume)	Thể tích lâm sàng
DCPX	Dược chất phóng xạ
ĐM	Động mạch
ENI (Elective Nodal Irradiation)	Kỹ thuật xạ trị hệ thống
GTV (Gross Tumor Volume)	Thể tích khối u thô
HXTĐT	Hóa xạ trị đồng thời
HXTTT	Hóa xạ trị tuần tự
IFRT (Involved field radiation therapy)	Kỹ thuật xạ trị khu trú
IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy):	Xạ trị điều biến liều
maxSUV (max standard uptake value):	Giá trị hấp thu chuẩn tối đa
MRI:	Chụp cộng hưởng từ
PET (Positron Emission Tomography):	Ghi hình bức xạ positron
SBRT: Stereotactic Body Radiation Therapy:	Xạ trị định vị thân
SUV (Standard uptake value):	Giá trị hấp thu chuẩn
TGST:	Thời gian sống thêm
TGSTTB:	Thời gian sống thêm trung bình
TLSTKB:	Tỉ lệ sống thêm không bệnh
TLSTTB:	Tỉ lệ sống thêm toàn bộ
UTBM:	Ung thư biểu mô
UTP:	Ung thư phổi
UTPKTBN:	Ung thư phổi không tế bào nhỏ
UTPTBN:	Ung thư phổi tế bào nhỏ
XQ:	Chụp X - quang

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. Đặc điểm giải phẫu và sinh lý học của phổi	3
1.1.1. Cây phế quản.....	3
1.1.2 Động mạch phổi	4
1.1.3 Tĩnh mạch phổi.....	4
1.1.4 Động mạch và tĩnh mạch phế quản.....	4
1.1.5. Thần kinh của phổi.....	5
1.1.6. Hệ bạch huyết của phổi.....	5
1.1.7. Màng phổi và khoang màng phổi.....	7
1.1.8. Liên quan với trung thất và thành ngực	7
1.2. Dịch tế học	8
1.3. Các phương pháp chẩn đoán UTPKTBN	9
1.3.1. Chẩn đoán lâm sàng	9
1.3.2. Các phương pháp chẩn đoán cận lâm sàng	10
1.3.3. Chẩn đoán mô bệnh học: UTPKTBN gồm các thể chính sau	16
1.3.4. Chẩn đoán giai đoạn theo TNM	16
1.4. Các phương pháp điều trị UTPKTBN	18
1.4.1. Vai trò của phẫu thuật trong điều trị UTPKTBN.....	18
1.4.2. Vai trò của xạ trị trong điều trị UTPKTBN	18
1.4.3. Điều trị hoá chất UT phổi không tế bào nhỏ.....	19
1.4.4. Vai trò của điều trị đích.....	20
1.4.5. Liệu pháp miễn dịch.....	24
1.5. Một số nghiên cứu và quan điểm về điều trị UTPKTBN không mổ được. ..	24
1.5.1. Phẫu thuật hay hóa xạ trị cho UTPKTBN giai đoạn IIIN2?	25
1.5.2. Các cách thức phối hợp hóa xạ trị.....	26

1.5.3. Độc tính của hoá-xạ trị đồng thời.....	28
1.5.4. Lựa chọn phác đồ hóa chất nào thích hợp cho hóa xạ đồng thời...	29
1.5.5. Hoá chất Paclitaxel và Carboplatin	31
1.5.6. Vấn đề nâng cao liều xạ và kỹ thuật xạ trị IFRT	32
1.5.7. Hóa xạ trị đồng thời với PET/CT mô phỏng.....	36
1.6. Tình hình nghiên cứu UTPKTBN không mổ được tại Việt Nam	40
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	43
2.1. Đối tượng nghiên cứu	43
2.2. Phương pháp nghiên cứu:	44
2.2.1. Trang thiết bị kỹ thuật.....	44
2.2.2. Quy trình lập kế hoạch xạ trị với kỹ thuật PET/CT mô phỏng.....	44
2.3. Quy trình phối hợp hoá chất và xạ trị.....	48
2.4. Thời gian và địa điểm nghiên cứu	50
2.5. Thu thập, phân tích, xử lý số liệu	50
2.6. Nội dung nghiên cứu cụ thể.....	51
2.6.1. Với mục tiêu số 1.	51
2.6.2. Với mục tiêu số 2	51
2.7. Đạo đức nghiên cứu.....	57
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	59
3.1. Đặc điểm bệnh nhân	59
3.2. Giá trị của PET/CT trong lập kế hoạch xạ trị ung thư phổi.	62
3.3. Đặc điểm điều trị	65
3.4. Độc tính.....	67
3.4.1. Độc tính trên hệ tạo huyết, gan và thận	67
3.4.2. Độc tính ngoài huyết học, gan thận.	68
3.5. Kết quả điều trị	68

Chương 4: BÀN LUẬN.....	91
4.1. Đặc điểm lâm sàng.....	91
4.1.1. Tuổi và giới	91
4.1.2. Chỉ số hoạt động cơ thể.....	93
4.1.3. Tình trạng gây sút cân trước điều trị	94
4.1.4. Đặc điểm mô bệnh học.....	94
4.1.5. Giai đoạn bệnh	96
4.2. Giá trị của PET/CT trong lập kế hoạch xạ trị.	98
4.3. Bàn luận về phương pháp điều trị và tính an toàn.....	103
4.3.1. Về phác đồ hóa chất	103
4.3.2. Về xạ trị.....	105
4.3.3. Về độc tính hóa xạ trị	106
4.4. Kết quả điều trị	108
4.4.1. Đáp ứng điều trị.....	108
4.4.2. Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ, thời gian và tỷ lệ sống thêm	109
4.4.3. Phân tích một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị	114
4.5. Phân tích sống thêm theo phương pháp điều trị của nghiên cứu.....	123
4.6. Hạn chế của nghiên cứu	125
KẾT LUẬN	129
KIẾN NGHỊ.....	131
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	So sánh độc tính của hóa-xạ trị đồng thời và hóa-xạ trị tuần tự.	28
Bảng 2.1.	Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng u đặc	52
Bảng 2.2:	Phân độ độc tính của thuốc với hệ thống tạo máu	54
Bảng 2.3:	Phân độ độc tính của thuốc với gan, thận.....	55
Bảng 2.4:	Phân độ độc tính của thuốc trên đường tiêu hóa, lông tóc, tình trạng chung.....	55
Bảng 2.5:	Độc tính viêm da, thực quản, phổi.....	56
Bảng 3.1.	Tuổi	59
Bảng 3.2.	Bảng chỉ số hoạt động cơ thể.....	60
Bảng 3.3.	Tình trạng gây sút cân trước điều trị.....	61
Bảng 3.4.	Đặc điểm mô bệnh học	61
Bảng 3.5.	Giai đoạn bệnh	62
Bảng 3.6.	Phân loại kích thước u và maxSUV.....	62
Bảng 3.7.	Giá trị maxSUV theo kích thước u	63
Bảng 3.8.	Giá trị maxSUV hạch.....	63
Bảng 3.9.	So sánh giá trị maxSUV hạch theo kích thước hạch	63
Bảng 3.10.	Khả năng phát hiện thêm tổn thương di căn hạch của PET/CT .	64
Bảng 3.11.	Liều - thể tích xạ trị tại các cơ quan lành khi lập kế hoạch xạ trị trên PET/CT mô phỏng.....	65
Bảng 3.12.	Liều xạ trị.....	65
Bảng 3.13.	Đặc điểm hóa trị.....	66
Bảng 3.14.	Độc tính trên hệ tạo huyết, gan, thận	67
Bảng 3.15.	Độc tính ngoài huyết học	68
Bảng 3.16.	Tỷ lệ và vị trí di căn xa	71
Bảng 3.17.	Sống thêm toàn bộ theo giới	72
Bảng 3.18.	Sống thêm không tiến triển theo giới.....	73

Bảng 3.19.	Sống thêm toàn bộ theo tuổi	74
Bảng 3.20.	Sống thêm không tiến triển theo tuổi.....	75
Bảng 3.21.	Sống thêm toàn bộ theo tình trạng toàn thân.....	76
Bảng 3.22.	Sống thêm không tiến triển theo tình trạng toàn thân	77
Bảng 3.23.	Sống thêm toàn bộ theo tình trạng gây sút	78
Bảng 3.24.	Sống thêm không tiến triển theo tình trạng gây sút.....	79
Bảng 3.25.	Sống thêm toàn bộ theo mô bệnh học.....	80
Bảng 3.26.	Sống thêm không tiến triển theo mô bệnh học	81
Bảng 3.27.	Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh.....	82
Bảng 3.28.	Sống thêm không tiến triển theo giai đoạn bệnh	83
Bảng 3.29.	Sống thêm toàn bộ theo kích thước u	84
Bảng 3.30.	Sống thêm không tiến triển theo kích thước u.....	85
Bảng 3.31.	Sống thêm toàn bộ theo di căn hạch	87
Bảng 3.32.	Sống thêm không tiến triển theo di căn hạch.....	88
Bảng 3.33.	Sống thêm toàn bộ theo liều xạ.....	89
Bảng 3.34.	Sống thêm không tiến triển theo liều xạ	90
Bảng 4.1.	So sánh liều bức xạ tại các cơ quan lành với liều cho phép.	99
Bảng 4.2.	Độc tính điều trị độ 3-4 trong các nghiên cứu HXTĐT	107
Bảng 4.3.	Thời gian sống thêm toàn bộ trong các nghiên cứu HXTĐT	113

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Giới	60
Biểu đồ 3.2.	Tỷ lệ % đáp ứng sau điều trị	68
Biểu đồ 3.3.	Sống thêm toàn bộ.	69
Biểu đồ 3.4.	Sống thêm không tiến triển.....	69
Biểu đồ 3.5.	Sống thêm toàn bộ ở nhóm đáp ứng hoàn toàn	70
Biểu đồ 3.6.	Sống thêm không bệnh ở nhóm đáp ứng hoàn toàn	70
Biểu đồ 3.7.	Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ.....	71
Biểu đồ 3.8.	Sống thêm toàn bộ theo giới.....	72
Biểu đồ 3.9.	Sống thêm không tiến triển theo giới	73
Biểu đồ 3.10.	Sống thêm toàn bộ theo tuổi	74
Biểu đồ 3.11.	Sống thêm không tiến triển theo tuổi.....	75
Biểu đồ 3.12.	Sống thêm toàn bộ theo tình trạng toàn thân	76
Biểu đồ 3.13.	Sống thêm không tiến triển theo tình trạng toàn thân	77
Biểu đồ 3.14.	Sống thêm toàn bộ theo tình trạng gây sút	78
Biểu đồ 3.15.	Sống thêm không tiến triển theo tình trạng toàn thân	79
Biểu đồ 3.16.	Sống thêm toàn bộ theo mô bệnh học.....	80
Biểu đồ 3.17.	Sống thêm không tiến triển theo mô bệnh học	81
Biểu đồ 3.18.	Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn	82
Biểu đồ 3.19.	Sống thêm không tiến triển theo giai đoạn bệnh	83
Biểu đồ 3.20.	Sống thêm toàn bộ theo kích thước khối u	84
Biểu đồ 3.21.	Sống thêm không tiến triển theo kích thước u.....	85
Biểu đồ 3.22.	Sống thêm toàn bộ theo maxSUV	86
Biểu đồ 3.23.	Sống thêm không tiến triển theo maxSUV	86
Biểu đồ 2.24.	Sống thêm toàn bộ theo di căn hạch.....	87
Biểu đồ 3.25.	Sống thêm không tiến triển theo di căn hạch	88
Biểu đồ 3.26.	Sống thêm toàn bộ theo liều xạ trị.....	89
Biểu đồ 3.27.	Sống thêm không tiến triển theo liều xạ.....	90

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Hình ảnh cây phế quản và sự liên quan trong trung thất	5
Hình 1.2.	Bản đồ hạch vùng rốn phổi và trung thất.....	6
Hình 1.3.	Mô hình đầu ghi nhận phóng xạ của máy PET.....	13
Hình 1.4.	Máy PET (bên phải), máy Cyclotron (bên trái) để sản xuất ra các Đồng vị phóng xạ phát positron.....	13
Hình 1.5.	Kỹ thuật xạ trị khu trú IFRT (trái) và xạ trị hệ thống ENI (phải) ..	34
Hình 1.6.	Hình ảnh khối u kèm theo xạ phổi trên CT thì nhu mô (trái) và trên hình ảnh PET	37
Hình 1.7.	Hình ảnh u phổi kèm theo xạ phổi trên CT thì nhu mô (bên trái) và trên PET/CT	38
Hình 1.8.	Trên hình ảnh CT dễ dàng bỏ sót hạch trung thất	40
Hình 2.1.	Chụp PET/CT mô phỏng với hệ thống laser định vị 3 chiều và đai bụng cố định.....	45
Hình 2.2.	Kỹ thuật xạ trị khu trú IFRT	47
Hình 2.3.	Tiến hành xạ trị trên máy gia tốc Siemens	48
Hình 2.4.	Sơ đồ nghiên cứu	58
Hình 4.1.	Ung thư phổi kèm theo xạ phổi	101
Hình 4.2.	Ung thư phổi di căn hạch trung thất phát hiện được trên PET/CT mà CT bỏ sót.....	102

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) không những là bệnh ung thư phổ biến nhất mà còn là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư ở Việt Nam cũng như trên toàn thế giới. Năm 2012, trên toàn cầu số người mới mắc ung thư khoảng 14,1 triệu trong đó ung thư phổi chiếm 1,8 triệu (13% tổng số ung thư); số tử vong hàng năm do ung thư là 8,2 triệu thì riêng UTP chiếm 1,6 triệu (khoảng 19,4% tổng số chết do ung thư) [1]. Ung thư phổi là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở cả hai giới, tỷ lệ sống sau 5 năm chỉ khoảng 16,8% [2]. Với tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong cao, ung thư phổi thực sự là vấn đề sức khỏe nghiêm trọng của hầu hết các quốc gia trên thế giới.

Về thực hành lâm sàng, UTP được chia làm 2 nhóm chính là ung thư phổi tế bào nhỏ chiếm khoảng 15% và ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm khoảng 85%. Hai nhóm này có phương pháp điều trị và tiên lượng khác nhau [3],[4].

Trong luận án này, chúng tôi chỉ giới hạn vào UTPKTBN tiến triển tại chỗ, tại vùng không mổ được, chiếm khoảng 25 - 30% UTP tại thời điểm chẩn đoán, bao gồm giai đoạn IIIB (mọi T, N3M0 và T4N2M0), giai đoạn IIIA không mổ được (T1-3,N2M0 và T4N0-1M0) [5]. Đối với giai đoạn này, phương pháp điều trị đã được thế giới đồng thuận là xạ trị kết hợp với hóa chất [2],[6]. Việc phối hợp hoá xạ trị có hai ý nghĩa, một là hoá chất làm tăng tác dụng của xạ trị, điều này đã được minh chứng qua nhiều nghiên cứu [7],[8],[9]; hai là hoá chất có tác dụng tiêu diệt các ổ vi di căn xa mà các phương tiện chẩn đoán có thể chưa phát hiện được. Trong các hình thức phối hợp hoá xạ trị thì phác đồ hoá xạ đồng thời sau đó hoá trị củng cố cho tỷ lệ đáp ứng cao nhất [2],[5],[6],[10].

Tuy phương pháp hoá xạ đồng thời làm tăng khả năng kiểm soát tại chỗ, nhưng tỷ lệ tái phát tại chỗ vẫn còn cao từ 34-43% [10]. Nhiều nghiên cứu

gần đây cho thấy tỷ lệ kiểm soát tại chỗ tỷ lệ thuận với liều xạ, tuy nhiên biến chứng do xạ trị cũng tăng theo [2],[5]. Hiện nay, xạ trị UTPKTBN có 2 kỹ thuật còn đang tranh cãi: kỹ thuật xạ trị hệ thống và kỹ thuật xạ trị khu trú. Với kỹ thuật xạ trị hệ thống, xạ trị ban đầu 40 – 50 Gy vào u, hạch di căn và toàn bộ hệ thống hạch trung thất, hạch thượng đòn, sau đó mới thu nhỏ trường chiếu và tăng liều vào u và hạch di căn, do vậy thể tích chiếu xạ ban đầu rất rộng, khó khăn cho việc nâng liều xạ trị. Trong khi đó, với kỹ thuật xạ trị khu trú, thể tích bia chỉ bao gồm u và hạch di căn, không dự phòng hạch hệ thống. Nhiều nghiên cứu đã minh chứng, kỹ thuật xạ khu trú có tỷ lệ kiểm soát bệnh tương đương nhưng độc tính thấp hơn hẳn so với kỹ thuật xạ trị hệ thống [2],[11],[12]. Tuy nhiên, kỹ thuật xạ trị khu trú có thể bỏ sót tổn thương nhỏ, với kỹ thuật PET/CT mô phỏng có thể xác định chính xác hơn tình trạng u, đặc biệt tình trạng di căn hạch, giảm thiểu bỏ sót tổn thương đồng thời loại trừ tia vào tổ chức lành mà trên CT nhiều khi khó phân biệt giúp nâng cao hiệu quả và an toàn trong điều trị. Trên thế giới đã có một số nghiên cứu về các vấn đề trên nhưng tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào đề cập đến vấn đề này do kỹ thuật chụp PET/CT mới được triển khai trong thời gian gần đây, chính vì vậy tôi tiến hành đề tài: "**Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng phác đồ hoá - xạ trị với kỹ thuật PET/CT mô phỏng**" với 2 mục tiêu:

- 1. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tổn thương PET/CT mô phỏng bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIA không mổ được và giai đoạn IIIB.*
- 2. Đánh giá kết quả điều trị phác đồ Paclitaxel-Carboplatin và xạ trị với kỹ thuật PET/CT mô phỏng bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIA không mổ được và giai đoạn IIIB.*

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Đặc điểm giải phẫu và sinh lý học của phổi

Phổi là cơ quan chủ yếu của hệ hô hấp, là nơi trao đổi khí trực tiếp giữa máu và không khí. Phổi được tạo nên từ toàn bộ các nhánh phân chia trong phổi của phế quản gốc (cây phế quản), động mạch và tĩnh mạch phổi, động mạch và tĩnh mạch phế quản, bạch huyết và các sợi thần kinh của đám rối phổi; mô liên kết xen giữa các thành phần trên và bao quanh phổi [13],[14].

1.1.1. Cây phế quản

Cây phế quản được hình thành bắt đầu từ khí quản đến ngang gian đốt sống ngực D4-D5 thì phân chia thành hai là phế quản gốc phải và phế quản gốc trái, chỗ chia đôi gọi là carina.

Phế quản gốc bên phải rất ngắn chỉ 15 - 18 mm và có đường kính 12 - 16 mm, chạy chéo xuống dưới rồi tách ra thành phế quản thùy trên và phế quản trung gian, phế quản trung gian chạy chéo xuống dưới khoảng 10 mm rồi tách ra hai nhánh là phế quản thùy giữa và phế quản thùy dưới. Vì vậy trong UTP khi các khối u nằm ở thùy trên phổi phải hoặc u ở phế quản trung gian có xâm lấn phế quản gốc thì việc cắt bỏ toàn bộ phổi phải cũng khó đảm bảo tính triệt để (diện cắt theo khuyến cáo ≥ 20 mm). Hơn nữa, chức năng hô hấp của phổi phải chiếm đến 60 – 65%, phổi trái chỉ chiếm 35 – 40% nên nếu cắt toàn bộ phổi phải sẽ khó đảm bảo được chức năng hô hấp. Trong những trường hợp này, hóa xạ triệt căn thường được đặt ra [15].

Phế quản gốc trái thường dài hơn, nhỏ hơn và nằm ngang hơn so với phế quản gốc phải, có chiều dài khoảng 40 - 50 mm, đường kính từ 10 - 14 mm. Nằm sâu trong trung thất và bị che khuất bởi quai động mạch (ĐM) chủ và thân ĐM phổi, phía sau liên quan tới ĐM chủ ngực và thực quản, rồi chia ra thành phế quản thùy trên và phế quản thùy dưới. Khi thực hiện cắt thùy trên phổi trái, việc kiểm soát các mạch máu chi phổi sẽ phức tạp hơn bên phải do

việc che khuất của quai ĐM chủ và thân ĐM phổi [15],[16],[17]. Còn khi xạ trị những khối u vị trí này, các cơ quan lành xung quanh chịu độc tính là tim, thực quản làm giới hạn liều, gây khó khăn cho việc xạ trị [5],[7].

Mỗi phế quản thùy lại chia ra thành các phế quản phân thùy, hạ phân thùy... nhỏ dần và cuối cùng đến tiểu phế quản hô hấp, rồi ống phế nang, túi phế nang (thế hệ cấp 1 đến cấp 23). Chỉ từ tiểu phế quản hô hấp trở đi cho đến các phế nang (từ thế hệ 17- 23) mới là phần phổi có tham gia vào chức năng hô hấp, còn 16 thế hệ đầu tiên của cây phế quản cùng với khí quản chỉ là vùng không khí đi qua nên gọi là “khoảng chết” có thể tích từ 150- 200 cm³.

Ở mỗi người có khoảng 300 triệu phế nang và diện tích tiếp xúc giữa phế nang và mao mạch khoảng 70-120 m² tùy theo thì hô hấp là thở ra hay hít vào [18].

1.1.2 Động mạch phổi

Có hai động mạch phổi phải và trái tách ra từ thân động mạch phổi. Động mạch phổi phải chạy ngang sang phải, qua rốn phổi, bắt chéo mặt trước phế quản chính phải ngay dưới phế quản thùy trên. Động mạch phổi trái nhỏ hơn và ngắn hơn, chạy chéo lên trên sang trái bắt chéo mặt trước phế quản chính trái ở phía trên phế quản thùy trên. Vào trong phổi, cả hai động mạch chạy xoắn quanh thân phế quản chính và cũng phân chia thành các nhánh thùy, các nhánh cho phân thùy rồi lại tiếp tục phân chia nhỏ dần cho tới mạng mao mạch quanh phế nang [13],[16].

1.1.3 Tĩnh mạch phổi

Các lưới mao mạch quanh phế nang tập trung dần để đổ vào *các tĩnh mạch quanh tiểu thùy*, các tĩnh mạch nhỏ hợp nên các tĩnh mạch lớn dần, cuối cùng tạo thành *hai tĩnh mạch phổi trên và dưới* ở mỗi bên và đổ vào tâm nhĩ trái [13],[16].

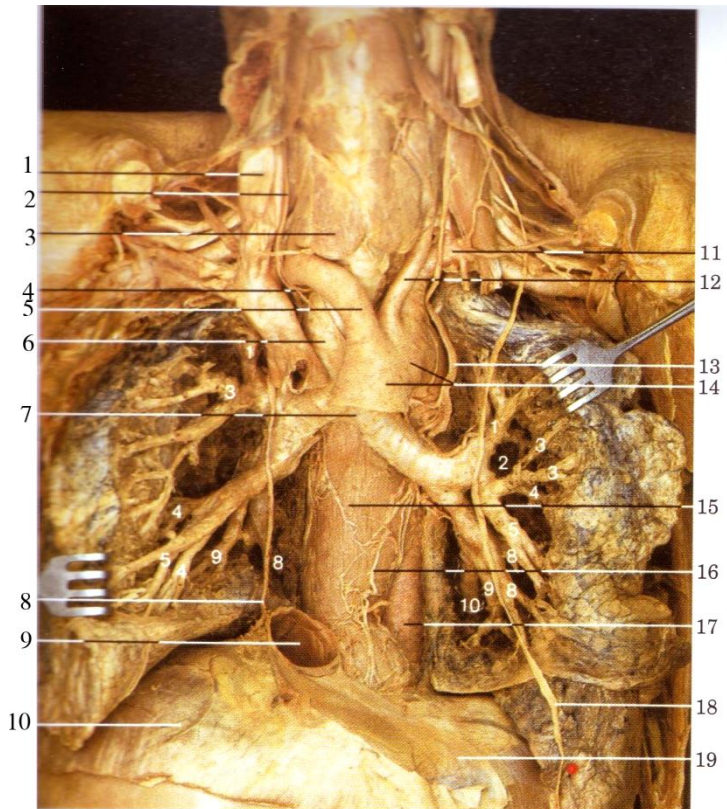
1.1.4 Động mạch và tĩnh mạch phế quản

- **Động mạch** nuôi dưỡng cho cho cây phế quản và mô phổi là *các nhánh phế quản*, nhánh của động mạch chủ ngực.

- **Tĩnh mạch phế quản.** Các tĩnh mạch sâu dẫn máu từ trong phổi đổ vào tĩnh mạch phổi, còn các tĩnh mạch nông dẫn máu từ phế quản ngoài phổi và màng phổi tạng đổ vào tĩnh mạch đơn và bán đơn phụ [13],[14],[16].

1.1.5. Thần kinh của phổi

Gồm những nhánh của *đám rối phổi* chạy theo phế quản chính, tạo thành một mạng lưới quây xung quanh phế quản, qua rốn phổi vào phổi chi phối cho các cơ, niêm mạc của phế quản và cho các phế nang.

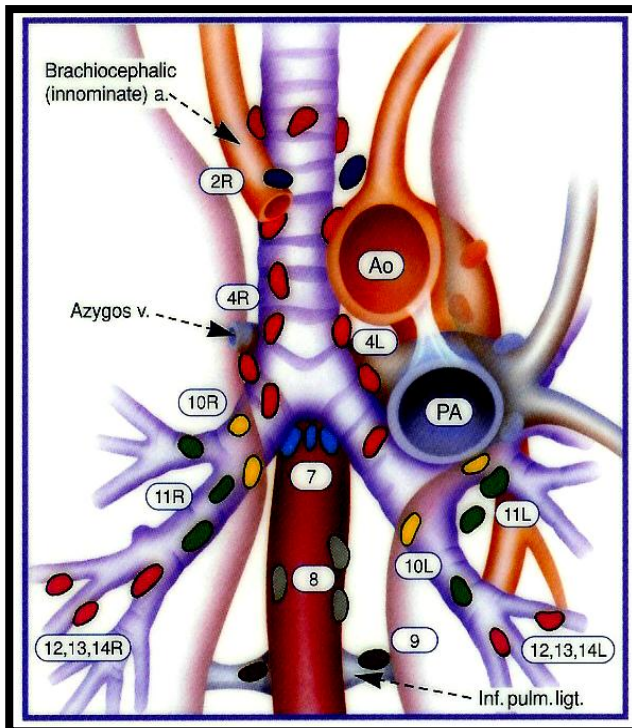


1. Tĩnh mạch cánh trong
2. Thần kinh lang thang phải
3. Tuyến giáp
4. TK thanh quản quặt ngược phải
5. Thân tay đầu
6. Khí quản
7. Chỗ chia đôi của khí quản
8. Thần kinh hoành phải
9. Tĩnh mạch chủ dưới
10. Cơ hoành
11. Động mạch dưới đòn trái
12. Động mạch cánh chung trái
13. Thần kinh lang thang trái
14. Cung 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 bạch huyết khí quản
23. Các hạch bạch huyết khí phế quản trên
24. Các hạch bạch huyết phế quản

Hình 1.1. Hình ảnh cây phế quản và sự liên quan trong trung thất [16]

1.1.6. Hệ bạch huyết của phổi

Hệ bạch huyết của phổi rất phong phú. Hiện nay, người ta đã xác định được rất rõ bản đồ hạch và những mạch bạch huyết dẫn lưu giữa các hạch, xác định được 14 nhóm hạch vùng được qui ước từ số 1 đến số 14. Trong bản đồ từ nhóm 1- 9 là các nhóm hạch nằm trong trung thất được xếp N2, từ nhóm 10- 14 là các nhóm hạch nằm tại phổi được xếp N1, từ đó chia ra các giai đoạn bệnh, tiên lượng bệnh và xác định khả năng nạo vét hạch trong phẫu thuật [19], [20] (hình 1.3).



Hạch N₂ (N₂ Nodes)

Nhóm hạch TT trên (Superior Mediastinal Nodes)

- 1 Nhóm hạch TT trên cùng (Highest Mediastinal)
- 2 Nhóm hạch cạnh khí quản trên (Upper Paratracheal)
- 3 Nhóm hạch trước TMC và sau KQ (Pre-vascular and Retrotracheal)
- 4 Nhóm hạch cạnh KQ dưới (Lower Paratracheal including Azygos Nodws)

N₂ = single digit, ipsilateral
N₃ = single digit, contralateral or supraclavicular

Nhóm hạch cửa sổ ĐM chủ (Aortic Nodes)

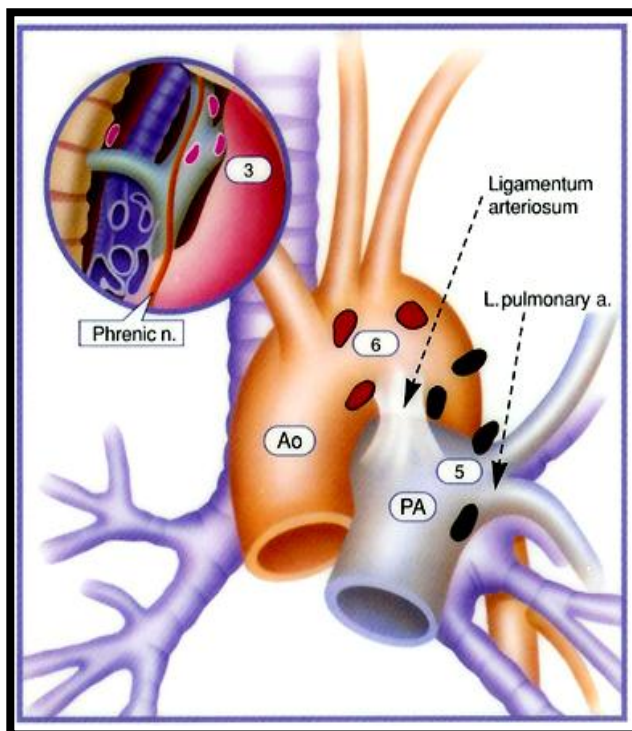
- 5 Nhóm hạch dưới ĐMC (Subaortic A-P window)
- 6 Nhóm hạch cạnh ĐMC (Para-aortic - ascending aorta or phrenic)

Nhóm hạch TT dưới (Inferior Mediastinal Nodes)

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

Hạch N₁ (N₁ Nodes)

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



Hình 1.2. Bản đồ hạch vùng rốn phổi và trung thất [21]

* Nhóm N₁ là những hạch ở vùng rốn phổi và ở trong phổi, bao gồm tất cả các hạch N₁ chạy xa màng phổi trung thất và nằm trong lá tạng của màng

phổi. Về nguyên tắc nếu chỉ có hạch N1, phẫu thuật là phương pháp đầu tiên điều trị giai đoạn này. Tuy nhiên, với nhóm hạch số 10, số 11 nếu hạch phá vỡ vỡ dính chặt vào mạch máu hoặc tổ chức xung quanh gây chảy máu nguy hiểm khi phẫu tích hoặc thủng thực quản (bên trái). Vì vậy cần cân nhắc dừng lại để hóa xạ trị sau mổ [3],[21].

* Nhóm N2 (hạch trung thất, từ 1 - 9)

Với những hạch N2 nhỏ, ranh giới rõ, chưa phá vỡ vỡ và xâm lấn xung quanh thì phẫu thuật nạo vét hạch vẫn là sự lựa chọn đầu tiên. Tuy nhiên những hạch N2 đại thể, xâm lấn dính vào các tổ chức quan trọng như mạch máu lớn, thực quản, thần kinh, qua nhiều nghiên cứu thì việc nạo vét hạch cũng không tăng thêm thời gian sống thêm, trái lại có thể mang lại nhiều biến chứng nặng nề, nguy hiểm. Vì vậy đối với N2 đại thể hóa xạ trị được ưu tiên hơn. Phần này sẽ được trình bày rõ hơn ở mục 1.5.1.

1.1.7. Màng phổi và khoang màng phổi

Màng phổi là một bao thanh mạc kín bọc lấy phổi. Bao này gồm hai lá: lá tạng và lá thành, giữa hai lá là một khoang ảo gọi là khoang màng phổi (pleural cavity). Bình thường khoang màng phổi chỉ có một ít dịch tạo điều kiện thuận lợi cho hai lá màng phổi dễ dàng trượt lên nhau khi thở và chỉ tách xa nhau khi có dịch (tràn dịch màng phổi) hoặc khí (tràn khí màng phổi) tràn vào [14]. Tràn máu, tràn dịch màng phổi là hội chứng thường gặp trong ung thư phổi giai đoạn muộn.

1.1.8. Liên quan với trung thất và thành ngực

Hai phổi nằm trong lồng ngực được ngăn cách nhau bởi trung thất. Trung thất bao gồm tim, các mạch máu lớn, khí quản, phế quản gốc, thực quản, dây thần kinh số X, hệ tĩnh mạch đơn, ống ngực.

Những khối u nằm trung tâm nếu xâm lấn các thành phần trung thất sẽ gây khó khăn cho việc phẫu thuật. Trong những trường hợp này hóa xạ trị sẽ được sử dụng tuy nhiên các cơ quan lành trong trung thất cũng có giới hạn chịu đựng liều xạ nhất định làm giới hạn liều xạ trị. Nhờ những kỹ thuật mới của xạ trị như xạ trị trong không gian ba chiều, xạ trị điều biến thể tích, xạ trị

dưới hướng dẫn hình ảnh có thể cải thiện được nâng cao liều vào u và giảm thiểu liều tới các cơ quan trong trung thất.

Những u ngoại biên có liên quan đến màng phổi và thành ngực, những u này tương đối di động theo nhịp thở, phẫu thuật thường được ưu tiên trong những trường hợp này. Tuy nhiên, với những trường hợp u xâm lấn vào thành ngực việc cắt bỏ thành ngực cũng tương đối nặng nề, phức tạp [2], [4].

1.2. Dịch tễ học

Ung thư phổi (UTP) là khối u ác tính xuất phát từ niêm mạc phế quản, phế nang. UTP chia làm hai loại: ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN) chiếm khoảng 15 - 20% và ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm khoảng 80 - 85%.

Ở Việt Nam cũng như trên toàn thế giới, ung thư phổi là bệnh ác tính hay gặp nhất, có xu hướng ngày càng gia tăng đồng thời cũng là một nguyên nhân gây tử vong hàng đầu mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị. Tại Mỹ, ước tính năm 2015 có 221.200 trường hợp mới mắc và 158.040 ca tử vong [2]. Tại Việt nam (2012) ung thư phổi là loại ung thư đứng hàng đầu ở nam giới với tỷ lệ mắc 41,1/100.000 dân, ở nữ giới ung thư phổi đứng hàng thứ hai sau ung thư vú với tỷ lệ mắc 10,6/100.000 dân [1].

Về nguyên nhân, hút thuốc lá là nguyên nhân hàng đầu gây UTP. 85 - 90% trường hợp UTP là do hút thuốc [7],[22]. Những người hút thuốc có nguy cơ mắc UTP cao gấp 20 - 40 lần không hút thuốc. Tỷ lệ mắc UTP tăng dần theo số lượng thuốc hút / ngày, thời gian hút thuốc ở cả người hút thuốc chủ động và thụ động. Các yếu tố nguy cơ tiếp theo là khí radon, arsenic, amian, asbetos, khí mustard, nickel, tia bức xạ...

Các kết quả nghiên cứu về sinh bệnh học ở mức độ phân tử cho thấy có sự đột biến gen p53, các họ gen ras, myc..., có biểu hiện tăng quá mức các yếu tố phát triển biểu mô EGFR, các yếu tố tăng sinh mạch máu VGFR... Điều này mở ra một phương pháp mới điều trị UTP - liệu pháp nhắm trúng đích.

UTP lan tràn theo 3 con đường: con đường kế cận, đường bạch huyết và đường máu. UTPTBN thường di căn mạnh và sớm hơn UTPKTBN. Trong UTPKTN, loại UTBM tuyến có tỷ lệ di căn xa cao hơn các loại khác. Nhìn chung, di căn hạch thường xuất hiện sớm hơn so với di căn khác, 90% trường hợp di căn xa có kèm theo di căn hạch [7].

1.3. Các phương pháp chẩn đoán UTPKTBN

1.3.1. Chẩn đoán lâm sàng

Ở giai đoạn sớm các triệu chứng của bệnh thường nghèo nàn, âm thầm, bệnh thường được phát hiện tình cờ. Khi có các triệu chứng rõ rệt thì bệnh thường đã ở giai đoạn muộn. Biểu hiện lâm sàng của bệnh phụ thuộc vào vị trí, kích thước và mức xâm lấn của u, hạch hay cơ quan bị di căn. Các triệu chứng và hội chứng thường gặp là [4],[7],[22],[23]:

- *Hội chứng hô hấp:*
 - Ho khan kéo dài hoặc ho máu.
 - Khó thở khi u to chèn ép, bít tắc đường hô hấp hoặc gây xẹp phổi hoặc u gây tràn dịch màng phổi.
- *Các triệu chứng, hội chứng trung thất*
 - Đau ngực tương ứng với vị trí khối u
 - Khàn tiếng do u đỉnh phổi chèn ép dây thần kinh quặt ngược
 - Hội chứng phù áo khoác do chèn ép tĩnh mạch chủ trên
 - Hội chứng tràn dịch màng phổi, màng tim
 - Hội chứng chèn ép đám rối thần kinh cánh tay (Panco's Tobias)
 - Hội chứng chèn ép giao cảm cổ (Claude Bernard Horner): sụp mi mắt, thụt nhãn cầu, co đồng tử do u đỉnh phổi chèn ép hạch giao cảm cổ.
- *Các triệu chứng, hội chứng của di căn:* tùy thuộc vị trí, kích thước ổ di căn
 - Di căn hạch thượng đòn
 - Di căn xương: đau xương, gãy xương bệnh lý
 - Di căn não: hội chứng tăng áp lực nội sọ, hội chứng thần kinh khu trú
- *Các hội chứng cận ung thư:* sốt do ung thư, hội chứng Cushing, hội chứng Pierre Marie...

1.3.2. Các phương pháp chẩn đoán cận lâm sàng

Bao gồm các phương pháp để chẩn đoán xác định, đánh giá mức độ, giai đoạn bệnh và tình trạng toàn thân.

1.3.2.1. Chụp XQ phổi thẳng, nghiêng:

Đây là xét nghiệm thường quy, ban đầu để chẩn đoán, đánh giá sơ bộ tình trạng bệnh:

- Xác định sơ bộ vị trí, kích thước khối u
- Có kèm theo viêm phổi, xẹp phổi, tràn dịch màng phổi không
- Có thể xác định các tổn thương di căn nhu mô phổi với kích thước trên 1 cm.

Ngoài ra đây còn là xét nghiệm sàng lọc UTP cho đối tượng có nguy cơ cao (trên 45 tuổi, tiền sử hút thuốc nhiều > 1 bao/ ngày).

Nhược điểm của phương pháp này là có thể bỏ sót u phổi nhỏ nằm sát hoặc trong trung thất, di căn hạch trung thất [22],[24].

1.3.2.2. Chụp cắt lớp vi tính (chụp CT)

Chụp CT có nhiều giá trị trong chẩn đoán UTP. Phương pháp này ngày càng phát triển với sự ra đời của các thế hệ chụp đa dãy có độ phân giải cao, cắt lớp nhanh làm giảm nhiễu do sự di động của các cơ quan, cho phép tái tạo hình ảnh trong không gian 3 chiều, giúp đánh giá chính xác vị trí, kích thước, mức xâm lấn của u, tình trạng hạch, phát hiện di căn xa.

Chụp CT hướng dẫn sinh thiết xuyên thành ngực làm mô bệnh học quyết định chẩn đoán. Kỹ thuật này được áp dụng rộng rãi với các khối u vùng ngoại vi [7],[24].

Chụp CT mô phỏng xạ trị. Đây là kỹ thuật đang được sử dụng rộng rãi trong lâm sàng, tuy nhiên còn một số hạn chế như khó phân biệt tổ chức u và phổi xẹp, khả năng phát hiện di căn hạch vùng còn chưa cao [2],[5],[15], [24].

1.3.2.3. Nội soi phế quản ống mềm dưới ánh sáng trắng và dưới ánh sáng huỳnh quang

Nội soi phế quản ống mềm dưới ánh sáng trắng và dưới ánh sáng huỳnh quang là phương pháp có nhiều giá trị trong chẩn đoán UTP, nhất là các tổn

thương ở các phế quản đủ lớn mà ống soi mềm có thể qua được. Kỹ thuật này cho phép:

- Quan sát trực tiếp tổn thương: vị trí, kích thước, hình thái tổn thương (sùi, thâm nhiễm, loét, chít hẹp). Kỹ thuật này có thể cho phép xác định sớm các tổn thương bề mặt phế quản mà nhiều khi CT không phát hiện ra được.

- Tiến hành các kỹ thuật chẩn đoán tế bào học: chải, rửa niêm mạc phế quản phế nang.

- Có thể tiến hành sinh thiết khối u, sinh thiết niêm mạc phế quản, sinh thiết kim nhỏ xuyên vách phế quản làm mô bệnh học.

- Xác định vị trí khối u, qua đó xếp loại giai đoạn bệnh giúp đưa ra phương pháp điều trị thích hợp.

- Sinh thiết các hạch nghi ngờ ở trung thất qua kỹ thuật chọc xuyên vách phế quản [7],[15],[24].

1.3.2.4. Nội soi trung thất sinh thiết chẩn đoán

Kỹ thuật này cho phép trực tiếp quan sát, bóc tách và sinh thiết các hạch, khối u ở trung thất làm mô bệnh học. Giá trị của kỹ thuật này là:

- Đánh giá di căn hạch trung thất (N2, N3). Đây là tiêu chuẩn vàng để xác định giai đoạn hạch.

- Đánh giá tình trạng xâm lấn khí quản, phế quản gốc của khối u

Tuy nhiên đây là một kỹ thuật khó không phải cơ sở y tế nào cũng làm được và có chống chỉ định trong một số trường hợp như phòng động mạch chủ, cắt thanh quản, hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên, tiền sử xạ trị vùng trung thất, mở khí quản, thoái hóa cột sống cổ nặng [7],[15],[24].

1.3.2.5. Chọc hút tế bào, sinh thiết các hạch ngoại vi: dịch màng phổi, màng tim làm xét nghiệm tế bào, khối tế bào (cell block).

1.3.2.6. Siêu âm, chụp CT ổ bụng: đánh giá tình trạng di căn gan, tuyến thượng thận, hạch ổ bụng...

1.3.2.7. Chụp MRI sọ não: là xét nghiệm rất có giá trị chẩn đoán di căn não, cho phép đánh giá vị trí, số lượng, kích thước ổ di căn, tình trạng đè đẩy các cấu trúc xung quanh và phù não kèm theo [7].

1.3.2.8. Xạ hình xương

Xạ hình xương là xét nghiệm rất có giá trị phát hiện tổn thương di căn xương, đánh giá toàn bộ hệ thống xương trong cơ thể. Xạ hình xương cho phép xác định sớm các tổn thương di căn xương mà trên phương tiện chẩn đoán hình ảnh khác nhiều khi khó phát hiện. Tỷ lệ UTPKTBN di căn xương rất cao nên đây là xét nghiệm thường quy để đánh giá toàn thân trước khi điều trị [3],[7].

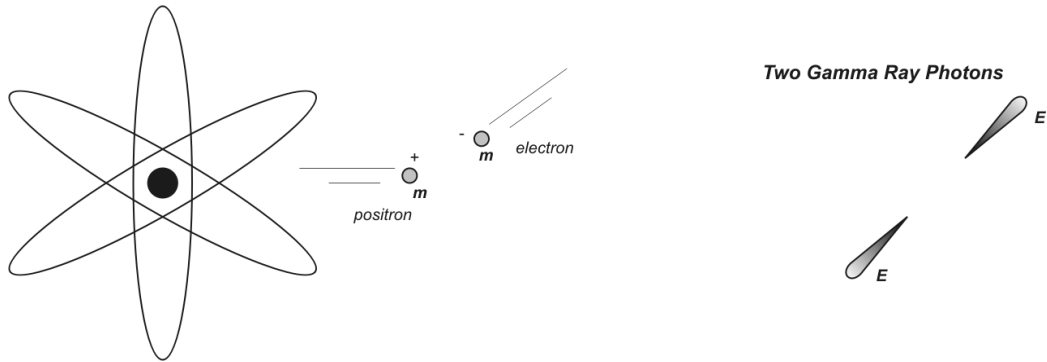
1.3.2.9. Các chất chỉ điểm u: CEA, CA 19.9, Cyfra 21-1

Các chất chỉ điểm u không có giá trị chẩn đoán xác định nhưng lại rất có giá trị trong việc tiên lượng, theo dõi và đánh giá đáp ứng với điều trị. Khi chất chỉ điểm u tăng cao, bệnh thường ở giai đoạn muộn, tiên lượng xấu [7],[22].

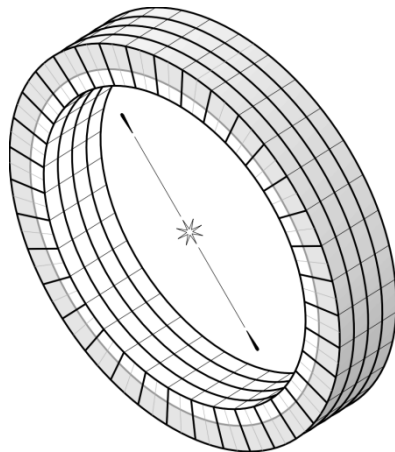
1.3.2.10. PET và PET/CT

* Khái niệm về PET (positron emission tomography – Chụp cắt lớp bằng bức xạ positron) được David E. Kuhl và Roy Edwards (trường đại học Pennsylvania) đưa ra vào cuối những năm 50 của thế kỷ XX. Các nhà khoa học đã phát triển và tạo ra hệ thống máy PET, ghi hình dựa trên hiện tượng hủy hạt. PET sử dụng dược chất phóng xạ (DCPX) phát ra positron, positron này tồn tại trong quãng thời gian rất ngắn, chỉ đi được một quãng đường cực ngắn rồi kết hợp với một điện tử tự do tích điện âm trong mô và chuyển thành trạng thái kích thích gọi là positronium. Positronium tồn tại rất ngắn và gần như ngay lập tức chuyển hóa thành 2 photon có năng lượng 511 keV và phát ra theo 2 chiều ngược nhau trên cùng một trục từ một điểm xuất phát (hiện tượng hủy hạt – annihilation). Đặt 2 đầu đếm (detector) đối diện nhau và dùng mạch trùng phùng (coincidence) thì có thể ghi nhận từng cặp photon γ đồng thời và xác định được vị trí phát ra positron của các DCPX. Đó chính là điểm nằm trên đường nối liền 2 detector đối diện nhau (đường trùng phùng –

coincidence line). Trong cùng một thời điểm máy PET ghi nhận được hàng triệu số liệu như vậy, tạo nên hình ảnh phân bố hoạt độ phóng xạ trong không gian của đối tượng đã được đánh dấu phóng xạ trước đó.

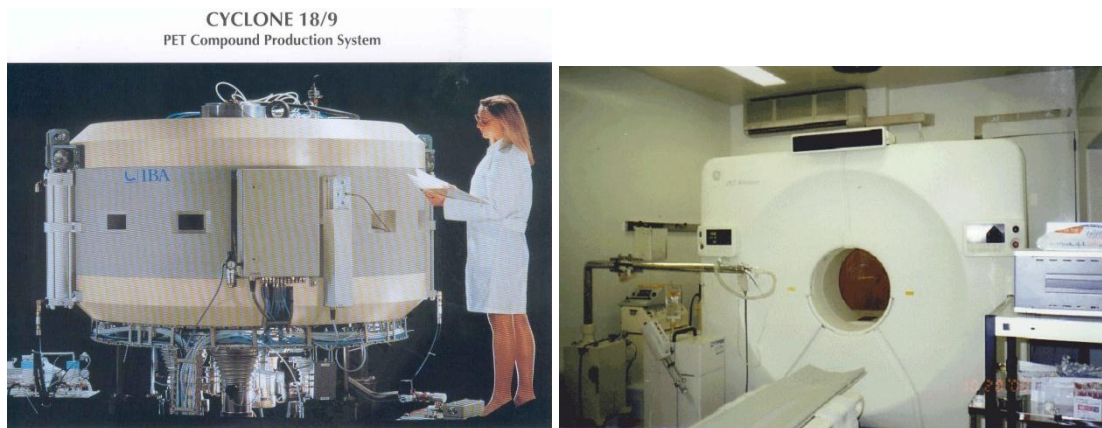


Hiện tượng hủy hạt



Detector trong PET quay quanh đối tượng được đánh dấu phóng xạ phát positron và ghi nhận các số liệu

Hình 1.3. Mô hình đầu ghi nhận phóng xạ của máy PET



Hình 1.4. Máy PET (bên phải), máy Cyclotron (bên trái) để sản xuất ra các Đồng vị phóng xạ phát positron

Máy PET chỉ sử dụng các dược chất phóng xạ phát ra positron như Carbon-11 (thời gian bán rã $T_{1/2} = 20,5$ phút), Nitrogen-13 (10 phút), Oxygen-15 (2,1 phút) và Flourine-18 (110 phút). Các chất này có đời sống ngắn và chỉ được sản xuất ra trong các máy gia tốc vòng (cyclotron). Vào những năm 70 các Tatsuo Ido tại Phòng thí nghiệm quốc gia Brookhaven đã tổng hợp được ^{18}F -FDG là dược chất phóng xạ đầu tiên và được sử dụng rộng rãi nhất trong PET hiện nay.

Nguyên lý cơ bản của ghi hình khối u bằng PET

Nguyên tắc cơ bản của ghi hình chuyển hóa ở khối u bằng PET là sự tập trung một cách đặc hiệu dược chất phóng xạ (DCPX) đã lựa chọn vào tổ chức u cao hơn so với mô lành xung quanh. DCPX được lựa chọn này dựa trên cơ sở những khác biệt về sinh lý học hoặc chuyển hoá giữa khối u và tổ chức bình thường. Cụ thể ở đây chúng tôi dùng Glucose gắn ^{18}F . Các khối u thường có hiện tượng phân huỷ glucose kị khí và ưa khí hơn so với các tổ chức bình thường, do đó các khối u có nhu cầu sử dụng glucose cao hơn tổ chức bình thường. Nếu gắn glucose với ^{18}F (^{18}F -FDG) thì các dược chất phóng xạ này sẽ tập trung tại các khối u ác tính nhiều hơn tổ chức lành.

Về nguyên tắc thì các hoạt động chuyển hoá trong các tổ chức ung thư thường xuất hiện trước những thay đổi về cấu trúc. Do vậy, hình ảnh mà PET mang lại thường sớm hơn những hình ảnh do các phương tiện chẩn đoán khác mang lại [25],[28].

Giá trị SUV của tổn thương tìm thấy được so sánh với hoạt độ phóng xạ bề máu trong trung thất (SUV trung bình bề máu = 2,5). Đánh giá định tính và đo max SUV để đánh giá mức độ hấp thu FDG theo các mức độ:

- + Tăng hấp thu mạnh: hoạt độ phóng xạ (HĐPX) cao tương đương mật độ phóng xạ tại cơ tim, $\text{max SUV} > 5$.
- + Tăng hấp thu mức độ vừa: cao hơn rõ rệt so với tổ chức lành nhưng thấp hơn ở cơ tim, maxSUV từ 2,5 - 5.
- + Tăng hấp thu mức độ nhẹ: tăng khu trú tại tổn thương so với tổ chức lành, $\text{maxSUV} < 2,5$.

+ Không tăng hấp thu FDG: HĐPX tại tổn thương tương đương tổ chức lành, maxSUV không cao hơn tổ chức lành.

+ Khuyết xạ: giảm hoặc không có HĐPX tại tổn thương do tổ chức không hấp thu FDG.

Đối với UTP khi dùng DCPX là F18-FDG thường lấy ngưỡng maxSUV = 2,5. Với các giá trị SUV từ 2-2,5 thì nghi ngờ giữa tổn thương lành tính và ác tính. Với các giá trị SUV >2,5 thì nhiều khả năng là tổn thương ác tính [25],[27],[28],[29].

* PET/CT gồm 2 phần lồng ghép vào nhau, máy chụp hình bức xạ Positron (PET) và máy chụp cắt lớp vi tính (CT), là một trong những thiết bị chẩn đoán hình ảnh sử dụng kỹ thuật Y học hạt nhân (YHHN) hiện đại nhất hiện nay. PET/CT gồm 02 hệ thống thu nhận và tạo ảnh của PET và CT. Trước hết bệnh nhân được chụp bằng hệ thống CT đa dãy, sau đó được chụp với hệ thống PET trên cùng một hệ trục tọa độ. Máy tính sẽ kết hợp lồng ghép hình ảnh PET và hình ảnh CT ghi nhận được tạo ra hình ảnh PET/CT. Do vậy, hình ảnh PET/CT vừa có cấu trúc giải phẫu rõ nét do CT mang lại, vừa có hình ảnh chuyển hóa do PET mang lại. Với tính chất đó, PET/CT có độ nhạy và độ đặc hiệu cao, giúp phát hiện sớm và chính xác các tổn thương cũng như đánh giá giai đoạn bệnh. PET/CT làm thay đổi thái độ xử trí đến 30 - 40% các trường hợp [25],[26],[27]. Giá trị của PET/CT bao gồm:

- Phân loại giai đoạn ung thư một cách chính xác để lựa chọn phương thức pháp điều trị tối ưu cũng như tiên lượng bệnh.

- Theo dõi, tiên đoán đáp ứng và đánh giá hiệu quả các phương pháp điều trị.

- Phát hiện và đánh giá tái phát, di căn ung thư sau điều trị

- Gần đây, ứng dụng lập kế hoạch xạ trị với hình ảnh PET/CT mô phỏng giúp xác định sớm, chính xác, không bỏ sót tổn thương mang lại hiệu quả điều trị cao [2],[28],[29].

1.3.3. Chẩn đoán mô bệnh học: UTPKTBN gồm các thể chính sau:

Theo phân loại của WHO (2004) [30], UTPKTBN bao gồm:

- Ung thư biểu mô vảy.
- Ung thư biểu mô tuyến.
- Ung thư biểu mô tế bào lớn.
- Ung thư biểu mô tuyến vảy
- Các loại khác: ung thư biểu mô dạng saccôm; u carcinoid; u tuyến nước bọt

* **Độ mô học:** Độ mô học được chia thành các cấp độ sau:

- G1: Biệt hóa cao
- G2: Biệt hóa trung bình
- G3: Biệt hóa kém
- G4: Không biệt hóa

1.3.4. Chẩn đoán giai đoạn theo TNM:

1.3.4.1. Phân loại TNM(theo AJCC 2010)[2]

U nguyên phát (T)

- Tx: Có thấy tế bào ung thư trong dịch tiết phế quản nhưng không thấy u khi soi phế quản và trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh.

- To: Không có dấu hiệu u nguyên phát

- Tis: Ung thư biểu mô tại chỗ

- T1: U có đường kính ≤ 3 cm, u được bao xung quanh bởi nhu mô phổi hoặc màng phổi tạng, không có dấu hiệu xâm lấn phế quản thùy bằng nội soi

T1a: U có kích thước ≤ 2 cm

T1b: U có kích thước >2 nhưng ≤ 3 cm

- T2: U có đường kính > 3 cm nhưng ≤ 7 cm, hoặc u với mọi kích thước nhưng xâm lấn tới phế mạc tạng hoặc gây xẹp phổi hoặc viêm phổi tắc nghẽn do u xâm lấn tới vùng rốn phổi. Khi nội soi phế quản, độ xâm lấn của u giới hạn ở phế quản thùy hoặc cách carina ≥ 2 cm. Xẹp phổi và viêm phổi tắc nghẽn có thể lan đến vùng rốn phổi nhưng không ảnh hưởng tới toàn bộ phổi.

- T3: U > 7 cm hoặc U với mọi kích thước xâm lấn trực tiếp tới thành ngực, cơ hoành, hoặc phế mạc phần trung thất hoặc ngoại tâm mạc nhưng chưa xâm lấn tới tim, các mạch lớn, khí quản, thực quản hoặc thân đốt sống, hoặc u ở phế quản gốc cách carina dưới 2cm nhưng chưa xâm lấn tới carina hoặc có u vệ tinh ở cùng một thùy phổi.

- T4: U với mọi kích thước, xâm lấn trung thất, tim, mạch máu lớn, khí quản, thực quản, thân đốt sống hoặc carina hoặc có u vệ tinh ở khác thùy cùng một bên phổi.

Hạch vùng (N):

- N0: Không có di căn hạch vùng.

- N1: Di căn hạch cạnh phế quản thùy hoặc hạch rốn phổi cùng bên, hạch trong phổi bao gồm cả sự xâm lấn trực tiếp của u nguyên phát vào các hạch này.

- N2: Di căn hạch trung thất cùng bên hoặc hạch dưới carina hoặc cả hai.

- N3: 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):

- M0: Không có di căn xa.

- M1: Di căn xa

M1a: Di căn phổi đối bên, hoặc có tràn dịch màng phổi, màng tim ác tính

M1b: Di căn xa

1.3.4.2. Xếp giai đoạn theo AJCC 2010 [2]

- GD I_A: T1, N0, M0

- GD I_B: T2a, N0, M0

- GD II_A: T2bNoMo; T1-2a, N1, M0

- GD II_B: T2b, N1,M0; T3, N0, M0

- GD III_A: T3, N1, M0; T1-3, N2, M0; T4N0-1M0

- GD III_B: T4, N2, M0; Bất kỳ T, N3, M0

- GD IV: Bất kỳ T, bất kỳ N, M1

1.4. Các phương pháp điều trị UTPKTBN

Nguyên tắc điều trị UTPKTBN tùy thuộc vào thể mô bệnh học, giai đoạn bệnh, tình trạng đột biến gen (EGFR, ALK, Kras...) cũng như thể trạng chung của bệnh nhân mà điều trị đơn thuần (ví dụ UTPKTBN giai đoạn I chỉ cần phẫu thuật) hay đa mô thức phối hợp giữa phẫu thuật, xạ trị, hóa trị, điều trị đích.

1.4.1. Vai trò của phẫu thuật trong điều trị UTPKTBN

Phẫu thuật (PT) là một trong những phương pháp cơ bản điều trị UTP. Vai trò của PT bao gồm:

1.4.1.1. *PT chẩn đoán*: sinh thiết hạch, PT cắt phân thùy phổi làm sinh thiết tức thì [7],[22],[31].

1.4.1.2. *PT điều trị bao gồm*:

a) PT triệt căn đơn thuần: giai đoạn I, thể mô bệnh học thuận lợi

b) PT triệt căn phối hợp:

- PT trước hóa, xạ: tiến hành cho BN giai đoạn IB, II, IIIA, sau đó phối hợp hóa chất và xạ trị (nếu diện cắt (+) và/ hoặc có di căn hạch)

- PT sau hóa, xạ: cho những BN giai đoạn IIIA không mổ được, được hóa xạ tiền phẫu chuyển sang có thể mổ được.

Cách thức phẫu thuật trong UTPKTBN bao gồm cắt toàn bộ thùy phổi với diện cắt âm tính (R0), nạo vét hệ thống hạch trung thất. Phẫu thuật là phương pháp điều trị cơ bản có thể chữa khỏi UTPKTBN giai đoạn sớm.

c) Phẫu thuật tạm thời, điều trị triệu chứng: PT cầm máu, PT lấy u di căn, chẳng hạn trường hợp di căn não 1 ổ to, có thể tiến hành thuật lấy u sau đó phối hợp với các phương pháp khác [4],[7],[22],[31].

1.4.2. Vai trò của xạ trị trong điều trị UTPKTBN

Xạ trị đóng một vai trò quan trọng trong điều trị UTPKTBN. Xạ trị bao gồm xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật với trường hợp diện cắt (+), hạch N2 (+); xạ trị tiền phẫu làm giảm giai đoạn bệnh, hoặc xạ trị triệt căn phối hợp với hoá chất.

+ Xạ trị tiền phẫu: 40 Gy cho u + hạch rốn phổi + hạch trung thất

+ Xạ trị hậu phẫu: liều 60 Gy cho diện u + hạch rốn phổi + hạch trung thất

+ Hoá xạ trị đồng thời triệt căn (sẽ được trình bày riêng ở mục 3)

Xạ trị có thể là 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) [2],[4],[5].

+ Xạ trị triệt căn đơn thuần: Áp dụng cho trường hợp bệnh còn ở giai đoạn khu trú, bệnh nhân từ chối hoặc không thể gây mê hồi sức, phẫu thuật và điều trị hóa chất phối hợp. Liều xạ 65 – 70 Gy [2],[5].

+ Xạ trị chống chèn ép, chống chảy máu: 3 Gy/ngày x 10 ngày, hoặc 4 Gy/ngày x 5 ngày [2],[5],[32].

+ Xạ trị não trong trường hợp di căn não nhiều ổ: xạ toàn não 2 Gy/ngày x 20 ngày hoặc 3 Gy/ngày x 10 ngày, hoặc 4 Gy/ngày x 5 ngày [2], [5], [32], [33].

+ Xạ phẫu dao Gamma trong trường hợp di căn ít ổ (nhỏ hơn 3 ổ, kích thước nhỏ hơn 3 cm) đạt tỷ lệ kiểm soát bệnh cao trên 90%, ít biến chứng, kéo dài thời gian sống thêm và nâng cao chất lượng cuộc sống [34].

+ Xạ trị định vị phân liều cao (SBRT: Stereotatic Body Radiation Therapy): áp dụng cho trường hợp u nhỏ T1 chưa di căn hạch, bệnh nhân từ chối hoặc có chống chỉ định phẫu thuật, gây mê hồi sức. Nhiều nghiên cứu cho thấy kỹ thuật này mang lại kết quả tương đương với phẫu thuật [2],[5].

+ Một số kỹ thuật mới làm tăng phân liều chính xác hơn và an toàn hơn. Đó là các kỹ thuật 4D – CT, PET/CT mô phỏng, IMRT/VMAT, IGRT, kiểm soát di động khối u và xạ trị hạt nặng [2],[5].

1.4.3. Điều trị hoá chất UT phổi không tế bào nhỏ

Hóa chất là một vũ khí cơ bản điều trị UTPKTBN. Vai trò của hóa chất ngày càng được chỉ định rộng rãi nhờ sự ra đời của các tác nhân mới như Docetaxel, Paclitaxel, Gemcitabine, Vinorelbine, Pemetrexed, ... đã góp phần đáng kể cải thiện kết quả điều trị UTPKTBN.

Điều trị hóa chất có thể là:

- Phối hợp điều trị triệt căn: Hóa chất bổ trợ sau PT, hóa chất phối hợp xạ trị trong điều trị triệt căn UTP giai đoạn IB, II, III.

- Điều trị tạm thời, triệu chứng cho ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển di căn xa.

Các kết quả nghiên cứu cho thấy:

- Các yếu tố tiên lượng như giai đoạn, sụt cân, chỉ số toàn trạng, giới tính sẽ giúp tiên lượng thời gian sống.
- Hoá chất điều trị có platinum giúp kéo dài thời gian sống thêm, cải thiện kiểm soát triệu chứng, nâng cao chất lượng sống.
- Các phác đồ phối hợp hóa chất mới với platinum nhìn chung cho kết quả tỷ lệ đáp ứng toàn bộ khoảng 25-35%, thời gian để bệnh tiến triển (time to progression) 4-6 tháng, sống thêm trung bình 8-10 tháng, tỷ lệ sống thêm 1 năm 30-40%, tỷ lệ sống thêm 2 năm 10-15% [3].
- Không có hoá chất nào phối hợp với platinum cho một kết quả cao hơn rõ rệt cả. Vì vậy khi phối hợp hóa xạ đồng thời, nên cân nhắc phác đồ hóa chất có độc tính thấp. Phác đồ Paclitaxel - Carboplatin cho hiệu quả tốt đồng thời độc tính tương đối thấp, cho phép hóa xạ đồng thời được tiến hành thuận lợi, an toàn [2],[3],[9].
 - Hóa chất đơn trị là lựa chọn hợp lý cho những bệnh nhân thể trạng yếu hoặc những người già.
 - Ở bất kỳ lứa tuổi nào nếu thể trạng bệnh nhân yếu PS 3-4 thì không có ích lợi gì khi sử dụng các thuốc độc tế bào, ngoại trừ erlotonib (Tarceva) cho những trường hợp bệnh nhân có đột biến EGFR dương tính [2],[3],[4],[23].

Các phác đồ hoá chất thường dùng là: Etoposide-Cisplatin, Paclitaxel-Cisplatin/Carboplatin, Docetaxel-Cisplatin/Carboplatin, Docetaxel đơn thuần, Cisplatin-Vinorelbine, Cisplatin-Gemcitabine, Cisplatin-Pemetrexed, phác đồ hóa chất kết hợp kháng thể đơn dòng như Paclitaxel-Carboplatine-Bevacizumab...

1.4.4. Vai trò của điều trị đích

Các nghiên cứu về gen trong UTPKTBN

Sự phát triển của các chuyên ngành cận lâm sàng như mô bệnh học, tế bào học, sinh học phân tử đã giúp lựa chọn chính xác các bệnh nhân được hưởng lợi ích từ điều trị đích, hay điều trị cá thể hóa. Đó là các xét nghiệm đột biến gen EGFR, KRAS, BRAF, chuyển đoạn ALK, khuếch đại gen ROS1, MET,...[2,4,7].

Đột biến EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor)

Gen EGFR mã hóa cho thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu mô, là nơi tiếp nhận tín hiệu ngoại bào để khởi động các con đường dẫn truyền tín hiệu giúp tế bào tăng trưởng và biệt hóa. Đột biến ở exon 18-21 (mã hóa vùng tyrosine kinase) giúp thụ thể này tự hoạt hóa con đường tín hiệu mà không cần yếu tố tăng trưởng. Xét nghiệm đột biến gen EGFR có ý nghĩa quan trọng trong chỉ định thuốc điều trị đích cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ: đột biến G719X trên exon 18, mất đoạn trên exon 19, L858R và L861Q trên exon 21 làm tăng khả năng đáp ứng với các thuốc ức chế tyrosine kinase (tyrosine kinase inhibitor – TKI) thế hệ 1 (Gefitinib, Erlotinib), ngược lại đột biến D761Y trên exon 19, T790M và một số thêm đoạn trên exon 20 làm giảm khả năng đáp ứng với Gefitinib, Erlotinib. Việt Nam tham gia nghiên cứu quốc tế PIONEER xác định tình trạng EGFR, kết quả cho thấy nước ta thuộc những nước có tỷ lệ đột biến cao nhất (khoảng 60%) và khuyến nghị xét nghiệm EGFR thường quy cho tất cả các bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn III và IV nhằm lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp nhất cho bệnh nhân.

Đột biến gen KRAS (Kirsten ras oncogene)

Đột biến gen KRAS làm cho protein KRAS bị kích hoạt liên tục, do đó truyền tín hiệu mà không cần tín hiệu trung gian liên quan EGFR, tế bào vẫn tiếp tục tăng sinh, nhân lên... Do vậy, bệnh nhân có đột biến Kras tiên lượng xấu hơn, đáp ứng kém với điều trị đích TKI.

Chuyển đoạn ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase)

Trong ung thư phổi không tế bào nhỏ, các dạng chuyển đoạn ALK (thường gặp nhất là tạo gen dung hợp EML4-ALK) được phát hiện dễ dàng bằng xét nghiệm hóa mô miễn dịch hoặc lai huỳnh quang tại chỗ (FISH). Các thuốc crizotinib, ceritinib, alectinib đã được FDA phê duyệt điều trị cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có chuyển đoạn ALK.

Chuyển đoạn ROS1 (ROS1 Rearrangements)

Chuyển đoạn ROS1 rất hiếm gặp, chiếm 1 – 2% UTPKTBN, thường gặp hơn ở phụ nữ trẻ, chưa bao giờ hút thuốc và có cả bộ 3 EGFR, ALK, Kras không đột biến (Triple negative). Khi ROS1 đột biến, crizotinib có hiệu quả điều trị cao (đã được FDA phê duyệt) với tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn lên tới 70% và thời gian đáp ứng tới 18 tháng.

Điều trị đích: Điều trị đích là phương pháp dùng thuốc ngăn chặn sự phát triển của tế bào ung thư bằng cách tác động vào các phân tử đặc hiệu (phân tử đích) cần thiết cho quá trình phát sinh và phát triển khối u.

Trái với hoá trị gây độc tế bào, hầu hết các thuốc điều trị đích phát triển theo hướng được định trước, sau khi người ta nhận biết được mô tả đặc điểm về cấu trúc và chức năng của một đích đặc hiệu. Bất kể vị trí chính xác của chúng, các đích thường là các protein được mã hoá bởi các gen đột biến, hoặc là các thụ thể mất đi tính điều hoà bình thường, hoặc là các protein dẫn truyền tín hiệu. Sự có mặt của chúng và các hoạt động mất kiểm soát của chúng có thể dẫn đến quá trình tăng sinh tế bào [2],[3],[4],[7].

Với cơ chế phân tử của các thuốc nhắm đích, 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 một cách cấp tính mà làm cho các tế bào UT bị ức chế về sự phát triển tự phát hoặc chuyển dạng sang tình trạng yên lặng.

*** Phân loại theo cơ chế các thuốc điều trị trúng đích**

Có nhiều loại thuốc tác động vào đích, vào các quá trình khác nhau để kìm hãm sự phát triển của khối u. Với các thuốc được phát hiện và nghiên cứu cho đến nay, có thể phân nhóm theo cơ chế tác dụng chính như sau:

- Nhóm ức chế các gen kích thích tế bào phát triển
- Nhóm ức chế tăng sinh mạch máu
- Nhóm tác động theo cơ chế miễn dịch
- Các thuốc điều trị đích khác

Trong mỗi nhóm lại có những thuốc thuộc loại kháng thể đơn dòng, có những thuốc loại các phân tử nhỏ.

* Các thuốc điều trị trúng đích đang được sử dụng trong lâm sàng

- Kháng thể đơn dòng (tên thường có đuôi mab) là kháng thể chỉ gắn với một loại kháng nguyên đã định (trên bề mặt tế bào). Trong điều trị đích, người ta tạo các kháng thể đơn dòng nhằm vào các phân tử hoặc bị biến đổi (đột biến) hoặc có quá nhiều (bộc lộ quá mức) trên tế bào UT. Các kháng nguyên này thường đóng vai trò quan trọng dẫn truyền những tín hiệu giúp khối u phát triển. Ngoài ra, người ta cũng tạo ra các kháng thể đơn dòng nhằm vào các quá trình khác nữa.

+ Bevacizumab (Avastin): là kháng thể đơn dòng chống tăng sinh mạch máu VEGFR được FDA phê chuẩn năm 2006, chỉ định cho UTPKTBN loại không vẩy giai đoạn tiến triển hoặc là tái phát. Bevacizumab nên được duy trì đến tận khi bệnh tiến triển [2],[4],[7].

+ Cetuximab (Erbix): là kháng thể đơn dòng chống yếu tố phát triển biểu mô, có thể kết hợp với hóa chất Platinum hoặc kết hợp với vinorelbine (Navelbine) chỉ định cho những bệnh nhân thể trạng PS 0-2, giai đoạn tiến triển hoặc là tái phát [2],[4],[7].

- Các thuốc loại phân tử nhỏ mà đa số là các chất ức chế tyrosine kinase (tên thường có đuôi nib) cũng tác động vào các con đường tương tự như kháng thể đơn dòng nhưng ở các vị trí khác (ở bên trong tế bào). Các thuốc thường dùng là Erlotinib (Tarceva), Gefitinib (Irresa), Afatinib, gần đây là thế hệ ba Osimertinib (Tagrisso) được chỉ định khi có kháng TKIs thế hệ trước đó (có đột biến T790M). Các nghiên cứu cho thấy các TKIs này đã làm tăng tỷ lệ đáp ứng và kéo dài thời gian sống thêm đặc biệt ở nhóm BN châu Á có đột biến EGFR có thể lên tới 19 – 21 tháng, hơn nữa chất lượng cuộc sống đem lại cao hơn với điều trị hóa chất toàn thân. Erlotinib và Gefitinib được chỉ định bước 1 cho những bệnh nhân UTPKTBN, loại UTBM tuyến giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR dương tính, hoặc bước 2 sau khi đã kháng với hóa trị bước 1 [2],[4],[7].

Ngoài ra, trong các thuốc nhắm trúng đích phân tử nhỏ phải kể đến Crizotinib. Crizotinib được chỉ định cho UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) [2], và gần đây nhất tháng 3/2016 Crizotinib cũng được FDA chấp thuận cho điều trị UTPKTBN di căn xa có

đột biến ROS1 [35]. Các thế hệ sau của Crizotinib như Ceritinib, Alectinib được FDA chấp thuận cho những trường hợp bệnh tiến triển hoặc không dung nạp khi dùng Crizotinib [2].

1.4.5. Liệu pháp miễn dịch (Immunotherapies)

Điều trị miễn dịch là một xu hướng mới có nhiều hứa hẹn trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ. Nguyên lý của liệu pháp miễn dịch điều trị ung thư đó là: các tế bào lympho T của hệ miễn dịch trong cơ thể có khả năng tiêu diệt tế bào ung thư, tuy nhiên các “điểm kiểm soát miễn dịch” (immune checkpoint) trên một số tế bào ung thư như CTLA-4 và PD-L1 có khả năng giúp các tế bào này thoát khỏi sự tiêu diệt của tế bào T. Vì vậy, nếu ức chế hoạt động của CTLA-4 và PD-L1 có thể làm tăng khả năng nhận diện và tiêu diệt tế bào ung thư của các lympho T. Hiện nay, những thuốc đã được FDA chấp thuận cho điều trị UTPKTBN giai đoạn tiến xa, được xếp vào 3 nhóm chính theo cơ chế tác dụng: các kháng thể kháng PD-1 như Nivolumab, Pembrolizumab; kháng thể kháng PD-L1 như Durvalumab, Atezolizumab, Avelumab; kháng thể kháng CTLA-4 như Ipilimumab, Tremelimumab [2].

1.5. Một số nghiên cứu và quan điểm về điều trị UTPKTBN không mổ được.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III được xem như là một bệnh tiến triển tại chỗ, tại vùng (locally advanced stage) với đặc điểm có di căn hạch vùng cùng bên, đối bên hoặc xâm lấn vào các cấu trúc lân cận và chưa có bằng chứng của di căn xa. Theo bảng phân loại AJCC 2010, giai đoạn IIIA được xếp loại dựa trên tình trạng di căn hạch trung thất cùng bên (N2) hoặc u nguyên phát T3-4 với hạch rốn phổi dương tính (N1). Giai đoạn IIIB đặc trưng bởi tình trạng di căn hạch trung thất, rốn phổi đối bên hoặc hạch thượng đòn (N3). Như vậy, UTPKTBN không mổ được (do bệnh ung thư) bao gồm giai đoạn IIIB (T4, N2, M0; Bất kỳ T, N3, M0) và IIIA không mổ được (T1-3, N2, M0; T4N0-1M0).

Việc xác định chính xác giai đoạn bệnh cũng như đánh giá toàn diện bệnh nhân với sự tham gia của các chuyên ngành liên quan như phẫu thuật, xạ trị và hóa chất nên được thực hiện để có những thái độ xử trí đúng đắn nhất cho UTPKTBN giai đoạn III [2],[4],[5].

1.5.1. Phẫu thuật hay hóa xạ trị cho UTPKTBN giai đoạn IIIN2?

Vai trò của phẫu thuật đối với UTPKTBN giai đoạn IIIN2 còn nhiều tranh cãi. Đã có nhiều nghiên cứu so sánh, phối hợp các phương pháp khác với phẫu thuật cho UTPKTBN giai đoạn III như hóa chất tiền phẫu, hóa xạ trị tiền phẫu nhằm tạo điều kiện thuận lợi cho phẫu thuật.

Martini và cộng sự nghiên cứu 151 BN UTP có di căn hạch trung thất được nạo vét hạch, tỷ lệ sống thêm 3 năm đối với N2 đại thể rất xấu chỉ đạt 8%. Tác giả kết luận rất ít BN di căn N2 đại thể được hưởng lợi ích từ việc phẫu thuật nạo vét hạch trung thất [36].

Eberhardt và cộng sự đánh giá vai trò của phẫu thuật sau khi điều trị dẫn đầu với hoá trị hoặc hoá-xạ trị đồng thời. Tuy kết quả sống còn cho thấy rất khả quan ở nghiên cứu pha II này nhưng tỷ lệ tử vong liên quan phẫu thuật (hơn 5%) cao hơn hẳn tỷ lệ tử vong do phẫu thuật UTPKTBN ở giai đoạn sớm [37]. Năm 2009, Albain và cộng sự báo cáo nghiên cứu pha III đánh giá vai trò phẫu thuật sau HXTĐT, kết luận thời gian sống không bệnh tiến triển tốt hơn ở nhóm có phẫu thuật (12,8 tháng so với 10,5 tháng) nhưng tỉ lệ tử vong do điều trị lại cao hơn (8% so với 2%) [38]. Tuy vậy, số lượng bệnh nhân trong các nghiên cứu này khá nhỏ và có tính chọn lọc cao, thiết kế nghiên cứu lại không phân chia ngẫu nhiên nên khó kết luận về vai trò đóng góp của phẫu thuật trong liệu pháp đa mô thức. Trên thực tế lâm sàng thì nếu có bằng chứng di căn hạch trung thất (N2 đại thể), phẫu thuật sẽ không được chọn lựa [39], [40].

Trong một nghiên cứu của Tổ chức nghiên cứu và điều trị ung thư Châu Âu EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), Van Meerbeeck và CS [41] đã xem xét, đánh giá vai trò của phẫu thuật và xạ trị giai đoạn III, N2. 579 bệnh nhân giai đoạn III được điều trị tân bổ trợ 3 đợt phác đồ hóa chất có Cisplatin. 332 bệnh nhân có đáp ứng với hóa chất tân bổ trợ được ngẫu nhiên chia làm 2 nhóm: phẫu thuật (167 BN) và xạ trị (165 BN). Thời gian sống thêm trung bình và tỷ lệ sống thêm 5 năm giữa nhóm phẫu thuật so với xạ trị tương ứng là 16,4 với 17,5 tháng và 15,7% với 14%

(với HZ 1,06, 95%). Tỷ lệ sống thêm không tiến triển cũng tương đương giữa 2 nhóm. Các tác giả đã đi đến kết luận hóa xạ trị là phương pháp được ưu tiên hơn trong giai đoạn này vì tỷ lệ biến chứng và chết liên quan đến điều trị thấp hơn so với phẫu thuật.

1.5.2. Các cách thức phối hợp hóa xạ trị

Xạ trị đơn thuần trong UTPKTBN giai đoạn III chỉ mang lại thời gian sống thêm trung bình 10 tháng và tỷ lệ sống sau 5 năm khoảng 5% [4],[5]. Để nâng cao hiệu quả điều trị đã có rất nhiều thử nghiệm lâm sàng chứng tỏ có sự cải thiện thời gian sống thêm khi phối hợp thêm hoá chất. Có nhiều cách phối hợp giữa hoá chất và xạ trị đã được nghiên cứu như hoá chất trước - xạ trị sau (HXTTT), hoá chất trước - hoá xạ trị sau, xạ trị trước - hoá chất sau, hoá xạ trị đồng thời (HXTĐT)- sau đó hoá chất củng cố. Các nghiên cứu đã thấy rằng, phác đồ phối hợp hoá xạ đồng thời - hoá chất củng cố cho tỷ lệ đáp ứng cao hơn và độc tính vẫn ở mức chấp nhận được.

• Các nghiên cứu về hóa xạ đồng thời

- Furuse và cộng sự (2000) phân ngẫu nhiên 320 bệnh nhân từ 27 trung tâm thành nhóm HXTĐT (cisplatin-mitomycin-vindesine) và nhóm HXTTT (cùng phác đồ hóa trị sau đó xạ trị 56 Gy). Liệu pháp HXTĐT cho kết quả rất khả quan so với HXTTT: tỷ lệ đáp ứng 84% so với 66%, thời gian sống còn trung bình 17 tháng so với 13 tháng, tỷ lệ sống còn 2 năm 35% so với 27%, tỷ lệ sống còn 5 năm 16% so với 9% [42], [43].

- Trong nghiên cứu RTOG (Radiation therapy oncology group) 9410 [10], Curran và cộng sự tiến hành trên 3 nhóm UTPKTBN giai đoạn II, III không mổ hoặc không mổ được.

Nhóm A: hoá chất Cisplatin 100 mg/m² ngày 1, 29, Viblastin 5 mg/m² hàng tuần, sau đó xạ trị 60 Gy bắt đầu từ ngày 50

Nhóm B: Hoá xạ trị đồng thời cùng phác đồ trên

Nhóm C: hoá xạ đồng thời với Cisplatin 50 mg/m² da và uống Etoposide 50 mg với tổng liều xạ lên tới 69,6 Gy, phân liều 1,2 Gy, 2 lần / ngày.

Kết quả cho thấy nhóm hoá xạ đồng thời có tỷ lệ đáp ứng cao hơn, thời gian sống trung bình và tỷ lệ sống còn 4 năm lần lượt cho các nhóm A, B, C là 14,6 tháng, 12%; 17 tháng, 21%; 15 tháng, 17%. Hiệu quả điều trị của nhóm hóa xạ đồng thời B, C cao hơn, tuy nhiên các biến chứng cấp tính cũng cao hơn, nhưng biến chứng muộn giữa 3 nhóm là tương đương nhau.

- Zatloukal và CS (2004) nghiên cứu HXTĐT với phác đồ hóa trị cisplatin-vinorelbine trên 102 BN cũng cho thấy hiệu quả vượt trội của HXTĐT với tỉ lệ đáp ứng là 80% so với 47% ở nhóm hóa-xạ trị tuần tự ($p=0,001$), trung vị thời gian sống còn dài hơn, 16,6 so với 12,9 tháng ($p=0,023$), trung vị thời gian bệnh không tiến triển dài hơn, 11,9 so với 8,5 tháng ($p=0,024$). Tuy nhiên, độc tính cũng tăng có ý nghĩa, giảm bạch cầu 53% so với 19% ($p=0,009$) và nôn ói 39% so với 15% ($p=0,044$) [44].

- Năm 2010, O'Rourke và CS [45] đánh giá vai trò của hóa xạ đồng thời trong điều trị triệt căn UTPKTBN dựa trên nghiên cứu tổng hợp của 13 nghiên cứu ngẫu nhiên với 2728 BN giai đoạn I-III. Tác giả kết luận hóa xạ đồng thời làm giảm nguy cơ tử vong ($HR = 0,71$) và tăng tỷ lệ sống thêm không tiến triển ($HR = 0,69$). Tuy nhiên, hóa xạ đồng thời cũng làm tăng độc tính cấp tính, đặc biệt viêm thực quản nặng.

• Các nghiên cứu về hóa xạ đồng thời – hóa chất củng cố

Trong thử nghiệm của SWOG (The Southwest Oncology Group), 71 bệnh nhân UTPKTBN không mổ được được tiến hành hoá xạ đồng thời phác đồ PE, sau đó củng cố 3 đợt Docetaxel. Kết quả thật ấn tượng với trung vị thời gian sống thêm toàn bộ 26 tháng, trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển 16 tháng và tỷ lệ sống còn 3 năm đạt 37% [46].

Belani và cộng sự nghiên cứu các hình thức phối hợp giữa hoá chất và xạ trị: hoá trị trước 2 đợt PC, sau đó xạ trị 63 Gy; hoá chất trước 2 đợt PC sau đó hoá xạ trị đồng thời; hoá xạ trị đồng thời 63 Gy sau đó hoá chất củng cố. Kết quả nghiên cứu cho thấy, nhóm hoá xạ đồng thời sau đó hoá trị củng cố cho kết quả điều trị tốt nhất, tuy nhiên độc tính cao hơn các nhóm còn lại [47].

Lipin Liu và cộng sự (2015), nghiên cứu 203 bệnh nhân chia làm 2 nhóm hóa trị củng cố sau HXTĐT (113 BN) và nhóm chỉ HXTĐT. So sánh giữa 2 nhóm thời gian sống còn toàn bộ là 27 với 16 tháng, sống bệnh không tiến triển là 16 với 9 tháng, sống còn 5 năm là 30,4% so với 22,5%, ưu thế thuộc về nhóm có hóa trị củng cố [48].

Từ những bằng chứng của các nghiên cứu trên, hoá xạ đồng thời (có thể thêm hóa trị củng cố) đã trở thành điều trị chuẩn cho UTPKTBN không mô được từ năm 2001. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng độc tính ở nhóm hoá xạ đồng thời thường cao hơn so với nhóm dùng đơn lẻ hoá chất hoặc tia xạ [2],[4],[6],[7].

1.5.3. Độc tính của hoá-xạ trị đồng thời

Hóa-xạ trị đồng thời (HXTĐT) đã được minh chứng mang lại lợi ích sống thêm có ý nghĩa so với các phương pháp phối hợp hóa xạ khác. Tuy nhiên, độc tính nhóm này cũng tăng đáng kể, đặc biệt là triệu chứng viêm thực quản cấp tính như nuốt nghẹn/ nuốt đau và độc tính huyết học. Tuy nhiên, đa số các độc tính này đều tự giới hạn ở mức độ chấp nhận được. Các độc tính huyết học như giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu không làm tăng tỷ lệ nhiễm trùng cũng như xuất huyết. Viêm thực quản cấp nhiều hơn nhưng cũng không làm tăng tỷ lệ dò và hẹp thực quản sau điều trị [10], [42], [44], [49].

Bảng 1.1. So sánh độc tính của hóa-xạ trị đồng thời và hóa-xạ trị tuần tự

Tác giả (năm công bố)	Cách thức phối hợp	Tỷ lệ độc tính mức độ 3, 4 (%)			
		Tử vong do điều trị (%)	Viêm phổi	Viêm thực quản cấp	Giảm bạch cầu
Curran và cs (2003) [10]	Đồng thời	3	4	25	58
	Tuần tự	2	7	4	56
Zatloukal và cs (2003) [44]	Đồng thời			17	65
	Tuần tự			4	40
Fournel và cs (2003) [49]	Đồng thời	9,5		26	75
	Tuần tự	5,6		0	88
Furuse và cs (1999) [42]	Đồng thời		1	3	99
	Tuần tự		1	2	77

Phác đồ hoá trị: Curran và cs (vinblastine-cisplatin), Zatloukal và cs (cisplatin- vinorelbine), Fournel và cs (cisplatin-vinorelbine - HXTTT; cisplatin-etoposide - HXTĐT), Furuse và cs (mitomycin-vindesin-cisplatin).

1.5.4. Lựa chọn phác đồ hóa chất nào thích hợp cho hóa xạ đồng thời

Nhiều hóa chất, phác đồ hóa chất khác nhau được sử dụng đồng thời hoặc tuần tự trong nhiều nghiên cứu phối hợp hóa-xạ trị, tuy nhiên chưa có phác đồ nào ưu việt hơn hẳn. Độc tính điều trị là một vấn đề đáng quan tâm trong HXTĐT, ảnh hưởng trực tiếp đến kết quả điều trị [4] [5],[7]. Xu hướng hiện tại là áp dụng các phác đồ hóa trị thế hệ mới trong HXTĐT với mục tiêu giảm thiểu tác dụng phụ liên quan điều trị.

Blackstock và cộng sự (2006) so sánh ngẫu nhiên 69 bệnh nhân HXTĐT với 2 phác đồ khác nhau: carboplatin-paclitaxel hàng tuần và gemcitabine mỗi 2 tuần. Trung vị thời gian sống còn là 24,2 tháng đối với nhóm carboplatin-paclitaxel và 17 tháng đối với nhóm carboplatin-gemcitabine. Nhóm gemcitabine có 13% bệnh nhân tử vong do độc tính hô hấp. Nghiên cứu đã chứng minh kết quả bất lợi về mặt tác dụng phụ đặc biệt viêm phổi khi sử dụng gemcitabine phối hợp đồng thời với xạ trị [50]. Seiwert và cộng sự (2005) nghiên cứu pha I kết luận HXTĐT với pemetrexed-carboplatin an toàn cho UTPKTBN và ung thư thực quản [51]. Dựa trên kết quả này, Bogart và cộng sự (2006) thuộc nhóm nghiên cứu CALGB nghiên cứu pha II phối hợp pemetrexed-carboplatin đồng thời với xạ trị 70 Gy [52]. Tuy nhiên kết quả cũng chưa thật sự thuyết phục và cho đến nay, pemetrexed vẫn chưa được công nhận trong các khuyến cáo thực hành lâm sàng khi phối hợp đồng thời với xạ trị.

Nghiên cứu pha III gần đây của Yamamoto và Segawa tại Nhật đã cho thấy kết quả sống còn toàn bộ đã vượt mức 20 tháng và tỉ lệ sống còn 2 năm khoảng 40-60% khi hóa xạ đồng thời với phác đồ hóa chất có taxane (paclitaxel, docetaxel) [53],[54]. Lý giải kết quả này, Liao và cộng sự cho rằng các tiến bộ về kỹ thuật xạ trị hiện đại bao gồm kỹ thuật tính liều xạ trị bốn chiều và xạ trị điều biến cường độ là nguyên nhân lớn góp phần cải thiện tiên lượng sống còn của bệnh nhân HXTĐT [55]. Ngoài ra, tiến bộ trong kỹ thuật che chắn mô lành cũng giúp cho phép tăng liều xạ trị, mang lại tỷ lệ kiểm soát bệnh cao hơn.

Một nghiên cứu của nhóm Eastern Cooperative Oncology Group (Hoa Kỳ) so sánh bốn phác đồ hóa trị thường dùng nhất trên lâm sàng cho UTPKTBN giai đoạn tiến xa (cisplatin-paclitaxel, cisplatin-docetaxel, cisplatin-gemcitabine và carboplatin-paclitaxel) kết luận hiệu quả điều trị tương đương nhau về tỉ lệ đáp ứng, trung vị sống còn toàn bộ và tỉ lệ sống 1 năm cho cả 4 phác đồ này. Trong đó phác đồ phối hợp carboplatin/paclitaxel được lựa chọn như phác đồ điều trị tham khảo cho các thử nghiệm lâm sàng về sau của nhóm ECOG vì ưu thế hơn về kiểm soát độc tính [56].

Gần đây, nhiều nghiên cứu đa trung tâm trên thế giới dùng phác đồ Paclitaxel-Carboplatin hàng tuần trong phối hợp hóa-xạ trị đồng thời. Trong thời gian 2 năm từ 1995 – 1996, Choy và cộng sự tiến hành một nghiên cứu đa trung tâm pha II tại Hoa kỳ đánh giá hoạt độ và độc tính của HXTĐT với paclitaxel-carboplatin cho 40 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng với kết quả đáng khích lệ đặc biệt về độc tính được giảm thiểu hơn so với các phác đồ khác [57].

Belani và cộng sự (2005) giới thiệu một nghiên cứu pha II đa trung tâm có phân ngẫu nhiên trên 257 bệnh nhân tương tự để so sánh 3 cách phân liều hàng tuần khác nhau của phác đồ carboplatin/paclitaxel [58]. Tại Đức, Huber và cộng sự (2006) thử nghiệm lâm sàng pha III đa trung tâm trên 212 bệnh nhân so sánh HXTTT và HXTĐT với cùng phác đồ [59].

Vokes và cộng sự (2007) nghiên cứu 331 bệnh nhân để đánh giá vai trò của hóa trị dẫn đầu trong phối hợp với HXTĐT [60]. Năm 2010, Yamamoto và cộng sự thuộc nhóm nghiên cứu Ung bướu lồng ngực Tây Nhật bản thực hiện một nghiên cứu pha III đa trung tâm so sánh các phác đồ hóa trị thể hệ 2 liều lượng đầy đủ với các thuốc thể hệ 3 nhưng giảm liều trong phối hợp xạ trị đồng thời cho UTPKTBN giai đoạn III [54].

Như vậy, trong HXĐT chưa có phác đồ hóa chất nào có hiệu quả hơn hẳn, tuy nhiên phác đồ Paclitaxel/Carboplatin có ưu thế độc tính thấp hơn, do vậy tạo điều kiện cho việc xạ trị thuận lợi, ít bị gián đoạn, góp phần nâng cao hiệu quả điều trị.

1.5.5. Hoá chất Paclitaxel và Carboplatin (Hóa chất nghiên cứu trong đề tài)

* **Paclitaxel:** là thuốc hoá chất thuộc nhóm taxan

- Cơ chế tác dụng: Paclitaxel gây ức chế sự phân rã mạng lưới vi thể của thoi nhiễm sắc, nó kích thích quá trình ghép các dimer của vi ống thành mạng lưới vi thể và ổn định mạng lưới vi thể bằng cách ngăn chặn quá trình tháo xoắn của chúng. Tính ổn định này ức chế sự tái tổ chức bình thường của mạng lưới vi thể, một hiện tượng chủ yếu của chức năng sống của tế bào trong gian kỳ của gián phân. Ngoài ra, Paclitaxel còn gây sự hình thành không bình thường các nhóm hay bó mạng lưới vi thể trong suốt chu kỳ tế bào.

- Chỉ định:

+ Ung thư phổi không tế bào nhỏ

+ Các bệnh khác: Ung thư biểu mô buồng trứng, ung thư vú, ung thư đầu mặt cổ, ung thư bàng quang, ung thư cổ tử cung, ung thư di căn chưa rõ nguyên phát.

- Chống chỉ định:

+ Tiền sử quá mẫn với paclitaxel

+ Bạch cầu đa nhân trung tính giảm nặng

- Liều lượng và cách sử dụng:

+ 135 – 225 mg/m², truyền tĩnh mạch chậm trong 3 giờ, chu kỳ 3 tuần.

+ 100 mg/m², truyền tĩnh mạch chậm trong 3 giờ, chu kỳ 2 tuần (điều trị sarcom Kaposi)

+ 80-100mg/m², truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, hàng tuần..

- Tác dụng không mong muốn

+ Ức chế tuỷ xương: hay gặp giảm bạch cầu và là độc tính giới hạn liều. Ngoài ra: giảm tiểu cầu, hồng cầu.

+ Các tác dụng phụ khác: Buồn nôn, nôn, rụng tóc, viêm niêm mạc, phản ứng quá mẫn, rối loạn cảm giác, ỉa chảy, đau cơ khớp [3],[4],[8],[9].

* **Carboplatin:** Là một platin thế hệ 2 sau Cisplatin

- Cơ chế tác dụng: Thuốc gắn với phân tử ADN qua liên kết alkyl. Qua đó ức chế quá trình tổng hợp qua sao chép hoặc tách đôi phân tử ADN, ức chế quá trình tổng hợp ADN và protein của tế bào.

- Chỉ định:

+ Ung thư phổi

+ Các bệnh khác: Ung thư đầu mặt cổ, ung thư buồng trứng, ung thư tinh hoàn, ung thư nội mạc tử cung, ung thư cổ tử cung, ung thư bàng quang, ung thư dạ dày, ung thư thực quản.

- Chống chỉ định

+ Tiền sử quá mẫn với cisplatin và các hợp chất chứa platin

+ Bạch cầu đa nhân trung tính giảm nặng

+ Suy thận

+ Phụ nữ có thai và cho con bú

- Liều lượng và cách sử dụng

+ Liều lượng tính theo diện tích dưới đường cong (AUC: area under the curve) với AUC=5-7.

+ Truyền tĩnh mạch trong 15- 60 phút. Chu kỳ 3-4 tuần.

- Tác dụng không mong muốn

+ Ức chế tủy xương: thiếu máu, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu thường gặp và là độc tính giới hạn liều

+ Các độc tính khác: Buồn nôn, nôn (hay gặp nhưng mức độ thường nhẹ hơn cisplatin), rụng tóc, viêm niêm mạc, tăng creatinin huyết, tăng men gan, bệnh thần kinh ngoại biên [3],[4],[8],[9].

1.5.6. Vấn đề nâng cao liều xạ và kỹ thuật xạ trị IFRT

a) Vấn đề nâng cao liều xạ

Le Chevalier và CS (1991) đã tiến hành một nghiên cứu về nội soi phế quản sinh thiết tổn thương sau xạ trị với liều 60 Gy đã cho thấy 80% trường

hợp còn tế bào ác tính [61]. Vì vậy, hàng loạt các thử nghiệm lâm sàng ra đời nghiên cứu về vấn đề phối hợp hóa xạ và nâng cao liều xạ nhằm tăng cường kiểm soát tại chỗ, tại vùng.

Trong nghiên cứu RTOG 9410, phác đồ hoá xạ đồng thời làm tăng khả năng kiểm soát tại chỗ, tuy nhiên tỷ lệ tái phát tại chỗ vẫn còn cao từ 34-43% [10]. Một số nghiên cứu đã thấy việc tăng liều xạ cao hơn làm tăng tỷ lệ kiểm soát bệnh tại chỗ [62],[63]. Rengan và CS phân tích việc tăng liều xạ đối với BN UTPKTBN giai đoạn III, kích thước lớn, họ nhận ra rằng tỷ lệ tái phát tại chỗ giảm xuống khi liều xạ trên 64 Gy [64].

Bradley và cộng sự (2005) trong thử nghiệm RTOG - 9311 đã thực hiện tăng liều xạ theo bậc thang với mục tiêu tăng kiểm soát bệnh tại chỗ tại vùng. Bệnh nhân được chia gồm 4 nhóm can thiệp xạ trị đơn thuần mà không kết hợp với hoá trị: 70,9Gy; 77,4Gy; 83,8Gy; và 90,3Gy. Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ tăng dần theo liều xạ. Tuy nhiên, các độc tính trầm trọng cũng tăng dần theo liều xạ [65].

Như vậy, phác đồ phối hợp hoá xạ liều cao đồng thời, sau đó hoá trị củng cố điều trị UTPKTBN không mở được có thể là giải pháp mang lại hiệu quả tốt nhất hiện nay cho bệnh ở giai đoạn này. Hơn nữa, khi tiến hành xạ trị gia tốc với kỹ thuật PET/CT mô phỏng để xác định chính xác, sớm hơn các thương tổn so với CT, đồng thời phân biệt chính xác mô lành để đạt được xạ trị liều cao tiêu diệt khối u mà vẫn đảm bảo an toàn.

b) Kỹ thuật xạ trị khu trú (IFRT)

Trên thế giới hiện nay vẫn còn tồn tại 2 kỹ thuật xạ trị trong điều trị UTPKTBN:

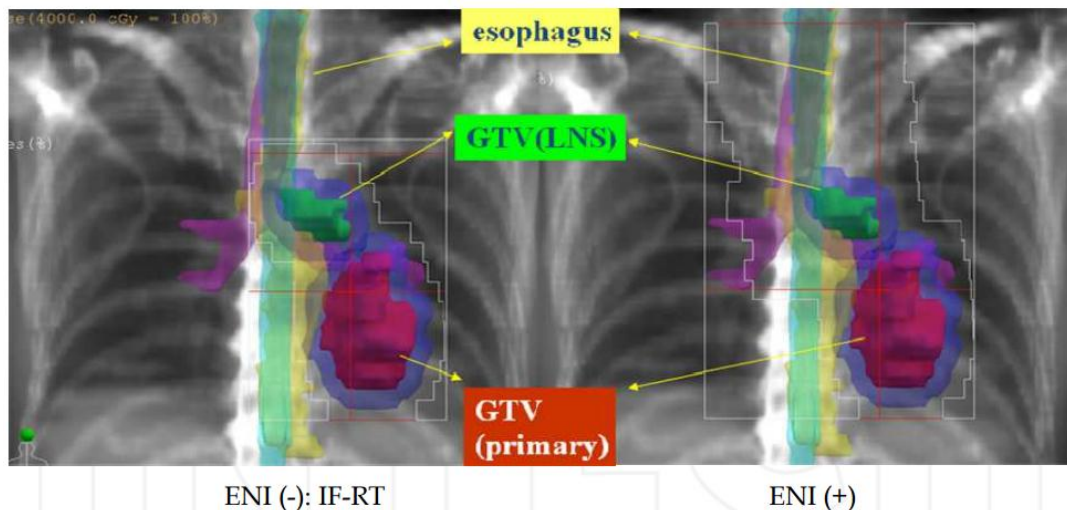
- Một là, kỹ thuật xạ trị hệ thống (ENI: Elective nodal Irradiation) xạ dự phòng toàn bộ hệ thống hạch trung thất, thượng đòn sau 40 – 50 Gy mới thu hẹp trường vào u và hạch di căn;

- Hai là, kỹ thuật xạ trị khu trú (IFRT: Involved field radiation therapy) chỉ xạ vào u và hạch di căn mà không dự phòng hệ thống hạch vùng, kỹ thuật này đang ngày càng chiếm ưu thế [5],[32].

Cơ sở lý luận của xạ trị hệ thống là dựa vào tỷ lệ di căn hạch rốn phổi và hạch trung thất cao. Tuy nhiên, trong xạ trị hệ thống, thể tích xạ trị rất rộng bao gồm cả u và hệ thống hạch trung thất, do các độc tính tăng dần theo liều lượng nên rất khó khăn trong việc tăng liều xạ. Với liều xạ trị 60 Gy, theo LeChevalier, tổn thương ung thư còn thấy được ở 80% các trường hợp sau xạ trị [61]. Trong nghiên cứu RTOG 9410, tỷ lệ tái phát tại chỗ sau xạ trị còn cao từ 34 - 43% [10]. Một câu hỏi đặt ra là, có nhất thiết phải xạ trị hạch vùng dự phòng không trong khi chưa đạt được kiểm soát tại khối u và hạch di căn?

Chính vì vậy, một xu hướng xạ trị UTPKTBN gần đây là sử dụng kỹ thuật xạ trị khu trú IFRT. Việc xạ trị chỉ vào khối u và hạch di căn mà không xạ trị hạch dự phòng cho phép tăng liều tại khối u mà sự tái phát tại chỗ vẫn thấp nhất là khi sử dụng PET/CT [2],[29]. Xạ trị theo kỹ thuật này cho phép nâng liều tối ưu vào khối u và có thể mang lại lợi ích sống thêm có ý nghĩa [2],[5],[32].

Đối với kỹ thuật xạ trị khu trú này, một câu hỏi nữa đặt ra là nếu không xạ trị dự phòng hệ thống hạch, vậy vấn đề kiểm soát các tổn thương vi thể tại vùng như thế nào? Một số nghiên cứu đã cho thấy, với kỹ thuật xạ trị khu trú tuy các hạch không nằm trong trường chiếu xạ nhưng liều xạ vẫn phát tán ra xung quanh khoảng 40 Gy (do sử dụng nhiều trường chiếu ở các hướng khác nhau), hơn nữa có thể có vai trò của hóa chất kèm theo tiêu diệt các tổn thương vi thể [5],[7].



Hình 1.5. Kỹ thuật xạ trị khu trú IFRT (trái) và xạ trị hệ thống ENI (phải) [66]

Kỹ thuật xạ trị khu trú IFRT: chỉ xạ vào u và hạch di căn, không xạ dự phòng hệ thống hạch

Kỹ thuật xạ trị hệ thống: thể tích xạ trị bao gồm toàn bộ u, hạch di căn và cả hệ thống hạch trung thất, hạch thượng đòn

Rosenzweig và CS nghiên cứu 524 BN UTP không mô được xạ trị với kỹ thuật xạ trị IFRT, đã ghi nhận tỷ lệ kiểm soát hạch vùng đạt tới 92,4% [67].

Nhóm CALGB tổng hợp và phân tích các dữ liệu nghiên cứu pha I và II của Đại học North Carolina và Wake Forest (Hoa Kỳ) sử dụng liều xạ tăng với kỹ thuật xạ trị khu trú. Thê tích xạ trị bao gồm u và hạch di căn, không xạ phòng ngừa hạch, ngoài ra, tất cả bệnh nhân đều được hóa trị tân hỗ trợ trước khi HXTĐT với carboplatin-paclitaxel hàng tuần. Với trung vị thời gian theo dõi 43 tháng, trung vị thời gian sống còn là 24 tháng [68].

Trong một nghiên cứu tiến cứu khác, Yuan và CS [11] đã nhận thấy có sự tăng tỷ lệ kiểm soát tại chỗ với kỹ thuật IFRT (với liều xạ 68 – 74 Gy) lên 8% tại thời điểm 2 năm và 15% tại thời điểm 5 năm so với kỹ thuật ENI (xạ trị dự phòng cả hạch vùng: Elective Nodal Irradiation) với liều xạ 60 – 64 Gy), tuy nhiên sự khác biệt chỉ có ý nghĩa thống kê tại thời điểm 5 năm. Thêm vào đó, kỹ thuật IFRT cải thiện có ý nghĩa thống kê thời gian sống thêm 2 năm lên 39,4% so với 25,6% với kỹ thuật ENI ($p = 0,048$), đồng thời giảm tỷ lệ viêm phổi xuống còn 17% so với 29% ở kỹ thuật ENI ($p = 0,044$).

Fernandes và CS phân tích 108 BN UTPKTBN giai đoạn tiến triển tại vùng được điều trị bằng kỹ thuật ENI hoặc IFRT. Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ 2 năm đối với IFRT và ENI tương ứng là 59,6% và 39,2%, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,23$. Không có sự khác biệt giữa IFRT và ENI về tỷ lệ kiểm soát hạch vùng (84,3 và 84,3%), về tỷ lệ tái phát di căn xa (52,7% và 47,7%), về sống còn toàn bộ (43,7% và 40,1%). Nhưng về mặt độc tính, kỹ thuật IFRT đã giảm được 31% tỷ lệ viêm thực quản nặng với $p = 0,036$. Tác giả đã đi đến kết luận IFRT có ưu việt hơn so với ENI nhất là giảm được độc tính do xạ trị [12].

Việc tăng liều cao một cách đồng loạt (đặc biệt giai đoạn IIIB, có di căn hạch trung thất đối bên, cần trường chiếu thường rất rộng) không mang lại lợi ích sống thêm, có thể do tác dụng phụ, độc tính của xạ trị lớn. Nghiên cứu RTOG 0617 với liều xạ cao 74 Gy đã phải dừng vào ngày 17.06.2011. Bradley [69] đã tuyên bố liều xạ cao 74 Gy không mang lại lợi ích về sống

thêm so với liều xạ 60 Gy. Tại Hội nghị ASTRO 2011 (American Society of Therapeutic Radiology and Oncology), kết quả ban đầu của thử nghiệm RTOG 0617 được công bố cho thấy liều xạ cao 74 Gy không mang lại lợi ích sống thêm so với liều xạ chuẩn 60 Gy [70]. Như vậy, liều xạ cao làm tăng khả năng kiểm soát khối u nhưng không thể tăng lên 74 Gy đồng loạt vì giai đoạn III rất đa dạng, kích thước u và vị trí hạch thay đổi rất nhiều tùy từng bệnh nhân cụ thể do đó thể tích xạ trị cũng thay đổi rất lớn. Do vậy, việc quyết định liều xạ trị cao phải theo từng bệnh nhân cụ thể để đảm bảo liều tối ưu tại u và hạch mà các cơ quan lành xung quanh vẫn được đảm bảo.

Nhiều kết quả nghiên cứu gần đây cho thấy, vấn đề nâng liều xạ lên cao mà vẫn đảm bảo an toàn cho cơ quan lành xung quanh có thể được cải thiện với kỹ thuật PET/CT mô phỏng. PET/CT mô phỏng cho phép xác định chính xác tình trạng u và hạch di căn, giảm bỏ sót tổn thương so với kỹ thuật mô phỏng khác (như CT mô phỏng) nhất là xạ trị theo kỹ thuật IFRT, đồng thời giúp tránh tia vào tổ chức lành do vậy giảm thể tích xạ trị, là nền tảng cho việc tăng liều xạ một cách an toàn cũng như tăng cường tỷ lệ kiểm soát bệnh [2],[28],[29].

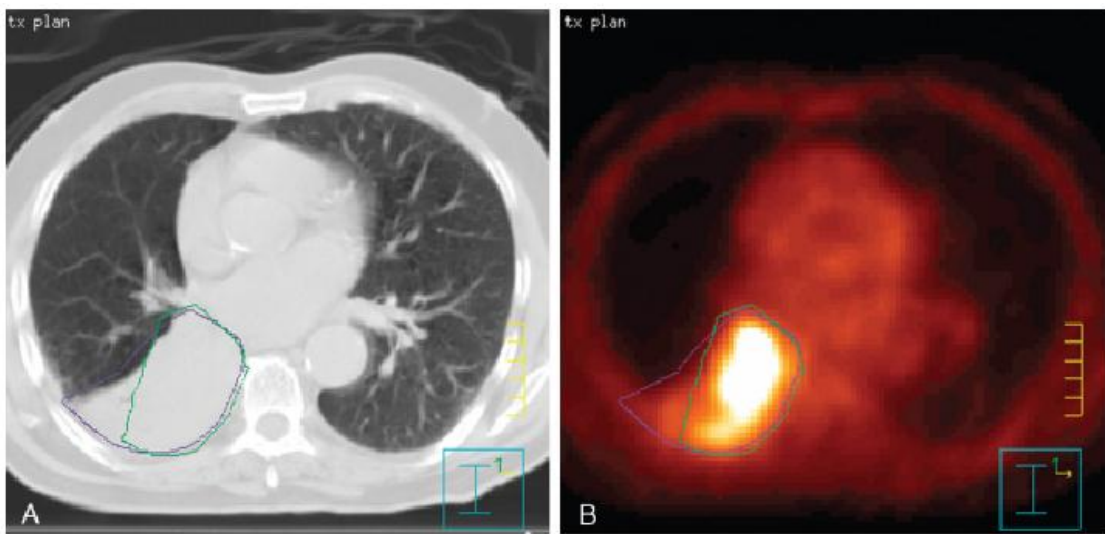
1.5.7. Hóa xạ trị đồng thời với PET/CT mô phỏng

Rõ ràng rằng, hóa xạ trị đồng thời là phương pháp mang lại hiệu quả cao hơn trong điều trị UTPKTBN giai đoạn III nhất là tăng liều xạ vừa phải tùy từng cá thể. Việc nâng cao liều xạ lại làm tăng nguy cơ độc tính do xạ trị. Một phương pháp mới ra đời gần đây sử dụng PET/CT mô phỏng giúp xác định thể tích GTV chính xác (GTV-PET còn gọi là BTV - thể tích đích sinh học: Biological Target Volume), phát hiện sớm tổn thương, không bỏ sót tổn thương đồng thời giúp không tia vào tổ chức lành giảm bớt thể tích xạ trị cũng như độc tính do xạ trị [28]. PET/CT làm tăng độ chính xác trong việc xác định thể tích GTV, đặc biệt trong trường hợp u phổi kèm theo xẹp phổi hoặc những trường hợp hạch di căn kích thước nhỏ. Một thử nghiệm lâm sàng so sánh giữa PET/CT và CT trong việc lập kế hoạch xạ trị cho kết quả xạ trị với PET/CT làm giảm tái phát, tăng thời gian sống thêm so với xạ trị với CT [2],[29].

Trong một nghiên cứu phân tích tổng hợp, độ nhạy và độ đặc hiệu của PET/CT đều cao hơn CT trong việc đánh giá di căn hạch vùng tương ứng là 81% so với 59% và 90% so với 79% [71].

Kỹ thuật PET/CT mô phỏng xác định chính xác, sớm hơn các thương tổn so với CT đồng thời phân biệt chính xác mô lành để đạt được xạ trị liều cao vào khối u mà vẫn đảm bảo an toàn. Cụ thể hơn, khi mô phỏng lập kế hoạch xạ trị bằng PET/CT có các ưu điểm hơn CT ở chỗ:

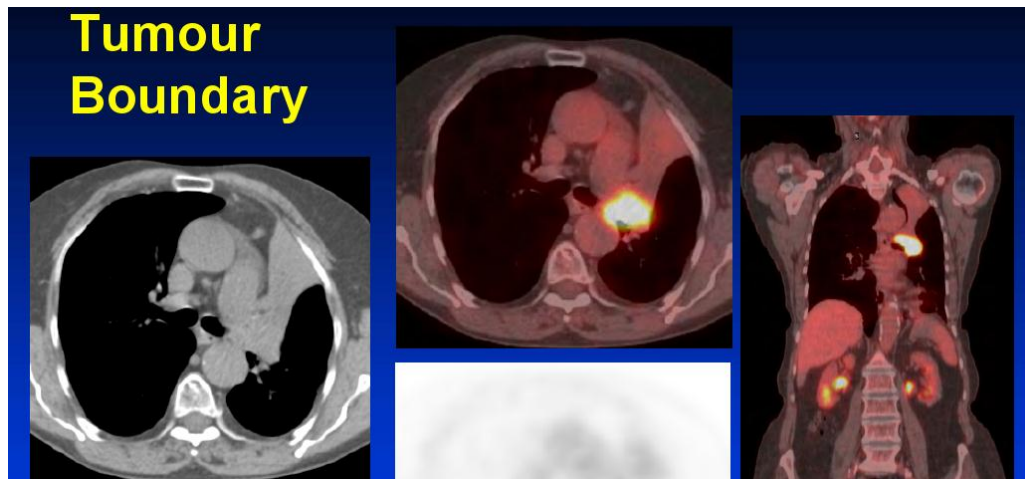
- PET/CT xác định chính xác rìa tổn thương hơn CT trong nhiều trường hợp ranh giới khó xác định giữa khối u và tổ chức xung quanh, giữa u phổi với tổ chức phổi xẹp. Điều này có ý nghĩa lớn trong xác định thể tích khối u thô GTV, giúp cho việc xạ trị chính xác vào tổ chức u đồng thời tránh chiếu xạ vào các tổ chức lành tính nhằm nâng cao hiệu quả cũng như giảm bớt các tác dụng phụ do bức xạ [2],[5],[29].



Hình 1.6. Hình ảnh khối u kèm theo xẹp phổi trên CT thì nhu mô (trái) và trên hình ảnh PET [29]

Trên CT thì nhu mô: hình ảnh khối mờ thùy dưới phổi phải, không xác định được rõ khối u hay vùng xẹp phổi

Hình ảnh kết hợp PET và CT ở lát cắt axial: cho thấy rõ khối u ác tính tăng hấp thu mạnh bên cạnh vùng xẹp phổi.



Hình 1.7. Hình ảnh u phổi kèm theo xẹp phổi trên CT thì nhu mô (bên trái) và trên PET/CT [29]

Trên hình ảnh CT thì trung thất (hình ngoài cùng bên trái) rất khó phân biệt được u và tổ chức phổi xẹp, trên PET/CT (hình giữa và bên phải) giúp xác định rõ tổn thương u để lập kế hoạch xạ trị.

- Khối u kích thước nhỏ, không nhìn thấy trên CT nhưng có thể phát hiện được trên PET/CT do tính chất kết hợp bổ sung cho nhau giữa hình ảnh chuyển hoá của PET và hình ảnh giải phẫu của CT trên cùng một hệ thống như trường hợp K phổi thể thâm nhiễm phế quản giai đoạn sớm [2],[29].

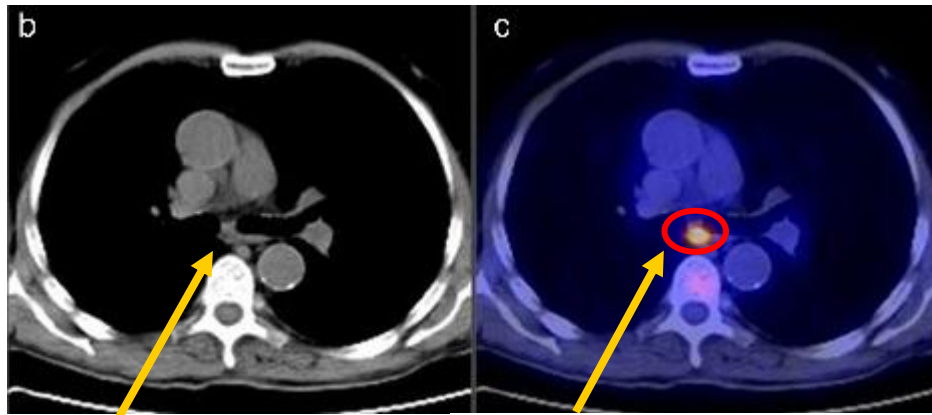
- PET/CT đặc biệt có giá trị trong việc phát hiện di căn hạch vùng mà trên CT khó phát hiện được đặc biệt hạch có kích thước nhỏ. Với UTP PET/CT phát hiện thêm khoảng 30% di căn hạch so với CT. Điều này rất quan trọng làm thay đổi GTV, làm tăng khả năng kiểm soát tại vùng, nâng cao hiệu quả điều trị [2],[5],[29].

Như vậy, PET/CT rất nhạy trong việc phát hiện các di căn hạch vùng và di căn xa của ung thư phổi. Độ nhạy của PET/CT trong phát hiện hạch di căn theo Rankin (2008) là 95-99% [72]. Đối với hạch: PET/CT có độ nhạy cao hơn so với CT trong trường hợp xác định các hạch di căn hạch ở rốn phổi, trung thất, kể cả các hạch có kích thước nhỏ. Điều này giúp cho việc lập kế hoạch xạ trị bằng hình ảnh PET/CT không bị bỏ sót tổn thương. Đây là bảng

tổng kết của Michael Boyer (2010) về giá trị của PET/CT so với CT trong việc phát hiện di căn hạch vùng trong UTPKTBN [73]: Độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác của PET/CT đều cao hơn so với CT đơn thuần, xấp xỉ 20%.

Kỹ thuật	Độ nhạy %	Độ đặc hiệu %	Độ chính xác %
CT	75	66	69
PET	91	86	87
PET/CT	94	86	88

Xạ trị quy ước tại Mỹ và nhiều nước trên thế giới từ nhiều năm nay, thể tích cần xạ bao gồm u, hạch di căn và dự phòng hệ thống hạch vùng như hạch rốn phổi, hạch trung thất, hạch thượng đòn cùng bên, đối bên đến liều 40 - 50 Gy, sau đó thu trường tăng liều vào khối u và hạch di căn (thể tích khối u thô: GTV) thêm 20 Gy (kỹ thuật xạ trị ENI) [5],[32]. Tuy nhiên, xạ trị dự phòng hệ thống hạch vùng vẫn còn là vấn đề tranh cãi. Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng, hiệu quả của việc xạ trị dự phòng hệ thống hạch vùng không rõ ràng mà điều quan trọng hơn có liên quan đến cải thiện kiểm soát bệnh và tỷ lệ sống còn là nâng cao liều xạ vào thể tích khối u thô. Xạ trị dự phòng hệ thống hạch vùng tiến hành với thể tích cần tia rất rộng làm tăng các biến chứng, tác dụng phụ do tia đồng thời làm khó khăn cho việc tăng liều xạ tại GTV. Việc ứng dụng kỹ thuật PET/CT với độ nhạy và độ đặc hiệu cao cho phép xác định chính xác hạch di căn nhằm mục đích xạ trị đúng, đủ, không bỏ sót tổn thương, chỉ xạ vào u và hạch di căn (kỹ thuật xạ trị IFRT) đồng thời nâng cao liều xạ nhằm mang lại hiệu quả kiểm soát bệnh cao đồng thời hạn chế độc tính do xạ trị. Theo nghiên cứu của Sulman EP (2009) thì xạ trị với PET/CT mô phỏng không cần xạ trị dự phòng hạch mà tỷ lệ tái phát tại vùng chỉ < 2% [74].



Trên CT: Bỏ sót hạch trung thất để lập kế hoạch xạ trị

Trên PET/CT: Xác định được hạch, từ đó xác định BTV lập kế hoạch xạ trị với liều lượng đủ

Hình 1.8. Trên hình ảnh CT dễ dàng bỏ sót hạch trung thất, PET giúp phát hiện hạch di căn với mức hấp thu FDG cao (max SUV=4,6), làm thay đổi thể tích và liều xạ trị, nâng liều vào hạch di căn lên tối đa [75]

Micheal P. Mac Manus (2011) tiến hành chụp PET/CT cho 76 BN UTPKTBN, 50 BN còn có chỉ định điều trị hóa xạ có sử dụng hình ảnh PET/CT (26 BN đã có di căn xa không còn chỉ định xạ trị), tỷ lệ sống thêm tại thời điểm 1 năm và 4 năm lần lượt là 77,5% và 35,6%. Tỷ lệ sống thêm với giai đoạn IIIA tại thời điểm 4 năm là 32% [76].

Zuo-Ling Xiang và cộng sự nghiên cứu 84 BN UTPKTBN giai đoạn III không mổ được, được điều trị hóa xạ đồng thời liều cao 74 Gy có sử dụng PET/CT. Kết quả cho thấy, tại thời điểm 3 năm, tỷ lệ sống thêm không tái phát tại chỗ 34,8%, tỷ lệ sống thêm không di căn xa 35,4%, tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển 31,2% và tỷ lệ sống thêm toàn bộ 37,2%. Thời gian sống thêm trung bình là 29,9 tháng [77].

1.6. Tình hình nghiên cứu UTPKTBN không mổ được tại Việt Nam

Tại Việt Nam còn ít nghiên cứu về Hóa xạ đồng thời điều trị UTPKTBN không mổ được. Hiện tại cũng chưa có nghiên cứu nào có sử dụng PET/CT mô phỏng trong điều trị UTPKTBN vì đây là kỹ thuật mới, đòi hỏi phải có trang thiết bị đồng bộ và có sự kết hợp chặt chẽ giữa bác sỹ chuyên khoa ung bướu với bác sỹ y học hạt nhân.

Bùi Công Toàn và CS (2012) nghiên cứu điều trị 50 BN nữ UTPKTBN giai đoạn III (IIIA 56%, IIIB 44%) bằng hóa xạ trị đồng thời (phác đồ Cisplatin – Etoposide và xạ trị 3D liều 65 Gy) tại Bệnh viện K, kết quả cho thấy BN dung nạp tốt với điều trị, không có trường hợp nào tử vong do điều trị. Đáp ứng điều trị đạt 64% trong đó đáp ứng một phần 54%, đáp ứng hoàn toàn 10%; tỷ lệ kiểm soát bệnh 92%. Nhóm tuổi thấp có tỷ lệ đáp ứng cao hơn nhưng tỷ lệ kiểm soát bệnh tương đương giữa 2 nhóm (< 40 và > 55 tuổi). Tỷ lệ đáp ứng cao nhất trong nhóm UTBM tuyến. Giai đoạn IIIA có đáp ứng cao hơn giai đoạn IIIB (93% so với 27,3%), IIIB-T4 có đáp ứng cao hơn IIIB-N3. Tỷ lệ kiểm soát bệnh nhóm IIIA so với nhóm IIIB là 100% với 81,8% [78].

Trong một nghiên cứu khác, Bùi Công Toàn, Trần Văn Thuận và CS (2014) đánh giá hiệu quả và các độc tính của phương pháp hoá xạ trị đồng thời với cisplatin kết hợp etoposide tiếp theo bằng hoá chất củng cố docetaxel trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III tại Bệnh viện K từ 1/2008 đến 6/2013. Đối tượng gồm 49 BN chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn III được điều trị bằng hóa chất phác đồ cisplatin 50mg/m² ngày 1, 8, 29, 36; etoposide 50mg/m² ngày 1 – 5, ngày 29 – 33, xạ trị đồng thời liều 61 Gy, 3 đợt hóa chất docetaxel được bắt đầu 4 – 6 tuần sau khi kết thúc hoá - xạ trị đồng thời với liều 75mg/m². Kết quả nghiên cứu: Tỷ lệ ĐUHT 14,3%, ĐUMP 67,3%, ĐUTB 81,6%. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12 tháng là 68%, 24 tháng là 46%, 36 tháng là 30%. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 25 tháng. Tỷ lệ sống thêm không tiến triển 12 tháng là 64%, 24 tháng là 38%, 36 tháng là 21%. Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là 16 tháng. Tác dụng phụ chủ yếu trên hệ tạo huyết, viêm thực quản và tổn thương da diện tia. Các tác giả đã kết luận phác đồ phối hợp hóa xạ trên cho kết quả tốt và an toàn [79].

Lê Tuấn Anh (2015) nghiên cứu điều trị 60 BN UTPKTBN giai đoạn III bằng phác đồ hóa xạ trị đồng thời (PC hàng tuần với Paclitaxel 45 mg/m² da, Carboplatin AUC2 kết hợp đồng thời xạ trị 60 Gy, phân liều 2 Gy/ngày, 5

ngày/ tuần). Tỷ lệ đáp ứng điều trị là 57,2% trong đó 5,4% đáp ứng hoàn toàn và 51,8% đáp ứng một phần. Với trung vị thời gian theo dõi 16 tháng, trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển và sống thêm toàn bộ lần lượt là 10,8 và 17,5 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm và 2 năm lần lượt là 55% và 37,5%. Tỷ lệ tái phát tại chỗ và di căn xa lần lượt là 33,3% và 38,3%. Các yếu tố tiên lượng có ý nghĩa là chỉ số hoạt động cơ thể PS và tình trạng sụt cân trước điều trị. Về tính an toàn, các độc tính huyết học thường gặp ở mọi độ là giảm bạch cầu (65%) và giảm huyết sắc tố (61,7%), giảm bạch cầu nặng ít gặp (11,7%). Các độc tính ngoài huyết học thường gặp ở mọi độ gồm chán ăn/mệt mỏi (80%) và viêm thực quản (66,7%). Viêm thực quản nặng và chán ăn/mệt mỏi mức độ nặng cùng chiếm tỉ lệ 21,7%. Hiếm gặp ho/khó thở mức độ nặng (6,7%). Tác giả đã đi đến kết luận phác đồ hóa xạ trị đồng thời trên là có hiệu quả và độc tính chấp nhận được [80].

Như vậy, có nhiều mô thức điều trị nhưng hóa xạ trị đồng thời là phương pháp điều trị chuẩn đã được thế giới đồng thuận cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không mổ được. Việc nâng cao liều xạ làm tăng hiệu quả điều trị, tuy nhiên liều lượng tối ưu phải tùy từng bệnh nhân cụ thể để đảm bảo an toàn cho cơ quan lành. Sử dụng kỹ thuật PET/CT mô phỏng xạ trị có ưu việt hơn CT mô phỏng là giúp phát hiện chính xác, sớm tổn thương, không bỏ sót tổn thương làm giảm tái phát tại chỗ; đồng thời tránh xạ vào tổ chức lành giúp giảm thể tích xạ trị, do vậy thuận lợi cho việc nâng liều xạ nhất là theo kỹ thuật xạ trị khu trú. Trên thế giới đã có một số nghiên cứu về vấn đề này nhưng ở Việt Nam chưa có do kỹ thuật PET/CT mới được triển khai gần đây. Chính vì vậy, đề tài "Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng phác đồ hoá - xạ trị với kỹ thuật PET/CT mô phỏng" là mới với mong muốn góp phần tối ưu hóa điều trị bệnh giai đoạn này.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân UTPKTBN được điều trị tại Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 9/2009 đến 31/12/2014.

- **Tiêu chuẩn lựa chọn**

- Bệnh nhân ung thư phổi loại không tế bào nhỏ có chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học.
- Giai đoạn IIIB; giai đoạn IIIA không còn khả năng phẫu thuật.
- Toàn trạng từ khá trở lên với chỉ số Karnofsky 80 - 100.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu

- **Tiêu chuẩn loại trừ**

- Bệnh nhân trước đó đã điều trị bằng phương pháp khác như phẫu thuật, hoá chất, xạ trị.
- Có chống chỉ định của hoá chất hoặc xạ trị.

Cỡ mẫu nghiên cứu:

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

Trong đó: n là cỡ mẫu nhỏ nhất hợp lý

α : mức ý nghĩa thống kê

Z: giá trị thu được từ bảng Z, với $\alpha = 0,05$ thì $Z = 1,96$

p: tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, lấy từ nghiên cứu trước p = 0.775 (theo nghiên cứu của Micheal P.Mac Manus [76]).

d = 0,15 (độ chính xác tuyệt đối mong muốn)

Từ công thức trên n = 29,8. Thực tế thu được 42 bệnh nhân.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Can thiệp lâm sàng tiến cứu không đối chứng.

2.2.1. Trang thiết bị kỹ thuật

- Hệ thống máy PET/CT Biographe 6 của Siemens 6 lát cắt, thiết bị laser định vị và phần mềm TRUE D phân tích kết quả.

- Dược chất phóng xạ: ^{18}F -FDG (2-fluoro 2-deoxy glucose)

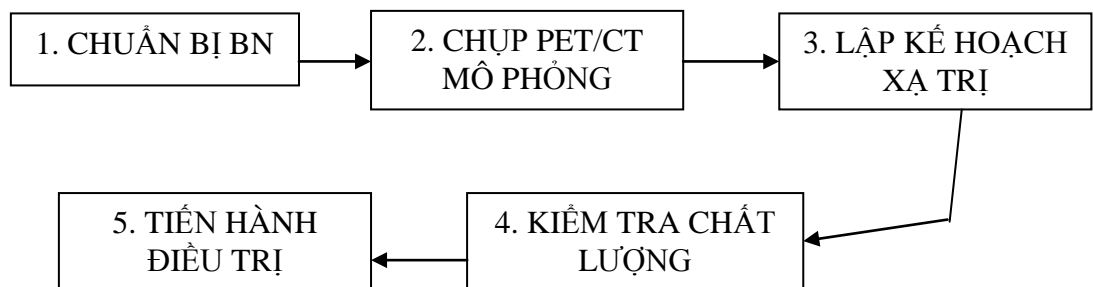
- Phần mềm lập kế hoạch xạ trị Prowess Panther 4.6, 5.1

- Máy gia tốc tuyến tính LINAC Primus Siemens.

- Hoá chất Paclitaxel, Carboplatin và các thiết bị pha truyền

2.2.2. Quy trình lập kế hoạch xạ trị với kỹ thuật PET/CT mô phỏng.

Gồm các bước sau:



2.2.2.1. Chuẩn bị bệnh nhân

Bệnh nhân nhịn ăn sáng, kiểm tra đường huyết trước khi tiêm FDG-18, liều 0,15mCi/kg cân nặng.

2.2.2.2. Tiến hành chụp PET/CT với phương tiện cố định và hệ thống laser định vị không gian 3 chiều.

Bệnh nhân được nằm trên bàn với đai bụng hạn chế bớt sự di động bởi cơ hoành trong quá trình hô hấp.



Hình 2.1. Chụp PET/CT mô phỏng với hệ thống laser định vị 3 chiều và đai bụng cố định

2.2.2.3. Lập kế hoạch xạ trị gia tốc với phần mềm Prowess Panther 4.6, 5.1. Sau khi ghi hình, hình ảnh PET/CT sẽ được chuyển sang phòng lập kế hoạch xạ trị gia tốc bằng kế hoạch 3D. Các bước lập kế hoạch xạ gia tốc bao gồm:

* Xác định các thể tích cần tia xạ: GTV, CTV, PTV trên hình ảnh CT và trên hình ảnh PET/CT. Đây là bước quan trọng và có ý nghĩa nhất khi ứng dụng kỹ thuật PET/CT. Tổng liều xạ 60 - 70 Gy, phân liều 2 Gy/ngày.

- Xác định GTVu-PET hay BTVu với ngưỡng SUV = 2,5 trên hình ảnh PET/CT mô phỏng, BTV hạch với ngưỡng xác định SUV hạch trên 2,5 và/hoặc đường kính ngắn của hạch > 1 cm [5],[29].
- Xác định CTV: CTV được xác định bằng GTV + 0,8 cm đối với UTBM tuyến, và 0,6 cm đối với UTBM vảy [5],[32].
- Xác định PTV:

PTV = CTV + di động của khối u + di lệch do đặt bệnh nhân trong quá trình xạ trị.

Sự di động của khối u thay đổi tùy theo vị trí của khối u, tuy nhiên di động ít hơn, càng xuống dưới nhất là khối u gần cơ hoành sự di động càng lớn. Ở nghiên cứu này, chúng tôi lấy sự di động của khối u ở thùy trên, thùy giữa, thùy dưới theo các bình diện ngang và đầu – chân lần lượt là 0,5, 0,5 và 0,5 cm; 0,7, 0,7 và 1 cm; 1,0, 1,0 và 1,5 cm với đai bụng để hạn chế di động của cơ hoành (vì biên độ chuyển động khối u tùy theo vị trí và di động nhiều hơn theo chiều đầu - chân).

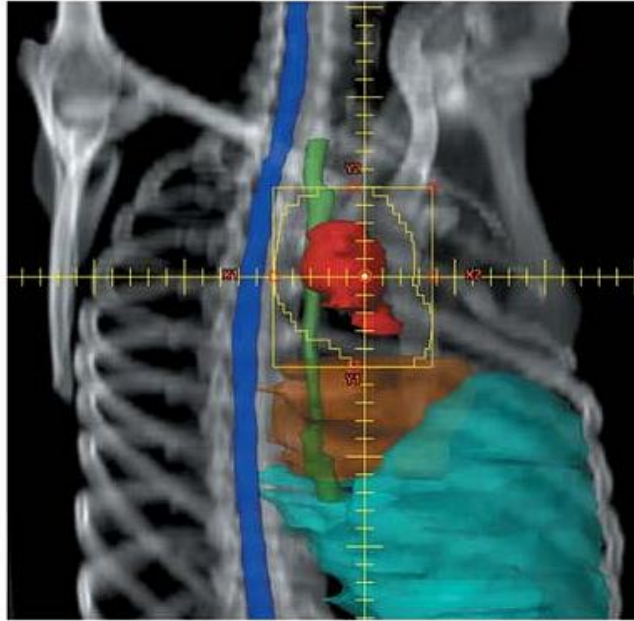
Di lệch do đặt bệnh nhân trong quá trình xạ trị: 0,5 cm [5],[32],[81].

** Xác định các cơ quan lành lân cận cần bảo vệ với liều giới hạn chịu đựng đã biết [2],[5].*

- Tuổi sống chịu liều không quá 45 Gy.
- Liều trung bình cho phổi không quá 20 Gy; không quá 35% thể tích phổi (đã trừ phần PTV) chịu liều quá 20 Gy.
- Liều trung bình cho tim không quá 35 Gy, không quá 80% thể tích tim nhận liều từ 40 Gy, không quá 30% thể tích tim nhận liều từ 60 Gy.
- Thực quản liều trung bình không quá 34 Gy, liều cao nhất tại một điểm trên thực quản (maxdose) không quá 75 Gy.
- Đám rối thần kinh cánh tay không quá 66 Gy.

* *Kỹ thuật xạ trị khu trú (IFRT: Involved field radiation therapy)*

Trong nghiên cứu này, chúng tôi dùng kỹ thuật xạ trị khu trú: chỉ xạ vào u và hạch di căn, không xạ dự phòng hạch.



Hình 2.2. Kỹ thuật xạ trị khu trú IFRT [7]

- Lập các trường chiếu, góc chiếu, mức năng lượng: Tùy vào vị trí khối u so các cơ quan lành xung quanh, độ sâu của u mà sử dụng các trường chiếu và mức năng lượng khác nhau sao cho đưa được liều cần thiết vào tổ chức u và tránh được cơ quan lành. Chúng tôi thường lập kế hoạch với các trường chiếu không đồng phẳng để đạt được điều này [5],[32].

- Tính liều, kiểm tra phân liều trên thể tích cần tia và cơ quan lành xung quanh: trên bản đồ đường đồng liều, hình ảnh 3 D, và biểu đồ liều - thể tích (DVH).

* *Tiến hành kiểm tra liều lượng trước khi điều trị (QA):* Sai số cho phép giữa liều kế hoạch và liều thực tế không quá 5% [5],[32].

* Tiến hành xạ trị trên máy gia tốc theo kế hoạch đã lập.



Hình 2.3. Tiến hành xạ trị trên máy gia tốc Siemens

2.3. Quy trình phối hợp hoá chất và xạ trị

Hoá xạ trị đồng thời + hoá trị củng cố.

* Hoá chất đồng thời với xạ trị, phác đồ PC được tiến hành truyền ngày 1, ngày 22, ngày 43

Carboplatin AUC 6

TM ngày 1, 22, 43

Paclitaxel 175 mg/m²

TM ngày 1, 22, 43

- Diện tích bề mặt cơ thể được tính toán theo trọng lượng và chiều cao thực tế của bệnh nhân.
- Liều Carboplatin được tính theo công thức của Calvert [82]:

$$\text{Liều Carboplatin} = (25 + \text{độ thanh lọc creatinine}) \times \text{AUC (6)}$$

Trong đó:

$$\text{Độ thanh lọc creatinine} = \frac{[(140 - \text{tuổi bệnh nhân}) \times \text{cân nặng (kg)}] \div [72 \times \text{creatinine huyết thanh} \times (0,85 \text{ đối với nữ})]}{1}$$

* Các bước truyền hóa chất:

Bước 1: Chuẩn bị

- Giải thích cho BN về qui trình tiến hành điều trị, các tác dụng không mong muốn của hoá chất

- Chuẩn bị các thuốc:

+ Paclitaxel

+ Carboplatin

+ Các loại dịch truyền; thuốc chống nôn; thuốc dự phòng và chống sốt

Bước 2: Đặt đường truyền tĩnh mạch Natriclorua 0.9% 500ml. Truyền tĩnh mạch 60 giọt/phút.

Bước 3: Trước khi truyền hoá chất 30 phút

SoluMedrol 40 mg x 1 ống hoặc Dexamethason 4 mg x 2 ống, tiêm tĩnh mạch

Pantoprazole 40 mg x 1 ống, tiêm tĩnh mạch

Diphenhydramine 10 mg x 2 ống, tiêm tĩnh mạch

Ondansetron 8 mg x 1 ống, tiêm tĩnh mạch

Bước 4: Paclitaxel 175 mg/m², pha trong 250 ml Natriclorua 0,9% hoặc Glucose 5% 250 ml, truyền tĩnh mạch trong 2 giờ

Bước 5: Carboplatin, AUC6 (area under the curve) pha trong 250 ml Natriclorua 0,9%, truyền tĩnh mạch trong 1,5 – 2 giờ.

Bước 6: Truyền hết số dịch còn lại của bước 2

Chu kỳ 21 ngày, 6 chu kỳ. Nếu chưa đủ 6 chu kỳ nhưng bệnh tiến triển hoặc có độc tính trầm trọng thì dừng lại, chuyển phác đồ khác, hoặc phương pháp khác hoặc không điều trị, chỉ chăm sóc giảm nhẹ.

* Xạ trị tiến hành từ ngày 1, dự kiến tổng liều 60 -70 Gy cho u và hạch di căn, phân liều 2 Gy/ngày, tuần xạ 5 ngày. Liều bức xạ cụ thể đặt ra cho từng bệnh nhân (từ 60 – 70 Gy) tùy thuộc liều xạ tại các cơ quan nguy cấp xung quanh

khi lập kế hoạch xạ trị. Xạ trị sẽ dừng lại khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính mức độ nặng đe dọa tính mạng.

Điều chỉnh kế hoạch xạ trị

- Độc tính huyết học: trong trường hợp bệnh nhân có sốt giảm bạch cầu hạt có kèm hoặc không kèm giảm số lượng tiểu cầu $<25.000/\text{mm}^3$, xạ trị nên được trì hoãn đến khi bệnh nhân hồi phục và không còn triệu chứng sốt.

- Viêm thực quản độ 3, 4: hóa trị sẽ trì hoãn 1 tuần. Tuy nhiên xạ trị vẫn nên tiếp tục nếu tình trạng bệnh nhân cho phép. Nếu tình trạng lâm sàng không cải thiện sau 10 ngày, bệnh nhân sẽ được dừng xạ trị.

- Viêm phổi độ 4: ngừng xạ trị.

2.4. Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

- Thời gian nghiên cứu: từ 1/9/2009 đến 31/12/2014

- Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai.

2.5. Thu thập, phân tích, xử lý số liệu

- Thu thập bằng mẫu bệnh án nghiên cứu đã thiết kế sẵn (*xin xem phần phụ lục*).

- Phương pháp thu thập thông tin:

+ Thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng: Trước mỗi đợt điều trị và hoặc khi có triệu chứng bất thường. Sau khi kết thúc điều trị, BN được hẹn tái khám sau 3 tháng/lần.

+ Viết thư tìm hiểu kết quả điều trị (*xin xem phần phụ lục*) đối với các BN không được tái khám.

+ Gọi điện thoại trao đổi trực tiếp với BN và hoặc với người thân đối với các BN không được tái khám hoặc đã tử vong ngoài bệnh viện.

- Các số liệu được mã hoá và xử lý bằng phần mềm thống kê y học SPSS 20.0.

- Ước tính tỷ lệ và thời gian sống thêm bằng phương pháp Kaplan-Meier. So sánh các đường cong sống thêm bằng kiểm định Logrank.

2.6. Nội dung nghiên cứu cụ thể

2.6.1. Với mục tiêu số 1. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tổn thương PET/CT mô phỏng bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIA không mổ được và giai đoạn IIIB.

- Mô tả đặc điểm lâm sàng cơ bản như: tuổi, giới, chỉ số hoạt động cơ thể, tình trạng gầy sút, giai đoạn bệnh.

- Mô tả một số đặc điểm cận lâm sàng như mô bệnh học, đặc biệt tổn thương trên PET/CT mô phỏng:

+ Kích thước u, kích thước hạch, giá trị maxSUV của u và hạch.

Phân tích mối liên quan giữa chúng.

+ Số lượng, vị trí hạch di căn phát hiện được trên PET/CT mô phỏng so với CT (lấy hình ảnh riêng rẽ của CT khi chụp PET/CT).

+ Thể tích, liều bức xạ tại khối u và các cơ quan lành xung quanh khi lập kế hoạch xạ trị trên PET/CT.

2.6.2. Với mục tiêu số 2. Đánh giá kết quả điều trị phác đồ Paclitaxel-Carboplatin và xạ trị với kỹ thuật PET/CT mô phỏng bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIA không mổ được và giai đoạn IIIB.

Khai thác thông tin dựa vào khám lâm sàng và cận lâm sàng: xét nghiệm máu, XQ, Siêu âm, CT, MRI, Xạ hình, PET/CT (nếu có điều kiện). Tập trung vào các thông tin sau:

2.6.2.1. Đáp ứng chủ quan

- Thời điểm đánh giá: Từ khi bắt đầu điều trị đến khi kết thúc xạ trị, hoá chất.

- Phương pháp đánh giá: Hỏi BN và người nhà, quan sát BN khi thăm khám

- Mức độ: Dựa vào sự thay đổi các triệu chứng chủ quan đánh giá 4 mức độ theo WHO.

• Đáp ứng hoàn toàn: Các triệu chứng biến mất hoàn toàn.

• Đáp ứng một phần: Khi có ít nhất 1 triệu chứng biến mất hoặc giảm nhẹ, không xuất hiện triệu chứng mới.

- Bệnh giữ nguyên: Các triệu chứng không thay đổi về số lượng và mức độ
- Bệnh tiến triển: Xuất hiện triệu chứng mới hoặc có trên 1 triệu chứng nặng hơn.

2.6.2.2. Đáp ứng khách quan

Đánh giá sự thay đổi kích thước, tính chất khối u; xác định các tỷ lệ đáp ứng khách quan theo RECIST và mối liên quan giữa đáp ứng với một số yếu tố.

- *Thời điểm đánh giá:* Sau khi kết thúc hoá chất 6 chu kỳ hoặc khi có các diễn biến bất thường về lâm sàng. Đối với BN điều trị < 6 chu kỳ hoá chất: Thời điểm đánh giá là sau khi kết thúc điều trị hoặc lần đánh giá cuối cùng nếu có.

- *Phương tiện đánh giá:* Chụp cắt lớp lồng ngực có tiêm thuốc cản quang.

- *Các mức độ:* Đánh giá đáp ứng theo RECIST 1.1. Đây là hệ thống đánh giá mới nhất và được áp dụng phổ biến trong các nghiên cứu, thử nghiệm lâm sàng về ung thư trên toàn thế giới hiện nay.

Các mức độ đáp ứng theo RECIST

Bảng 2.1. Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng u đặc (RECIST phiên bản 1.1) [83]

Định nghĩa	Diễn giải
Đáp ứng hoàn toàn	Các tổn thương đích biến mất. Tất cả các hạch có đường kính ngắn phải nhỏ hơn 10 mm
Đáp ứng một phần	Giảm ít nhất 30% tổng đường kính của các tổn thương đích
Bệnh tiến triển	Tăng ít nhất 20% tổng đường kính các tổn thương đích hoặc xuất hiện một hay nhiều tổn thương mới.
Bệnh ổn định	Giảm đường kính tổn thương không đủ tiêu chuẩn đáp ứng một phần hoặc tăng đường kính không đủ tiêu chuẩn bệnh tiến triển.

2.6.2.3. Kết quả sống thêm

Đánh giá sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier, bao gồm sống thêm không tiến triển, sống thêm toàn bộ.

- Xác định các mốc thời gian

- + Ngày bắt đầu điều trị hoá chất PC, xạ trị
- + Ngày xuất hiện bệnh tiến triển khi đánh giá đáp ứng khách quan
- + Ngày BN tử vong
- + Ngày có thông tin cuối cùng của BN
- + Ngày kết thúc nhận bệnh nhân vào nghiên cứu (31.12.2014).
- + Ngày đánh giá kết quả nghiên cứu (30.06.2015).

- **Sống thêm không tiến triển**

+ Cách tính: Là khoảng thời gian tính từ thời điểm bắt đầu điều trị đến lúc bệnh tiến triển khi đánh giá đáp ứng khách quan.

+ Đối với BN tử vong mà không có bệnh tiến triển được xem như có bệnh tiến triển tại thời điểm tử vong.

+ Đối với BN mất thông tin: sử dụng thông tin ở lần theo dõi cuối cùng.

+ Xác định các xác suất sống thêm không tiến triển tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm sau điều trị và ước lượng thời gian sống thêm theo phương pháp Kaplan – Meier.

+ Phân tích mối liên quan giữa sống thêm không tiến triển với một số yếu tố: giới, tuổi, chỉ số Karnofsky, tình trạng sụt cân, tình trạng u, hạch, giai đoạn bệnh, thể mô bệnh học, liều xạ, số đợt hóa chất. Sử dụng kiểm định Logrank, có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$.

- Sống thêm toàn bộ

+ Cách tính: Là khoảng thời gian tính từ ngày bắt đầu điều trị đến thời điểm theo dõi có thông tin cuối cùng hoặc BN tử vong.

+ Xác định các xác suất sống thêm toàn bộ tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm sau điều trị và ước lượng thời gian sống thêm theo phương pháp Kaplan – Meier.

+ Phân tích mối liên quan giữa sống thêm toàn bộ với một số yếu tố: giới, tuổi, chỉ số Karnofsky, tình trạng sụt cân, tình trạng u, hạch, giai đoạn bệnh, thể mô bệnh học, liều xạ trị, số đợt hóa trị. Sử dụng kiểm định Logrank, có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$.

2.6.2.5. Các tác dụng không mong muốn

- *Thời điểm đánh giá:* Xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu được thực hiện mỗi 3 tuần trước khi điều trị hoá chất hoặc khi xuất hiện các triệu chứng lâm sàng bất thường. Trong quá trình điều trị ghi nhận mức độ nặng nhất đối với mỗi một loại độc tính, cách khắc phục, sự gián đoạn điều trị.

- *Độc tính huyết học, chức năng gan thận:* Đánh giá theo tiêu chuẩn phân độ độc tính thuốc chống ung thư của WHO 2003 (bảng 2.2; bảng 2.3) [84]

Bảng 2.2: Phân độ độc tính của thuốc với hệ thống tạo máu

Tế bào máu	Độ độc tính				
	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Bạch cầu ($10^9/l$)	≥ 4	3 - 3,9	2 - 2,9	1 - 1,9	< 1
Bạch cầu hạt ($10^9/l$)	≥ 2	1,5 - 1,9	1 - 1,4	0,5 - 0,9	$< 0,5$
Huyết sắc tố (g/l)	BT	100 - BT	80 - 100	65 - 79	< 65
Tiểu cầu ($10^9/l$)	BT	75 - BT	50 - 74,9	25 - 49,9	< 25

Bảng 2.3: Phân độ độc tính của thuốc với gan, thận

Cơ quan	Độ độc tính				
	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Gan: GOT và hoặc GPT (UI/ml)	BT	< 2,5 lần	2,6-5 lần	5,1-20 lần	> 20 lần
Thận: Creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	BT	< 1,5 lần	1,5-3 lần	3,1-6 lần	> 6 lần

- Các tác dụng không mong muốn khác: Dựa vào tiêu chuẩn đánh giá các biến cố bất lợi phiên bản (CTCAE) 4.0 của Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ năm 2009 [85].

Bảng 2.4: Phân độ độc tính của thuốc trên đường tiêu hóa, lông tóc, tình trạng chung

Tác dụng phụ	Độ độc tính				
	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Buồn nôn	Không	Có thể ăn được	Khó ăn	không thể ăn được	
Nôn	Không	1 lần/ngày	2-5 lần/ngày	6-10 lần/ngày	>10 lần/ngày
Tiêu chảy	Không	2-3 lần/ngày	4-6 lần/ngày	7-9 lần/ngày	≥ 10 lần/ngày
Rụng tóc	Không rụng	Rụng nhẹ	Rụng gần hết hoặc toàn bộ	-	-
Mệt mỏi	Không	Giảm khi nghỉ ngơi	Không giảm khi nghỉ, hạn chế sinh hoạt hàng ngày	Không giảm khi nghỉ, hạn chế sinh hoạt cơ bản	-

Bảng 2.5: Độ tính viêm da, thực quản, phổi

Độc tính	0	1	2	3	4
Viêm da do xạ	Không có	Đỏ da nhẹ hoặc tróc vảy khô	Đỏ da vừa tróc vảy ướt thành mảng, hầu hết ở nếp gấp trung bình	Tróc vảy ướt đáng kể, đường kính $\geq 1,5\text{cm}$, không chi giới hạn ở nếp gấp, phù ần lõm	Loét hoặc hoại tử da cả bề dày lớp bì; có thể gây chảy máu vùng không do phù chấn thương hoặc bào mòn da
Nuốt khó, nuốt đau, viêm thực quản	Không có	Khó nuốt nhẹ, có thể ăn như thường lệ	Khó nuốt, chế độ ăn lỏng, thức ăn phải mềm hoặc xay		Nghẹn hoàn toàn (không nuốt được Khó nuốt, cần nước bọt), bù nước cần nuôi ăn đường tĩnh đường ruột/mạch
Ho	Không có	Nhẹ, đáp ứng thuốc giảm ho thông thường	Cần thuốc giảm ho gây nghiện	Ho mức độ nặng hoặc cơn ho co thắt, khó hoặc không kiểm soát được với	-
Khó thở	Thở bình thường	Khó thở khi gắng sức vừa	Khó thở khi gắng sức nhẹ	Khó thở khi nghỉ ngơi	Khó thở đe dọa tính mạng cần hỗ trợ hô hấp

2.7. Đạo đức nghiên cứu

- Phương pháp can thiệp đã được thế giới đồng thuận với nhiều chứng cứ cho kết quả điều trị tốt, an toàn.

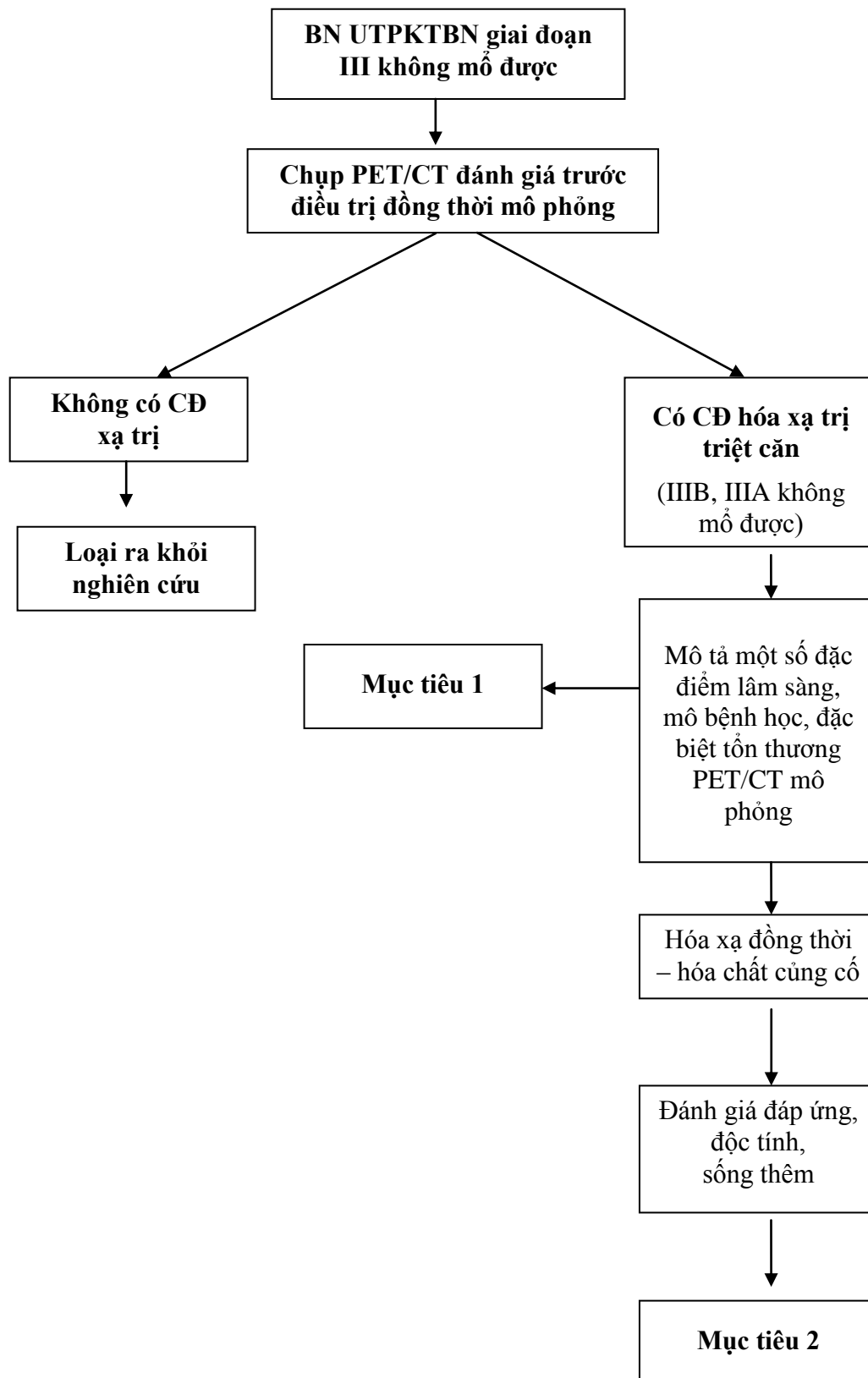
- Nghiên cứu được ban giám đốc Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai đồng ý.

- Các đối tượng tham gia nghiên cứu tự nguyện tham gia.

- Các thông tin thu thập chỉ dùng vào mục đích nghiên cứu, không tiết lộ thông tin cá nhân, bệnh tình của đối tượng tham gia nghiên cứu.

- Các kết quả nghiên cứu nhằm giúp ích cho việc chẩn đoán chính xác và điều trị ung thư có hiệu quả hơn.

- Đối tượng nghiên cứu có thể từ chối tham gia nghiên cứu ở bất cứ giai đoạn nào trong quá trình nghiên cứu.



Hình 2.4. Sơ đồ nghiên cứu

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành từ 1/9/2009 đến 31/12/2014 thu được 42 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III không mổ được, được tiến hành hóa chất phác đồ Paclitaxel - Carboplatin mỗi 3 tuần 6 chu kỳ, phối hợp với xạ trị đồng thời với kỹ thuật PET/CT mô phỏng (hóa trị đồng thời được 3 chu kỳ, sau khi kết thúc xạ trị củng cố tiếp 3 chu kỳ) tại Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai. Thời điểm đánh giá kết quả nghiên cứu là 30/06/2015, thời gian theo dõi trung bình 39 tháng (ngắn nhất 6 tháng, dài nhất 65,4 tháng). Các kết quả thu được như sau:

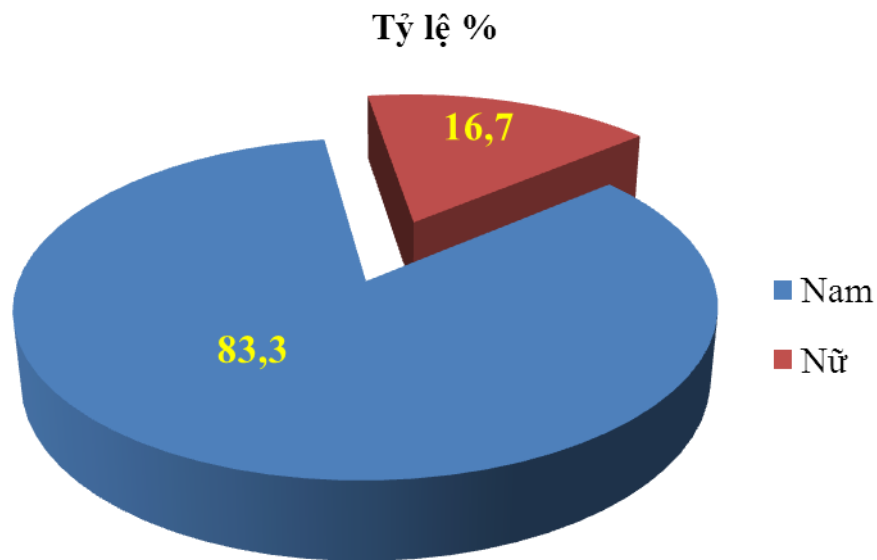
3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 3.1. Tuổi

Nhóm tuổi	Số BN	Tỷ lệ %
< 40	1	2,4
40 – 49	6	14,3
50 – 59	21	50,0
60 – 69	11	26,2
≥ 70	3	7,1
Tổng	42	100

Nhận xét:

- Tuổi trung bình 57, lớn nhất 72, nhỏ nhất 39.
- Nhóm tuổi gặp nhiều nhất là 50 - 59 chiếm 50,0%, tiếp đến nhóm tuổi 60 – 69 chiếm 26,2%. Tuổi trẻ dưới 40 tuổi ít gặp, chỉ có 1/42 trường hợp.



Biểu đồ 3.1. Giới

Nhận xét: Nam chiếm đa số với tỷ lệ 83,3%, nữ chiếm 16,7%.

Bảng 3.2. Bảng chỉ số hoạt động cơ thể

Chỉ số Karnofsky	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
90 - 100	22	52,4
80	20	47,6
Tổng	42	100

Nhận xét: Trong nghiên cứu này, tất cả các bệnh nhân được điều trị hóa xạ đồng thời nên lựa chọn có chỉ số toàn trạng tốt, Karnofsky từ 80 trở lên, trong đó 52,4% BN có chỉ số toàn trạng này đạt 90 - 100.

Bảng 3.3. Tình trạng gầy sút cân trước điều trị

(gầy trên 5% trọng lượng cơ thể/ 3 tháng)

Gầy sút	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Gầy sút trên 5%	14	33,3
Gầy sút dưới 5%	28	66,7
Tổng	42	100

Nhận xét: 66,7% số BN không gầy sút hoặc sút dưới 5% trọng lượng cơ thể trong vòng 3 tháng trước khi vào viện.

Bảng 3.4. Đặc điểm mô bệnh học

Thể giải phẫu bệnh	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Ung thư biểu mô tuyến	31	73,8
Ung thư biểu mô vảy	9	21,4
Ung thư biểu mô tế bào lớn	2	4,8
Tổng	42	100

Nhận xét: UTBM tuyến chiếm đa số với 73,8%, tiếp đến UTBM vảy chiếm 21,4% các trường hợp.

Bảng 3.5. Giai đoạn bệnh

Giai đoạn		Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Tình trạng U	T1	3	7,1
	T2	6	14,3
	T3	13	31,0
	T4	20	47,6
Tình trạng hạch	No	10	23,8
	N1	4	9,5
	N2	18	42,9
	N3	10	23,8
Giai đoạn chung	IIIA	25	59,5
	IIIB	17	40,5
	Tổng	42	100

Nhận xét: 59,5% số bệnh nhân ở giai đoạn IIIA, 40,5% số bệnh nhân ở giai đoạn IIIB.

3.2. Giá trị của PET/CT trong lập kế hoạch xạ trị ung thư phổi.

Bảng 3.6. Phân loại kích thước u và maxSUV

	Số BN	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung bình	Độ lệch
Kích thước u (cm)	42	1,64	12,30	5,35	2,48
MaxSuv	42	1,46	33,35	10,53	6,02

Nhận xét: Giá trị maxSUV của u rất dao động từ 1,46 đến 33,35. Trường hợp maxSUV có giá trị thấp nhất 1,46 ứng với kích thước u nhỏ 1,9 * 2,0 cm, mô bệnh học là UTBM tuyến loại kém biệt hóa.

Bảng 3.7. Giá trị maxSUV theo kích thước u

Kích thước u	maxSUV			
	Số BN	Trung bình	Độ lệch	p
≤ 5 cm	22	8,29	4,69	0,009
> 5 cm	20	13,00	6,46	

Nhận xét: U kích thước lớn thì giá trị maxSUV cao hơn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,009$.

Bảng 3.8. Giá trị maxSUV hạch

	Số BN	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung bình	Độ lệch
Kích thước hạch max	32	0,80	4,50	2,00	0,99
maxSUV	32	3,00	15,57	6,19	3,09

Nhận xét: Giá trị maxSUV của hạch dao động từ 3,00 đến 15,57; mức độ dao động ít hơn u nguyên phát.

Bảng 3.9. So sánh giá trị maxSUV hạch theo kích thước hạch

Kích thước u	maxSUV			
	Số BN	Trung bình	Độ lệch	p
≤ 2 cm	18	4,28	1,15	0,001
> 2 cm	14	8,63	3,09	

Nhận xét: Hạch kích thước càng lớn thì giá trị maxSUV càng cao hơn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$.

Bảng 3.10. Khả năng phát hiện thêm tổn thương di căn hạch của PET/CT

	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Phát hiện thêm di căn hạch	13	31,0
Không phát hiện thêm	29	69,0
Tổng	42	100

Nhận xét: PET/CT phát hiện thêm được tổn thương hạch di căn ở 13/42 các bệnh nhân (31,0%). Điều này có ý nghĩa rất lớn trong lập kế hoạch xạ trị giúp giảm thiểu bỏ sót tổn thương. Khi lập kế hoạch xạ trị với CT mô phỏng, hạch được xác định vào thể tích khối u thô (GTV) là hạch có đường kính ngắn lớn hơn 1 cm [5],[41], còn với PET/CT mô phỏng, vừa kết hợp hình ảnh của CT và của PET/CT, hạch được xác định vào GTV là hạch có $\text{maxSUV} \geq 2,5$ và/hoặc hạch có đường kính ngắn trên 1 cm [29]. Ở nghiên cứu này, những trường hợp trên PET/CT phát hiện thêm tổn thương hạch là những hạch có kích thước nhỏ hơn 1 cm nhưng có $\text{max SUV} \geq 2,5$.

Bảng 3.11. Liều - thể tích xạ trị tại các cơ quan lành khi lập kế hoạch xạ trị trên PET/CT mô phỏng

Cơ quan lành	Các thông số cơ bản	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung bình
Phổi lành	Liều trung bình (Gy)	4,5	18,1	12,2 ± 4,1
	V20 (% thể tích phổi chịu liều từ 20 Gy trở lên)	11,7	34,6	22,0 ± 7,6
Thực quản	Liều trung bình (Gy)	7,8	30,5	18,6 ± 7,4
	Liều cực đại (maxdose, Gy)	22,9	70,4	58,0 ± 12,9
Tủy sống	Liều trung bình (Gy)	9,7	30,8	18,7 ± 5,9
	Liều cực đại (maxdose, Gy)	16,2	44,5	31,4 ± 10,4
Tim	Liều trung bình (Gy)	0,32	25,4	8,4 ± 7,9
	V40 (% thể tích tim chịu liều từ 40 Gy trở lên)	0,0	27,6	7,2 ± 9,0

Nhận xét: Liều xạ trị tại các cơ quan lành như phổi lành, tủy sống, thực quản, tim đều ở giới hạn cho phép.

3.3. Đặc điểm điều trị

Bảng 3.12. Liều xạ trị

Liều xạ trị	Số BN	%
< 60	4	9,5
≥ 60	38	91,5
Tổng	42	100,0

Nhận xét: Liều xạ trị thấp nhất 16 Gy, cao nhất 70 Gy. 91,5% bệnh nhân nhận được đủ liều xạ trị từ 60 Gy. Có một bệnh nhân điều trị được 16 Gy, xuất hiện viêm phổi nặng, 3 bệnh nhân đang xạ trị bệnh tiên triễn phải dừng xạ trị.

Bảng 3.13. Đặc điểm hóa trị

Đặc điểm		Số BN	Tỷ lệ %
Hoàn thành 6 chu kỳ	Có	38	90,5
	Không	4	9,5
	Tổng	42	100,0

Nhận xét:

- Đa số (90,5%) các bệnh nhân hoàn thành đủ 6 chu kỳ hóa chất, chỉ có 9,5% không đạt do bệnh tiến triển không đáp ứng với điều trị phải dừng hoặc chuyển phác đồ hóa trị (1 BN truyền 1 đợt, 2 BN 4 đợt, 1 BN 5 đợt). Không có trường hợp nào dừng hóa chất do độc tính.

3.4. Độc tính

3.4.1. Độc tính trên hệ tạo huyết, gan và thận

Bảng 3.14. Độc tính trên hệ tạo huyết, gan, thận

Độc tính	Mọi độ	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
	Số BN (%)	Số BN (%)	Số BN (%)	Số BN (%)	Số BN (%)
Giảm Hb	28 (66,7)	21 (50,0)	7 (16,7)	0 (0)	0 (0)
Giảm BC	22(52,4)	7 (16,7)	10 (23,8)	4 (9,5)	1 (2,4)
Giảm BCĐN	17 (40,5)	5 (11,9)	7 (16,7)	4 (9,5)	1 (2,4)
Giảm TC	4 (9,5)	3 (7,1)	1 (2,4)	0 (0)	0 (0)
Tăng men gan (ALT, AST)	12 (28,6)	10 (23,8)	1(2,4)	1 (2,4)	0 (0)
Tăng creatinine	2 (4,8)	2 (4,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Đánh giá phân loại độc tính theo WHO 2003, các loại độc tính huyết học ở mọi độ hay gặp ở nghiên cứu này gồm có giảm số lượng bạch cầu (52,4%) và giảm huyết sắc tố (66,7%). Giảm huyết sắc tố chỉ gặp ở độ nhẹ, trong đó độ 1 chiếm đa số 50,0%. Hạ bạch cầu đa nhân trung tính nặng độ 3, độ 4 gặp 5 bệnh nhân, chiếm 11,9%. Không có bệnh nhân nào xuất hiện giảm tiểu cầu, hay suy thận ở mức độ nặng. Có duy nhất một trường hợp tăng men gan độ 3 (2,4%) nhưng sau đó nhanh chóng hồi phục bình thường sau khi điều trị nội khoa. Không có bệnh nhân nào tử vong do độc tính của điều trị.

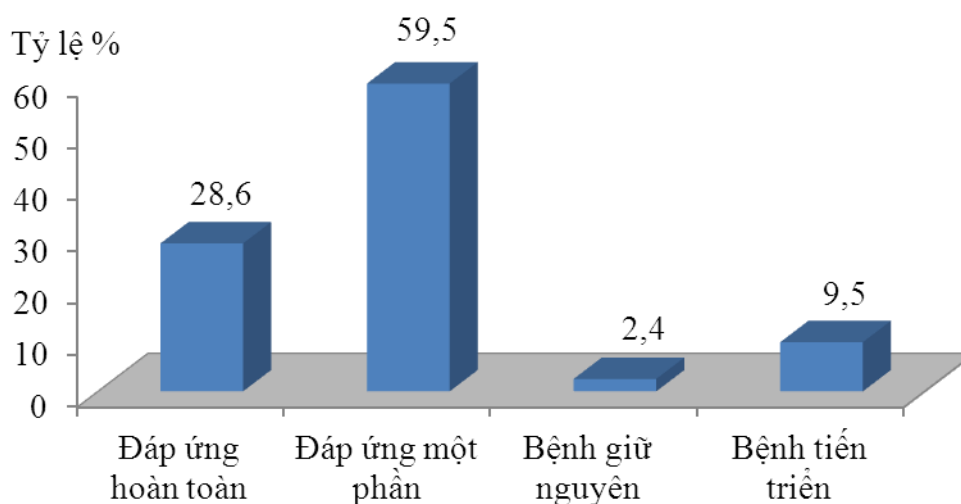
3.4.2. Độc tính ngoài huyết học, gan thận.

Bảng 3.15. Độc tính ngoài huyết học

	Mọi độ Số BN (%)	Độ 1 Số BN (%)	Độ 2 Số BN (%)	Độ 3 Số BN (%)	Độ 4 Số BN (%)
Nôn	11 (26,2)	5 (11,9)	6 (14,3)	0 (0)	0 (0)
Mệt mỏi	24 (57,1)	10 (23,8)	11 (26,2)	3 (7,1)	-
Viêm da	22 (52,4)	13 (31,0)	9 (21,4)	0 (0)	0 (0)
Khó thở	12 (28,6)	5 (11,9)	4 (9,5)	2 (4,8)	1 (2,4)
Viêm thực quản	11 (26,2)	3 (7,1)	3 (7,1)	4 (9,5)	1(2,4)

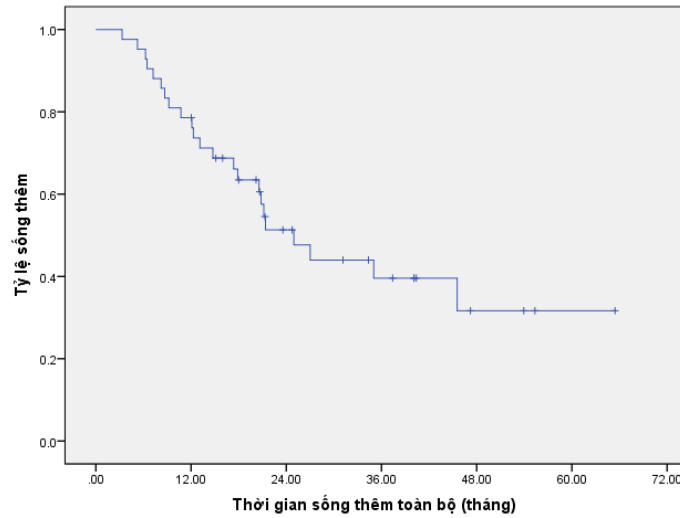
Đánh giá các độc tính ngoài huyết học theo phiên bản CTCAE 4.0 của viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ năm 2009. Độc tính ngoài huyết học hay gặp bao gồm: mệt mỏi (57,1%), viêm thực quản (26,2%), viêm phổi (28,6%) và viêm da vùng xạ trị (52,4%). Độc tính mức độ nặng gồm viêm thực quản độ 3, 4 gặp 5 bệnh nhân chiếm 11,9%; viêm phổi độ 3, 4 gặp 3 trường hợp chiếm 7,1%. Không có trường hợp nào tử vong do độc tính.

3.5. Kết quả điều trị



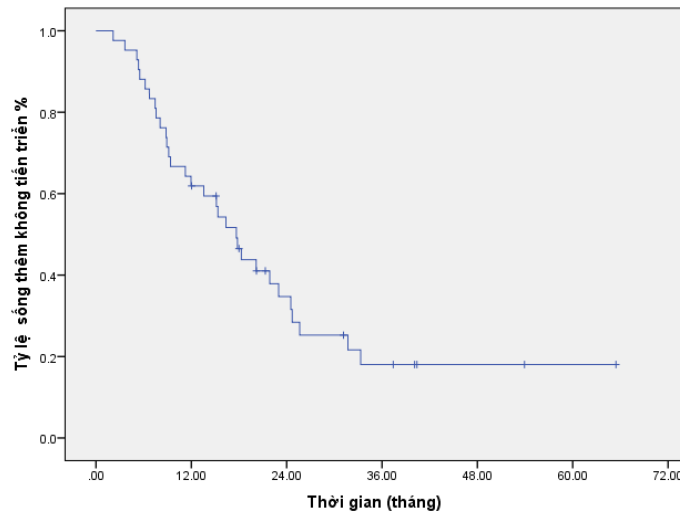
Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ % đáp ứng sau điều trị

Nhận xét: Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 91,5%, trong đó tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 28,6%, tỷ lệ đáp ứng một phần là 59,5%, bệnh giữ nguyên 2,4%.



Biểu đồ 3.3. Sóng thêm toàn bộ.

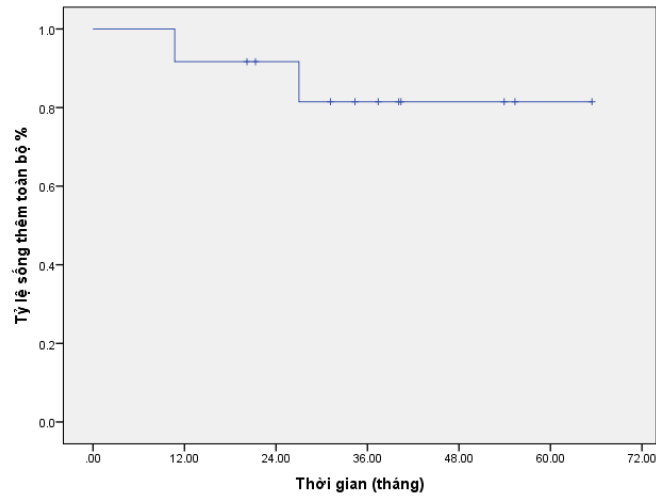
Nhận xét: Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm tương ứng là 78,6%, 51,3%, 39,6% và 31,7%. Thời gian sống thêm trung bình $34,1 \pm 4,1$ tháng. Trung vị thời gian sống thêm $25,0 \pm 3,8$ tháng. BN theo dõi lâu nhất là 65,4 tháng, hiện tại còn sống khỏe mạnh, không tái phát.



Biểu đồ 3.4. Sóng thêm không tiến triển

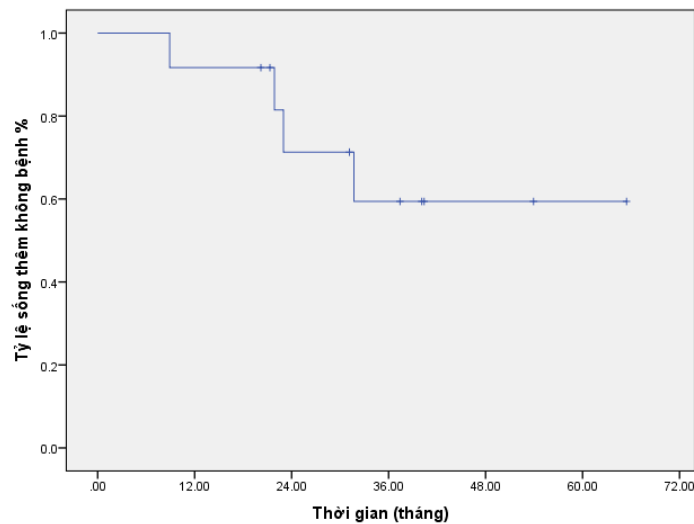
Nhận xét:

- Tỷ lệ sống thêm không tiến triển 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm lần lượt là 61,9%, 34,7%, 18,0% và 18,0%.
- Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là $24,2 \pm 3,5$ tháng; trung vị thời gian sống thêm không tiến triển là $17,7 \pm 1,9$ tháng.



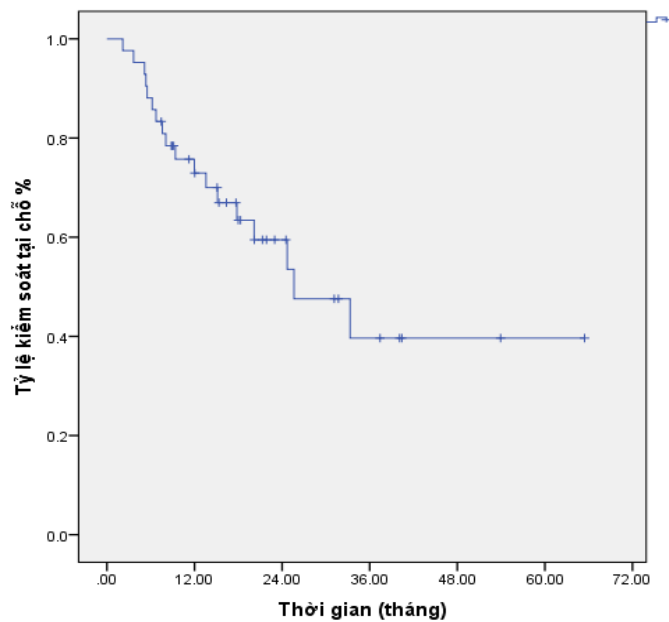
Biểu đồ 3.5. Sống thêm toàn bộ ở nhóm đáp ứng hoàn toàn ($n = 12$)

Nhận xét: ở nhóm đáp ứng hoàn toàn, trung bình sống thêm toàn bộ đạt 57,0 tháng; tỷ lệ sống thêm sau 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm lần lượt là 91,7%, 91,7%, 81,5% và 81,5%. Chỉ có 2/12 BN tử vong trong thời gian theo dõi.



Biểu đồ 3.6. Sống thêm không bệnh ở nhóm đáp ứng hoàn toàn ($n = 12$)

Nhận xét: ở nhóm bệnh đáp ứng hoàn toàn, trung bình thời gian sống thêm không bệnh đạt 48,0 tháng; tỷ lệ sống thêm không bệnh 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm tương ứng là 91,7%, 71,3%, 59,4% và 59,4%. Có 4/12 bệnh nhân tái phát trong thời gian theo dõi.



Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ

Nhận xét: Tỷ lệ kiểm soát bệnh tại chỗ tại các thời điểm 1, 2, 3, 4 năm lần lượt là 72,9%; 59,5%; 39,6%; 39,6%. Trong số những bệnh nhân đạt kiểm soát bệnh tại chỗ, vẫn xuất hiện nhiều trường hợp di căn xa.

Bảng 3.16. Tỷ lệ và vị trí di căn xa

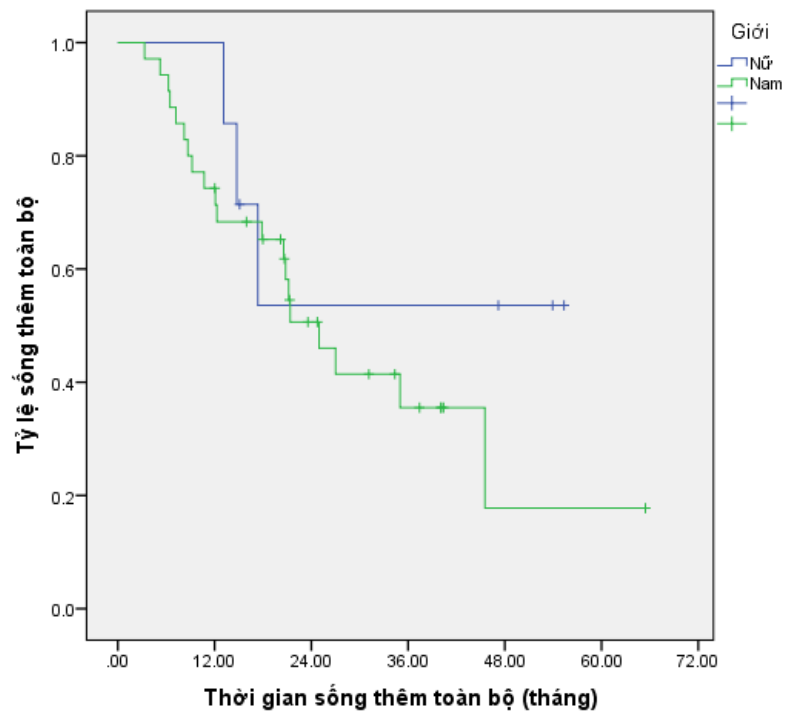
Vị trí di căn xa	Số BN	Tỷ lệ %
Não	12	28,6
Phổi	19	45,2
Xương	6	14,3
Gan	2	4,8
Tổng số BN xuất hiện di căn xa	31/42	73,8

Nhận xét: Phổi, não, xương là các vị trí hay di căn nhất với tỷ lệ tương ứng là 45,2%; 28,6% và 14,3%. Trong số này có 9/31 bệnh nhân di căn nhiều vị trí.

Bảng 3.17. Sống thêm toàn bộ theo giới

Giới	n	Trung bình TGST toàn bộ (tháng)	Trung vị TGST toàn bộ (tháng)	p
Nam	35	30,4 ± 4,5	25,0 ± 3,4	0,345
Nữ	7	36,7 ± 8,0	-	

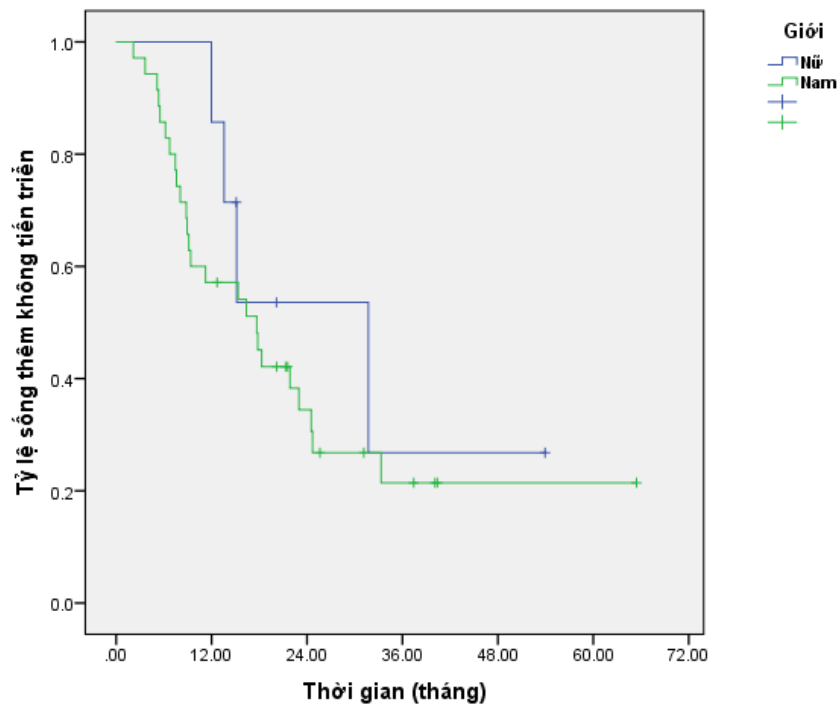
(Trung vị sống thêm toàn bộ ở nhóm BN nữ chưa xác định vì tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, trên 50% BN nữ vẫn còn sống).

**Biểu đồ 3.8. Sống thêm toàn bộ theo giới**

Nhận xét: Sống thêm toàn bộ theo giới khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,345$.

Bảng 3.18. Sống thêm không tiến triển theo giới

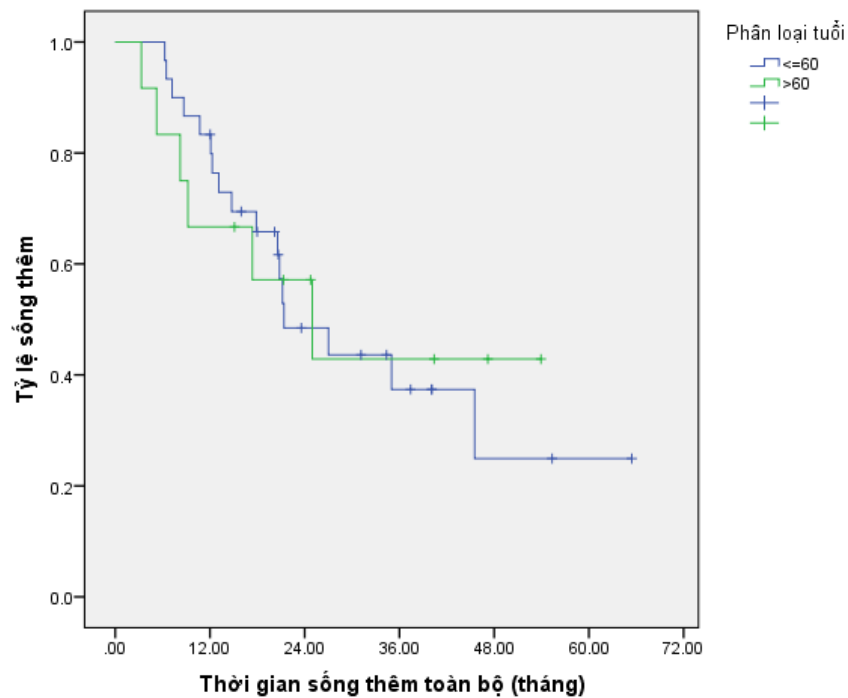
Giới	n	Trung bình TGST	Trung vị TGST	p
		không tiến triển (tháng)	không tiến triển (tháng)	
Nữ	7	25,2 ± 6,1	20,1 ± 3,7	0,633
Nam	35	23,7 ± 3,9	17,7 ± 3,9	

**Biểu đồ 3.9. Sống thêm không tiến triển theo giới**

Nhận xét: Sống thêm không tiến triển theo giới nữ có xu hướng cao hơn nam, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,633$.

Bảng 3.19. Sống thêm toàn bộ theo tuổi

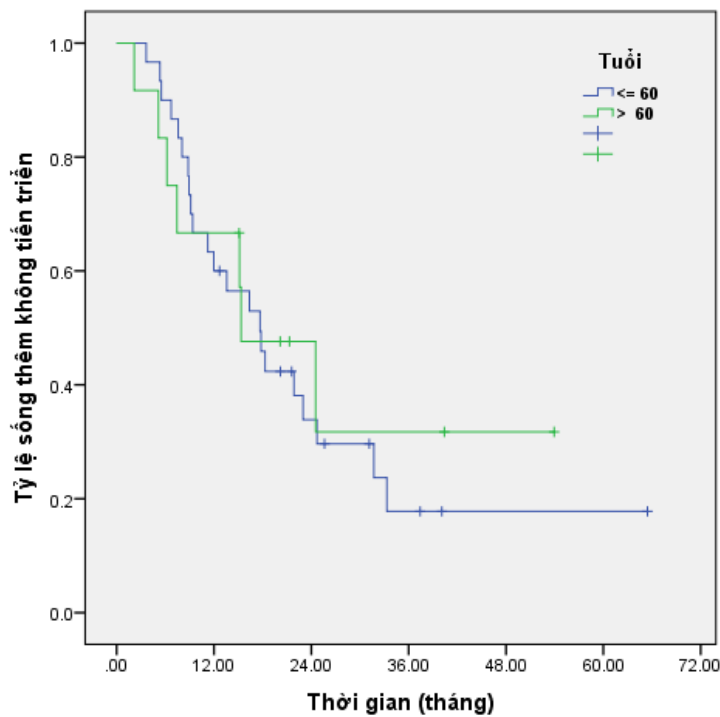
Tuổi	n	Trung bình TGST toàn bộ (tháng)	Trung vị TGST toàn bộ (tháng)	p
≤ 60	30	32,9 ± 4,7	21,4 ± 4,5	0,890
> 60	12	30,5 ± 6,6	25,0 ± 8,8	

**Biểu đồ 3.10. Sống thêm toàn bộ theo tuổi**

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm nhóm dưới 60 là 21,4 tháng, nhóm trên 60 là 25,0 tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,890$.

Bảng 3.20. Sống thêm không tiến triển theo tuổi

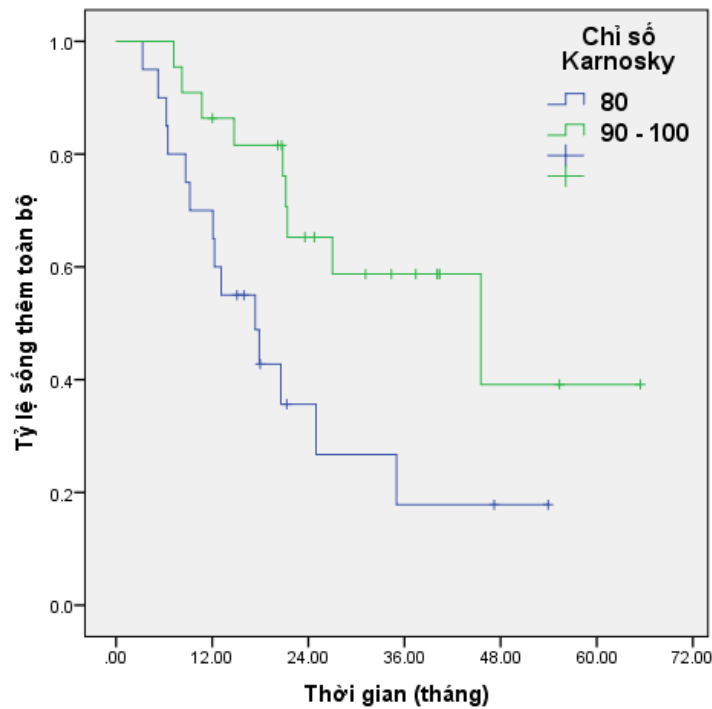
Tuổi	n	Trung bình TGST	Trung vị TGST	p
		không tiến triển (tháng)	không tiến triển (tháng)	
≤ 60	30	23,4 ± 3,8	17,7 ± 3,0	0,907
> 60	12	23,4 ± 5,9	15,3 ± 3,9	

**Biểu đồ 3.11. Sống thêm không tiến triển theo tuổi**

Nhận xét: Trung vị thời gian sống không tiến triển giữa 2 nhóm trên 60 và dưới 60 tuổi tương ứng là 15,3 và 17,7 tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,907$.

Bảng 3.21. Sống thêm toàn bộ theo tình trạng toàn thân

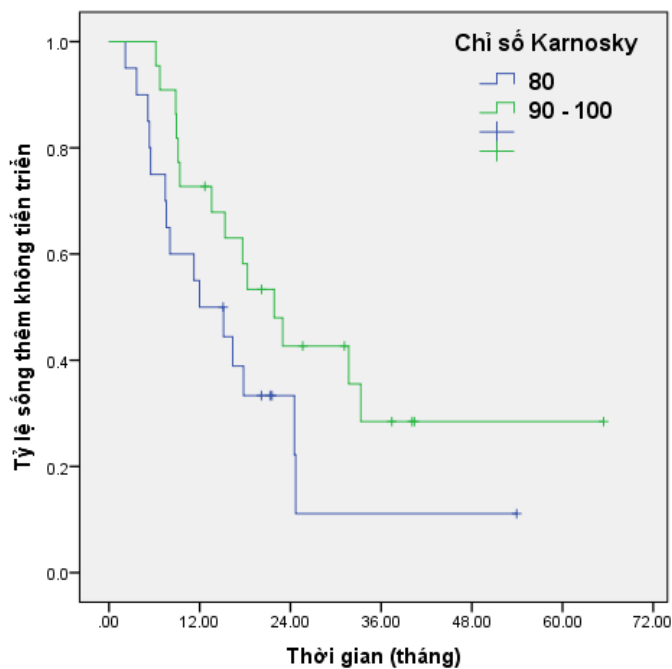
Chỉ số Karnofsky	Số BN (%)	Trung bình TGST toàn bộ (tháng)	Trung vị TGST toàn bộ (tháng)	p
90 - 100	22 (52,4%)	41,6 ± 4,7	45,5 ± 16,8	0,016
80	20 (47,6%)	22,4 ± 4,2	17,4 ± 4,5	

**Biểu đồ 3.12. Sống thêm toàn bộ theo tình trạng toàn thân**

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm Karnofsky 90 – 100 là 45,5 tháng cao hơn nhóm Karnofsky 80 là 17,4 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,016$.

Bảng 3.22. Sống thêm không tiến triển theo tình trạng toàn thân

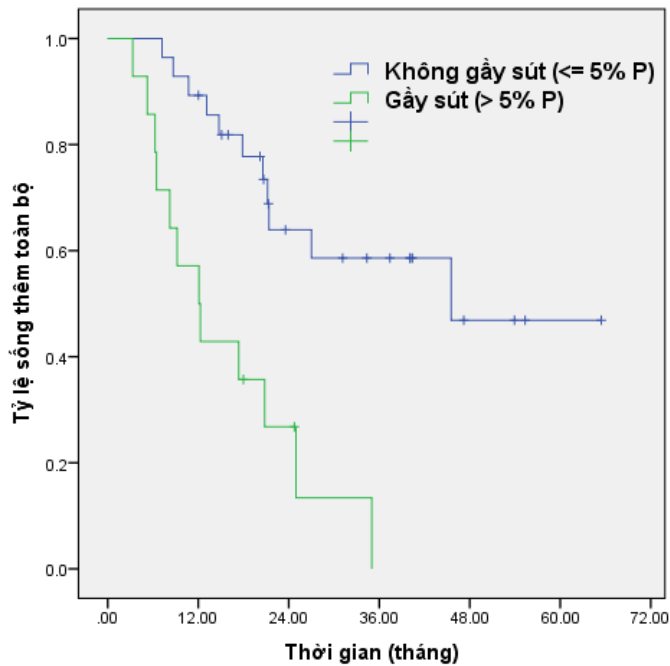
Chỉ số Karnofsky	Số BN	Trung bình TGST không tiến triển (tháng)	Trung vị TGST không tiến triển (tháng)	P
90 - 100	22	29,5 ± 5,0	21,9 ± 3,8	0,053
80	20	16,7 ± 3,4	12,0 ± 4,1	

**Biểu đồ 3.13. Sống thêm không tiến triển theo tình trạng toàn thân**

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển của nhóm Karnofsky 90 – 100 là 21,9 tháng cao hơn nhóm Karnofsky 80 là 12,0 tháng. Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,053$.

Bảng 3.23. Sống thêm toàn bộ theo tình trạng gãy sút

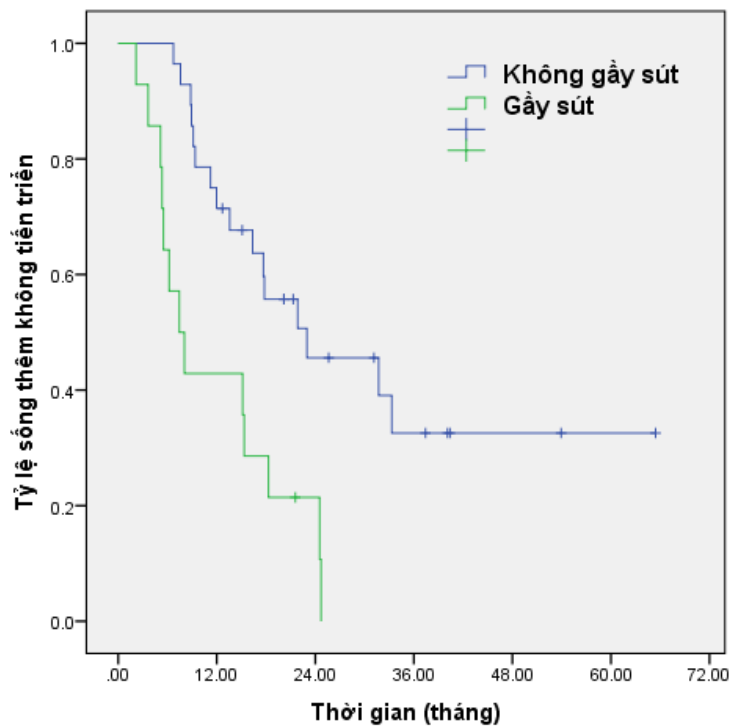
Gãy sút	Số BN (%)	Trung bình TGST toàn bộ (tháng)	Trung vị TGST toàn bộ (tháng)	p
Dưới 5%	28 (66,7%)	43,1 ± 5,0	45,5 ± 3,8	0,001
Trên 5%	14 (33,3%)	15,6 ± 2,9	12,1 ± 2,9	

**Biểu đồ 3.14. Sống thêm toàn bộ theo tình trạng gãy sút**

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm không gãy sút (gãy sút dưới 5% trọng lượng cơ thể) là 45,5 tháng cao hơn hẳn nhóm gãy sút (trên 5% trọng lượng cơ thể) là 12,1 tháng. Sự khác biệt rất rõ có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$.

Bảng 3.24. Sống thêm không tiến triển theo tình trạng gãy sứt

Gãy sứt	Số BN (%)	Trung bình TGST	Trung vị TGST	p
		không tiến triển (tháng)	không tiến triển (tháng)	
Dưới 5%	28 (66,7%)	30,0 ± 4,6	21,9 ± 3,8	0,001
Trên 5%	14 (33,3%)	11,7 ± 2,2	7,4 ± 1,7	

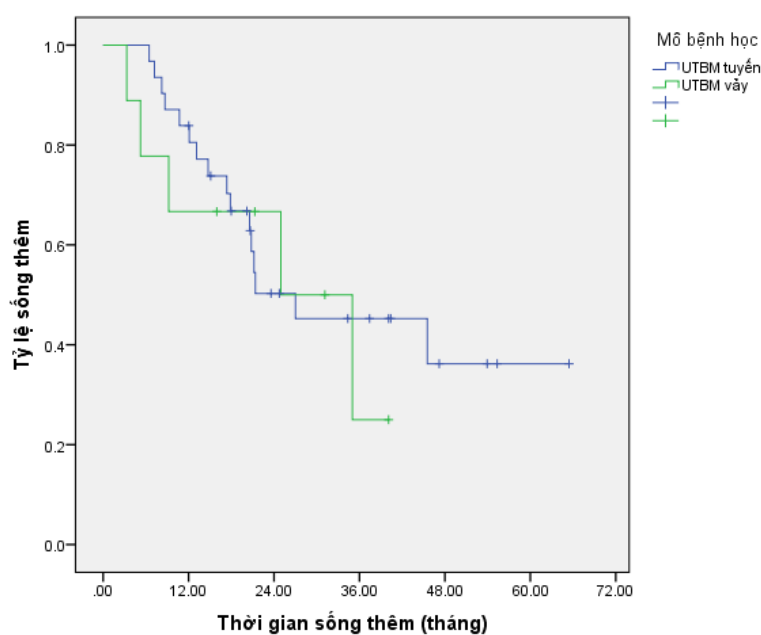
**Biểu đồ 3.15. Sống thêm không tiến triển theo tình trạng toàn thân**

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển của nhóm không gãy sứt là 21,9 tháng cao hơn của nhóm gãy sứt là 7,4 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$.

Bảng 3.25. Sống thêm toàn bộ theo mô bệnh học

Mô bệnh học	Số BN	Trung bình TGST toàn bộ (tháng)	Trung vị TGST toàn bộ (tháng)	p
UTBM tuyến	31	36,5 ± 4,8	27,0 ± 10,9	0,690
UTBM vảy	9	24,9 ± 4,9	25,0 ± 11,5	

(Trong bảng này không lấy 2 trường hợp UTBM tế bào lớn vào so sánh vì số lượng quá ít, nên chỉ so sánh 2 nhóm UTBM tuyến và UTBM vảy).

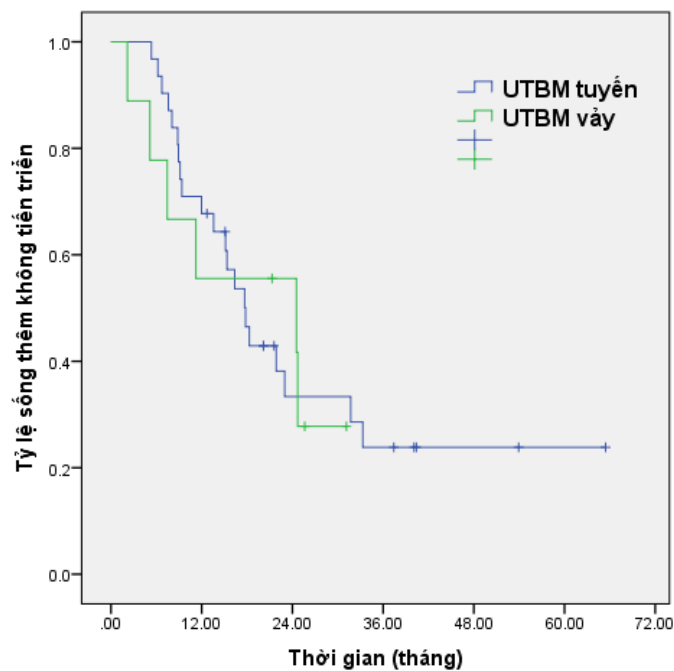
**Biểu đồ 3.16. Sống thêm toàn bộ theo mô bệnh học**

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm UTBM tuyến là 27,0 tháng và nhóm UTBM vảy là 25,0 tháng, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,690$.

Bảng 3.26. Sống thêm không tiến triển theo mô bệnh học

Mô bệnh học	Số BN	Trung bình TGST	Trung vị TGST	p
		không tiến triển (tháng)	không tiến triển (tháng)	
UTBM tuyến	31	26,4 ± 4,2	17,8 ± 1,9	0,739
UTBM vảy	9	17,6 ± 3,5	24,5 ± 16,5	

(Trong bảng này không lấy 2 trường hợp UTBM tế bào lớn vào so sánh vì số lượng quá ít)

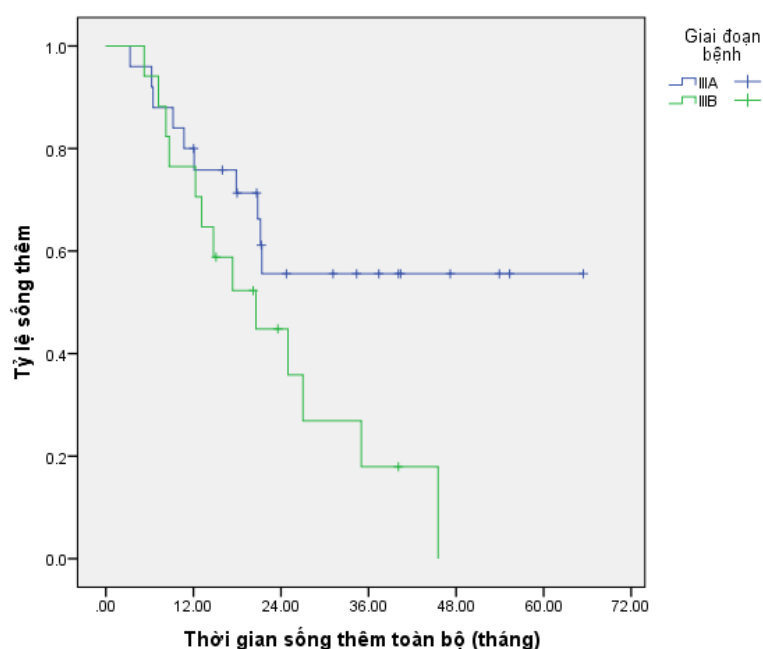
**Biểu đồ 3.17. Sống thêm không tiến triển theo mô bệnh học**

Nhận xét: Tỷ lệ sống không tiến triển của nhóm UTBM tuyến và UTBM vảy là như nhau, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,739$.

Bảng 3.27. Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh

Giai đoạn	Số BN	Trung bình TGST toàn bộ (tháng)	Trung vị TGST toàn bộ (tháng)	p
IIIA	25	42,4 ± 5,5	-	0,041
IIIB	17	22,7 ± 3,6	20,6 ± 5,2	

(Trung vị sống thêm toàn bộ giai đoạn IIIA chưa xác định được vì tại thời điểm đánh giá vẫn còn trên 50% bệnh nhân đang sống).

**Biểu đồ 3.18. Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn**

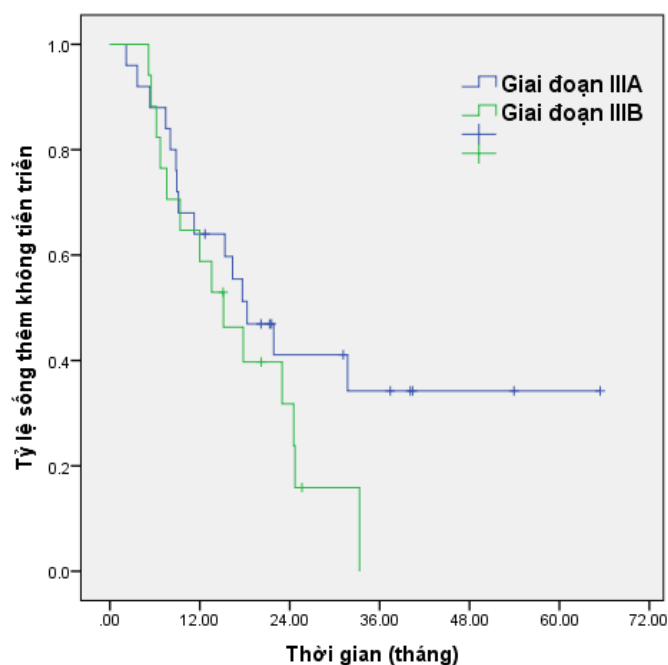
Nhận xét:

- Thời gian sống thêm trung bình của giai đoạn IIIA là 42,4 tháng, giai đoạn IIIB là 22,7 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,041$.

- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm đối với giai đoạn IIIA, IIIB lần lượt là 80,0%, 55,6%, 55,6%, 55,6% so với 76,5%, 44,8%, 17,9%, 0% (Không có trường hợp nào giai đoạn IIIB sống quá 4 năm trong nghiên cứu này).

Bảng 3.28. Sống thêm không tiến triển theo giai đoạn bệnh

Giai đoạn	Số BN	Trung bình TGST không tiến triển (tháng)	Trung vị TGST không tiến triển (tháng)	p
IIIA	25	29,6 ± 5,3	18,3 ± 2,9	0,152
IIIB	17	16,5 ± 2,3	15,1 ± 3,7	

**Biểu đồ 3.19. Sống thêm không tiến triển theo giai đoạn bệnh**

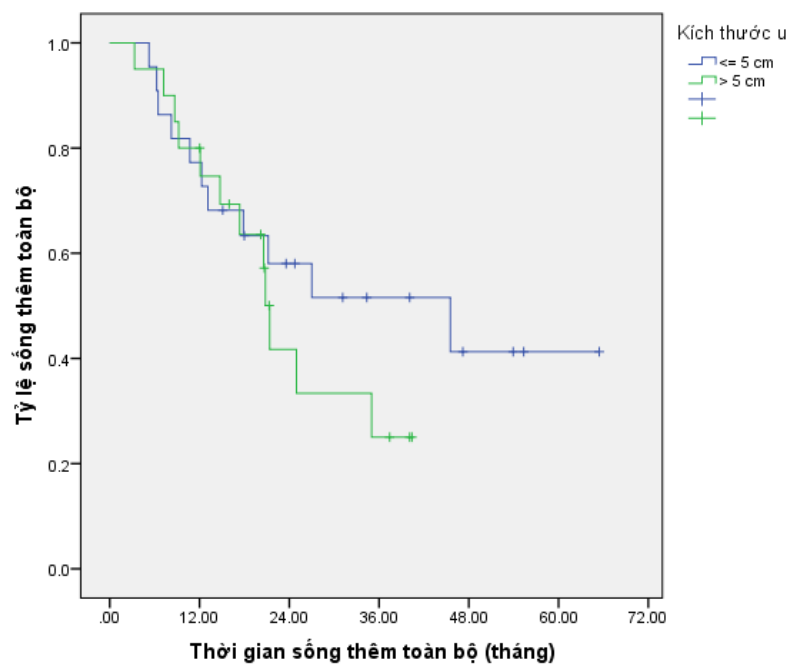
Nhận xét:

- Trung bình thời gian sống thêm bệnh không tiến triển giai đoạn IIIA, IIIB tương ứng là 29,6 và 16,5 tháng. Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển giai đoạn IIIA 18,3 tháng, giai đoạn IIIB 15,1 tháng.

- Tỷ lệ sống thêm không tiến triển giai đoạn IIIA so với giai đoạn IIIB tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm lần lượt là 64,0%, 36,7%, 30,5%, 30,5% so với 58,8%, 31,8%, 0%, 0%. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,152$.

Bảng 3.29. Sống thêm toàn bộ theo kích thước u

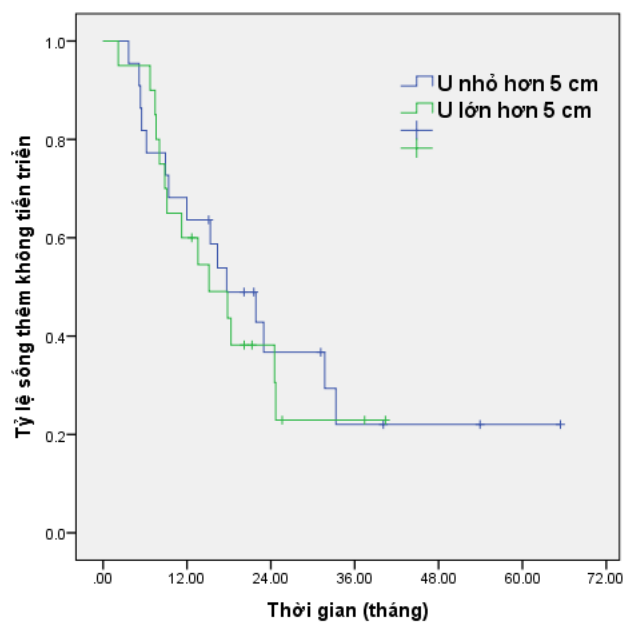
Kích thước u (cm)	Số BN	Trung bình TGST toàn bộ (tháng)	Trung vị TGST toàn bộ (tháng)	p
≤ 5	22	$38,3 \pm 5,7$	$45,5 \pm 18,8$	0,333
>5	20	$23,5 \pm 3,0$	$21,4 \pm 0,7$	

**Biểu đồ 3.20. Sống thêm toàn bộ theo kích thước khối u**

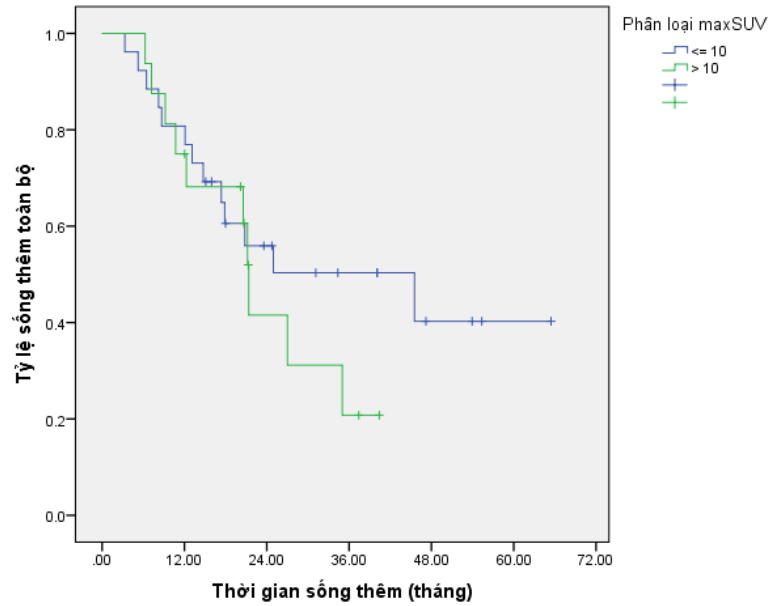
Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm ở nhóm kích thước $u \leq 5$ cm là 45,5 tháng và nhóm kích thước $u > 5$ cm là 21,4 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm với $u \leq 5$ cm so với $u > 5$ cm lần lượt là 77,3%, 58,0%, 51,6%, so với 80,0%, 41,7%, 25,0%. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,333$.

Bảng 3.30. Sống thêm không tiến triển theo kích thước u

Kích thước u (cm)	Số BN	Trung bình TGST không tiến triển (tháng)	Trung vị TGST không tiến triển (tháng)	p
≤ 5	22	$25,6 \pm 4,9$	$17,7 \pm 3,4$	0,673
>5	20	$18,5 \pm 2,7$	$15,1 \pm 4,6$	

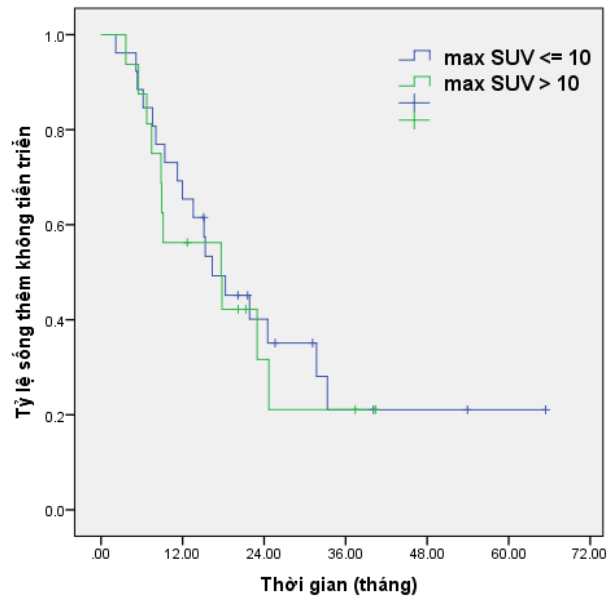
**Biểu đồ 3.21. Sống thêm không tiến triển theo kích thước u**

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm theo kích thước $u \leq 5$ và > 5 cm tương ứng là 17,7 và 15,1 tháng, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,673$.



Biểu đồ 3.22. Sống thêm toàn bộ theo maxSUV

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ đối với trường hợp u có $\text{maxSUV} \leq 10$ và > 10 tương ứng là $45,5 \pm 19,4$ và $21,4 \pm 0,6$ tháng. Tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,368$.



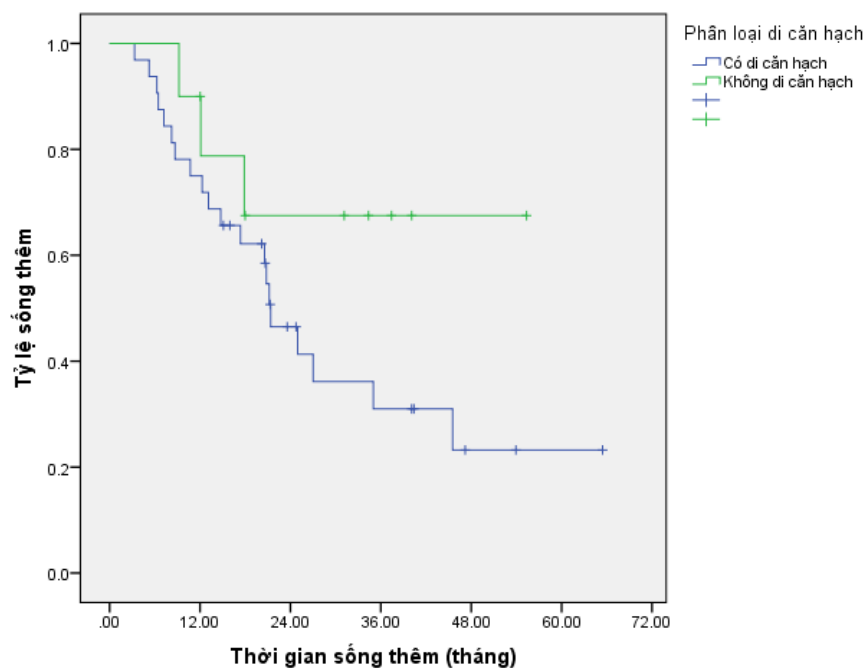
Biểu đồ 3.23. Sống thêm không tiến triển theo maxSUV

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển ở bệnh nhân có $\text{maxSUV} \leq 10$ và > 10 tương ứng là $16,4 \pm 2,5$ và $17,7 \pm 7,8$ tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,931$.

Bảng 3.31. Sống thêm toàn bộ theo di căn hạch

Di căn hạch	Số BN	Trung bình TGST toàn bộ (tháng)	Trung vị TGST toàn bộ (tháng)	P
Có	32	30,1 ± 4,4	21,4 ± 2,4	0,139
Không	10	41,7 ± 6,5	-	

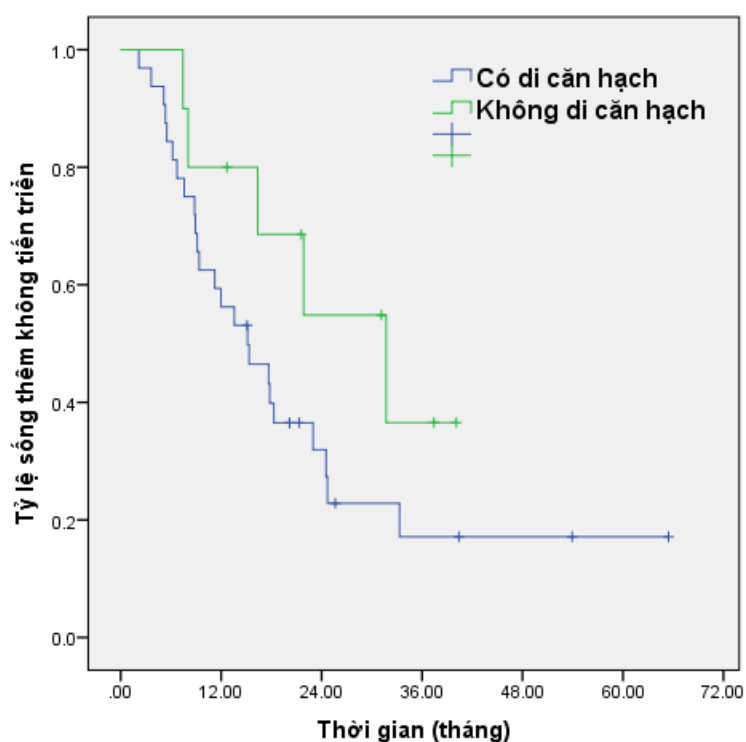
(Trung vị TGST toàn bộ ở nhóm không di căn hạch chưa xác định được vì tại thời điểm đánh giá kết quả nghiên cứu thì trên 50% bệnh nhân nhóm này còn sống).

**Biểu đồ 2.24. Sống thêm toàn bộ theo di căn hạch**

Nhận xét: Tỷ lệ sống thêm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm ở nhóm không di căn hạch và nhóm có di căn hạch tương ứng là 90,0%; 67,5%; 67,5%; 67,5% so với 75,0%; 46,5%; 31,0%; 23,2%. Trung bình thời gian sống thêm ở nhóm không di căn hạch là 41,7 ± 6,5 so với nhóm có di căn hạch là 30,1 ± 4,4 tháng. Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với p = 0,139.

Bảng 3.32. Sống thêm không tiến triển theo di căn hạch

Di căn hạch	Số BN	Trung bình TGST	Trung vị TGST	p
		không tiến triển (tháng)	không tiến triển (tháng)	
Có	32	20,7 ± 3,5	15,1 ± 3,9	0,083
Không	10	26,9 ± 4,2	31,7 ± 9,0	

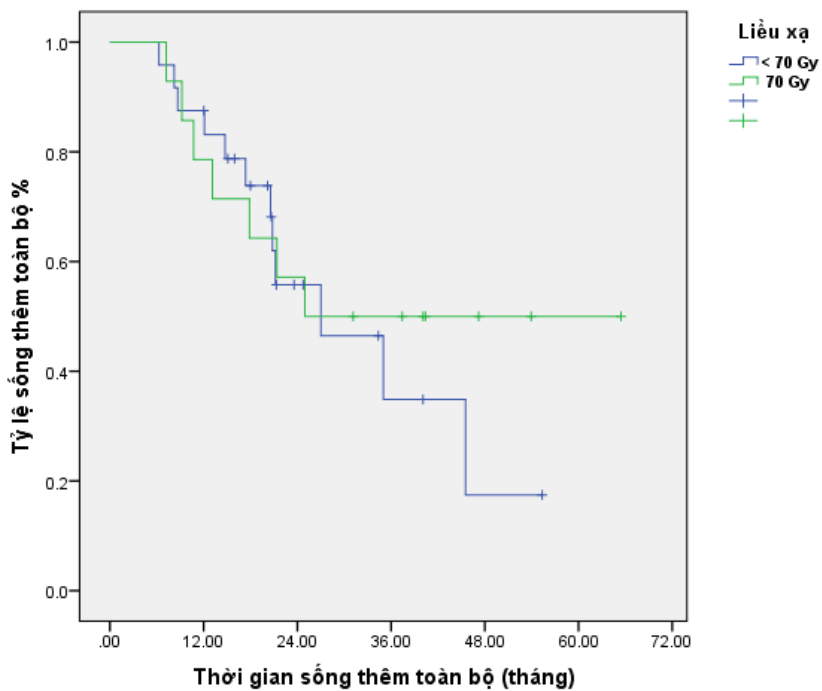
**Biểu đồ 3.25. Sống thêm không tiến triển theo di căn hạch**

Nhận xét: Trung vị thời gian sống không tiến triển ở nhóm không di căn hạch là 31,7 tháng, cao hơn ở nhóm di căn hạch là 15,1 tháng, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,083$.

Bảng 3.33. Sống thêm toàn bộ theo liều xạ

Liều xạ (Gy)	Số BN	Trung bình TGST toàn bộ (tháng)	Trung vị TGST toàn bộ (tháng)	p
70	14	40,2 ± 6,9	25,0 ± 9,6	0,557
< 70	24	30,9 ± 4,1	27,0 ± 8,5	

(Bỏ 4 BN xạ liều < 60 Gy vì bệnh tiến triển, chỉ so sánh ở những bệnh nhân xạ trị đủ liều từ 60 Gy).

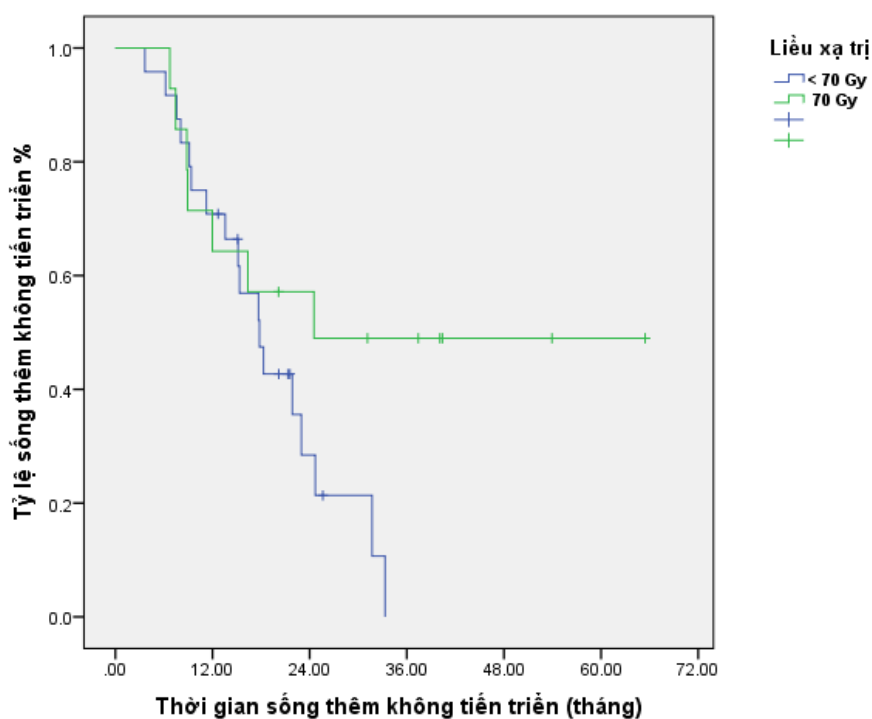
**Biểu đồ 3.26. Sống thêm toàn bộ theo liều xạ trị.**

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm nhận liều xạ 70 Gy và dưới 70 Gy lần lượt là 25,0 tháng và 27,0 tháng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,557$.

Bảng 3.34. Sống thêm không tiến triển theo liều xạ

Liều xạ (Gy)	Số BN	Trung bình TGST không tiến triển (tháng)	Trung vị TGST không tiến triển (tháng)	p
70	14	35,5 ± 7,0	20,2 ± 7,6	0,084
< 70	24	18,3 ± 1,9	17,8 ± 2,1	

(Bỏ 4 BN xạ liều < 60 Gy vì bệnh tiến triển, chỉ so sánh ở những bệnh nhân xạ trị đủ liều từ 60 Gy).

**Biểu đồ 3.27. Sống thêm không tiến triển theo liều xạ**

Nhận xét: Trung vị thời gian sống không tiến triển ở nhóm nhận liều xạ 70 Gy và nhóm nhận xạ liều dưới 70 Gy tương ứng là 20,2 và 17,8 tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,084$.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng

4.1.1. Tuổi và giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình là 57, lớn nhất 72, nhỏ nhất 39. Nhóm tuổi gặp nhiều nhất là 50 - 59 chiếm 50,0%, tiếp đến nhóm tuổi 60 – 69 chiếm 26,2%. Tuổi trẻ dưới 40 tuổi ít gặp, chỉ có 1/42 trường hợp (Bảng 3.1). Về giới, nam chiếm đa số với tỷ lệ 83,3%, nữ chiếm 16,7% (Biểu đồ 3.1). Tuổi bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương với một số tác giả trong nước.

Ở Hà Nội, nghiên cứu tại bệnh viện 103 với 93 bệnh nhân ung thư phổi cho thấy tuổi trung bình là 62 và tỉ lệ nam nữ là 79/21 [86]. Bùi Công Toàn và cộng sự (2013) ghi nhận tại bệnh viện K bệnh nhân với tuổi mắc bệnh trung bình khá trẻ (55,2 tuổi) với nhóm tuổi dưới 60 chiếm ưu thế với tỉ lệ là 74% [87].

Ở Thành phố Hồ Chí Minh, một nghiên cứu tại bệnh viện Chợ Rẫy (2013) với 1158 bệnh nhân cho thấy tỉ lệ nam/nữ là 71/29 với tuổi trung bình là 56 [88]. Một nghiên cứu khác ghi nhận số liệu bệnh nhân ung thư phổi từ năm bệnh viện trong cả nước cho biết tuổi trung bình là 58,3 và tỉ lệ nam/nữ là 77/23 [89].

Vũ Văn Vũ tại Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh, 51,6% bệnh nhân trên 60 tuổi [90] và một nghiên cứu khác tại Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch năm 2008 ghi nhận trên 37% bệnh nhân UTPKTBN mọi giai đoạn có độ tuổi hơn 60 [91].

Trong khi đó, các nghiên cứu về dịch tễ ung thư phổi ở Âu Mỹ cho thấy tuổi mắc bệnh cao hơn nhiều. Thống kê toàn cầu của Ezzati và cộng sự (2002) ghi nhận chỉ có 19% bệnh nhân dưới 54 tuổi, 25% trong khoảng tuổi 55 - 64 và đa số bệnh nhân trên 65 tuổi [92]. Ở Ba Lan, Radzikowska và cộng sự (2002) cho biết tuổi mắc bệnh là 60 ở nữ và 62,2 ở nam giới [93]. Tại Hoa Kỳ, Fu và cộng sự (2005) dựa vào cơ sở dữ liệu của Chương trình ghi nhận ung thư Hoa Kỳ trong thời gian từ 1975 – 1999 cho thấy tuổi mắc bệnh trung bình là 66 ở cả nam và nữ [94].

Ở Bắc Phần Lan, Makitaro và cộng sự (2002) thực hiện nghiên cứu cộng đồng tại tỉnh Oulu với 602 bệnh nhân trong thời gian ba năm từ 1990 đến 1992 ghi nhận tuổi trung bình cao hơn là 67,7 [95]. Tại Nhật Bản, Kanematsu và cộng sự (2010) thu nhận 2183 bệnh nhân ung thư phổi ở vùng Tokushima trong thời gian 10 năm từ 1999 – 2009 cho biết số bệnh nhân lớn tuổi (trên 75 tuổi) chiếm tỉ lệ 32% và tuổi trung bình là 70 tuổi [96].

Tuổi trẻ hoặc già là một yếu tố tiên lượng xấu. Tuy nhiên nó không phải là yếu tố tiên lượng mạnh [97]. Tuổi trẻ thường tiên lượng xấu do đặc điểm các tế bào ung thư thường phát triển mạnh, tiến triển nhanh; còn tuổi già thường liên quan đến thể trạng chung kém, có các bệnh lý kèm theo, khó khăn cho việc thực hiện các phương pháp điều trị.

Giới nữ thường có tiên lượng tốt hơn, tuy nhiên đây cũng là một yếu tố tiên lượng yếu [98]. Điều này có thể được giải thích do UTP ở nữ thường ít liên quan đến thuốc lá hơn nam giới, tỷ lệ đột biến gen EGFR dương tính cao hơn, do vậy khả năng đáp ứng với các thuốc điều trị đích (Gefitinib, Erlotinib) cao hơn.

4.1.2. Chỉ số hoạt động cơ thể

Trong nghiên cứu này, tất cả các bệnh nhân được điều trị hóa xạ đồng thời nên được lựa chọn có chỉ số toàn trạng tốt Karnofsky từ 80 trở lên, trong đó có 52,4% BN có chỉ số toàn trạng này đạt 90 -100 (Bảng 3.2). Một số tác giả nước ngoài nghiên cứu về hóa xạ đồng thời trong điều trị UTPKTBN cũng đặt tiêu chuẩn tuyển bệnh nhân phải có chỉ số hoạt động cơ thể còn tốt mới có thể chịu đựng được các độc tính có thể xảy ra, đồng thời chỉ số này là một yếu tố tiên lượng độc lập.

Nghiên cứu của Huber và cộng sự tại Đức (2006) cho tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số Karnofsky 90 – 100 cao hơn, chiếm 70% [59]. Tuy nhiên, theo các nghiên cứu khác của Choy và cộng sự (1998), Vokes và cộng sự (2007), Yamamoto và cộng sự (2010), bệnh nhân có chỉ số hoạt động cơ thể Karnofsky 90-100 chiếm tỷ lệ thấp hơn từ 44,2% đến 47,5% [54],[57],[60]. Bệnh nhân có chỉ số hoạt động cơ thể Karnofsky 70 chỉ chiếm tỉ lệ nhỏ từ 2,2 đến 6% ở một vài nghiên cứu. Điều này chứng tỏ việc lựa chọn bệnh nhân đáp ứng các tiêu chí về chỉ số hoạt động cơ thể rất quan trọng ở tất cả các nghiên cứu về ứng dụng HXTĐT trong UTPKTBN.

Về kết quả điều trị phân tích theo chỉ số hoạt động của cơ thể, trong nghiên cứu của chúng tôi, trung vị thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm Karnofsky 90 – 100 là 45,5 tháng cao hơn nhóm Karnofsky 80 là 17,4 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,016$. Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển của nhóm Karnofsky 90 – 100 là 21,9 tháng cao hơn nhóm Karnofsky 80 là 12,0 tháng. Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,053$ (Biểu đồ 3.12, Biểu đồ 3.13). Kết quả nghiên cứu này phù hợp với các nghiên cứu kinh điển về UTPKTBN, trong đó chỉ số hoạt động cơ thể là một yếu tố tiên lượng độc lập. Chỉ số hoạt động cơ thể kém (PS3, PS4) có thời gian sống còn ngắn, tỷ lệ đáp ứng với điều trị giảm, làm tăng độc tính với hóa chất [7,99,100,101].

4.1.3. Tình trạng gầy sút cân trước điều trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 66,7% số BN không gầy sút hoặc sút dưới 5% trọng lượng cơ thể trong vòng 3 tháng trước khi vào viện; 33,3% có gầy sút trên 5% trước điều trị (Bảng 3.3).

Tình trạng gầy sút cân trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương tình trạng bệnh nhân trong các nghiên cứu của các tác giả khác trong nước. Bùi Công Toàn và cộng sự (2012) cũng ghi nhận tất cả các bệnh nhân đều có thể trạng tốt với tỉ lệ bệnh nhân có chỉ số hoạt động cơ thể KPS 90–100 chiếm tỉ lệ 52% và 88% các bệnh nhân sút cân ở mức tối thiểu dưới 5% trọng lượng cơ thể trong vòng 6 tháng trước điều trị [87]. Lê Tuấn Anh (2015) tuyển chọn 60 BN UTPKTBN giai đoạn III được điều trị bằng hóa xạ đồng thời cho thấy 66,7% bệnh nhân không sút cân hoặc sút dưới 5% trọng lượng cơ thể trong thời gian 3 tháng trước nhập viện [80].

Liên quan giữa tình trạng gầy sút với tỷ lệ và thời gian sống thêm, trong nghiên cứu của chúng tôi, trung vị thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm không gầy sút (gầy sút dưới 5% trọng lượng cơ thể) là 45,5 tháng cao hơn hẳn nhóm gầy sút (trên 5% trọng lượng cơ thể) là 12,1 tháng. Sự khác biệt rất rõ có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$. Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển của nhóm không gầy sút là 21,9 tháng cao hơn của nhóm gầy sút là 7,4 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$ (Biểu đồ 3.14, 3.15).

Kết quả này của chúng tôi cũng phù hợp các nghiên cứu kinh điển về những yếu tố tiên lượng trong UTPKTBN, trong đó tình trạng gầy sút cân trước điều trị được đánh giá là một yếu tố tiên lượng độc lập [7,97,102,103].

4.1.4. Đặc điểm mô bệnh học

Trong nghiên cứu của chúng tôi, UTBM tuyển chiếm đa số với 73,8% các trường hợp, UTBM vảy chiếm 21,4%, chỉ có 2/42 trường hợp UTBM tế

bào lớn chiếm 4,8% (Bảng 3.4). Tỷ lệ UTBM tuyến trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn một nghiên cứu tại Bệnh viện K với tỷ lệ UTBM tuyến chiếm 42%, ngược lại tỷ lệ UTBM vảy lại thấp hơn, 21,4 % so với 36% [87].

Nghiên cứu của chúng tôi vì số lượng bệnh nhân còn ít nên chỉ gặp một số thể thông thường như UTBM tuyến, UTBM vảy, UTBM tế bào lớn.

Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với một số nghiên cứu tại Thành phố Hồ Chí Minh. Vũ Văn Vũ và cộng sự (2005) tại bệnh viện Ung bướu TP.HCM ghi nhận UTBM tuyến chiếm tỉ lệ 78,3%, UTBM vảy chỉ chiếm 13,8% [90]. Trần Đình Thanh và cộng sự (2011) cũng ghi nhận tỉ lệ UTBM tuyến là 87,9%, UTBM tế bào vảy là 9,1% tại bệnh viện Phạm Ngọc Thạch [91].

Đặc điểm này tương đồng với một nghiên cứu dịch tễ trên 2000 bệnh nhân của Kanematsu T và cộng sự (2010) tại Nhật với tỉ lệ UTBM tuyến chiếm đa số (51%) [96]. Trong khi đó, Makitaro và cộng sự (2002) ở Phần Lan ghi nhận UTBM tế bào vảy (34%) lại là loại mô học thường gặp nhất, tương tự với các nghiên cứu khác ở châu Âu [95].

Nhiều nghiên cứu dịch tễ khác cũng nhận định có sự khác biệt đáng kể về phân nhóm mô bệnh học ung thư phổi giữa các quốc gia và khu vực. UTBM tế bào vảy chiếm 45% ở châu Âu và 30% ở Hoa Kỳ [59]. UTBM tuyến được cho là loại mô học phổ biến nhất ở nữ giới, nam giới trẻ tuổi, người chưa từng hút thuốc hoặc đã bỏ hút và ngày càng tăng về tỉ lệ tại các quốc gia châu Á theo ghi nhận của Perng và cộng sự (1996) tại Đài Loan, Yoshimi và cộng sự (2003) ở Nhật bản và Ramalingam và cộng sự (1998) ở Ấn Độ [98], [104], [105].

Trong các nghiên cứu quốc tế về HXTĐT, bệnh nhân UTBM tế bào vảy cũng chiếm ưu thế hơn UTBM tuyến, phù hợp với đặc điểm của từng quốc gia và khu vực tiến hành thử nghiệm lâm sàng. Tỉ lệ UTBM tế bào vảy được ghi

nhận trong các nghiên cứu của Choy và cộng sự (Hoa Kỳ), Belani và cộng sự (Hoa Kỳ), Huber và cộng sự (Đức), Yamamoto và cộng sự (Nhật) lần lượt là 52,5%, 40,2%, 62,6% và 48,3% [54], [57], [58], [59].

Ung thư biểu mô tế bào lớn ít gặp hơn ở Việt Nam cũng như trên thế giới. Trong nghiên cứu của chúng tôi UTBM tế bào lớn gặp 2/42 trường hợp chiếm 4,8%. Các nghiên cứu ở trên cho thấy UTBM tế bào lớn chiếm tỉ lệ khiêm tốn từ 4 – 22,5%.

4.1.5. Giai đoạn bệnh

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 59,5% số bệnh nhân ở giai đoạn IIIA, 40,5% số bệnh nhân ở giai đoạn IIIB (Bảng 3.5). Những bệnh nhân với giai đoạn IIIA trong nghiên cứu đều không có khả năng phẫu thuật do có di căn đại thể hạch N2 hoặc u xâm lấn mạch máu, thần kinh, trung thất không có khả năng phẫu thuật triệt căn (T4 xâm lấn).

*** U nguyên phát:**

Tần suất gặp T1, T2, T3, T4 trong nghiên cứu của chúng tôi tương ứng là 7,1%, 14,3%, 31,0% và 47,6%. Như vậy, T3, T4 chiếm đa số với tỷ lệ 78,6% (Bảng 3.5).

Về xếp giai đoạn u nguyên phát, Bùi Công Toàn và cộng sự (2012) ghi nhận nhiều bệnh nhân có u nguyên phát ở giai đoạn T2 và T3 hơn (42% cho mỗi nhóm) [87].

Về kích thước u, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận kích thước u trung bình là 53,5 mm (Bảng 3.6). Nghiên cứu của Bùi Công Toàn (2012) tại bệnh viện K cho thấy kích thước u nguyên phát trên 30mm chiếm tỉ lệ 94% [87]. Đỗ Quyết và cộng sự (Bệnh viện 103) cũng ghi nhận u có kích thước từ 30 – 50mm chiếm đa số (63,4%) [86].

Tình trạng u cũng là một yếu tố tiên lượng mạnh. Tình trạng u bao gồm nhiều yếu tố khác nhau. Kích thước u càng lớn thì khả năng di căn hạch, di căn xa càng cao. Vị trí u thường liên quan đến thể mô bệnh học, những u trung tâm, u phế quản lớn thường là UTBM vảy; u ngoại biên thường là UTBM tuyến. Vị trí u cũng là một yếu tố tiên lượng và là một yếu tố đánh giá giai đoạn T, những u ngoại biên thường có thể điều trị bằng phẫu thuật hơn là những u trung tâm. Ngoài ra, tình trạng u còn bao gồm mức độ xâm lấn ra tổ chức xung quanh, phá hủy tổ chức xung quanh cũng như gây khó khăn cho việc phẫu thuật cắt bỏ [7],[31].

*** Hạch vùng:**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đánh giá giai đoạn cũng như tình trạng u, hạch dựa vào hình ảnh PET/CT mô phỏng. Tỷ lệ di căn hạch N2, N3 tương ứng là 42,9% và 23,8% (Bảng 3.5).

Bùi Công Toàn và cộng sự ghi nhận 44% bệnh nhân có hạch ở giai đoạn N2 và 56% hạch ở giai đoạn N3, trong đó có 28% bệnh nhân có di căn hạch thượng đòn [87]. Việc triển khai kế hoạch xạ trị sẽ phức tạp hơn ở bệnh nhân có di căn hạch N3 do thiết kế trường chiếu xạ rộng hơn và che chắn cơ quan lành khó khăn hơn, gây khó khăn cho việc tăng liều xạ kiểm soát khối u đồng thời giảm các biến chứng do xạ trị.

Khi có di căn hạch, tiên lượng bệnh xấu hơn nhiều. Thời gian sống thêm trung bình có liên quan nghịch với số lượng hạch di căn. Trong một nghiên cứu, Jonnalagadda S và cộng sự thấy rằng thời gian sống thêm trung bình giảm từ 8,8 năm đối với bệnh nhân di căn 1 hạch xuống còn 3,9 năm đối với di căn từ 8 hạch trở lên [108].

4.2. Giá trị của PET/CT trong lập kế hoạch xạ trị.

Khối u càng lớn, giá trị maxSUV càng cao, tiên lượng bệnh càng xấu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khối u trên 5 cm có giá trị maxSUV trung bình cao hơn u kích thước dưới 5 cm với chỉ số tương ứng là 13,00 và 8,29 (Bảng 3.7).

Về khả năng phát hiện di căn hạch vùng, PET/CT phát hiện thêm được tổn thương hạch di căn ở 13/42 các bệnh nhân (31,0%) mà CT bỏ sót (Bảng 3.10). Điều này có ý nghĩa rất lớn trong lập kế hoạch xạ trị không bị bỏ sót tổn thương. Việc phát hiện thêm di căn hạch vùng tuy có làm thể tích bia GTV tăng lên nhưng hiệu quả kiểm soát tại vùng cao hơn đã được ghi nhận. Với kỹ thuật xạ trị khu trú vẫn có thể đảm bảo đủ liều vào khối u đồng thời các cơ quan lành xung quanh vẫn trong giới hạn chấp nhận được [74].

Các cơ quan lành cần quan tâm nhất khi xạ trị ung thư phổi bao gồm phổi lành, thực quản, tủy sống, tim. Kế hoạch xạ trị luôn phải đảm bảo liều tại thể tích bia (u, hạch) phải đạt liều chỉ định trong khi liều tại các cơ quan nguy cấp phải ở mức an toàn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, liều bức xạ tại các cơ quan lành khi lập kế hoạch với PET/CT mô phỏng đều nằm trong giới hạn cho phép của các guidelines hướng dẫn xạ trị ung thư (Bảng 4.1).

Bảng 4.1. So sánh liều bức xạ tại các cơ quan lành với liều cho phép.

Cơ quan lành	Các thông số cơ bản	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung bình	Giới hạn cho phép [2],[5],[32]
Phổi lành	Liều trung bình (Gy)	4,5	18,1	12,2 ± 4,1	20
	V20 (% thể tích phổi chịu liều từ 20 Gy trở lên)	11,7	34,6	22,0 ± 7,6	35
Thực quản	Liều trung bình (Gy)	7,8	30,5	18,6 ± 7,4	34
	Liều cực đại (maxdose, Gy)	22,9	70,4	58,0 ± 12,9	75
Tủy sống	Liều trung bình (Gy)	9,7	30,8	18,7 ± 5,9	-
	Liều cực đại (maxdose, Gy)	16,2	44,5	31,4 ± 10,4	45
Tim	Liều trung bình (Gy)	0,32	25,4	8,4 ± 7,9	35
	V40 (% thể tích tim chịu liều từ 40 Gy trở lên)	0,0	27,6	7,2 ± 9,0	50

Hiện nay, đa số các cơ sở xạ trị ung thư sử dụng kỹ thuật CT mô phỏng. Kỹ thuật CT mô phỏng còn một số hạn chế trong một số trường hợp như khó phát hiện các khối u kích thước nhỏ, khó phân biệt tổ chức u với tổ chức phổi xẹp, khó phân biệt ranh giới giữa khối u đồng tỷ trọng với tổ chức xung quanh và nhất là tỷ lệ phát hiện di căn hạch trung thất còn chưa cao. PET/CT khắc phục được các nhược điểm của CT mô phỏng. Khi sử dụng PET/CT mô phỏng, một khái niệm mới ra đời GTV-PET hay BTV (Biological Target Volume: thể tích đích sinh học), tức là thể tích khối u được phát hiện sớm ở giai đoạn chuyển hóa mà có thể chưa có biến đổi về cấu trúc. Nghĩa là khi sử dụng PET/CT hình ảnh mang lại sẽ sớm hơn, chính xác hơn cũng như phân biệt rõ ràng hơn với tổ chức lành. Do vậy, việc ứng dụng kỹ thuật chụp PET/CT mang lại nhiều ưu điểm hơn CT mô phỏng giúp cho việc lập kế hoạch xạ trị trên máy gia tốc thêm chính xác, không bỏ sót các tổn thương ung thư cũng như giảm bớt xạ vào mô lành là một bước tiến mới trong kỹ thuật xạ trị ung thư nói chung và ung thư phổi nói riêng [26],[109]. Một thử nghiệm lâm sàng so sánh giữa PET/CT và CT trong việc lập kế hoạch xạ trị cho kết quả xạ trị với PET/CT làm giảm tái phát, tăng thời gian sống thêm so với xạ trị với CT mô phỏng [2].

Như vậy, kỹ thuật PET/CT mô phỏng để xác định chính xác, sớm hơn các thương tổn so với CT đồng thời phân biệt chính xác mô lành để đạt được xạ trị liều cao tiêu diệt khối u mà vẫn đảm bảo an toàn. Cụ thể hơn, khi mô phỏng lập kế hoạch xạ trị bằng PET/CT có ưu điểm hơn CT ở chỗ:

- PET/CT xác định chính xác rìa tổn thương hơn CT trong nhiều trường hợp ranh giới khó xác định giữa khối u và tổ chức xung quanh, giữa u phổi

với tổ chức phổi xẹp [110]. Điều này có ý nghĩa để xác định thể tích khối u thô GTV, giúp cho việc xạ trị chính xác vào tổ chức u đồng thời tránh chiếu xạ vào các tổ chức lành tính nhằm nâng cao hiệu quả cũng như giảm bớt các tác dụng phụ do tia xạ.

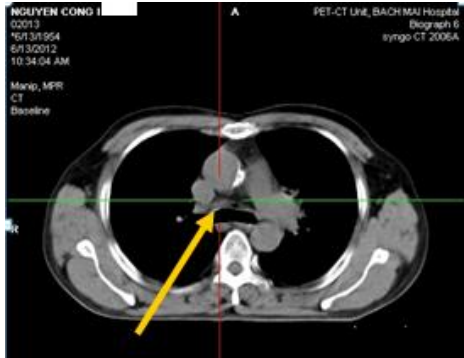
Ca lâm sàng 1. BN Nguyễn Quang L, nam, 64 tuổi, U thùy trên phổi trái xâm lấn trung thất, gây xẹp phổi, di căn hạch trung thất T4N2M0. Trên CT không thể phân biệt được tổ chức u với mô phổi xẹp. PET/CT phân biệt được rõ ràng, giúp lập kế hoạch xạ trị chính xác vào tổ chức u, tránh tổ chức phổi xẹp.



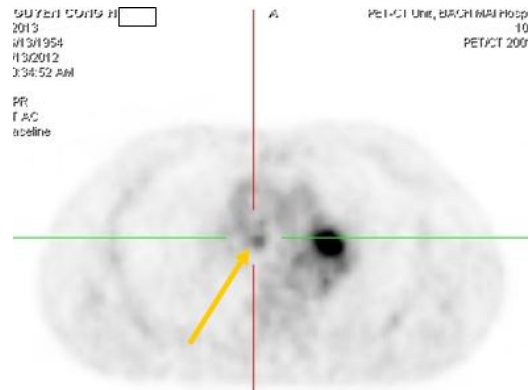
Hình 4.1. Ung thư phổi kèm theo xẹp phổi

- PET/CT đặc biệt có giá trị trong việc phát hiện di căn hạch vùng mà trên CT khó phát hiện được đặc biệt hạch có kích thước nhỏ. Với UTP PET/CT phát hiện thêm khoảng 30% di căn hạch so với CT. Điều này rất quan trọng làm thay đổi GTV, làm tăng khả năng kiểm soát tại vùng, nâng cao hiệu quả điều trị [111].

Ca lâm sàng 2. BN Nguyễn Công H., nam, 58 tuổi, K thùy trên phổi trái T2N2M0. Mô bệnh học: Ung thư biểu mô tuyến.

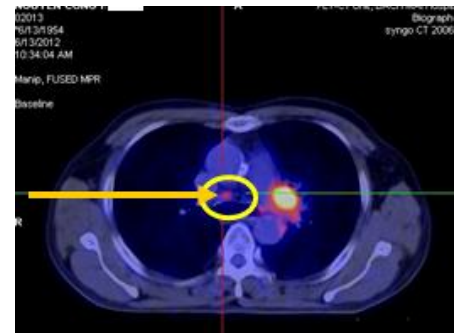


Trên CT: Không thấy hạch để lập kế hoạch xạ trị



Trên PET: Dễ dàng thấy rõ tổ chức hạch trước khí quản 0,8 cm, tăng hấp thu với max SUV = 3,54

Trên PET/CT: Xác định được hạch, từ đó xác định BTV lập kế hoạch xạ trị không bỏ sót tổn thương di căn hạch.



Hình 4.2. Ung thư phổi di căn hạch trung thất phát hiện được trên PET/CT mà CT bỏ sót

Trong xạ trị quy ước tại Mỹ và nhiều nước trên thế giới từ nhiều năm nay, thể tích cần xạ bao gồm u, hạch di căn và dự phòng hệ thống hạch vùng như hạch rốn phổi, hạch trung thất, hạch thượng đòn cùng bên, đối bên đến liều 40 - 50 Gy, sau đó thu trường tăng liều vào khối u và hạch di căn (GTV) thêm 20 Gy [5],[32]. Tuy nhiên, xạ trị dự phòng hệ thống hạch vùng vẫn còn là vấn đề tranh cãi. Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng, hiệu quả của việc xạ trị dự phòng hệ thống hạch vùng không rõ ràng mà điều quan trọng hơn có liên quan đến cải thiện kiểm soát bệnh và tỷ lệ sống còn là nâng cao liều xạ vào thể tích khối u thô (GTV). Xạ trị dự phòng hệ thống hạch vùng tiến hành

với thể tích cần tia rất rộng làm tăng các biến chứng, tác dụng phụ do tia xạ đồng thời làm khó khăn cho việc tăng liều xạ tại GTV. Việc ứng dụng kỹ thuật PET/CT với độ nhạy và độ đặc hiệu cao cho phép xác định chính xác hạch di căn nhằm mục đích xạ trị đúng, đủ, không bị bỏ sót tổn thương đồng thời nâng cao liều xạ là một trong những kỹ thuật hiện đại nhất hiện nay. Theo nghiên cứu của Sulman EP (2009) thì xạ trị với PET/CT mô phỏng không cần xạ trị dự phòng hạch mà tỷ lệ tái phát tại vùng chỉ < 2% [74].

4.3. Bàn luận về phương pháp điều trị và tính an toàn

4.3.1. Về phác đồ hóa chất

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sử dụng phác đồ Paclitaxel – Carboplatin chu kỳ 3 tuần (Paclitaxel 175 mg/m² ngày 1, Carboplatin AUC6, ngày 1, chu kỳ 21 ngày), 90,5% các bệnh nhân hoàn thành đủ 6 chu kỳ hóa chất, chỉ có 9,5% không đạt do bệnh tiến triển không đáp ứng với điều trị phải dừng hoặc chuyển phác đồ hóa trị (1 BN truyền 1 đợt, 2 BN 4 đợt, 1 BN 5 đợt). Không có trường hợp nào dừng hóa chất do độc tính. 31,0% bệnh nhân có trì hoãn hóa trị do các độc tính về hạ bạch cầu độ 3, viêm thực quản, viêm phổi (Bảng 3.13). Tuy nhiên, sau khi dừng hóa xạ, bệnh nhân được điều trị nội khoa, thuốc kích bạch cầu, tất cả đều hồi phục và tiếp tục liệu trình hóa chất.

Trên thế giới, nhiều phác đồ hóa chất khác nhau được sử dụng nhưng việc thống nhất một phác đồ hóa trị tối ưu cho hóa-xạ trị đồng thời vẫn chưa đạt được sự đồng thuận trên lâm sàng qua nhiều nghiên cứu pha III [112]. Trong một thử nghiệm lâm sàng pha II gồm 50 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB được hóa-xạ trị đồng thời với cisplatin-etoposide, Albain và cộng sự ghi nhận tỷ lệ sống còn 3 năm và 5 năm lần

lượt là 17% và 15%. Tuy nhiên, độc tính cũng khá cao với 32% giảm bạch cầu độ 4 và 8% viêm thực quản độ 4. Phác đồ này được xem là một trong những phác đồ chuẩn làm nhóm chứng trong các thử nghiệm hóa- xạ trị đồng thời với các thuốc mới trong điều trị UTPKTBN [113].

Một nghiên cứu của nhóm Eastern Cooperative Oncology Group (Hoa Kỳ) so sánh bốn phác đồ hóa trị thường dùng nhất trên lâm sàng cho UTPKTBN giai đoạn tiến xa (cisplatin-paclitaxel, cisplatin-docetaxel, cisplatin-gemcitabine và carboplatin- paclitaxel) kết luận hiệu quả điều trị tương đương nhau về tỉ lệ đáp ứng, trung vị sống còn toàn bộ và tỉ lệ sống 1 năm cho cả 4 phác đồ này. Trong đó phác đồ phối hợp carboplatin/paclitaxel được lựa chọn như phác đồ điều trị tham khảo cho các thử nghiệm lâm sàng về sau của nhóm ECOG vì ưu thế hơn về kiểm soát độc tính [56].

Gần đây, nhiều nghiên cứu đa trung tâm trên thế giới dùng phác đồ Paclitaxel-Carboplatin hàng tuần trong phối hợp hóa-xạ trị đồng thời. Trong thời gian 2 năm từ 1995 – 1996, Choy và cộng sự tiến hành một nghiên cứu đa trung tâm pha II tại Hoa kỳ để đánh giá hoạt độ và độc tính của HXTĐT với paclitaxel-carboplatin cho 40 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng. Nghiên cứu cho thấy, HXTĐT với phác đồ paclitaxel – carboplatin cho hiệu quả tương đương nhưng có ưu thế hơn về mặt độc tính [57].

Belani và cộng sự (2005) giới thiệu một nghiên cứu pha II đa trung tâm có phân ngẫu nhiên trên 257 bệnh nhân tương tự để so sánh 3 cách phân liều hàng tuần khác nhau của phác đồ carboplatin/paclitaxel [58]. Tại Đức, Huber và cộng sự (2006) thử nghiệm lâm sàng pha III đa trung tâm trên 212 bệnh nhân so sánh HXTTT và HXTĐT với cùng phác đồ [59].

Tóm lại, có nhiều phác đồ hóa chất được sử dụng kết hợp với xạ trị, nhưng qua các nghiên cứu phân tích phác đồ Paclitaxel – Carboplatin cho kết quả tốt đồng thời độc tính ít nhất. Việc dùng hóa chất phối hợp với xạ trị có 2 tác dụng: một là, hóa chất làm tăng tính nhạy cảm của xạ trị; hai là, hóa chất tiêu diệt các vi di căn mà các phương tiện chẩn đoán chưa phát hiện được, kể cả PET/CT. Có nhiều thử nghiệm dùng phác đồ Paclitaxel – Carboplatin hàng tuần, tuy nhiên phác đồ này chỉ có tác dụng làm tăng tính nhạy cảm của xạ trị, còn tác dụng diệt các ổ vi di căn là rất thấp, vì nếu giảm liều 20% hóa chất thì khả năng điều trị triệt căn giảm xuống còn 50% mặc dù có thể không thay đổi về tỷ lệ đáp ứng [7],[8],[9], mà vi di căn xa là một trong những nguyên nhân gây thất bại chính trong điều trị ung thư phổi. Đây cũng là lý do chúng tôi chọn phác đồ hóa chất PC mỗi 3 tuần trong nghiên cứu này.

4.3.2. Về xạ trị

Trong thiết kế nghiên cứu của chúng tôi, liều xạ chỉ định 60 – 70 Gy dao động tùy cá thể, phụ thuộc giới hạn chịu đựng của cơ quan lành như phổi, thực quản, tủy sống, tim. Kết quả thực tế thu được, liều xạ trị thấp nhất 16 Gy, cao nhất 70Gy. 91,5% bệnh nhân đạt liều xạ chỉ định, chỉ có 4/42 bệnh nhân không đạt chiếm 9,5%, trong đó 1 bệnh nhân điều trị được 16 Gy, bệnh nhân bị viêm phổi nặng, nên dừng hẳn xạ trị. (Bảng 3.12).

Về kỹ thuật xạ trị, chúng tôi sử dụng kỹ thuật xạ trị khu trú IFRT, chỉ xạ vào u và hạch di căn, không xạ dự phòng hệ thống hạch. Khi xác định u và hạch di căn có sử dụng hình ảnh PET/CT mô phỏng để tăng độ chính xác khi lập kế hoạch xạ trị.

4.3.3. Về độc tính hóa xạ trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đánh giá phân loại độc tính theo WHO, các loại độc tính huyết học ở mọi độ hay gặp ở nghiên cứu này gồm có giảm số lượng bạch cầu (52,4%) và giảm huyết sắc tố (66,7%). Không có trường hợp nào giảm huyết sắc tố nặng độ 3, độ 4. Hạ bạch cầu đa nhân trung tính nặng ở độ 3, độ 4 gặp 5 bệnh nhân, chiếm 11,9% . Không có bệnh nhân nào xuất hiện giảm tiểu cầu ở mức độ nặng. Không có bệnh nhân nào tử vong do độc tính của điều trị (Bảng 3.14).

Về độc tính trên gan thận, chúng tôi cũng ghi nhận có 28,6% các trường hợp có tăng men gan nhưng đa số ở mức độ nhẹ (26,2%), chỉ có 1 bệnh nhân tăng men gan độ 3 chiếm 2,4%. 2 bệnh nhân tăng creatinin độ 1, chiếm 4,8%. Tất cả đều trở về chỉ số bình thường sau khi điều trị nội khoa, không phải bỏ dở điều trị do độc tính.

Chúng tôi cũng đánh giá các độc tính ngoài huyết học theo phiên bản CTCAE 4.0 của viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ năm 2009. Độc tính ngoài huyết học hay gặp bao gồm: mệt mỏi (57,1%), viêm thực quản (26,2%), viêm phổi (28,6%) và viêm da vùng xạ trị (52,4%). Độc tính mức độ nặng gồm viêm thực quản độ 3, 4 gặp 5 bệnh nhân chiếm 11,9%; viêm phổi độ 3, 4 gặp 3 trường hợp chiếm 7,1%. Nôn đều gặp mức độ nhẹ, chiếm 26,2%. Viêm phổi và viêm thực quản nặng là 2 độc tính dẫn đến gián đoạn điều trị. Mức độ viêm thực quản tùy thuộc vị trí u, hạch di căn có gần thực quản hay không. Viêm phổi có thể liên quan độc tính điều trị hoặc do bệnh tiến triển trong lúc điều trị.

Các nghiên cứu trên thế giới về hóa-xạ trị đồng thời trong điều trị UTPKTBN đã được minh chứng mang lại lợi ích sống thêm có ý nghĩa so với các phương pháp phối hợp hóa xạ khác. Tuy nhiên, độc tính nhóm này cũng tăng đáng kể, đặc biệt là triệu chứng viêm thực quản cấp tính như nuốt nghẹn/ nuốt đau và độc tính huyết học. Đa số các độc tính này đều giới hạn ở mức độ cho phép. Các độc tính huyết học như giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu không làm tăng tỷ lệ nhiễm trùng cũng như xuất huyết cơ quan. Viêm thực quản cấp nhiều hơn nhưng cũng không làm tăng tỷ lệ dò và hẹp thực quản sau điều trị [10], [42], [44], [49]. Sau đây là tổng kết các độc tính theo một số nghiên cứu ngoài nước về hóa xạ trị đồng thời trong điều trị UTPKTBN (Bảng 4.2).

Bảng 4.2. Độc tính điều trị độ 3-4 trong các nghiên cứu HXTĐT

Độc tính độ 3-4 (%)	Choy và cs (1998) [57]	Huber và cs (2006) [59]	Vokes và cs (2007) [60]	Yama moto và cs (2010) [54]	Bùi Công Toàn và cs (2014) [79]	Lê Tuấn Anh (2015) [80]	Nghiên cứu này
Giảm Hb	13,5	0	5	6,1	2	3,3	0
Giảm bạch cầu	51,3	2	36	46,9	20	11,7	11,9
Giảm BCĐN	37	0	15	23,1	26	3,3	11,9
Giảm tiểu cầu	7,7	0	-	5,4	0	0	0
Buồn nôn/nôn	8,1	3	-	3,4	0	1,7	0
Mệt mỏi	-	3	20	1,4	8	23,3	7,1
Khó thở	21,6	1	14	2,7	0	6,7	7,1
Viêm thực quản	45,9	12.8	32	7,5	14	23,4	11,9

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độc tính do hóa xạ trị có thấp hơn so với các nghiên cứu khác. Sở dĩ, điều này có thể do:

- Chúng tôi sử dụng phác đồ hóa chất Paclitaxel – Carboplatin cho độc tính thấp hơn đã được minh chứng qua một số nghiên cứu ở trên
 - Sử dụng kỹ thuật xạ trị khu trú IFRT, chỉ xạ vào u và hạch di căn, không xạ dự phòng hệ thống hạch, do vậy thể tích xạ trị nhỏ hơn, tổ chức lành xung quanh nhận liều xạ ít hơn, do vậy biến chứng ít hơn.
 - Nghiên cứu chúng tôi sử dụng PET/CT mô phỏng cho phép xác định chính xác, sớm tổn thương hơn, đồng thời phân biệt rõ mô lành và mô u trong một số trường hợp, do vậy làm giảm thể tích xạ trị dẫn tới ít biến chứng hơn.

4.4. Kết quả điều trị

4.4.1. Đáp ứng điều trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 90,5%, trong đó đáp ứng hoàn toàn 28,6%, đáp ứng một phần 59,5%, bệnh giữ nguyên 2,4%; có 9,5% bệnh tiến triển không đáp ứng (Biểu đồ 3.2). So sánh với một số tác giả trong và ngoài nước, tỷ lệ đáp ứng trong nghiên cứu này có cao hơn.

Choy và cộng sự (1998) nghiên cứu 37 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến triển tại vùng bằng hóa xạ đồng thời, hóa chất phác đồ Paclitaxel – Carboplatin hàng tuần, xạ trị 66 Gy. Kết quả cho thấy, tỉ lệ đáp ứng 75,7%, trong đó, 16,2% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, 59,5% đáp ứng một phần, 10,8% có bệnh tiến triển và 13,5% có bệnh ổn định [57].

Huber và cộng sự cũng mô tả tỉ lệ đáp ứng tốt hơn ở nhánh hóa-xạ trị đồng thời với nhiều bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn hơn (12,1%) và ít bệnh tiến triển hơn. Tuy nhiên, tác giả cũng ghi nhận số bệnh nhân tử vong trong 3 tháng đầu cao hơn ở nhóm hóa-xạ trị đồng thời [59]. Trong một nghiên cứu khác, Yamamoto và cộng sự báo cáo tỉ lệ đáp ứng khách quan lên đến 63,3% với 3,4% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn và 59,9% đáp ứng một phần [54].

Zatloukal và cộng sự (2004) nghiên cứu HXTĐT với phác đồ hóa trị cisplatin-vinorelbine trên 102 BN cũng cho thấy tỉ lệ đáp ứng là 80%, trong đó tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt 21%, trung vị thời gian sống còn dài hơn 16,6 tháng, trung vị thời gian bệnh không tiến triển dài hơn 11,9 tháng [44].

Tại Việt Nam, Bùi Công Toàn và cộng sự ở bệnh viện K với tỉ lệ đáp ứng toàn bộ sau hoàn tất điều trị là 66%, trong đó tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn là 14% và đáp ứng một phần là 52% [87].

Tại Thành phố Hồ Chí Minh, Lê Tuấn Anh (2015) nghiên cứu hóa xạ đồng thời cho 60 BN giai đoạn III cho tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 84%, trong đó đáp ứng hoàn toàn 5,4%, đáp ứng một phần 51,7%, bệnh ổn định 26,8% [80].

Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ đáp ứng khá cao so với các nghiên cứu khác, tuy nhiên trong điều trị ung thư nói chung, việc đánh giá đáp ứng điều trị ban đầu mang tính khách quan ít, đồng thời có những bệnh lý đáp ứng hoàn toàn rất cao nhưng cũng nhanh chóng tái phát và di căn xa. Do vậy, việc đánh giá hiệu quả lâu dài bằng theo dõi bệnh nhân và đánh giá thời gian sống thêm cũng như tỷ lệ sống thêm là quan trọng hơn cả.

4.4.2. Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ, thời gian và tỷ lệ sống thêm

Về kiểm soát bệnh tại chỗ trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ kiểm soát bệnh tại chỗ tại các thời điểm 1, 2, 3, 4 năm lần lượt là 72,9%; 59,5%; 39,6%; 39,6% (Biểu đồ 3.7). Trong số những bệnh nhân đạt kiểm soát bệnh tại chỗ, nhưng vẫn xuất hiện nhiều trường hợp di căn xa. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương với một số tác giả nước ngoài. Fernandes và CS phân tích 108 BN UTPKTBN giai đoạn tiến triển tại vùng ở nhóm được điều trị bằng kỹ thuật xạ trị khu trú, tỷ lệ kiểm soát tại chỗ 2 năm là 59,6% [12]. Zuo-Ling Xiang và cộng sự nghiên cứu 84 BN UTPKTBN giai đoạn III không mổ được, được điều trị hóa xạ đồng thời liều cao 74 Gy có sử dụng hình ảnh PET/CT. Tác giả công bố, tại thời điểm 3 năm, tỷ lệ kiểm soát bệnh tại chỗ đạt 34,8% [77].

Một điểm đáng chú ý trong nghiên cứu của chúng tôi, trong nhóm BN đáp ứng hoàn toàn sau thì tỷ lệ sống thêm rất cao đạt trên 80% tại thời điểm 4 năm với trung bình sống thêm toàn bộ đạt 57,0 tháng, chỉ có 2/12 BN tử vong trong thời gian theo dõi (Biểu đồ 3.5). Trung bình thời gian sống thêm không bệnh đạt 48,0 tháng; tỷ lệ sống thêm không bệnh 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm tương ứng là 91,7%, 71,3%, 59,4% và 59,4%. Có 4/12 bệnh nhân tái phát trong thời gian theo dõi (Biểu đồ 3.6). Những BN không tái phát trong 3 năm đầu thì cũng không thấy tái phát ở những năm tiếp theo. Điều đó có thể cho thấy tính triệt căn cao của phương pháp điều trị trong nghiên cứu này.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm tương ứng là 78,6%, 51,3%, 39,6% và 31,7%. Thời gian sống thêm trung bình 34,1 tháng. Thời gian sống thêm trung vị 25,0 tháng (Biểu đồ 3.3). Tỷ lệ sống thêm không tiến triển 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm lần lượt là 61,9%, 34,7%, 18,0% và 18,0%. Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là 24,2 tháng; trung vị thời gian sống thêm không tiến triển là 17,7 tháng (Biểu đồ 3.4). Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ và trung vị thời gian sống thêm không tiến triển trong nghiên cứu của chúng tôi có cao hơn một số tác giả trong và ngoài nước.

Nghiên cứu của Choy và cộng sự (1998) tại Hoa Kỳ cho thấy trung vị sống thêm là 20,5 tháng [57]. Huber và cộng sự cũng khẳng định ưu thế của phối hợp hóa-xạ trị đồng thời là 18,7 tháng [59].

Trong nghiên cứu của Vokes và cộng sự, trung vị thời gian sống còn của phác đồ hóa-xạ trị đồng thời là 12 tháng. Kết quả nghiên cứu này thấp hơn có thể do tác giả không giới hạn chỉ số hoạt động cơ thể Karnofsky và tình trạng sụt cân của bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu. Ngoài ra, tác giả cũng ghi nhận sự thêm vào 2 chu kỳ hóa trị dẫn đầu cho trung vị thời gian sống thêm là 14 tháng, khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với HXTĐT

đơn thuần [60]. Đây là một trong những nghiên cứu “âm tính”, qua đó đã phủ định vai trò của hóa trị dẫn đầu trong phối hợp HXTĐT.

Yilmaz U et al (2016) nghiên cứu 82 BN UTPKTBN giai đoạn III không mổ được điều trị hóa xạ đồng thời với Cisplatin – Etoposide, liều xạ 60-66 Gy. Kết quả thu được tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và một phần tương ứng là 18,2% và 37,8%; trung vị sống thêm không tiến triển và toàn bộ tương ứng là 9 và 20 tháng; tại thời điểm 3 và 4 năm, tỷ lệ sống thêm toàn bộ đạt 27,9%, 20,9 % và sống thêm không tiến triển đạt 20,1%, 16,1% [114].

Belani và cộng sự (2005) cho thấy trung vị sống thêm tốt nhất là 16,3 tháng ghi nhận ở nhóm có hóa trị hỗ trợ sau khi chấm dứt hóa-xạ trị đồng thời [58]. Nghiên cứu này đã mở ra hướng phát triển cho vai trò của hóa trị củng cố sau HXTĐT.

Gần đây, Lipin Liu và cộng sự nghiên cứu so sánh 2 nhóm: hóa trị củng cố sau HXTĐT (113 BN) và nhóm chỉ HXTĐT (110 BN). Kết quả cho thấy ưu thế thuộc về nhóm có hóa trị củng cố sau HXTĐT với thời gian sống còn toàn bộ là 27 so với 16 tháng, thời gian sống bệnh không tiến triển là 16 so với 9 tháng và sống còn 5 năm là 30,4% so với 22,5% [48]. Trong nghiên cứu này, ở nhóm hóa trị củng cố sau HXTĐT, thời gian sống còn toàn bộ rất cao (27 tháng), tuy nhiên đối tượng nghiên cứu gồm tất cả BN giai đoạn III (cả mổ được và không mổ được) và khi phân tích tác giả lại loại trừ các BN có bệnh tiến triển trong vòng 1 tháng sau khi kết thúc xạ trị ra khỏi nghiên cứu. Như vậy vai trò của hóa trị củng cố cũng đã phần nào được khẳng định.

Tuy nhiên, trong một nghiên cứu gộp, Tsujino K, Kurata T, Yamoto S et al (2013) phân tích tổng hợp dựa trên 45 nghiên cứu về UTPKTBN giai đoạn tiến triển tại vùng cho thấy chưa có sự khác biệt về lợi ích và độc tính nặng giữa 2 nhóm có và không dùng hóa chất củng cố với thời gian sống thêm trung bình tương ứng là 19,0 tháng và 17,9 tháng [115]. Xiu-Jun Chang và

cộng sự (2016) cũng cho thấy hóa trị củng cố sau HXTĐT không mang lại lợi ích về sống còn toàn bộ và sống thêm không tiến triển [116]. Cũng theo Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ 2014, các dữ liệu hiện tại cho thấy chưa chứng minh được lợi ích của hóa chất củng cố, tuy nhiên vẫn là một sự lựa chọn cho bệnh nhân sau hóa xạ trị đồng thời mà liều hóa trị chưa đủ liều chuẩn [117]. Do vậy, vai trò của hóa trị củng cố cần được nghiên cứu thêm.

Ở Việt Nam, Bùi Công Toàn và cộng sự (2014) cũng báo cáo một nghiên cứu đánh giá vai trò hóa trị củng cố docetaxel sau HXTĐT ghi nhận thời gian sống còn trung bình là 25 tháng nhưng cho biết tác dụng phụ trên hệ tạo huyết và viêm thực quản nhiều hơn [79].

Trong một nghiên cứu khác, Bùi Công Toàn và cộng sự trong nghiên cứu ở BV K báo cáo thời gian sống còn toàn bộ trung bình là 15 tháng. Trong đó, thời gian sống còn toàn bộ của nhóm bệnh nhân giai đoạn IIIA (18 tháng) dài hơn nhóm bệnh nhân giai đoạn IIIB (14 tháng) ($p=0,0004$) [87].

Tại Bệnh viện Chợ Rẫy, nghiên cứu của Lê Tuấn Anh (2015) trên 60 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không mổ được ghi nhận kết quả trung vị sống thêm toàn bộ là 17,5 tháng với 55% bệnh nhân đạt tỉ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm và 37,5% bệnh nhân đạt tỉ lệ sống thêm toàn bộ 2 năm [80].

Bảng 4.3. Thời gian sống thêm toàn bộ trong các nghiên cứu HXTĐT

Nghiên cứu	Số BN	Phác đồ	Trung vị sống thêm (tháng)	Giá trị p
Choy và cs [57]	40	HXTĐT – HT củng cố	20,5	-
Belani và cs [58]	91	HT dẫn đầu – XT	13,0	>0,05
	74	HT dẫn đầu - HXTĐT	12,7	
Huber và cs [59]	92	HXTĐT – HT củng cố	16,3	
	113	HT dẫn đầu – XT HT dẫn đầu– HXTĐT	14,1	0,091
Vokes và cs [60]	99		18,7	
	161	HXTĐT	12	0,3
Yamamoto và cs [54]	170	HT dẫn đầu– HXTĐT	14	
	146	HXTĐT–HT củng cố (A)	20,5	0,392
	147	HXTĐT–HT củng cố (B)	19,8	(A so B)
Tsuji K và CS [115]	147	HXTĐT–HT củng cố (C)	22	
		HXTĐT–HT củng cố	19,0	0,40
		HXTĐT	17,9	
Bùi Công Toàn và cs [79]	50	HXTĐT–HT củng cố (B)	15	
Lê Tuấn Anh [80]	60	HXTĐT	17,5	-
Nghiên cứu này	42	HXTĐT-HT củng cố với PET/CT mô phỏng	25,0	-

Phác đồ điều trị cụ thể: A – phác đồ MVP (Mitomycin C, Vindesine, Cisplatin); B – phác đồ Irinotecan - Carboplatin; C – phác đồ Paclitaxel - Carboplatin.

4.4.3. Phân tích một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị

4.4.3.1. Tuổi

Trung vị thời gian sống thêm nhóm dưới 60 tuổi là 21,4 tháng, nhóm trên 60 tuổi là 25,0 tháng. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,890$ (Bảng 3.19, Biểu đồ 3.10)

Trung vị thời gian sống không tiến triển giữa 2 nhóm dưới 60 và trên 60 tuổi tương ứng là 17,7 tháng và 15,3 tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,757$ (Bảng 3.20, Biểu đồ 3.11).

Qua một số nghiên cứu, tuổi cũng là một yếu tố tiên lượng bệnh, tuy vậy, nó không phải là yếu tố tiên lượng mạnh [97]. Với bệnh nhân tuổi trẻ, các tế bào ung thư thường phát triển mạnh, tiến triển nhanh, tiên lượng kém; còn tuổi già thường liên quan đến thể trạng chung kém, có các bệnh lý kèm theo, khó khăn cho việc áp dụng các phương pháp điều trị ung thư vốn mang tính can thiệp mạnh [7].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi phân tích đường cong sống thêm theo tuổi và giới không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, có thể do số lượng bệnh nhân còn khá ít nên lực thống kê chưa đủ mạnh để xác định.

4.4.3.2. Giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sống thêm toàn bộ và sống thêm không tiến triển theo giới là như nhau, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.17, Bảng 3.18, Biểu đồ 3.8, Biểu đồ 3.9).

Theo một số nghiên cứu, giới nữ thường có tiên lượng tốt hơn, tuy nhiên đây cũng là một yếu tố tiên lượng yếu [97]. Điều này có thể được lý giải ung thư phổi ở nữ thường ít liên quan đến thuốc lá hơn nam giới, tỷ lệ đột biến gen EGFR dương tính cao hơn, do vậy khả năng đáp ứng với các thuốc điều trị đích (Gefitinib, Elortinib) cao hơn, nên tiên lượng tốt hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có sự khác biệt về tỷ lệ và thời gian sống còn giữa nam và nữ, có thể do cỡ mẫu còn nhỏ với số bệnh nhân nữ ít (7 bệnh nhân).

4.4.3.3. Sống thêm theo mô bệnh học

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, UTBM tuyến chiếm đa số với 73,8% các trường hợp, UTBM vảy chiếm 21,4%, chỉ có 2/42 trường hợp UTBM tế bào lớn chiếm 4,8%. Tỷ lệ UTBM tuyến trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn một nghiên cứu tại Bệnh viện K với tỷ lệ UTBM tuyến chiếm 42%, ngược lại tỷ lệ UTBM vảy tại Bệnh viện K lại cao hơn, chiếm 36% [87].

Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm UTBM tuyến là 27,0 tháng và nhóm UTBM vảy là 25,0 tháng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,690$ (Bảng 3.25).

Trung vị thời gian sống không tiến triển của nhóm UTBM tuyến và UTBM vảy tương ứng là 17,8 tháng và 24,5 tháng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,739$ (Bảng 3.26).

Theo một số nghiên cứu, UTBM vảy thường có tiên lượng tốt hơn UTBM tuyến và UTBM tế bào lớn. Tuy nhiên, một số nghiên cứu cho thấy UTBM tuyến có tiên lượng tốt hơn các thể khác [106],[107], do vậy thể mô bệnh học khác nhau cũng ít có ý nghĩa về mặt tiên lượng. Gần đây, rất nhiều nghiên cứu về điều trị thể UTBM tuyến có nhiều tiến bộ, cải thiện thời gian sống thêm như: điều trị đích kháng TKI (Gefitinib, Elortinib)

trong trường hợp có đột biến EGFR, yếu tố chống tăng sinh mạch máu VGFR (Bevacizumab), các hóa chất mới như Pemetrexed. Những tác nhân này đã mang lại hiệu quả cao trong điều trị UTP thể UTBM tuyến [2],[7].

UTBM tế bào lớn thường kèm theo hoại tử u nhiều, tỷ lệ nhân chia cao, độ biệt hóa kém và thường có tiên lượng xấu hơn [7]. Nghiên cứu của chúng tôi gặp 2 trường hợp UTBM tế bào lớn, chiếm 4,8%, số lượng còn rất ít để đánh giá tiên lượng của nhóm này.

4.4.3.4. Sống thêm theo giai đoạn bệnh

Thời gian sống thêm trung bình của giai đoạn IIIA là 42,4 tháng, giai đoạn IIIB là 22,7 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,041$ (Bảng 3.27). Trung bình thời gian sống thêm không tiến triển giai đoạn IIIA là 29,6 tháng, giai đoạn IIIB là 16,5 tháng; trung vị thời gian sống thêm không tiến triển giai đoạn IIIA 18,3 tháng, giai đoạn IIIB 15,1 tháng. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,184$ (Bảng 3.28).

Giai đoạn III rất đa dạng, cùng là một giai đoạn nhưng IIIA có tiên lượng tốt hơn IIIB rất nhiều. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm đối với giai đoạn IIIA, IIIB lần lượt là 80,0%, 55,6%, 55,6%, 55,6% so với 76,5%, 44,8%, 17,9%, 0% (không có trường hợp nào giai đoạn IIIB sống đến 4 năm trong nghiên cứu này), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,041$. Tỷ lệ sống thêm không tiến triển giai đoạn IIIA so với giai đoạn IIIB tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm lần lượt là 64,0%, 36,7%, 30,5%, 30,5% so với 58,8%, 31,8%, 0%, 0%. Không có trường hợp giai đoạn IIIB nào đến thời điểm 3 năm mà bệnh không tiến triển. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,152$.

Một điều đáng lưu ý là đối với bệnh nhân giai đoạn IIIA, nếu không tái phát, tiến triển trong vòng 3 năm, thì sau 3 năm chưa ghi nhận trường hợp nào tái phát, tử vong. Điều này có thể phần nào phản ánh mức độ điều trị triệt căn của phương thức điều trị trong nghiên cứu này. Tuy nhiên số lượng bệnh nhân còn ít, cần phải có thời gian theo dõi thêm.

Giai đoạn bệnh được coi là yếu tố tiên lượng mạnh nhất. Thời gian sống thêm giảm dần theo giai đoạn. Đây là tỷ lệ sống 5 năm theo giai đoạn [97]:

- + Giai đoạn IA: 75%
- + Giai đoạn IB: 55%
- + Giai đoạn IIA: 50%
- + Giai đoạn IIB: 40%
- + Giai đoạn IIIA: 10 - 35%
- + Giai đoạn IIIB: <5%
- + Giai đoạn IV: <5%

Bùi Công Toàn và cộng sự (2012) trong nghiên cứu ở BV K báo cáo thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 15 tháng. Trong đó, thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân giai đoạn IIIA (18 tháng) dài hơn nhóm bệnh nhân giai đoạn IIIB (14 tháng) ($p=0,0004$) [87].

4.4.3.5. *Sống thêm theo tình trạng u*

* *Kích thước u:*

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm với $u \leq 5$ cm so với $u > 5$ cm lần lượt là 77,3%, 58,0%, 51,6%, và 80,0%, 41,7%, 25,0%. Trung vị thời gian sống thêm ở nhóm kích thước $u \leq 5$ cm là 45,5 tháng và nhóm kích thước $u > 5$ cm là 21,4 tháng. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,333$ (Bảng 3.29, Biểu đồ 3.22).

Kích thước u càng lớn, thể tích xạ trị càng lớn, độc tính do xạ trị cao làm khó khăn cho quá trình điều trị [5],[32]. Tuy vậy, bệnh nhân trong nghiên cứu này đều là giai đoạn III, nếu kích thước u nhỏ thì thường kèm theo di căn hạch N2, N3, do vậy, gộp chung lại khó có thể đánh giá được tình trạng u riêng rẽ khi đối tượng chỉ là giai đoạn III.

** Giá trị maxSUV của u*

Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ đối với trường hợp u có $\text{maxSUV} \leq 10$ và > 10 tương ứng là 45,5 và 21,4. Tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,368$. Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển ở bệnh nhân có $\text{maxSUV} \leq 10$ và > 10 tương ứng là 16,4 và 17,7 tháng. Sự khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,931$ (Biểu đồ 3.22, Biểu đồ 3.23).

Khi maxSUV tăng cao, tức là khối u đang phát triển, chuyển hóa mạnh, khả năng xâm lấn và di căn cao, tiên lượng sống kém. Kết quả cho thấy sự khác biệt tuy chưa có ý nghĩa thống kê, nhưng những trường hợp maxSUV cao trên 10, trung vị thời gian sống thêm toàn bộ có xu hướng cao hơn nhóm có maxSUV dưới 10. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng giá trị SUV có ý nghĩa về mặt tiên lượng bệnh và đánh giá đáp ứng với điều trị [26],[118],[119].

4.4.3.6. Sống thêm theo tình trạng hạch

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ sống thêm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm ở nhóm không di căn hạch và nhóm có di căn hạch tương ứng là 90,0%; 67,5%; 67,5%; 67,5% so với 75,0%; 46,5%; 31,0%; 23,2%. Trung bình thời gian sống thêm ở nhóm không di căn hạch là $41,7 \pm 6,5$ so với nhóm có di căn hạch là $30,1 \pm 4,4$ tháng. Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,139$ (Bảng 3.31).

Trung vị thời gian sống không tiến triển là 31,7 tháng ở nhóm không di căn hạch cao hơn 15,1 tháng ở nhóm di căn hạch, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,083$ (Bảng 3.32).

Di căn hạch là một yếu tố tiên lượng quan trọng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, cả tỷ lệ và thời gian sống thêm toàn bộ, sống thêm không tiến triển nhóm chưa có di căn hạch có xu hướng cao hơn nhóm di căn hạch, tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê. Điều này có thể do một là, số lượng bệnh nhân nghiên cứu này còn ít, lực thống kê chưa đủ mạnh; hai là, đây đều là bệnh nhân giai đoạn III, nếu chưa có di căn hạch thì u lớn, xâm lấn rộng (T4).

Thời gian sống thêm trung bình có liên quan nghịch với số lượng hạch di căn. Trong một nghiên cứu, Jonnalagadda S và cộng sự thấy rằng thời gian sống thêm trung bình giảm từ 8,8 năm đối với bệnh nhân di căn 1 hạch xuống còn 3,9 năm đối với di căn từ 8 hạch trở lên [108].

4.4.3.7. Sống thêm theo liều xạ

Trong nghiên cứu này, trung bình và trung vị thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm nhận liều xạ 70 Gy và dưới 70 Gy lần lượt là 40,2 tháng và 25,0 tháng so với 30,9 tháng và 27,0 tháng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,557$ (Bảng 3.33).

Trung vị thời gian sống không tiến triển ở nhóm nhận liều xạ 70 Gy so với nhóm xạ liều dưới 70 Gy tương ứng là 20,2 và 17,8 tháng, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,084$ (Bảng 3.34). Trong vòng 24 tháng đầu, tỷ lệ sống thêm không tiến triển giữa 2 nhóm như nhau, nhưng sau 24 tháng 2 đường cong tách biệt rõ ràng, ưu thế bệnh không tiến triển thuộc về nhóm nhận liều xạ 70 Gy (Biểu đồ 3.27).

Theo các nghiên cứu nước ngoài, nâng cao liều xạ là một phương pháp quan trọng để tăng cường tỷ lệ kiểm soát tại chỗ, tại vùng. Bởi lẽ, nếu chỉ xạ

liều chuẩn 60 Gy tỷ lệ kiểm soát bệnh tại chỗ rất thấp. Le Chevalier và cộng sự (1991) đã tiến hành một nghiên cứu về nội soi phế quản sinh thiết tổn thương sau xạ trị với liều 60Gy đã cho thấy 80% trường hợp còn tế bào ác tính [61]. Vì vậy, đã có hàng loạt các thử nghiệm lâm sàng ra đời nghiên cứu về vấn đề phối hợp hóa xạ và nâng cao liều xạ nhằm tăng cường kiểm soát tại chỗ, tại vùng.

Trong nghiên cứu RTOG 9410, phác đồ hoá xạ đồng thời làm khả năng kiểm soát tại chỗ, tuy nhiên tỷ lệ tái phát tại chỗ vẫn còn cao từ 34-43% [10]. Một số nghiên cứu đã thấy việc tăng liều xạ cao hơn làm tăng tỷ lệ kiểm soát bệnh tại chỗ [62],[63]. Rengan và CS phân tích việc tăng liều xạ đối với BN UTPKTBN giai đoạn III, kích thước lớn, họ nhận ra rằng tỷ lệ tái phát tại chỗ giảm xuống khi liều xạ trên 64 Gy [64]. Liều xạ này vẫn đảm bảo an toàn cho cơ quan lành xung quanh khi sử dụng kỹ thuật xạ trị theo hình dạng khối u trong không gian 3 chiều, kỹ thuật xạ trị điều biến liều (IMRT).

Thử nghiệm RTOG - 9311 của Bradley và cộng sự (2005) đã thực hiện tăng liều xạ theo bậc thang với mục tiêu tăng kiểm soát bệnh tại chỗ tại vùng. Bệnh nhân được chia gồm 4 nhóm can thiệp xạ trị đơn thuần mà không kết hợp với hoá trị: 70,9Gy; 77,4Gy; 83,8Gy; và 90,3Gy. Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ tăng dần theo liều xạ. Tuy nhiên, tác giả nhận thấy liều xạ 90,3Gy gây quá nhiều độc tính trầm trọng. Liều 83,8Gy thì tương đối an toàn nếu V20 hai phổi (thể tích nhận liều chiếu xạ hơn 20Gy) được kiểm soát dưới 25%. Tương tự, liều 77,4Gy cũng an toàn nếu V20 hai phổi được kiểm soát từ 25 - 36% [65].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, liều xạ được phân bố tùy từng cá thể để đảm bảo an toàn cho cơ quan lành xung quanh, dao động từ 60 – 70 Gy. 91,5% bệnh nhân nhận được đủ liều xạ trị từ 60 Gy trở lên. Có 3 trường hợp (7,2%) đang xạ trị bệnh tiến triển phải ngừng, chuyển sang phác đồ hóa trị khác, 1 trường hợp (2,4%) bệnh nhân bỏ xạ trị vì tác dụng phụ.

So sánh với một số thử nghiệm nước ngoài, tỷ lệ hoàn tất liệu trình điều trị của chúng tôi cũng tương đương. Belani và cộng sự với 3 cách phối hợp hóa-xạ trị cùng với một loại phác đồ hóa trị paclitaxel-carboplatin hàng tuần, báo cáo tỉ lệ 69 - 74% bệnh nhân hoàn tất các liệu trình hóa trị và 70 - 81% bệnh nhân nhận đủ liều xạ trị [58]. Nghiên cứu tại Nhật bản cũng cho tỉ lệ tuân thủ xạ trị khá tốt với chỉ 8,8% bệnh nhân nhận liều xạ dưới 60Gy. Ngoài ra, tỉ lệ nhóm bệnh nhân tuân thủ 6 chu kỳ hóa trị paclitaxel-carboplatin vẫn tốt hơn nhóm dùng thuốc hóa trị irinotecan- carboplatin (58,5% so với 40,8%) [54].

Liều xạ trong nghiên cứu của chúng tôi đề ra là 60 – 70 Gy, trong khi các nghiên cứu phân tích ở trên liều xạ thấp hơn, mặc dù vậy, tỷ lệ bệnh nhân hoàn tất liệu trình điều trị vẫn tương đương. Điều này có thể được lý giải do trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng kỹ thuật xạ trị khu trú IFRT, xạ trị dựa trên hình ảnh PET/CT mô phỏng, chỉ xạ vào u và hạch di căn, không xạ dự phòng hạch, do vậy thể tích xạ trị nhỏ hơn, là cơ sở tăng liều xạ mà vẫn đảm bảo cho mô lành xung quanh. Kỹ thuật này đã được minh chứng, qua nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ kiểm soát tại vùng tương đương đôi khi còn ưu thế hơn, nhưng độc tính giảm hơn hẳn so với kỹ thuật xạ trị hệ thống (xạ toàn bộ u, hạch di căn, và toàn bộ hệ thống hạch vùng).

Nhóm CALGB tổng hợp và phân tích các dữ liệu nghiên cứu pha I và II của Đại học North Carolina và Wake Forest (Hoa Kỳ) sử dụng liều xạ tăng với kỹ thuật xạ trị khu trú. Thể tích xạ trị bao gồm u và hạch căn, không xạ phòng ngừa hạch, ngoài ra, tất cả bệnh nhân đều được hóa trị tân hỗ trợ trước khi HXTĐT với carboplatin-paclitaxel hàng tuần. Với trung vị thời gian theo dõi 43 tháng, trung vị thời gian sống còn là 24 tháng [68].

Yuan và CS [11] đã nhận thấy có sự tăng tỷ lệ kiểm soát tại chỗ với kỹ thuật IFRT (với liều xạ 68 – 74 Gy) lên 8% tại thời điểm 2 năm và 15% tại thời điểm 5 năm so với kỹ thuật ENI (xạ trị dự phòng cả hạch vùng: Elective Nodal

Irradiation) với liều xạ 60 – 64 Gy), tuy nhiên sự khác biệt chỉ có ý nghĩa thống kê tại thời điểm 5 năm. Thêm vào đó, kỹ thuật IFRT cải thiện có ý nghĩa thống kê thời gian sống thêm 2 năm lên 39,4% so với 25,6% với kỹ thuật ENI ($p = 0,048$), đồng thời giảm tỷ lệ viêm phổi xuống còn 17% so với 29% ở kỹ thuật ENI ($p = 0,044$).

Một nghiên cứu khác của Fernandes và CS phân tích 108 BN UTPKTBN giai đoạn tiến triển tại vùng được điều trị bằng kỹ thuật ENI hoặc IFRT. Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ 2 năm đối với IFRT và ENI tương ứng là 59,6% và 39,2%, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,23$. Không có sự khác biệt giữa IFRT và ENI về tỷ lệ kiểm soát hạch vùng (84,3 và 84,3%), về tỷ lệ tái phát di căn xa (52,7% và 47,7%), về sống còn toàn bộ (43,7% và 40,1%). Nhưng về mặt độc tính, kỹ thuật IFRT đã giảm được 31% tỷ lệ viêm thực quản nặng với $p = 0,036$. Tác giả đã đi đến kết luận IFRT có ưu việt hơn so với ENI nhất là về mặt giảm được độc tính do xạ trị [12].

Tuy vậy, việc tăng liều xạ phải tùy thuộc từng trường hợp cụ thể, đảm bảo liều bức xạ cho các cơ quan lành dưới ngưỡng cho phép. Nếu tăng liều cao một cách đồng loạt (đặc biệt giai đoạn IIIB, có di căn hạch trung thất đối bên thì trường chiếu thường rất rộng) lại không mang đến lợi ích sống thêm, có thể do tác dụng phụ, độc tính của xạ trị lớn. Nghiên cứu RTOG 0617 với liều xạ cao 74 Gy đã phải dừng ngày 17.06.2011. Bradley [69] đã tuyên bố liều xạ cao 74 Gy không mang lại lợi ích về sống thêm so với liều xạ 60 Gy. Tại Hội nghị ASTRO 2011 (American Society of Therapeutic Radiology and Oncology), kết quả của thử nghiệm RTOG 0617 được công bố cho thấy liều xạ cao 74 Gy không mang lại lợi ích sống thêm so với liều xạ chuẩn 60 Gy [70]. Như vậy, liều xạ cao làm tăng khả năng kiểm soát khối u nhưng không thể tăng cao 74

Gy đồng loạt vì giai đoạn III rất đa dạng, kích thước u và vị trí hạch thay đổi rất nhiều tùy từng bệnh nhân cụ thể do đó thể tích xạ trị cũng thay đổi rất lớn. Do vậy, việc quyết định liều xạ trị cao phải theo từng bệnh nhân cụ thể đảm bảo liều tối ưu tại u và hạch mà các cơ quan lành xung quanh vẫn được đảm bảo. Nghiên cứu mới đây nhất của Brower JV và CS (2016) phân tích gộp với số lượng rất lớn gồm 33 566 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III được điều trị bằng hóa xạ đồng thời từ năm 2002 – 2012, kết quả cho thấy trung vị sống còn toàn bộ đạt 18,8; 21,1; 22,0; 21,0 tháng tương ứng với liều xạ 59,4 – 60; 66; 70; ≥ 71 Gy, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Trung vị sống còn các nhóm có liều xạ 66; 70; ≥ 71 Gy cao hơn nhóm có liều xạ 59,4 – 60 Gy, tuy nhiên không có sự khác biệt về sống thêm khi tăng liều xạ ≥ 71 Gy so với nhóm 66 – 70 Gy. Như vậy, liều xạ phải tùy từng trường hợp cụ thể, tăng vừa đủ đảm bảo tỷ lệ kiểm soát bệnh mà vẫn đảm bảo an toàn cho cơ quan lành xung quanh [120].

Việc nâng liều xạ lên cao nhằm tăng cường khả năng kiểm soát bệnh mà vẫn đảm bảo an toàn cho cơ quan lành xung quanh có thể được cải thiện với kỹ thuật xạ trị khu trú với PET/CT mô phỏng. PET/CT mô phỏng cho phép xác định chính xác tình trạng u và hạch di căn, giảm bỏ sót tổn thương so với kỹ thuật mô phỏng khác (như CT mô phỏng) còn kỹ thuật xạ trị khu trú IFRT, làm giảm thể tích xạ trị, là nền tảng cho việc tăng liều xạ một cách an toàn cũng như tăng cường tỷ lệ kiểm soát bệnh [2],[28],[29].

4.5. Phân tích sống thêm theo phương pháp điều trị của nghiên cứu.

Như trên đã trình bày, trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm tương ứng là 78,6%, 51,3%, 39,6% và 31,7%. Thời gian sống thêm trung bình 34,1 tháng. Trung vị thời gian sống

thêm 25,0 tháng. Tỷ lệ sống thêm không tiến triển 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm lần lượt là 61,9%, 34,7%, 18,0% và 18,0%. Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là 24,2 tháng; trung vị thời gian sống thêm không tiến triển là 17,7 tháng. Nghiên cứu này cho thấy kết quả cao hơn so với các nghiên cứu về hóa xạ đồng thời trong và ngoài nước (Bảng 4.3). Chúng tôi đưa ra một số nhận định lý giải cho kết quả này:

- Trong nghiên cứu của chúng tôi, sử dụng PET/CT đánh giá giai đoạn, do vậy độ chính xác cao hơn, loại bỏ những bệnh nhân mà trên các phương tiện thông thường chẩn đoán là giai đoạn III, nhưng trên PET/CT lại phát hiện di căn xa (giai đoạn IV).

- Mô thức điều trị của chúng tôi là kết hợp nhiều mặt tích cực như hóa xạ đồng thời – hóa chất củng cố, liều xạ được nâng cao theo cá thể với kỹ thuật xạ trị khu trú IFRT và nhất là có PET/CT mô phỏng chỉ điểm sớm chính xác, không bỏ sót tổn thương góp phần nâng cao hiệu quả điều trị.

Trên thế giới, số lượng nghiên cứu về PET/CT mô phỏng xạ trị ung thư phổi cũng chưa nhiều vì cần có sự đồng bộ về máy PET/CT, máy lập kế hoạch và máy xạ trị gia tốc. Hơn nữa, muốn thực hiện được kỹ thuật này phải có sự kết hợp chặt chẽ giữa bác sỹ xạ trị ung bướu và bác sỹ Y học hạt nhân. Tại Việt Nam cũng chưa có nghiên cứu nào có sử dụng PET/CT mô phỏng trong điều trị UTPKTBN vì đây là kỹ thuật hiện đại, mới được triển khai trong những năm gần đây. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương đương với các nghiên cứu nước ngoài về hóa xạ trị đồng thời có sử dụng PET/CT mô phỏng [76,77].

Micheal P.Mac Manus (2013) tiến hành chụp PET/CT cho 76 BN UTPKTBN, 50 BN chưa có di căn xa được điều trị triệt căn hóa xạ đồng thời có sử dụng hình ảnh PET/CT (26 BN đã có di căn xa không còn chỉ định xạ trị), tỷ lệ sống thêm tại thời điểm 1 năm và 4 năm lần lượt là 77,5% và 35,6%. Tỷ lệ sống thêm với giai đoạn IIIA tại thời điểm 4 năm là 32% [76]. Trong

ngiên cứu của chúng tôi tỷ lệ sống còn 4 năm đối với giai đoạn IIIA có cao hơn đạt tới 55,6%.

Socha J và cộng sự (2013), nghiên cứu 75 bệnh nhân UTPKTBN, trong đó có 50 bệnh nhân giai đoạn III, được chụp PET/CT đánh giá và lập kế hoạch xạ trị. Tỷ lệ sống còn 3 năm cho giai đoạn III là 36% với trung vị thời gian sống thêm là 17 tháng [121].

Zuo-Ling Xiang và cộng sự nghiên cứu 84 BN UTPKTBN giai đoạn III không mổ được, được điều trị hóa xạ đồng thời liều cao 74 Gy có sử dụng PET/CT (hóa chất phác đồ paclitaxel – carboplatin hàng tuần, xạ trị hạt nặng proton therapy). Kết quả cho thấy, tại thời điểm 3 năm, tỷ lệ sống thêm không tái phát tại chỗ 34,8%, tỷ lệ sống thêm không di căn xa 35,4%, tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển 31,2% và tỷ lệ sống thêm toàn bộ 37,2%. Thời gian sống thêm trung vị là 29,9 tháng [77]. So sánh với nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển và trung vị thời gian sống thêm có cao hơn (31,2% với 18,0%; 29,9 tháng với 25,0 tháng), nhưng tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 3 năm gần như nhau (37,2% với 39,6%, theo tương ứng). Sự khác biệt này có thể do nghiên cứu của Zuo-Ling Xiang dùng kỹ thuật xạ trị tiên tiến hơn - kỹ thuật xạ trị hạt nặng, proton therapy, liều tại u đạt rất cao, sau đó liều giảm rất nhanh tại mô lành xung quanh. Điều này có thể làm tăng sự kiểm soát khối u mà tổn hại cho mô lành xung quanh vẫn rất thấp. Tuy nhiên, tác giả không mô tả rõ tỷ lệ giữa các giai đoạn là bao nhiêu vì trong cùng giai đoạn III không mổ được thì giai đoạn IIIA không mổ được vẫn có tiên lượng tốt hơn rất nhiều giai đoạn IIIB.

4.6. Hạn chế của nghiên cứu

Số lượng bệnh nhân còn ít, do vậy việc phân tích đánh giá nhiều yếu tố còn hạn chế, nhiều tỷ lệ có xu hướng khác nhau nhưng chưa có ý nghĩa thống kê.

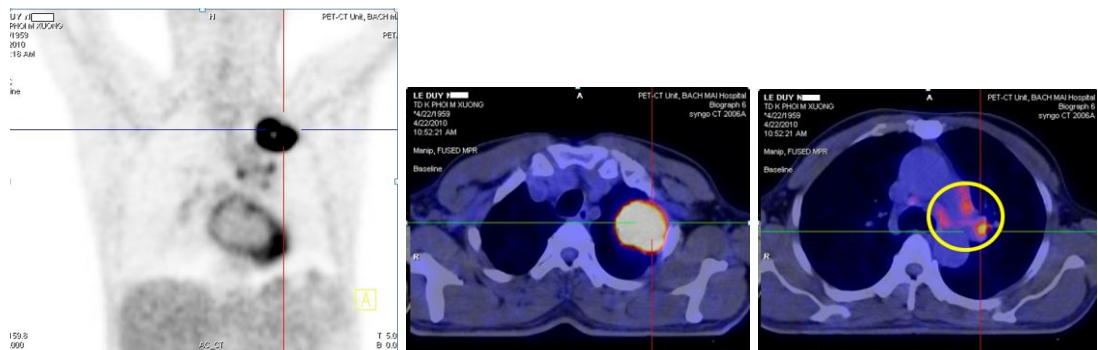
MỘT SỐ BỆNH ÁN MINH HỌA

Ca lâm sàng 1.

BN Lê N. D., nam, 51 tuổi

Vào viện 4/2010. Diễn biến bệnh 2 tháng, ho, đau ngực trái

Sinh thiết xuyên thành dưới hướng dẫn của CT, mô bệnh học Ung thư biểu mô tuyến.



Chụp PET/CT: Hình ảnh u thùy trên phổi trái, kích thước 4,8 x 4,9 cm, max SUV 14,7, u xâm lấn thành ngực, di căn hạch rốn phổi trái kích thước 1,2 x 2,5 cm, max SUV 5,3, hai hạch trung thất cùng bên kích thước 1,6 và 1,8 cm với max SUV 3,7.

Chẩn đoán giai đoạn T3N2Mo, giai đoạn IIIA

Bệnh nhân được hóa xạ đồng thời với PET/CT mô phỏng, liều xạ 70 Gy, hóa chất phác đồ PC mỗi 3 tuần, 6 chu kỳ.



Sau điều trị: Chụp PET/CT đánh giá sau điều trị, u hạch tan hết chỉ còn tổ chức viêm xơ sau xạ trị, BN ổn định. Bệnh đáp ứng hoàn toàn với phương pháp điều trị.

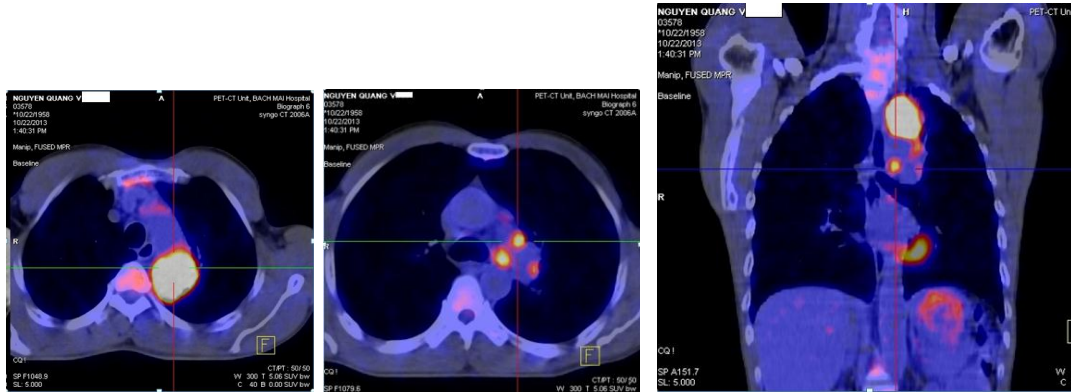
Ca lâm sàng 2.

BN Nguyễn Q. V., nam, 55 tuổi

Vào viện 10/2013

Bệnh diễn biến 2 tuần với các triệu chứng ho, đau ngực.

Sinh thiết xuyên thành dưới hướng dẫn CT: Ung thư biểu mô tuyến

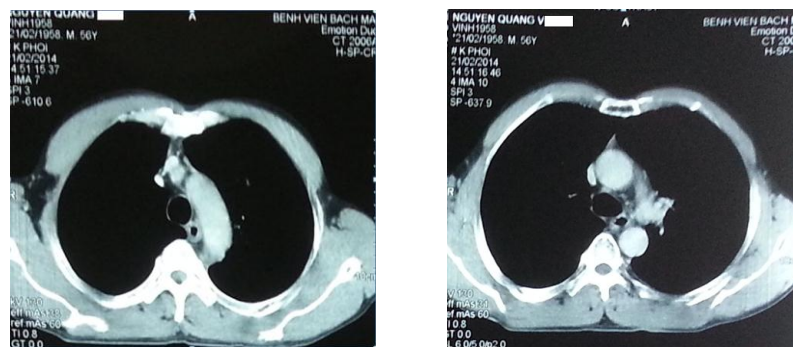


Chụp PET/CT đánh giá trước điều trị: Khối u thùy trên phổi trái, kích thước 4,3 x 6,3 cm với maxSUV 24,1; khối xâm lấn vào quai động mạch chủ di căn hạch trung thất cùng bên kích thước 1,2 và 2,7 cm với max SUV là 4,09 và 7,36.

Chẩn đoán: K phổi T4N2Mo, giai đoạn IIIB

Đã điều trị hóa xạ đồng thời và sử dụng ngay hình ảnh PET/CT này để mô phỏng. Xạ liều 66 Gy, hóa chất phác đồ PC mỗi 3 tuần, 6 chu kỳ.

Sau điều trị: BN ổn định, không đau ngực, thể trạng tốt.



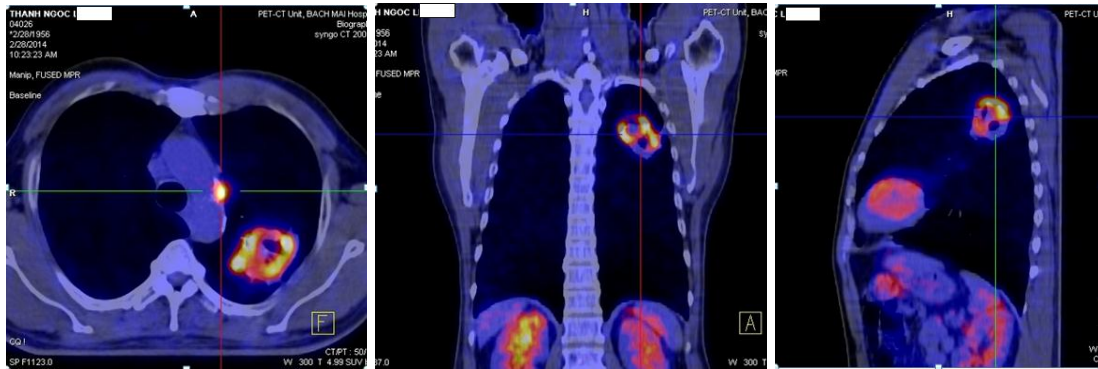
Chụp CT ngực đánh giá sau điều trị: u hạch tan hết, chỉ còn tổ chức viêm xơ sau xạ trị. Bệnh đáp ứng hoàn toàn.

BN hiện giờ vẫn sống, khỏe mạnh, đến nay đã đạt 46 tháng.

Ca lâm sàng 3. BN Thành N. L., nam, 57 tuổi

Vào viện 2/2014. Bệnh diễn biến 2 tháng, ho, ho máu, đau ngực, sút 4 kg.

Sinh thiết xuyên thành dưới hướng dẫn của CT, kết quả mô bệnh học là Ung thư biểu mô tuyến, không có đột biến EGFR.

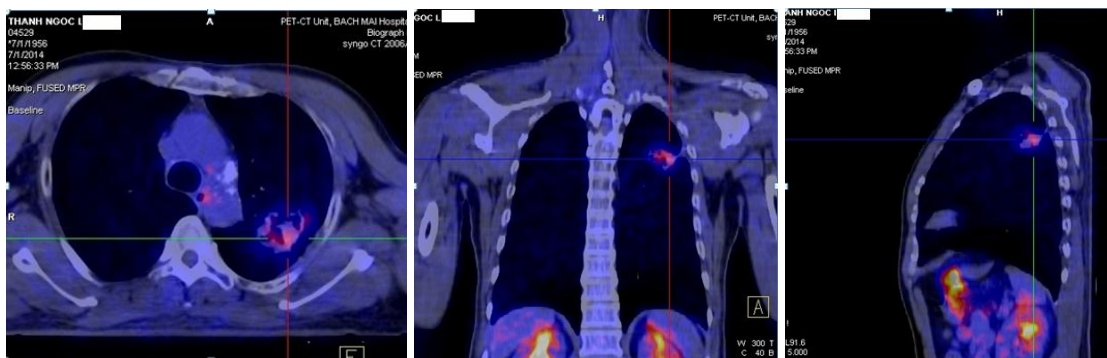


BN được chụp PET/CT đánh giá trước điều trị: U thùy trên phổi trái kích thước 5,7 x 4,5 x 4,2 cm với maxUV = 8,05; hạch cạnh quai động mạch chủ, dính chặt vào quai động mạch chủ, kích thước 1,4 x 1,6 cm, maxSUV = 5,28.

Chẩn đoán K phổi T2N2Mo, giai đoạn IIIA.

Phẫu thuật khó khăn do hạch dính chặt vào quai động mạch chủ. BN được hóa xạ đồng thời với PET/CT mô phỏng, liều xạ 66 Gy, hóa chất PC mỗi 3 tuần, 6 chu kỳ.

Sau điều trị đỡ đau ngực, không ho máu, tăng 2 kg cân.



Chụp PET/CT đánh giá sau điều trị: U thùy trên phổi trái có giảm bớt kích thước 4,4 x 3,5 cm, maxSUV giảm xuống còn 3,5; hạch cạnh quai động mạch chủ tan biến. Bệnh đáp ứng một phần. Bệnh ổn định 1 năm, sau đó tiến triển, bệnh nhân vẫn sống tới thời điểm kết thúc nghiên cứu 6/2015.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 42 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III không mổ được, được tiến hành xạ trị có sử dụng kỹ thuật PET/CT mô phỏng phổi hợp đồng thời với hóa chất phác đồ Paclitaxel - Carboplatin mỗi 3 tuần, sau xạ trị củng cố thêm hóa chất phác đồ trên đủ 6 chu kỳ tại Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tổn thương PET/CT mô phỏng:

- Tuổi: Nhóm tuổi gặp nhiều nhất là 50 - 59 chiếm 50,0%, tiếp đến nhóm tuổi 60 – 69 chiếm 26,2%. Tuổi trung bình 57, lớn nhất 72, nhỏ nhất 39.

- Giới: nam chiếm đa số với tỷ lệ 83,3%, nữ chiếm 16,7%.

- Về mô bệnh học, UTBM tuyến chiếm đa số với 73,8% các trường hợp, tiếp đến UTBM vảy chiếm 21,4%.

- PET/CT ưu thế hơn CT đơn thuần, phát hiện thêm được tổn thương hạch di căn ở 13/42 các bệnh nhân, chiếm 31,0%.

- Giá trị maxSUV u, hạch tỷ lệ thuận với kích thước u, hạch. U và hạch càng lớn, giá trị maxSUV càng cao. Giá trị trung bình maxSUV tại $u \leq 5$ cm và > 5 cm tương ứng là 8,29 và 13,00. Giá trị trung bình maxSUV hạch ≤ 2 cm và > 2 cm là 4,28 và 8,63.

- Khi lập kế hoạch xạ trị với PET/CT mô phỏng, liều xạ cho các cơ quan lành đều ở dưới ngưỡng cho phép. Liều trung bình phổi lành là 12,2 Gy; V20 phổi lành là 22,0%; liều trung bình thực quản là 18,6 Gy, liều cực đại thực quản 58,0 Gy; trung bình liều cực đại tại tủy sống 31,4 Gy; liều trung bình tại tim 8,4 Gy, V40 tim 7,2%.

2. Kết quả điều trị

- Kết quả điều trị rất đáng khích lệ với thời gian và tỷ lệ sống thêm toàn bộ cao hơn so với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm tương ứng là 78,6%, 51,3%, 39,6% và 31,7%. Trung bình thời gian sống thêm toàn bộ là 34,1 tháng. Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 25,0 tháng.
- Sống thêm không tiến triển được cải thiện rõ ràng với tỷ lệ sống thêm không tiến triển 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm lần lượt là 61,9%, 34,7%, 18,0% và 18,0%. Trung bình thời gian sống thêm không tiến triển là 24,2 tháng; trung vị thời gian sống thêm không tiến triển là 17,7 tháng.

3. Tính an toàn:

- Độc tính về huyết học, gan thận cơ bản được giảm thiểu, nhất là ở mức độ nặng. Giảm số lượng bạch cầu (52,4%) và giảm huyết sắc tố (66,7%). Các trường hợp giảm huyết sắc tố đều ở mức độ nhẹ độ 1 (50,0%), độ 2 (16,7%). Hạ bạch cầu đa nhân trung tính nặng độ 3, độ 4 gặp 5 bệnh nhân, chiếm 11,9%. Không có bệnh nhân nào xuất hiện giảm tiểu cầu, suy gan hay suy thận ở mức độ nặng. Không có bệnh nhân nào tử vong do độc tính của điều trị.
- Độc tính ngoài huyết học mức độ nặng được cải thiện và kiểm soát tốt. Viêm thực quản độ 3,4 gặp 5/42 bệnh nhân chiếm 11,9%; viêm phổi độ 3, 4 gặp 3/42 trường hợp chiếm 7,1%. Không có trường hợp nào tử vong do độc tính hóa xạ.

KIẾN NGHỊ

1. Bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ nên được chụp PET/CT trước điều trị để đánh giá chính xác giai đoạn bệnh nhằm đưa ra phương án điều trị tối ưu, đồng thời làm mô phỏng luôn để tiến hành xạ trị nếu có chỉ định.

2. Phương pháp điều trị phối hợp hóa chất phác đồ Paclitaxel – Carboplatin với xạ trị có sử dụng PET/CT mô phỏng cho ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB, IIIA không mổ được, mang lại kết quả đáng khích lệ. Cần có nghiên cứu với số lượng bệnh nhân lớn hơn để đưa ra các kết quả tin cậy hơn nữa.

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

- 1. Vũ Hữu Khiêm, Mai Trọng Khoa (2015).** Đánh giá vai trò của PET/CT mô phỏng về việc phát hiện di căn hạch vùng trong xạ trị ung thư phổi không tế bào nhỏ. *Tạp chí Y học lâm sàng*, 29, 115-119.

- 2. Vũ Hữu Khiêm, Mai Trọng Khoa, Nguyễn Văn Hiếu (2015).** Kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng phác đồ phối hợp hóa chất và xạ trị với PET/CT mô phỏng. *Tạp chí Y học lâm sàng*, 29, 163-169.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. International Agency for Research on Cancer (2012). Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.
2. National Cancer Comprehensive Network (NCCN 2017), Guideline Version 5, *Non Small Cell Lung Cancer*.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf, xem 19/4/2017.
3. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuán, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Ung thư phổi, *Điều trị nội khoa bệnh ung thư*, Nhà xuất bản y học, tr. 81-93.
4. Benjamin Movsas et al (2014). Non small cell lung cancer, *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach, Medical, Surgical, and Radiation Oncology 13th Edition*, UBM Medica.
5. Halperin, Edward C.; Perez, Carlos A.; Brady, Luther W (2013). Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 6th Edition, chapter 51, Lippincott Williams & Wilkins.
6. European Society for Medical Oncology (2015), 2nd ESMO Consensus Conference in Lung cancer: locally advanced stage III non – small – cell lung cancer.
7. DeVita, Vincent T.; Hellman, Samuel; Rosenberg, Steven A (2014). Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th Edition, part 3, chapter 37, Lippincott Williams & Wilkins.
8. Nguyễn Bá Đức (2005). *Hoá chất điều trị bệnh ung thư*, Nhà xuất bản y học.
9. Roland T. Skeel and Samir Khleif (2012). *Handbook of Cancer Chemotherapy*, 8th edition, Chapter 7, Lippincott Williams & Wilkins.
10. Curran W, Scott C, Langer C, et al (2003). Long term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemoradiation for patients with unresectable NSCLC: RTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol*; 61.

11. Yuan S, Sun X, Li M, et al (2007). A randomized study of involved-field irradiation versus elective nodal irradiation in combination with concurrent chemotherapy for inoperable stage III nonsmall cell lung cancer. *Am J Clin Oncol*; 30(3): 239 - 244.
12. Fernandes AT, Shen J, Finlay J, et al (2010). Elective nodal irradiation (ENI) vs. involved field radiotherapy (IFRT) for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a comparative analysis of toxicities and clinical outcomes. *Radiother Oncol*; 95(2): 178–184.
13. Bộ môn Giải Phẫu học Trường Đại học Y Hà Nội (2005), *Bài giảng Giải phẫu học*, Tr.192-201, Nhà xuất bản Y học.
14. Bộ môn Giải Phẫu học Trường Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh (2006), *Bài giảng Giải phẫu học*, Tr.60-72, Nhà xuất bản Y học
15. Bùi Công Toàn, Hoàng Đình Chân (2008). *Bệnh ung thư phổi*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 7-491.
16. Johannes W.Rohen, Chihiro Yokochi, Elke Lutjen Drecoll (2002). *Atlas giải phẫu người*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
17. Schuchert M.J, Pettiford B.L, Keeley S. et al (2007). Anatomic segmentectomy in the treatment of stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*, 84, 926-933.
18. Bộ môn Sinh lý học Trường Đại học Y Hà Nội (2005), *Sinh lý học hệ hô hấp*, Nhà xuất bản Y học.
19. Mountain C.F, Libshitz H.I, Hermes K.E (2009). Imaging in the staging of lung cancer. *Lung Cancer, A handbook for staging, imaging, and lymph node classification*, 39-50.
20. American Joint Committee on Cancer (2012). Lung. In. AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition, New York. NY: *Springer*, 167-181.

21. Harvey I.P, David P.C, David H.J et al (2010). *Lung Cancer principles and practice*, 4th edition, Lippincott William and Wilkins a Wolters Kluwer Company.
22. Bộ môn ung thư Trường Đại học Y Hà Nội (2007), Ung thư phổi, *Bài giảng ung thư*, Nhà xuất bản y học.
23. Antoinette J. Wozniak and Shirish M. Gadgeel (2010), Clinical Presentation of Non – Small Cell Carcinoma of the Lung, Principles and Practice of Lung Cancer, Fouth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA 19106 USA, p369-379.
24. Ngô Quý Châu (2008). *Ung thư phổi*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 28 -288.
25. Mai Trọng Khoa (2012), *Y học hạt nhân sách dùng cho sau đại học*. Nhà xuất bản y học, Hà Nội, 118-120.
26. Mai Trọng Khoa và cộng sự (2013). *Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư*, Chương 8 Ung thư phổi, Nhà xuất bản y học.
27. Ronald Boellaard et al (2009). FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0, *Eur J Nucl Med Mol Imaging, Springer*.
28. Stasa Jelercic and Mirjana Rajer (2015). *The role of PET-CT in radiotherapy planning of solid tumours*. Radiol Oncol. 2015 Mar; 49(1): 1–9.
29. Kenneth Rosenzweig and Carlo Greco (2008). Non Small Cell Lung Cancer, *PET/CT in Radiotherapy Treatment Planning*, Saunders Elsevier, Philadelphia, p186-204.
30. William D. T, Elisabeth B, Curtis C. H, et al (2004). Pathology & Genetics of tumors of Lung, Pleura, Thymus and Heart. *World Health Organization Classification of Tumors*, 10.

31. Nguyễn Văn Hiếu (2010). *Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
32. Leibel and Phillips (2010). *Textbook of Radiation Oncology, third edition*, Elsevier Saunders, Philadelphia.
33. Nguyễn Bá Đức (2003). *Thực hành xạ trị bệnh ung thư*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
34. Szeifert GT et al (2007). Radiosurgery for brain tumors, *Radiosurgery and Pathological Fundamentals*, Karger, p139-159
35. US Food and Drug Administration (2016), FDA expands use of Xalkori to treat rare form of advanced non-small cell lung cancer.
36. Martini N, Flehinger BJ, Zaman MB, et al (1983). Results of resection in non-small cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases. *Ann Surg* 1983;198(3):386–397
37. Eberhardt W, Wilke H, Stamatis G, et al (1998). “Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small cell lung cancer: mature results of a Phase II trial”. *J Clin Oncol*, 6: pp.622- 634.
38. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al (2009). “Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small cell lung cancer: a phase III randomized controlled trial”. *Lancet*; 374: pp.379-386.
39. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. (2004). “American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003”. *Am Clin Oncol*; 22: pp.330–353.
40. Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WE, Lim E, et al (2013). “ESMO Guidelines Working Group. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”. *Ann Oncol*; 24 Suppl 6: pp.89-98.

41. Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, et al (2007). Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*; 99(6): 442–450.
42. Furuse K, Hosoe S, Masuda N, et al (2000). “Impact of tumor control on survival in unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) treated with concurrent thoracic radiotherapy and chemotherapy (abstract)”. *Proc Am Soc Clin Oncol*; 19: 484a.
43. Furuse K., Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, Katagami N, Ariyoshi Y et al. (1999). “Phase III Study of Concurrent Versus Sequential Thoracic Radiotherapy in Combination With Mitomycin, Vindesine and Cisplatin in Unresectable Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer”, *J Clin Oncol*, 17: pp. 2692-9.
44. Zatloukal PP, Zemanova M, Havel L, et al. (2004). “Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non- small cell lung cancer: a randomized study”. *Lung Cancer*; 46: pp.87–98.
45. O’Rourke N, Roque IFM, Farre Bernado N, et al (2010). Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*; (6): CD002140.
46. David R. Gandara et al (2003). Consolidation Docetaxel After Concurrent Chemoradiotherapy in Stage IIIB Non–Small-Cell Lung Cancer: Phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *American Society of Clinical Oncology*.
47. Belani C, Choy H, Bonomi P, et al (2005). Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol*; 23: 5883-5891.

48. Lipin Liu, Nan BI, Zhe Ji et al (2015). Consolidation chemotherapy may improve survival for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concurrent chemoradiotherapy - retrospective analysis of 203 cases. *BMC cancer*.
49. Fournel P, Bozonnet MC, Robinet G, et al (2008). Long-term benefit is observed in a randomized phase III trial of sequential chemo-radiotherapy versus concurrent chemo-radiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) (GLOT-GFPC NPC 95-01 study). *J Thorac Oncol*. 3: S63.
50. Blackstock AW, Govindan R, et al (2007). Definitive chemoradiation for the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 25: pp. 4146–4152.
51. Seiwert TY, Connell PP, Mauer AM, et al (2005), A phase I dose-escalating study of combination pemetrexed-based chemotherapy and concomitant radiotherapy for locally advanced or metastatic non-small cell lung or esophageal cancer. *J Clin Oncol*, 23: 635s.
52. Bogart JA, Govindan R, et al (2006). A randomized phase II study of radiation therapy, pemetrexed, and carboplatin with or without cetuximab in stage III non-small cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 7: pp. 285-287.
53. Segawa Y, Kiura K, Tagikawa N, et al (2010), “Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesin and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. OLCSG 0007”. *J Clin Oncol*; 28(20): pp. 3299-3306.
54. Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, et al (2010). “Phase III study comparing second and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG 0105”. *J Clin Oncol*.; 28(23): pp. 3739 - 3745.

55. Liao ZX, Komaki RR, Thames HD, et al (2010), "Influence of technologic advances on outcomes in patients with unresectable, locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concomitant radiotherapy". *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 76(3): pp.775-781.
56. Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, Johnson D, et al. (2000). "Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group and Southwest Oncology Group". *Chest*; 117: pp. 358-364.
57. Choy H, Akerley W, Safran H, et al (1998). "Multi-institutional phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer". *J Clin Oncol*, 16: pp.3316–3322.
58. Belani CP, Aisner J, Day R, et al (1997). "Weekly paclitaxel and carboplatin with simultaneous thoracic radiotherapy (TRT) for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)". *Proc Amer Soc Clin Oncol*, 16: 448a (abstract 1608).
59. Huber RM, Flentje M, Schmidt M, et al (2006). "Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small cell lung cancer: Study CTRT 99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group". *J Clin Oncol*; 24: pp. 4397-4404.
60. Vokes EE, Herndon JE 2nd, Kelley MJ, et al (2007). "Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B". *J Clin Oncol*; 25: pp. 1698-1704.

61. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, et al. (1991). "Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients", *J Natl Cancer Inst* 83: pp.417-423.
62. Bradley J, Graham M, Suzanne S, et al (2005). Phase I results of RTOG L-0117: a Phase I/II dose intensification study using 3DCRT and concurrent chemotherapy for patients with inoperable NSCLC. *Proc Am Soc Clin Oncol*; 23:16.
63. Schild S, McGinnis WL, Graham D, et al (2005). Results of a phase I trial of concurrent chemotherapy and escalating doses of radiation for unresectable non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 63: S44.
64. Rengan R, Rosenzweig KE, Venkatraman E, et al (2004). Improved local control with higher doses of radiation in large-volume stage III non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 60(3):741–747
65. Bradley JD, Graham M, Suzanne S, et al (2005). "Toxicity and outcome results of RTOG 9311: A phase I-II dose escalation study using three-dimensional conformal radiation therapy in patients with inoperable non-small cell lung carcinoma", *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 61(2): pp.318-328.
66. Tomoki Kimura (2012). Involved-Field Radiation Therapy (IF-RT) for Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC), *Modern Practices in Radiation Therapy*, Dr. Gopishankar Natanasabapathi (Ed.), ISBN: 978-953-51-0427-8, InTech, DOI: 10.5772/34902. Available from: <http://www.intechopen.com/books/modern-practices-in-radiation-therapy/involved-field-radiation-therapy-for-non-small-cell-lung-cancer->

67. Rosenzweig KE, Sura S, Jackson A, et al (2007). Involved-field radiation therapy for inoperable non small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*; 25(35):5557–5561
68. Socinski M, Rosenman J, et al (2001). “Dose escalating conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin/paclitaxel in unresectable Stage IIIA and IIIB non-small cell lung cancer: A modified phase I/II trial”. *Cancer*. 92: pp.1213-1223.
69. Bradley J. (2011). RTOG 0617 protocol amendment 9, version date: June 30, 2011 (Broadcast: 7/11/11). *In: Investigators RT*, editor 2011
70. Bradley J, Paulus R, Komaki R, et al (2011). A randomized phase III comparison of standard-dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemoradiotherapy +/- cetuximab for stage IIIA/IIIB non-small cell lung cancer: preliminary findings on radiation dose in RTOG 0617. *ASTRO Annual Meeting*, October 2–6, 2011, Miami, FL
71. Gould MK, et al (2003). Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis, *Ann Intern Med*; 139(11): 879–892.
72. Sheila Rankin (2008). PET/CT for staging and monitoring non small cell lung cancer, *Cancer Imaging, UK*.
73. Michael Boyer, MD, PhD (2010). PET-Scan, MRI or CT scan: Which is a better tool for NSCLC, *Asian Pacific conference on lung cancer*, Sep 2010, Hong Kong, China.
74. Erik P Sulman et al (2009). Exclusion of elective nodal irradiation is associated with minimal elective nodal failure in non-small cell lung cancer, *Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Boulevard, Houston, TX, USA*.

75. R. Sánchez Sánchez et al (2011), Utility of PET/CT for mediastinal staging of non-small cell lung cancer in stage III (N2). *Rev Esp Med Nucl.* 2011; 30(4): 211–216.
76. Micheal P. Mac Manus et al (2013). The use of fused PET/CT images for patient selection and radical radiotherapy target volume definition in patients with non small cell lung cancer, *Radiotherapy and Oncology* 292-298, *Elsevier Ireland*.
77. Zuo-Lin Xiang et al (2012). FDG uptake correlates with recurrence and survival after treatments of unresectable stage III non small cell lung cancer with high dose proton, *Radiation Oncology*, Volume 7: 144.
78. Bùi Công Toàn (2012). Đánh giá hiệu 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, tháng 5 số 2 năm 2012*, trang 49-53.
79. Bùi Công Toàn, Trần Văn Thuận và CS (2014). Nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị trong ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng hóa xạ trị đồng thời, *Tạp chí y học thực hành, tháng 1 năm 2014*.
80. Lê Tuấn Anh (2015), *Hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III*, Luận án Tiến sỹ y học, Trường Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh.
81. Daniel R. Gomez and Zhong xing Liao (2013). Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Small Cell Lung Cancer (SCLC). Target Volume Delineation and Field Setup. *Springer-Verlag Berlin Heidelberg*.
82. Calvert AH, Boddy A, Bailey NP, et al (1995), “Carboplatin in combination with paclitaxel in advanced ovarian cancer: Dose determination and pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions”. *Semin Oncol*; 22: pp. 91-98.

83. E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaerts et al (2009). New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline version 1.1. *European Journal of Cancer, Elsevier*.
84. World Health Organization (2003). Appendices. *Investigator Monitoring and Reporting Adverse Events*, 62-156.
85. National Institutes of Health, National Cancer Institute (2010). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), *Version 4.0*.
86. Đỗ Quyết, Đặng Đức Cảnh (2003), “Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh ung thư phổi nguyên phát trên phim X-quang chụp cắt lớp vi tính xoắn ốc”. *Y học lâm sàng*, số 17, tr. 250 -257.
87. Bùi Công Toàn, Nguyễn Việt Long và cs (2012), “Đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm của ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III theo phác đồ hóa-xạ trị đồng thời”. *Nghiên cứu y học*, tr. 162-168.
88. Lê Tuấn Anh, Nguyễn Ngọc Bảo Hoàng (2013), “Đặc điểm chẩn đoán và điều trị 1158 bệnh nhân ung thư phổi”. *Y học lâm sàng*, số 17, tr. 96 -99.
89. Mai Trọng Khoa, Lê Hoàng Minh, Trần Văn Ngọc, Nguyễn Hữu Lân và cs (2013), “Nghiên cứu dịch tễ học phân tử đột biến gen tăng trưởng biểu bì (EGFR) ở bệnh nhân Việt Nam ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn tiến triển”. *Y học lâm sàng*, số 17, tr. 233 -238.
90. Vũ Văn Vũ (2006), “Hóa liệu pháp ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa”. Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh.
91. Trần Đình Thanh, Hoàng Thị Quý và cs (2008). “Kết quả hóa trị ung thư trong lồng ngực 2005 - 2007 tại bệnh viện Phạm Ngọc Thạch”. *Y học TP.HCM*, tập 12, phụ bản số 4, tr. 212- 218.
92. Ezzati M, Lopez AD, et al (2003), “Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000”. *Lancet*; 362: pp.847-852.

93. Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K et al (2002), "Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment, and survival. Population-based study of 20,561 cases". *Ann Oncol*; 13: pp.1087-1093.
94. Fu JB, Kau TY, Severson RK, et al (2005), "Lung cancer in women: analysis of the national Surveillance, Epidemiology, and End Results database". *Chest*; 127: pp.768-777.
95. Makitaro R, et al (2002), "Prospective population-based study on the survival of patients with lung cancer", *Eur Respir J*, 19: pp.1087–1092.
96. Kanematsu T, et al (2010), "Epidemiological and clinical features of lung cancer patients from 1999 to 2009 in Tokushima Prefecture of Japan", *J Med Invest*, 57: pp.326-333.
97. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic factors in lung cancer: tables and comments. *Eur Respir J*, 1994;7(7): 1350–1364.
98. Perng DW, Perng RP, Kuo BI, et al (1996), "The variation of cell type distribution in lung cancer: a study of 10,910 cases at a medical center in Taiwan between 1970 and 1993". *Jpn J Clin Oncol*; 26(4): pp.229-233.
99. Stanley KE (1980). Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst*; 65(1):25-32.
100. S P Blagden, S C Charman, L D Sharples, L R A Magee, et al (2003). Performance status score: do patients and their oncologists agree? *Br J Cancer*; 89(6): 1022–1027.
101. Claribel P. Simmons, Filippos Koinis, Marie T. Fallon et al (2015). Prognosis in advanced lung cancer – A prospective study examining key clinicopathological factors. *Lung Cancer*, Volume 88, Issue 3, Pages 304–309.

102. P J Ross, S Ashley, A Norton, et al (2004). Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers? *Br J Cancer*; 90(10): 1905–1911.
103. K.J.C. Sanders, L.E. Hendriks, E.G.C. Troost, et al (2015). Impact of early weight loss during concurrent chemoradiotherapy on survival in advanced stage NSCLC patients. *European Respiratory Journal*.
104. Ramalingam S, Pawlish K, Gadgeel S, Demers R, Kalemkerian GF, et al. (1998), “Lung cancer in young patients: analysis of a surveillance, epidemiology, and end results database”. *J Clin Oncol*; 16: pp.651-657.
105. Yoshimi I, Ohshima A, Ajiki W, et al (2003), “A comparison of trends in the incidence rate of lung cancer by histological type in the Osaka Cancer Registry, Japan and in the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, USA”. *Jpn J Clin Oncol*; 33(2): pp.98-104.
106. Wilde J, Haenselt V, Luft D (1990). The impact of histological type and tumour localisation on the prognosis in 1,000 resected lung cancer patients with special view to adenocarcinoma. *Pneumologie*, 1990; 44: 1287–1293.
107. Capewell S, Sudlow MF (1990) Performance and prognosis in patients with lung cancer. *Thorax*, 1990; 45: 951–956
108. Jonnalagadda S, Smith C, Mhango G, Wisnivesky JP (2011). The Number of Lymph Node Metastases as a Prognostic Factor in Patients With N1 Non-small Cell Lung Cancer. *Chest*. Aug. 140(2):433-40.
109. Mai Trọng Khoa và cộng sự (2013), Đánh giá giá trị của PET/CT trong chẩn đoán và xác định giai đoạn bệnh ung thư phổi, *Đề tài cấp Bộ*.

110. Tom Konert, Wouter Vogel, Michael P. MacManus et al (2014). PET/CT imaging for target volume delineation in curative intent radiotherapy of non-small cell lung cancer: IAEA consensus report 2014. *Radiotherapy and Oncology*, Elsevier.
111. Mai Trọng Khoa, Vũ Hữu Khiêm và cộng sự (2011), Application of PET/CT in radiation planning at the Nuclear Medicine and Oncology Center, Bachmai Hospital, Hanoi, Vietnam, *International Conference on Clinical PET and Molecular Nuclear Medicine, Vienna, Austria*.
112. Vokes EE, et al (2005), “Optimal therapy for unresectable stage III non–small cell lung cancer”. *J Clin Oncol*; 23: pp.5853-5855.
113. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi III AT, Gandara DR, Farrar WB, Clark JI, Beasley KR, Livingston RB, et al (2002), “Concurrent Cisplatin, Etoposide, and Chest Radiotherapy in Pathologic Stage IIIB Non–Small Cell Lung Cancer: A Southwest Oncology Group Phase II Study, SWOG 9019”, *J Clin Oncol*; 20: pp.3454-3460.
114. Yilmaz U et al (2016), Definitive chemoradiotherapy in Stage III nonsmall cell lung cancer: Turkey experience. *Journal of Cancer research and Therapeutics*.
115. Tsujino K, Kurata T, Yamoto S et al (2013). Is consolidation chemotherapy after concurrent chemo-radiotherapy beneficial for patients with locally advanced non-small cell lung cancer? *A pooled analysis of the literature*.
116. Xiu-Jun Chang , Zi-Tong Wang and Lei Yang (2016). Consolidation chemotherapy after concurrent chemoradiotherapy vs. chemoradiotherapy alone for locally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2016 Aug; 5(2): 271–278.

117. Andrea Bezjak, Sarah Temin, Gregg Franklin et al (2014). Definitive and Adjuvant Radiotherapy in Locally Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline, *Journal of Clinical Oncology*.
118. Andrea Bille (2013), The Prognostic Significance of Maximum Standardized Uptake Value of Primary Tumor in Surgically Treated Non–Small-Cell Lung Cancer Patients: Analysis of 413 Cases, *Clinical lung cancer*, Volume 14, Issue 2, Elsevier Inc.
119. Zachary D Horne (2014), Pretreatment SUVmax predicts progression-free survival in early-stage non-small cell lung cancer treated with stereotactic body radiation therapy, *Radiation Oncology*.
120. Brower JV et al (2016). Improved survival with dose-escalated radiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: analysis of the National Cancer Database, *Ann Oncol*. 2016 Oct; 27(10):1887-94.
121. Socha J et al (2013). Outcome after PET-CT based radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Pneumonol Alergol Pol*. 2013; 81(1): 30-9.

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

I. Hành chính

1. Số hồ sơ bệnh án:
2. Họ và tên bệnh nhân:
3. Tuổi
4. Giới: Nam/Nữ
5. Nghề nghiệp:
6. Địa chỉ:
7. Điện thoại liên hệ:
8. Ngày vào viện:
9. Ngày ra viện:
10. Nơi gửi đến:

II. Phần chuyên môn

1. Lý do vào viện:
2. Thời gian từ khi có triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện:
3. Các triệu chứng cơ năng:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Ho khan | <input type="checkbox"/> Nuốt nghẹn |
| <input type="checkbox"/> Ho ra máu | <input type="checkbox"/> Nấc |
| <input type="checkbox"/> Đau ngực | <input type="checkbox"/> Đau vai lan dọc cánh tay |
| <input type="checkbox"/> Khó thở | <input type="checkbox"/> Khàn tiếng |
| <input type="checkbox"/> Các triệu chứng khác: | |

4. Chẩn đoán trước đó:

5. Đã được điều trị tại:

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Bệnh viện trung ương | <input type="checkbox"/> Bệnh viện tỉnh |
| <input type="checkbox"/> Phòng khám tư nhân | <input type="checkbox"/> Bệnh viện quận, huyện |

6. Tiền sử bản thân:

Tiền sử bản thân	Không	Có	
		Số điều/ ngày	Thời gian hút
Hút thuốc lá			
Hút thuốc lào			
Mắc bệnh khác			

7. Tiền sử gia đình:

- Có người bị ung thư giống bệnh nhân
- Mắc bệnh ung thư khác

Khám bệnh:

8. Toàn thân

Thể trạng: Chiều cao: Cân nặng: kg S da.....m²

Gầy sút.....kg trongtháng.

Da, niêm mạc MạchT⁰ Huyết áp:mm/Hg

Phù:

Hạch ngoại biên:

9. Chỉ số Karnofsky PS

10. Tình trạng bệnh:

- U nguyên phát: T?

- Vị trí:
- Kích thước
- Tính chất:

- Hạch: N?

- Vị trí
- Số lượng
- Kích thước
- Tính chất

- Phương pháp phát hiện

- Cắt lớp vi tính
- Chụp cộng hưởng từ
- PET/CT
- Nội soi phế quản
- Phương pháp khác

11. Cơ quan khác:

12. Chất chỉ điểm khối u (trước và sau điều trị (sau kết thúc hóa chất)

CEA:

CA 19-9:

CA 72-4:

Cyfra 21-1:

SCC:

NSE:

Chất chỉ điểm khác:

13. Mô bệnh học khối u nguyên phát:

Ung thư biểu mô vảy

Ung thư biểu mô tuyến vảy

Ung thư biểu mô tuyến

Loại khác

Ung thư biểu mô tế bào lớn

14. Đột biến gen:

14.1. Gen EGFR

Kỹ thuật làm đột biến:

14.2. ĐB Kras

15. Các phương pháp điều trị

Xạ trị: Kỹ thuật: Liều lượng: Phân liều: Thời gian:

Hóa chất: Phác đồ: Số chu kỳ: Thời gian:

Kết quả điều trị:

16. Đánh giá sau điều trị (sau khi hóa chất đợt cuối)

16.1. Chỉ số Karnofsk:

16.2. Cân nặng:

16.3. Đáp ứng chủ quan

ĐUHT

Giữ nguyên

ĐUMP

Tiến triển

16.4. Đáp ứng điều trị theo RECIST

ĐUHT

Giữ nguyên

ĐUMP

Tiến triển

17. Độc tính

Độc tính (đánh theo độ phụ lục ở dưới)	Sau Hóa chất đọt (đọt 1,2,3 bn đang hóa xạ)					
	1	2	3	4	5	6
Giảm BC (0-4)						
Giảm BCTT (0-4)						
Giảm tiểu cầu						
Giảm Hemoglobin						
Tăng GOT						
Tăng GPT						
Tăng Creatinin						
Rụng tóc						
Chán ăn						
Buồn nôn						
Nôn						
Tiêu chảy						
Rụng tóc						
RL TK ngoại vi						
Ho (đánh theo độ từ 0-4)						
Khó thở (đánh theo độ từ 0-4)						
Viêm thực quản (đánh theo độ từ 0-4)						
Bỏng da (đánh theo độ từ 0-4)						
Tổn thương tủy sống						
Tổn thương tim mạch						

PHIẾU THU THẬP THÔNG TIN SAU ĐIỀU TRỊ

1. Họ và tên BN:		Tuổi:	Giới:
2. Địa chỉ:			
3. Điện thoại:		SHSBA:	
4. Ngày thu thập:			
5. Tình trạng bệnh nhân:	<input type="checkbox"/> Sống	<input type="checkbox"/> Chết	
* <i>TH còn sống</i>	<input type="checkbox"/> Bình thường	<input type="checkbox"/> Không bình thường	
Lần điều trị đầu tiên bác/anh có được xạ trị không		Hóa chất không	Bao nhiêu buổi
			Bao nhiêu đợt
Nếu không bình thường:			
Tình trạng	Tg Xuất hiện	Tình trạng	Tg Xuất hiện
<input type="checkbox"/> Đau ngực		<input type="checkbox"/> Hôn mê	
<input type="checkbox"/> Khó thở		<input type="checkbox"/> Đau xương	
<input type="checkbox"/> Đau đầu		<input type="checkbox"/> Hạn chế vận động	
<input type="checkbox"/> Nôn		<input type="checkbox"/> Đau hạ sườn phải	
<input type="checkbox"/> Yếu nửa người		<input type="checkbox"/> Vàng da	
<input type="checkbox"/> Co giật		<input type="checkbox"/> Triệu chứng khác	
Nơi điều trị:	<input type="checkbox"/> Nhà	<input type="checkbox"/> Y tế xã phường	
	<input type="checkbox"/> BV Huyện	<input type="checkbox"/> BV Tỉnh	
	<input type="checkbox"/> BV TW		
* <i>TH đã chết</i>			
- Ngày mất :			
- Lý do mất:	<input type="checkbox"/> Suy Hô Hấp	<input type="checkbox"/> Hôn mê	<input type="checkbox"/> Suy gan
			<input type="checkbox"/> Khác
Lần điều trị đầu tiên bác/anh có được xạ trị không		Hóa chất không	Bao nhiêu buổi
			Bao nhiêu đợt
- Thời điểm tái phát:			
- Các triệu chứng khi tái phát:			
	<input type="checkbox"/> Khó thở	<input type="checkbox"/> Đau ngực	<input type="checkbox"/> Đau đầu
	<input type="checkbox"/> Yếu nửa người	<input type="checkbox"/> Đau xương	<input type="checkbox"/> Vàng da
			<input type="checkbox"/> Nôn
			<input type="checkbox"/> Đau hạ sườn phải
- Điều trị khi tái phát			
<input type="checkbox"/> Hóa chất	<input type="checkbox"/> Điều trị đích	<input type="checkbox"/> Nội khoa	<input type="checkbox"/> Xạ trị
<input type="checkbox"/> Phẫu thuật	<input type="checkbox"/> Khác		<input type="checkbox"/> Gamma Knife
* <i>TH mất thông tin</i>			
- Ngày có thông tin cuối			
- Tình trạng thời điểm mất TT:	<input type="checkbox"/> Bình thường	<input type="checkbox"/> Không bình thường	

DANH SÁCH BỆNH NHÂN

STT	HỌ VÀ TÊN		NĂM SINH		ĐỊA CHỈ	SỐ HỒ SƠ
			NAM	NỮ		
1	Đào Quý	Đ.	1944		Hà Nội	100000701
2	Lê Duy	N.	1959		Thanh Hóa	100030723
3	Đinh Thị	N.		1961	Hà Nội	100037132
4	Phạm Văn	L.	1957		Hà Nam	100033784
5	Phan Thị	T.		1938	Hà Nội	100033588
6	Trần Tất	M.	1964		Hà Nội	100039635
7	Bùi Anh	T.	1971		Quảng Ngãi	110038757
8	Doãn Tông	T.	1967		Hà Nội	110037557
9	Đỗ Văn	L.	1959		Hà Nam	110011426
10	Nguyễn Thị	D.		1954	Bắc Giang	110209532
11	Nguyễn Thị	D.		1950	Hà Nội	120032401
12	Nguyễn Đăng	T.	1941		Hà Nội	110003274
13	Nguyễn Văn	C.	1940		Hà Nội	120000588
14	Trần Văn	K.	1968		Thái Nguyên	120004228
15	Nguyễn Chí	T.	1962		Hưng Yên	120004715
16	Vũ Huy	L.	1958		Nam Định	120009906
17	Nguyễn Văn	H.	1954		Hưng Yên	120010171
18	Nguyễn Đức	N.	1961		Hải Phòng	120014014
19	Trần Hồng	L.	1946		Thái Bình	120014390
20	Nguyễn Tiên	D.	1963		Hà Nội	120035016
21	Nguyễn Tất	N.	1973		Nghệ An	120025260
22	Lương Minh	S.	1959		Hà Tĩnh	120039346
23	Dương Văn	T.	1946		Bắc Giang	122002701
24	Nguyễn Việt	T.	1954		Sơn La	120032009

25	Nguyễn Văn	C.	1964		Bắc Ninh	120042671
26	Vũ Xuân	T.	1952		Vĩnh Phúc	120023160
27	Đình Văn	V.	1954		Hưng Yên	120006962
28	Nguyễn Công	H.	1954		Hưng Yên	120029640
29	Nguyễn Văn	B.	1956		Thái Bình	120040812
30	Cao Thị	H.	1944		Lào Cai	120032004
31	Nguyễn Thị	C.		1958	Hà Nội	130004653
32	Nguyễn Duy	H.	1954		Sơn La	130009498
33	Đặng Ngọc	S.	1962		Nghệ An	130017084
34	Nguyễn Quang	L.	1949		Hà Nội	130034777
35	Vũ Văn	Đ	1956		Hải Phòng	130025338
36	Nguyễn Văn	S.	1949		Hà Nam	130036683
37	Trần Quốc	H.	1969		Hà Nam	130028269
38	Nguyễn Quang	V.	1958		Hà Nội	130038024
39	Thành Ngọc	L.	1955		Hà Nội	130046718
40	Bùi Huy	N.	1949		Hải Dương	130047272
41	Phạm Đăng	Q	1954		Thái Bình	140001293
42	Ngô Thị	T.		1951	Thanh Hóa	140007349

Xác nhận cán bộ hướng dẫn

Xác nhận nơi nghiên cứu