

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là một trong những loại bệnh ác tính phổ biến và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư hàng đầu trên phạm vi toàn cầu. Theo thống kê của cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế (IARC), năm 2012, thế giới có khoảng 1,82 triệu người mới mắc và 1,59 triệu trường hợp chết vì căn bệnh này và ở Việt Nam, số liệu theo thứ tự tương ứng là 21,87 nghìn và 19,56 nghìn người. Trong đó 80-85% các trường hợp là UTP không tế bào nhỏ [1]. Đặc điểm của UTP giai đoạn tiến triển là thường di căn não (30 - 50% các trường hợp di căn não, có nguồn gốc từ phổi) [2],[3],[4].

Trước đây, việc điều trị các tổn thương di căn não trong UTP gặp nhiều khó khăn do phần lớn các thuốc hoá chất không hoặc ít qua hàng rào máu não. Nhiều bệnh nhân (BN) chỉ được điều trị triệu chứng đơn thuần như chống phù não, chống co giật...nên kết quả điều trị hạn chế, thời gian sống thêm trung bình chỉ từ 1-2 tháng. Phẫu thuật giúp cải thiện thời gian sống thêm nhưng chỉ định hạn chế, thường chỉ áp dụng cho các trường hợp di căn não 1 u và có thể gây ra nhiều biến chứng nặng nề. Xạ trị toàn não làm tổn thương nhiều mô não lành, thời gian điều trị kéo dài, trong khi thời gian sống thêm trung bình chỉ từ 3-6 tháng [5].

Nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy, điều trị tổn thương di căn não nói chung bằng xạ phẫu có nhiều ưu điểm, có thể giúp kiểm soát khối u tại chỗ (90-97%), cải thiện triệu chứng, nâng cao chất lượng sống và kéo dài thời gian sống thêm cao hơn xạ trị toàn não (8-18 tháng) và tương đương với phẫu thuật (với di căn não 1 u), hầu như không để lại các biến chứng nặng, tỷ lệ tái phát thấp, có thể tiến hành ở các vị trí không phẫu thuật được hoặc có các chống chỉ định với phẫu thuật [5],[6],[7]. Các phương pháp xạ phẫu gồm: Dao gamma cổ điển, Cyber Knife, LINAC và gần đây là dao gamma quay. Bên

cạnh đó, hoá chất được lựa chọn để điều trị các tổn thương ngoại sọ bao gồm u nguyên phát và các tổn thương di căn ngoài não. Kết quả nghiên cứu của nhiều thử nghiệm lâm sàng đã chỉ ra các phác đồ chứa platin (Cisplatin, Carboplatin) trong đó có PC (Paclitaxel + Carboplatin) có tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với nhiều phác đồ thông thường khác trong điều trị UTP không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV nói chung [8],[9],[10]. Tuy nhiên, các nghiên cứu này đều loại trừ hoặc có số BN di căn não chiếm tỷ lệ thấp. Cho tới nay, việc đánh giá hiệu quả của hoá chất kết hợp xạ phẫu trong điều trị UTP không tế bào nhỏ di căn não chưa có nhiều nghiên cứu đề cập tới.

Tại Việt Nam, Trung tâm Y học hạt nhân và ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai đã và đang ứng dụng kỹ thuật xạ phẫu bằng dao gamma quay (Rotating Gamma Knife) trong điều trị các khối u và bệnh lý nội sọ, trong đó có BN di căn não từ UTP không tế bào nhỏ. Mặc dù vậy, hiện nay chưa có công trình khoa học nào ở trong nước nghiên cứu về sự kết hợp giữa hoá chất phác đồ PC với xạ phẫu dao gamma quay trong điều trị nhóm bệnh này. Với mong muốn cải thiện thời gian sống thêm, nâng cao chất lượng sống cho BN UTP không tế bào nhỏ di căn não, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu:

1. ***Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não***
2. ***Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não bằng hoá chất phác đồ PC kết hợp xạ phẫu dao gamma quay.***

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Đặc điểm dịch tễ ung thư phổi

Theo IARC, năm 2002, trên toàn thế giới có khoảng 1,4 triệu ca mới mắc UTP, chiếm 12,5% tổng số ca mới mắc ung thư. Đến 2012, con số này là trên 1,8 triệu và 13,9% tương ứng, xếp thứ 1 về tỷ lệ mới mắc trong số các bệnh ung thư. Tại Việt Nam, số liệu này là trên 21 nghìn, 17,5%, đứng thứ 2 sau ung thư gan ở cả hai giới. Tỷ lệ mới mắc chuẩn theo tuổi ở nam là 41,1/100.000 và ở nữ là 12,2/100.000 dân [1].

Năm 2002, trên toàn thế giới có khoảng 1,2 triệu ca tử vong do UTP. Tỷ lệ tử vong chuẩn theo tuổi ở nam là 31,2/100.000 dân, ở nữ là 10,3/100.000 dân. Đến năm 2012, số ca tử vong do UTP là trên 1,5 triệu, chiếm 19,4% tổng số ca tử vong do ung thư và đứng vị trí thứ 1 về nguyên nhân tử vong. Tỷ lệ tử vong do UTP ở cả 2 giới là 19,7/100.000 dân, nam giới là 30,3/100.00 dân (đứng thứ 1), nữ giới là 11,1/100.000 dân (đứng thứ 2 sau ung thư vú). Ở Việt Nam, năm 2002, tỷ lệ tử vong chuẩn theo tuổi ở nam là 27,4/100.000 dân, ở nữ là 6,7/100.000 dân. Đến năm 2012, có trên 19 nghìn ca tử vong do UTP, chiếm 20,6% tổng số ca tử vong do ung thư (đứng thứ 2 sau ung thư gan). Tỷ lệ tử vong chuẩn theo tuổi ở nam là 37,2/100.000 dân, ở nữ là 10,8/100.000 dân [1]. **UTP gồm nhiều thể bệnh khác nhau, trong đó loại không tế bào nhỏ hay gấp nhất (80-85%) [2],[3].**

1.2. Các phương pháp chẩn đoán UTP không tế bào nhỏ di căn não

1.2.1. Chẩn đoán lâm sàng

Các biểu hiện lâm sàng của UTP nói chung, trong đó có **UTP không tế bào nhỏ** thường rất khác nhau. Ở giai đoạn sớm, bệnh thường không có triệu chứng. Tuy nhiên, trong **UTP không tế bào nhỏ** di căn não, bệnh đã ở giai

đoạn tiến triển nên hầu hết BN có triệu chứng. Bao gồm nhiều triệu chứng [2],[3],[8],[9],[11].

*** Các triệu chứng đường hô hấp**

- Ho khan kéo dài, đôi khi có đờm trắng hoặc đờm lẫn máu. Ho trong UTP liên quan đến nhiều yếu tố: Khối u ở phế quản trung tâm, di căn trong nhu mô phổi, viêm phổi tắc nghẽn, tràn dịch màng phổi
- Khó thở khi u to, chèn ép, bít tắc đường hô hấp.

*** Các triệu chứng do chèn ép, xâm lấn trong lồng ngực, thành ngực**

- Đau tức ngực cùng bên với tổn thương
- Khàn tiếng, giọng đôi do u chèn ép thần kinh quặt ngược
- Nuốt nghẹn do u chèn ép thực quản
- Nấc do tổn thương thần kinh hoành
- Phù cổ mặt do chèn ép tĩnh mạch chủ trên, tĩnh mạch cánh tay đầu
- Đau vai lan dọc cánh tay (hội chứng Pancoat-Tobiat) kết hợp hội chứng Claude- Bernard-Horner (sụp mí mắt, sụp nhãn cầu, co đồng tử và giảm tiết mồ hôi nửa mặt cùng bên) do khối u ở đỉnh phổi xâm lấn vùng thượng đòn gây tổn thương hạch giao cảm cổ và đám rối thần kinh cánh tay.
- Đau và gãy xương sườn bệnh lý
- Hội chứng 3 giảm do tràn dịch màng phổi

*** Các triệu chứng di căn não**

- Đôi khi người bệnh chỉ biểu hiện triệu chứng thần kinh, không có triệu chứng hô hấp.

- Tùy theo vị trí, kích thước, số lượng u di căn mà mức độ triệu chứng khác nhau: Hội chứng tăng áp lực nội sọ (đau đầu, buồn nôn, nhịp tim chậm, phù gai thị, rối loạn ý thức,...); hội chứng tiểu não; liệt nửa người; liệt các dây thần kinh sọ não; co giật,...

*** Các triệu chứng do di căn ở vị trí khác**

- Di căn hạch: Hạch thượng đòn, hạch cánh thấp, hạch nách, hạch ổ bụng
- Di căn phổi đối bên, xương, gan, tuyến thượng thận, phần mềm,...

1.2.2. Các phương pháp chẩn đoán cận lâm sàng

1.2.2.1. Chụp X quang lồng ngực thẳng, nghiêng

Là xét nghiệm thường quy, được sử dụng trong chẩn đoán UTP với các giá trị phát hiện các đám mờ ở phổi, các tổn thương kèm theo: Tràn dịch màng phổi, phá huỷ xương. Chụp X quang lồng ngực thông thường, đủ tiêu chuẩn, có thể phát hiện các tổn thương dạng khối trong nhu mô phổi có kích thước ≥ 1 cm. Nếu tổn thương ác tính, một khối thì thường là ung thư nguyên phát tại phổi. Trường hợp tổn thương nhiều khối, kích thước tương đối bằng nhau thì thường là thứ phát do ung thư từ cơ quan khác di căn đến phổi.

Ngoài ra, chụp X quang lồng ngực được sử dụng trong sàng lọc UTP ở cộng đồng. Chụp X quang phổi kèm theo xét nghiệm đờm cho những người có nguy cơ cao (trên 45 tuổi, hút 1-2 bao thuốc lá/ ngày) giúp phát hiện được khoảng 50% UTP giai đoạn I. Tuy nhiên, hiệu quả làm giảm tỷ lệ tử vong, kéo dài thời gian sống thêm còn hạn chế do bệnh tiến triển nhanh, di căn xa sớm. Tỷ lệ dương tính giả của phương pháp này khoảng 5% [2],[11].

1.2.2.2. Chụp cắt lớp vi tính

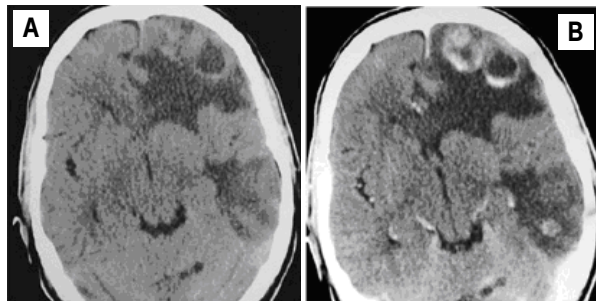
Trong chẩn đoán UTP, chụp cắt lớp vi tính (CT) có nhiều giá trị trong đánh giá u nguyên phát, hạch trung thất, phát hiện các tổn thương di căn như phổi đối bên, não, xương, gan, tuyến thượng thận,... Ngày nay, với sự ra đời của kỹ thuật chụp CT đa dãy (MSCT): 32, 64, 128,...dãy cho phép tái tạo hình ảnh theo không gian ba chiều, giúp đánh giá chính xác hình ảnh khối u, mức độ xâm lấn của tổn thương vào tổ chức xung quanh.

CT sọ não là phương pháp có nhiều giá trị trong việc đánh giá giai đoạn đối với UTP. Trong phát hiện di căn não, CT có thể đạt độ nhạy 92%, độ đặc hiệu 99%, độ chính xác 98% so với chụp MRI [12],[13].

Chụp CT không tiêm thuốc cản quang sọ não thường được lựa chọn đầu tiên đối với các BN UTP có biểu hiện triệu chứng thần kinh vì ưu điểm đơn giản, nhanh chóng, dễ dàng thực hiện. Theo nhiều tác giả, di căn não thường ở vùng ranh giới giữa chất xám và chất trắng ở bán cầu đại não, một

hay nhiều khối u. Trên hình ảnh CT, tổn thương thường có phù não xung quanh. Một số các trường hợp có hiệu ứng khối với dấu hiệu chèn ép đường giữa và tổ chức lân cận [12],[13],[14]. **Trước tiêm thuốc:** Tổn thương thường là khối đồng hay giảm tỷ trọng. Đôi khi có tỷ trọng cao hơn vùng nhu mô não liền kề do chảy máu trong u di căn hoặc lắng đọng canxi [13],[14]. Theo Fink K.R, Fink J.R(2013), khi có dấu hiệu này, cần chẩn đoán phân biệt với các bệnh khác, không phải di căn não [12]. **Sau tiêm thuốc:** Tổn thương ngấm thuốc dạng lốm đốm, dạng nốt hay hình vòng (dạng nhẫn), thường có phù não rộng xung quanh (hình1.1B).

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra chụp CT có tiêm thuốc cản quang có độ nhạy thấp hơn MRI có tiêm thuốc đối quang từ nhưng cao hơn chụp MRI không tiêm thuốc. Do vậy, kỹ thuật này có thể được áp dụng trong các trường hợp không thể chụp MRI được do có chống chỉ định hoặc không có trang thiết bị [12],[13].



Hình 1.1: Hình ảnh di căn não trên CT của BN UTP không tế bào nhỏ
(Trên CT không tiêm thuốc (A) và sau tiêm thuốc (B) chỉ ra tổn thương di căn não nhiều u não, ngấm thuốc dạng nhẫn ở bán cầu đại não trái, tổn thương gây hiệu ứng khối (đẩy lệch đường giữa) và có phù não xung quanh Trên CT sau tiêm thuốc: tổn thương nổi rõ hơn) [13]

Dựa vào đặc điểm về vị trí, số lượng, tính chất của tổn thương trên CT sọ não ở BN đã có chẩn đoán xác định là UTP, có thể cho phép chẩn đoán là UTP di căn não. Khoảng 90% BN có chẩn đoán xác định là một ung thư nguyên phát và có tổn thương đơn độc ở vùng trên lều là di căn não. Đối với trường hợp nhiều u não thì khả năng là di căn não nhiều hơn. Tuy nhiên, theo

nhiều tác giả, trước khi điều trị một BN ung thư có tổn thương di căn một u trên CT nên được kiểm tra bằng MRI để khẳng định chẩn đoán [13],[15],[16].

Ngoài ra, CT giúp hướng dẫn sinh thiết các tổn thương trong lồng ngực để lấy bệnh phẩm làm xét nghiệm tế bào học, mô bệnh học, giúp chẩn đoán xác định UTP. CT còn được sử dụng trong mô phỏng lập kế hoạch xạ trị, giúp phân bố liều lượng bức xạ một cách tối ưu, đảm bảo liều phóng xạ tại u cao nhất, trong khi tại tổ chức lành thấp nhất [2],[10],[11].

1.2.2.3. Chụp cộng hưởng từ

Chụp cộng hưởng từ (MRI) là phương pháp có nhiều giá trị trong chẩn đoán UTP, đặc biệt trong các trường hợp: Đánh giá khối u xâm lấn hay đè đẩy vào mạch máu, di căn xâm lấn tủy xương, tổn thương ở đỉnh phổi, cơ hoành, màng phổi, khối u cạnh cột sống, cột sống, não.

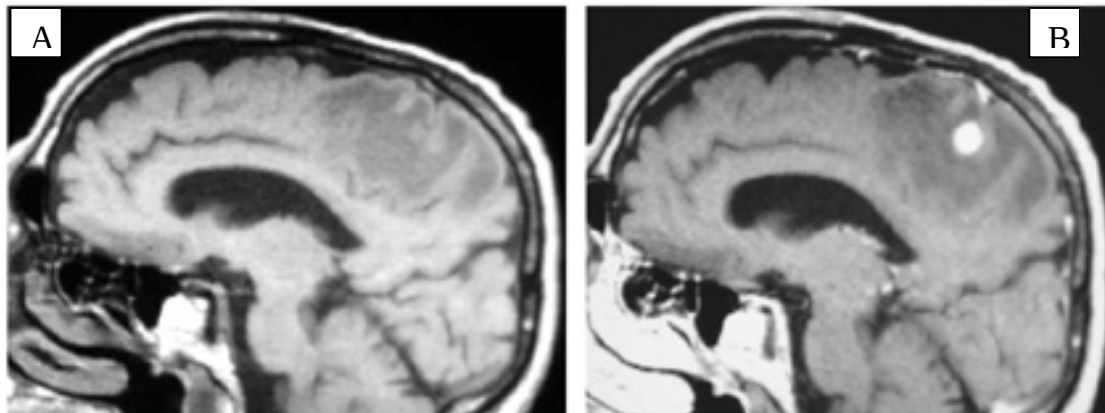
Theo nhiều tác giả, MRI sọ não có tiềm năng đối quang từ có giá trị cao hơn hẳn chụp CT có tiêm thuốc cản quang trong việc phát hiện các tổn thương di căn não. Phương pháp này có những ưu điểm:

- Phát hiện được các tổn thương nhỏ.
- Cung cấp hình ảnh rõ nét hơn khi có tiêm thuốc đối quang từ.
- Không bị nhiễu bởi các hình ảnh của xương.
- Cung cấp hình ảnh theo nhiều bình diện khác nhau: ngang, đứng dọc, đứng ngang.
- Là phương pháp đánh giá chính xác hiệu quả của việc điều trị di căn não.

Hiện nay, MRI được chứng minh có độ nhạy cao trong việc phát hiện khối u di căn não, đồng thời cũng là công cụ hữu ích để đánh giá các tổn thương di căn não không nhìn thấy trên CT sọ não. Theo hướng dẫn của EFNS, NCCN: Chụp MRI là cần thiết trong điều trị tổn thương di căn não bằng phẫu thuật và xạ phẫu dao gamma do đánh giá chính xác số lượng, kích thước, vị trí khối u di căn, đặc biệt ở những BN UTP không thấy tổn thương

hoặc tổn thương không rõ trên chụp CT sọ não nhưng có triệu chứng thần kinh [4],[10],[14],[17]. Trong các nghiên cứu so sánh CT tiêm thuốc và MRI tiêm thuốc cho thấy khoảng 20% di căn đơn ổ trên CT nhưng là đa ổ trên MRI. Phần lớn các tổn thương mà CT có tiêm thuốc không phát hiện được là do u nhỏ (đường kính <20 mm), vị trí gần xương trong vùng trán - thái dương [12],[13],[18],[19].

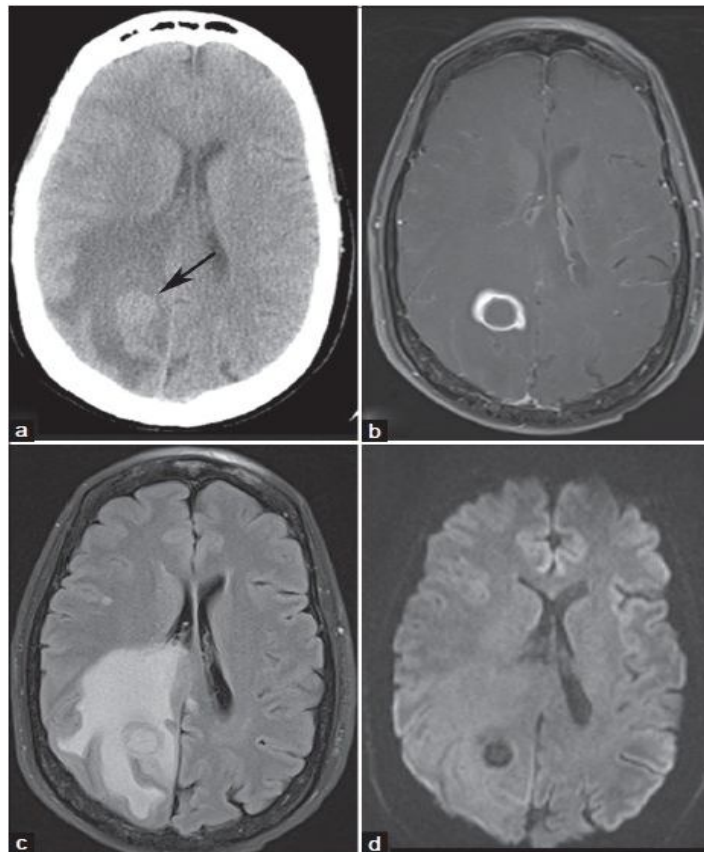
- Trên T1, tổn thương đồng hay giảm tín hiệu. Có thể tăng tín hiệu khi có chảy máu trong u di căn ở giai đoạn sớm. Sau tiêm thuốc đối quang từ, thường ngấm thuốc dạng vòng (nhấn), có thể dạng lốm đốm hay đều. Theo nhiều tác giả, các tổn thương không ngấm thuốc trên MRI rất hiếm khi là di căn [12],[13],[14].



Hình 1.2: Hình ảnh di căn não trên MRI của BN UTP không tế bào nhỏ
(Trên MRI chuỗi xung T1 không tiêm thuốc (A) chỉ ra tổn thương dạng phù não nhưng không rõ khối u nhưng sau tiêm thuốc đối quang từ (B) phát hiện khối u ngấm thuốc, đường kính 1 cm, có phù não xung quanh rõ) [13].

- Trên T2, FLAIR thường tăng tín hiệu, có dấu hiệu phù não quanh u (Hình 1.3). Theo Fink (2013), phù não là dấu hiệu thường gặp và có thể không phụ thuộc vào kích thước khối u. Một số nghiên cứu đã chỉ ra, có sự tăng tỷ lệ phù não theo kích thước tổn thương di căn trên T1 có tiêm thuốc một cách có ý nghĩa so với các khối u não ác tính nguyên phát có độ mô học cao, mặc dù u não di căn có thể ít hoặc không có phù não [12],[15],[18],[20].

Do xác định được chính xác số lượng, kích thước, vị trí, ranh giới tổn thương và mối liên quan với tổ chức não lành xung quanh nên hiện nay MRI là tiêu chuẩn có giá trị để chẩn đoán xác định u não di căn ở BN đã có chẩn đoán xác định của ung thư nguyên phát, trong đó có UTP. Mặt khác, nó được xem là phương pháp chuẩn mực sử dụng trong việc lập kế hoạch xạ phẫu điều trị tổn thương di căn não [11],[14],[16],[19],[21].



Hình 1.3: Hình ảnh di căn não của BN UTP không tế bào nhỏ trên CT và MRI [12]

- a, Trên CT không tiêm thuốc: Hình ảnh khối u não di căn ở thùy đỉnh phải với dấu hiệu phù não xung quanh
- b, Trên MRI chuỗi xung T1 sau tiêm thuốc, tổn thương ngấm thuốc dạng nhẫn
- c, Trên MRI FLAIR: xác định dấu hiệu phù não
- d, Trên MRI khuếch tán: không hạn chế khuếch tán ở trung tâm, phân biệt u não di căn với áp xe não hoá mủ

Theo nhiều tác giả, khi hình ảnh di căn não không điển hình, cần chẩn đoán phân biệt với một số tổn thương khác (áp xe não, nhiễm ký sinh trùng não,...). Tất cả các trường hợp này, việc chẩn đoán xác định di căn não cần phải dựa vào bệnh sử, bằng chứng về một ung thư nguyên phát ngoài não và các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của loại bệnh cần chẩn đoán phân biệt [12],[14],[15]. Trong một số trường hợp khó, đặc biệt là tổn thương một khối u đơn độc ở não mà không xác định được một ung thư nguyên phát ở vị trí khác, việc chẩn đoán xác định di căn não cần dựa vào các tiến bộ mới về chẩn đoán hình ảnh hiện nay như: cộng hưởng từ phổ (MRS), cộng hưởng từ tưới máu (MRP), cộng hưởng từ khuếch tán (DWI), cộng hưởng từ chức năng khuếch tán (DTI) [12],[13],[22].

1.2.2.4. Chụp PET/CT

Hình ảnh PET/CT là sự kết hợp giữa hình ảnh cấu trúc của CT và hình ảnh chức năng của PET. Do vậy, ngoài những giá trị giống như chụp CT ở trên, chụp PET/CT còn có các ưu điểm khác:

- Giúp đánh giá giai đoạn bệnh một cách hệ thống và chính xác, từ đó đánh giá khả năng phẫu thuật, lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp và tiên lượng bệnh.

*** *Đánh giá khối u nguyên phát***

- + Giúp xác định vị trí, kích thước khối u, đánh giá mức độ xâm lấn của khối u vào trung thất, thành ngực. Tuy nhiên, PET/CT khó xác định ranh giới tiếp giáp giữa u và các cấu trúc trung thất

- + Có thể hướng tới một tổn thương ác tính khi có tăng cao sự hấp thu được chất phóng xạ FDG. Tuy nhiên, một số trường hợp có thể dương tính giả: viêm, nhiễm nấm, lao, nhồi máu phổi. Âm tính giả: U carcinoid, ung thư tiểu phế quản phế nang, ung thư thể nhày. Vì vậy chụp PET/CT không thay thế hoàn toàn sinh thiết làm xét nghiệm mô bệnh học [23].

*** Đánh giá di căn hạch trung thất**

PET/CT giúp phát hiện các tổn thương di căn hạch trung thất với độ nhạy, độ đặc hiệu cao hơn so với chụp CT. Nghiên cứu của Vansteenkiste và cs (1998) trên 68 BN UTP không tế bào nhỏ cho thấy độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác của PET là 93%; 95%; 94% trong khi của CT là 75%; 63%; 68% tương ứng, với $p=0,0004$ [24]. Các tỷ lệ này trong nghiên cứu của Valk và cs ($n=76$) là 83%; 94%; 91% cao hơn hẳn so với 63%; 73%; 70% với $p < 0,001$ [25].

*** Đánh giá di căn xa**

PET/CT có khả năng quét toàn thân vì vậy nó là phương pháp thích hợp nhất để đánh giá di căn ngoài phổi. Kết quả nghiên cứu Cerfolio và cs (2004) trên 129 BN cho thấy độ nhạy của PET/CT là 90-92% [26]. PET/CT có độ nhạy rất cao trong phát hiện di căn xương. Nghiên cứu của Song và cs (2009) độ nhạy của PET/CT là 94,3% so với 74,0% của xạ hình xương bằng máy SPECT với Tc-99m-MDP [27]. Ngoài trừ não, PET/CT giúp phát hiện chính xác các tổn thương hơn so với các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác. Theo nhiều tác giả nước ngoài, chụp PET/CT có khả năng phát hiện, thay đổi giai đoạn bệnh từ 39-67%, từ đó làm thay đổi phác đồ điều trị [28],[29],[30],[31],[32].

- PET/CT giúp phân biệt tổ chức phổi xẹp và khối u do tổn thương tăng hấp thu dược chất phóng xạ FDG ở khối u trong khi không tăng ở phổi xẹp. Từ đó giúp hướng dẫn vị trí sinh thiết đúng và chính xác.

- PET/CT giúp chẩn đoán phân biệt giữa mô u còn tồn tại, u tái phát với mô não bị hoại tử do tia xạ khi kết quả hình ảnh trên MRI nghi ngờ. Ngoài ra, PET/CT còn giúp mô phỏng lập kế hoạch xạ trị chính xác, theo dõi đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị, phát hiện tổn thương tái phát [23].

Theo nhiều tác giả, độ nhạy, độ đặc hiệu của PET/CT trong phát hiện di căn não thấp hơn MRI [31],[33],[34]. Do vị trí di căn não thường ở vùng chất xám, là vùng có tăng chuyển hoá glucose nên cũng tăng nồng độ FDG. Vì vậy, trong trường hợp khối u nhỏ và loại tế bào ung thư ít hấp thu FDG thì PET/CT sẽ khó phát hiện [33].

Nghiên cứu của Kitajima và cs (2008) trên 50 BN có chẩn đoán xác định là ung thư ngoài hệ thần kinh trung ương, kết quả cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 3 phương pháp CT, PET và PET/CT với $p=0,0238$. Độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác của PET/CT cao hơn PET ($p=0,0129$) với các giá trị là 50%; 93%; 76% so với 45%; 80%; 66% tương ứng. Tuy nhiên, nó không khác biệt có ý nghĩa so với CT (độ nhạy là 50%, độ đặc hiệu là 90% và độ chính xác là 78%) [32]. Kết quả nghiên cứu của Lee và cs (2009) trên 442 BN UTP loại biểu mô tuyến cho thấy PET/CT phát hiện được 50 BN di căn não, chiếm 11,3%. Độ nhạy của PET/CT trong việc phát hiện di căn não là 24%, trong khi của MRI là 88%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$. Sự kết hợp giữa PET/CT và MRI đã giúp phát hiện thêm di căn não ở 7% tổng số BN [28].

Gần đây đã có sự ra đời máy PET/MRI, tuy nhiên do giá thành cao nên chưa được ứng dụng rộng rãi trong lâm sàng. Tuy nhiên, do ưu điểm của MRI trong chẩn đoán di căn não tốt hơn so với CT nên trong tương lai PET/MRI sẽ là phương pháp có nhiều giá trị trong chẩn đoán di căn não [33].

1.2.2.5. Nội soi phế quản ống mềm

Hiện nay, nội soi phế quản ống mềm ngày càng được sử dụng phổ biến trong chẩn đoán UTP. Kỹ thuật này bao gồm nội soi phế quản dưới ánh sáng trắng và dưới ánh sáng huỳnh quang. Đây là phương pháp có nhiều giá trị trong chẩn đoán UTP vì:

- Giúp quan sát trực tiếp tổn thương. Xác định vị trí tổn thương (lòng hay thành phế quản) theo phân nhánh của cây phế quản, ước lượng kích thước tổn thương, đánh giá mức độ lan tràn của tổn thương (khu trú hay lan tỏa).

- Giúp xác định hình thái tổn thương: thể sùi, loét, thâm nhiễm, thâm nhiễm chít hẹp hoặc phôi hợp.

- Qua nội soi, tiến hành các kỹ thuật chải, rửa niêm mạc phế quản phế nang, sinh thiết khối u, sinh thiết niêm mạc phế quản, sinh thiết kim nhỏ xuyên vách phế quản để lấy tổn thương ở rốn phổi, trung thất.

- Giúp phát hiện sớm tổn thương ở bề mặt phế quản, đặc biệt là với nội soi phế quản ống mềm ánh sáng huỳnh quang hoặc sử dụng hệ thống nội soi Videoscop để phóng đại tổn thương. Các tổn thương này trên phim chụp X quang lồng ngực hoặc CT thường không phát hiện ra.

- Nội soi phế quản ống mềm có giá trị trong đánh giá tình trạng khối u, xác định giai đoạn bệnh. Ví dụ: Tổn thương xâm lấn phế quản gốc, cách ngã ba khí phế quản $\geq 2\text{cm}$: T2

- Nội soi phế quản ống mềm kết hợp sinh thiết xuyên vách phế quản giúp xác định tổn thương di căn hạch trung thất, từ đó đánh giá giai đoạn bệnh với độ nhạy, độ đặc hiệu cao hơn chụp CT [2],[11].

1.2.2.6. Nội soi trung thất

Là một kỹ thuật cho phép quan sát trực tiếp, bóc tách và sinh thiết các hạch, khối u ở trung thất. Các giá trị của nội soi trung thất trong chẩn đoán UTP di căn não bao gồm [2],[11]:

- Đánh giá di căn hạch N2,N3, đặc biệt khi nội soi phế quản ống mềm hoặc sinh thiết dưới hướng dẫn của chụp CT không cho phép chẩn đoán chắc chắn

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

Tuy nhiên kỹ thuật này có chống chỉ định trong một số trường hợp:

- *Chống chỉ định tuyệt đối*

- + Bệnh lý mạch máu lớn: phồng động mạch chủ
- + Cắt thanh quản

- *Chống chỉ định tương đối*

- + Thoái hoá khớp cổ nặng, làm cho BN không ngửa cổ hoàn toàn được
- + Hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên
- + Tiền sử xạ trị trung thất, nội soi trung thất, mở xương ức
- + Mở khí quản

1.2.2.7. Sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của CT

Là phương pháp có giá trị trong chẩn đoán UTP, đặc biệt với các u ở phế quản ngoại vi, những vị trí mà nội soi phế quản không quan sát thấy hoặc các BN không nội soi phế quản được. Nghiên cứu của Larscheid và cs trên 130 BN được sinh thiết kim chọc xuyên thành ngực cho thấy độ chính xác là 76%, độ nhạy 74%, độ đặc hiệu 100% [35].

Qua sinh thiết, lấy bệnh phẩm để làm chẩn đoán vi sinh vật, tế bào học, mô bệnh học, sinh học phân tử. Từ đó, giúp cho việc chẩn đoán xác định bệnh, định típ mô học để lựa chọn phác đồ điều trị thích hợp và tiên lượng bệnh tốt hơn.

1.2.2.8. Xét nghiệm tế bào học

Là một trong các phương pháp quan trọng giúp chẩn đoán UTP. Trong một số trường hợp, không thể tiến hành sinh thiết khối u, xét nghiệm tế bào học là hết sức cần thiết và nên làm.

Các phương pháp:

- Chọc hút tế bào hạch

Lấy bệnh phẩm từ hạch (hạch thượng đòn,...), làm xét nghiệm tế bào học, giúp đánh giá giai đoạn bệnh ở BN đã có chẩn đoán xác định UTP bằng mô bệnh học.

- Chọc dịch màng phổi, màng tim

Lấy dịch màng phổi, ly tâm tìm tế bào ác tính. Nếu dịch màng phổi, màng tim có tế bào ác tính → không có chỉ định phẫu thuật. Trong một số trường hợp, kỹ thuật “khối tế bào” (cells block) từ dịch màng phổi, giúp tăng độ nhạy, độ đặc hiệu của chẩn đoán.

- Tế bào học chải và dịch rửa phế quản qua nội soi

Chải phế quản có khả năng chẩn đoán tế bào học với độ nhạy cao hơn so với rửa phế quản hoặc tế bào học trong đờm. Độ nhạy của chải phế quản là khoảng 70% nhưng tùy thuộc vào típ mô học của u. Độ nhạy tăng lên khi có 2 mẫu so với một mẫu.

- Chọc hút kim nhỏ

Bao gồm chọc hút xuyên thành ngực và chọc hút xuyên vách phế quản. Là phương pháp có giá trị chẩn đoán nhanh các tổn thương ở ngoại vi hoặc những BN mà xét nghiệm đờm không thích hợp. Độ nhạy không phụ thuộc vào tít mô học mà phụ thuộc vào vị trí, kích thước tổn thương. Độ nhạy từ 75-95%, độ đặc hiệu từ 95% -100%, cao hơn so với tế bào bong (đờm, rửa, quét). Có thể giúp phân loại mô học với độ chính xác từ 70 – 80%, đặc biệt khả năng phân biệt ung thư biểu mô tế bào nhỏ và không nhỏ rất cao (> 90%).

Qua bệnh phẩm này, có thể tiến hành các kỹ thuật phụ trợ: Nhuộm đặc biệt, hiển vi điện tử, hóa mô miễn dịch để chẩn đoán xác định

- Xét nghiệm tìm tế bào ác tính trong đờm: Có độ nhạy thấp, chỉ phát hiện được < 41% các trường hợp dương tính [2],[11].

1.2.2.9. Xét nghiệm mô bệnh học

Là loại xét nghiệm cơ bản nhất, không thể thiếu trong chẩn đoán UTP không tế bào nhỏ di căn não. Theo phân loại của WHO (2004), UTP không tế bào nhỏ bao gồm:

- Ung thư biểu mô vảy. Các loại: Nhú; tế bào sáng; tế bào nhỏ; tế bào đáy

- Ung thư biểu mô tuyến. Các loại:

- Ung thư biểu mô tuyến thứ tít hỗn hợp

- Ung thư biểu mô tuyến nang

- Ung thư biểu mô tuyến nhú

- Ung thư biểu mô tiểu phế quản phế nang. Bao gồm các loại: không nhày; nhày; hỗn hợp hoặc trung gian

- Ung thư biểu mô tuyến đặc chế nhày. Bao gồm các loại: tuyến bào thai; nhày (dạng keo); tuyến nang nhày; tế bào nhẵn; tế bào sáng.

- Ung thư biểu mô tế bào lớn. Các loại:

- Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết tế bào lớn

- Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết tế bào lớn tổ hợp

- Ung thư biểu mô dạng đáy

- Ung thư biểu mô dạng biểu mô lympho

- Ung thư biểu mô tế bào sáng
- Ung thư biểu mô tế bào lớn với phenotype dạng cơ vân
- Ung thư biểu mô tuyến vảy
- Các loại khác: ung thư biểu mô dạng saccôm; u carcinoid; u tuyến nước bọt [36].

Năm 2011, một phân loại quốc tế được đề nghị cho UTP loại biểu mô tuyến với sự thống nhất của Hội nghiên cứu UTP quốc tế, Hội lồng ngực Hoa Kỳ và Hội hô hấp Châu Âu. Tùy theo loại bệnh phẩm, ung thư biểu mô tuyến bao gồm các loại khác nhau là [37]:

*** Với bệnh phẩm sau phẫu thuật**

- Tổn thương tiền xâm nhập
 - + Tăng sản biểu mô tuyến không điển hình
 - + Ung thư biểu mô tuyến tại chỗ (phân loại WHO-2004 gọi là ung thư tiểu phế quản phế nang ≤ 3 cm): không chế nhày, chế nhày, hỗn hợp
- Ung thư biểu mô tuyến xâm nhập tối thiểu: không chế nhày, chế nhày, hỗn hợp
- Ung thư biểu mô tuyến xâm nhập: ưu thể vảy; ưu thể nhú; ưu thể nang; ưu thể vi nhú; ưu thể đặc chế nhày. Các biến thể của ung thư biểu mô tuyến xâm nhập: Ung thư biểu mô tuyến chế nhày xâm nhập (phân loại WHO-2004 gọi là: ung thư biểu mô tiểu phế quản phế nang chế nhày); dạng keo; dạng bào thai (độ thấp và độ cao); dạng ruột

*** Với bệnh phẩm sinh thiết nhỏ**

- Ung thư biểu mô tuyến với hình thái rõ ràng
- Ung thư biểu mô tuyến với hình thái không rõ
- Ung thư biểu mô tuyến dạng vảy
- Ung thư biểu mô tuyến chế nhày
- Ung thư biểu mô tuyến dạng bào thai
- Ung thư biểu mô tuyến dạng chất keo
- Ung thư biểu mô tuyến tế bào nhẵn
- Ung thư biểu mô tuyến tế bào sáng

Theo cách phân loại này, có mối liên quan giữa các dưới típ của ung thư biểu mô tuyến với các đặc điểm về sinh học phân tử (bảng 1.1)

Bảng 1.1: Mối liên quan giữa các loại ung thư biểu mô tuyến và đặc điểm sinh học phân tử [37]

Loại ung thư biểu mô tuyến	Đặc điểm sinh học phân tử
- Tại chỗ - Xâm nhập tối thiểu	- TTF 1 (+) (100%) - Đột biến EGFR ở người không bao giờ hút thuốc: 10-30% - Đột biến KRAS ở người hút thuốc: 10-30%
Ưu thể vảy, không chế nhày	- TTF1 (+) (100%) - Đột biến EGFR ở người không bao giờ hút thuốc: 10-30% - Khuyếch đại EGFR: 20-50% - Đột biến KRAS ở người hút thuốc: 10% - Đột biến BRAF: 5%
Ưu thể nhú	- TTF1 (+):90-100% - Đột biến EGFR: 10-30% - Khuyếch đại EGFR: 20-50% - Đột biến KRAS: 3% - Đột biến ERBB2: 3% - Đột biến P53:30% - Đột biến BRAF: 5%
Ưu thể nang	- TTF 1(+) hoặc (-) - Đột biến EGFR ở người không bao giờ hút thuốc: < 10% - Khuyếch đại EGFR: 10% - Đột biến KRAS ở người hút thuốc: 20% - Đột biến EML4/ALK: >5% - Đột biến P53: 40%
Ưu thể vi nhú	- Đột biến EGFR: 20% - Đột biến KRAS: 33% - Đột biến BRAF: 20%
Ưu thể đặc	- TTF1 (+): 70% - MUC 1(+) - Đột biến EGFR ở người không bao giờ hút thuốc: 10-30% - Khuyếch đại EGFR: 20-50% - Đột biến KRAS ở người hút thuốc: 10-30% - EML4/ALK: >5% - Đột biến P53: 50% - Đột biến LRP1B (low density lipoprotein receptor related protein 1B) - Đột biến INHBA (Inhibin β A)
Ung thư biểu mô tuyến xâm nhập chế nhày	- TTF1 (+): 0-33% - Không có đột biến EGFR - Đột biến KRAS: 80-100% - MUC 5 (+), MUC 6 (+), MUC 2 (+)

1.2.2.10. Xét nghiệm phân tích đột biến gen

Hiện nay, có nhiều gen bị đột biến được xác định trong UTP không tế bào nhỏ với tần suất khác nhau tùy theo loại đột biến. Nghiên cứu của Bruce và cs (2013) trên 1.102 BN UTP loại biểu mô tuyến, kết quả cho thấy phát hiện đột biến gen ở 62,0%. Bao gồm các loại đột biến: KRAS (25%); EGFR (21%); ALK (8%); BRAF (2%); HER2 (2%); PIK3CA (1%); khuếch đại MET (1%); NRAS (1%); MEK1 (<1%). Trong các gen này, EGFR và ALK là hai gen được ứng dụng nhiều trong điều trị hiện nay [10],[38].

Bệnh phẩm để làm xét nghiệm phân tích đột biến gen có thể sử dụng bệnh phẩm tế bào học nhưng tốt nhất là của mô bệnh học. Các kỹ thuật phát hiện đột biến gen bao gồm: Phản ứng khuếch đại gen (Polymerase chain reaction: PCR) hoặc giải trình tự chuỗi DNA (DNA sequencing).

1.2.2.11. Xạ hình xương bằng máy SPECT

Giúp phát hiện các tổn thương di căn xương, kể cả những tổn thương mà trên chẩn đoán hình ảnh (X quang, CT) chưa thấy, đánh giá được toàn bộ hệ thống xương của cơ thể. Từ đó, giúp cho việc chẩn đoán giai đoạn bệnh được chính xác, lựa chọn phác đồ điều trị thích hợp.

Nếu có di căn xương thì không còn chỉ định phẫu thuật triệt căn và có chỉ định dùng các thuốc ức chế hủy xương (Acid zoledronic: Zometa) [39].

1.2.2.12. Các xét nghiệm khác

- **Nội soi màng phổi:** Cho phép sinh thiết tổn thương màng phổi đánh giá tình trạng xâm lấn, di căn màng phổi. Ngoài ra, qua nội soi màng phổi có thể tiến hành gây dính màng phổi bằng bột talc.

- Xét nghiệm chất chỉ điểm khối u

Bao gồm nhiều loại như CEA, Cyfra 21-1, CA 19-9, SCC, NSE,... Trong đó, CEA và Cyfra 21-1 là những chất được cho là có liên quan nhiều hơn đến UTP không tế bào nhỏ trong các nghiên cứu trước đây [110],[112],[113]. Tuy

nhiên, các chất này có giá trị chủ yếu trong việc theo dõi, đánh giá sau điều trị. Hiện nay, ở Việt Nam chưa có tác giả nào nghiên cứu về CEA, Cyfra 21-1 ở nhóm BN UTP không tế bào nhỏ di căn não.

- **Siêu âm ổ bụng:** Giúp phát hiện di căn gan, hạch ổ bụng,...

- **Đo chức năng hô hấp:** Giúp đánh giá khả năng thực hiện phẫu thuật. Chỉ định phẫu thuật khi chức năng thông khí còn tốt ($FEV1 > 60\%$)

- **Các xét nghiệm đánh giá bilan khác:** Công thức máu, sinh hoá máu, điện tim,...giúp đánh giá tình trạng toàn thân [2],[11].

1.2.3. Chẩn đoán giai đoạn bệnh

Hệ thống phân loại giai đoạn TNM cho UTP không tế bào nhỏ mới nhất hiện nay là của Ủy ban liên kết ung thư Hoa Kỳ (AJCC) năm 2010, xuất bản lần thứ 7. Cách phân loại này đã được AJCC và Hội phòng chống ung thư quốc tế (UICC) chỉnh sửa từ hệ thống phân loại cũ cho phù hợp với tiên lượng bệnh theo giai đoạn và đã được Hội nghiên cứu UTP quốc tế (IASLC) đề nghị sử dụng từ tháng 1 năm 2010 [10].

Phân loại TNM theo AJCC-2010

T: U nguyên phát

T0: Không có bằng chứng về u nguyên phát

T1: Kích thước lớn nhất của khối u ≤ 3 cm, được bao quanh bởi nhu mô phổi hoặc lá tạng màng phổi, không có bằng chứng về xâm lấn vượt quá đoạn gần của phế quản thụ. **T1a:** Kích thước lớn nhất ≤ 2 cm; **T1b:** $2 <$ kích thước lớn nhất ≤ 3 cm

T2: $3 <$ kích thước lớn nhất ≤ 7 cm hoặc bất kỳ nhưng: xâm lấn phế quản gốc, cách ngã ba khí phế quản (carina) ≥ 2 cm; xâm lấn lá tạng màng phổi; gây xẹp phổi hoặc viêm phổi tắc nghẽn lan đến rốn phổi nhưng chưa lan toàn bộ phổi. **Gồm:** **T2a:** $3 <$ kích thước lớn nhất ≤ 5 cm; **T2b:** $5 <$ kích thước lớn nhất ≤ 7 cm

T3: Kích thước lớn nhất > 7cm hoặc xâm lấn một trong các thành phần: thành ngực (bao gồm cả khối u rãnh liên thùy trên); cơ hoành; thần kinh hoành; màng phổi trung thất; màng ngoài tim hoặc xâm lấn phế quản gốc, cách carina < 2 cm nhưng chưa tới carina hoặc gây ra xẹp phổi, viêm phổi do tắc nghẽn trên toàn bộ phổi hoặc có các nốt riêng biệt trên cùng 1 thùy phổi.

T4: Khối u kích thước bất kỳ nhưng xâm lấn: trung thất, tim, mạch máu lớn, khí quản, thần kinh quặt ngược thanh quản, thực quản, thân đốt sống, carina, các nốt khối u khác ở thùy phổi khác cùng bên.

N: Hạch vùng

No: Không có di căn hạch vùng

N1: Di căn hạch cạnh phế quản và hoặc hạch trong phổi, hạch rốn phổi cùng bên, bao gồm cả sự xâm lấn trực tiếp.

N2: Di căn hạch trung thất cùng bên và hạch dưới carina

N3: Di căn hạch rốn phổi đối bên, hạch trung thất đối bên, hạch cơ bậc thang cùng hoặc đối bên, hạch thượng đòn.

M: Di căn xa

Mo: Không có di căn xa

M1: Di căn xa. Gồm **M1a:** Có kèm theo các nốt khối u ở phổi đối bên, tràn dịch màng phổi hoặc màng tim ác tính; **M1b:** Di căn xa

1.3. Các phương pháp điều trị UTP không tế bào nhỏ di căn não

1.3.1. Hóa chất

1.3.1.1. Ảnh hưởng của hàng rào máu não và điều trị hoá chất

Theo con đường vận chuyển của thuốc trong cơ thể, để các thuốc hoá chất sau khi hấp thu vào vòng tuần hoàn của cơ thể vào được mô não và phát huy tác dụng dược lý của thuốc thì thuốc phải qua được hàng rào máu não. Đó là hàng rào ngăn cách giữa máu với não, nó bao gồm các chương ngại vật:

+ Tế bào nội mô mao mạch

- + Thể liên kết giữa các tế bào nội mô
- + Màng đáy
- + Chân các tế bào sao bám vào mao mạch

Do có hàng rào máu não nên phần lớn các thuốc hoá chất không hoặc ít có hiệu quả trong điều trị tổn thương di căn não. Đặc biệt là các thuốc có đặc điểm: trọng lượng phân tử lớn; là chất có cực; tan trong nước [40].

1.3.1.2. Vai trò của một số thuốc hoá chất

Trong UTP không tế bào nhỏ giai đoạn có di căn xa nói chung, hoá chất đóng vai trò chính trong việc cải thiện triệu chứng, kéo dài thời gian sống thêm cho người bệnh. Tuy nhiên, trong UTP không tế bào nhỏ di căn não, hoá chất ít có vai trò điều trị tổn thương di căn não mà chủ yếu có tác dụng điều trị các tổn thương ngoài não. Chính vì vậy, các thử nghiệm lâm sàng về thuốc mới phần lớn loại trừ nhóm BN di căn não hoặc có số BN di căn não chiếm thấp do: BN có di căn não thường có chỉ số toàn trạng thấp, không thích hợp cho điều trị hoá chất; hạn chế của hàng rào máu não.

Cho tới nay, phần lớn các nghiên cứu đều chỉ ra rằng, các phác đồ có platin (Cisplatin, Carboplatin) kết hợp với một trong các tác nhân như Etoposide, Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabine, Vinorelbine, Pemetrexed,.. được chứng minh có hiệu quả trong điều trị UTP không tế bào nhỏ có tổn thương ngoài sọ não [9],[10],[11]. Tuy nhiên, với UTP không tế bào nhỏ di căn não thì không có nhiều nghiên cứu và chỉ có một số nghiên cứu nhưng với cỡ mẫu nhỏ. Nghiên cứu của Tummarello và cs (1998) trên 14 BN với phác đồ: Cisplatin 100 mg/m², tĩnh mạch ngày 1 + Vinblastin 6mg/m², tĩnh mạch ngày 1 + Mytomicin C, tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 3 tuần cho thấy tỷ lệ đáp ứng tại não là 14% trong khi đáp ứng ngoài não là 29% [41]. Nghiên cứu của Malacarne và cs (1996) trên 18 BN với phác đồ: Etoposide 120 mg/m², tĩnh

mạch ngày 1+ Carboplatin 300mg/m², tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 4 tuần, tỷ lệ đáp ứng tại não là 17% và ngoài não là trên 17% [42]. Sự kết hợp giữa Carboplatin với một tác nhân mới là Paclitaxel (Carboplatin AUC 6, tĩnh mạch ngày 1 + Paclitaxel 225mg/m², tĩnh mạch ngày 1) trong nghiên cứu của Lee và cs (1997) thấy tỷ lệ đáp ứng tại não và ngoài não là 20%. Tuy nhiên, nghiên cứu này chỉ có 5 BN [43].

Một hướng nghiên cứu khác, tập chung vào các thuốc đã được chứng minh có hiệu quả với u não nguyên phát, với hy vọng các thuốc này vượt qua được hàng rào máu não, thâm nhập vào hệ thần kinh trung ương tốt hơn và có tác dụng tiêu diệt tế bào ung thư di căn. Tuy nhiên, các kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đáp ứng thấp từ 0-20,%, trung vị thời gian sống thêm từ 4-5 tháng.

Nghiên cứu của Dziadziuszko và cs (2003) trên 12 BN UTP không tế bào nhỏ di căn não bằng phác đồ Irinotecan 60mg/m², ngày 1,8,15 kết hợp Temozolomide 200mg/m², ngày 1-5 mà trước đó chưa điều trị bằng phương pháp nào. Kết quả cho thấy không có BN nào đáp ứng tại não và ngoài não [44].

Kết quả nghiên cứu của Christodoulou và cs (2005) cho 32 BN UTP không tế bào nhỏ di căn não (trước đó đã xạ trị toàn não, hoá chất) điều trị bằng Temozolomide 160mg/m² ngày 1 kết hợp Cisplatin 75mg/m², ngày 1 cho thấy tỷ lệ đáp ứng tại não và ngoài não là 17%, trung vị thời gian sống thêm là 5,5 tháng [45].

Trong một nghiên cứu khác của Cotto và cs (1996) với 25 trường hợp UTP không tế bào nhỏ di căn não chưa điều trị trước đó, bằng phác đồ Cisplatin 120mg/m² kết hợp Fomustine 100mg/m², kết quả là tỷ lệ đáp ứng tại não: 20,0%; ngoài não: 17,0%; trung vị thời gian sống thêm: 4,0 tháng [46].

1.3.2. Điều trị đích

Điều trị đích là một trong những tiến bộ mới trong điều trị ung thư hiện nay. Trong điều trị UTP không tế bào nhỏ có 2 nhóm thuốc điều trị đích: kháng thể đơn dòng và các phân tử nhỏ. Các thuốc nhóm phân tử nhỏ có ưu điểm là sử dụng đường uống, ít tác dụng phụ hơn hóa chất, đặc biệt là trên tủy xương nhưng phải dùng hàng ngày, chi phí điều trị cao và chỉ có hiệu quả trong trường hợp có đột biến nhạy cảm với thuốc. Theo NCCN-2014, một số thuốc được chỉ định tùy theo loại biến đổi gen (bảng 1.2) [10].

Bảng 1.2: Một số thuốc điều trị đích theo loại biến đổi gen trong UTP không tế bào nhỏ

Loại biến đổi gen	Thuốc điều trị đích
EGFR	Erlotinib, Afatinib
ALK	Crizotinib
BRAF	Vemurafenib, Dabrafenib
MET	Crizotinib
ROS 1	Crizotinib
Her 2	Trastuzumab, Afatinib
RET	Carbozantinib

Tuy nhiên, phần lớn các nghiên cứu chứng minh hiệu quả của nhóm thuốc này trong các BN UTP không tế bào nhỏ không có di căn não. Hiện nay, đã có một số thử nghiệm lâm sàng pha II nhưng cỡ mẫu không lớn. Nghiên cứu của Ceresoli và cs (2004) trên 41 BN UTP không tế bào nhỏ di căn não được điều trị bằng gefitinib (250mg/ngày, uống hàng ngày), kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng tại não là 10%, thời gian sống thêm trung bình là 3 tháng [47]. Nghiên cứu của Porta và cs (2011) trên 69 BN được điều trị với Erlotinib (150 mg/ngày, uống hàng ngày), tỷ lệ đáp ứng tại não là 26,4%. Tuy nhiên, tổn thương não chỉ đáp ứng ở nhóm BN có đột biến gen EGFR, trong khi ở nhóm BN không có đột biến gen này thì không có BN nào đáp ứng trong số 36 BN [48].

1.3.3. Phẫu thuật

Bao gồm: Phẫu thuật cắt bỏ u não di căn và phẫu thuật cắt bỏ u nguyên phát ở phổi trong một số trường hợp.

1.3.3.1. Phẫu thuật cắt bỏ u não di căn

Vào đầu những năm 1980 của thế kỷ trước, phẫu thuật cắt bỏ tổn thương não di căn được xem là một phương pháp chuẩn trong điều trị u não di căn với tổn thương 1 ổ khu trú. Tuy nhiên, biện pháp này chủ yếu áp dụng cho các trường hợp tình trạng toàn thân tốt, tổn thương ngoại sọ đã được kiểm soát hoặc chỉ ở mức độ nhẹ. Ưu điểm của phẫu thuật là cho phép chẩn đoán xác định chính xác mô bệnh học nhờ lấy được bệnh phẩm, cải thiện triệu chứng thần kinh gây ra bởi hiệu ứng khối u một cách nhanh chóng, kiểm soát tại chỗ đạt được ngay sau phẫu thuật. Mặc dù vậy, không phải mọi vị trí di căn đều có thể phẫu thuật được, nhất là các trường hợp di căn lan tràn, đa ổ. Ngày nay, tuy có nhiều tiến bộ về kỹ thuật phẫu thuật, khả năng gây mê hồi sức nhưng vẫn có một tỷ lệ bị biến chứng nặng và tử vong trong bệnh viện (khoảng 5% ở các trung tâm lớn trên thế giới). Vì vậy, phẫu thuật được áp dụng chủ yếu ở các cơ sở chuyên khoa ung thư không có trang thiết bị xạ phẫu [4],[49],[50].

Nghiên cứu hồi cứu của Trịnh Trung (2009) trên 79 BN di căn não trong đó có 31 trường hợp UTP được phẫu thuật lấy u não tại Bệnh viện Việt Đức thấy tỷ lệ tử vong sau mổ là 1,3%, thời gian sống trung bình sau mổ 6-12 tháng chiếm 40,9% [51].

1.3.3.2. Phẫu thuật cắt bỏ u nguyên phát ở phổi

Khi BN được chẩn đoán xác định là UTP di căn não thì không còn khả năng phẫu thuật triệt căn. Tuy nhiên, theo NCCN -2014 trường hợp UTP không tế bào nhỏ di căn não đơn độc (không có di căn xa khác ngoài não) ở giai đoạn T1,2N0,1 và T3N0 có thể điều trị hoá chất toàn thân hoặc phẫu thuật cắt bỏ u nguyên phát ở phổi kết hợp hoá chất toàn thân [10].

1.3.4. Xạ trị

Bao gồm: xạ trị lồng ngực, xạ trị toàn não, xạ trị giảm đau

1.3.4.1. Xạ trị lồng ngực

Xạ trị là biện pháp điều trị tại vùng, nhưng trong UTP không tế bào nhỏ giai đoạn có di căn xa, xạ trị vẫn được xem là phương pháp điều trị có hiệu quả trong một số trường hợp. Liều lượng và phân liều tùy theo mục đích điều trị, toàn trạng, tiên lượng về thời gian sống thêm của BN, các triệu chứng cần cải thiện [52],[53],[54].

- Hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên: Phác đồ thường được áp dụng là 30Gy trong 10 buổi chiếu xạ với phân liều 3Gy/buổi, 5 buổi/tuần.

- Hội chứng bí tắc đường thở do khối u xâm lấn gây tắc nghẽn lòng khí quản, phế quản: Theo hướng dẫn của NCCN (2014), liều xạ được khuyến cáo là 30 đến 45 Gy với phân liều 3 Gy/buổi, 5 buổi/tuần [10].

1.3.4.2. Xạ trị toàn não

Trước đây, biện pháp điều trị phổ biến cho các trường hợp u não di căn là xạ trị toàn não và dùng thuốc corticosteroid. Mặc dù kết quả còn nhiều hạn chế nhưng qua các thử nghiệm lâm sàng của Tổ chức xạ trị ung thư Hoa Kỳ (RTOG) đã chứng minh xạ trị toàn não giúp tăng thời gian sống thêm trung bình cho BN từ 3-6 tháng so với 1 tháng nếu không điều trị và 2 tháng nếu dùng corticosteroid. Tuy nhiên, trong phương pháp này, toàn bộ nhu mô não lành cũng phải nhận một liều bức xạ giống như tổ chức khối u. Chính vì vậy, nhiều tác giả nước ngoài cho rằng, xạ trị toàn não có thể gây ra các rối loạn về nhận thức, suy giảm trí nhớ sau điều trị.

- Thiết bị: Máy Cobalt hoặc máy gia tốc tuyến tính.

- Các cách phân liều: 2 Gy/ngày x 20; 2,5Gy/ngày x14; 3Gy/ngày x10.

Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng nếu tăng liều trên 3Gy/ngày thì không có tác dụng kéo dài thời gian sống thêm mà tăng độc tính thần kinh. Ngày nay, trong thực hành lâm sàng, xạ trị toàn não được chỉ định cho các trường hợp:

- Di căn não đa ổ (trên 3 ổ).
- Các trường hợp không thể phẫu thuật hoặc không xạ phẫu được do điều kiện kỹ thuật, trang thiết bị hoặc có chống chỉ định.
- Bệnh lan tràn, tình trạng toàn thân kém [4],[11],[55],[56].

1.3.4.3. Xạ trị giảm đau

Các biện pháp điều trị đau bao gồm: Phẫu thuật, xạ trị, hoá chất, nội tiết, thuốc giảm đau. Trong đó xạ trị là phương pháp được áp dụng phổ biến hiện nay. Có 2 loại xạ trị giảm đau do di căn xương:

*** Xạ trị chiếu ngoài**

- Chỉ định: Đau do di căn xương với tổn thương lớn nhưng còn khu trú
- Liều lượng và cách phân liều xạ trị: Có nhiều phác đồ được nghiên cứu, trong đó phần lớn các thử nghiệm lâm sàng chỉ ra rằng: 8 Gy/1 buổi; 20 Gy/4 buổi; 24 Gy/6 buổi, 30 Gy/10 buổi có tác dụng kiểm soát đau tốt và tác dụng phụ ít nhất.

Theo ASTRO (2011), xạ trị đa phân liều có hiệu quả giảm đau không khác biệt nhiều nhưng có tỷ lệ xạ trị lại do đau tái phát trên cùng một vị trí di căn xương thấp hơn so với xạ trị đơn phân liều. Xạ trị đa phân liều thích hợp với những BN có thể trạng chung tốt, thời gian sống kéo dài. Trong khi xạ trị đơn phân liều là lựa chọn phù hợp với những trường hợp toàn trạng xấu, thời gian mong đợi sống ngắn [57],[58].

*** Xạ trị chiếu trong**

- Nguyên lý: Dựa vào đặc tính chuyển hoá đặc hiệu của tổ chức xương với canxi và phospho, sử dụng các dược chất phóng xạ phát tia bức xạ beta thuộc 2 nhóm này như: P-32; Sr-89; Sm-153..

- Chỉ định: Đau do di căn xương với mức độ đau nhiều đã dùng thuốc giảm đau nhưng không đỡ. Theo nhiều tác giả, dược chất phóng xạ là phương pháp lựa chọn thích hợp ở những BN có tổn thương di căn xương nhỏ nhưng lan tràn, đặc biệt ở những vị trí phức tạp có thể gặp nguy hiểm khi xạ ngoài [59].

1.3.5. Xạ phẫu lập thể

Xạ phẫu lập thể (Stereostatic Radiosurgery) là kỹ thuật sử dụng nhiều chùm tia bức xạ với một liều lượng cao trong một lần chiếu xạ hội tụ chính xác vào một thể tích đích điều trị để tạo ra tác dụng sinh học mạnh, có thể đạt được hiệu quả ngay trong một lần điều trị giống như phẫu thuật mở trong khi một liều lượng rất nhỏ đến mô lành xung quanh tổn thương [21].

Để đảm bảo chùm tia bức xạ tập trung chính xác vào đích điều trị, người ta sử dụng các thiết bị cố định và định vị tổn thương. Kỹ thuật xạ phẫu thường áp dụng cho các tổn thương ở sọ não vì hộp sọ cứng và não là cơ quan không di động nên là điều kiện thuận lợi để cố định hệ thống định vị. Trong kỹ thuật này, thiết bị định vị là khung lập thể có gắn hệ thống thước định vị tọa độ và được cố định bên ngoài hộp sọ BN.

Hiện nay, có nhiều thiết bị xạ phẫu khác nhau, mỗi loại có phương thức hoạt động, chỉ định riêng. Bao gồm 2 nhóm:

- *Phát tia X*: Máy Cyber Knife, LINAC
- *Phát tia gamma*: Dao gamma cổ điển, dao gamma quay

Cho đến nay, phương pháp xạ phẫu định vị này ngày càng được áp dụng rộng rãi ở nhiều nước trên thế giới, đặc biệt ở các nước phát triển. Ở Nhật Bản, năm 1994, 19,6% BN di căn não được điều trị bằng phương pháp này. Nhưng đến năm 2003 con số này đã là 52,5% [7]. Qua tổng kết kinh nghiệm điều trị 2200 BN u não và các bệnh lý sọ não bằng dao gamma quay, cũng như tham khảo từ các tổng kết nghiên cứu về xạ phẫu của nhiều tác giả khác nhau trên thế giới, Mai Trọng Khoa và cs đã đề xuất chỉ định và chống chỉ định cho xạ phẫu dao gamma quay trong điều trị di căn não [21].

1.3.5.1. Chỉ định

- U não di căn 1 u hay nhiều u, đường kính lớn nhất mỗi u $\leq 3\text{cm}$.
- Tổn thương còn lại sau điều trị: Xạ trị toàn não, hóa chất, phẫu thuật.

- Tổn thương tái phát sau điều trị: Xạ phẫu, xạ trị toàn não, hóa chất, phẫu thuật

Theo Yamamoto (2007), số lượng tổn thương tối đa có thể được xạ phẫu trong 1 lần trong 1 ngày là 30. Trong trường hợp nhiều tổn thương hơn thì nên chia quá trình điều trị thành 2 đợt ở 2 ngày khác nhau. Qua nghiên cứu 1167 BN tác giả thấy số lượng khối u được điều trị xạ phẫu dao gamma có liên quan đến thời gian sống thêm [7].

Tuy nhiên, theo NCCN 2013, trong trường hợp xạ phẫu dao gamma đơn thuần, để đảm bảo hiệu quả điều trị thì số lượng tổn thương di căn não là không quá 3 u. Khi số lượng tổn thương lớn hơn 3 u thì nên kết hợp xạ phẫu dao gamma với xạ trị toàn não [4],[5],[60],[61].

Về kích thước tổn thương di căn não, nhiều nghiên cứu cho thấy, kích thước tổn thương là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến kết quả xạ phẫu. Trong trường hợp số lượng u di căn não là 1 thì đường kính lớn nhất được chỉ định là không quá 4cm nhưng với di căn đa ổ thì kích thước này cần giới hạn không quá 3cm để đảm bảo tác dụng phụ của xạ phẫu nằm trong giới hạn an toàn [4],[11],[62],[63].

1.3.5.2. Chống chỉ định

- Có bệnh cấp tính đe dọa tính mạng
- Phụ nữ có thai
- Kích thước khối u di căn trên 5 cm

1.3.5.3. Liều lượng bức xạ

Theo khuyến cáo của RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) Hoa Kỳ, tổng liều lượng bức xạ trung bình được chỉ định tùy theo đường kính lớn nhất của tổn thương di căn não:

- Nếu tổn thương < 20mm: 24 Gy
- Nếu 20-30 mm: 18 Gy

- Nếu 30-40 mm: 15 Gy

Tuy nhiên, liều lượng cụ thể còn tùy thuộc vào tình trạng BN, vị trí tổn thương, loại mô bệnh học [7],[21],[64],[65].

1.3.5.4. Ưu điểm của xạ phẫu dao gamma so với các phương pháp khác

Có nhiều phương pháp điều trị tổn thương di căn não, gồm: Phẫu thuật, xạ trị toàn não, xạ phẫu, hoá chất, điều trị đích. Mỗi phương pháp có chỉ định riêng với các ưu, nhược điểm khác nhau. Theo Yamamoto (2007), ưu điểm của phương pháp xạ phẫu bằng dao gamma là:

- Đây là phương pháp điều trị không xâm nhập, tránh được các biến chứng nặng và tai biến do phẫu thuật như: chảy máu, nhiễm trùng, tử vong liên quan phẫu thuật

- Hiệu quả điều trị tốt, tỷ lệ kiểm soát khối u cao, cải thiện triệu chứng nhanh và kéo dài thời gian sống thêm hơn so với xạ trị toàn não.

- Thời gian nằm viện ngắn. Do đặc điểm của xạ phẫu là sử dụng một liều phóng xạ cao tập trung trong một lần chiếu xạ nên thời gian xạ phẫu thường chỉ trong 1 ngày cho 1 lần xạ phẫu trong khi thời gian xạ trị toàn não thường là 2 tuần (30 Gy cho 10 buổi chiếu xạ).

- Có thể tiến hành điều trị toàn thân sớm ngay sau khi xạ phẫu. Do xạ phẫu không hoặc ít làm tổn thương tổ chức lành xung quanh như xạ trị toàn não, ít gây ảnh hưởng toàn thân như phẫu thuật nên ngay sau khi xạ phẫu có thể điều trị phối hợp các phương pháp khác như hoá trị.

- Có thể điều trị cho các trường hợp tái phát sau xạ phẫu, sau xạ trị toàn não, sau phẫu thuật.

- Không gây rụng tóc toàn bộ.

- Có thể tiến hành cho các trường hợp không phẫu thuật được: Khối u di căn ở thân não, trung tâm ngôn ngữ, các trường hợp có bệnh toàn thân chống chỉ định phẫu thuật [7].

Nakamura và cs (2001), Muracciole, Regis (2008) cũng cho rằng, các BN u não nói chung trong đó có u não di căn được điều trị bằng xạ phẫu dao gamma thường ít có biến chứng, thời gian nằm viện ngắn, không phải bất động sau chiếu xạ vì vậy giảm được chi phí điều trị [65],[66].

1.3.5.5. Tác dụng phụ

Pan và cs (2005) đã tiến hành điều trị 191 BN UTP, trong đó có 171 trường hợp là loại không tế bào nhỏ có di căn não đơn và đa ổ bằng xạ phẫu dao gamma cổ điển. Kết quả cho thấy không gặp trường hợp nào có biến chứng liên quan trực tiếp đến biện pháp điều trị [67].

Aoyama và cs (2006) nhận thấy tỷ lệ hoại tử não lành sau xạ phẫu 6, 12, 18, 24 tháng trong điều trị ung thư di căn não là 5%; 8%; 9%; 11% tương ứng. Nguy cơ hoại tử tăng khi khối u quá lớn, liều xạ cao, đã xạ trị toàn não trước đó [68],[69].

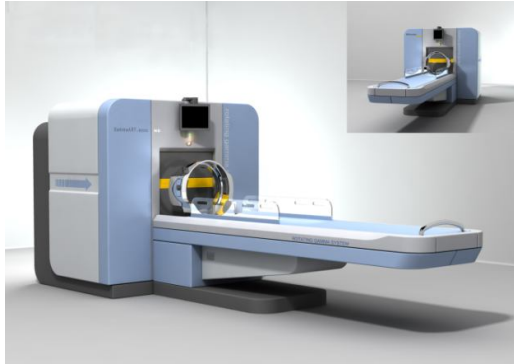
Nghiên cứu của Muracciole, Regis (2008) và một số tác giả khác cho rằng không có bằng chứng nào chứng tỏ xạ phẫu bằng dao gamma dẫn đến sự xuất hiện và phát triển khối u ác tính khác [66].

1.4. Hệ thống thiết bị dao gamma quay

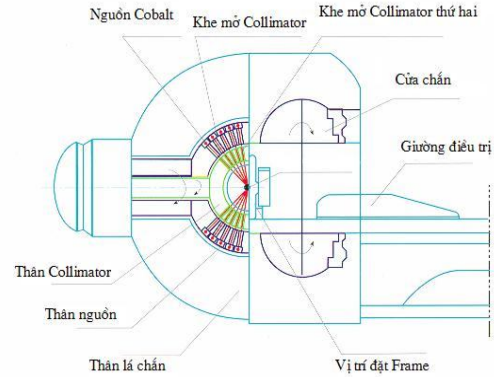
Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng thiết bị xạ phẫu là dao gamma quay (Rotating Gamma Knife). Đây là hệ thống thiết bị được các nhà khoa học Hoa Kỳ chế tạo và bắt đầu sử dụng vào năm 2004. Thiết bị này có những đặc điểm riêng về cấu tạo, nguyên lý hoạt động và nhờ đó có nhiều ưu điểm hơn so với dao gamma cổ điển.

1.4.1. Cấu tạo

Hệ thống bao gồm: máy xạ phẫu dao gamma quay (GammaART-6000™) cùng với hệ thống lập kế hoạch xạ phẫu, khung định vị lập thể, bộ phận điều khiển của tập đoàn American Radiosurgery, Inc (Hoa Kỳ), sản xuất năm 2007.



Hình 1.4: Máy xạ phẫu dao gamma quay- GammaART-6000™ [21]



Hình 1.5: Sơ đồ cấu tạo máy xạ phẫu dao gamma quay GammaART-6000™ [21]

Các bộ phận chính của máy gồm:

- Nguồn phóng xạ: Gồm 30 nguồn Co-60 với tổng hoạt độ phóng xạ là 6000 mCi, phát ra tia bức xạ gamma. Các nguồn phóng xạ này nằm trong một giá đỡ hình bán cầu làm bằng gang và sắp xếp theo hình nan quạt, cách nhau 30 độ dọc theo trục người bệnh.

- Hệ thống ống chuẩn trực (collimator)

- + Các ống chuẩn trực sơ cấp (thân nguồn): Có lỗ trong lõi thẳng, chứa nguồn Co-60

- + Các ống chuẩn trực thứ cấp (thân collimator): Có lỗ loe dạng loa, chia làm 5 nhóm, mỗi nhóm có 30 lỗ đều hướng vào tâm bán cầu. Trong 5 nhóm, có 4 nhóm là tập hợp các ống chuẩn trực có 4 loại đường kính khác nhau: 4mm, 8mm, 14mm, 18mm. Các ống chuẩn trực trong cùng nhóm thì có cùng kích thước. Nhóm thứ 5 bị che bằng các thanh hợp kim Wolfram

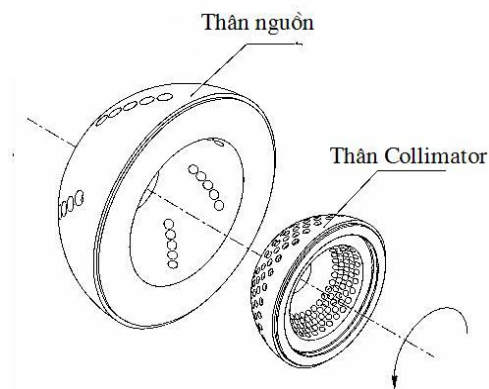
- Các cấu trúc che chắn

- Giường điều trị

1.4.2. Nguyên lý hoạt động

Khi bắt đầu điều trị, các nguồn và ống chuẩn trực sơ cấp sẽ được đưa vào vị trí thẳng hàng với ống chuẩn trực thứ cấp có đường kính tùy theo

người lập kế hoạch điều trị lựa chọn. Sau đó sẽ đóng, mở nhờ chuyển động quay tương đối giữa ống chuẩn trực sơ cấp và thứ cấp. Bằng cách quay đồng thời cả hai hệ thống ống chuẩn trực này khi nó ở trạng thái thẳng hàng thì 30 cung tròn chứa nguồn không chồng lên nhau và đầy cung 360 độ. Sự phát ra chùm tia gamma từ nguồn Co-60 trong thời gian điều trị nhờ chuyển động quay là sự khác biệt chủ yếu giữa thiết kế cũ của dao gamma cổ điển (Leksell) và dao gamma quay.



Hình 1.6: Nguyên lý hoạt động của dao gamma quay

Khối bán cầu ngoài chứa 30 nguồn Co-60 (thân nguồn) và khối bán cầu trong (thân collimator) tạo thành hệ thống quay quanh đầu BN [21]

Trong dao gamma quay, nhiều chùm tia không đồng phẳng phát ra đồng thời từ nhiều nguồn bức xạ khác nhau, với một liều lượng cao trong một lần chiếu xạ sẽ hội tụ, tập chung chính xác vào đích điều trị là u di căn não đã được cố định và định vị để tiêu diệt tế bào ung thư, phá hủy tổn thương.

1.4.3. Ưu điểm của xạ phẫu dao gamma quay

Trong xạ phẫu bằng dao gamma quay, chùm tia bức xạ đã phải phân ra cho một khối lượng thể tích lớn hơn so với xạ phẫu bằng dao gamma cổ điển hoặc bằng máy gia tốc tuyến tính do sử dụng chùm tia tĩnh (không quay). Nhờ vậy, liều phóng xạ vào mô não lành xung quanh tổn thương sẽ giảm và tỷ lệ liều tại đích điều trị với liều tại tổ chức lành được cải thiện.

Bên cạnh đó, dao gamma quay có hệ thống định vị tự động, giúp cho việc điều trị thuận tiện, an toàn với độ chính xác cao ($\leq 0,1$ mm) và rút ngắn được thời gian điều trị.

Mặt khác, số nguồn phóng xạ giảm từ 201 (dao gamma cổ điển) xuống còn 30 nên giảm được chi phí thay nguồn. Hơn nữa, do chuyển động quay riêng của ống chuẩn trực thứ cấp so với ống chuẩn trực sơ cấp nên việc chuyển các trạng thái collimator với đường kính khác nhau được dễ dàng và tiết kiệm thời gian hơn so với dao gamma cổ điển.

Trong thời gian không điều trị, toàn bộ ống chuẩn trực sơ cấp thẳng hàng với vị trí che, ngăn không cho tia gamma đi vào khu vực cần chiếu xạ, đồng thời các nguồn phóng xạ bị các thanh vonfram chặn lại. Do đó, nó làm giảm thiểu rò rỉ bức xạ tới các vùng ngoài tổn thương của BN và xung quanh máy.

Ngoài ra, bức xạ còn bị chặn thêm bởi cửa thép của buồng điều trị. Nhờ vậy, nó đảm bảo được các tiêu chuẩn về an toàn phóng xạ. Trong thiết kế dao gamma quay, các ống chuẩn trực thứ cấp lắp sẵn vị trí che chắn đã giúp loại bỏ hoàn toàn việc phải đội mũ bảo hiểm như trong dao gamma cổ điển [6].

Hệ thống lập kế hoạch xạ phẫu theo không gian ba chiều trong dao gamma quay đảm bảo việc phân bố liều lượng tối ưu: liều tối đa tại tổn thương trong khi giảm thiểu đến mức thấp nhất vào tổ chức lành xung quanh.

Các đặc điểm về cấu tạo: có hệ thống theo dõi BN qua camera và liên lạc qua âm thanh; hệ thống cảnh báo bằng tín hiệu khi có sự cố; hệ thống lưu điện đảm bảo máy hoạt động bình thường trong 30 phút khi có mất điện đã giúp cho việc xạ phẫu bằng dao gamma được đảm bảo an toàn cao.

1.5. Hoá chất Paclitaxel và Carboplatin

1.5.1. Paclitaxel

Là thuốc hoá chất thế hệ sau, thuộc nhóm taxan với các đặc điểm:

- 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 và các thành phần tá dược của thuốc cremophor.
- 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,...[88].

1.5.2. Carboplatin

Là một platin thế hệ 2 (sau Cisplatin) với các đặc điểm:

- *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

- *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*

- + Truyền tĩnh mạch trong 15- 60 phút. Chu kỳ 3-4 tuần.
- + Liều lượng tính theo diện tích dưới đường cong (AUC: area under the curve) với AUC=5-7.

- *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 [88].

1.6. Một số nghiên cứu trong và ngoài nước về điều trị UTP di căn não bằng xạ phẫu, hoá chất phác đồ Paclitaxel-Carboplatin

1.6.1. Các nghiên cứu về điều trị di căn não bằng xạ phẫu

Cho tới nay, đã có nhiều nghiên cứu của tác giả nước ngoài về điều trị tổn thương di căn não bằng xạ phẫu. Tuy nhiên, hầu hết các báo cáo này có đặc điểm: Không rõ phác đồ điều trị toàn thân hoặc điều trị bằng nhiều phác đồ khác nhau; bao gồm nhiều loại ung thư nguyên phát khác nhau; cả các trường hợp thất bại sau điều trị các phương pháp khác; phương pháp xạ phẫu có thể là Cyber Knife, LINAC (Linear accelerator) hoặc dao gamma cổ điển.

Serizawa (2009) đã tiến hành nghiên cứu trên 443 BN UTP di căn não (có 387 trường hợp UTP không tế bào nhỏ) được điều trị bằng dao gamma tại Chiba - Nhật Bản, kết quả cho thấy: Thời gian sống thêm trung vị là 8,9 tháng [16].

Năm 2009, Park và cs đã tiến hành xạ phẫu cho 33 BN UTP không tế bào nhỏ di căn não đa u (từ 2-20 u), chia 2 nhóm, nhóm 1 gồm 14 BN xạ phẫu bằng dao gamma, nhóm 2 gồm 19 BN xạ trị toàn não. Kết quả cho thấy nhóm điều trị bằng xạ phẫu có kết quả tốt hơn so với xạ trị toàn não: Thời gian sống thêm trung vị là 7,5 tháng, sống thêm sau 6 tháng là 64,3%, sau 1 năm là 47,7% trong khi nhóm xạ trị toàn não là 5,6 tháng; 42,1%; 10,5% tương ứng với $p < 0,05$. Phân tích đa biến cho thấy, thời gian sống thêm tăng ở nhóm được kiểm soát khối u tại chỗ và được xạ phẫu ($p=0,03$ và $p=0,04$ tương ứng) [70].

Aoyama và cs (2006), nghiên cứu 132 BN ung thư di căn não 1-4 ổ, mỗi ổ kích thước $\leq 4\text{cm}$, được điều trị bằng xạ phẫu đơn thuần hoặc kết hợp với xạ trị toàn não và đã công bố kết quả là không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm toàn bộ trung vị giữa hai nhóm (7,5 so với 8 tháng, $p=0,42$) [68].

Nghiên cứu của Flannery và cs (2008) trên 42 BN UTP không tế bào nhỏ di căn não 1 ổ đơn độc được điều trị bằng dao gamma tại Khoa xạ trị ung thư,

trường Đại học Maryland, Hoa Kỳ. Điều trị triệt căn tổn thương ở lồng ngực được tiến hành ở 26/41 BN (61,9%) trong đó 9 trường hợp tiếp tục hoá chất, xạ trị, 12 BN được phẫu thuật, 5 BN hoá chất trước sau đó phẫu thuật. Kết quả cho biết: Thời gian sống thêm trung vị là 18 tháng, tỷ lệ sống thêm 1 năm 71,3%, 2 năm là 34,1%; 5 năm là 21%. Tuy nhiên, đối tượng BN trong nghiên cứu này có toàn trạng tốt (chỉ số Karnofsky trung bình = 90), không có di căn vị trí khác ngoài não. Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ trong phân tích đa biến là: Điều trị triệt căn lồng ngực ($p=0,020$), chỉ số Karnofsky ($p=0,001$). Thời gian sống thêm toàn bộ trung vị ở nhóm có chỉ số Karnofsky > 90 là 27,8 tháng, trong khi ở nhóm Karnofsky < 90 là 13,1 tháng ($p<0,001$). Thời gian sống thêm trung vị và tỷ lệ sống thêm 5 năm ở nhóm được điều trị triệt căn lồng ngực là 26,4 tháng và 34,6% cao hơn một cách có ý nghĩa so với 13,1 tháng và 0% với nhóm không được điều trị triệt căn ($p<0,001$) [71].

Kết quả thử nghiệm lâm sàng pha III của Chang (2008), trong điều trị các tổn thương di căn não 1-3 u cho 58 BN có chỉ số Karnofsky ≥ 70 và ≥ 18 tuổi bằng xạ phẫu dao gamma đơn thuần ($n=30$) hoặc kết hợp với xạ trị toàn não ($n=28$) tại Trung tâm ung thư Anderson, Hoa Kỳ cho thấy nhóm xạ phẫu đơn thuần có thời gian sống thêm trung vị cao hơn (15,2 so với 5,6 tháng, $p=0,003$). Tuy nhiên, tỷ lệ kiểm soát tại chỗ sau 1 năm ở nhóm kết hợp xạ trị toàn não là 100%, cao hơn so với 67% ở nhóm điều trị dao gamma đơn thuần [72].

Nghiên cứu của Abacioglu và cs (2010) trên 100 BN với 184 u não di căn từ UTP không tê bào nhỏ, trong đó 49 trường hợp tái phát, 51 trường hợp mới được chẩn đoán, được điều trị xạ phẫu dao gamma. Kết quả cho thấy, thời gian sống thêm trung vị là 9 tháng tính từ sau xạ phẫu, tỷ lệ kiểm soát u não di căn là 95,0%. Phân tích đa biến đã chỉ ra: Loại biểu mô tuyến, chỉ số Karnofsky >80 , số lượng di căn não 1-3 u, đường kính u não < 20 mm là các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ của BN [73].

Ở Việt Nam, nghiên cứu của Mai Trọng Khoa và cs (2009) đã đánh giá kết quả điều trị u não di căn từ nhiều loại ung thư khác nhau bằng dao gamma quay trên 49 BN, trong đó có 23 trường hợp UTP, kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng sau 3 tháng là 61%, trong đó 19% đáp ứng hoàn toàn [74].

1.6.2. Các nghiên cứu về điều trị hoá chất phác đồ Paclitaxel-Carboplatin

Cho tới nay, có nhiều nhiều nghiên cứu chứng minh hiệu quả của phác đồ chứa Carboplatin kết hợp với hoá chất thế hệ mới là Paclitaxel. Tuy nhiên, các BN trong các nghiên cứu này bao gồm cả giai đoạn IIIB, tái phát, không di căn não hoặc có tỷ lệ di căn não thấp.

Kết quả thử nghiệm lâm sàng pha III của Stathopoulos và cs (2004) trên 185 BN UTP không tế bào nhỏ giai đoạn III-IV, trong đó có 11 BN di căn não (5,9%) bằng phác đồ PC cho thấy: tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 45,9% (đáp ứng hoàn toàn:1,6%); thời gian sống thêm trung vị là 11 tháng; Tỷ lệ sống thêm sau 1 năm là 42,7%; sau 2 năm là 10,1% [75].

Nghiên cứu của Sandler và cs (2006) trên 878 BN UTP không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV và tái phát bằng 2 phác đồ khác nhau, trong đó 444 BN phác đồ PC. Kết quả cho thấy trung vị sống thêm toàn bộ ở nhóm PC là 10,3 tháng; tỷ lệ sống thêm 1 năm là 44,0%; 2 năm là 15,0% [76].

Thử nghiệm lâm sàng pha III ngẫu nhiên, đa trung tâm, nhãn mở của Mok và cs (2009), trong đó có 608 BN UTP loại biểu mô tuyến giai đoạn IIIB-IV, không rõ số trường hợp di căn não điều trị bằng hoá chất PC, kết quả là thời gian sống thêm không tiến triển là 5,8 tháng, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 43,0%. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ ở nhóm đột biến gen EGFR dương tính là: 71,2% trong khi ở nhóm đột biến EGFR âm tính là 23,5% [77].

Trong một thử nghiệm lâm sàng pha III khác của Treat và cs (2010), điều trị bằng 3 loại phác đồ hoá chất khác nhau. Trong đó có 379 trường hợp UTP không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV (16,9% BN di căn não) nhận phác đồ PC. Kết quả cho biết: tỷ lệ đáp ứng là 29,8%; trung vị thời gian

sống thêm là 8,7 tháng; tỷ lệ sống thêm sau 1 năm, 2 năm lần lượt là: 35,6%; 13,3% tương ứng [78].

Nghiên cứu của Scagliotti và cs (2010) trên 462 BN giai đoạn IIIB-IV không di căn não ở nhóm hoá chất PC cho kết quả thời gian sống thêm toàn bộ trung vị là 10,6 tháng; sống thêm không tiến triển là 4,6 tháng [79].

Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, pha II, mù đôi của Lynch và cs (2012) trên 204 BN UTP không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV nhưng loại trừ di căn não, trong đó 65 trường hợp điều trị bằng phác đồ PC. Kết quả cho thấy ở nhóm PC, thời gian sống thêm toàn bộ trung vị là 8,3 tháng, tỷ lệ sống thêm 1 năm: 39,0%; 2 năm: 18,0% [80].

Kết quả nghiên cứu của Zhou và cs (2013) trên 276 BN UTP không tế bào nhỏ loại không phải biểu mô vảy, trong đó 136 BN điều trị bằng hoá chất PC cho thấy tỷ lệ kiểm soát bệnh của nhóm này là 89,0%; tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 26,0%; thời gian sống thêm không tiến triển trung vị là 6,5 tháng [81].

Ở Việt Nam, nghiên cứu của Lê Thu Hà (2010) trên 45 BN UTP không tế bào nhỏ, giai đoạn IIIB-IV được hoá trị bằng phác đồ PC, thấy tỷ lệ kiểm soát khối u là 73,3%, trong đó tỷ lệ đáp ứng chung là 31,1%, thời gian sống thêm trung bình là 10,4 tháng cho cả hai giai đoạn [82]. Nghiên cứu của Nguyễn Trọng Hiếu, Trần Đăng Khoa (2013) trên 44 BN UTP không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV điều trị bằng hoá chất Paclitaxel nano-Carboplatin, tỷ lệ đáp ứng thực thể là 40,9%. Có sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ đáp ứng theo liều điều trị và chỉ số Karnofsky. Tuy nhiên, nghiên cứu này không chỉ rõ số trường hợp di căn não và kết quả điều trị của nhóm này [83].

Như vậy, cho tới nay chưa có một công trình khoa học nào ở trong nước nghiên cứu về điều trị kết hợp hoá chất toàn thân phác đồ PC với một phương pháp mới, tại chỗ là xạ phẫu dao gamma quay trong điều trị UTP không tế bào nhỏ di căn não.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

81 BN được chẩn đoán xác định là UTP không tế bào nhỏ có di căn não được điều trị bằng hóa chất phác đồ PC kết hợp xạ phẫu dao gamma quay tại Trung tâm Y học hạt nhân và ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai trong thời gian từ tháng 1 năm 2009 đến tháng 7 năm 2014

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Các BN được chẩn đoán xác định là UTP có kết quả mô bệnh học qua sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của CT hoặc nội soi phế quản ống mềm là ung thư biểu mô không tế bào nhỏ.
- Trên phim MRI có tổn thương di căn não: 1-3 u, đường kính lớn nhất mỗi u $\leq 30\text{mm}$, khối u ngấm thuốc sau tiêm, có phù não xung quanh.
- **Trên 18 tuổi. Không có đột biến gen EGFR tại exon 19,21 hoặc không làm xét nghiệm phân tích đột biến gen trước điều trị.**
- Chỉ số toàn trạng Karnofsky ≥ 60 hoặc chỉ số PS=0;1;2 theo thang điểm ECOG (*xin xem phụ lục*)
- Chức năng gan thận, tủy xương trong giới hạn cho phép truyền hoá chất: Bạch cầu ≥ 4 (G/l); tiểu cầu ≥ 100 (G/l); huyết sắc tố ≥ 100 (g/l); GOT, GPT ≤ 2 lần giới hạn bình thường; bilirubin toàn phần $\leq 1,5$ lần giới hạn bình thường; creatinin $\leq 1,5$ lần giới hạn bình thường
- Không có các bệnh cấp tính và mạn tính trầm trọng.
- BN mới điều trị lần đầu
- Tự nguyện tham gia nghiên cứu

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

BN không đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn trên và:

- BN có suy hô hấp, hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên, tràn dịch màng phổi, màng tim
- BN có tổn thương di căn xương trên xạ hình xương và hoặc trên PET/CT
- Các trường hợp chống chỉ định điều trị hoá chất: Suy gan, suy thận, mắc bệnh cấp và mạn tính trầm trọng, có nguy cơ tử vong gần.
- Phụ nữ có thai hoặc nuôi con bú
- BN có kết hợp bệnh ung thư khác

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Là nghiên cứu can thiệp lâm sàng không có nhóm chứng

2.2.2. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu được tính theo công thức:

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

Trong đó:

n: Cỡ mẫu

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

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

p: Tỷ lệ đáp ứng khối u tại não trong nghiên cứu trước đó là 0,87 [93].

ϵ : Khoảng sai lệch tương đối. Chúng tôi chọn $\epsilon = 0,10$

Áp dụng công thức trên, chúng tôi tính được cỡ mẫu lý thuyết là 58 BN.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi có 81 BN

2.3. Các bước tiến hành

2.3.1. Khám lâm sàng, cận lâm sàng trước điều trị

BN được chẩn đoán xác định UTP không tế bào nhỏ di căn não dựa vào:

- Mô bệnh học u phổi là ung thư phổi không tế bào nhỏ
- MRI sọ não có hình ảnh di căn não điển hình. Trên T1: Giảm tín hiệu, ngấm thuốc sau tiêm; Trên T2, FLAIR: tăng tín hiệu, phù não rộng quanh u.
- Đã loại trừ các tổn thương khác như áp xe não, nhiễm ký sinh trùng,...

Khám lâm sàng, cận lâm sàng ghi nhận các đặc điểm về:

- Tuổi, giới

- Tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào. Tính số bao-năm theo công thức:

Số bao-năm = (Số bao hút/ngày) x Tổng thời gian hút tính theo năm

- Đối với thuốc lào: 1 (g) tương đương 1 điếu thuốc lá=0,05 bao
- Số bao-năm hút thuốc=Số bao-năm hút thuốc lá + Số bao-năm hút thuốc lào

- Thời gian từ lúc có triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện

- Các triệu chứng lâm sàng

- Chỉ số Karnofsky

- Chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index: BMI) (*xin xem phụ lục*). Theo Fearon, Strasser, Anker và cs (2011), sụt cân trong hội chứng suy mòn ung thư khi cân nặng giảm trên 2% [94].

- Đặc điểm về khối u nguyên phát, hạch vùng: Theo phân loại TNM của AJCC-2010, xuất bản lần thứ 7. Đánh giá tổn thương dựa vào khám lâm sàng, chụp CT lồng ngực (6 dãy). Một số BN được làm PET/CT.

- Đặc điểm tổn thương di căn tại não gồm vị trí, số lượng, kích thước ổ di căn. Được xác định dựa trên phim chụp MRI sọ não.

- Đặc điểm về di căn ngoài não. Đánh giá tổn thương dựa vào:

- Khám lâm sàng
- Chẩn đoán hình ảnh: x quang, siêu âm, chụp CT, chụp MRI
- Chẩn đoán y học hạt nhân: xạ hình SPECT xương, FDG- PET/CT
- Các chất chỉ điểm khối u: CEA, Cyfra 21-1 trong huyết thanh. Được định lượng bằng kỹ thuật điện hoá phát quang tại Khoa sinh hoá, Bệnh viện Bạch Mai.
- Đặc điểm mô bệnh học: Chúng tôi sử dụng phân loại mô bệnh học trong UTP của WHO năm 2004 [36]. Các kết quả được đọc tại Trung tâm Giải phẫu bệnh-tế bào học, Bệnh viện Bạch Mai.

2.3.2. Tiến hành điều trị

2.3.2.1. Điều trị hoá chất

- Tính liều lượng Paclitaxel theo diện tích da (175mg/m²)
- Tính liều Carboplatin với AUC (area under the curve)=6, theo công thức:

$$\text{Liều (mg)} = \text{AUC} \times \left[\frac{(140 - \text{tuổi}) \times \text{cân nặng}}{0,6372 \times \text{creatinin huyết}} + 25 \right]$$

- Liều hoá chất giảm dưới 85,0% liều chuẩn khi:

- + Chỉ số toàn trạng Karnofsky =60
- + Tuổi > 80
- Tiến hành điều trị theo các bước

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 (Anzatax 30mg, 150 mg) của nhà sản xuất “Mayne Pharm” (Úc)
 - + Carboplatin (Carboplatin) của nhà sản xuất “EBEWE Pharma” (Áo)
 - + Các loại dịch truyền; thuốc chống nôn; thuốc dự phòng và chống sốc

Bước 2: Trước khi truyền hoá chất 30 phút

Dexamethason 4mg x 2 ống, tiêm tĩnh mạch

Pantoprazole 40mg x 1 ống, tiêm tĩnh mạch

Diphenhydramine 10mg x 2 ống, tiêm tĩnh mạch

Ondansetron 8mg x 1 ống, tiêm tĩnh mạch

Bước 3: Đặt đường truyền tĩnh mạch Natriclorua 0.9% 500ml. Truyền tĩnh mạch 60 giọt/phút.

Bước 4: Carboplatin, AUC (area under the curve)=6 pha trong 200ml Glucose 5%, truyền tĩnh mạch trong 30 phút.

Bước 5: Natriclorua 0,9% 500ml. Truyền tĩnh mạch 60 giọt/phút để tráng dây truyền với lượng dịch 10ml.

Bước 6: Paclitaxel 175 mg/m², pha trong 500ml Natriclorua 0,9% truyền tĩnh mạch trong 3 giờ

Bước 7: Truyền hết số dịch còn lại của bước 3

Bước 8: Theo dõi, đánh giá và xử trí các tác dụng không mong muốn nếu có

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

2.3.2.2. Điều trị tổn thương di căn não bằng xạ phẫu dao gamma quay

Sau khi kết thúc chu kỳ hoá chất thứ nhất 1-2 ngày

Bước 1: Chuẩn bị

- Giải thích cho BN về qui trình tiến hành điều trị, ưu nhược điểm, các tác dụng không mong muốn của xạ phẫu và lợi ích người bệnh thu được sau điều trị.

- Chuẩn bị các trang thiết bị: máy xạ phẫu dao gamma quay (GammaART-6000™) cùng với hệ thống lập kế hoạch xạ phẫu của tập đoàn American

Radiosurgery, Inc (Hoa Kỳ); khung định vị lập thể; máy MRI mô phỏng Magnetom Avanto 1,5 Tesla của hãng Siemens (Đức).

Bước 2:Đặt khung cố định để định vị tổn thương

BN được cố định đầu bằng một khung lập thể, đảm bảo cho đầu người bệnh luôn ở tư thế nhất định với nguyên tắc tổn thương ở vị trí trọng tâm hoặc gần trọng tâm nhất của khung.

- Xác định, đánh dấu 4 điểm bắt vít cố định trên da đầu người bệnh.
- Sát trùng 4 vị trí đã đánh dấu
- Gây tê tại các điểm đánh dấu sau khi thử phản ứng với thuốc tê (Marcain 0.5%, 10ml hoặc Lidocain 2%, 2ml).
- Khi thuốc tê có tác dụng, tiến hành bắt vít cố định khung lập thể vào hộp sọ người bệnh.

Bước 3:Chụp MRI mô phỏng

- Tư thế: Nằm ngửa, hai tay duỗi thẳng
- Chụp MRI có tiêm thuốc đối quang từ, khoảng cách giữa các lát cắt là 3mm
- Thu thập các dữ liệu hình ảnh theo các bình diện, chuỗi xung khác nhau

Bước 4:Lập kế hoạch xạ phẫu

- Mở các cửa sổ hình ảnh, mở cửa sổ khai báo BN được điều trị
- Xác định toạ độ X,Y,Z. Xác định thể tích hộp sọ
- Xác định thể tích khối u cần xạ phẫu, các tổ chức lành xung quanh, các cơ quan nhạy cảm cần bảo vệ dựa trên hình ảnh MRI
- Đặt các “shot” (tâm chiếu): Tuỳ theo hình dạng, vị trí, kích thước khối u mà thiết lập các “shot” với các kích thước ống chuẩn trực khác nhau (4mm, 8mm, 14mm, 18mm)
- Xác định số “shot” với các trọng số thích hợp để đảm bảo sự phân bố liều lượng xạ phẫu được tối ưu

- **Liều lượng xạ phẫu:** Từ 15- 24 Gy tùy theo đường kính lớn nhất, số lượng, vị trí của khối u não di căn, tình trạng toàn thân

+ Liều 24 Gy khi u nhỏ < 20 mm; một u; chỉ số Karnofsky ≥ 90 ; di căn bán cầu đại não, tiểu não

+ Liều 15 Gy khi u to > 20 mm; 3u; chỉ số Karnofsky=60 hoặc di căn thân não

- Đánh giá kế hoạch xạ phẫu: Khảo sát các đường đồng liều theo nhiều bình diện khác nhau (ngang, đứng dọc, đứng ngang) đảm bảo liều vào mô não lành và cơ quan cần bảo vệ là thấp nhất, nằm trong giới hạn an toàn.

- Mở cửa sổ đường cong DVH (Dose Volume Histogram) đánh giá liều điều trị và thể tích khối u.

- Lựa chọn kế hoạch điều trị tối ưu và chuyển kế hoạch sang phòng điều khiển.

Bước 5: Tiến hành điều trị

- Đặt người bệnh lên giường máy, cố định khung lập thể trên đầu người bệnh khớp với giá đỡ của máy xạ phẫu.

- Kiểm tra tọa độ các “shot” theo kế hoạch xạ phẫu đã lập.

- Tiến hành xạ phẫu theo kế hoạch.

Bước 6: Tháo khung định vị, kết thúc xạ phẫu

Bước 7: Theo dõi, đánh giá và xử trí các tác dụng không mong muốn nếu có

2.3.3. Đánh giá kết quả điều trị

2.3.3.1. Đáp ứng chủ quan

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

- *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

2.3.3.2. Đáp ứng khách quan

Bao gồm: 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:* Khám lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh (X quang, siêu âm, CT, MRI), chẩn đoán y học hạt nhân (xạ hình SPECT xương, FDG PET/CT)

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

Một số quy ước:

- Tổn thương đo được:* Là tổn thương có thể đo được chính xác ít nhất một đường kính với đường kính lớn nhất $\geq 20\text{mm}$ theo các phương pháp thông thường hoặc $\geq 10\text{mm}$ bằng chụp CT

- Tổn thương không đo được:* Là các tổn thương khác các tổn thương nói trên gồm các tổn thương nhỏ (đường kính lớn nhất < 20mm theo các phương pháp thông thường hoặc < 10mm bằng chụp CT).

- Tổn thương đích:* Là tất cả các tổn thương đo được (nêu trên) với tối đa 5 tổn thương mỗi cơ quan và tổng cộng 10 tổn thương trên cơ thể và tất cả các cơ quan có tổn thương có đại diện. Các tổn thương này được ghi lại lúc trước điều trị.

• *Tổn thương không phải đích*: Tất cả các tổn thương, vị trí bệnh còn lại được coi là các tổn thương không phải đích. Các tổn thương này không cần đo đạc nhưng ghi nhận có hoặc không trong suốt quá trình theo dõi.

Các mức độ đáp ứng theo RECIST

• *Đáp ứng hoàn toàn*: Các tổn thương biến mất

• *Đáp ứng một phần*: Giảm $\geq 30\%$ tổng kích thước của các tổn thương đích + tổn thương không phải đích không tiến triển.

Hoặc: Tổn thương đích biến mất + tổn thương không đích không tan hoàn toàn, không tiến triển.

• *Bệnh ổn định*: Tổn thương đích giảm dưới 30% hoặc tăng không quá 20% tổng kích thước + tổn thương không đích không tiến triển.

• *Bệnh tiến triển*: Tăng trên 20% tổng kích thước các tổn thương đích hoặc xuất hiện thêm tổn thương mới và hoặc tổn thương không đích tiến triển.

2.3.3.3. Thay đổi về chỉ số Karnofsky

Đánh giá thay đổi chỉ số Karnofsky sau điều trị so với trước điều trị theo các mức độ: Tăng, không đổi, giảm

2.3.3.4. Kết quả sống thêm

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

- Xác định các mốc thời gian

- + Ngày bắt đầu điều trị hoá chất PC, xạ phẫu dao gamma quay
- + Ngày xuất hiện bệnh tiến triển khi đánh giá đáp ứng khách quan
- + Ngày BN tử vong
- + Ngày có thông tin cuối cùng
- + Ngày kết thúc nghiên cứu (30.7.2014)

- Sống thêm không tiến triển

+ Cách tính: Là khoảng thời gian tính từ khi bắt đầu điều trị đến khi 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 giá trị trung vị, các xác suất sống thêm không tiến triển tại thời điểm 3 tháng; 6 tháng; 1 năm sau điều trị

+ Phân tích mối liên quan giữa sống thêm không tiến triển với một số yếu tố: giới, tuổi, chỉ số Karnofsky, số lượng cơ quan di căn, số lượng u não di căn, loại mô bệnh học, liều hoá chất so với liều chuẩn, liều xạ phẫu dao gamma quay.

- 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 giá trị trung vị, các xác suất sống toàn bộ tại thời điểm 6 tháng; 1 năm; 2 năm sau điều trị.

+ Phân tích mối liên quan giữa sống thêm toàn bộ với một số yếu tố: giới, tuổi, chỉ số Karnofsky, số lượng cơ quan di căn, số lượng u não di căn, loại mô bệnh học, liều hoá chất so với liều chuẩn, liều xạ phẫu dao gamma quay.

- Sống thêm không tiến triển tại não

+ Cách tính: Là khoảng thời gian tính từ khi bắt đầu điều trị đến khi tổn thương di căn não tiến triển (tăng kích thước, xuất hiện tổn thương mới).

+ Xác định các giá trị trung vị, các xác suất sống thêm không tiến triển tại não tại thời điểm 3 tháng; 6 tháng; 1 năm sau điều trị.

+ Phân tích mối liên quan giữa sống thêm không tiến triển tại não với một số yếu tố: số lượng; kích thước u não di căn; loại mô bệnh học u phổi; liều xạ phẫu.

2.3.3.5. 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 một số trường hợp đặc biệt được bổ sung xét nghiệm. Trong quá trình điều trị ghi nhận độc tính nặng nhất, cách khắc phục, sự gián đoạn điều trị. Đối với biến chứng hoại tử não lành được đánh giá dựa vào hình ảnh MRI sọ não sau thời điểm kết thúc 6 chu kỳ hoá chất và tại các thời điểm BN khám kiểm tra sau 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 (bảng 2.1; bảng 2.2) [85]

Bảng 2.1: Phân độ độc tính của thuốc với hệ thống tạo máu

Độ độc tính Tế bào máu	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 2.2: Phân độ độc tính của thuốc với gan, thận

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

- 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 [86].

Bảng 2.3: Phân độ độc tính của thuốc trên đường tiêu hóa, da

Độ độc tính Tác dụng phụ	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/24 giờ	2-5 lần	6-10lần	>10lần
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	Như độ 2	Như độ 2

Bảng 2.4: Phân độ các tác dụng không mong muốn khác

Độ độc tính Tác dụng phụ	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3
Đau khớp	Bình thường	Đau nhẹ	Đau trung bình, hạn chế các hoạt động sinh hoạt hàng ngày	Đau nghiêm trọng, hạn chế các hoạt động chăm sóc bản thân
Đau cơ	Bình thường	Đau nhẹ	Đau trung bình, hạn chế các hoạt động sinh hoạt hàng ngày	Đau nghiêm trọng, hạn chế các hoạt động chăm sóc bản thân
Rối loạn thần kinh cảm giác ngoại vi	Bình thường	Triệu chứng ở mức độ nhẹ, bất thường về cảm giác, di cảm	Triệu chứng trung bình, hạn chế các hoạt động sinh hoạt hàng ngày	Triệu chứng nghiêm trọng, hạn chế các hoạt động chăm sóc bản thân

2.4. Xử trí các tình huống gặp trong và sau khi kết thúc điều trị

- **Chảy máu tại nơi vết dính cố định đầu người bệnh:** Tiến hành băng ép hoặc khâu cầm máu nếu chảy máu nhiều.
- **Phù não:** Truyền tĩnh mạch nhanh Manitol 20%, 0,5-2g/kg cân nặng/ngày; Solumedrol 40-80mg/ngày tiêm tĩnh mạch chậm.
- **Co giật:** Seduxen 10 mg hoặc Midazolam 5 mg tiêm bắp hoặc tĩnh mạch chậm phối hợp uống thuốc chống động kinh: Depakine 20- 30 mg/ kg/ ngày hoặc Tegretol 10-30 mg/ kg/ ngày.
- Trước khi điều trị hoá chất, BN được xét nghiệm công thức máu, sinh hoá máu

+ Nếu số lượng bạch cầu $< 4 \text{ G/l}$ và hoặc số lượng bạch cầu đa nhân trung tính $< 1,5 \text{ G/l}$ BN sẽ được sử dụng thuốc kích thích tuỷ xương tăng bạch cầu (Filgrastime) hoặc chờ cho tới khi bạch cầu $> 4 \text{ G/l}$ và hoặc bạch cầu đa nhân trung tính $> 1,5 \text{ G/l}$ mới tiếp tục điều trị.

+ Nếu tỷ lệ huyết sắc tố $< 80 \text{ g/l}$, sẽ được truyền khối hồng cầu và hoặc các thuốc kích thích tuỷ xương tăng hồng cầu (Erythropoietin) cho tới khi lên $\geq 100 \text{ g/l}$ mới tiếp tục điều trị.

+ Nếu số lượng tiểu cầu $< 80 \text{ G/l}$, BN sẽ được truyền khối tiểu cầu hoặc nghỉ cho tới khi tiểu cầu $\geq 100 \text{ G/l}$ mới tiếp tục điều trị.

+ Nếu xét nghiệm chức năng gan, thận $> 2,5$ mức bình thường, sẽ được điều trị nội khoa cho tới khi xuống dưới 2,5 mức bình thường mới tiếp tục điều trị.

- Trong quá trình điều trị có sử dụng thêm các thuốc hỗ trợ nhằm hạn chế tối đa các tác dụng phụ như thuốc chống nôn, chống tiêu chảy, kháng sinh, chống viêm trong trường hợp có nhiễm trùng kết hợp và các thuốc điều trị triệu chứng khác: giảm ho, giảm đau,...

- **Di căn xương:** Sử dụng các thuốc ức chế huỷ xương (Bisphosphonat), xạ trị giảm đau

- **Bệnh tiến triển sau điều trị**

+ Tại não: Xạ trị toàn não hoặc không điều trị, chỉ chăm sóc giảm nhẹ

+ Ngoài não: Điều trị bước 2 bằng một trong các phác đồ có Docetaxel, Gemcitabin, Vinorelbin, thuốc ức chế Tyrosine kinase (Gefitinib, Erlotinib) hoặc không điều trị, chỉ chăm sóc giảm nhẹ

- Mọi can thiệp và khoảng thời gian chậm trễ đều được ghi nhận.

2.5. Thu thập và xử lý số liệu

-Các thông tin được thu thập qua 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 điều trị mỗi đợt điều trị và hoặc khi có triệu chứng bất thường. Sau khi kết thúc điều trị, BN được hẹn tái khám sau 1- 2 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 16.0

- Các thuật toán thống kê

+ Mô tả: Trung bình, trung vị, độ lệch chuẩn, giá trị min, max

+ So sánh các tỷ lệ: Sử dụng test χ^2 , các so sánh có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$. Trong trường hợp giá trị mong đợi nhỏ hơn 5 thì sử dụng test χ^2 với hiệu chỉnh Fisher

+ So sánh các giá trị trung bình trước và sau điều trị bằng test t ghép cặp với kiểm định Wilcoxon

- Tính các giá trị sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier

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

+ Phân tích đơn biến: Sử dụng test Log-rank khi so sánh đường cong sống thêm giữa các nhóm

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

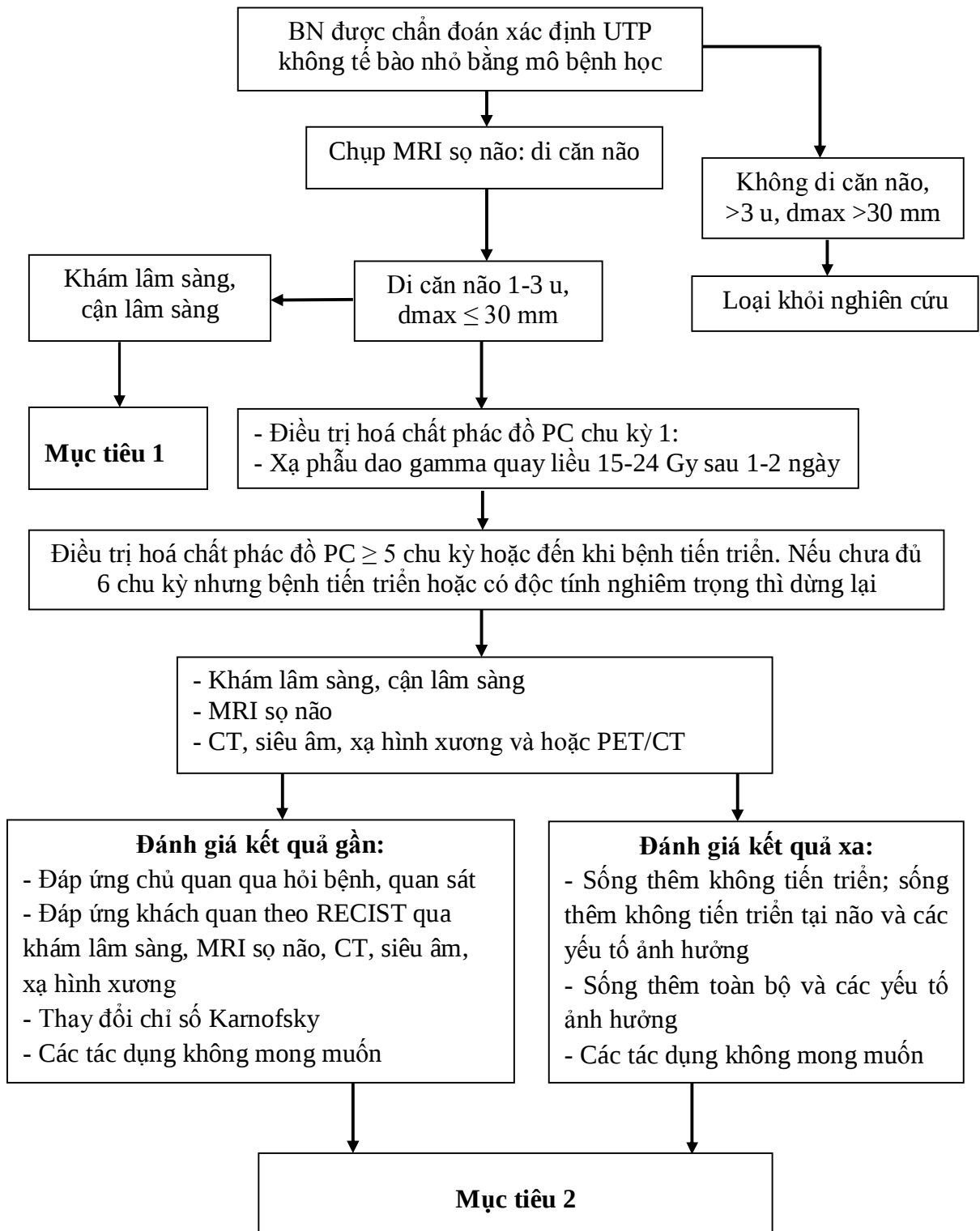
2.6. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

- Lợi ích của nghiên cứu: Các biện pháp điều trị trong nghiên cứu đã được thử nghiệm lâm sàng ở nhiều Trung tâm lớn trên thế giới và được áp dụng rộng rãi ở nhiều nước phát triển. Nghiên cứu kết hợp giữa các biện pháp điều trị này với mục đích kiểm soát bệnh tốt, cải thiện triệu chứng, nâng cao chất lượng sống và kéo dài thời gian sống thêm cho BN UTP không tế bào nhỏ di căn não

- Tính tự nguyện: Tất cả BN trong nghiên cứu đều hoàn toàn tự nguyện tham gia. Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, không nhằm mục đích nào khác. Những BN có đủ tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được giải thích đầy đủ, rõ ràng về nghiên cứu, về qui trình điều trị, các ưu, nhược điểm của từng phương pháp điều trị, các rủi ro có thể xảy ra. Những BN đồng ý tham gia sẽ có cam kết trước khi đưa vào nghiên cứu. Tất cả các thông tin chi tiết về tình trạng bệnh tật, các thông tin cá nhân của người bệnh được bảo mật thông qua việc mã hoá các số liệu trên máy vi tính.

- Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng chăm đề cương nghiên cứu sinh và được quyết định công nhận của Trường Đại học Y Hà Nội.

2.7. Sơ đồ nghiên cứu



CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 81 BN UTP không tế bào nhỏ di căn não 1-3 u, đường kính lớn nhất ≤ 30 mm được điều trị bằng hóa chất PC kết hợp xạ phẫu dao gamma quay tại trung tâm Y học hạt nhân và ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1 năm 2009 đến tháng 7 năm 2014, chúng tôi thu được các kết quả sau:

3.1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

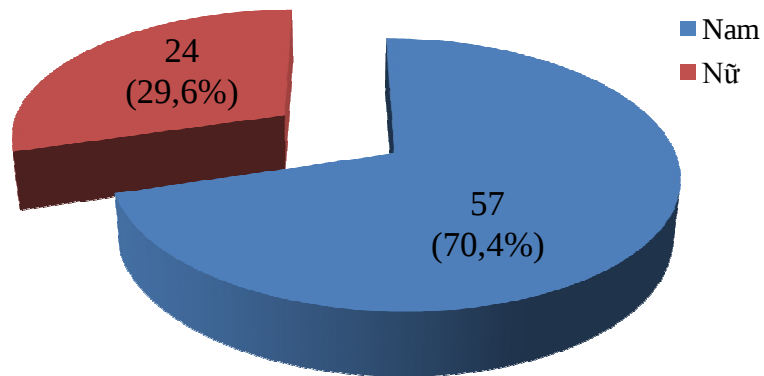
3.1.1. Tuổi và giới

Bảng 3.1: Đặc điểm về tuổi

Nhóm tuổi	n	%
<30	1	1,2
30-39	4	4,9
40-49	10	12,3
50-59	25	30,9
60-70	33	40,8
71-80	6	7,4
> 80	2	2,5
Tổng	81	100,0

Tuổi trung bình là $58,8 \pm 10,3$. BN trẻ nhất là 27 tuổi, già nhất là 82 tuổi

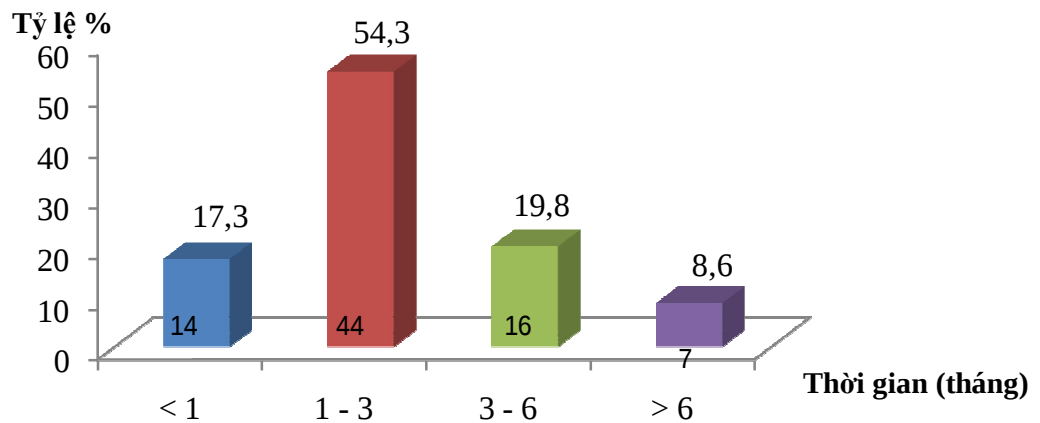
Nhận xét: Phần lớn BN ở lứa tuổi trên 40 (93,9%), trong đó 50- 70 tuổi gặp nhiều nhất (71,7%)



Biểu đồ 3.1: Phân bố BN theo giới (n=81)

Nhận xét: Bệnh gặp ở nam nhiều hơn nữ, tỷ lệ nam/nữ=2,4

3.1.2. Thời gian từ khi có triệu chứng đến khi vào viện



Biểu đồ 3.2: Thời gian từ khi có triệu chứng đến khi vào viện (n=81)

Nhận xét: BN đến viện trong vòng 1-3 tháng tính từ khi có triệu chứng chiếm tỷ lệ cao nhất (54,3%).

3.1.3. Triệu chứng lâm sàng

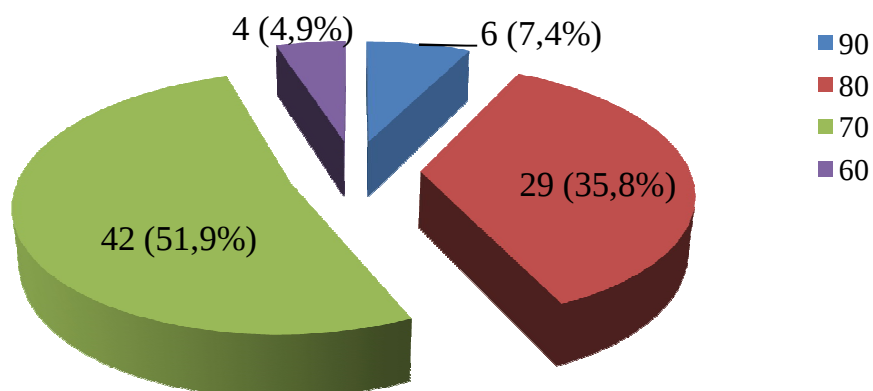
Bảng 3.2: Các triệu chứng, hội chứng lâm sàng trước điều trị

Triệu chứng		n	%
Triệu chứng, hội chứng thần kinh	Hội chứng tăng áp lực nội sọ	59	72,8
	Hội chứng tiểu não	13	16,0
	Liệt nửa người	16	19,8
	Co giật	6	7,4
	Giảm trí nhớ	14	17,3
	Không có triệu chứng thần kinh	12	14,8
Triệu chứng, hội chứng hô hấp	Ho khan	48	59,3
	Ho có đờm	14	17,3
	Ho ra máu	7	8,6
	Xẹp phổi	2	2,5
	Không có triệu chứng hô hấp	8	9,9
Triệu chứng, hội chứng do chèn ép, xâm lấn trong lồng ngực	Đau ngực	43	53,1
	Khàn tiếng	2	2,5
	Hội chứng Pancoast Tobias	4	4,9
Triệu chứng toàn thân	Mệt mỏi, chán ăn	56	69,1
	Sụt cân (cân nặng giảm trên 2%)	31	38,3
	Sốt trên 38 ⁰ C	2	2,5
	Hạch cổ	2	2,5

Nhận xét: - Các triệu chứng, hội chứng thường gặp là: hội chứng tăng áp lực nội sọ (72,8%), mệt mỏi chán ăn (69,1%), ho khan (59,3%), đau ngực (53,1%), gầy sút cân (38,3%)

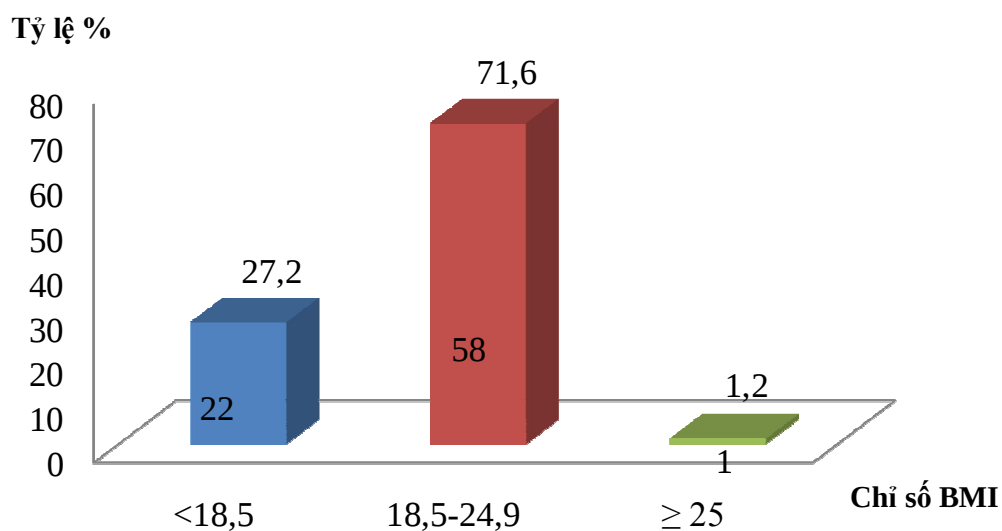
- Có 9,9% BN không có triệu chứng hô hấp và 14,8% BN không có triệu chứng thần kinh trước khi điều trị.

3.1.4. Chỉ số Karnofsky và BMI



Biểu đồ 3.3: Đặc điểm chỉ số Karnofsky (n=81)

Nhận xét: 35/81 BN có chỉ số toàn trạng Karnofsky ≥ 80 , chiếm 43,2%



Biểu đồ 3.4: Đặc điểm về chỉ số BMI (n=81)

Chỉ số BMI trung bình là $20,7 \pm 2,0$; nhỏ nhất là 15,9; cao nhất là 26,1.

Nhận xét: Có 27,2% BN thấp cân (BMI < 18,5)

3.1.5. Tiền sử hút thuốc

Bảng 3.3: Đặc điểm về tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào

Tiền sử hút thuốc	Nam		Nữ		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
Không hút thuốc	6	10,5	24	100,0	30	37,0
Hút thuốc lá	16	28,1	0	0,0	16	19,8
Hút thuốc lá, thuốc lào	24	42,1	0	0,0	24	29,6
Hút thuốc lào	11	19,3	0	0,0	11	13,6
Tổng	57	100,0	24	100,0	81	100,0

Nhận xét: Tỷ lệ BN có tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào là 63,0%, trong đó ở nam giới là 51/57(89,5%).

Bảng 3.4: Mức độ hút thuốc theo bao-năm

Số bao-năm	n	%
0	30	37,0
< 10	19	23,5
10-<20	9	11,1
20 - <30	9	11,1
30-<40	6	7,4
40-< 50	3	3,7
≥ 50	5	6,2
Tổng	81	100,0

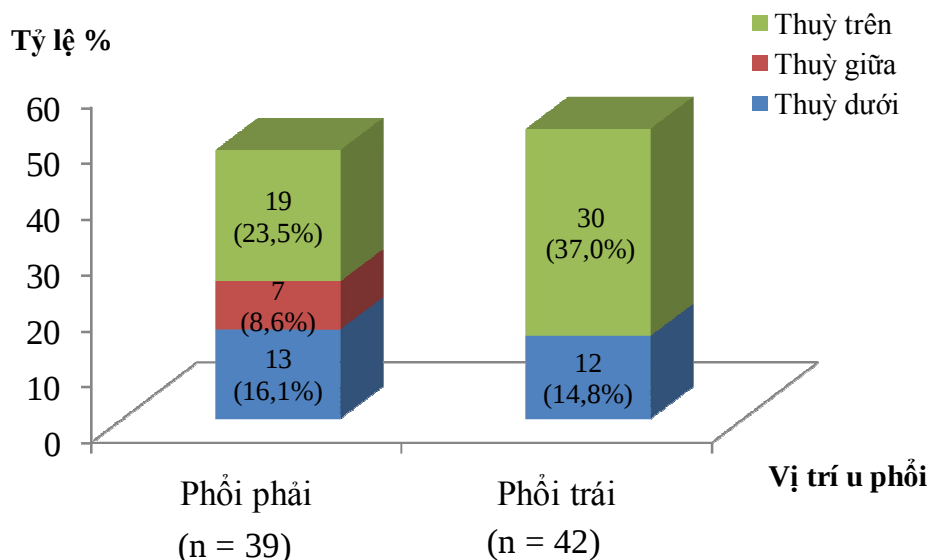
Nhận xét: Có 37% BN không hút thuốc lá. BN hút thuốc lá < 30 bao năm chiếm tỷ lệ cao nhất (45,7%).

3.1.6. Khối u nguyên phát và hạch vùng

Bảng 3.5: Đặc điểm khối u nguyên phát và hạch vùng

Hạch vùng Khối u	N0	N1	N2	N3	Tổng
T1a	0	0	1	0	1
T1b	0	1	1	0	2
T2a	14	2	9	7	32
T2b	2	1	4	2	9
T3	0	1	1	2	4
T4	15	4	8	6	33
Tổng	31	9	24	17	81

Nhận xét: Trong số 81 BN có 44 trường hợp ở giai đoạn T1-2, chiếm 54,3%; có 31 trường hợp ở giai đoạn N0 (38,3%).



Biểu đồ 3.5: Vị trí khối u nguyên phát (n=81)

Nhận xét:

- Tỷ lệ UTP phải là 48,1% (39/81); phổi trái là 51,9% (42/81)
- Ở cả hai phổi, khối u thủy trên là vị trí thường gặp nhất (60,5%=49/81), trong đó phổi phải: 23,5% ; phổi trái: 37,0%.

3.1.7. Di căn xa

Bảng 3.6: Số lượng cơ quan di căn

Số lượng cơ quan bị di căn	n	%
1	41	50,6
2	25	30,9
3	8	9,9
4	6	7,4
5	1	1,2
Tổng	81	100,0

Số lượng cơ quan bị di căn trung bình là: $1,79 \pm 1,03$; ít nhất là 1 cơ quan bị di căn (não), nhiều nhất là 5 cơ quan.

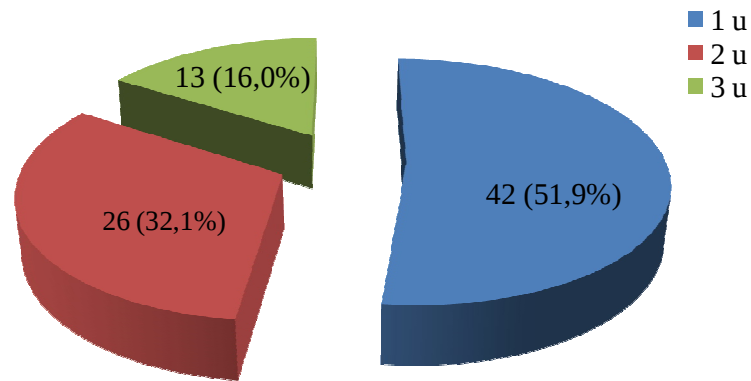
Nhận xét: Có 50,6% BN chỉ có di căn não; 49,4% trường hợp ngoài não còn kết hợp các di căn ở các vị trí khác.

Bảng 3.7: Đặc điểm vị trí cơ quan di căn ngoài não

Vị trí cơ quan di căn	n	%
Phổi	15	18,5
Gan	6	7,4
Thượng thận	4	4,9
Hạch động mạch chủ bụng	1	1,2
Phân mền	1	1,2

Nhận xét: Phổi là vị trí di căn ngoài não thường gặp nhất (18,5%)

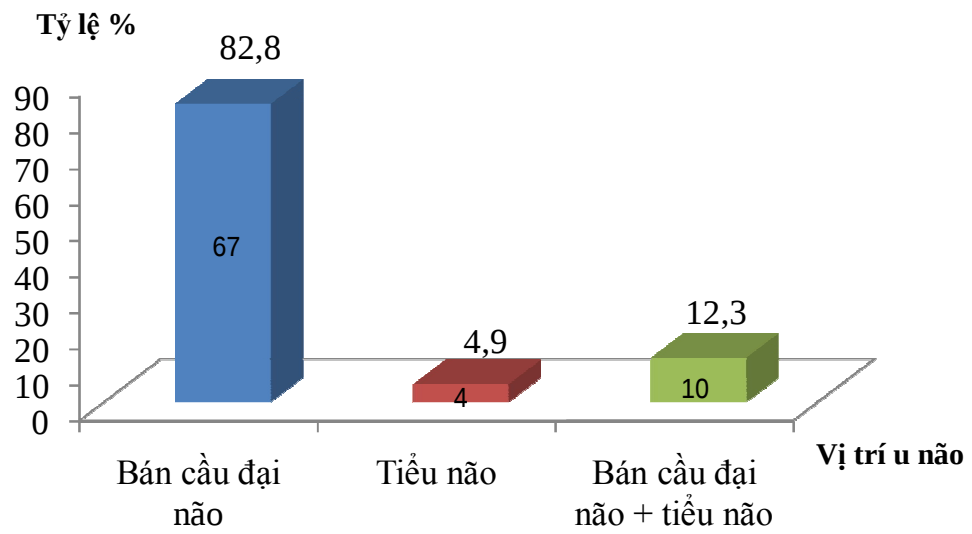
3.1.8. Di căn não



Biểu đồ 3.6: Số lượng di căn não được chỉ định điều trị (n=81)

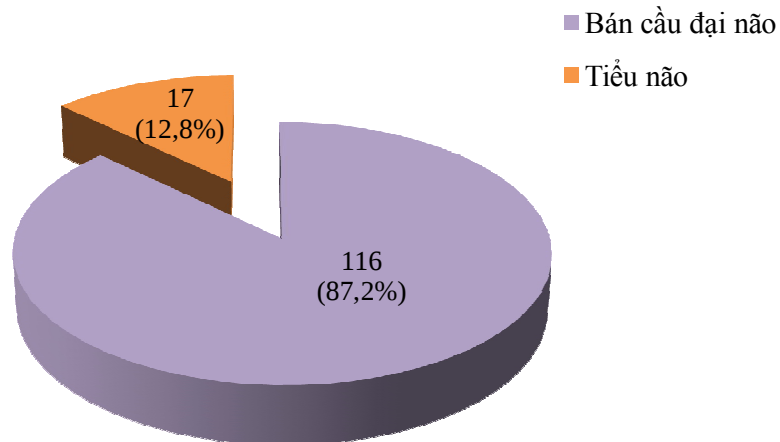
Số lượng u não di căn trung bình là $1,64 \pm 0,75$

Nhận xét: Có 42/81 BN di căn não 1 u, chiếm 51,9%



Biểu đồ 3.7: Vị trí di căn não trong số 81 BN

Nhận xét: Trong số 81 BN, có 67 trường hợp di căn ở bán cầu đại não, chiếm 82,8%



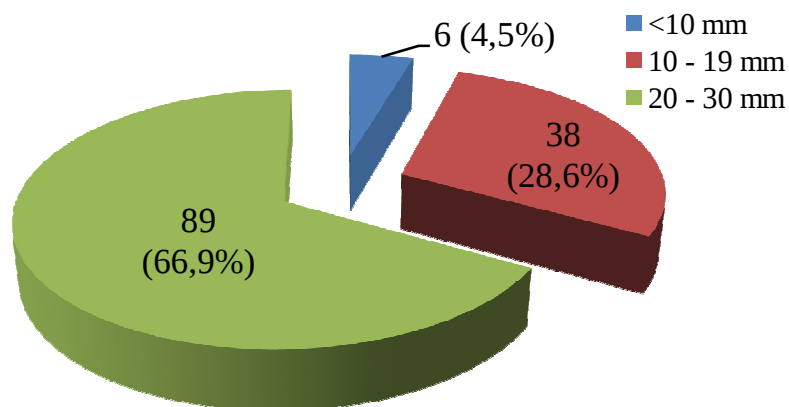
Biểu đồ 3.8: Vị trí di căn não trong tổng số 133 u não di căn

Nhận xét: Trong tổng số 133 u não di căn, có 116 u ở bán cầu đại, chiếm 87,2%

Bảng 3.8: Kích thước trung bình của u não di căn trong 81 BN

Kích thước u não trung bình (mm)	n	%
< 10	3	3,7
10 - 19	22	27,2
20 - 30	56	69,1
Tổng	81	100,0

Nhận xét: Trong số 81 BN, có 30,9% BN kích thước u não trung bình dưới 20 mm, còn lại 69,1% là từ 20- 30 mm.

**Biểu đồ 3.9: Phân nhóm kích thước trong tổng số 133 u não di căn**

Kích thước u trung bình là: $22,08 \pm 6,94\text{mm}$

Nhận xét: Có 44/133 u não di căn với kích thước dưới 20 mm, chiếm 33,1%. Còn lại 66,9% u não kích thước từ 20-30 mm.

3.1.9. Chất chỉ điểm khối u

Bảng 3.9: Đặc điểm về chất chỉ điểm khối u trong huyết thanh

Chất chỉ điểm khối u		n	%
CEA (ng/ml)	$\leq 5,00$	25	30,9
	5,01- 20,00	22	27,2
	20,01- 40,00	11	13,6
	40,01- 60,00	2	2,5
	60,01-80,00	4	4,9
	80,01-100,00	3	3,7
	> 100	14	17,2
	Tổng	81	100,0
Cyfra21-1 (ng/ml)	< 3,3	40	49,4
	3,3-10	24	29,6
	10,01-20	14	17,3
	> 20	3	3,7
	Tổng	81	100,0

Nồng độ CEA huyết thanh trung vị là 14,43 ng/ml, thấp nhất là 1,05; cao nhất là 1000ng/ml. Nồng độ Cyfra 21-1 trung vị là 3,47ng/ml, thấp nhất là 0,10; cao nhất là 77,17 ng/ml.

Nhận xét:

- 30,9% BN có CEA và 49,4% BN có Cyfra 21-1 huyết thanh trong giới hạn bình thường. Độ nhạy của CEA là 69,1%; Cyfra 21-1 là 50,6%.
- Phần lớn BN có CEA >20 ng/ml, chiếm 41,9%; trong khi tỷ lệ BN có Cyfra 21-1 > 20 ng/ml là 3,7%.

Bảng 3.10: Thay đổi nồng độ CEA, Cyfra 21-1 huyết thanh trước điều trị theo số cơ quan bị di căn

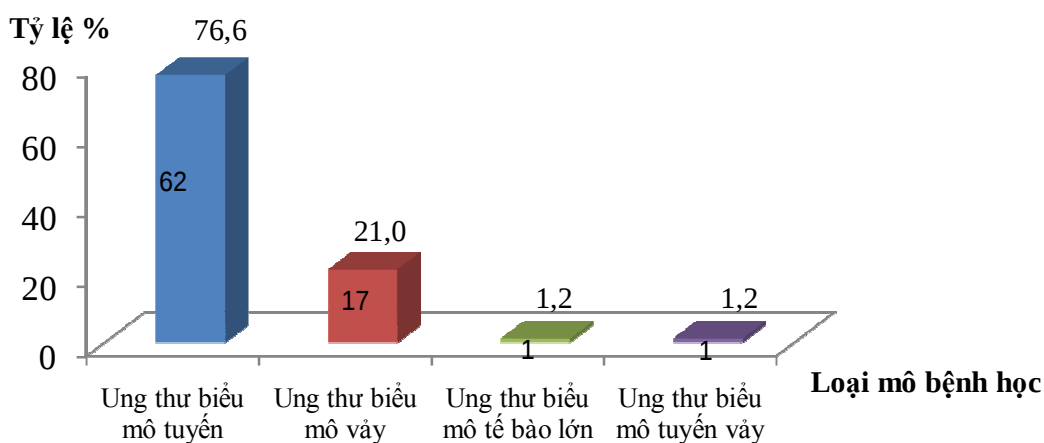
Chỉ điểm khối u		1 cơ quan bị di căn (não)	>1 cơ quan bị di căn	Tổng	p
CEA	≤ 5 ng/ml	18	7	25	0,010
	>5 ng/ml	23	33	56	
Cyfra 21-1	$< 3,3$ ng/ml	30	10	40	0,001
	$\geq 3,3$ ng/ml	11	30	41	

Nhận xét:

- CEA > 5 ng/ml ở nhóm có di căn ngoài não là 82,5% (33/40) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với 56,1% (23/41) ở nhóm chỉ có di căn não ($p=0,010$).

- Cyfra 21-1 $> 3,3$ ng/ml ở nhóm có di căn ngoài não là 75,0% (30/40) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với 26,8% (11/41) ở nhóm chỉ có di căn não ($p=0,001$).

3.1.10. Đặc điểm mô bệnh học



Biểu đồ 3.10: Đặc điểm mô bệnh học (n=81)

Nhận xét: Trong số 81 trường hợp, có 62 BN ung thư biểu mô tuyến (76,6%); 17 BN ung thư biểu mô vảy (21,0%).

Bảng 3.11: Đối chiếu loại mô bệnh học với một số yếu tố liên quan

Biến số	Phân loại	Mô bệnh học		Tổng	p(χ^2)
		Ung thư biểu mô tuyến (n=62)	Ung thư biểu mô vảy (n=17)		
Giới	Nữ	18	5	23	0,976
	Nam	44	12	56	
Tuổi	< 60	30	9	39	0,739
	≥ 60	32	8	40	
Tiền sử hút thuốc	Không	24	5	29	0,481
	Có	38	12	50	
CEA (ng/ml)	CEA ≤ 5	14	10	24	0,004
	CEA > 5	48	7	55	
Cyfra 21-1 (ng/ml)	Cyfra $\leq 3,3$	32	6	38	0,233
	Cyfra > 3,3	30	11	41	
Di căn hạch vùng (N1,2,3)	Không di căn	25	5	30	0,802
	Có di căn	37	12	49	
Số u não di căn	1	30	10	40	0,446
	2-3	32	7	39	
Tình trạng di căn ngoài não	Không di căn	31	9	40	0,830
	Có di căn	31	8	39	

Nhận xét:

- Ở nhóm ung thư biểu mô tuyến: tỷ lệ CEA vượt ngưỡng 5 ng/ml cao hơn hẳn so với nhóm ung thư biểu mô vảy ($48/62=77,4\%$ so với $7/17= 41,2\%$, $p=0,004$) nhưng tỷ lệ Cyfra 21-1 vượt ngưỡng 3,3ng/ml thấp hơn so với ung thư biểu mô vảy ($30/62=48,4\%$ so với $11/17 = 64,7\%$, $p=0,233$).

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô vảy về giới, tuổi, tiền sử hút thuốc, tình trạng di căn hạch vùng, số lượng u não di căn, tình trạng di căn ngoài não.

3.2. Kết quả điều trị

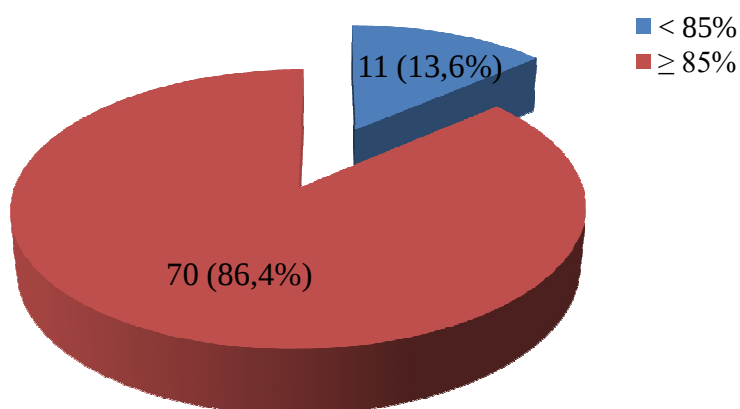
3.2.1. Đặc điểm về phương pháp điều trị

Bảng 3.12: Số chu kỳ hoá chất đã thực hiện

Số chu kỳ hoá chất	n	%
3	1	1,2
4	2	2,5
5	2	2,5
6	69	85,2
7	3	3,7
8	2	2,5
9	1	1,2
10	1	1,2
Tổng	81	100,0

Số chu kỳ hoá chất trung vị là 6 (min=3; max=10), trung bình là $6,1 \pm 0,8$

Nhận xét: Có 76/81 BN được điều trị ≥ 6 chu kỳ hoá chất, chiếm 93,8%.



Biểu đồ 3.11: Tỷ lệ BN nhận liều thuốc hoá chất so với liều chuẩn (n=81)

Nhận xét: Có 70/81 BN nhận liều hoá chất (cả 2 thuốc) $\geq 85,0\%$ liều chuẩn, chiếm 86,4%

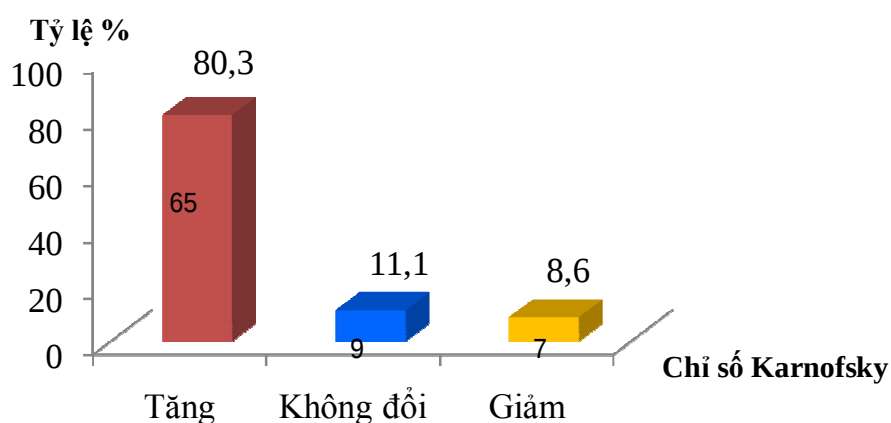
Bảng 3.13: Liều lượng xạ phẫu

Liều xạ phẫu(Gy)	n	%
15	1	1,2
16	11	13,6
17	1	1,2
18	45	55,6
20	10	12,3
21	1	1,2
22	7	8,6
23	1	1,2
24	4	4,9
Tổng	81	100,0

Liều xạ phẫu trung bình là $18,7 \pm 2,1$ Gy, trung vị là 18 Gy, thấp nhất là 15Gy, cao nhất là 24 Gy

Nhận xét: Có 45/81 BN nhận liều xạ phẫu 18 Gy, chiếm 55,6%

3.2.2. Thay đổi về chỉ số Karnofsky

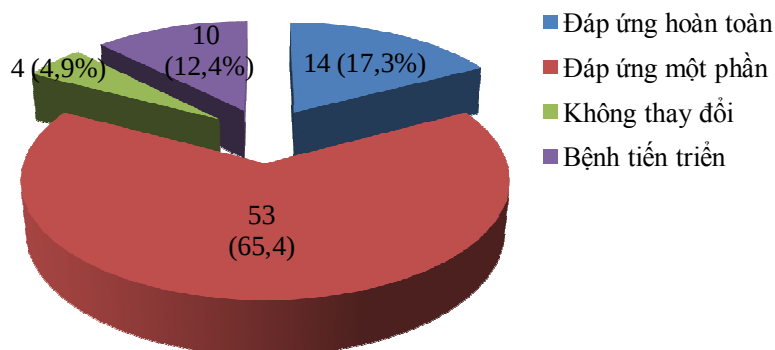


Biểu đồ 3.12: Thay đổi chỉ số Karnofsky sau điều trị (n=81)

Nhận xét: Có 80,3% (65/81) BN cải thiện chỉ số Karnofsky sau điều trị

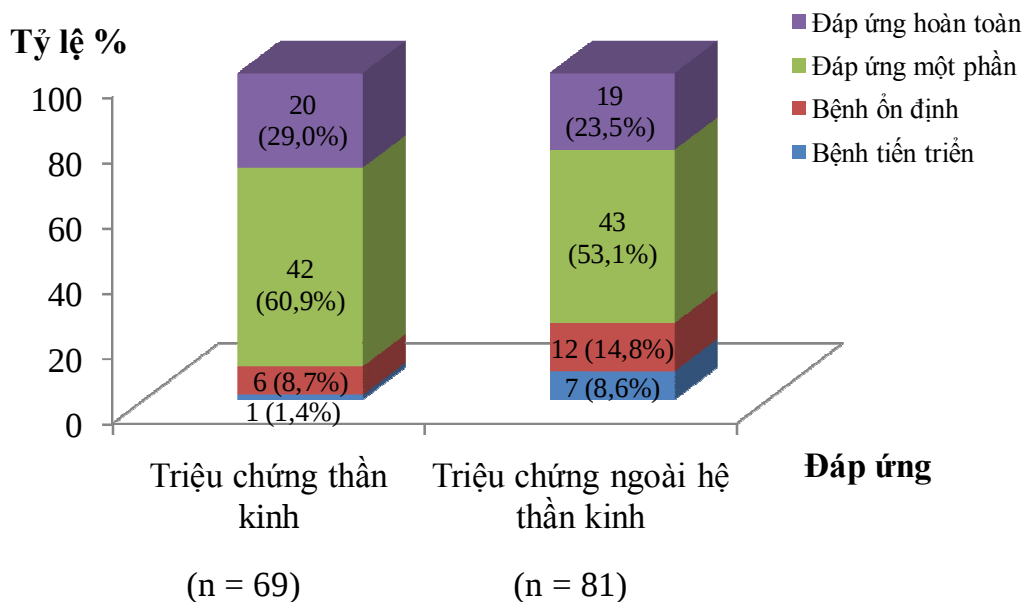
3.2.3. Đánh giá đáp ứng

3.2.3.1. Đáp ứng chủ quan



Biểu đồ 3.13: Đánh giá đáp ứng chủ quan chung (n=81)

Nhận xét: Trong số 81 BN, có 67 trường hợp đáp ứng chủ quan với điều trị, chiếm 82,7%; trong đó đáp ứng hoàn toàn là 17,3% (14/81)



Biểu đồ 3.14: Đáp ứng chủ quan theo nhóm triệu chứng

Nhận xét:

- Trong số 69 BN có triệu chứng thần kinh, 62 trường hợp cải thiện triệu chứng chiếm 89,9%, trong đó hết hoàn toàn triệu chứng ở 29,0% BN.
- Tỷ lệ đáp ứng với triệu chứng ngoài thần kinh là 76,6%.

3.2.3.2. Đáp ứng khách quan

Bảng 3.14: Thay đổi kích thước u nguyên phát (u phổi) sau điều trị

Thời điểm Kích thước lớn nhất (cm)	Trước điều trị		Sau điều trị		p
	n	%	n	%	
≤ 3	9	11,1	36	44,5	0,042
3-7	54	66,7	35	43,2	
> 7	18	22,2	10	12,3	
Tổng	81	100,0	81	100,0	
Kích thước trung bình (cm)	5,26 ± 1,92		2,14 ± 1,33		
p	0,046				

Nhận xét: Kích thước trung bình của khối u nguyên phát ở phổi sau điều trị nhỏ hơn so với trước điều trị ($p=0,046$). Tỷ lệ khối u ≤ 3 cm trước điều trị là 11,1%; sau điều trị là 44,5%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,042$).

Bảng 3.15: Thay đổi kích thước u di căn não điều trị

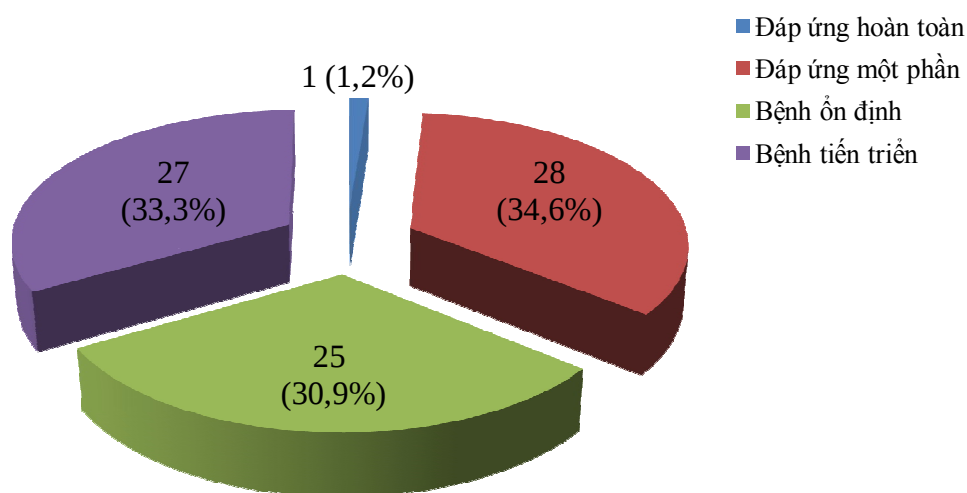
Thời điểm Đường kính lớn nhất (mm)	Trước điều trị		Sau điều trị		P
	n	%	n	%	
< 10	6	4,5	62	46,7	0,039
10-19	38	28,6	26	19,5	
20-30	89	66,9	45	33,8	
Tổng	133	100,0	133	100,0	
Kích thước trung bình (mm)	22,08 ± 6,94		11,22 ± 2,35		
p	0,041				

Nhận xét: Kích thước trung bình của u di căn não sau điều trị nhỏ hơn so với trước điều trị ($p=0,039$). Tỷ lệ u não dưới 10 (mm) trước điều trị là 4,5%; sau điều trị là 46,7%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,041$).

Bảng 3.16: Thay đổi tính chất u di căn não sau điều trị

Thời điểm Tính chất u não	Trước điều trị		Sau điều trị		p
	n	%	n	%	
U đặc	69	85,2	30	46,2	0,024
U có cấu trúc nang	12	14,8	35	53,8	
Tổng	81	100,0	65	100,0	

Nhận xét: Sau điều trị, có 23/81 BN u di căn não dạng đặc bị thoái hoá chuyển thành u có cấu trúc dạng nang, chiếm 28,4%. Tỷ lệ u có cấu trúc nang trước điều trị là 14,8%; sau điều trị là 53,8%.

**Biểu đồ 3.15: Đáp ứng khách quan sau điều trị (n=81)**

Nhận xét: Trong số 81 BN, có 39 trường hợp đáp ứng khách quan sau điều trị, chiếm 48,1%; trong đó đáp ứng hoàn toàn là 1,2% (1/81)

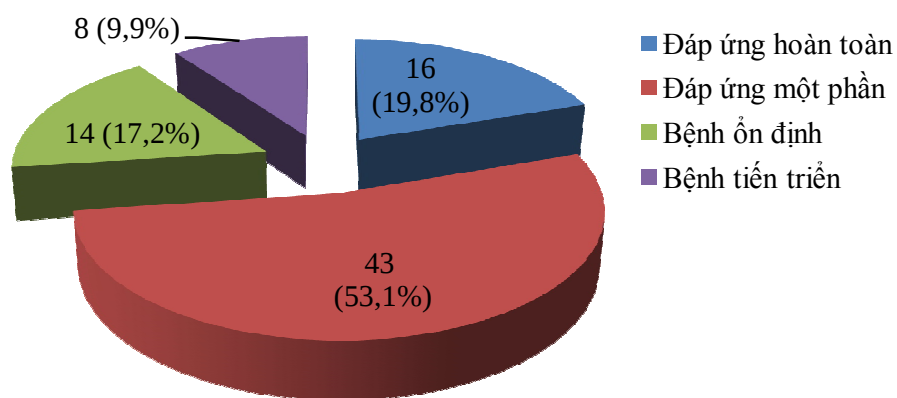
Bảng 3.17: Đáp ứng khách quan theo một số yếu tố

Tình trạng đáp ứng Yếu tố liên quan		Đáp ứng	Không đáp ứng	Tổng số	p (χ^2)
Tuổi	< 60	13	27	40	0,540
	≥ 60	16	25	41	
Giới	Nam	19	38	57	0,250
	Nữ	10	14	24	
Chỉ số Karnofsky	<80	8	38	46	0,001
	≥ 80	21	14	35	
Số lượng cơ quan di căn	1	21	20	41	0,003
	>1	8	32	40	
Liều thuốc so với liều chuẩn (%)	< 85	1	10	11	0,047
	≥ 85	28	42	70	
Loại mô bệnh học	Biểu mô tuyến	25	37	62	0,028
	Biểu mô vảy	2	15	17	
CEA (ng/ml)	≤ 5	9	16	25	0,980
	> 5	20	36	56	
Cyfra 21-1 (ng/ml)	$\leq 3,3$	13	27	40	0,601
	>3,3	16	25	41	

Nhận xét:

- Chỉ số Karnofsky, số cơ quan bị di căn, liều thuốc so với liều chuẩn, loại mô bệnh học là những yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa đến đáp ứng khách quan ($p < 0,05$).

- Sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê khi phân tích đáp ứng theo nhóm tuổi, giới, nồng độ CEA, Cyfra 21-1 huyết thanh ($p > 0,05$).

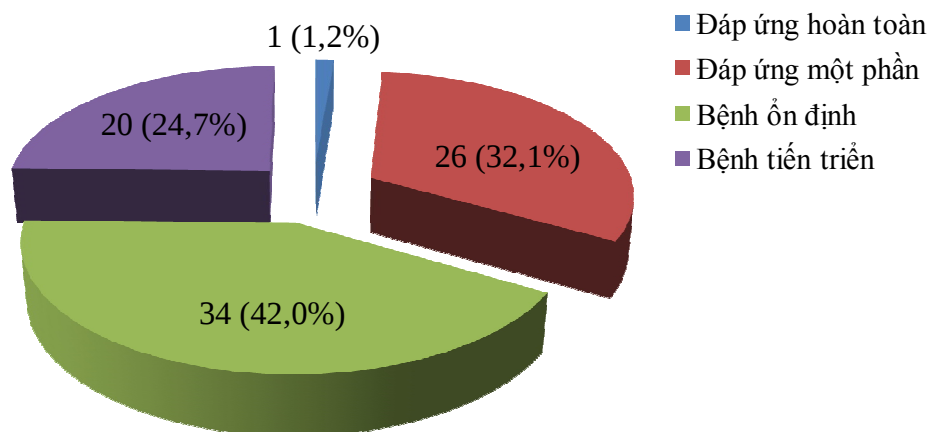


Biểu đồ 3.16: Đáp ứng khách quan tại não (n=81)

Nhận xét:

- Có 59/81 BN đáp ứng tại não, chiếm 72,9%; trong đó đáp ứng hoàn toàn là 19,8% (16/81)

- Có 73/81 BN kiểm soát khối u tại não (bao gồm đáp ứng và ổn định), chiếm 90,1%



Biểu đồ 3.17: Đáp ứng khách quan ngoài não (n=81)

Nhận xét: Có 27/81 BN đáp ứng khách quan ngoài não với điều trị, chiếm 33,3%; trong đó đáp ứng hoàn toàn là 1,2% (1/81)

Bảng 3.18: Vị trí bệnh tiến triển tại não

Vị trí	n	%
Tiến triển tại chỗ	3	21,4
Xuất hiện tổn thương mới	5	35,8
Tiến triển tại chỗ + xuất hiện tổn thương mới	6	42,8
Tổng	14	100,0

Nhận xét: Trong số 14 BN tiến triển tại não, có 11/14 BN xuất hiện tổn thương mới, chiếm 78,6%.

Bảng 3.19: Vị trí bệnh tiến triển sau điều trị trong số 27 BN

Vị trí	n	%
Phổi	24	88,9
Xương	17	63,0
Hạch bạch huyết	16	59,3
Gan	14	51,9
Thượng thận	5	18,5
Phân mền	3	11,1

Nhận xét: Trong số 27 BN bệnh tiến triển sau điều trị, vị trí thường ở phổi (88,9%), xương (63,0%).

Bảng 3.20: Đáp ứng khách quan tại não theo một số yếu tố

Tình trạng đáp ứng Yếu tố liên quan		Đáp ứng	Không đáp ứng	Tổng	p
Số lượng u não di căn	1 u	36	6	42	0,007
	2-3 u	23	16	39	
Kích thước trung bình u não di căn	< 20mm	17	8	25	0,513
	20-30 mm	42	14	66	
Liều xạ phẫu	< 18 Gy	6	5	11	0,047
	18-24Gy	53	17	70	
Loại mô bệnh học	Biểu mô tuyến	49	13	62	0,059
	Biểu mô vảy	9	8	17	

Nhận xét:

- Tỷ lệ đáp ứng khách quan tại não ở nhóm di căn 1 u là 85,7% (36/42) cao hơn so với 2-3 u não di căn: 59,0% (23/39) ($p < 0,05$); ở nhóm nhận liều 18-24 Gy là 75,7% (53/70) cao hơn so với nhóm nhận liều <18 Gy: 54,5% (6/11) ($p < 0,05$).

- Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê khi phân tích tỷ lệ đáp ứng theo nhóm kích thước u (<20 mm và 20-30 mm), loại mô bệnh học (ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô vảy) ($p > 0,05$).

Bảng 3.21: Đáp ứng tại não theo số lượng- kích thước u di căn não

Đặc điểm u di căn não		Đáp ứng	Không đáp ứng	Tổng
Số u	Kích thước trung bình (mm)			
1	< 20	10	0	10
	20 -30	28	4	32
2-3	< 20	11	4	15
	20-30	10	14	24
Tổng		59	22	81

Nhận xét: Đáp ứng tại não cao nhất (100%) ở nhóm di căn não 1 u và dưới 20 mm (10/10), tiếp theo là 1 u và 20-30 mm (28/32=87,5%); 2-3 u và dưới 20 mm (11/15=73,3%); 2-3 u và 20-30 mm (10/24=41,7%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,046$)

3.2.4. Các tác dụng không mong muốn của điều trị

Bảng 3.22: Độ tính trên huyết học

Độc tính	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hạ huyết sắc tố	12	14,8	56	69,1	8	9,9	3	3,7	2	2,5
Hạ bạch cầu	63	77,8	5	6,2	6	7,4	5	6,2	2	2,5
Hạ bạch cầu trung tính	62	76,5	2	2,5	7	8,6	8	9,9	2	2,5
Hạ tiểu cầu	77	95,1	3	3,7	1	1,2	0	0,0	0	0,0

Nhận xét: Tỷ lệ hạ huyết sắc tố là 85,2%; hạ bạch cầu là 22,2%; hạ bạch cầu trung tính là 23,5%; hạ tiểu cầu là 4,9%; trong đó độ 1-2 là 79,0%; 14,6%; 11,1%; 4,9% tương ứng.

Bảng 3.23: Độ tính trên men gan, thận

Độ	Men gan		Creatinin	
	n	%	n	%
0	65	80,3	76	93,8
1	15	18,5	5	6,2
2	1	1,2	0	0,0
3	0	0,0	0	0,0
4	0	0,0	0	0,0
Tổng	81	100,0	81	100,0

Nhận xét:

- Tỷ lệ tăng men gan (GOT, GPT) là 19,7%; tăng creatinin là 6,2%
- Không có trường hợp nào tăng men gan, tăng creatinin độ 3-4

Bảng 3.24: Một số tác dụng không mong muốn khác

Tác dụng không mong muốn	Độ	n	%
Rụng tóc	0	0	0,0
	1	22	27,2
	2	59	72,8
Buồn nôn	0	58	71,6
	1	21	25,9
	2	2	2,5
Nôn	0	69	85,2
	1	11	13,6
	2	1	1,2
Tiêu chảy	0	75	92,6
	1	6	7,4
Rối loạn thần kinh cảm giác ngoại vi	0	60	74,1
	1	20	24,7
	2	1	1,2
Đau cơ	0	65	80,2
	1	16	19,8
Đau khớp	0	67	82,7
	1	14	17,3
Sốc phản vệ		0	0,0
Giãn não thất		0	0,0
Hoại tử não lành		0	0,0
Tử vong trong 48h sau xạ phẫu		0	0,0

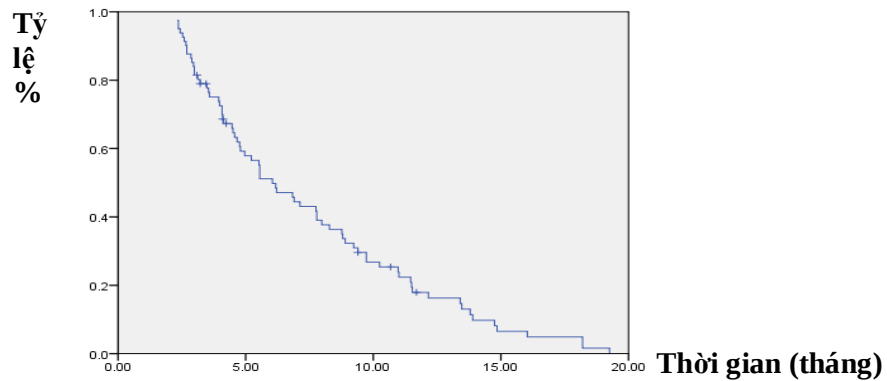
Nhận xét:

- Rụng tóc gặp ở 100% BN. Tỷ lệ BN buồn nôn là 28,4%; nôn: 14,8%; tiêu chảy: 7,4%; rối loạn thần kinh cảm giác ngoại vi: 25,9%; đau cơ: 19,8%; đau khớp: 17,3%

- Không gặp các trường hợp nào sốc phản vệ do hoá chất; giãn não thất, hoại tử não lành; tử vong trong 48 giờ đầu sau xạ phẫu.

3.2.5. Kết quả sống thêm

3.2.5.1. Sống thêm không tiến triển (STKTT)



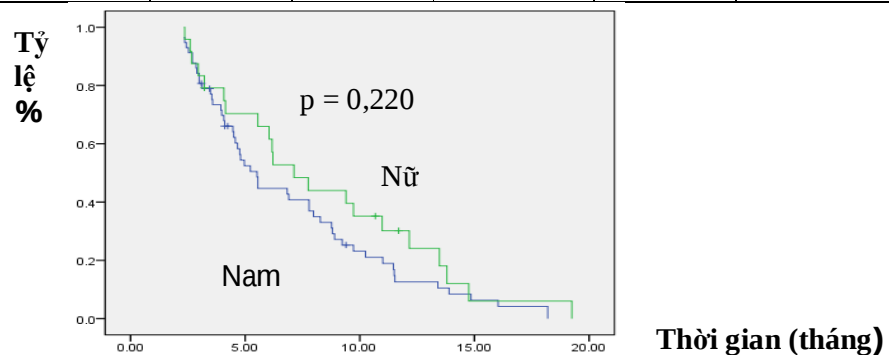
Biểu đồ 3.18: Sống thêm không tiến triển

- Thời gian STKTT trung bình là: $7,5 \pm 4,7$ (tháng), trung vị là: 6,0 (tháng) (min: 2,3; max: 19,3)
- STKTT3 tháng là: 81,5%; 6 tháng: 51,1%; 1 năm: 17,9%.

3.2.5.2. Sống thêm không tiến triển theo một số yếu tố

Bảng 3.25: Sống thêm không tiến triển theo giới

Giới	Sống thêm không tiến triển					
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	1 năm (%)
Nam (n=57)	5,5	2,3	18,2	80,7	44,7	12,6
Nữ (n=24)	7,1	2,4	19,3	83,3	66,0	24,1

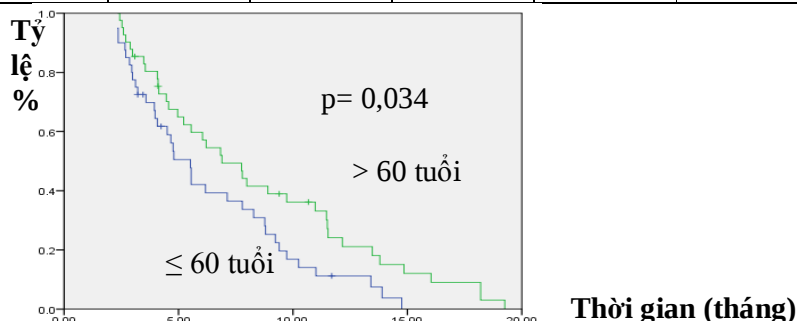


Biểu đồ 3.19: Sống thêm không tiến triển theo giới

Nhận xét: Ở nữ giới có trung vị STKTT là 7,1 tháng; STKTT 6 tháng là 66,0% cao hơn so với 5,5 tháng; 44,7% tương ứng ở nam giới. Sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p=0,220$).

Bảng 3.26: Sống thêm không tiến triển theo nhóm tuổi

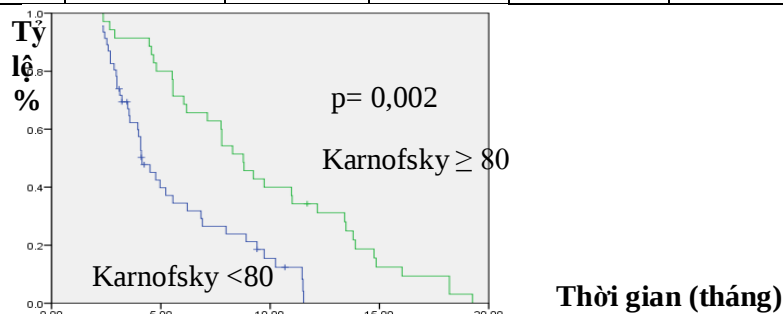
Nhóm tuổi	Sống thêm không tiến triển					
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	1 năm (%)
≤ 60 (n=40)	5,5	2,3	14,8	77,5	42,1	11,2
> 60 (n=41)	6,9	2,4	19,3	85,4	59,7	24,1

**Biểu đồ 3.20: Sống thêm không tiến triển theo nhóm tuổi**

Nhận xét: Ở nhóm > 60 tuổi: trung vị STKTT là 6,9 tháng, STKTT 6 tháng là 59,7% cao hơn có ý nghĩa so với 5,5 tháng; 42,1% tương ứng ở nhóm ≤ 60 tuổi ($p=0,034$)

Bảng 3.27: Sống thêm không tiến triển theo chỉ số Karnofsky

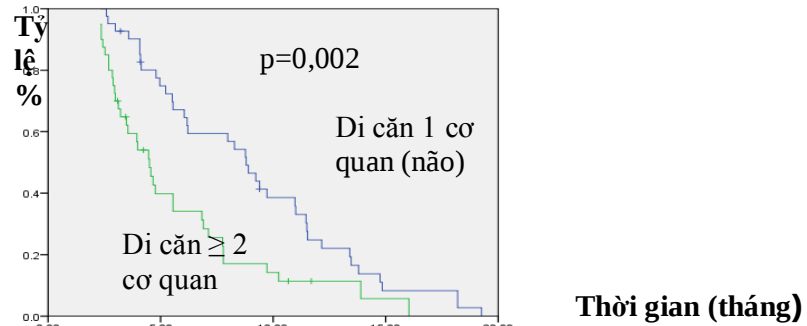
Karnofsky	Sống thêm không tiến triển					
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	1 năm (%)
< 80 (n=46)	4,1	2,3	11,5	73,9	34,5	0,0
≥ 80 (n=35)	8,8	2,4	19,3	91,4	71,4	34,3

**Biểu đồ 3.21: Sống thêm không tiến triển theo chỉ số Karnofsky**

Nhận xét: Ở nhóm Karnofsky ≥ 80 : trung vị STKTT là 8,8 tháng, STKTT 6 tháng là 71,4% cao hơn có ý nghĩa so với 4,1 tháng; 34,5% tương ứng ở nhóm Karnofsky < 80 ($p=0,002$).

Bảng 3.28: Sống thêm không tiến triển theo số cơ quan di căn

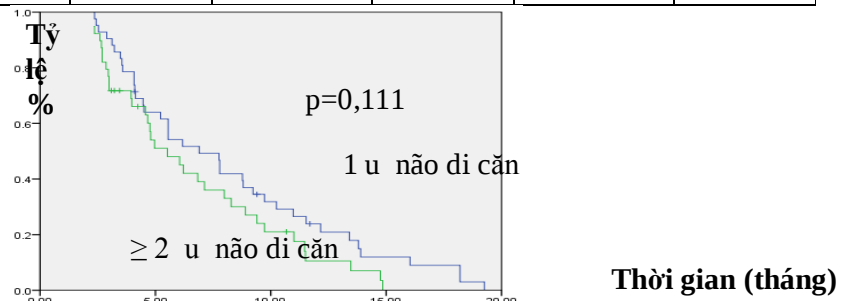
Số cơ quan di căn	Sống thêm không tiến triển					
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	1 năm (%)
1 (não) (n=41)	8,8	2,6	19,3	92,7	67,2	24,8
> 1 (n=40)	4,5	2,3	16,0	70,0	34,1	11,4

**Biểu đồ 3.22: Sống thêm không tiến triển theo số cơ quan di căn**

Nhận xét: Ở nhóm chỉ có di căn não: trung vị STKTT là 8,8 tháng; STKTT 6 tháng là 67,2% cao hơn có ý nghĩa so với 4,5 tháng, 34,1% tương ứng ở nhóm có di căn ngoài não kết hợp ($p=0,002$)

Bảng 3.29: Sống thêm không tiến triển theo số u não di căn

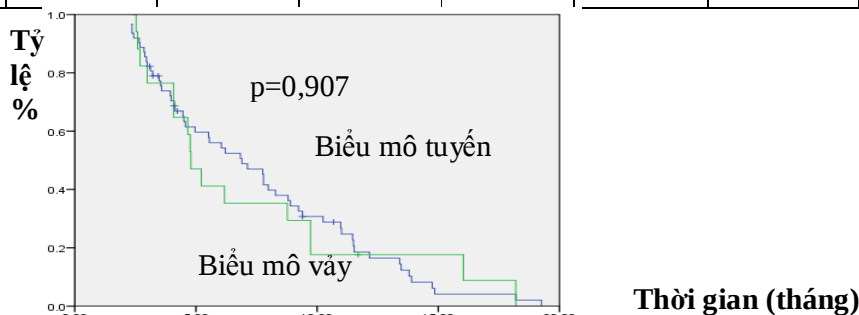
Số u não di căn	Sống thêm không tiến triển					
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	1 năm (%)
1 (n=42)	6,9	2,4	19,3	90,5	54,2	23,9
> 1 (n=39)	5,5	2,3	14,9	71,8	48,0	10,5

**Biểu đồ 3.23: Sống thêm không tiến triển theo số u não di căn**

Nhận xét: Ở nhóm di căn não 1 u: trung vị STKTT là 6,9 tháng, STKTT 6 tháng là 54,2% không khác biệt có ý nghĩa so với 5,5 tháng; 48,0% tương ứng ở nhóm di căn não nhiều u (2-3 u) ($p=0,111$).

Bảng 3.30: Sống thêm không tiến triển theo loại mô bệnh học

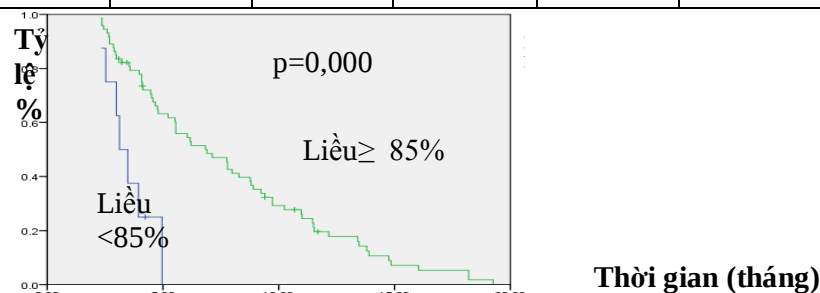
Loại mô bệnh học	Sống thêm không tiến triển					
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	1 năm (%)
Biểu mô tuyến (n=62)	6,9	2,3	19,3	82,3	56,1	18,5
Biểu mô vảy (n= 17)	4,8	2,5	18,2	76,5	41,2	17,6

**Biểu đồ 3.24: Sống thêm không tiến triển theo loại mô bệnh học**

Nhận xét: Ở nhóm ung thư biểu mô tuyến: trung vị STKTT là 6,9 tháng, STKTT 6 tháng là 56,1% cao hơn so với 4,8 tháng, 41,2% tương ứng ở nhóm ung thư biểu mô vảy. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,907$).

Bảng 3.31: Sống thêm không tiến triển theo liều hoá chất so với liều chuẩn

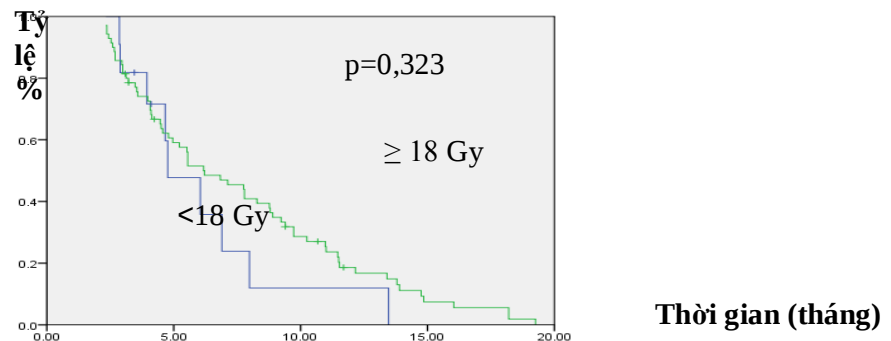
Liều thuốc so với liều chuẩn	Sống thêm không tiến triển					
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	1 năm (%)
< 85%(n=8)	3,1	2,3	5,0	62,5	0,0	0,0
$\geq 85\%$ (n=73)	6,8	2,3	19,3	83,6	55,9	19,6

**Biểu đồ 3.25: STKTT theo liều hoá chất so với liều chuẩn**

Nhận xét: Ở nhóm nhận liều hoá chất $\geq 85\%$ liều chuẩn có trung vị STKTT là 6,8 tháng, STKTT 6 tháng là 55,9% cao hơn có ý nghĩa so với 3,1 tháng; 0,0% tương ứng ở nhóm nhận liều <85% ($p<0,001$).

Bảng 3.32: Sống thêm không tiến triển theo liều xạ phẫu

Liều xạ phẫu	Sống thêm không tiến triển					
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	1 năm (%)
< 18 Gy (n=11)	4,8	2,9	13,5	81,8	47,7	11,9
≥ 18 Gy (n=70)	6,2	2,3	19,3	81,4	51,5	18,6

**Biểu đồ 3.26: Sống thêm không tiến triển theo liều xạ phẫu**

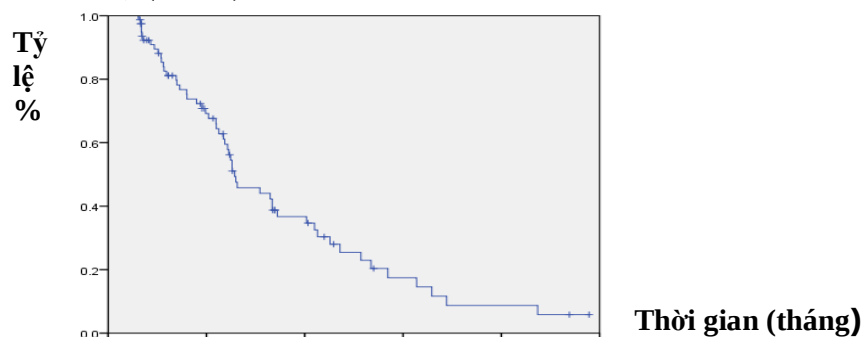
Nhận xét: Ở nhóm nhận liều ≥ 18 Gy có trung vị STKTT là 6,2 tháng; STKTT 6 tháng là 51,5% cao hơn so với 4,8 tháng; 47,7 tháng tương ứng nhóm nhận liều < 18 Gy. Sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p=0,323$).

Bảng 3.33: Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến STKTT

Yếu tố	Hệ số β	Sai số chuẩn	p	Tỷ suất nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy (95% CI)
Giới (nữ; nam)	-0,124	0,286	0,664	0,883	0,504 - 1,547
Tuổi (≤ 60 ; > 60)	-0,528	0,267	0,480	0,590	0,350 - 0,995
Karnofsky (≥ 80 ; < 80)	-1,028	0,302	0,001	0,358	0,198 - 0,647
Số cơ quan di căn (> 1 ; 1)	0,569	0,275	0,038	1,766	1,031 - 3,026
Số u não di căn (2-3; 1)	0,304	0,271	0,263	1,355	0,796 - 2,306
Loại mô bệnh học (biểu mô tuyến; biểu mô vảy)	0,126	0,301	0,675	1,135	0,629 - 2,046
Liều thuốc hoá chất so với liều chuẩn ($< 85\%$; $\geq 85\%$)	-0,683	0,464	0,141	0,505	0,203 - 1,254
Liều xạ phẫu (≥ 18 Gy; < 18 Gy)	-0,152	0,386	0,694	0,859	0,403 - 1,832

Nhận xét: Chỉ số Karnofsky, số cơ quan di căn là các yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STKTT của BN khi phân tích đa biến ($p < 0,05$). Nguy cơ bệnh tiến triển cao ở nhóm Karnofsky < 80 ; có kết hợp di căn ngoài não.

3.2.5.3. Sống thêm toàn bộ (STTB)



Biểu đồ 3.27: Thời gian sống thêm toàn bộ

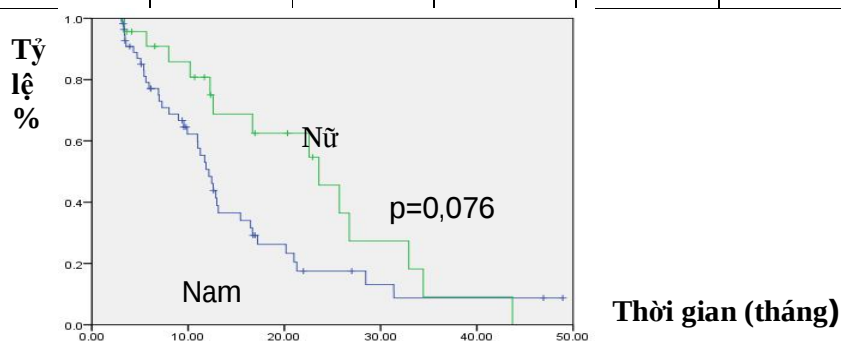
- Thời gian STTB trung vị là 12,9 tháng, trung bình là $17,8 \pm 15,0$ tháng. BN tử vong sớm nhất là sau 3,1 tháng; sống lâu nhất là 48,9 tháng và hiện còn sống.

- STTB 3 tháng là 100%; 6 tháng là 81,1%; 1 năm là 59,5%; 2 năm là 25,5%.

3.2.5.4. Sống thêm toàn bộ (STTB) theo một số yếu tố

Bảng 3.34: Sống thêm toàn bộ theo giới

Giới	Sống thêm toàn bộ					
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	1 năm (%)	2 năm (%)
Nam (n=57)	12,1	3,1	48,9	77,1	50,7	17,5
Nữ (n=24)	13,6	3,4	43,7	90,9	80,8	45,6

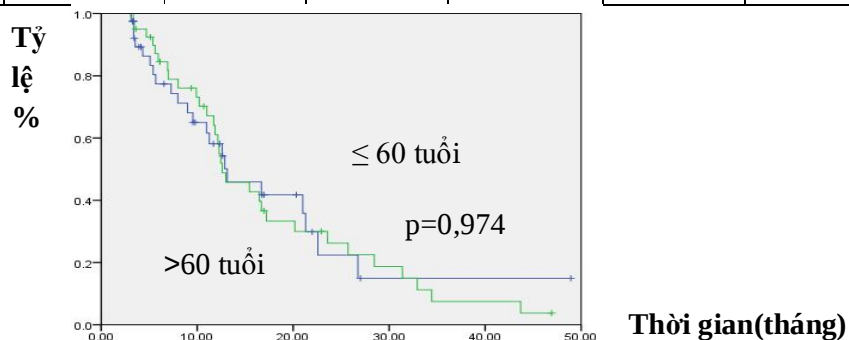


Biểu đồ 3.28: Sống thêm toàn bộ theo giới

Nhận xét: Trung vị STTB ở nam là 12,1 tháng; ở nữ là 13,6 tháng. Sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p = 0,076$).

Bảng 3.35: Sống thêm toàn bộ theo nhóm tuổi

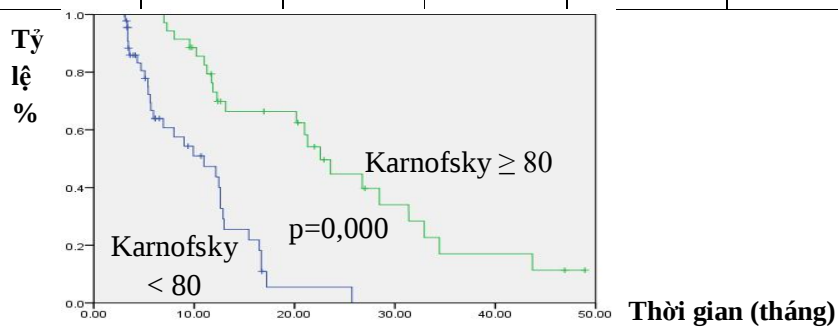
Nhóm tuổi	Sống thêm toàn bộ					
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	1 năm (%)	2 năm (%)
≤ 60 (n=40)	13,1	3,1	48,9	77,4	58,2	22,4
> 60 (n=41)	12,6	3,4	46,9	84,5	61,1	26,2

**Biểu đồ 3.29: Sống thêm toàn bộ theo nhóm tuổi**

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về STTB theo nhóm tuổi (≤ 60 tuổi và > 60 tuổi) ($p=0,974$)

Bảng 3.36: Sống thêm toàn bộ theo chỉ số Karnofsky

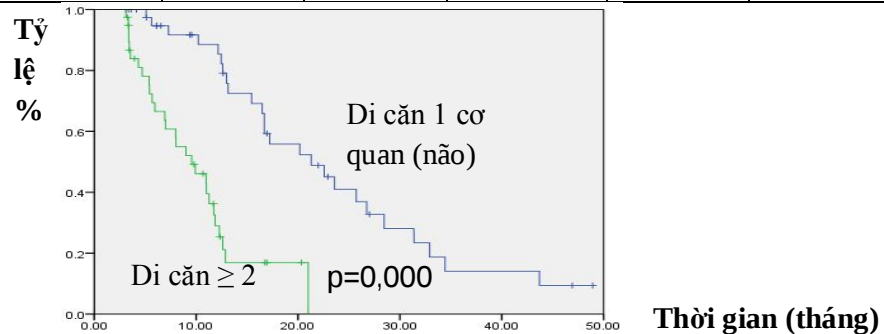
Karnof-sky	Sống thêm toàn bộ					
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	1 năm (%)	2 năm (%)
< 80 (n=46)	11,0	3,1	25,7	63,9	47,3	5,5
≥ 80 (n=35)	22,6	7,0	48,9	100,0	73,1	44,7

**Biểu đồ 3.30: Sống thêm toàn bộ theo chỉ số Karnofsky**

Nhận xét: Trung vị STTB ở nhóm BN có Karnofsky < 80 là 11,0 tháng, có Karnofsky ≥ 80 là 22,6 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,001$)

Bảng 3.37: Sống thêm toàn bộ theo số cơ quan di căn

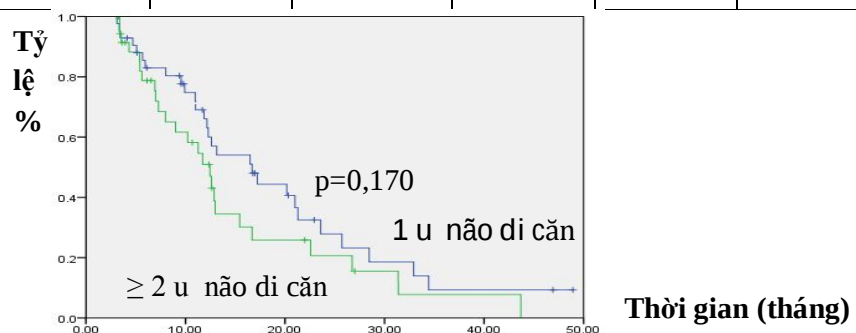
Số cơ quan di căn	Sống thêm toàn bộ					
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	1 năm (%)	2 năm (%)
1 (n=41)	21,3	5,1	48,9	94,7	88,5	41,0
> 1 (n=40)	9,6	3,1	21,0	66,5	29,0	0,0

**Biểu đồ 3.31: Sống thêm toàn bộ theo số cơ quan di căn**

Nhận xét: Trung vị STTB ở nhóm chỉ có di căn não là 21,3 tháng; ở nhóm có di căn ngoài não kết hợp là 9,6 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$)

Bảng 3.38: Sống thêm toàn bộ theo số u não di căn

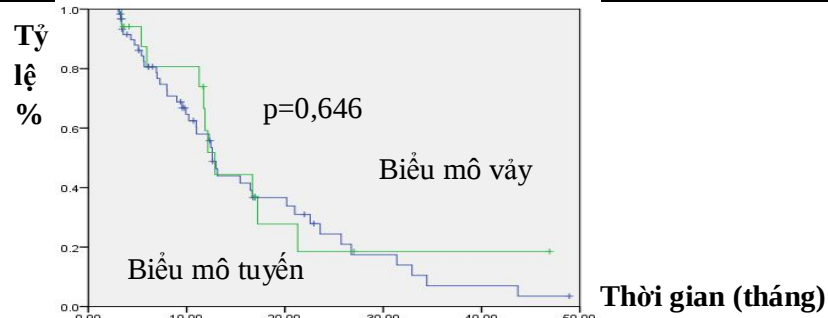
Số u não di căn	Sống thêm toàn bộ					
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	1 năm (%)	2 năm (%)
1 (n=42)	16,7	3,1	48,9	82,9	66,0	27,9
>1 (n=39)	12,5	3,4	43,7	78,7	50,9	20,7

**Biểu đồ 3.32: Sống thêm toàn bộ theo số u não di căn**

Nhận xét: Trung vị STTB ở nhóm di căn 1 u não là 16,7 tháng; ở nhóm di căn 2-3 u não là 12,5 tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,170$)

Bảng 3.39: Sống thêm toàn bộ theo loại mô bệnh học

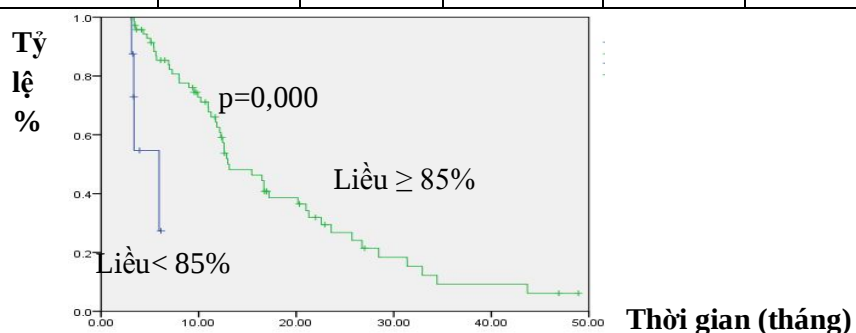
Loại mô bệnh học	Sống thêm toàn bộ					
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	1 năm (%)	2 năm (%)
Biểu mô tuyến (n=62)	12,6	3,1	48,9	80,6	58,0	24,4
Biểu mô vảy (n=17)	12,9	3,4	46,9	80,7	59,2	18,5

**Biểu đồ3.33: Sống thêm toàn bộ theo loại mô bệnh học**

Nhận xét: Trung vị STTB ở nhóm ung thư biểu mô tuyến là 12,6 tháng; ung thư biểu mô vảy là 12,9 tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,646$).

Bảng3.40: Sống thêm toàn bộ theo liều hoá chất so với liều chuẩn

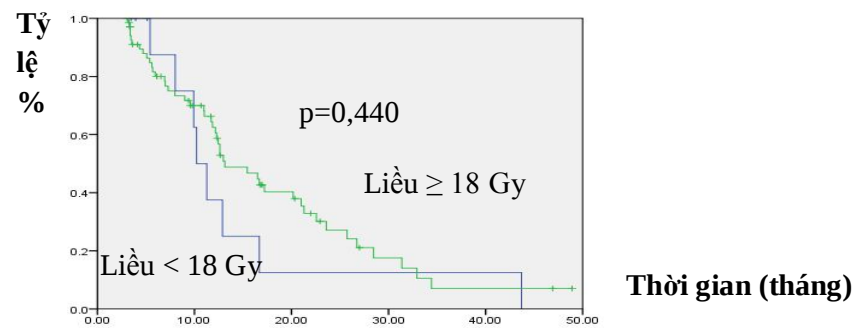
Liều thuốc so với liều chuẩn	Sống thêm toàn bộ					
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	1 năm (%)	2 năm (%)
< 85% (n=8)	5,9	3,1	6,1	27,3	0,0	0,0
$\geq 85\%$ (n=73)	13,1	3,4	48,9	85,3	62,6	26,8

**Biểu đồ3.34: Sống thêm toàn bộ theo liều thuốc so với liều chuẩn**

Nhận xét: Trung vị STTB ở nhóm nhận liều hoá chất < 85% là 5,9 tháng; ở nhóm nhận liều $\geq 85\%$ là 13,1 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,001$).

Bảng 3.41: Sống thêm toàn bộ theo liều xạ phẫu dao gamma quay

Liều xạ phẫu	Sống thêm toàn bộ					
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	1 năm (%)	2 năm (%)
< 18 Gy (n=11)	11,3	5,4	43,7	87,5	37,5	12,5
≥ 18 Gy (n=70)	13,0	3,1	48,9	80,0	62,5	27,1

**Biểu đồ 3.35: Sống thêm toàn bộ theo liều xạ phẫu dao gamma quay**

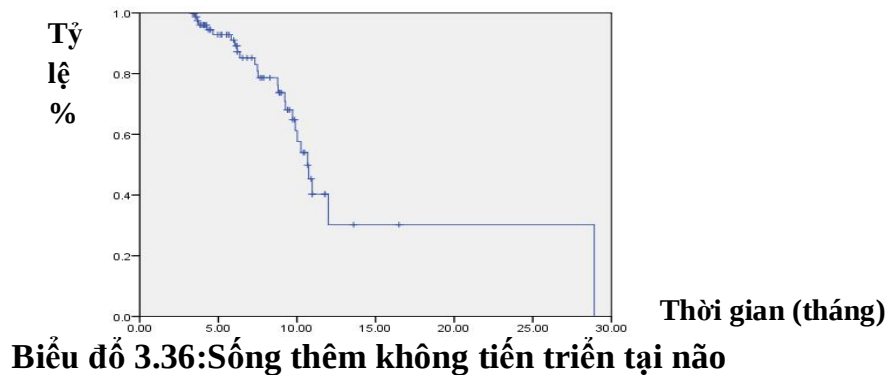
Nhận xét: Trung vị STTB ở nhóm nhận liều xạ phẫu < 18 Gy là 11,3 tháng, nhận liều ≥ 18 Gy là 13,0 tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,440$)

Bảng 3.42: Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm toàn bộ

Yếu tố	Hệ số β	Sai số chuẩn	p	Tỷ suất nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy (95 % CI)
Giới (nữ; nam)	-0,274	0,351	0,435	0,760	0,382-1,513
Tuổi(>60; $\leq$ 60)	0,438	0,321	0,173	1,549	0,825-2,907
Karnofsky($\geq$ 80; < 80)	-1,318	0,350	0,000	0,268	0,135-0,532
Số cơ quan di căn (>1 ; 1)	1,896	0,400	0,000	6,656	3,042-14,564
Số u não di căn (1; 2-3)	0,641	0,319	0,054	1,899	1,016-3,549
Loại mô bệnh học (biểu mô tuyến; biểu mô vảy)	-0,238	0,368	0,518	0,788	0,383-1,622
Liều thuốc hoá chất so với liều chuẩn($\geq$ 85%; <85%)	-1,490	0,639	0,201	0,225	0,064-0,789
Liều xạ phẫu (<18 Gy; $\geq$ 18 Gy)	0,357	0,426	0,401	1,430	0,621-3,294

Nhận xét:Chỉ số Karnofsky, số cơ quan di căn là các yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STTB($p < 0,05$). Nguy cơ tử vong cao hơn ở nhóm Karnofsky < 80; di căn ngoài não kết hợp.

3.2.5.5. Sống thêm không tiến triển tại não

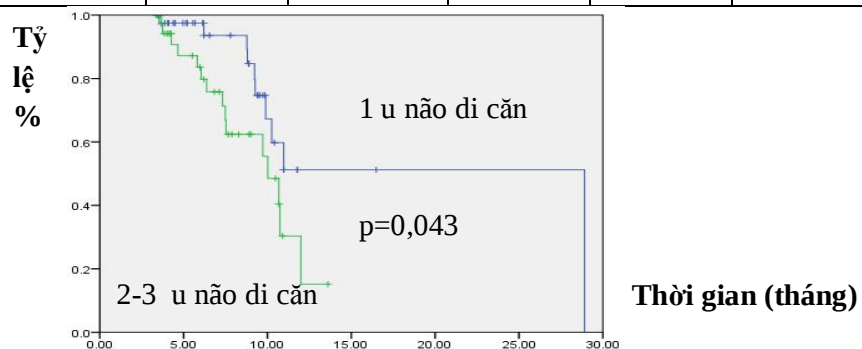


- STKTT tại não trung vị là 10,8 tháng (min: 3,5 tháng; max: 28,9 tháng)
- STKTT tại não 3 tháng là 100%; 6 tháng là 91,0%; 1 năm là 30,2%.

3.2.5.6. Sống thêm không tiến triển tại não theo một số yếu tố

Bảng 3.43: Sống thêm không tiến triển tại não theo số u não di căn

Số u não di căn	Sống thêm không tiến triển tại não					
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	1 năm (%)
1 (n=42)	16,5	3,5	28,9	100,0	97,5	51,2
> 1 (n=39)	7,5	3,7	13,6	100,0	83,6	15,2

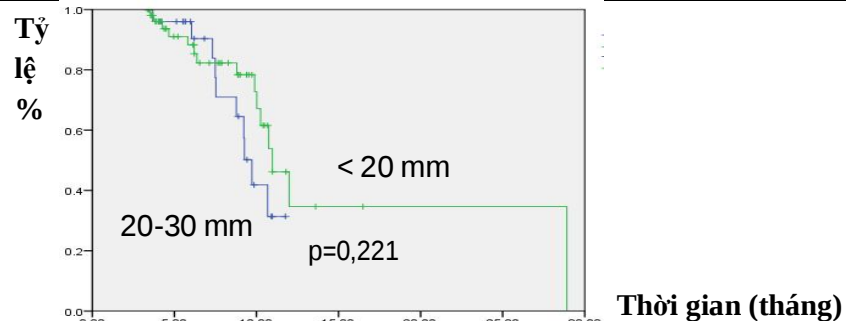


Biểu đồ 3.37: Sống thêm không tiến triển tại não theo số u não di căn

Nhận xét: Ở nhóm di căn não 1u có trung vị STKTT tại não là 16,5 tháng; STKTT 6 tháng là 97,5% cao hơn có ý nghĩa so với 7,5 tháng và 83,6% tương ứng nhóm di căn não nhiều u ($p=0,043$).

Bảng 3.44: Sống thêm không tiến triển tại não theo kích thước u não trung bình

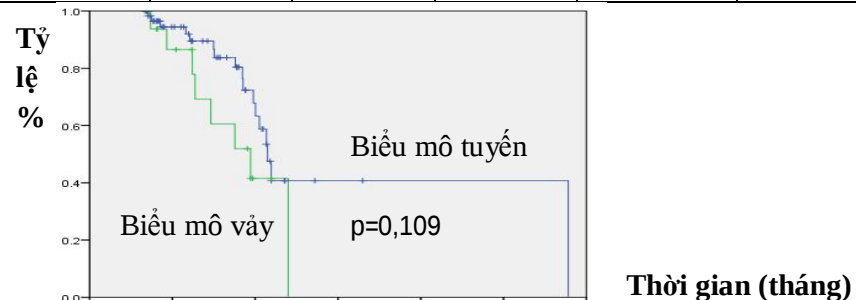
Kích thước u não trung bình	Sống thêm không tiến triển tại não					
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	1 năm (%)
<20 mm (n=25)	9,7	3,7	11,8	100,0	90,4	34,6
20-30 mm (n=56)	10,9	3,5	28,9	100,0	88,3	31,4

**Biểu đồ 3.38: STKTT tại não theo kích thước u não trung bình**

Nhận xét: Nhóm di căn não kích thước trung bình < 20 mm có trung vị STKTT tại não là 9,7 tháng, STKTT tại não 6 tháng là 90,4% khác biệt không có ý nghĩa so với 10,9 tháng; 88,3% tương ứng nhóm di căn não 20-30mm (p=0,221).

Bảng 3.45: Sống thêm không tiến triển tại não theo loại mô bệnh học

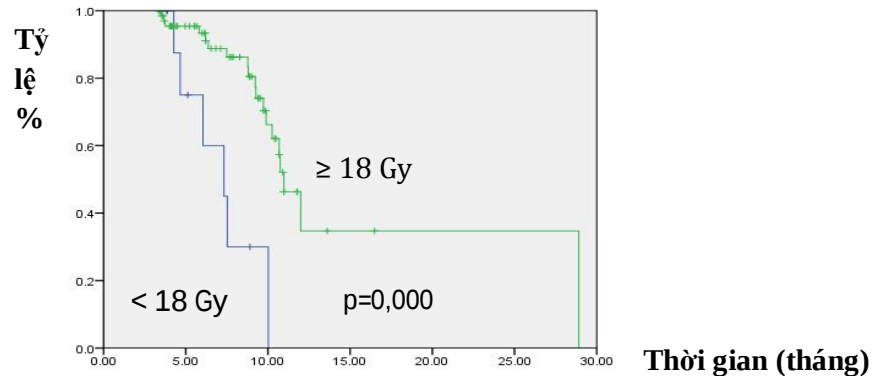
Loại mô bệnh học	Sống thêm không tiến triển tại não					
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	1 năm (%)
Biểu mô tuyến (n=62)	10,7	3,5	28,9	100,0	92,0	40,7
Biểu mô vảy (n= 17)	9,7	3,7	12,0	100,0	86,5	0

**Biểu đồ 3.39: Sống thêm không tiến triển tại não theo loại mô bệnh học**

Nhận xét: Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về STKTT tại não giữa ung thư biểu mô vảy và ung thư biểu mô tuyến (p=0,109).

Bảng 3.46: Sống thêm không tiến triển tại não theo liều xạ phẫu

Liều xạ phẫu	Sống thêm không tiến triển tại não					
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	1 năm (%)
< 18 Gy (n=11)	7,3	4,2	10,0	100,0	75,0	0,0
≥ 18 Gy (n=70)	11,0	3,5	28,9	100,0	93,3	34,7

**Biểu đồ 3.40: Sống thêm không tiến triển tại não theo liều xạ phẫu**

Nhận xét: Nhóm nhận liều ≥ 18 Gy có trung vị STKTT tại não là 11,0 tháng, STKTT tại não 6 tháng là 93,3% cao hơn có ý nghĩa so với 7,3 tháng; 75,0% tương ứng ở nhóm nhận liều < 18 Gy ($p < 0,001$).

Bảng 3.47: Phân tích đa biến các yếu tố liên quan STKTT tại não

Yếu tố	Hệ số β	Sai số chuẩn	p	Tỷ suất nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy (95% CI)
Kích thước u não trung bình (< 20 mm; 20-30 mm)	-0,310	0,439	0,480	0,734	0,311-1,733
Số lượng u não di căn (1; 2-3)	-0,554	0,477	0,024	0,574	0,225-1,465
Loại mô bệnh học (biểu mô tuyến; biểu mô vảy)	0,448	0,450	0,319	1,566	0,648-3,782
Liều xạ phẫu (≥ 18 Gy; < 18 Gy)	-2,270	0,602	0,061	0,103	0,032-0,336

Nhận xét: Số u não là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STKTT tại não của BN ($p < 0,05$). BN di căn não 1 u giảm 42,6% nguy cơ tiến triển tại não.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

4.1.1. Tuổi và giới

Trong số 81 BN nghiên cứu, phần lớn BN ở nhóm tuổi trên 40 (93,9%), trong đó lứa tuổi thường gặp là 50 -70, chiếm 71,7%. Tuổi trung bình là $58,8 \pm 10,3$. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đây về UTP. Nghiên cứu của Trần Đình Hà, Mai Trọng Khoa và cs (2010) trên 123 BN ung thư phổi không tế bào nhỏ nguyên phát thấy tỷ lệ mắc cao nhất ở lứa tuổi 40 – 60 (91,7%) [88]. Tỷ lệ BN trên 40 tuổi trong nghiên cứu của Nguyễn Hoài Nga, Bùi Diệu, Trần Văn Thuần, Bùi Công Toàn (2011, n= 11.555) là 94,6% [89]; của Nguyễn Hữu Lân, Nguyễn Sơn Lam, Chu Thị Hà (2010, n=2.534) là 95,7% [90]. Như vậy, giống UTP nói chung, UTP di căn não cũng thường được phát hiện ở độ tuổi trên 40.

Nghiên cứu của chúng tôi thấy UTP không tế bào nhỏ di căn não gặp ở nam nhiều hơn nữ với tỷ lệ nam/nữ = 2,4. Tỷ lệ này có thấp hơn các nghiên cứu về UTP nói chung [89],[91],[92]. Tuy nhiên, kết quả này tương tự nghiên cứu của Baosheng và cs (2000) về UTP di căn não đơn ổ với tỷ lệ nam/nữ là 2,9 [93]. Ở Việt Nam, cho tới nay chưa có nhiều nghiên cứu về UTP di căn não. Nghiên cứu của Nguyễn Thanh Phương (2012) trên 30 BNUTP di căn não, tỷ lệ nam/nữ = 2,8 [95]. Xu hướng UTP di căn não gặp ở nữ nhiều hơn nam được thấy trong nghiên cứu của Nguyễn Tuyết Mai (2013). Tuy nhiên, cỡ mẫu của nghiên cứu này còn nhỏ (8/13 BN là nữ) [96]. Điều này có thể là đặc điểm riêng của nhóm BNUTP di căn não: Khoảng cách chênh lệch về tỷ lệ mắc nam/nữ được rút ngắn hơn so với UTP nói chung.

4.1.2. Thời gian từ khi có triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện

Biểu đồ 3.2 cho thấy, phần lớn BN đến viện trong 3 tháng đầu kể từ khi có triệu chứng đầu tiên, chiếm 71,6%. Trong đó 17,3% tổng số trường hợp đến viện trong 1 tháng đầu. Kết quả này phù hợp với nhận xét của một số tác

giả nghiên cứu về UTP giai đoạn muộn [95],[97]. Điều này cho thấy, mặc dù BN đến các cơ sở y tế sớm để được khám và chẩn đoán nhưng bệnh đã ở giai đoạn muộn. Theo Ngô Quý Châu (2008), Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010) phổi là cơ quan ở sâu trong cơ thể, các triệu chứng thường không đặc hiệu, có thể gặp ở nhiều loại bệnh khác nhau của hệ hô hấp. Ở giai đoạn sớm, bệnh thường không có triệu chứng, khi có biểu hiện bất thường thì đã ở giai đoạn tiến triển [2],[9]. Chính vì vậy, vai trò của các biện pháp chẩn đoán phát hiện sớm UTP ngay từ khi không triệu chứng, đặc biệt ở những người nguy cơ cao là vô cùng quan trọng.

4.1.3. Triệu chứng lâm sàng

Do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là các BNUTP giai đoạn muộn đã có di căn xa nên các triệu chứng lâm sàng đa dạng. Chúng tôi chia các triệu chứng này thành 4 nhóm: Triệu chứng hô hấp; triệu chứng thần kinh; triệu chứng chèn ép, xâm lấn trong lồng ngực và nhóm triệu chứng khác (bảng 3.2)

Triệu chứng hô hấp

Kết quả phân tích cho thấy, nhóm triệu chứng hô hấp là những dấu hiệu thường gặp nhất, có ở 90,1% số BN nghiên cứu. Trong đó ho khan là triệu chứng phổ biến nhất, gặp ở 59,3% BN, tiếp theo là ho có đờm (17,3%), ho ra máu (8,6%). Kết quả này phù hợp với các nhận xét của nhiều tác giả nghiên cứu về UTP nói chung: ho khan, đau ngực là các triệu chứng thường gặp nhất. Ho là triệu chứng không đặc hiệu của nhiều bệnh lý của cơ quan hô hấp không phải ung thư. Theo Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010), ho trong UTP liên quan đến nhiều yếu tố: Khối u ở trung tâm, viêm phổi tắc nghẽn, đã di căn nhu mô và tràn dịch màng phổi [9].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 7/81 (8,6%) BN xuất hiện triệu chứng ho ra máu. Tất cả BN này đều ho ra máu với mức độ nhẹ (đờm lẫn vệt máu), không có trường hợp nào ho ra máu phải can thiệp cấp cứu, truyền máu. Theo nhiều tác giả, ho ra máu thường xảy ra ở những khối u phổi thể trung tâm. Phân tích chúng tôi thấy cả 7 BN ho ra máu đều có khối u phổi ở trung tâm, gần rốn phổi trên CT lồng ngực.

Triệu chứng do chèn ép, xâm lấn trong lồng ngực

Nghiên cứu của chúng tôi thấy đau ngực là một trong các triệu chứng chủ quan thường gặp nhất, chiếm 53,1%. Kết quả này cũng phù hợp với các kết quả nghiên cứu về UTP của nhiều tác giả trong nước [89],[97],[99],[100]. Qua nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận có 2 trường hợp có biểu hiện khàn tiếng khi vào viện, chiếm 2,5%. Cả 2 BN này lúc đầu được khám tại chuyên khoa tai mũi họng với chẩn đoán là viêm thanh quản, đã được điều trị bằng thuốc kháng sinh, chống viêm nhưng không đỡ. Sau đó, BN có biểu hiện đau tức ngực, ho ra máu nên đã được chụp CT lồng ngực, phát hiện u ở vùng rốn phổi trái, kèm theo hạch trung thất kích thước lớn (>20 mm). Như vậy, triệu chứng khàn tiếng tùy thuộc vào vị trí, kích thước của tổn thương liên quan đến dây thần kinh chỉ huy dây thanh âm. Đối với các trường hợp có triệu chứng khàn tiếng, ngoài khám chuyên khoa tai mũi họng, BN cần kiểm tra lồng ngực để loại trừ UTP. Điều này cũng giải thích tỷ lệ khàn tiếng trong các nghiên cứu về UTP khác nhau tùy từng nghiên cứu, thay đổi từ 1,3% đến 11,8% [89],[95],[98].

Triệu chứng thần kinh

Trong nhóm triệu chứng thần kinh, chúng tôi thấy tăng áp lực nội sọ là hội chứng thường gặp nhất, chiếm 72,8%. Các BN này biểu hiện bằng triệu chứng đau đầu, buồn nôn, nôn, rối loạn ý thức,... Kết quả này cũng phù hợp với các nhận xét của Nguyễn Thanh Phương (2012), Andrew, Patrick, Santosh (2005), Chamberlain (2012) [95],[102],[103].

Trong số 81 BN, chúng tôi gặp 13 trường hợp có hội chứng tiểu não, biểu hiện bằng các dấu hiệu rối loạn thăng bằng và phối hợp các động tác (đi loạng choạng, rối tầm, run khi làm động tác). Các BN này đều có u ở tiểu não. Tuy nhiên, 1 trong số 14 trường hợp có u di căn ở tiểu não nhưng không có hội chứng tiểu não, đây là BN u kích thước nhỏ (dưới 10mm).

Bảng 3.2 cho thấy 19,8% số BN có hội chứng liệt nửa người và cũng là lý do người bệnh vào viện. Nghiên cứu của Nguyễn Thanh Phương

(2013) thấy tỷ lệ này là 20,0%, tương tự như nghiên cứu của chúng tôi [95]. Qua phân tích chúng tôi thấy, các BN này đều có tổn thương ở bán cầu đại não, kích thước u trên 20 mm, phù não rộng xung quanh, gây tổn thương bó tháp. Các BN vào viện lúc đầu đều được chẩn đoán theo dõi tai biến mạch máu não. Tuy nhiên, qua khai thác bệnh sử, tiền sử, thăm khám lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh (CT, MRI) đã có chẩn đoán u não di căn và tìm ổ nguyên phát thấy có u ở phổi. Từ đó, sinh thiết tổn thương ở phổi để có chẩn đoán mô bệnh học. Điều này cho thấy, cần phải chẩn đoán phân biệt các BN liệt nửa người do tai biến mạch máu não với ung thư di căn não, đặc biệt khi các dấu hiệu lâm sàng, CT sọ não không rõ thì cần phải chụp MRI sọ não để phát hiện các tổn thương di căn não kích thước nhỏ. Khi có tổn thương di căn não thì phải tìm ổ nguyên phát, trong đó lưu ý tổn thương ở phổi. Vì theo nhiều tác giả, trong số các trường hợp di căn não, UTP là loại u nguyên phát thường gặp nhất [4],[5],[104].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi gặp 6 BN có biểu hiện triệu chứng co giật, chiếm 7,4%. Theo nhiều tác giả co giật là triệu chứng thường gặp trong ung thư di căn nói chung và là do ở BN u não di căn, các tế bào thần kinh trung ương bị tổn thương, dẫn đến các quá trình về điện học ở não bị bất thường. Hiện tượng này có thể xảy ra ở một vùng khu trú hoặc lan truyền đến các vùng khác của não. Hậu quả là một phần hoặc toàn bộ cơ thể bị co giật [102],[103].

Nghiên cứu của chúng tôi thấy 14,8% BN không có triệu chứng thần kinh, mặc dù có tổn thương di căn não. Kết quả này thấp hơn kết luận nghiên cứu của Nguyễn Thanh Phương (2012) (20,0%), Jena và cs (2008) (46,7%) nhưng với cỡ mẫu nhỏ hơn nghiên cứu của chúng tôi (n=30 và 62 tương ứng) [95],[104]. Theo NCCN (2013), khoảng 10% các trường hợp di căn não nhưng không có triệu chứng lâm sàng [4]. Các trường hợp không có triệu chứng thần kinh trong nghiên cứu của chúng tôi, lúc đầu được chẩn đoán xác định là UTP không tế bào nhỏ nhưng trong quá trình đánh giá giai

đoạn, chúng tôi chụp MRI sọ não và phát hiện các tổn thương di căn. Trong số 12 BN này, 3 trường hợp có kích thước dưới 10 mm, 9 trường hợp kích thước từ 10-20 mm và đều ở thùy trán và thùy đỉnh của bán cầu đại não. Điều này cho thấy, vai trò của chụp MRI trong việc phát hiện tổn thương di căn não ở những BN không có triệu chứng thần kinh.

Triệu chứng toàn thân

Ung thư nói chung và UTP không tế bào nhỏ nói riêng là loại bệnh có thể ảnh hưởng đến vấn đề dinh dưỡng BN, đặc biệt là khi bệnh ở giai đoạn muộn. Do người bệnh ung thư thường có rối loạn hấp thu và chuyển hoá thức ăn, nhu cầu năng lượng cao hơn người bình thường để cung cấp cho tế bào ung thư phát triển trong khi người bệnh thường có cảm giác mệt mỏi, chán ăn, nguồn năng lượng đưa vào cơ thể thấp hơn so với nhu cầu. Điều này dẫn đến tình trạng sụt cân của BN so với trước khi bị bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi có tới 69,1% BN có biểu hiện mệt mỏi, chán ăn. Đây là cảm giác chủ quan của người bệnh nhưng lại ảnh hưởng đến tình trạng toàn thân của người bệnh. Theo Lê Thị Hợp, Trần Văn Thuấn (2009) chán ăn trong ung thư là do các yếu tố ức chế ngon miệng từ tế bào khối u và tế bào miễn dịch của cơ thể, trong đó cytokine là yếu tố chính. Ngoài ra, chán ăn còn do yếu tố tâm lý, người bệnh lo lắng bệnh tật xuất hiện cảm giác ăn không ngon miệng, không muốn ăn [106].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 38,3% BN có biểu hiện sụt cân (cân nặng giảm trên 2%). Tuy nhiên, khi sử dụng chỉ số BMI (Body Mass Index) để đánh giá tình trạng thể chất của người bệnh và áp dụng phân loại của WHO, kết quả cho thấy có 27,2% các trường hợp là thấp cân (gầy) trước khi điều trị. Số còn lại mặc dù có sụt cân nhưng do tình trạng cân nặng của BN trước đó cao trong khi số cân bị mất không nhiều nên chỉ số BMI vẫn trong giới hạn bình thường. Theo một số tác giả, tùy từng nghiên cứu, sụt cân gặp ở khoảng từ 11,1 đến 86,6% số BN UTP.

Chỉ số Karnofsky là thang điểm đánh giá tình trạng toàn thân, được sử dụng phổ biến trong các nghiên cứu về ung thư. Chỉ số này được đánh giá dựa trên mức độ thực hiện các hoạt động hàng ngày của BN, cao nhất là 100, thấp nhất là 0. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ lựa chọn những BN có chỉ số Karnofsky từ 60 đến 100. Biểu đồ 3.4 cho thấy, phần lớn BN có chỉ số Karnofsky là 70, chiếm 51,9%; không có BN nào là 100. Điều này được lý giải do 100% đối tượng nghiên cứu đều có biểu hiện triệu chứng lâm sàng nên đã làm ảnh hưởng đến hoạt động sinh hoạt bình thường của BN.

4.1.4. Tiền sử hút thuốc

Theo y văn, hút thuốc lá, thuốc Lào được cho là nguyên nhân chính gây UTP. Trong khói thuốc lá có khoảng 7000 chất hoá học, trong đó có trên 60 chất gây ung thư. Các chất này phá hủy phân tử ADN và thúc đẩy quá trình đột biến gen trong tế bào, dẫn đến hình thành ung thư. Nghiên cứu của chúng tôi thấy 63,0% BN có tiền sử hút thuốc lá, thuốc Lào. Phân tích theo giới, tỷ lệ hút thuốc ở nam giới là 89,5%, trong khi ở nữ giới không có BN nào hút thuốc. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả trong nước trong thời gian gần đây [89],[107].

Nguy cơ bị UTP của một người phụ thuộc vào tuổi bắt đầu hút thuốc, thời gian hút thuốc, lượng thuốc lá hút trong một ngày và mức độ hít khói thuốc. Bảng 3.4 cho thấy, mức độ hút thuốc khác nhau (tính theo số bao-năm). Trong đó, số BN hút thuốc với mức dưới 30 bao-năm là 45,7%; trên 50 bao-năm là 6,2%. Kết quả này trong nghiên cứu của Mai Trọng Khoa và cs (2013) là 50,0% và 0,8% tương ứng [107]. Nghiên cứu của Shi và cs (2014) trên 1482 BN ung thư biểu mô tuyến giai đoạn tiến triển ở 7 quốc gia và vùng lãnh thổ châu Á cho thấy tỷ lệ hút thuốc là 47,2%; trong đó dưới 30 bao-năm là 28,1% đều thấp hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi [108].

4.1.5. Đặc điểm khối u nguyên phát

Chúng tôi đánh giá tổn thương khối u nguyên phát, hạch vùng, di căn xa bằng khám lâm sàng, nội soi phế quản, chẩn đoán hình ảnh (CT lồng ngực, MRI sọ não, siêu âm ổ bụng), chẩn đoán y học hạt nhân (xạ hình xương,

PET/CT) và áp dụng phân loại TNM theo AJCC 2010, chúng tôi thấy có 54,3% BN ở giai đoạn T1-2, trong đó T2 là 50,6% (bảng 3.5). Nghiên cứu của Nguyễn Thanh Phương (2012) cũng cho thấy, có 10 trường hợp giai đoạn T1-2 trong tổng số 30 BNUTP (trong đó có 29 BNUTP không tế bào nhỏ), chiếm 33,3% [95]. Điều này cho thấy, UTP không tế bào nhỏ di căn não được xếp vào giai đoạn muộn (giai đoạn IV) nhưng không phụ thuộc vào độ lớn của T, nhiều BN ở giai đoạn T nhỏ nhưng đã có di căn não. Vì vậy, việc đánh giá toàn thân, trong đó có chụp MRI sọ não đóng vai trò hết sức quan trọng để phát hiện các tổn thương di căn não ngay cả khi T còn sớm.

Về vị trí khối u, biểu đồ 3.5 cho thấy, khối u gặp ở cả phổi phải và phổi trái với tỷ lệ 48,1% và 51,9% tương ứng và sự khác biệt không nhiều. Khi phân tích dưới nhóm chúng tôi thấy, thùy trên là vị trí khối u thường gặp nhất 60,5%, trong đó phổi phải (23,5%), phổi trái (37,0%). Kết quả này tương tự như nhận xét của nhiều tác giả trong nước về UTP nói chung [89],[95],[97],[100].

4.1.6. Hạch vùng

Nghiên cứu của chúng tôi thấy tỷ lệ di căn hạch vùng là 61,7% (50/81), trong đó giai đoạn N2 gặp nhiều nhất (24/81=29,6%). Kết quả này phù hợp với nhận xét của Nguyễn Thanh Phương (2012) [95]. Tuy nhiên, tỷ lệ phát hiện hạch vùng trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu khác về UTP. Nghiên cứu của Lê Hoàn, Ngô Quý Châu (2013), tỷ lệ phát hiện hạch vùng là 40,5% [109]. Tỷ lệ này trong nghiên cứu của Trần Nguyên Phú (2005) là 52,8% [110]. Trong hai nghiên cứu này, đánh giá tình trạng hạch vùng dựa vào chụp x quang và CT lồng ngực. Trong khi đó, nghiên cứu của chúng tôi có một số BN được chụp PET/CT với độ nhạy, độ đặc hiệu cao hơn trong việc phát hiện di căn hạch vùng. Hơn nữa, BN trong nghiên cứu của chúng tôi đã có di căn xa, tức là bệnh đã ở giai đoạn muộn. Mặc dù vậy, chúng tôi cũng ghi nhận một tỷ lệ không nhỏ (40/81=49,4%) các BN tuy đã có di căn não nhưng tổn thương hạch trên CT hoặc PET/CT chỉ ở giai đoạn N0-1, trong đó N0 là 38,3% (31/81).

4.1.7. Đặc điểm di căn xa

Mặc dù chúng tôi đã loại trừ các trường hợp di căn xương, tràn dịch màng phổi, màng tim ác tính nhưng trong số 81 BN, có 49,4% trường hợp ngoài tổn thương di căn não còn kết hợp với tổn thương ở các vị trí khác. Trong đó, di căn phổi thường gặp nhất, chiếm 18,5%, tiếp theo là gan (7,4%), thượng thận (4,9%). Số lượng cơ quan bị di căn trung bình là: $1,79 \pm 1,03$; ít nhất là 1 cơ quan bị di căn (não), nhiều nhất là 5 cơ quan.

Để đánh giá về các đặc điểm di căn não, trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả BN đều được chụp MRI sọ não 1,5 Tesla. Do não là cơ quan ở sâu nằm trong hộp sọ cứng, có nhiều cấu trúc và chức năng quan trọng, tinh tế. Đặc biệt, các tế bào thần kinh trung ương (neuron) ở người là loại tế bào không hoặc rất ít có khả năng tự sửa chữa và không có khả năng tái sinh khi bị tổn thương. Vì vậy, việc sinh thiết tổn thương não ở BN đã có chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học là UTP không tế bào nhỏ là hết sức hạn chế, đặc biệt với các tổn thương ở sâu trong nhu mô não và ở các vị trí có chức năng quan trọng của não. Do đó vai trò của các biện pháp chẩn đoán hình ảnh, trong đó có MRI sọ não là hết sức quan trọng. Theo khuyến cáo của Hội thần kinh Châu Âu, chụp MRI sọ não là cần thiết trong điều trị các tổn thương di căn não bằng phẫu thuật hay xạ phẫu dao gamma để đánh giá chính xác số lượng, kích thước, vị trí khối u di căn, đặc biệt ở những BNUTP, không thấy tổn thương hoặc tổn thương không rõ trên chụp CT sọ não nhưng có triệu chứng thần kinh, đồng thời nó là tiêu chuẩn hết sức quan trọng để chẩn đoán xác định ung thư di căn não [17].

Đặc điểm về số di căn não

Trong số 81 BN nghiên cứu, di căn não 1 u chiếm 51,9%, cao hơn so với loại 2 u (32,1%) và 3 u (16,0%). Theo y văn, khi có nhiều u não trên một BN ung thư thường là do di căn. Tuy nhiên, theo Khosla, 50% các trường hợp di căn não là một u, 20% là 2 u, 30% là từ 3 u trở lên [13]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù chỉ lựa chọn những BN di căn không quá 3 u nhưng tỷ lệ di căn 1 u

vẫn chiếm ưu thế (51,9%). Đối với các trường hợp di căn não 1 u, để chẩn đoán phân biệt với các tổn thương lành tính (tổn thương lao, sán não, áp xe não..) và các u nguyên phát ở não chúng tôi dựa vào các dấu hiệu di căn não điển hình trên hình ảnh MRI (dấu hiệu phù não quanh u, ngấm thuốc dạng viền sau tiêm chất đối quang từ) kết hợp với lâm sàng (tiền sử lao, tiền sử ăn uống, có ổ nhiễm trùng, hội chứng nhiễm trùng,...), cận lâm sàng (công thức máu, phản ứng huyết thanh, xét nghiệm dịch não tủy,...). Trong một số trường hợp nghi ngờ, chúng tôi chụp cộng hưởng từ quang phổ, cộng hưởng từ khuếch tán. Noel và cs (2003) nghiên cứu trên 92 BN với 145 u di căn não từ UTP được xạ phẫu, tỷ lệ di căn não 1-2 u là 83%, còn lại là trên 2 u [112].

Đặc điểm về vị trí di căn não

Nghiên cứu vị trí tổn thương di căn não trên phim chụp MRI, kết quả cho thấy, trong 81 BN có 82,8% trường hợp di căn ở bán cầu đại não; 4,9% ở tiểu não và 12,3% ở cả bán cầu đại não và tiểu não. Phân tích theo tổng số 133 u não di căn ở 81 BN, bảng 3.9 chỉ ra tổn thương di căn thường gặp nhất ở bán cầu đại não (87,2%). Theo Eichler, Loeffler (2007), vị trí di căn não hay gặp nhất là ở bán cầu đại não (80%), tiếp theo là tiểu não (15%), thân não (5%) [5]. Điều này có thể được giải thích là do mức độ tưới máu ở các vùng nhu mô não khác nhau. Tế bào ung thư theo đường máu thường di căn đến những nơi được tưới máu nhiều và áp lực máu cao. Trong nghiên cứu này, chúng tôi không gặp trường hợp nào di căn thân não, có lẽ do đối tượng nghiên cứu là các BN di căn não không quá 3 u, chỉ số toàn trạng Karnofsky ≥ 60 , trong khi các BN di căn thân não thường có tình trạng toàn thân kém, di căn lan tràn nhiều vị trí khác nên đã bị loại ra khỏi nghiên cứu.

Về kích thước u não di căn

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi chỉ gồm những BN có u di căn không quá 30 mm. Đây là giới hạn kích thước mà nhiều nghiên cứu trước đó đã chứng minh phương pháp xạ phẫu định vị bằng dao gamma có hiệu quả tốt nhất. Trong đó, 30,9% BN có kích thước u dưới 20 mm, còn lại 69,1%

là từ 20- 30 mm. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, cũng gặp 3 trường hợp có kích thước u não dưới 10 mm. Tuy nhiên, cả 3 BN đều không có triệu chứng thần kinh nhưng chúng tôi phát hiện di căn não dựa vào chụp MRI sọ não trước khi điều trị. Theo y văn, các trường hợp khối u dưới 10 mm, rất khó có thể phát hiện dựa trên chụp CT sọ não.

4.1.8. Đặc điểm về chất chỉ điểm khối u

Hiện nay, đã có nhiều nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước về các chất chỉ điểm khối u của UTP nói chung. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào về CEA, Cyfra 21-1 ở nhóm BNUTP không tế bào nhỏ di căn não. Chúng tôi đánh giá 2 loại chất chỉ điểm khối u này và sử dụng các giá trị ngưỡng là 5,0 ng/ml; 3,3 ng/ml tương ứng. Đây là các ngưỡng được sử dụng trong nhiều nghiên cứu về UTP. Kết quả của chúng tôi cho thấy nồng độ CEA trung vị trong huyết thanh là 14,43 ng/ml. Tỷ lệ BN có CEA > 5 ng/ml (độ nhạy) là 69,1%; trong đó, BN có CEA > 20ng/ml, chiếm 41,9%. Độ nhạy của CEA trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn kết quả của Lê Ngọc Hùng, Trần Minh Thông (2013) (81,2%) do nghiên cứu này lấy ngưỡng là 3 ng/ml. Phân tích về mối liên quan giữa số cơ quan bị di căn và nồng độ CEA huyết thanh chúng tôi thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm chỉ có di căn não và nhóm có di căn não kết hợp di căn vị trí khác về tỷ lệ CEA >5 ng/ml (56,1% so với 82,5%, $p=0,010$). Điều này là phù hợp, vì nguồn gốc của các chất chỉ điểm khối u nói chung, trong đó có CEA là do tế bào ung thư sản xuất ra. Do đó, khi bệnh ở giai đoạn muộn, số lượng tổn thương di căn nhiều thì làm tăng số lượng tế bào ung thư, dẫn đến nồng độ CEA tăng cao. Vì vậy, theo chúng tôi ở một BN chẩn đoán xác định là UTP không tế bào nhỏ di căn não, có CEA tăng cao thì cần phải tìm các tổn thương di căn khác ngoài não.

Nghiên cứu về Cyfra 21-1, chúng tôi thấy nồng độ Cyfra 21-1 trung vị trong huyết thanh là 3,47ng/ml. Điều này cho biết, mặc dù các BN đều là UTP không tế bào nhỏ di căn não (giai đoạn IV) nhưng giá trị Cyfra 21-1 trung vị trong huyết thanh không cao hơn so với giá trị ngưỡng (3,30) và chỉ có 3/81

(3,7%) trường hợp có nồng độ Cyfra 21-1 > 20 ng/ml (bảng 3.9). Kết quả này không khác nhiều so với nồng độ Cyfra 21-1 trung vị trong một số nghiên cứu khác về UTP không tế bào nhỏ. Nghiên cứu của Lê Ngọc Hùng, Trần Minh Thông (2013) trên 49 BN UTP không tế bào nhỏ, trung vị Cyfra 21-1 là 7,9 [111]. Nghiên cứu của Xiang và cs (2011) trên 659 BN UTP (trong đó 90,0% là UTP không tế bào nhỏ), nồng độ Cyfra 21-1 là 2,66 ng/ml [113]. Bảng 3.9 cho thấy, trong 81 BN, 50,6% trường hợp có Cyfra 21-1 > 3,3 ng/ml. Điều này cho thấy, độ nhạy của Cyfra 21-1 trong UTP không tế bào nhỏ di căn não thấp hơn so với CEA (50,6% so với 69,1%). Kết quả của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Điều Thị Thuý Chuyên và cs (2012) (59,3%), nhưng thấp hơn của Lê Ngọc Hùng, Trần Minh Thông (2013) (76,0%) do giá trị ngưỡng được sử dụng là 2,0ng/ml và cao hơn nghiên cứu của Xiang và cs (2011), (24,1%) với giá trị ngưỡng là 4,0ng/ml [111],[113],[114].

Đánh giá mối liên quan giữa Cyfra 21-1 huyết thanh và số cơ quan di căn, chúng tôi thấy BN có Cyfra 21-1 > 3,3 ng/ml ở nhóm di căn nhiều cơ quan là 75,0%, trong khi ở nhóm chỉ có di căn não là 26,8% ($p=0,001$). Kết quả này phù hợp với nhận xét của nhiều tác giả: Nồng độ Cyfra 21-1 huyết thanh tăng cao ở những BN giai đoạn muộn, tổn thương lan tràn. Như vậy, cũng tương tự như CEA, trong UTP không tế bào nhỏ di căn não, khi có kết hợp với các di căn ở các vị trí khác thì thường có Cyfra 21-1 tăng cao hơn bình thường và cao hơn khi chỉ di căn não đơn thuần.

4.1.9. Đặc điểm mô bệnh học

Áp dụng phân loại mô bệnh học của WHO-2004 cho UTP, nghiên cứu của chúng tôi thấy 62/81 (76,6%) BN ung thư biểu mô tuyến; 21,0% ung thư biểu mô vảy. Tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến trong UTP nói chung khác nhau tùy theo từng nghiên cứu nhưng đều có đặc điểm chung đây là loại mô bệnh học thường gặp nhất trong các báo cáo gần đây. Nghiên cứu của Nguyễn Hữu Lân, Nguyễn Sơn Lam, Chu Thị Hà (2010), ung thư biểu mô tuyến chiếm 79,2% [90]; của Nguyễn Hoài Nga, Bùi Diệu, Trần Văn

Thuần, Bùi Công Toàn (2011) là 34,7% [89]. Theo NCCN (2014), ung thư biểu mô tuyến là típ mô bệnh học phổ biến nhất hiện nay ở Hoa Kỳ [10]. Trong khi các nghiên cứu trong nước trước đây, kết quả cho thấy tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô vảy xấp xỉ bằng nhau.

Trong các nghiên cứu về UTP di căn não của các tác giả trong nước và quốc tế đều ghi nhận loại biểu mô tuyến chiếm cao nhất và cao hơn nhiều so với loại biểu mô vảy. Theo Nguyễn Thanh Phương (2012, n=30), ung thư biểu mô tuyến chiếm 66,7% trong khi loại biểu mô vảy là 10% (biểu mô tuyến/biểu mô vảy= 6,7 lần) [95]. Nguyễn Tuyết Mai nghiên cứu 13 BN UTP di căn não thì 100% BN là ung thư biểu mô tuyến [96]. Noel và cs (2003) nghiên cứu trên 92 BN UTP: Tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến là 59%, biểu mô vảy là 15% (tuyến/vảy=3,9) [112]. Tỷ lệ này trong nghiên cứu của chúng tôi là 3,6. Nghiên cứu của của Escuina và cs (2007) cho nhận xét: UTP không tế bào nhỏ di căn não chủ yếu gặp ở loại biểu mô tuyến [115]. Hay nói cách khác, UTP loại biểu mô tuyến thường hay di căn não nhiều hơn ung thư biểu mô vảy.

Đặc điểm mô bệnh học theo một số yếu tố

Nhóm tuổi

Theo y văn, người cao tuổi có những đặc điểm sinh lý, bệnh học khác với người trẻ tuổi. Chính vì vậy, trong nghiên cứu này chúng tôi phân tích một số đặc điểm theo hai nhóm dưới 60 tuổi và từ 60 tuổi trở lên. Kết quả bảng 3.11 cho thấy không có sự khác biệt về loại mô bệnh học (biểu mô tuyến hay biểu mô vảy) giữa hai nhóm tuổi này. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Trần Đình Thanh và cs (2013) về UTP không tế bào nhỏ [116].

Giới

Khi phân tích đặc điểm mô bệnh học dưới nhóm theo giới, chúng tôi thấy ở cả hai giới, UTP loại biểu mô tuyến gặp nhiều hơn biểu mô vảy với tỷ lệ biểu mô tuyến/biểu mô vảy=3,6 ở nam và ở nữ là 3,7 với sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,976$). Kết quả này có khác với nhận xét về mối liên quan giữa giới tính và loại mô bệnh học trong nhiều nghiên cứu về

UTP và UTP không tế bào nhỏ với chênh lệch về tỷ lệ biểu mô tuyến/biểu mô vảy ở nữ cao hơn hẳn ở nam giới. Các tỷ lệ này trong nghiên cứu của Nguyễn Hữu Lân, Nguyễn Sơn Lam, Chu Thị Hà (2010) là 17,1 và 4,6 [90]; của Ngô Thế Quân và cs (2008) là 3,8 và 0,6 tương ứng [117].

Tiền sử hút thuốc

Kết quả bảng 3.11 cho thấy tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến ở nhóm BN không bao giờ hút thuốc là 82,8% (24/29) cao hơn so với nhóm có tiền sử hút thuốc là 76,0% (38/50). Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p=0,481$). Trong một số nghiên cứu trước đây đã chỉ ra người không hút thuốc đa số là ung thư biểu mô tuyến, ít gặp ung thư biểu mô vảy [110],[118]. Theo Ngô Quý Châu (2008), hút thuốc lá làm tăng nguy cơ ung thư của các loại tế bào theo các tỷ lệ khác nhau: Ung thư biểu mô vảy là 5-20 lần, ung thư biểu mô tuyến là 2-5 lần [2]. Vì vậy BN có tiền sử hút thuốc chủ yếu gặp loại ung thư biểu mô vảy.

Số cơ quan bị di căn

Theo y văn, ung thư biểu mô tuyến thường di căn xa nhiều hơn ung thư biểu mô vảy. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả BN đều là giai đoạn muộn đã có tổn thương di căn xa. Trong 81 BN, có 41 trường hợp chỉ có tổn thương di căn ở não, chiếm 50,6%. Còn lại 49,4% trường hợp, ngoài não còn có di căn ở các vị trí khác. Tuy nhiên, do số BN ung thư biểu mô tế bào lớn và ung thư biểu mô tuyến vảy ít (1,2%) nên chúng tôi chỉ phân tích 79 trường hợp ung thư biểu mô tuyến và vảy. Qua phân tích mối liên quan giữa số lượng cơ quan bị di căn và loại mô bệnh học, chúng tôi thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,830$). Tỷ lệ di căn nhiều cơ quan ở nhóm ung thư biểu mô tuyến là 50,0% (31/62), ở nhóm ung thư biểu mô vảy là 47,1% (8/17).

Chất chỉ điểm khối u

Khi so sánh 2 nhóm trong nghiên cứu chúng tôi thấy nhóm ung thư biểu mô tuyến có CEA >5 ng/ml là 77,5% (48/62); trong khi tỷ lệ này ở biểu mô vảy là 41,2% (7/17). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,004$).

Nghiên cứu của Xiang (2011), tỷ lệ CEA>5ng/ml nhóm ung thư biểu mô tuyến là 79,1%, trong khi ở biểu mô vảy là 8,5% tương tự như nghiên cứu của chúng tôi [113].

Nhóm ung thư biểu mô tuyến có Cyfra 21-1 vượt ngưỡng 3,3 ng/ml thấp hơn nhóm biểu mô vảy ($30/62=48,4\%$ so với $11/17=64,8\%$). Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p=0,233$) (bảng 3.11). Nghiên cứu của Xiang và cs (2011), BN có Cyfra 21-1>4,0ng/ml ở nhóm ung thư biểu mô tuyến là 8,6%, trong khi ở nhóm biểu mô vảy là 79,1% [113]. Theo Vasic (2007), tỷ lệ Cyfra 21-1 vượt ngưỡng gặp nhiều nhất ở nhóm UTP loại biểu mô vảy, trong khi CEA hay gặp ở ung thư biểu mô tuyến [119].

4.2. Kết quả điều trị

4.2.1. Thay đổi chỉ số Karnofsky

Đánh giá sự thay đổi chỉ số Karnofsky so với trước điều trị, chúng tôi thấy 80,3% BN có cải thiện chỉ số này (biểu đồ 3.12). Kết quả này tương tự nghiên cứu của Baosheng và cs (2000) về xạ phẫu tổn thương di căn não 1 u, kích thước dưới 45 mm từ UTP: Karnofsky tăng so với trước điều trị ở nhóm điều trị xạ phẫu đơn thuần là 82,6% [93]. Sự thay đổi chỉ số toàn trạng là nhờ hoá chất kết hợp với xạ phẫu đã tiêu diệt tế bào ung thư, làm phá huỷ tổn thương, thu nhỏ kích thước khối u cả trong và ngoài não, từ đó làm giảm hoặc mất các triệu chứng ảnh hưởng đến các hoạt động sinh hoạt hàng ngày của người bệnh.

4.2.2. Đánh giá đáp ứng

4.2.2.1. Đáp ứng chủ quan

Một trong những mục đích chính của điều trị UTP giai đoạn muộn là cải thiện triệu chứng lâm sàng. Tất cả BN trong nghiên cứu của chúng tôi đều có biểu hiện triệu chứng khi vào viện. Các triệu chứng này, đặc biệt là triệu chứng thần kinh đã khiến người bệnh lo lắng, khó chịu, ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng sống (rối loạn ý thức, giảm trí nhớ, hạn chế vận động, co giật,...). Theo dõi trong và sau khi kết thúc điều trị, chúng tôi thấy 67/81 (82,7%) trường hợp có đáp ứng với điều trị, trong đó 17,3% BN

hết hoàn toàn triệu chứng chủ quan. Tỷ lệ đáp ứng chủ quan trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu về hiệu quả của phác đồ PC trên BNUTP không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV nói chung của Lê Thu Hà (2010, n=45) là 77,7% và của Trần Đình Thanh và cs (2013, n=49) là 74,5% mặc dù tất cả BN trong nghiên cứu của chúng tôi đều là giai đoạn IV, có tổn thương di căn não [82],[116]. Điều này được giải thích do nghiên cứu của chúng tôi ngoài điều trị hoá chất phác đồ PC, còn kết hợp xạ phẫu dao gamma quay. Các nghiên cứu về dược động học đã chỉ ra cả Paclitaxel và Carboplatin là những thuốc tập trung ở mô não với nồng độ rất thấp sau tiêm truyền tĩnh mạch. Chính vì vậy, hiện nay, chưa thấy có các nghiên cứu nói về vai trò của hoá chất phác đồ PC trong việc cải thiện triệu chứng chủ quan thần kinh ở BN di căn não.

Khối u não di căn cũng giống như các u não khác gây ra hiệu ứng choán chỗ nhưng thường có phù não xung quanh u do vậy BN thường có hội chứng tăng áp lực nội sọ với biểu hiện lâm sàng đau đầu, buồn nôn, nôn, rối loạn ý thức,...Điều này không chỉ ảnh hưởng đến chất lượng sống và có thể gây ra các biến chứng nguy hiểm đe dọa tính mạng BN như: liệt hạnh nhân tiểu não, liệt cực thái dương,...Việc điều trị hội chứng tăng áp lực nội sọ bằng các thuốc nội khoa như corticosteroid, lợi tiểu thẩm thấu có nhược điểm là không dùng kéo dài liên tục, phải giảm liều sau 2 tuần (với corticosteroid) và đặc biệt nó không phải là biện pháp điều trị nguyên nhân. Bảng 3.2 và biểu đồ 3.15 cho thấy, trong 69 BN có triệu chứng thần kinh thì 62 trường hợp cải thiện triệu chứng hoàn toàn hoặc một phần, chiếm 89,9%. Điều này khẳng định tác dụng của xạ phẫu dao gamma quay. Trong khi đó, nhóm triệu chứng ngoài hệ thần kinh, tỷ lệ đáp ứng chủ quan chung là 76,6%. Sự cải thiện triệu chứng cơ năng không phải thần kinh là do thuốc hoá chất. Như vậy, dao gamma quay đã giúp cải thiện triệu chứng thần kinh và làm tăng tỷ lệ đáp ứng chủ quan ở BN UTP không tế bào nhỏ di căn não.

4.2.2.2. *Đáp ứng khách quan*

Theo NCCN (2014), sự kết hợp hoá chất platin (Carboplatin, Cisplatin) với một tác nhân mới là Paclitaxel là một trong những phác đồ lựa chọn bước 1 trong điều trị BNUTP không tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển nói chung, có toàn trạng trung bình hoặc tốt (chỉ số PS = 0,1,2), đặc biệt ở những BN không biết hoặc có đột biến gen EGFR âm tính [10]. Trong 81 BN nghiên cứu của chúng tôi, có 66 trường hợp không biết tình trạng đột biến và 15 trường hợp có phân tích đột biến gen EGFR nhưng kết quả không có đột biến làm tăng tính nhạy cảm với thuốc điều trị đích nhóm ức chế enzym Tyrosine Kinase (đột biến trên exon 19 và 21). Hoá chất có vai trò tiêu diệt các tổn thương ung thư nguyên phát tại phổi và di căn ngoài não (phổi, gan, thượng thận,...). Tuy nhiên do hạn chế của hàng rào máu não nên hoá chất ít có tác dụng với các khối u di căn não. Vì vậy, kết quả điều trị các tổn thương di căn não chủ yếu là do vai trò của xạ phẫu dao gamma quay. Đánh giá đáp ứng theo RECIST qua khám lâm sàng, cận lâm sàng (MRI sọ não, CT, siêu âm ổ bụng, xạ hình xương và hoặc PET/CT) sau điều trị, chúng tôi thu được tỷ lệ đáp ứng khách quan toàn bộ là 35,8%, trong đó có 1 trường hợp đáp ứng hoàn toàn cả tổn thương tại não và ngoài não (biểu đồ 3.15). Một trong các mục đích của điều trị UTP giai đoạn muộn là kiểm soát được bệnh để không tiến triển (không xuất hiện tổn thương mới, tổn thương cũ không phát triển). Tỷ lệ kiểm soát bệnh trong nghiên cứu này là 66,7% (bao gồm đáp ứng và bệnh ổn định). Cho tới nay, chưa có nghiên cứu nào về điều trị hoá chất phác đồ PC kết hợp xạ phẫu dao gamma quay trong điều UTP không tế bào nhỏ di căn não. Vì vậy, chúng tôi chỉ so sánh với một số nghiên cứu về phác đồ PC trong điều trị UTP không tế bào nhỏ giai đoạn III-IV, không rõ hoặc có ít BN di căn não (bảng 4.1). Tỷ lệ đáp ứng khách quan trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả của Lê Thu Hà (2010), Zhou và cs (2013) nhưng thấp hơn kết quả của Stathopoulos và cs (2004), Mok và cs (2009), Nguyễn Trọng Hiếu, Trần Đăng Khoa (2013). Tuy nhiên, đặc điểm BN của 3 nghiên cứu có kết quả tốt hơn gồm cả giai đoạn III, không rõ hoặc có ít BN di căn não hoặc chỉ loại biểu mô tuyến hoặc có toàn trạng tốt hơn (Karnofsky ≥ 70) nghiên cứu của chúng tôi.

Bảng 4.1: Tỷ lệ đáp ứng khách quan trong một số nghiên cứu về hoá chất PC trong UTP không tế bào nhỏ

Tác giả (năm, cỡ mẫu)	Đặc điểm BN	Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ
Stathopoulos và cs (2004, n=185) [75]	Giai đoạn IIIA-IV, 11 di căn não	45,9%
Mok và cs (2009, n=608) [77]	Giai đoạn IIIB-IV, biểu mô tuyến, không rõ số di căn não	43,0%
Zhou và cs (2013, n=136) [81]	Giai đoạn IIIB-IV, không tế bào nhỏ, không vảy, không rõ số di căn não	26,0% (kiểm soát khối u: 89,0%)
Lê Thu Hà (2010, n= 45) [82]	Giai đoạn IIIB-IV, không rõ số di căn não, Karnofsky > 70	31,1%(kiểm soát khối u: 73,3%)
Nguyễn Trọng Hiếu, Trần Đăng Khoa (2013, n=44) [83]	Giai đoạn IIIB-IV, không rõ số di căn não, Karnofsky ≥ 70	40,9%
Phạm Văn Thái (2014, n=81)	Giai đoạn IV di căn não, Karnofsky ≥ 60 , kết hợp xạ phẫu dao gamma quay	35,8% (kiểm soát khối u: 66,7%)

Đánh giá sự thay đổi kích thước khối u nguyên phát ở phổi, chúng tôi thấy hoá chất PC đã làm thu nhỏ khối u (từ $5,26 \pm 1,92$ cm xuống $2,14 \pm 1,33$; $p < 0,05$). Trước điều trị, có 11,1% BN với $u \leq 3$ cm nhưng sau điều trị tỷ lệ này là 44,5%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) (bảng 3.14). Như vậy, hoá chất PC đã giúp điều trị có hiệu quả trong việc điều trị tổn thương nguyên phát ở phổi và khi kết hợp với xạ phẫu dao gamma quay đã làm tăng tỷ lệ đáp ứng khách quan toàn bộ, đạt được kết quả cao hơn một số nghiên cứu điều trị PC đơn thuần ở giai đoạn IIIB-IV, không rõ di căn não hoặc có toàn trạng tốt hơn nghiên cứu của chúng tôi [81],[82].

Một số yếu tố liên quan đến đáp ứng khách quan

Qua phân tích, chúng tôi thấy: Chỉ số Karnofsky, số lượng cơ quan bị di căn, loại mô bệnh học, liều thuốc so với liều chuẩn là những yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng khách quan (bảng 3.17)

Chỉ số Karnofsky và liều hoá chất so với liều chuẩn

Bảng 3.17 cho thấy tỷ lệ đáp ứng ở nhóm BN có chỉ số Karnofsky ≥ 80 là 60,0% (21/35) cao hơn hẳn so với ở nhóm còn lại 17,4% (8/46), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$. Qua phân tích, các trường hợp có chỉ số toàn trạng thấp là những BN có nhiều triệu chứng, nhiều tổn thương nặng, thể trạng chung yếu. Do vậy liều thuốc thường phải giảm so với liều chuẩn nên ít đáp ứng với điều trị. Theo Nguyễn Trọng Hiếu, Trần Đăng Khoa (2013), tỷ lệ đáp ứng khách quan của phác đồ PC ở nhóm Karnofsky >80 là 42,6%, trong khi ở nhóm Karnofsky ≤ 80 là 37,5% với $p=0,045$ [83].

Qua nghiên cứu, chúng tôi thấy tỷ lệ đáp ứng khách quan liên quan với liều hoá chất được sử dụng. Ở nhóm BN nhận liều điều trị $\geq 85\%$ có tỷ lệ đáp ứng là 40,0% (28/70), cao hơn so với 9,1% (1/11) ở nhóm nhận liều $< 85\%$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,047$). Kết quả này tương tự nghiên cứu của Lê Thu Hà (2010) với tỷ lệ đáp ứng ở nhóm nhận liều $\geq 85\%$ là 41,4% và nhóm nhận liều $< 85\%$ là 12,5% ($p=0,045$) [82]. Sự khác biệt này trong nghiên cứu của Nguyễn Trọng Hiếu, Trần Đăng Khoa (2013) là 51,7% so với 20,0% ($p=0,035$) [83]. Như vậy, trong thực hành lâm sàng, khi xây dựng phác đồ điều trị hoá chất cho BN, cần phải chú ý liều điều trị đảm bảo gần với liều chuẩn nhất nếu có thể để đạt hiệu quả cao.

Số cơ quan di căn

Số cơ quan bị di căn nói lên mức độ lan tràn của bệnh. BN di căn nhiều cơ quan, lượng tế bào ung thư nhiều nên hiệu quả điều trị sẽ thấp. Kết quả nghiên cứu cho thấy, nhóm BN di căn một cơ quan (di căn não đơn độc) có tỷ lệ đáp ứng chung là 51,2% (21/41) cao hơn so với 20,0% (8/40) ở nhóm di căn nhiều cơ quan ($p=0,003$). Trong nghiên cứu này, những BN di căn nhiều

cơ quan có thể trạng chung không tốt, chỉ số Karnosky thấp nên phải giảm liều thuốc so với liều chuẩn trong khi số lượng tế bào ung thư không ít nên tỷ lệ đáp ứng sẽ thấp hơn so với những BN di căn một vị trí, được nhận liều thuốc tối đa.

Loại mô bệnh học

Đánh giá mối liên quan giữa đáp ứng với loại mô bệnh học cho thấy: tỷ lệ đáp ứng ở nhóm ung thư biểu mô tuyến là 40,3% (25/62) cao hơn có ý nghĩa so với 11,8% (2/17) ở ung thư biểu mô vảy ($p=0,028$). Thử nghiệm lâm sàng pha III ngẫu nhiên, đa trung tâm, nhãn mở của Mok và cs (2009), trong đó có 608 BN UTP loại biểu mô tuyến điều trị hoá chất PC cho tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 43,0% tương tự nghiên cứu của chúng tôi [77]. Nghiên cứu của Nguyễn Trọng Hiếu, Trần Đăng Khoa (2013) có tỷ lệ đáp ứng khách quan là 52,4% với loại biểu mô tuyến và 38,9% với loại biểu mô vảy cao hơn kết quả của chúng tôi [83]. Tuy nhiên, cả 2 nghiên cứu này có cả BN ở giai đoạn IIIB và không rõ di căn não.

4.2.3.Đáp ứng khách quan tại não

Bảng 3.15 cho thấy, kích thước trung bình của u di căn não sau điều trị nhỏ hơn có ý nghĩa so với trước điều trị ($11,22 \pm 2,35$ so với $22,08 \pm 6,94$; $p=0,039$). Trong số 133 u di căn não của 81 BN trước điều trị, có 4,5% u dưới 10 mm, chiếm 4,5%. Nhưng sau điều trị, nhờ tác dụng của xạ phẫu dao gamma quay, các u thu nhỏ kích thước hoặc biến mất nên tỷ lệ này là 46,7%, cao hơn hẳn so với trước điều trị. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p=0,039$). Dưới tác động của bức xạ ion hoá liều cao (tia gamma) trong dao gamma quay, các tế bào ung thư bị tiêu diệt, tổ chức khối u bị thoái hoá, hoại tử và chuyển dạng dịch (nang). Quá trình biến đổi này thấy rõ ở các khối u có cấu trúc đặc trước điều trị. Đánh giá sự thay đổi về hình thái khối u sau điều trị, có 23/81 BN u di căn não dạng đặc bị thoái hoá, hoại tử chuyển thành u có cấu trúc dạng nang, chiếm 28,4%. Tỷ lệ u có cấu trúc dạng nang sau điều trị là 53,8% cao hơn hẳn so với trước điều trị là 14,8%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,024$) (bảng 3.16).

Qua phân tích, chúng tôi thấy tỷ lệ đáp ứng khách quan tại não là 72,9% (59/81) cao hơn hẳn so với tỷ lệ đáp ứng ngoài não ($27/81 = 33,3\%$) (biểu đồ 3.16;3.17). Trong số 59 trường hợp đáp ứng, có 16 BN đáp ứng hoàn toàn (khối u biến mất), chiếm 19,8% và 43 BN đáp ứng một phần (thu nhỏ kích thước u) (53,1%). Như vậy, mặc dù hoá chất tập trung thuốc ở nhu mô não với nồng độ thấp và tỷ lệ đáp ứng không cao như ở ngoài não nhưng khi kết hợp với xạ phẫu dao gamma quay đã làm tăng tỷ lệ đáp ứng với điều trị và đạt tỷ lệ kiểm soát bệnh 90,1%. Điều này phù hợp với nhiều nghiên cứu của các tác giả nước ngoài về xạ phẫu điều trị tổn thương di căn não với tỷ lệ kiểm soát khối u não 90-97%, tùy từng nghiên cứu [73],[112],[122],[123],[124].

So sánh hiệu quả của xạ phẫu dao gamma quay với phương pháp điều trị phổ biến trước đây là xạ trị toàn não với tỷ lệ đáp ứng khoảng 40,0-60,0% [4],[5] thì kết quả này cao hơn. Theo nhiều tác giả, tổn thương di căn não với đặc điểm thường là hình cầu, gianh giới rõ, ít xâm lấn, kích thước nhỏ nên rất thích hợp cho xạ phẫu [120],[121],[122]. Nguyên lý của xạ phẫu nói chung, trong đó có dao gamma quay là sử dụng liều bức xạ cao (15-24 Gy), trong một lần chiếu xạ, tập chung chính xác vào khối u di căn nhờ thiết bị cố định và định vị nên sẽ tạo ra hiệu ứng sinh học cao, phá huỷ tổn thương. Nhờ vậy, tỷ lệ đáp ứng sẽ cao hơn xạ trị toàn não (với liều lượng bức xạ thấp hơn, trong nhiều buổi chiếu). Trong nghiên cứu này, chúng tôi có sử dụng hệ thống xạ phẫu dao gamma quay ART-6000 của Hoa Kỳ với những ưu điểm so với dao gamma cổ điển (xin xem phần tổng quan). Theo Tomasz (2005), dao gamma quay là sự tích hợp giữa tính chính xác của xạ phẫu dao gamma cổ điển và những ưu điểm của xạ phẫu bằng LINAC [128].

Tóm lại, xạ phẫu dao gamma quay đã khắc phục được nhược điểm của hoá chất, làm biến mất khối u (19,8%), thu nhỏ kích thước u (53,1%), thay đổi hình thái tổn thương (thoái hoá chuyển dạng nang) ở 28,4% BN. Tỷ lệ kiểm soát khối u não sau điều trị là 90,1%.

Một số yếu tố liên quan đến đáp ứng khách quan tại não

Liều xạ phẫu dao gamma quay

Theo y văn, liều bức xạ càng cao thì hiệu ứng sinh học càng lớn, số lượng tế bào bị tiêu diệt càng nhiều. Để hạn chế tác dụng phụ không mong muốn do xạ phẫu, theo RTOG thì liều xạ phẫu tỷ lệ nghịch với đường kính lớn nhất của khối u não di căn. Trong nghiên cứu này, những BN được xạ phẫu liều từ 18-24Gy là những trường hợp u kích thước dưới 20mm và /hoặc di căn một u não trong khi những BN nhận liều dưới 18 Gy có kích thước u lớn hơn 20mm và hoặc có nhiều u não di căn. Vì vậy, BN có số tế bào ung thư di căn ở não ít hơn (kích thước nhỏ, số khối u ít), đồng thời nhận liều bức xạ cao hơn sẽ đạt hiệu quả điều trị cao hơn so với BN có số tế bào ung thư nhiều (kích thước lớn, số khối u nhiều hơn) nhưng lại nhận liều bức xạ thấp hơn. Kết quả cho thấy, nhóm BN nhận liều bức xạ từ 18-24 Gy có tỷ lệ đáp ứng tại não là 53/70 (75,7%) cao hơn có ý nghĩa so với 6/11(54,5%) ở nhóm nhận liều dưới 18 Gy ($p=0,047$). Nghiên cứu của Sheehan và cs (2011), Noel và cs (2003), cũng nhận xét liều xạ phẫu là yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa với tỷ lệ đáp ứng khối u ($p<0,05$) [112],[129].

Số lượng, kích thước u não di căn

Kết quả trong bảng 3.20 cho thấy ở nhóm di căn não 1 u có 36/42 BN đáp ứng với điều trị, chiếm 85,7%. Trong khi đó, tỷ lệ này ở nhóm di căn não nhiều u (2-3u) là 23/39 (59,0%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p=0,007$). Điều này cũng được giải thích do có mối liên quan giữa liều lượng bức xạ và số lượng tế bào u. Các BN có di căn não 1 u có số lượng tế bào ít hơn, trong khi được nhận liều lượng bức xạ cao hơn. Nghiên cứu của Baosheng và cs (2000) cũng cho thấy ở những BN di căn não 1 u, tỷ lệ đáp ứng với xạ phẫu tại não là 87,0% tương tự như nghiên cứu của chúng tôi [93].

Tuy nhiên, so sánh tỷ lệ đáp ứng giữa 2 nhóm kích thước u não di căn (<20 mm và 20-30 mm), kết quả cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa

thống kê ($p=0,513$). Điều này được giải thích qua kết quả của bảng 3.21 khi phân tích mối liên quan giữa đáp ứng với đồng thời hai yếu tố: số lượng và kích thước u cho thấy tỷ lệ đáp ứng cao nhất ở nhóm di căn não 1 u và dưới 20 mm (100%), sau đó giảm dần theo thứ tự ở nhóm 1 u và 20-30 mm (87,5%); 2-3 u và dưới 20 mm (73,3%); 2-3 u và 20-30 mm (41,7%) ($p<0,05$). Nói cách khác, những BN kích thước u nhỏ nhưng số lượng u nhiều nên tổng số tế bào có thể lớn hơn những BN kích thước u lớn nhưng 1 u nên sẽ có tỷ lệ đáp ứng thấp hơn.

Loại mô bệnh học

Phân tích mối liên quan giữa loại mô bệnh học với đáp ứng ở não chúng tôi thấy nhóm BN ung thư biểu mô tuyến có tỷ lệ đáp ứng 79,0% (49/62) cao hơn so với 52,9% (9/17) ở nhóm biểu mô vảy. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p=0,059$). Theo Lippitz và cs (2014), hiệu quả đáp ứng của tổn thương di căn với xạ phẫu không phụ thuộc nhiều vào bản chất mô bệnh học của u nguyên phát, kể cả với các loại tế bào u được cho là không nhạy cảm nhiều với xạ trị thì vẫn có kết quả tốt khi xạ phẫu [120].

Tóm lại, kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy đáp ứng tại não cao hơn ở những BN di căn não 1 u, kích thước nhỏ dưới 20 mm, nhận liều bức xạ 18-24 (Gy) so với nhóm còn lại ($p<0,05$).

4.2.4. Kết quả sống thêm

4.2.4.1. Sống thêm không tiến triển

Cho tới nay, mặc dù có nhiều tiến bộ về chẩn đoán và điều trị nhưng UTP không tế bào nhỏ vẫn là bệnh có tiên lượng xấu, bệnh thường tiến triển nhanh với thời gian sống thêm toàn bộ (STTB) và sống thêm không tiến triển (STKTT) ngắn, đặc biệt trong trường hợp giai đoạn muộn đã có di căn xa. Một trong những mục đích chính của điều trị trong các trường hợp này là kéo dài thời gian sống thêm không tiến triển cho người bệnh.

Bảng 4.2: Thời gian STKTT trung vị trong một số nghiên cứu

Tác giả (năm, cỡ mẫu cho hoá chất PC)	Đặc điểm BN	STKTT trung vị (tháng)
Rosell và cs (2002, n=309) [130]	IIIB-IV, tái phát, không di căn não	2,9
Sandler và cs (2006, n=444) [76]	IIIB-IV, tái phát, không di căn não	4,5
Scagliotti và cs (2010, n=462) [79]	IIIB-IV, không di căn não	5,4
Mok và cs (2009, n=608) [77]	IIIB-IV, biểu mô tuyến, không rõ di căn não	5,8
Lynch và cs (2012, n=65) [80]	IIIB-IV, không di căn não	4,6
Ohe và cs (2007, n=145) [132]	IIIB-IV, không rõ di căn não	4,5
Phạm Văn Thái (2014,n=81)	IV, di căn não, kết hợp dao gamma quay.	6,0

Nhiều nghiên cứu của các tác giả trên thế giới cho thấy, phác đồ PC trong điều trị UTP không tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển (bao gồm cả giai đoạn IIIB) giúp kéo dài thời gian STKTT trung vị từ 2,9 đến 5,8 tháng (bảng 4.2) và cao hơn so với nhiều phác đồ khác. Tuy nhiên các nghiên cứu này đều loại trừ hoặc có ít BN di căn não. Trong khi đó, đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là các BN giai đoạn IV có di căn não đơn độc hoặc kết hợp với di căn vị trí khác. Để khắc phục nhược điểm của hoá chất là không hoặc ít qua hàng rào máu não, chúng tôi kết hợp hoá chất PC với xạ phẫu dao gamma quay để tiêu diệt các tổn thương di căn não. Kết quả nghiên cứu cho thấy, việc phối hợp giữa biện pháp điều trị toàn thân và tại chỗ đã mang lại hiệu quả về kéo dài thời gian STKTT cho người bệnh với giá trị trung bình là $7,5 \pm 4,7$ (tháng), trung vị là: 6,0 (tháng) (min: 2,3; max: 19,3). STKTT 3 tháng là: 81,5%; 6 tháng: 51,1%; 1 năm: 17,9%.

4.2.4.2. Sống thêm toàn bộ

Theo Eichler, Loeffler(2007), các BN di căn não nói chung trong đó có UTP không tế bào nhỏ có thời gian STTB trung vị là 1 tháng nếu không điều trị; 2 tháng nếu điều trị steroid và 3-6 tháng nếu xạ trị toàn não [5]. Nghiên cứu kết hợp hoá chất phác đồ PC và xạ phẫu dao gamma quay của chúng tôi đã mang lại thời gian STTB trung vị là 12,9 tháng, trung bình 17,7 tháng. Tính từ thời điểm lúc bắt đầu điều trị, BN tử vong sớm nhất sau 3,1 tháng, BN sống lâu nhất là 48,9 tháng (>4 năm) và hiện còn sống. Tỷ lệ sống thêm 3 tháng là 96,2%; 6 tháng là 81,2%; 12 tháng là 59,5%; 2 năm là 25,5%.

Bảng 4.3: STTB trong một số nghiên cứu điều trị UTP không tế bào nhỏ bằng hoá chất phác đồ PC đơn thuần

Tác giả (năm, cỡ mẫu)	Đặc điểm BN	Sống thêm toàn bộ
Stathopoulos và cs (2004, n=185) [75]	Giai đoạn IIIB-IV, 11 di căn não	- Trung vị: 11 tháng, - Sống thêm 1 năm: 42,7%; 2 năm: 10,1%
Sandler và cs (2006, n=444) [76]	Giai đoạn IIIB-IV, tái phát, không rõ di căn não	- Trung vị: 10,3 tháng - Sống thêm 1 năm: 44,0%; 2 năm: 15,0%.
Scagliotti và cs (2010, n=462) [79]	Giai đoạn IIIB-IV, không di căn não	Trung vị: 10,6 tháng
Lynch và cs (2012, n=65) [80]	IIIB-IV, không di căn não	- Trung vị: 8,3 tháng - Sống thêm 1 năm: 39,0%; 2 năm: 8,0%.
Zhou và cs (2013, n=136) [81]	Giai đoạn IIIB-IV Không tế bào nhỏ, không vảy, không rõ di căn não	Trung vị: 6,5 tháng
Lê Thu Hà (2010, n= 45) [82]	Giai đoạn IIIB-IV, không rõ di căn não	Trung vị: 8,7 tháng
Phạm Văn Thái (2014, n=81)	Giai đoạn IV, di căn não, kết hợp dao gamma quay.	- Trung vị: 12,9 tháng - Sống thêm 6 tháng: 81,2%; 1 năm: 59,5%; 2 năm: 25,5%

Xạ phẫu bằng dao gamma quay có thể giải quyết được tổn thương di căn tại não trong UTP không tế bào nhỏ nhưng để điều trị các tổn thương ngoại sọ bao gồm u nguyên phát ở phổi và các tổn thương di căn khác ngoài phổi thì cần phải sử dụng kết hợp với một phương pháp điều trị toàn thân như hoá trị liệu. Cho tới nay, có nhiều nghiên cứu về hoá chất phức đồ có platin (Cisplatin, Carboplatin) kết hợp với một tác nhân mới là Paclitaxel trong điều trị UTP không tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển. Tuy nhiên, đối tượng của các nghiên cứu này bao gồm cả BN giai đoạn IIIB chưa có di căn xa và không có hoặc có ít BN di căn não và chỉ được điều trị bằng hoá chất đơn thuần. Các kết quả nghiên cứu cho thấy, trung vị thời gian sống thêm: 6,5-11,0 tháng; tỷ lệ sống thêm sau 1 năm: 39,0-44,0% (bảng 4.3)

Bảng 4.4: Thời gian STTB trong một số nghiên cứu về điều trị di căn não bằng xạ phẫu dao gamma có kết quả thấp hơn

Tác giả (năm, cỡ mẫu)	Đặc điểm BN	Sống thêm toàn bộ
Amendola và cs (2001, n=238) [124]	UTP	- Sống thêm 6 tháng: 56%; 1 năm: 33%; 2 năm: 11%
Noel và cs (2003, n=92) [112]	UTP (không tế bào nhỏ: 82). Di căn não 1-2 u: 83,0%	- Trung vị: 9 tháng - Sống thêm 1 năm: 37,0%; 2 năm: 20,0%.
Aoyama và cs (2006, n=132) [68]	Ung thư di căn não 1-4 u, $\leq 4\text{cm}$	- Trung vị: 8 tháng
Serizawa (2009, n=443) [16]	UTP (không tế bào nhỏ: 387)	-Trung vị: 8,9 tháng
Abacioglu và cs (2010, n=100) [73]	UTP không tế bào nhỏ, 49 tái phát, 51 mới chẩn đoán	- Trung vị: 9 tháng
Phạm Văn Thái (2014, n=81)	UTP không tế bào nhỏ di căn não 1-3 u, $\leq 3\text{ cm}$. Kết hợp hoá chất PC.	-Trung vị: 12,9 tháng - Sống thêm 6 tháng: 81,2%; 1 năm: 59,5%; 2 năm: 25,5%

Hiện nay, ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về đánh giá kết quả sống thêm ở BN UTP di căn não được điều trị hoá chất kết hợp xạ phẫu dao gamma. Các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài về xạ phẫu dao gamma trong điều trị tổn thương di căn não từ UTP cho thời gian STTB trung vị từ 8,0 đến 18,0 tháng, tùy từng nghiên cứu. Tuy nhiên, phần lớn các báo cáo này không nói rõ loại biện pháp điều trị kết hợp, loại phác đồ hoá chất và loại xạ phẫu không phải là dao gamma quay. Một số nghiên cứu có kết quả thấp hơn của chúng tôi, do đối tượng bao gồm cả các BN di căn não do bệnh tiến triển sau thất bại với các phương pháp điều trị khác và cả các trường hợp UTP tế bào nhỏ. Trong khi đối tượng của chúng tôi là các BN được chẩn đoán UTP không tế bào nhỏ di căn não ngay từ thời điểm trước điều trị (bảng 4.4).

Tuy nhiên, trong một số nghiên cứu khác cho kết quả thời gian STTB cao hơn kết quả của chúng tôi do đối tượng nghiên cứu là BN di căn từ ung thư khác, có thể trạng chung tốt hơn, di căn não đơn độc (không có di căn ngoài não), 1 u não di căn và hoặc liều xạ phẫu trung bình cao hơn (bảng 4.5).

Bảng 4.5: Thời gian STTB trong một số nghiên cứu về điều trị di căn não bằng xạ phẫu dao gamma có kết quả cao hơn

Tác giả (năm, cỡ mẫu)	Đặc điểm BN	Sống thêm toàn bộ
O'Neill và cs (2003, n=97) [133]	Ung thư di căn não đơn độc	Sống thêm 1 năm: 62,0%
Gerosa và cs (2005, n= 504) [123]	UTP không tế bào nhỏ di căn não. Liều xạ phẫu trung bình: 21,4 Gy	Trung vị: 14,5 tháng
Chang và cs (2008, n=58) [72]	Ung thư di căn não 1-3 u, Karnofsky > 70	Trung vị: 15,2 tháng
Flannery và cs (2008, n= 42) [71]	UTP không tế bào nhỏ di căn não 1 u đơn độc, Karnofsky trung bình = 90	-Trung vị: 18 tháng -Sống thêm 1 năm: 71,3%; 2 năm: 34,1%; 5 năm: 21%.
Phạm Văn Thái (2014, n=81)	UTP không tế bào nhỏ di căn não 1-3 u, ≤ 3 cm. Kết hợp hoá chất PC. Liều xạ phẫu trung bình: 18,7 Gy. Karnofsky ≥ 60	-Trung vị: 12,9 tháng -Sống thêm 1 năm: 59,5%; 2 năm: 25,5%

4.2.4.3. Một số yếu tố liên quan đến sống thêm

Giới

Phân tích thời gian STKTT và STTB theo giới tính, bảng 3.25; 3.44 và biểu đồ 3.19; 3.28 cho thấy các giá trị trung vị; các tỷ lệ sống thêm ở nữ cao hơn so với nam: (7,1 tháng so với 5,5 tháng; 83,3% so với 80,7%; 66,0% so với 44,7%; 24,1% so với 12,6%) và (13,6 tháng so với 12,1 tháng; 90,9% so với 77,1%; 80,8% so với 50,7%; 45,6% so với 17,5%). Tuy nhiên, phân tích đơn biến bằng kiểm định test Log rank và phân tích đa biến bằng mô hình hồi quy Cox cho biết sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ($p=0,220$; $p=0,664$ với STKTT và $p=0,076$; $p=0,435$ với STTB) (bảng 3.33; 3.42). Các nghiên cứu nước ngoài về điều trị ung thư di căn não bằng xạ phẫu với cỡ mẫu lớn hơn của chúng tôi: Sheehan và cs (2011, $n=273$); Simonova, Roman (2003, $n=400$); Serizawa (2009, $n=443$) đã chỉ ra nam giới là yếu tố tiên lượng ảnh hưởng xấu đến thời gian STTB [16],[122],[129].

Nhóm tuổi

So sánh thời gian sống thêm giữa 2 nhóm trên và dưới 60 tuổi, kết quả bảng 3.26 cho thấy, ở nhóm BN trên 60 tuổi: trung vị thời gian STKTT; STKTT sau 3 tháng; 6 tháng; 1 năm lần lượt là 6,9 tháng; 85,4%; 59,7%; 24,1% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với 5,5 tháng; 77,5%; 42,1%; 11,2% tương ứng ở nhóm dưới 60 tuổi ($p=0,034$). Qua phân tích, hai nhóm này không có sự khác biệt có ý nghĩa về các đặc điểm mô bệnh học (bảng 3.11), số cơ quan di căn, số u não di căn. Điều này có thể giải thích do ở nhóm tuổi cao, bệnh thường tiến triển chậm hơn so với những người trẻ tuổi. Tuy nhiên, phân tích đa biến bằng mô hình hồi quy Cox (bảng 3.33) thấy tuổi không là yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa đến thời gian STKTT ($p>0,05$).

So sánh về STTB thì ở nhóm BN trên 60 tuổi có trung vị là 12,6 tháng thấp hơn so với 13,1 tháng ở nhóm dưới 60 tuổi. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p=0,974$). Nhóm BN dưới 60 tuổi có STTB 6 tháng, 1 năm, 2 năm lần lượt là 77,4%; 58,2%; 22,4% tương tự nhóm BN trên 60 tuổi với các tỷ lệ này là 84,5%; 61,1%; 26,2% tương ứng (bảng 3.29). Phân tích đa biến

cũng cho thấy: Nhóm tuổi không phải là yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa với thời gian STTB ($p=0,173$) (bảng 3.42). Theo một số nghiên cứu quốc tế về điều trị di căn não từ nhiều loại ung thư khác bằng xạ phẫu: Tuổi là yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm [122],[124],[131],[133],[134],[135].

Chỉ số Karnofsky

Đánh giá mối liên quan giữa sống thêm và chỉ số Karnofsky, chúng tôi chia 2 nhóm: Nhóm 1 gồm 46 BN có chỉ số toàn trạng < 80 và nhóm 2 gồm 35 BN có chỉ số toàn trạng ≥ 80 . So sánh đường cong sống thêm đã chỉ ra chỉ số toàn trạng Karnofsky là yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm. Nhóm BN Karnofsky ≥ 80 có trung vị thời gian STKTT, STTB là 8,8 tháng và 22,6 tháng, trong khi ở nhóm có Karnofsky < 80 các kết quả này là 4,1 tháng và 11,0 tháng tương ứng (bảng 3.27, bảng 2.36). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ ở cả so sánh STKTT và STTB.

So sánh các tỷ lệ STKTT và STTB sau 6 tháng, 1 năm cho thấy, ở nhóm Karnofsky ≥ 80 các chỉ số này đều cao hơn so với nhóm còn lại: (71,4% so với 34,5%; 34,3% so với 0,0%) (bảng 3.27) và (100% so với 63,9%; 73,1% so với 47,3%) (bảng 3.35). Phân tích đa biến bằng mô hình hồi quy Cox cho thấy: Chỉ số Karnofsky là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STKTT ($p=0,001$; HR=0,358; 95%CI: 0,198-0,647) (bảng 3.33) và STTB của BN trong nghiên cứu này ($p < 0,001$; HR=0,268; 95% CI: 0,135-0,532) (bảng 3.42). BN có Karnofsky ≥ 80 sẽ giảm 64,2% nguy cơ bệnh tiến triển và giảm 73,2% nguy cơ tử vong so với Karnofsky < 80 . Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu nước ngoài về điều trị ung thư di căn não bằng xạ phẫu: chỉ số Karnofsky là yếu tố tiên lượng độc lập liên quan đến thời gian sống thêm của người bệnh. BN có chỉ số toàn trạng tốt có thời gian sống thêm dài hơn BN có chỉ số toàn trạng kém [73],[112],[122],[124],[129],[131],[133].

Số cơ quan di căn

Đánh giá mối liên quan giữa thời gian sống thêm và số cơ quan bị di căn, chúng tôi phân tích theo 2 nhóm: Một nhóm gồm 41 BN chỉ có di căn ở não (di căn não đơn độc) và nhóm còn lại gồm 40 BN, ngoài não còn có các tổn

thương di căn ở các vị trí khác (phổi, gan, thượng thận...). Phân tích đơn biến cho thấy, tình trạng di căn ngoài não (có hay không) là yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa đến STKTT và STTB của BN UTP không tế bào nhỏ di căn não ($p < 0,005$). Nhóm di căn não đơn độc có trung vị STKTT và STTB là 8,8 tháng và 21,3 tháng, trong khi nhóm di căn lan tràn (≥ 2) giá trị này là 4,5 tháng và 9,6 tháng. STKTT, STTB 6 tháng, 1 năm của nhóm chỉ có di căn não là 67,2%; 24,8% và 94,7%; 88,5% cao hơn so với 34,1%; 11,4% và 66,5%; 29,0% tương ứng của nhóm còn lại (bảng 3.28; 3.37). Điều này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu của các tác giả nước ngoài [71],[112],[129],[131].

Kết quả phân tích đa biến bằng mô hình hồi quy Cox trong bảng 3.33 và 3.41 cho thấy: Số cơ quan bị di căn là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STKTT ($p = 0,038$; HR=1,766; 95%CI: 1,031-3,026) và cả STTB của BN trong nghiên cứu này ($p < 0,001$; HR=6,656; 95%CI:3,042-14,564). BN chỉ có di căn não đơn độc sẽ giảm 76,6% nguy cơ bệnh tiến triển và giảm 6,7 lần nguy cơ tử vong so với di căn BN có di căn ngoài não kết hợp. Thời gian STTB cao hơn có ý nghĩa thống kê ở những BN không có di căn ở cơ quan khác ngoài não so với nhóm còn lại. Nếu so sánh với trung vị STKTT và STTB của toàn nghiên cứu thì những BN di căn não đơn độc có kết quả tốt hơn hẳn (8,8 so với 6,0 và 21,3 so với 12,9 tháng). Điều này là hoàn toàn phù hợp vì trong UTP di căn não đơn độc, chưa có tổn thương di căn cơ quan khác ngoài não, các tế bào ung thư chỉ có ở phổi sẽ dễ bị tiêu diệt bởi hoá chất toàn thân PC đồng thời các tổn thương ở não sẽ bị phá huỷ bởi xạ phẫu dao gamma quay. Trong khi ở nhóm di căn nhiều vị trí ngoài não, bệnh tổn thương lan tràn, thường có thể trạng chung xấu, phải giảm liều thuốc hoá chất thì sẽ đáp ứng kém với điều trị và thời gian sống thêm ngắn hơn. Như vậy, chúng ta không chỉ phát hiện, chẩn đoán bệnh ở giai đoạn sớm mà ngay cả khi ở giai đoạn muộn đã di căn não thì cũng cần cố gắng phát hiện từ lúc chỉ di căn đơn độc một vị trí, mới mang lại hiệu quả điều trị tốt hơn.

Số u não di căn

Phân tích theo 2 nhóm: nhóm 1 gồm 42 BN di căn não 1 u và nhóm 2 gồm 39 BN di căn não nhiều u (2-3 u). Kết quả là trung vị STKTT và STTB ở nhóm di căn não 1 u là 6,9 tháng và 16,7 tháng đều cao hơn so với nhóm di căn não nhiều u với các giá trị tương ứng là 5,5 tháng và 12,5 tháng. Sống thêm 6 tháng, 1 năm ở nhóm di căn não 1 u là 54,2%; 23,9% (STKTT) và 82,9%; 66,0% (STTB). Trong khi đó tỷ lệ này ở BN di căn não nhiều u là 48,0%; 10,5% và 78,7%; 50,9% tương ứng. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p=0,111$ với STKTT và $p=0,170$ với STTB) (bảng 3.29; 3.38)

Phân tích đa biến trong bảng 3.38 cũng cho thấy số lượng u não là yếu tố ảnh hưởng không có ý nghĩa đến STTB của BN ($p > 0,05$). Kết quả này cũng phù hợp với các tác giả Noel và cs (2003), O'Neill và cs (2003), Flannery và cs (2008), [71],[112],[133].

Loại mô bệnh học

Qua phân tích đơn biến sống thêm theo loại mô bệnh học, chúng tôi thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Ở BN ung thư biểu mô tuyến: trung vị STKTT là 6,9 tháng và STTB là 12,6 tháng, tỷ lệ sống thêm 6 tháng, 1 năm là 56,1%; 18,5% (STKTT) và 80,6%; 58,0% (STTB). Trong khi ở nhóm ung thư biểu mô vảy, các kết quả này là 4,8 tháng; 12,9 tháng; 41,2%; 17,6% và 80,7%; 59,2% (bảng 3.30; 3.39). Phân tích đa biến trong bảng 3.33; 3.42 cho thấy, tiên lượng STKTT và STTB không phụ thuộc vào loại mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến hay vảy ($p=0,675$ và $p=0,518$ tương ứng).

Như vậy, trong nghiên cứu này, loại mô bệnh học không ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của BN UTP không tế bào nhỏ di căn não. Điều này có khác so với kết luận của một số nghiên cứu về điều trị u não di căn bằng xạ phẫu nhưng từ nhiều loại u nguyên phát khác không chỉ có UTP [73],[122],[129].

Liều hoá chất

Kết quả phân tích đơn biến cho thấy, những BN nhận liều hoá chất $\geq 85\%$ liều chuẩn có trung vị thời gian STKTT là 6,8 tháng, STTB là 13,1 tháng cao hơn hẳn so với 3,1 tháng và 5,9 tháng tương ứng ở những BN nhận liều $< 85\%$

liều chuẩn với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Tỷ lệ sống thêm sau 6 tháng, 1 năm của nhóm nhận liều hoá chất $\geq 85\%$ liều chuẩn là 55,9%; 19,6% (STKTT) và 85,3%; 62,6% (STTB). Trong khi ở nhóm nhận liều $< 85\%$: STKTT và STTB sau 6 tháng là 0,0% và 27,0%; không có trường hợp nào sống đến 12 tháng 9 (bảng 3.31 và 3.40). Qua phân tích, những BN này có thể trạng chung kém, chỉ số toàn trạng thấp, có nhiều tổn thương phổi hợp và hoặc xuất hiện độc tính nặng nên không nhận đủ liều hoá chất so với liều chuẩn.

Tuy nhiên, phân tích đa biến thấy liều thuốc hoá chất so với liều chuẩn ảnh hưởng không có ý nghĩa thống kê đến thời gian STKTT ($p = 0,141$) và STTB ($p = 0,201$).

Liều xạ phẫu

Trong nghiên cứu này, liều xạ phẫu được chỉ định phụ thuộc chủ yếu vào kích thước tổn thương di căn não. Ngoài ra, còn phụ thuộc vào số lượng, vị trí u não di căn và tình trạng toàn thân của BN. Chúng tôi chia đối tượng nghiên cứu thành 2 nhóm < 18 Gy và ≥ 18 Gy. Phân tích đơn biến trong bảng 3.32 và đa biến trong bảng 3.42 đã chỉ ra sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm này về STKTT và STTB ($p > 0,05$). Nhóm nhận liều xạ phẫu < 18 Gy có trung vị STKTT, STTB lần lượt là 4,8 tháng và 11,3 tháng. Tại thời điểm 1 năm, STKTT là 11,9% và STTB là 37,5%. Nhóm nhận liều ≥ 18 Gy, các giá trị này là: 6,2 tháng; 13,0 tháng; 18,6%; 62,5% tương ứng (bảng 3.32; 3.41). Điều này có khác với một số nghiên cứu của các tác giả nước ngoài về xạ phẫu có thể do đối tượng trong các nghiên cứu đó gồm cả những BN đã điều trị ổn định các tổn thương ngoài não bằng phẫu thuật, xạ trị, hoá chất nên hiệu quả điều trị phụ thuộc vào liều xạ phẫu mà BN nhận được. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các trường hợp đều là BN mới được chẩn đoán là UTP không tế bào nhỏ, chưa điều trị gì ngoài tổn thương ở não còn có tổn thương u nguyên phát ở phổi có hoặc không có các di căn khác ngoài não. Vì vậy, thời gian sống thêm của người bệnh còn tùy thuộc vào cả việc kiểm soát các tổn thương ngoài sọ không liên quan đến liều xạ phẫu.

Như vậy, phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng tốt đến STKTT là tuổi > 60, Karnofsky ≥ 80 , di căn não đơn độc, liều hoá chất $\geq 85\%$; đến STTB là Karnofsky ≥ 80 , di căn não đơn độc, liều hoá chất $\geq 85\%$. Phân tích đa biến yếu tố ảnh hưởng tốt đến STKTT và STTB là Karnofsky ≥ 80 , di căn não đơn độc.

4.2.4.4. Sống thêm không tiến triển tại não

Trong ung thư di căn não khi khối u tiến triển thì gây ra các triệu chứng thần kinh, ảnh hưởng đến chất lượng sống của người bệnh và có thể dẫn đến tử vong. Trong nghiên cứu này, việc điều trị tổn thương di căn não bằng dao gamma quay đã giúp kéo dài thời gian STKTT tại não với giá trị trung vị là 10,8 (tháng), cao hơn gần 5 tháng so với trung vị STKTT nói chung (6,0 tháng). 100% BN trong 3 tháng sau xạ phẫu, khối u di căn não không tiến triển. STKTT tại não 6 tháng là 91,0% và tại thời điểm 1 năm chỉ còn 30,2% (biểu đồ 3.36). Như vậy, có tới 69,8% u di căn não tiến triển sau điều trị 1 năm. Với kết quả này, chúng tôi cho rằng với những BN có tiên lượng sống kéo dài (trên 1 năm) thì nên điều trị xạ phẫu toàn não kết hợp để hạn chế di căn não tiến triển.

Phân tích STKTT tại não theo một số yếu tố, chúng tôi thấy số u não di căn, liều xạ phẫu là các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm khi phân tích đơn biến. Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian STKTT tại não giữa hai nhóm BN kích thước u não di căn trung bình <20 mm và 20-30 mm; ung thư biểu tuyến và ung thư biểu mô vảy ($p > 0,05$) (bảng 3.44; 3.45).

So sánh STKTT tại não giữa 2 nhóm theo số u não di căn, bảng 3.43 và biểu đồ 3.37 cho thấy, nhóm di căn não 1 u có các giá trị trung vị, tỷ lệ STKTT tại não 6 tháng, 1 năm đều cao hơn có ý nghĩa so với nhóm di căn não 2-3 u ($p = 0,043$) (16,5 tháng so với 7,5 tháng; 97,5% so với 83,6%; 51,2% so với 15,2%). Điều này nói lên xạ phẫu dao gamma quay giúp đạt hiệu quả cao ở những BN di căn não 1 u. Phân tích đa biến, kết quả bảng 3.47 chỉ ra số lượng u não di căn là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STKTT tại não

($p < 0,05$). BN di căn não 1 u giảm 42,6% nguy cơ tiến triển tại não (HR=0,574). Nhiều nghiên cứu nước ngoài cho thấy, xạ phẫu dao gamma giúp kiểm soát khối u di căn tại não tốt, tương đương với phẫu thuật ở những trường hợp di căn não 1 u, trong khi thời gian nằm viện ngắn và tránh được các biến chứng liên quan với phẫu thuật, có thể điều trị toàn thân kết hợp được sớm sau xạ phẫu [133],[135],[136].

Kết quả phân tích đơn biến cho thấy liều xạ phẫu dao gamma quay là yếu tố ảnh hưởng đến STKTT tại não ($p < 0,001$). Nhóm nhận liều ≥ 18 Gy có trung vị STKTT tại não là 11,0 tháng; sống thêm tại 6 tháng 93,3%, 1 năm là 34,7%. Trong khi ở nhóm nhận liều < 18 Gy, các giá trị này là: 7,3 tháng, 75,0% và 0,0% (bảng 3.46). Tuy nhiên, kết quả phân tích đa biến (bảng 3.47) cho thấy liều xạ phẫu không là yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến STKTT tại não ($p > 0,05$).

Tóm lại STKTT tại não trong nghiên cứu của chúng tôi phụ thuộc chủ yếu vào số u não di căn. Nguy cơ tiến triển tại não cao hơn ở những BN di căn não nhiều u (2-3 u) so với di căn não 1 u.

4.3. Các tác dụng không mong muốn trong và sau điều trị

4.3.1. Độc tính trên hệ huyết học

Độc tính của hoá chất trong điều trị ung thư là tiêu diệt các tế bào ác tính nhưng đồng thời nó gây độc với cả tế bào lành. Mức độ độc tính tùy thuộc vào loại thuốc, liều lượng thuốc, các biện pháp điều trị kèm theo, tình trạng toàn thân của BN. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy phần lớn các độc tính ở độ 1 và 2, không có trường hợp nào tử vong do tác dụng phụ của phương pháp điều trị. Trên huyết học, phần lớn BN có giảm huyết sắc tố trong và sau điều trị (85,2%), trong đó chủ yếu độ 1,2 (79,0%). Có 5/81 BN (6,2%) hạ huyết sắc tố độ 3- 4 (bảng 3.22). Sau khi truyền khối hồng cầu và dùng thuốc kích thích tuỷ xương tạo hồng cầu (Erythropoietin) lượng huyết sắc tố đều trở về giới hạn cho phép tiếp tục điều trị hoá chất, không có trường hợp nào phải ngừng điều trị vì tác dụng phụ này. Tỷ lệ giảm huyết sắc tố trong

nghiên cứu của chúng tôi cao hơn một số nghiên cứu trong và ngoài nước về điều trị UTP không tế bào nhỏ bằng phác đồ PC (từ 9,0-57,0%) [82],[83],[116],[132],[138]. Nguyên nhân là do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là BN ở giai đoạn muộn (IV), được điều trị bằng hoá chất kết hợp xạ phẫu dao gamma. Phối hợp hai phương pháp đã làm ảnh hưởng đến tình trạng dinh dưỡng của người bệnh, gây ra mệt mỏi, chán ăn, rối loạn hấp thu các chất thức ăn.

Bảng 4.6: Tỷ lệ hạ bạch cầu, bạch cầu trung tính trong một số nghiên cứu điều trị hoá chất PC trong UTP không tế bào nhỏ

Nghiên cứu	Hạ bạch cầu độ 3-4 (%)	Hạ bạch cầu trung tính độ 3-4 (%)
Lê Thu Hà (2010) [82]	6,6	6,6
Nguyễn Trọng Hiếu (2013) [83]	9,1	
Giorgio và cs (2010) [79]		6,0
Thomas và cs (2012) [80]		10,0
Sandler (2006) [76]		16,8
Treat và cs (2010) [78]	13,1	21,3
Phạm Văn Thái (2014)	8,7	12,4

Bảng 3.22 cho thấy độc tính giảm bạch cầu và bạch cầu trung tính lần lượt là 22,2%; 23,5%. Tỷ lệ hạ bạch cầu và bạch cầu trung tính độ 3-4 trong nghiên cứu của chúng tôi tương ứng là 8,7% và 12,4%. Tất cả BN này đều được theo dõi sát và chỉ định dùng thuốc kích thích tủy xương tạo bạch cầu (Filgrastim) cũng như điều trị kháng sinh dự phòng, truyền dịch nâng cao thể trạng. Qua phân tích, có 8 trường hợp hạ bạch cầu trung tính độ 3 và 2 trường hợp hạ bạch cầu trung tính độ 4 phải ngừng điều trị sau 3 đến 7 ngày, chiếm 12,3%. Tỷ lệ hạ bạch cầu, bạch cầu trung tính trong nghiên cứu của chúng tôi không khác biệt nhiều với một số nghiên cứu tại Việt Nam và trên thế giới khi điều trị hoá chất phác đồ PC (bảng 4.6). Nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 4/81

BN có giảm tiểu cầu và ở mức độ nhẹ (độ 1: 3,7%; độ 2: 1,2%), không gặp trường hợp nào giảm tiểu cầu độ 3-4. Các nghiên cứu của nhiều tác giả trong và ngoài nước cũng cho thấy hoá chất phác đồ PC ít gây độc tính đến tiểu cầu [76],[79],[80],[82],[83],[116],[132],[138].

Như vậy, việc kết hợp hoá chất với xạ phẫu gamma quay, không làm tăng độc tính trên bạch cầu, bạch cầu trung tính và tiểu cầu.

4.3.2. Độc tính trên gan, thận

Các thuốc được sử dụng trong phác đồ PC chủ yếu chuyển hoá ở gan và thải trừ qua thận. Vì vậy, chúng có khả năng gây độc cho các cơ quan này và gây ảnh hưởng đến quá trình điều trị và sức khoẻ người bệnh. Đặc biệt, Việt Nam là quốc gia có tỷ lệ nhiễm vi rút viêm gan B khá cao, nếu BN có viêm gan B kết hợp thì có thể dẫn đến thể tối cấp và gây tử vong. Do vậy, các BN trong nghiên cứu của chúng tôi đều được khai thác kỹ tiền sử viêm gan, xét nghiệm vi rút viêm gan và điều trị nếu có chỉ định. Chúng tôi thấy có 16/81 BN tăng men gan (GOT, GPT), chiếm 19,7%. Tuy nhiên, đều ở mức độ nhẹ, chủ yếu là độ 1 (15 ca), độ 2 (1 ca), không có độ 3-4. Sau khi dùng thuốc trợ gan, xét nghiệm đã trở về bình thường, không có BN nào phải giảm liều thuốc hoá chất hay ngừng điều trị. Nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước cũng cho thấy, tăng men gan chủ yếu là độ 1-2, tỷ lệ độ 3-4 từ 0 đến 2% tùy từng nghiên cứu [76],[78],[82],[83],[130].

Chúng tôi ghi nhận 5/81 BN có tăng creatinin huyết thanh sau khi kết thúc điều trị, chiếm 6,2%. Tuy nhiên tất cả đều là độ 1 và chức năng thận được phục hồi sau khi ngừng sử dụng hoá chất và điều trị nội khoa bằng thuốc lợi tiểu. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu Nguyễn Trọng Hiếu, Trần Đăng Khoa (2013) [83]; của Ohe và cs (2007) [132].

4.3.3. Các tác dụng không mong muốn khác

Trong số các tác dụng không mong muốn, rụng tóc là biểu hiện thường gặp nhất trong nghiên cứu của chúng tôi (100%). Điều này không gây nguy hiểm đến sức khoẻ nhưng có thể ảnh hưởng đến tâm lý người

bệnh. Tuy nhiên, tất cả các trường hợp đều được giải thích trước khi điều trị để họ biết, không lo lắng, sợ hãi khi rụng tóc, tóc mọc trở lại sau khi ngừng điều trị hoá chất.

Buồn nôn, nôn có thể là biểu hiện của tác dụng phụ của hoá chất trên hệ tiêu hoá hoặc do tác dụng của xạ phẫu gây ra phù não. Mặt khác, nó cũng có thể là triệu chứng của di căn ở não làm tăng áp lực nội sọ. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, tất cả BN có hội chứng tăng áp lực nội sọ đều được sử dụng các thuốc chống phù não trước khi điều trị. Chúng tôi chỉ ghi nhận những BN có dấu hiệu buồn nôn, nôn trong vòng 48 giờ đầu được cho là liên quan trực tiếp đến phương pháp điều trị. Để hạn chế tác dụng phụ này, trong phác đồ điều trị hoá chất, tất cả các BN đều được dùng thuốc chống nôn trước và sau truyền hoá chất. Kết quả bảng 3.23 cho thấy: 28,4% BN có biểu hiện buồn nôn và 14,8% trường hợp có dấu hiệu nôn trong và sau điều trị trong 48 giờ tính từ khi kết thúc điều trị và tất cả đều ở độ 1-2, không có độ 3-4. Tỷ lệ này không khác biệt nhiều so với các kết quả nghiên cứu về điều trị hoá chất PC ở những BN UTP không tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển nói chung [79],[80],[82],[83],[132].

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 6 trường hợp có tiêu chảy ở mức độ nhẹ, chiếm 7,4% và triệu chứng mất đi sau khi điều trị nội khoa. Không có BN nào phải ngừng và giảm liều điều trị hoá chất. Tỷ lệ BN tiêu chảy trong các nghiên cứu khác từ 2,2 đến 21,7%, trong đó chủ yếu là độ 1-2 [82],[83],[77],[78]. Rối loạn thần kinh cảm giác ngoại vi (tê, cảm giác như kiến bò, hoặc căng buốt như kim châm ở đầu chi) gặp ở 21/81 BN (25,9%) và phần lớn là mức độ nhẹ (độ 1: 20 ca), không ảnh hưởng đến hoạt động sinh hoạt hàng ngày của người bệnh. Kết quả này tương tự một số nghiên cứu khác về điều trị hoá chất PC trong UTP không tế bào nhỏ với tỷ lệ thay đổi từ 11,1% đến 36,3%, tùy từng nghiên cứu [78],[80],[82],[83],[116]. Các tác dụng phụ khác như đau cơ: 19,8%, đau khớp: 17,3% và tất cả chỉ ở độ 1, không ảnh hưởng nhiều đến sức khỏe và các hoạt động sống hàng ngày của BN.

Hoá chất điều trị ung thư nói chung, đặc biệt là nhóm taxan(Paclitaxel) có thể gây sốc phản vệ và dẫn tới tử vong cho người bệnh khi truyền. Để hạn chế tai biến này, tất cả BN trong nghiên cứu đều được sử dụng Corticoide (Dexamethasone), thuốc kháng histamine thụ thể H1 (Diphehydramine), kháng thụ thể H2 (Cimetidin, Ranitidin, Famotidin). Vì vậy, chúng tôi không gặp BN nào có biểu hiện sốc phản vệ.

Theo các tác giả nước ngoài, xạ phẫu điều trị di căn não là phương pháp an toàn, ít tác dụng phụ so với các phương pháp khác. Trong nghiên cứu này, chúng tôi không gặp BN nào tử vong hay phải phẫu thuật mở hộp sọ cấp cứu do tình trạng giãn não thất trong vòng 48 giờ đầu sau xạ phẫu. Pan và cs (2005) nghiên cứu trên 191 BN UTP, trong đó có 171 trường hợp là loại không tế bào nhỏ có di căn não đơn và đa ổ bằng xạ phẫu dao gamma, kết quả cho thấy không gặp BN nào có biến chứng liên quan trực tiếp đến biện pháp điều trị [62],[63],[66],[67]. Một số nghiên cứu trên thế giới đã ghi nhận các trường hợp hoại tử não lành sau xạ phẫu bằng dao gamma cổ điển. Tuy nhiên, tác dụng không mong muốn này thường gặp ở những BN u não lớn (>30 mm), liều xạ phẫu cao và có kết hợp với xạ trị toàn não. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có BN nào hoại tử não lành sau điều trị. Điều này có thể do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là các BN có u nhỏ ≤ 30 mm, chưa xạ trị toàn não; nhận liều bức xạ ≤ 24 Gy và thiết bị xạ phẫu không phải là dao gamma cổ điển mà là dao gamma quay.

Tóm lại, tác dụng không mong muốn của điều trị kết hợp hoá chất PC với dao gamma quay trong UTP không tế bào nhỏ di căn não chủ yếu ở mức độ nhẹ (độ 1,2), không có trường hợp nào tử vong do điều trị. Tác dụng phụ hay gặp nhất là rụng tóc (100%); hạ huyết sắc tố (85,2%); buồn nôn (28,4%); rối loạn thần kinh cảm giác ngoại vi (25,9%); hạ bạch cầu trung tính (23,5%).

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 81 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não 1-3 u, đường kính lớn nhất ≤ 30 mm được điều trị bằng hóa chất Paclitaxel-Carboplatin kết hợp xạ phẫu dao gamma quay tại Trung tâm Y học hạt nhân và ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1 năm 2009 đến tháng 7 năm 2014, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bệnh thường gặp ở nam giới (70,4%), 50-70 tuổi (71,7%), đến viện trong vòng 3 tháng đầu tính từ khi có triệu chứng (54,3%). Triệu chứng phổ biến nhất là: Tăng áp lực nội sọ (72,8%), ho khan (59,3%), đau ngực (53,1%). Có 9,9% bệnh nhân không có triệu chứng hô hấp; 14,8% bệnh nhân không có triệu chứng thần kinh; tiền sử hút thuốc là 63,0% (ở nam giới là 89,5%).

Ung thư phổi không tế bào nhỏ có di căn xa rất sớm, có tới 54,3% u nguyên phát chỉ là T1-2 và 38,7% không di căn hạch vùng nhưng đã có di căn não (100%) và di căn ngoài não kết hợp (49,4%), trong đó nhiều nhất là phổi (18,5%). Trên hình ảnh MRI sọ não, phần lớn u não di căn ở bán cầu đại não (82,8%), 1 u (51,9%), kích thước 20-30 mm (69,1%).

Đa số bệnh nhân là ung thư biểu mô tuyến (76,6%), tiếp theo là biểu mô vảy (21,0%). Ở nhóm ung thư biểu mô tuyến: tỷ lệ CEA > 5 ng/ml cao hơn (77,4% so với 41,2%, $p=0,004$) nhưng Cyfra 21-1 $> 3,3$ ng/ml thấp hơn ung thư biểu mô vảy (48,4% so với 64,7%, $p=0,233$).

2. Kết quả điều trị

Xạ phẫu dao gamma quay làm biến mất khối u di căn não (19,8%), thu nhỏ kích thước u (53,1%), thay đổi hình thái tổn thương (thoái hoá, hoại tử chuyển dạng nang) (28,4%), kiểm soát khối u não ở 90,1% bệnh nhân.

Dao gamma quay kết hợp hoá chất Paclitaxel-Carboplatin giúp cải thiện chỉ số Karnofsky ở 80,3%; triệu chứng chủ quan ở 82,7% bệnh nhân (đáp ứng hoàn

toàn là 17,3%); đáp ứng khách quan ở 35,8%. **Đáp ứng cao hơn ở nhóm ung thư biểu mô tuyến, Karnofsky ≥ 80 , di căn não đơn độc, nhận liều hoá chất $\geq 85\%$, so với nhóm còn lại ($p < 0,05$).** Đáp ứng tại não cao nhất ở nhóm di căn não 1 u và kích thước nhỏ dưới 20 mm, nhận liều xạ phẫu 18-24 Gy.

Có 81,1% bệnh nhân sống thêm toàn bộ 6 tháng; 59,5% sống thêm toàn bộ 1 năm và có đến 25,5% sống thêm toàn bộ 2 năm; 51,1% sống thêm không tiến triển bệnh 6 tháng; 17,9% sống thêm không tiến triển bệnh 1 năm. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng tốt đến sống thêm không tiến triển bệnh và sống thêm toàn bộ là Karnofsky ≥ 80 , di căn não đơn độc; đến sống thêm không tiến triển tại não là số u di căn não.

Hoá chất phác đồ Paclitaxel-Carboplatin kết hợp xạ phẫu dao gamma quay là phương pháp an toàn, độc tính chấp nhận được.

KIẾN NGHỊ

Nên áp dụng xạ phẫu dao gamma quay kết hợp hoá chất toàn thân phác đồ Paclitaxel-Carboplatin cho các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não 1 u, đường kính ≤ 30 mm, chỉ số toàn trạng tốt (Karnofsky ≥ 80), di căn não đơn độc.

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

- 1. Phạm Văn Thái, Phạm Duy Hiền, Mai Trọng Khoa, Lê Chính Đại (2014).** Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng và hình ảnh MRI sọ não của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não được điều trị hóa chất kết hợp xạ phẫu dao gamma quay. *Tạp chí y học Việt Nam*, tập 423, số 1 tháng 10/2014, 61 - 66.
- 2. Phạm Văn Thái, Lê Chính Đại (2014).** Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học và một số yếu tố liên quan trong ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não được điều trị hoá chất kết hợp xạ phẫu dao gamma quay. *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 423, số 1 tháng 10/2014, 96-100.

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. Đặc điểm dịch tễ ung thư phổi.....	3
1.2. Các phương pháp chẩn đoán UTP không tế bào nhỏ di căn não.....	3
1.2.1. Chẩn đoán lâm sàng	3
1.2.2. Các phương pháp chẩn đoán cận lâm sàng	6
1.2.3. Chẩn đoán giai đoạn bệnh	20
1.3. Các phương pháp điều trị UTP không tế bào nhỏ di căn não.....	21
1.3.1. Hóa chất	21
1.3.2. Điều trị đích	24
1.3.3. Phẫu thuật.....	25
1.3.4. Xạ trị	26
1.3.5. Xạ phẫu lập thể.....	28
1.4. Hệ thống thiết bị dao gamma quay.....	31
1.4.1. Cấu tạo	31
1.4.2. Nguyên lý hoạt động	32
1.4.3. Ưu điểm của xạ phẫu dao gamma quay	33
1.5. Hoá chất Paclitaxel và Carboplatin.....	34
1.5.1. Paclitaxel.....	34
1.5.2. Carboplatin.....	36
1.6. Một số nghiên cứu trong và ngoài nước về điều trị UTP di căn não bằng xạ phẫu, hoá chất phác đồ Paclitaxel-Carboplatin	37
1.6.1. Các nghiên cứu về điều trị di căn não bằng xạ phẫu	37
1.6.2. Các nghiên cứu về điều trị hoá chất phác đồ Paclitaxel-Carboplatin.	39
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	41
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	41
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân	41

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân	42
2.2. Phương pháp nghiên cứu	42
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	42
2.2.2. Cỡ mẫu.....	42
2.3. Các bước tiến hành.....	43
2.3.1. Khám lâm sàng, cận lâm sàng trước điều trị	43
2.3.2. Tiến hành điều trị	44
2.3.3. Đánh giá kết quả điều trị.....	47
2.4. Xử trí các tình huống gặp trong và sau khi kết thúc điều trị.....	53
2.5. Thu thập và xử lý số liệu	55
2.6. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu.....	56
2.7. Sơ đồ nghiên cứu	57
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	58
3.1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng	58
3.1.1. Tuổi và giới.....	58
3.1.2. Thời gian từ khi có triệu chứng đến khi vào viện.....	59
3.1.3. Triệu chứng lâm sàng	60
3.1.4. Chỉ số Karnofsky và BMI.....	61
3.1.5. Tiền sử hút thuốc.....	62
3.1.6. Khối u nguyên phát và hạch vùng.....	63
3.1.7. Di căn xa	64
3.1.8. Di căn não	65
3.1.9. Chất chỉ điểm khối u	68
3.1.10. Đặc điểm mô bệnh học	69
3.2. Kết quả điều trị.....	71
3.2.1. Đặc điểm về phương pháp điều trị.....	71
3.2.2. Thay đổi về chỉ số Karnofsky	72
3.2.3. Đánh giá đáp ứng	73

3.2.4. Các tác dụng không mong muốn của điều trị.....	81
3.2.5. Kết quả sống thêm.....	83
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	97
4.1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng	97
4.1.1. Tuổi và giới.....	97
4.1.2. Thời gian từ khi có triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện	97
4.1.3. Triệu chứng lâm sàng	98
4.1.4. Tiền sử hút thuốc.....	102
4.1.5. Đặc điểm khối u nguyên phát	102
4.1.6. Hạch vùng	103
4.1.7. Đặc điểm di căn xa	104
4.1.8. Đặc điểm về chất chỉ điểm khối u.....	106
4.1.9. Đặc điểm mô bệnh học	107
4.2. Kết quả điều trị.....	110
4.2.1. Thay đổi chỉ số Karnofsky.....	110
4.2.2. Đánh giá đáp ứng	110
4.2.3. Đáp ứng khách quan tại não	115
4.2.4. Kết quả sống thêm.....	118
4.3. Các tác dụng không mong muốn trong và sau điều trị	129
4.3.1. Độc tính trên hệ huyết học.....	129
4.3.2. Độc tính trên gan, thận	131
4.3.3. Các tác dụng không mong muốn khác	131
KẾT LUẬN.....	134
KIẾN NGHỊ.....	136
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ	
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1:	Mối liên quan giữa các loại ung thư biểu mô tuyến và đặc điểm sinh học phân tử.....	18
Bảng 1.2:	Một số thuốc điều trị đích theo loại biến đổi gen trong UTP không tế bào nhỏ	24
Bảng 2.1:	Phân độ độc tính của thuốc với hệ thống tạo máu	51
Bảng 2.2:	Phân độ độc tính của thuốc với gan, thận	52
Bảng 2.3:	Phân độ độc tính của thuốc trên đường tiêu hóa, da.....	52
Bảng 2.4:	Phân độ các tác dụng không mong muốn khác.....	53
Bảng 3.1:	Đặc điểm về tuổi	58
Bảng 3.2:	Các triệu chứng, hội chứng lâm sàng trước điều trị.....	60
Bảng 3.3:	Đặc điểm về tiền sử hút thuốc lá, thuốc Lào	62
Bảng 3.4:	Mức độ hút thuốc theo bao-năm	62
Bảng 3.5:	Đặc điểm khối u nguyên phát và hạch vùng.....	63
Bảng 3.6:	Số lượng cơ quan di căn.....	64
Bảng 3.7:	Đặc điểm vị trí cơ quan di căn ngoài não	64
Bảng 3.8:	Kích thước trung bình của u não di căn trong 81 BN.....	67
Bảng 3.9:	Đặc điểm về chất chỉ điểm khối u trong huyết thanh	68
Bảng 3.10:	Thay đổi nồng độ CEA, Cyfra 21-1 huyết thanh trước điều trị theo số cơ quan bị di căn.....	69
Bảng 3.11:	Đối chiếu loại mô bệnh học với một số yếu tố liên quan	70
Bảng 3.12:	Số chu kỳ hoá chất đã thực hiện	71
Bảng 3.13:	Liều lượng xạ phẫu	72
Bảng 3.14:	Thay đổi kích thước u nguyên phát (u phổi) sau điều trị.....	74
Bảng 3.15:	Thay đổi kích thước u di căn não điều trị	74
Bảng 3.16:	Thay đổi tính chất u di căn não sau điều trị	75
Bảng 3.17:	Đáp ứng khách quan theo một số yếu tố.....	76

Bảng 3.18:	Vị trí bệnh tiến triển tại não	78
Bảng 3.19:	Vị trí bệnh tiến triển sau điều trị trong số 27 BN.....	78
Bảng 3.20:	Đáp ứng khách quan tại não theo một số yếu tố	79
Bảng 3.21:	Đáp ứng tại não theo số lượng - kích thước u di căn não	80
Bảng 3.22:	Độc tính trên huyết học	81
Bảng 3.23:	Độc tính trên gan, thận.....	81
Bảng 3.24:	Một số tác dụng không mong muốn khác.....	82
Bảng 3.25:	Sống thêm không tiến triển theo giới.....	83
Bảng 3.26:	Sống thêm không tiến triển theo nhóm tuổi.....	84
Bảng 3.27:	Sống thêm không tiến triển theo chỉ số Karnofsky.....	84
Bảng 3.28:	Sống thêm không tiến triển theo số cơ quan di căn	85
Bảng 3.29:	Sống thêm không tiến triển theo số u não di căn	85
Bảng 3.30:	Sống thêm không tiến triển theo loại mô bệnh học	86
Bảng 3.31:	Sống thêm không tiến triển theo liều hoá chất so với liều chuẩn ...	86
Bảng 3.32:	Sống thêm không tiến triển theo liều xạ phẫu.....	87
Bảng 3.33:	Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến STKTT	87
Bảng 3.34:	Sống thêm toàn bộ theo giới	88
Bảng 3.35:	Sống thêm toàn bộ theo nhóm tuổi	89
Bảng 3.36:	Sống thêm toàn bộ theo chỉ số Karnofsky	89
Bảng 3.37:	Sống thêm toàn bộ theo số cơ quan di căn.....	90
Bảng 3.38:	Sống thêm toàn bộ theo số u não di căn.....	90
Bảng 3.39:	Sống thêm toàn bộ theo loại mô bệnh học.....	91
Bảng 3.40:	Sống thêm toàn bộ theo liều hoá chất so với liều chuẩn.....	91
Bảng 3.41:	Sống thêm toàn bộ theo liều xạ phẫu dao gamma quay	92
Bảng 3.42:	Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm toàn bộ	93
Bảng 3.43:	Sống thêm không tiến triển tại não theo số u não di căn	94
Bảng 3.44:	Sống thêm không tiến triển tại não theo kích thước u não trung bình.	95

Bảng 3.45:	Sống thêm không tiến triển tại não theo loại mô bệnh học.....	95
Bảng 3.46:	Sống thêm không tiến triển tại não theo liều xạ phẫu.....	96
Bảng 3.47:	Phân tích đa biến các yếu tố liên quan STKTT tại não.....	96
Bảng 4.1:	Tỷ lệ đáp ứng khách quan trong một số nghiên cứu về hoá chất PC trong UTP không tế bào nhỏ.....	113
Bảng 4.2:	Thời gian STKTT trung vị trong một số nghiên cứu.....	119
Bảng 4.3:	STTB trong một số nghiên cứu điều trị UTP không tế bào nhỏ bằng hoá chất phác đồ PC đơn thuần.....	120
Bảng 4.4:	Thời gian STTB trong một số nghiên cứu về điều trị di căn não bằng xạ phẫu dao gamma có kết quả thấp hơn.....	121
Bảng 4.5:	Thời gian STTB trong một số nghiên cứu về điều trị di căn não bằng xạ phẫu dao gamma có kết quả cao hơn	122
Bảng 4.6:	Tỷ lệ hạ bạch cầu, bạch cầu trung tính trong một số nghiên cứu điều trị hoá chất PC trong UTP không tế bào nhỏ.....	130

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Phân bố BN theo giới.....	59
Biểu đồ 3.2: Thời gian từ khi có triệu chứng đến khi vào viện	59
Biểu đồ 3.3: Đặc điểm chỉ số Karnofsky	61
Biểu đồ 3.4: Đặc điểm về chỉ số BMI.....	61
Biểu đồ 3.5: Vị trí khối u nguyên phát.....	63
Biểu đồ 3.6: Số lượng di căn não được chỉ định điều trị	65
Biểu đồ 3.7: Vị trí di căn não trong số 81 BN.....	66
Biểu đồ 3.8: Vị trí di căn não trong tổng số 133 u não di căn	66
Biểu đồ 3.9: Phân nhóm kích thước trong tổng số 133 u não di căn.....	67
Biểu đồ 3.10: Đặc điểm mô bệnh học.....	69
Biểu đồ 3.11: Tỷ lệ BN nhận liệu thuốc hoá chất so với liệu chuẩn.....	71
Biểu đồ 3.12: Thay đổi chỉ số Karnofsky sau điều trị	72
Biểu đồ 3.13: Đánh giá đáp ứng chủ quan chung.....	73
Biểu đồ 3.14: Đáp ứng chủ quan theo nhóm triệu chứng	73
Biểu đồ 3.15: Đáp ứng khách quan sau điều trị	75
Biểu đồ 3.16: Đáp ứng khách quan tại não	77
Biểu đồ 3.17: Đáp ứng khách quan ngoài não	77
Biểu đồ 3.18: Sống thêm không tiến triển.....	83
Biểu đồ 3.19: Sống thêm không tiến triển theo giới.....	83
Biểu đồ 3.20: Sống thêm không tiến triển theo nhóm tuổi.....	84
Biểu đồ 3.21: Sống thêm không tiến triển theo chỉ số Karnofsky	84
Biểu đồ 3.22: Sống thêm không tiến triển theo số cơ quan di căn.....	85
Biểu đồ 3.23: Sống thêm không tiến triển theo số u não di căn.....	85
Biểu đồ 3.24: Sống thêm không tiến triển theo loại mô bệnh học	86
Biểu đồ 3.25: STKTT theo liệu hoá chất so với liệu chuẩn.....	86
Biểu đồ 3.26: Sống thêm không tiến triển theo liều xạ phẫu.....	87

Biểu đồ 3.27: Thời gian sống thêm toàn bộ	88
Biểu đồ 3.28: Sống thêm toàn bộ theo giới.....	88
Biểu đồ 3.29: Sống thêm toàn bộ theo nhóm tuổi	89
Biểu đồ 3.30: Sống thêm toàn bộ theo chỉ số Karnofsky	89
Biểu đồ 3.31: Sống thêm toàn bộ theo số cơ quan di căn.....	90
Biểu đồ 3.32: Sống thêm toàn bộ theo số u não di căn.....	90
Biểu đồ 3.33: Sống thêm toàn bộ theo loại mô bệnh học	91
Biểu đồ 3.34: Sống thêm toàn bộ theo liều thuốc so với liều chuẩn.....	91
Biểu đồ 3.35: Sống thêm toàn bộ theo liều xạ phẫu dao gamma quay	92
Biểu đồ 3.36: Sống thêm không tiến triển tại não	94
Biểu đồ 3.37: Sống thêm không tiến triển tại não theo số u não di căn	94
Biểu đồ 3.38: STKTT tại não theo kích thước u não trung bình.....	95
Biểu đồ 3.39: Sống thêm không tiến triển tại não theo loại mô bệnh học.....	95
Biểu đồ 3.40: Sống thêm không tiến triển tại não theo liều xạ phẫu	96

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1: Hình ảnh di căn não trên CT của BN UTP không tế bào nhỏ	7
Hình 1.2: Hình ảnh di căn não trên MRI của BN UTP không tế bào nhỏ	9
Hình 1.3: Hình ảnh di căn não của BN UTP không tế bào nhỏ trên CT và MRI .	10
Hình 1.4: Máy xạ phẫu dao gamma quay- Gamma ART-6000™	32
Hình 1.5: Sơ đồ cấu tạo máy xạ phẫu dao gamma quay Gamma ART-6000™	32
Hình 1.6: Nguyên lý hoạt động của dao gamma quay.....	33