BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

HOÀNG TRỌNG TÙNG

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HOÁ XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI UNG THƯ PHỔI TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN KHU TRÚ PHÁC ĐỒ CISPLATIN-ETOPOSIDE TẠI BỆNH VIỆN K

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI – 2022

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO **BỘ Y TẾ**

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

HOÀNG TRỌNG TÙNG

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HOÁ XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI UNG THƯ PHỔI TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN KHU TRÚ PHÁC ĐỒ CISPLATIN-ETOPOSIDE TẠI BỆNH VIỆN K

Chuyên ngành: Ung thư

Mã số: 9720108

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học

PGS.TS. Bùi Công Toàn

HÀ NỘI - 2022

LỜI CẢM ƠN

Luận án này được hoàn thành nhờ sự nỗ lực của tôi cùng với sự giúp đỡ của nhiều cá nhân và tập thể. Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám Hiệu, Phòng Đào tạo Sau Đại học, Bộ môn Ung thư Trường Đại Học Y Hà Nội đã tạo mọi điều kiện thuận lợi, giúp đỡ tôi tận tình trong thời gian học tập và nghiên cứu.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám đốc, Phòng Kế Hoạch tổng hợp Bệnh viện K, đã tạo điều kiện thuận lợi để tôi hoàn thành nghiên cứu của mình.

Tôi xin trân trọng bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến Thầy hướng dẫn của tôi - PGS.TS. Bùi Công Toàn đã tận tình hướng dẫn, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và truyền cho tôi niềm cảm hứng và say mê trong nghiên cứu khoa học.

Tôi xin trân trọng cảm ơn GS.TS. Trần Văn Thuấn – Chủ nhiệm bộ môn Ung thư Trường Đại học Y Hà Nội, là người thày đã giúp đỡ, bảo ban, cho tôi những kinh nghiệm quí báu trong sự nghiệm cũng như ý kiến sâu sắc trong quá trình hoàn thành luận án.

Tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc đến PGS.TS Lê Văn Quảng – Phó chủ nhiệm Bộ môn Ung thư Trường Đại Học Y Hà Nội, là người thầy đã giúp đỡ, chỉ bảo, đóng góp những ý kiến quý báu trong quá trình tôi nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Tôi xin bảy tỏ lòng cảm ơn sự giúp đỡ nhiệt tình của tập thể Khoa Xạ Quán Sứ, Khoa Nội 1, Khoa Nội 2, Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Khoa Giải phẫu bệnh Bệnh viện K đã tạo điều kiện cho tôi học tập và nghiên cứu.

Tôi xin chân thành cảm ơn các bạn đồng nghiệp đã nhiệt tình giúp đỡ,

trao đổi và hợp tác với tôi trong công việc chuyên môn và nghiên cứu khoa học để đến ngày hôm nay tôi mới có thể hoàn thành luận án này. Tôi xin bày tỏ sự cảm ơn tới các bệnh nhân thân yêu đã tin tưởng, hỗ trợ và hợp tác giúp tôi hoàn thành nghiên cứu này.

Cuối cùng tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc đến người thân và bạn bè đã luôn sát cánh, dành cho tôi sự yêu thương và hỗ trợ tôi trong suốt quá trình thực hiện đề tài này.

Hà Nội, ngày 16 tháng 03 năm 2022

Tác giả

Hoàng Trọng Tùng

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Hoàng Trọng Tùng, nghiên cứu sinh khóa 34 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ung thư, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Bùi Công Toàn.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

   Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 16 tháng 03 năm 2022

Người viết cam đoan

Hoàng Trọng Tùng

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Chữ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
AJCC	American Joint Commitee on Cancer	Hiệp hội Ung thư Mỹ
ASCO	American Society of Clinical Oncology	Hiệp hội Ung thư học lâm sàng Mỹ
BN		Bệnh nhân
CLVT	Computerised Tomography	Chụp cắt lớp vi tính
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease	Bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính
CS		Cộng sự
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	Tiêu chuẩn đánh giá tác dụng phụ
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	Nhóm hợp tác ung thư phương Đông
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	Thụ thể yếu tố phát triển biểu mô
ESMO	European Society for Medical Oncology	Hội nội khoa ung thư Châu Âu
FDA	Food and Drug Administration	Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Mỹ
IARC	International Agent of Research on Cancer	Tổ chức nghiên cứu Ung thư Quốc tế
IASLC	International Association of the Study of Lung Cancer	Hội nghiên cứu ung thư phổi quốc tế
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Chụp cộng hưởng từ
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	Mạng lưới Ung thư Quốc gia Mỹ

ORR	Overall Response Rate	Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ
OS	Overall Survival	Sống thêm toàn bộ
PET/CT	Positron Emission Tomography Computed Tomography	Chụp cắt lớp bằng bức xạ positron kết hợp chụp cắt lớp vi tính
PFS	Progression Free Survival	Sống thêm không tiến triển
PS	Performance Status	Chỉ số toàn trạng
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng trên khối u đặc
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography	Chụp cắt lớp bằng bức xạ đơn photon
STKTT		Sống thêm không tiến triển
STTB		Sống thêm toàn bộ
TDMP		Tràn dịch màng phổi
UICC	Union for International Cancer Control	Uỷ ban phòng chống Ung thư Quốc tế
UTBM		Ung thư biểu mô
UTP		Ung thư phổi
UTPKTBN		Ung thư phổi không tế bào nhỏ
UTPTBN		Ung thư phổi tế bào nhỏ
WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế thế giới

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ 1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU 3
1.1. Dịch tễ học 3
1.1.1. Dịch tễ học ung thư phổi 3
1.1.2. Dịch tễ học ung thư phổi tế bào nhỏ 4
1.1.3. Nguyên nhân và yếu tố nguy cơ ung thư phổi tế bào nhỏ 4
1.2. Phát hiện và chẩn đoán sớm 6
1.2.1. Thăm khám và sàng lọc nhóm có nguy cơ cao 6
1.2.2. Chẩn đoán hình ảnh 6
1.3. Chẩn đoán xác định 8
1.3.1. Lâm sàng 8
1.3.2. Xét nghiệm cận lâm sàng 11
1.4. Chẩn đoán giai đoạn 23
1.4.1. Phân loại giai đoạn của VALSG 23
1.4.2.Phân loại TNM 25
1.5. Chẩn đoán phân biệt 27
1.6. Các yếu tố tiên lượng bệnh ở giai đoạn khu trú 27
1.7. Điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ 28
1.7.1. Nguyên tắc điều trị 28
1.7.2. Các phương pháp điều trị 29
1.8. Nghiên cứu trên thế giới và trong nước về điều trị hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú 36
1.8.1. Các nghiên cứu nước ngoài 36
1.8.2.Các nghiên cứu trong nước 39
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 40

2.1. Đối tượng nghiên cứu 40
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn 40
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ 40
2.2. Phương pháp nghiên cứu 41
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu 41
2.2.2. Thời gian nghiên cứu 41
2.2.3. Địa điểm nghiên cứu 41
2.2.4. Cỡ mẫu nghiên cứu 41
2.2.5. Phương pháp chọn mẫu 42
2.2.6. Biến số và chỉ số nghiên cứu 42
2.2.7. Các bước triển khai nghiên cứu 44
2.3. Sai số và khống chế sai số 50
2.3.1. Những sai số có thể gặp trong quá trình nghiên cứu 50
2.3.2. Cách khắc phục sai số 51
2.4. Quản lý và xử lý số liệu 51
2.5. Đạo đức trong nghiên cứu 51
2.6. Sơ đồ nghiên cứu 53
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 54
3.1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng nhóm nghiên cứu 54
3.1.1. Tuổi và giới 54
3.1.2. Tiền sử hút thuốc 55
3.1.3.Tiền sử mắc các bệnh nội khoa 56
3.1.4. Lý do khám bệnh 56
3.1.5. Thời gian phát hiện bệnh 57
3.1.6. Triệu chứng lâm sàng 57
3.1.7. Chỉ số toàn trạng (PS) trước điều trị 58
3.1.8. Đặc điểm gày sút cân trước điều trị 58

3.1.9. Đặc điểm chụp cắt lớp vi tính ngực 59
3.1.10. Đặc điểm u trên nội soi phế quản 60
3.1.11. Các xét nghiệm đánh giá trước điều trị 60
3.1.12. Chất chỉ điểm u 61
3.1.13. Đánh giá giai đoạn theo AJCC 61
3.2. Đặc điểm phương pháp điều trị 62
3.2.1. Liều hóa chất sử dụng 62
3.2.2. Liều và phân liều xạ trị 63
3.2.3. Đáp ứng điều trị 63
3.2.4. Liên quan giữa đáp ứng và một số yếu tố 65
3.2.5. Đặc điểm tái phát di căn 66
3.3. Thời gian sống thêm 67
3.3.1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển 67
3.3.2. Liên quan sống thêm bệnh không tiến triển với một số yếu tố 68
3.3.3. Thời gian sống thêm toàn bộ 76
3.4. Một số tác dụng không mong muốn 85
3.4.1. Tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học 85
3.4.2. Tác dụng không mong muốn trên gan thận 85
3.4.3. Tác dụng không mong muốn ngoài hệ huyết học 86
3.4.4. Tác dụng không mong muốn xạ trị lồng ngực 86
3.4.5. Tác dụng không mong muốn xạ não dự phòng 87
3.4.6. Tần suất gặp tác dụng không mong muốn 88
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN 89
4.1. Một số đặc điểm chung nhóm nghiên cứu 89
4.1.1. Tuổi và giới 89
4.1.2. Đặc điểm tiền sử hút thuốc lá, hút thuốc lào 90
4.1.3. Đặc điểm triệu chứng lâm sàng 90

4.1.4. Đặc điểm cận lâm sàng 91
4.1.5. Chất chỉ điểm u – NSE/ProGRP trước điều trị 92
4.1.6. Các xét nghiệm được thực hiện trước điều trị 92
4.1.7. Giai đoạn bệnh..... 93
4.2. Đánh giá kết quả điều trị..... 94
4.2.1. Kết quả điều trị 94
4.2.2 Một số tác dụng không mong muốn của phác đồ 113
KẾT LUẬN 124
KIẾN NGHỊ 126
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 3.1. Đặc điểm tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào 55
Bảng 3.2. Tiền sử bệnh nội khoa..... 56
Bảng 3.3. Lý do khám bệnh 56
Bảng 3.4. Thời gian phát hiện bệnh 57
Bảng 3.5. Các triệu chứng, hội chứng lâm sàng trước điều trị..... 57
Bảng 3.6. Đặc điểm gày sút cân trước điều trị..... 58
Bảng 3.7. Đặc điểm CLVT ngực 59
Bảng 3.8. Đặc điểm u trên nội soi phế quản..... 60
Bảng 3.9. Xét nghiệm đánh giá trước điều trị 60
Bảng 3.10. Nồng độ chất chỉ điểm u trước điều trị..... 61
Bảng 3.11. Giai đoạn bệnh..... 61
Bảng 3.12. Liều hóa chất 62
Bảng 3.13. Liều xạ trị 63
Bảng 3.14. Đáp ứng điều trị..... 63
Bảng 3.15. Liên quan giữa đáp ứng và một số yếu tố..... 65
Bảng 3.16. Đặc điểm tái phát di căn sau điều trị 66
Bảng 3.17. Sống thêm bệnh không tiến triển 67
Bảng 3.18. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo tuổi 68
Bảng 3.19. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo thể trạng..... 69
Bảng 3.20. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo giai đoạn bệnh. 70
Bảng 3.21. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo mức độ di căn hạch 71
Bảng 3.22. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo mức độ đáp ứng 72
Bảng 3.23. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo liều xạ trị ... 73

Bảng 3.24. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo số chu kì hóa chất 74
Bảng 3.25. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan STKTT 75
Bảng 3.26. Sống thêm toàn bộ 76
Bảng 3.27. Thời gian sống toàn bộ theo tuổi 77
Bảng 3.28. Thời gian sống thêm toàn bộ theo thể trạng 78
Bảng 3.29. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh 79
Bảng 3.30. Thời gian sống thêm toàn bộ theo mức độ di căn hạch 80
Bảng 3.31. Thời gian sống thêm toàn bộ theo mức độ đáp ứng 81
Bảng 3.32. Thời gian sống thêm toàn bộ theo liều xạ trị 82
Bảng 3.33. Thời gian sống thêm toàn bộ theo số chu kì hóa chất 83
Bảng 3.34. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan STTB 84
Bảng 3.35. Tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học 85
Bảng 3.36. Tác dụng không mong muốn trên gan, thận 85
Bảng 3.37. Tác dụng không mong muốn ngoài hệ huyết học 86
Bảng 3.38. Tác dụng không mong muốn xạ trị lồng ngực 86
Bảng 3.39. Tác dụng không mong muốn xạ não dự phòng 87
Bảng 4.1. So sánh kết quả đáp ứng của một số nghiên cứu 97

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Phân bố tuổi 54
Biểu đồ 3.2. Phân bố giới 55
Biểu đồ 3.3. Đặc điểm về chỉ số toàn trạng theo ECOG 58
Biểu đồ 3.4. Mức độ giảm kích thước u so với trước điều trị 64
Biểu đồ 3.5. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển 67
Biểu đồ 3.6. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo tuổi 68
Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo thể trạng... 69
Biểu đồ 3.8. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo giai đoạn bệnh 70
Biểu đồ 3.9. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo mức độ di căn hạch 71
Biểu đồ 3.10. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo mức độ đáp ứng 72
Biểu đồ 3.11. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo liều xạ trị . 73
Biểu đồ 3.12. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo số chu kì hóa chất 74
Biểu đồ 3.13. Thời gian sống thêm toàn bộ 76
Biểu đồ 3.14. Thời gian sống thêm toàn bộ theo tuổi 77
Biểu đồ 3.15. Thời gian sống thêm toàn bộ theo thể trạng 78
Biểu đồ 3.16. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh 79
Biểu đồ 3.17. Thời gian sống thêm toàn bộ theo mức độ di căn hạch..... 80
Biểu đồ 3.18. Thời gian sống thêm toàn bộ theo mức độ đáp ứng..... 81
Biểu đồ 3.19. Thời gian sống thêm toàn bộ theo liều xạ trị 82
Biểu đồ 3.20. Thời gian sống thêm toàn bộ theo số chu kì hóa chất..... 83
Biểu đồ 3.21. Tần suất gặp một số tác dụng phụ không mong muốn..... 88

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1: Lược đồ phân loại giai đoạn ung thư phổi tế bào nhỏ 24
Hình 1.2: Trường chiếu xạ trong xạ não dự phòng 30
Hình 1.3: Các thể tích xạ trị..... 32
Hình 1.4: Xạ trị khối u phổi đa trường chiều và bản đồ đường đồng liều 33
Hình 2.1: Lược đồ điều trị 45
Hình 2.2: Các thể tích xạ trị theo ICRU..... 48
Hình 2.3: Máy xạ trị gia tốc Elekta infinity 49

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là bệnh lý ác tính và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư thường gặp nhất trên toàn cầu. Theo thống kê của Tổ chức nghiên cứu ung thư quốc tế IARC (GLOBOCAN 2020), ước tính có khoảng 2,2 triệu ca UTP mới mắc, chiếm 11,4% tổng số bệnh nhân ung thư và 1,79 triệu người tử vong, chiếm 18% tổng số ca tử vong do ung thư nói chung [1-3]. Tại Việt Nam, các kết quả ghi nhận ung thư quần thể cũng cho thấy UTP có tỷ lệ mắc và tử vong cao ở cả hai giới [4].

Theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới WHO, UTP được chia làm 2 nhóm chính dựa trên đặc điểm mô bệnh học là ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm 85 – 90% và ung thư phổi tế bào nhỏ. Hai thể mô bệnh học này khác nhau cơ bản về phương thức điều trị và tiên lượng bệnh [5]. UTPTBN mang các đặc điểm khác biệt so với các nhóm còn lại bởi tính chất ác tính hơn, tiên lượng xấu, với sự phát triển nhanh, di căn xa sớm nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời [5]. Trong thực hành lâm sàng UTPTBN được chia 2 giai đoạn là giai đoạn khu trú và giai đoạn lan tràn trong đó giai đoạn khu trú chiếm 1/3 số bệnh nhân UTPTBN tại thời điểm bệnh được chẩn đoán.

Về mặt điều trị bệnh, trước kia do phương tiện kĩ thuật cũng như hiểu biết về bản chất sinh học của bệnh còn hạn chế, điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú thường áp dụng từng phương pháp đơn thuần, tuần tự. Ngày nay với nguyên tắc điều trị đa mô thức, kết hợp nhiều phương pháp điều trị [5], bao gồm điều trị phẫu thuật, xạ trị, điều trị toàn thân được kết hợp với nhau ở từng giai đoạn, từng thời điểm để cho kết quả điều trị cao nhất [6,7]. Hóa xạ trị đồng thời là phương pháp điều trị triệt căn đối với bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú [8]. Phác đồ đã được áp dụng điều trị ở nhiều nước như Nhật Bản, Canada, Mỹ, Châu Âu…và đã chứng minh hiệu quả giúp

tăng tỷ lệ đáp ứng, hạn chế tái phát sớm, kéo dài thời gian sống thêm bệnh không tiến triển cũng như thời gian sống thêm toàn bộ. Tại Việt Nam, phác đồ hóa xạ trị đồng thời UTPTBN giai đoạn khu trú đã được áp dụng điều trị trong vài năm trở lại đây, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào báo cáo hiệu quả điều trị của phác đồ. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với 2 mục tiêu:

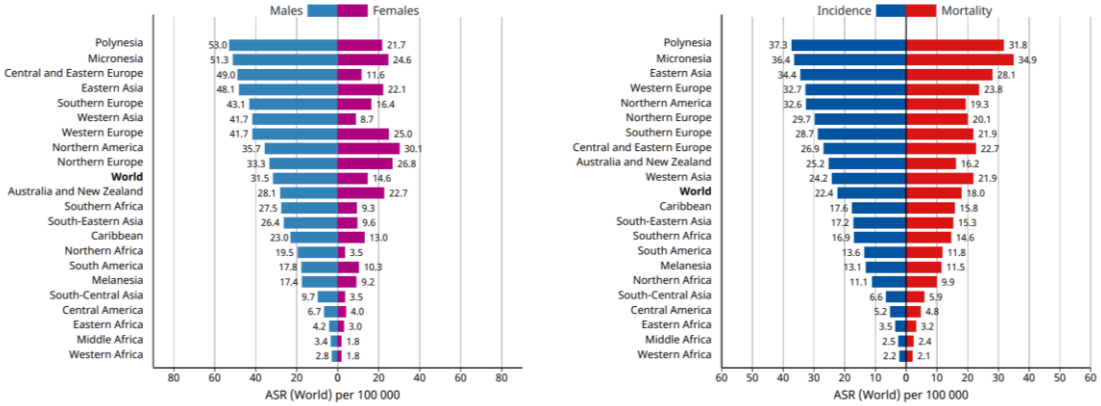
1. ***Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú điều trị hóa xạ trị đồng thời phác đồ Cisplatin-Etoposide tại bệnh viện K.***
2. ***Đánh giá kết quả hoá xạ trị đồng thời phác đồ Cisplatin-Etoposide trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu.***

Chương 1
TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Dịch tễ học

1.1.1. Dịch tễ học ung thư phổi

Ung thư phổi (UTP) là bệnh lý ác tính và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư thường gặp nhất trên toàn cầu. Theo thống kê của Tổ chức nghiên cứu ung thư quốc tế IARC (GLOBOCAN 2020), ước tính có khoảng 2,2 triệu ca UTP mới mắc, chiếm 11,4% tổng số bệnh nhân ung thư và 1,79 triệu người tử vong, chiếm 18% tổng số ca tử vong do ung thư nói chung [1-3]. Tại Việt Nam, các kết quả ghi nhận ung thư quần thể cũng cho thấy UTP có tỷ lệ mắc tăng dần theo theo thời gian và tỷ lệ tử vong cao dần theo từng thời kì và đặc biệt ở cả hai giới [4]. Ở Việt Nam theo ghi nhận tại Hà Nội giai đoạn 2006-2007, UTP đứng hàng đầu ở nam giới, chiếm 21,4% trong tổng số các loại ung thư, tỷ lệ 39,9/100.000 và chiếm vị trí thứ 3 ở nữ giới chiếm 8,1%, tỷ lệ 13,2/100.000. Ghi nhận ung thư tại thành phố Hồ Chí Minh giai đoạn 1995 - 1998, tỉ lệ mắc UTP ở nam giới là 26,9/100.000 dân và ở nữ giới là 7,5/100.000 dân, tăng lên là 29,5/100.000 dân ở nam giới và 12,4/100.000 dân ở nữ giới năm 2003. Theo GLOBOCAN năm 2018 Việt Nam có 21.865 bệnh nhân UTP mắc mới và có 19.559 trường hợp tử vong [9]. Chỉ sau 2 năm, theo báo cáo của GLOBOCAN năm 2020, số ca mới mắc đã tăng lên 26.262 ca và 23.797 ca tử vong do bệnh ung thư phổi [10].



Biểu đồ 1.1. Tỷ lệ mắc và chết của ung thư phổi (tính trên 100.000 dân) tại các khu vực trên thế giới (Nguồn GLOBOCAN 2020) [10]

1.1.2. Dịch tễ học ung thư phổi tế bào nhỏ

Ung thư phổi tế bào nhỏ (Small cell lung cancer) chiếm khoảng 10-15% tổng số ung thư phổi nói chung [11]. Ước tính năm 2017 ở Mỹ có khoảng 31.000 ca ung thư phổi tế bào nhỏ mới mắc [1].

Một đặc điểm dịch tễ ung thư phổi tế bào nhỏ khác với ung thư phổi không tế bào nhỏ là đặc điểm liên quan đến thuốc lá. Gần như tất cả các trường hợp ung thư phổi tế bào nhỏ là có hút thuốc [12]. Trong vài thập kỉ trở lại đây, ung thư phổi tế bào nhỏ có xu hướng giảm tại các nước phát triển do tỷ lệ hút thuốc lá giảm [13]. Tuy nhiên tỷ lệ nữ hút thuốc tăng dẫn tới tỷ lệ ung thư phổi tế bào nhỏ ở nữ giới cũng tăng lên theo. Riêng đối với ung thư phổi tế bào nhỏ, tỷ lệ nam: nữ là 1: 1 [12]. Trong khi đó, đối với ung thư phổi không tế bào nhỏ, tỷ lệ mắc bệnh theo giới nam: nữ là 2,5 - 4:1 [14].

Ung thư phổi tế bào nhỏ với đặc điểm bệnh học tiến triển nhanh, sớm di căn theo đường máu. Chính vì vậy, tỷ lệ phát hiện bệnh ở giai đoạn khu trú rất thấp, đa phần phát hiện khi bệnh đã ở giai đoạn lan tràn [5]. Cũng chính vì vậy, tiên lượng bệnh đối với ung thư phổi tế bào nhỏ thường xấu, thời gian sống thêm ngắn. Tỷ lệ sống thêm 5 năm của bệnh tính chung cho tất cả giai đoạn chỉ 4,9% vào những năm giai đoạn 1983-1993. Tỷ lệ sống thêm 5 năm của bệnh ít được cải thiện, sau gần 20 năm, tỷ lệ này chỉ được cải thiện từ 4,9% lên 6,4% ở giai đoạn 2002-2012 [15]. Thời gian sống thêm trung bình chỉ khoảng 7 tháng, hầu hết các bệnh nhân được chẩn đoán đã ở giai đoạn lan tràn và có thời gian sống thêm dưới 1 năm.

1.1.3. Nguyên nhân và yếu tố nguy cơ ung thư phổi tế bào nhỏ

- Thuốc lá, thuốc lào: theo Tổ chức Y tế Thế giới hút thuốc lá, thuốc lào và các dạng hút thuốc khác đã gây chết 100 triệu người trên toàn thế giới. Hiện nay, hàng năm thuốc lá là nguyên nhân gây tử vong của 5 triệu người, những người hút thuốc lá có tuổi thọ trung bình ngắn hơn người không hút

thuốc và làm tăng tỷ lệ tử vong 30% - 80% do mắc bệnh lý về phổi và các bệnh tim mạch. Trong khói thuốc lá bao giờ cũng có các chất hydrocarbon thơm, đặc biệt là chất 3-4 benzopyren là chất gây ung thư. Thuốc lá là yếu tố chính gây nên UTP, khoảng 90% trong số trường hợp được chẩn đoán UTP trên thế giới có liên quan tới hút thuốc lá. Những người hút thuốc lá có nguy cơ UTP cao gấp 10 lần so với những người không hút thuốc, mức độ tăng nguy cơ còn phụ thuộc vào tuổi bắt đầu hút thuốc, số lượng hút thuốc, thời gian hút thuốc. Hút thuốc lá làm tăng nguy cơ ung thư của các loại tế bào những tỷ lệ khác nhau như: ung thư tế bào vẩy và tế bào nhỏ tăng 5-20 lần, dạng tuyến và tế bào lớn tăng gấp 2- 5 lần. Nguy cơ bị UTP cũng tăng cao ở những người hút thuốc lá thụ động, người bị hít hơi thuốc lá lâu ngày có nguy cơ cao hơn 1,5 so với người không hút thuốc thuốc lá [14,16].

Đặc biệt đối với ung thư phổi tế bào nhỏ, thuốc lá được chứng minh là một trong những nguyên nhân chính gây bệnh. Có đến hơn 95% bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ có hút thuốc. Các nghiên cứu về dịch tễ học cũng cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân nữ hút thuốc tăng lên gần đây, chiếm phần lớn ung thư phổi tế bào nhỏ. Chính điều này làm tỷ lệ mắc theo giới ung thư phổi tế bào nhỏ 1:1. Trong khi đó, ở ung thư phổi không tế bào nhỏ, tỷ lệ này cao hơn rất nhiều 2,5-4:1.

- Các chất gây UTP không liên quan tới thuốc lá [17]

+ Chất thải môi trường, chất thải từ động cơ, các chất phóng xạ, arsen, hydrocarbon…

+ Các yếu tố hóa học:

• Khí Radon: những người thợ mỏ, người bị phơi nhiễm cao với khí Radon có khả năng tăng nguy cơ bị UTP.

• Chất gây ung thư như amiang, benryllium, ete, hydrocarbon thơm đa vòng, crom, nickel và những hợp chất asen vô cơ.

- Các bệnh mãn tính ở phổi: các nốt vôi hóa, các sẹo cũ, tổn thương lao, các viêm phế quản mạn có di sản dạng biểu bì.

- Tuổi: ở cả hai giới, tỉ lệ mắc UTP bắt đầu tăng dần ở lứa tuổi sau 40. Phần lớn UTP được chẩn đoán ở tuổi 35 - 75, đỉnh cao ở lứa tuổi 55 - 65. Đây là nhóm tuổi được xếp vào nhóm có nguy cơ cao.

- Giới: nam mắc nhiều hơn nữ, tỉ lệ nam/nữ khoảng 6:1. Tại Việt Nam, từ trước năm 1994 tỉ lệ mắc nam/nữ khoảng 8:1, hiện nay tỉ lệ này chỉ còn 4:1

- Gen: những bất thường di truyền học trong ung thư phổi rất đa dạng.

Người ta thấy các nhiễm sắc thể bị mất đoạn trong nhiều tế bào UTP, nổi bật là sự mất nhiễm sắc thể vùng 3p21. Gen p53, gen đã được nghiên cứu rộng rãi trong UTPTBN, các nghiên cứu báo cáo cho thấy có trên 80% bệnh nhân UTPTBN đột biến gen này. Ngoài ra còn rất nhiều các biến đổi khác như gen Kras, EGFR, Her2/neu... đang được nghiên cứu để áp dụng những phương pháp điều trị mới trong UTPTBN.

1.2. Phát hiện và chẩn đoán sớm

1.2.1. Thăm khám và sàng lọc nhóm có nguy cơ cao

Các triệu chứng của ung thư phổi giai đoạn sớm thường âm thầm, lặng lẽ, bệnh tiến triển rất đa dạng. Do vậy cần sàng lọc ở những người có nguy cơ cao bao gồm: những người nghiện thuốc lá, những người tuổi trên 40 và có tiền sử mắc các bệnh hô hấp mãn tính hoặc ho kéo dài, những người có tiền sử tiếp xúc với hóa chất công nghiệp độc hại: amiăng, bụi silic…

1.2.2. Chẩn đoán hình ảnh

1.2.2.1. Chụp X-quang ngực thường quy

Sàng lọc ung thư phổi bằng X-quang thường quy đã được nghiên cứu từ những năm 1980s, tuy nhiên do đặc điểm phim chụp X-quang cho độ nhạy thấp nên hiệu quả sàng lọc không cao. Hơn nữa do đặc điểm bệnh học ung thư phổi, đặc biệt là ung thư phổi tế bào nhỏ thường di căn rất sớm. Các trường

hợp phát hiện trên X-quang thường đã ở giai đoạn tiến triển, thậm chí ở giai đoạn di căn. Vì vậy ý nghĩa sàng lọc bằng X-quang thường quy đối với ung thư phổi là không nhiều.

Chính vì vậy, chụp X-quang ngực thường quy không được khuyến cáo trong sàng lọc ung thư phổi [18-20].

1.2.2.2. Chụp CT ngực liều thấp

Các dữ liệu nghiên cứu gần đây cho thấy, với những bệnh nhân có nguy cơ cao bị ung thư phổi, việc tiến hành sàng lọc chẩn đoán sớm ung thư bằng chụp cắt lớp với liều xạ thấp hàng năm tăng được thêm 20% số trường hợp ung thư phổi được phát hiện khi so với chụp x quang phổi thông thường.

Chính nhờ những lợi ích rõ rệt như vậy, do đó nhiều khuyến cáo hiện nay đang đề nghị đưa chụp cắt lớp vi tính ngực liều xạ thấp, tiến hành hàng năm là phương pháp tốt để sàng lọc phát hiện ung thư phổi sớm.

Kỹ thuật chụp thông thường được đề xuất là chụp cắt lớp ngực, với việc chụp nhanh, trong một lần hít vào tối đa, kéo dài không quá 25 giây, liều chụp được đặt ở mức 2mSv (so với liều chuẩn 7mSv). Hình ảnh được tái tạo ở cửa sổ nhu mô, khoảng cách lớp cắt 1-2,5mm, độ phân giải cao. Ngoài ra, để tăng hiệu quả chụp, chụp CT ngực liều thấp đa dãy có thể được sử dụng để tầm soát và phát hiện các tổn thương nốt nhỏ, tránh bỏ sót tổn thương.

Lợi ích việc tầm soát và sàng lọc bằng CT ngực liều thấp bao gồm: phát hiện sớm ung thư phổi nhằm cải thiện kết quả điều trị cũng như chất lượng cuộc sống [21,22]. Bên cạnh đó, còn phát hiện và điều trị kịp thời các bệnh ung thư khác tại lồng ngực: ung thư màng phổi, các khối u của tuyến ức, ung thư vú, ung thư thận, tuyến thượng thận. Ngoài ra còn phát hiện các bệnh lý khác như: các tổn thương của tuyến giáp, COPD, xơ vữa động mạch cảnh, phình tách động mạch chủ, và một số bệnh lý khác ít gặp hơn của lồng ngực và phổi: kén khí...[23].

1.3. Chẩn đoán xác định

1.3.1. Lâm sàng

1.3.1.1. Giai đoạn sớm

Ở giai đoạn sớm ung thư phổi tế bào nhỏ, đa phần bệnh nhân không có triệu chứng. Việc phát hiện bệnh ở giai đoạn này chủ yếu do tình cờ khám bệnh. Các triệu chứng lâm sàng của ung thư phổi không đặc hiệu mà chỉ có ý nghĩa định hướng cho chẩn đoán. Nhìn chung, đa số các trường hợp khởi phát và tiến triển âm thầm trong giai đoạn đầu, do đó khi xuất hiện các triệu chứng khối u đã khá lớn. Khoảng 5 - 10% các trường hợp ung thư phổi là không có triệu chứng lâm sàng mà chỉ phát hiện tình cờ khi khám bệnh.

1.3.1.2. Giai đoạn tiến triển

Khác với ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư phổi tế bào nhỏ thường phát triển ở các phế quản lớn, phát triển nhanh, độ ác tính cao, di căn xa sớm vì vậy các triệu chứng lâm sàng thường phong phú [24].

Những biểu hiện của bệnh tại chỗ

- Ho: là triệu chứng hay gặp nhất ở bệnh nhân UTP. Ho biểu hiện lúc chẩn đoán ở hơn 50% trường hợp, ở hầu hết bệnh nhân không được điều trị khỏi bằng điều trị thông thường. Ho trong UTP có thể liên quan đến nhiều yếu tố, bao gồm: u trung tâm, viêm phổi tắc nghẽn, đa di căn nhu mô và tràn dịch màng phổi.

- Ho ra máu: Ho ra máu trong UTP có nhiều mức độ khác nhau nhưng thường bao gồm đờm có vệt máu. Mô tả thông thường nhất của bệnh nhân là ho ra đờm nhuốm ít máu trong vài ngày liên tiếp. Mức độ nghi ngờ tăng lên khi thấy các triệu chứng dai dẳng hoặc tái diễn, đặc biệt ở các bệnh nhân có tiền sử hút thuốc. Chảy máu số lượng lớn trong UTP có thể gây tử vong nhanh ở một số trường hợp.

- Đau ngực: Là triệu chứng thường gặp, có thể xảy ra ở UTP giai đoạn rất sớm mà không có xâm lấn màng phổi, thành ngực hoặc trung thất.

- Khó thở: Là triệu chứng khá thường gặp trong UTP. Các nguyên nhân gây khó thở ở bệnh nhân UTP bao gồm: khối u gây tắc nghẽn khí quản, phế quản gốc, do tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng ngoài tim hoặc bệnh nhân có bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính kèm theo.

- Hội chứng nhiễm trùng phế quản - phổi: Viêm phổi, áp xe phổi có thể xuất hiện sau chỗ hẹp phế quản do khối u. Khối u chèn ép khí phế quản gây ứ đọng đờm làm tăng khả năng nhiễm trùng, bên cạnh đó khi có viêm phổi, áp xe phổi việc dẫn lưu đờm, mủ bị hạn chế.

Những biểu hiện của bệnh tiến triển tại chỗ

- Hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên (TMCT): với các dấu hiệu nhức đầu, chóng mặt, tím mặt, phù kiểu áo choàng, tĩnh mạch cổ nổi to. Tùy theo vị trí tắc mà phù và tuần hoàn bàng hệ có thể có mức độ và hình thái khác nhau.

- Triệu chứng chèn ép thực quản: khó nuốt hoặc nuốt đau do khối u hoặc hạch chèn ép thực quản. Lúc đầu là thức ăn rắn, sau với thức ăn lỏng, rồi cả nước uống.

- Triệu chứng chèn ép thần kinh:

+ Chèn ép thần kinh quặt ngược trái: nói khàn, có khi mất tiếng hoặc giọng đôi.

+ Chèn ép thần kinh giao cảm cổ: đồng tử co lại, khe mắt nhỏ, mắt lõm sâu làm mi mắt như sụp suống, gò má đỏ lên bên tổn thương (Hội chứng Claude Bernard-Horner).

+ Chèn ép thần kinh giao cảm lưng: tăng tiết mồ hôi một bên.

+ Chèn ép thần kinh phế vị: hồi hộp chống ngực, tim đập nhanh.

+ Chèn ép dây thần kinh hoành: nấc, đau vùng cơ hoành, khó thở do liệt cơ hoành.

+ Chèn ép đám rối thần kinh cánh tay: đau vai lan ra mặt trong cánh tay, có rối loạn cảm giác.

- Tràn dịch màng tim: xuất hiện ở 5-10% bệnh nhân UTP. Tràn dịch màng tim xảy ra điển hình ở các bệnh nhân bệnh tiến triển tại chỗ.

- Tràn dịch màng phổi: khoảng 15% bệnh nhân UTP lúc chẩn đoán. Cần chọc dò màng phổi để xác định nguồn gốc của tràn dịch.

- Chèn ép ống ngực chủ: gây tràn dưỡng chấp màng phổi, có thể kèm theo với phù cánh tay trái hoặc tràn dưỡng chấp ổ bụng.

Các hội chứng cận u

* Các hội chứng nội tiết.

- Hội chứng tăng tiết ADH không phù hợp tổ chức
- Tăng can xi huyết không do di căn
- Hội chứng Cushing
- Vú to ở nam giới

* Các hội chứng thần kinh:

- Bệnh lý thần kinh cảm giác bán cấp
- Hội chứng nhược cơ Lambert-Eaton
- Giả tắc ruột non
- Viêm não tủy
- Bệnh võng mạc do ung thư

* Bệnh xương:

- Bệnh xương khớp phì đại
- To đầu chi

* Các hội chứng thận:

- Viêm cầu thận
- Hội chứng thận hư

* Huyết học:

- Thiếu máu
- Tăng bạch cầu ái toan
- Huyết khối
- Ban xuất huyết giảm tiểu cầu

1.3.2. Xét nghiệm cận lâm sàng

1.3.2.1. Chẩn đoán hình ảnh

Chẩn đoán hình ảnh là một trong những phương pháp quan trọng nhằm phát hiện khối u trong lồng ngực. Đặc biệt là trong chẩn đoán ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn sớm.

1.3.2.1.1. Chụp X quang phổi thường quy

Chụp phổi thẳng và chụp nghiêng là một phương pháp đơn giản nhất để xác định bệnh nhân có bị tổn thương ở phổi hay không? Chụp phổi tiêu chuẩn có thể phát hiện một tổn thương cỡ khoảng 10mm đường kính. Tuy nhiên với những u dưới 10mm đường kính là khó nhận thấy. Đôi khi các trường hợp khối u lớn 10-15mm cũng khó thấy. Xẹp phổi kết hợp, viêm phổi và sau đó bị tắc, áp xe, viêm phế quản, phản ứng phế mạc, u xâm lấn hoặc di căn xương sườn gây tiêu xương, tràn dịch màng phổi, các di căn hạch ở trung thất được xác định bằng chụp Xquang cho những nghi ngờ là có một u phổi ác tính nguyên phát. Chụp Xquang phổi thẳng có thể xác định các u phổi có tính chất bất thường. Khả năng xác định tổn thương lành tính chủ yếu dựa vào 2 chỉ tiêu:

- Tính ổn định của kích cỡ trong vòng 2 năm và sự có mặt của canxi hoá ở những điểm chọc hút nhiều lần thường là lành tính. Những vùng tổn thương khác nghi ngờ có thể là ác tính và phụ thuộc vào biểu hiện lâm sàng.

Một nhược điểm của chụp X-quang phổi thẳng là việc phát hiện các hạch ở vùng rốn phổi và vùng trung thất là khó khăn, trừ khi tổn thương di căn rõ rệt. X quang phổi cho giá trị chẩn đoán thấp trong việc xác định các di căn hạch ở trung thất với độ nhạy xấp xỉ 60%. Các khối u T1 lâm sàng, di căn các hạch trung thất là khoảng 22%. Các bệnh nhân bị u phổi ở vùng trung tâm sẽ có di căn hạch 32% ở vùng trung thất. 15% số bệnh nhân có u T1 ở ngoại vi và hình ảnh trung thất bình thường sẽ có những hạch di căn ở vùng trung thất sau khi chụp CLVT hoặc chụp PET/CT.

1.3.2.1.2. Chụp cắt lớp vi tính (CLVT)

Chụp cắt lớp vi tính là một kỹ thuật có hiệu quả đối với việc đánh giá tổn thương nghi ngờ ở phổi và vùng trung thất, đặc biệt là trong phát hiện sớm tổn thương của phổi. Tính chính xác của chụp cắt lớp để xác định những di căn hạch ở vùng trung thất lại thay đổi rất lớn với độ nhạy từ 51-95%. Kích cỡ các hạch bạch huyết là > 1cm theo đường kính lớn nhất được chấp nhận là một chỉ tiêu đánh giá di căn các hạch bạch huyết. Xấp xỉ 8 -15% số bệnh nhân chụp cắt lớp được đánh giá âm tính đối với di căn các hạch ở trung thất với kích thước hạch < 1cm. Tuy nhiên việc phát hiện tối ưu nhất đối với các hạch ở vùng trung thất là khi tiến hành phẫu thuật. Các hạch ở vùng trung thất > 2cm, 90% là có di căn vào hạch, các hạch bạch huyết có kích cỡ từ 1-2 cm sẽ có 50 % di căn hạch, kích cỡ hạch từ 1-1,5 cm di căn hạch chiếm từ 15-30% [25]. Ngoài ra, CLVT còn được sử dụng trong việc đánh giá tình trạng di căn xa (di căn não, các tạng trong ổ bụng…).

CLVT đánh giá khối u nguyên phát

CLVT ngực giúp đánh giá tổn thương khối u nguyên phát, cung cấp các thông tin về vị trí, kích thước và mức độ xâm lấn. Đây là các thông tin quan trọng để đánh giá giai đoạn T của bệnh

CLVT ngực còn đánh giá giai đoạn bệnh qua đánh giá tình trạng hạch. Tuy nhiên, mức độ đánh giá di căn hạch trung thất trên phim chụp CT ngực không phải là ưu điểm của phương pháp này. Tuy nhiên, khi việc sinh thiết kim để có chẩn đoán xác định thì CT là phương pháp ưu tiên được lựa chọn để hướng dẫn cho thủ thuật.

CT ngực còn đánh giá tổn thương di căn tại chỗ tại vùng: cung cấp thông tin về di căn màng phổi, màng tim, di căn hoặc xâm lấn xương cột sống, thành ngực hay phần mềm thành ngực. Ngoài ra, khi chụp CLVT ngực còn đánh giá thêm một số vị trí khác di căn như: phần cổ thấp, một phần gan

hay tuyến thượng thận, đây là các vị trí hay di căn ngoài lồng ngực của ung thư phổi. Ngoài chụp CLVT ngực, CLVT ổ bụng cũng được khuyến cáo thực hiện khi đánh giá giai đoạn bệnh để nhằm đánh giá tình trạng di căn xa, đồng thời còn đánh giá các tổn thương các khối u đi kèm nếu có ở ổ bụng.

CLVT ngực còn giúp đánh giá một số tình trạng đi kèm khác khi đánh giá khối u phổi như: đánh giá tình trạng xẹp phổi hay hướng dẫn vị trí sinh thiết u. Tuy nhiên CLVT ngực cũng có một số hạn chế. Hạn chế đầu tiên của CLVT ngực bao gồm đánh giá tình trạng di căn hạch khi có độ nhạy thấp. Nghiên cứu phân tích hệ thống năm 2013 trên 43 nghiên cứu nhằm đánh giá giá trị của CLVT ngực đánh giá di căn hạch trung thất với 7368 bệnh nhân cho thấy: đối với các tổn thương hạch có kích thước >1cm đường kính nhỏ nhất được xác định là nghi ngờ di căn hạch trên phim chụp thì CLVT ngực chỉ có độ nhạy 55%, độ đặc hiệu 81%, giá trị chẩn đoán dương tính là 58% và giá trị chẩn đoán âm tính là 83% [26,27]. Chính vì kết quả này nên CLVT ngực không được đánh giá cao trong đánh giá giai đoạn di căn hạch trung thất mà cần thêm phối hợp với các phương pháp chẩn đoán khác, đặc biệt cần có khẳng định mô bệnh học.

1.3.2.1.3. Chụp cộng hưởng từ - CHT (Magnetic Resonance Imaging - MRI)

Chụp cộng hưởng từ không sử dụng như một phương pháp chẩn đoán thường quy để đánh giá những bệnh nhân bị ung thư phổi. Tuy nhiên, CHT có những ưu điểm khác với CLVT là vì khả năng thấy rõ những cấu trúc mạch và thần kinh. Các u ở sát với những cấu trúc mạch và thần kinh có thể đánh giá một cách chính xác hơn. CHT được sử dụng nhiều nhất để đánh giá những bệnh nhân ở vùng đỉnh phổi (thuỳ trên hoặc ung thư rãnh trên), đánh giá tình trạng di căn hạch trung thất, đặc biệt là các trường hợp nghi ngờ di căn não, di căn cột sống gây chèn ép tuỷ sống [28,29].

1.3.2.1.4. Chụp xạ hình

Chụp xạ hình phổi được thực hiện bằng cách tiêm vào tĩnh mạch Technetium 99m (99mTc) với thời gian bán huỷ 6 giờ, người ta nghiên cứu sự phân bố của chất phóng xạ trên hệ mạch máu của phổi được ghi lại bằng máy SPECT. Là một phương pháp chụp đơn giản, không tốn kém. Chụp xạ hình cho rất ít thông tin, độ nhạy thấp và thường được chỉ định chụp khung xương toàn thân để đánh giá tình trạng di căn xương. Mặt khác chụp xạ hình đánh giá di căn não, độ nhạy thấp hơn so với chụp CLVT. Vì thế, nó chỉ được sử dụng để đánh giá mức độ di căn xa, nhất là di căn vào xương [30,31].

Hiện nay, chụp xạ hình chỉ áp dụng để đánh giá tình trạng di căn xương nhằm mục đích đánh giá giai đoạn và theo dõi tình trạng di căn xương.

1.3.2.1.5. PET-CT

Chụp PET-CT là một phương pháp mới để đánh giá bệnh nhân ung thư phổi, nguyên lí của chụp PET dựa vào sự hấp thu của 2-(18F) Fluoro -2-Deoxy-D-Glucose (FDG) do tổ chức tế bào có hoạt động chuyển hoá cao. Rất nhiều công trình nghiên cứu đã chứng minh tính nhạy cảm cao và tính chuyên biệt của chụp PET-CT đối với giai đoạn di căn hạch trung thất. Một số công trình nghiên cứu so sánh chụp PET-CT với CLVT, sự kết hợp của cả 2 kỹ thuật này có thể cho kết quả chính xác tới trên 95% các trường hợp.

Hiện nay, PET là phương tiện quan trong trong chẩn đoán ung thư, cả về chẩn đoán và đánh giá tổn thương còn lại, cũng như việc tiên lượng bệnh. Giá trị của PET trong việc đánh giá giai đoạn tại chỗ và lan tràn của UTPTBN cung cấp những hình ảnh hữu hiệu cho điều trị và đưa ra những chỉ định điều trị tốt hơn. PET đặt ra những tiêu chuẩn mới trong việc đánh giá các khối u đặc của phổi, hạch trung thất hoặc các ổ di căn, PET chứng minh các dấu hiệu tổn thương giữa u lành và u ác tính chính xác hơn chụp CLVT. Trong việc đánh giá di căn lan tràn hạch vùng, PET chính xác hơn CLVT, nhằm để tránh bỏ sót những tổn thương xâm lấn khi phẫu thuật ở nhiều bệnh nhân với hình

ảnh PET của trung thất âm tính. Ở những bệnh nhân PET trung thất dương tính, đánh giá xâm lấn phẫu thuật là bắt buộc bởi vì khả năng dương tính giả do hạch viêm hoặc các u hạt. PET được sử dụng bổ sung cho các hình ảnh quy ước trong việc xác định di căn lan tràn, nó có thể xác định các tổn thương di căn hoặc loại trừ các tổn thương nghi ngờ ác tính trên phim quy ước [32]. Tuy nhiên, trong giai đoạn hiện nay, PET không thể thay thế hoàn toàn hình ảnh quy ước do âm tính giả hoặc dương tính giả. Chính vì vậy, nội soi trung thất chẩn đoán di căn hạch bằng sinh thiết vẫn là phương pháp tiêu chuẩn được áp dụng hiện nay.

PET-CT cũng có thể mang lại nhiều lợi ích trong việc đánh giá dịch màng phổi. Xâm lấn màng phổi phần lớn liên quan đến ung thư phổi. Sự khác biệt giữa tràn dịch màng phổi lành tính và ác tính là rất quan trọng trong việc chỉ định phẫu thuật hoá trị và xạ trị. Tổn thương dày màng phổi hoặc các nốt tổn thương trên CLVT có thể gợi ý di căn màng phổi. Nhưng CLVT không thể kết luận là lành tính hay ác tính của bệnh lí màng phổi. Cũng như CHT đã thất bại trong việc chứng minh sự khác biệt giữa tràn dịch màng phổi lành tính hay ác tính. Chọc tháo dịch màng phổi chỉ xác định được 30 - 40% số bệnh nhân tràn dịch màng phổi ác tính.

Vai trò PET-CT đối với ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú

Đối với ung thư phổi tế bào nhỏ, do đặc tính tăng chuyển hoá mạnh chính vì vậy, PET-CT giúp chẩn đoán giai đoạn chính xác hơn. Nghiên cứu của tác giả Fisher và CS (2007) cho thấy, khoảng 19% các trường hợp chẩn đoán tăng giai đoạn từ giai đoạn khu trú thành giai đoạn lan tràn khi chụp PET-CT so với CLVT. Trong khi đó, chỉ khoảng 8% các trường hợp ở giai đoạn lan tràn giảm giai đoạn thành giai đoạn khu trú [33]. Thay đổi về kế hoạch điều trị khi được chẩn đoán bằng PET-CT đối với ung thư phổi tế bào nhỏ khoảng 27%, đặc biệt là thay đổi trong kế hoạch xạ trị do trường chiếu trong

ngực bị thay đổi. Tuy nhiên, do vai trò quan trọng sự khác biệt giữa giai đoạn khu trú và lan tràn, việc chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học nên được thực hiện trong các trường hợp tăng giai đoạn từ khu trú chuyển thành lan tràn đối với các tổn thương nghi ngờ trên PET-CT [34].

Mặt khác, PET-CT còn được sử dụng trong việc lập kế hoạch điều trị và đánh giá tình trạng tổn thương còn lại sau phẫu thuật và tình trạng tái phát sau điều trị. Xạ trị dựa trên phim chụp PET-CT giúp các nhà xạ trị xác định vị trí chính xác hơn, giảm các tác dụng phụ không mong muốn đến các nhu mô lân cận [35].

Hạn chế PET-CT là đánh giá các tổn thương di căn hệ thần kinh trung ương. Chính vì vậy, đối với các tổn thương nghi ngờ di căn não, MRI sọ não vẫn là xét nghiệm có giá trị chẩn đoán nhất. Khoảng 10-15% bệnh nhân UTPTBN có di căn não tại thời điểm chẩn đoán, trong đó có đến 30% bệnh nhân không có triệu chứng. Ngoài ra, PET-CT còn có hạn chế khi có một số trường hợp dương tính giả khi các khối u lành tính vẫn bắt FDG cao như: nhiễm khuẩn, tổn thương viêm hay viêm lao hay các bệnh viêm hạt khác [36].

1.3.2.1.6. Siêu âm chẩn đoán

Trong việc chẩn đoán ung thư phổi, siêu âm giúp cho việc chẩn đoán giai đoạn chính xác hơn bằng cách đánh giá các tổn thương di căn xa vào các tạng và các cơ quan. Siêu âm phát hiện các di căn vào gan, di căn hạch, tuyến thượng thận, di căn vào tiểu khung …

Ngoài ra, siêu âm còn giúp chúng ta phát hiện các tổn thương phối hợp khác, giúp cho quá trình điều trị tốt hơn.

1.3.2.2. Nội soi

1.3.2.2.1. Nội soi phế quản

Soi phế quản bằng ống mềm là một kỹ thuật chuẩn và chủ yếu để đánh giá những bệnh nhân bị ung thư phổi nguyên phát, nó đóng vai trò quan trọng

nhất để xác định phạm vi bệnh nội phế quản, cho phép khám kỹ lưỡng về vùng trên thanh môn của thanh quản, khí quản, vùng phế quản. Trạng thái u (T) được xác định bằng cách đo khối u sát với cựa phế quản và các nhánh phế quản. Những tổn thương nhìn thấy qua nội soi việc chẩn đoán tế bào học chính xác có thể đạt tới 90% các trường hợp. Với những vùng tổn thương ở trung tâm thì những công trình nghiên cứu về tế bào học qua việc chọc kim xuyên thành phế quản, rửa và chải phế quản, kết hợp với sinh thiết sẽ cho kết quả chẩn đoán cao tới 95%. Những tổn thương ở ngoại vi không nhìn thấy bằng nội soi có thể được chẩn đoán tế bào từ việc rửa và chải phế quản có thể chẩn đoán chính xác từ 50-60% bệnh nhân. Những công trình nghiên cứu về tế bào học bằng cách chọc hút xuyên thành phế quản (TBNA) sẽ cho kết quả chẩn đoán với mức rất cao. Rửa phế quản áp dụng với các u ngoại vi. Hiện nay, kĩ thuật soi phế quản được ứng dụng rộng rãi trong chẩn đoán ung thư phế quản phổi ở nhiều trung tâm trên thế giới cũng như ở Việt Nam.

1.3.2.2.2. Nội soi lồng ngực và nội soi trung thất

Nội soi lồng ngực được Jacovacus tiến hành năm 1910, tuy nhiên cho đến những năm gần đây mới được áp dụng rộng rãi trong điều trị ung thư phổi cũng như các bệnh lý khối u khác trong lồng ngực. Soi lồng ngực cho phép có thể nhìn được toàn bộ các phần bề mặt phế mạc ở trung thất: lá thành và lá tạng đồng thời kết hợp sinh thiết hoặc điều trị phẫu thuật. Ngày nay, soi lồng ngực được áp dụng ngày càng rộng rãi trong phẫu thuật điều trị ung thư phổi. Soi lồng ngực rất có ích đối với ung thư phổi có sự di căn màng phổi kết hợp, các bệnh lý về ung thư màng phổi, tế bào trong dịch màng phổi dương tính (đối với bệnh T4), những trường hợp này không có chỉ định phẫu thuật. Soi lồng ngực bổ trợ có giá trị đối với soi trung thất cổ và mổ trung thất trước. Có thể soi tới các vùng quanh khí quản, vùng rốn phổi và các hạch ở cửa sổ động mạch chủ phổi. Soi lồng ngực làm giảm được số lượng phải phẫu thuật lồng

ngực để thăm dò có thể tiếp cận được mọi tổn thương nhỏ từ 2-3 mm ở ngoại vi phổi, màng phổi và trung thất mà các phương pháp khác không làm được để phát hiện các nốt, nhân di căn nhỏ màng phổi, hạch rốn phổi và hạch trung thất... Hiện nay, nội soi lồng ngực để chẩn đoán xác định di căn hạch ít được thược hiện do có nội soi trung thất. Đối với các trường hợp khối u nhỏ, ưu tiên phẫu thuật nội soi lồng ngực.

Nội soi trung thất được thực hiện nhằm sinh thiết và đánh giá tình trạng di căn hạch trung thất để chẩn đoán giai đoạn hạch trước điều trị. Đối với ung thư phổi tế bào nhỏ vai trò của nội soi trung thất cũng như nội soi lồng ngực ít có giá trị thực tiễn như đối với ung thư phổi không tế bào nhỏ. Đối với ung thư phổi tế bào nhỏ, khi phát hiện bệnh đã ở giai đoạn tiến triển, hoặc khi ở giai đoạn khu trú, tổn thương hạch trung thất thường lớn hoặc đã rõ ràng nên đôi khi không cần chẩn đoán mô bệnh học.

1.3.2.3. Các phương pháp chẩn đoán lấy mẫu mô bệnh học

1.3.2.3.1. Sinh thiết bằng chọc hút qua da xuyên thành ngực dưới hướng dẫn CLVT (Percutaneous transthoracic needle aspiration biopsy-TTNA)

Sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn CLVT là phương pháp có giá trị cao, có thể tiến hành được với hầu hết tất cả các khối u ở phổi, cả trung tâm và ngoại vi. Đặc biệt với các u ở ngoại vi, những vị trí mà nội soi phế quản không với tới để quan sát thấy và các trường hợp bệnh nhân yếu không thể nội soi phế quản được, sinh thiết giúp lấy bệnh phẩm tốt, có giá trị cao để làm chẩn đoán mô bệnh học và tế bào học. Ở Việt Nam, kĩ thuật TTNA được Ngô Quý Châu (1996)[37] áp dụng nghiên cứu giá trị chẩn đoán ung thư phổi phế quản của sinh thiết phổi hút kim nhỏ qua thành ngực cho tỉ lệ dương tính cao và mang lại hiệu quả trong chẩn đoán ung thư phổi. Đặc biệt là những trường hợp khó chẩn đoán (U< 2 cm).

1.3.2.3.2. Sinh thiết chọc hút xuyên thành phế quản (Transbronchial needle aspiration biopsy-TBNA)

TBNA được ứng dụng rộng rãi trong các trung tâm chẩn đoán các bệnh lí phổi, TBNA được thực hiện tốt nhất với thiết bị soi huỳnh quang để nâng cao việc xác định vị trí tổn thương. TBNA đánh giá các bệnh bạch huyết ở trung thất: cho tỷ lệ dương tính 60% ở bệnh nhân có hạch di căn trên 2cm.

Ở Việt Nam, kĩ thuật TBNA được thực hiện từ năm 1992, áp dụng nghiên cứu chẩn đoán ung thư phổi phế quản bằng kĩ thuật soi phế quản ống mềm, sinh thiết xuyên thành phế quản và chải rửa mù tại Bệnh viện Lao và bệnh phổi trung ương, tỉ lệ dương tính từ 62 - 73%.

1.3.2.4. Chẩn đoán tế bào học

Chẩn đoán tế bào học là một trong những phương đơn giản chẩn đoán UTP song ít giá trị, vì không phân loại được mô bệnh học.

1.3.2.4.1. Chọc hút tế bào hạch

Một số trường hợp bệnh nhân đến khám bệnh trong tình trạng muộn, đã có biểu hiện di căn hạch (hạch nách, thượng - hạ đòn, hạch cổ…vv) chọc hút hạch chẩn đoán tế bào là phương pháp dễ thực hiện, nhưng chỉ là một phương pháp định hướng cho chẩn đoán ban đầu.

1.3.2.4.2. Chọc dò dịch màng phổi, màng tim xét nghiệm tế bào

Phương pháp xét nghiệm tế bào đơn giản, thường được chỉ định trong các trường hợp bệnh nhân bị UTP có xuất tiết dịch màng phổi, song tỉ lệ dương tính thấp.

1.3.2.4.3. Xét nghiệm tìm tế bào ác tính trong dịch tiết phế quản

Lấy bệnh phẩm dịch xuất tiết, đờm của bênh nhân làm phiến đồ xét nghiệm tế bào học, tỉ lệ gặp tế bào ung thư thấp. Phương pháp này có giá trị khi bệnh nhân ho ra máu.

1.3.2.5. Chẩn đoán mô bệnh học

Chẩn đoán mô bệnh học là một trong những phương pháp quan trọng trong chẩn đoán UTP và là một trong 3 yếu tố của tiêu chuẩn vàng chẩn đoán ung thư phổi.

Chẩn đoán mô bệnh học ung thư phổi theo phân loại WHO năm 2004 [38] được các nhà bệnh lí học chia làm 4 nhóm chính bao gồm:

- Ung thư biểu mô vảy (Squamous cell carcinoma)
- Ung thư biểu mô tuyến (Adenocarcinoma)
- Ung thư biểu mô tế bào lớn (Large cell carcinoma)
- Ung thư biểu mô tế bào nhỏ (Small cell carcinoma).

Ngoài ra, mỗi một nhóm còn được phân chia theo típ nhỏ đặc trưng cho các nhóm. Tuy nhiên phân loại này đã cũ và hiện nay không còn được sử dụng trên lâm sàng.

** Phân loại mô bệnh học của WHO cho UTBM 2015 [39]*:

Adenocarcinoma UTBM tuyến

Lepidic adenocarcinome (UTBM tuyến xuất phát từ biểu mô phế nang)

Acinar adenocarcinoma UTBM tuyến nang

Papillary adenocarcinoma UTBM tuyến nhú

Micropapillary carcinoma UTBM tuyến vi nhú

Solid adenocarcinoma UTBM tuyến đặc

Invasive mucinous adenocarcinoma UTBM tuyến xâm lấn chế nhày

Mixed invasive mucinous adenocarcinoma UTBM tuyến xâm lấn chế nhày hỗn hợp

Colloid carcinoma UTBM tuyến dạng nhày

Fetal adenocarcinoma UTBM tuyến bào thai

Enteric adenocarcinoma UTBM tuyến ruột

Minimally invasive adenocarcinoma UTBM tuyến xâm lấn tối thiểu

Tổn thương tiền xâm lấn

Atypical adenocarcimatous hyperplasia loạn sản BM tuyến điển hình

Adenocarcinoma in situ UTBM tuyến trong biểu mô

Squamous cell carcinoma UTBM vảy

Keratinizing: có keratin

Non-keratin: Không có keratin

Papillary Dạng nhú

Basaloid squamous cell carcinoma

Tổn thương tiền ung thư:

Squamous cell carcinome in situ UTBM vảy trong biểu mô

U thần kinh nội tiết

UTBM TKNT tế bào nhỏ

UTBM TKNT tế bào lớn

U carcinoid

Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia

Small cell carcinoma UTBM tế bào nhỏ

Large cell carcinoma UTBM tế bào lớn

UTBM không phân loại khác

Như vậy, trong phân loại mới này, một số trường hợp được phân loại rõ ràng hơn, đặc biệt là trong nhóm ung thư phổi tế bào nhỏ. Một số trường hợp được phân vào nhóm ung thư biểu mô thần kinh nội tiết tế bào nhỏ, cũng có lẽ vì vậy, một phần nguyên nhân cho thấy thống kê dịch tễ hiện nay về ung thư tế bào nhỏ phổi giảm hơn so với trước kia bên cạnh nguyên nhân hạn chế hút thuốc lá.

1.3.2.6. Chất chỉ điểm u – Tumor marker

*** Chất chỉ điểm u - NSE**: NSE (neuron-specific enolase hay γ-enolase) là một isoenzyme của enzyme enolase (EC 4.2.1.11). Enolase là một trong 11

enzyme của con đường đường phân glucose, một enzyme đồng phân hóa, xúc tác cho phản ứng biến 2-phosphoglycerate thành phosphoenolpyruvate. Enolase có dạng dimer, do 2 trong số 3 tiểu đơn vị (subunit) α, β và γ, mỗi tiểu đơn vị có khối lượng phân tử 39 kDa, có các tính chất miễn dịch, hóa sinh và đặc hiệu cơ quan khác nhau, kết hợp với nhau tạo thành. Các tiểu đơn vị này có 5 khả năng kết hợp khác nhau: αα, ββ, γγ, αγ và αβ và mỗi loại được tổng hợp bởi các loại tế bào khác nhau. NSE là loại enzyme γ-enolase dimer, do 2 chuỗi γ hoặc do 1 chuỗi α và 1 chuỗi γ kết hợp với nhau tạo thành (dạng γγ hoặc αγ). Thời gian bán hủy (half-life) của NSE trong các dịch của cơ thể là khoảng 24 giờ.

Ngay từ những năm 1980, người ta đã phát hiện ra rằng mức độ CEA huyết thanh tăng trong ung thư phổi tế bào nhỏ. Mức độ NSE huyết thanh tăng >25 ng/mL được phát hiện ở 72% các trường hợp ung thư phổi tế bào nhỏ trong khi chỉ tăng ở khoảng 8% trong các thể ung thư phổi khác. Vì vậy, NSE được xem như là dấu ấn được lựa chọn đầu tiên trong theo dõi ung thư phổi tế bào nhỏ và nó có giá trị trong chẩn đoán, tiên lượng, theo dõi hiệu quả điều trị và phát hiện tái phát sau điều trị của những bệnh nhân này.

Độ nhạy chẩn đoán của NSE huyết thanh ở bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ tăng theo mức độ bệnh. Trong một nghiên cứu, Harsma và CS (2013) đã chỉ ra rằng, với giá trị cắt (cut-off) >16,6 ng/mL, ở giai đoạn bệnh khu trú (limited disease: LD), độ nhạy của NSE là 55,5%, trong khi ở giai đoạn bệnh di căn (extensive disease: ED) độ nhạy của NSE có thể lên đến 100% [40].

***Chất chỉ điểm u – Pro GRP**: Pro-GRP là một hormone tiền thân của Gastrin Releasing Peptide (peptide giải phóng gastrin) được tiết ra bởi các tế bào thần kinh nội tiết và các tế bào của ung thư phổi tế bào nhỏ. GRP có vai trò kích thích tổng hợp gastrin ở cơ quan tiêu hóa và phát triển cơ quan hô

hấp. Sự thay đổi nồng độ Pro GRP trong máu là cơ sở góp phần trong việc chẩn đoán ung thư phổi tế bào nhỏ cũng như phân biệt với các bệnh phổi lành tính khác. Xét nghiệm Pro GRP có độ đặc hiệu 95% và độ nhạy 85% trong việc chẩn đoán phân biệt ung thư phổi tế bào nhỏ với các loại ung thư phổi khác. Còn trong việc phân biệt với các bệnh phổi lành tính thì nó có độ đặc hiệu 95% và độ nhạy 86,5% [41]. Sự tăng ProGRP cũng được coi là giá trị hữu ích trong việc tiên lượng ung thư phổi tế bào nhỏ. Ngoài ra sự tăng ProGRP kết hợp với xét nghiệm NSE còn được ứng dụng trong việc phát hiện tái phát nếu có sau quá trình điều trị.

Trong các bệnh ung thư khác ngoài phổi thì ProGRP thường hiếm khi tăng, nếu có thì cũng chỉ tăng rất ít. Trừ trường hợp suy thận hoặc bệnh thận có liên quan đến đái tháo đường, còn trong các bệnh lý lành tính khác đa số ProGRP không tăng.

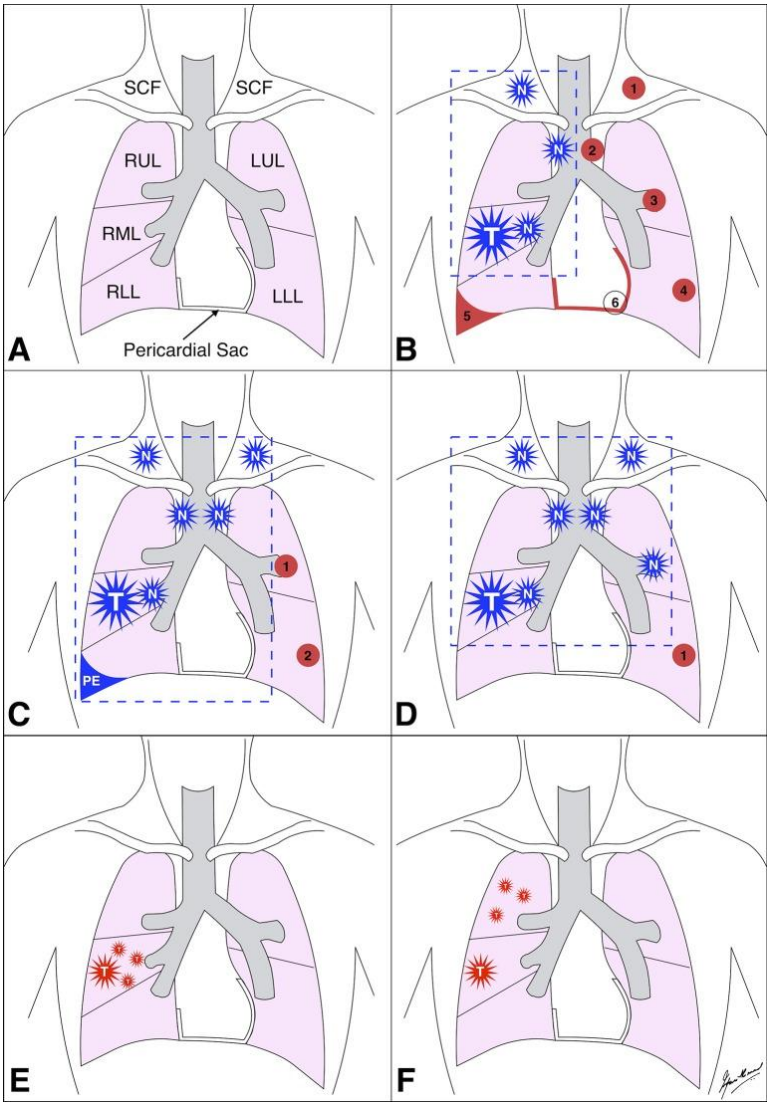
1.4. Chẩn đoán giai đoạn

1.4.1.Phân loại giai đoạn của VALSG (Veterans' Administration Lung Study Group)

Ung thư phổi tế bào nhỏ có nguy cơ di căn xa rất sớm, ngay cả ở thời điểm chẩn đoán bệnh. Đến nay người ta vẫn sử dụng phân loại giai đoạn của VALSG (Veterans' Administration Lung Study Group) chia ra 2 giai đoạn chính là giai đoạn khu trú và lan tràn [34,42].

- Giai đoạn khu trú được định nghĩa khi bệnh ở giới hạn có thể bao phủ bởi một trường chiếu xạ trị, thường được đánh giá giới hạn ở 1/2 lồng ngực và hạch vùng, bao gồm hạch trung thất và hạch thượng đòn cùng bên.

- Giai đoạn lan tràn được định nghĩa khi bệnh vượt quá giới hạn của các vùng trên, bao gồm cả tràn dịch màng phổi, màng tim ác tính hoặc di căn theo đường máu.



Hình 1.1: Lược đồ phân loại giai đoạn ung thư phổi tế bào nhỏ [43]

A: Lược đồ phổi và trung thất

B: Phân loại VALSG 1973

C: Phân loại IASLC

D-F: Phân loại TNM – AJCC 2017

Nguồn: Ahmad I, Chufal KS, Gupta S, Bhatt CP. Defining limited stage small cell lung cancer: a radiation oncologist's perspective. BMJ case reports. Jan 17 2018;2018doi:10.1136/bcr-2017-223708

1.4.2.Phân loại TNM

Phân loại giai đoạn Ung thư phổi theo AJCC 8 (2017)

Khối u nguyên phát (T)

Tx: phát hiện tế bào ung thư trong đờm hoặc dịch rửa phế quản nhưng chưa thấy u trên chẩn đoán hình ảnh hoặc nội soi

T0: Không có bằng chứng khối u

Tis: khối u tại chỗ (in situ)

T1: khối u ≤ 3 cm mà không có sự xâm lấn phế quản gốc

T1mi: Ung thư biểu mô xâm nhập tối thiểu

T1a: khối u ≤ 1 cm

T1b: khối u > 1 cm nhưng ≤ 2 cm

T1c: khối u > 2 cm nhưng ≤ 3 cm

T2: khối u > 3 cm nhưng ≤ 5 cm hoặc khối u có ít nhất một trong những đặc điểm sau: xâm lấn phế quản gốc chưa xâm lấn carina, hoặc xâm lấn lá tạng màng phổi hoặc gây giãn phế quản hoặc viêm phổi do tắc nghẽn

T2a: khối u > 3 cm nhưng ≤ 4 cm

T2b: khối u > 4 cm nhưng ≤ 5 cm

T3: khối u > 5 cm nhưng ≤ 7 cm hoặc xâm lấn trực tiếp vào: lá thành màng phổi, thành ngực, thần kinh hoành hoặc lá thành màng ngoài tim hoặc nhiều khối u trong cùng thùy phổi

T4: khối u > 7 cm hoặc xâm lấn ít nhất một trong những cấu trúc sau: cơ hoành, trung thất, tim, mạch máu lớn, khí quản, thần kinh quặt ngược thanh quản, carina, thân đốt sống, hoặc nhiều khối u thuộc các thùy khác nhau của một bên phổi của u nguyên phát

Hạch (N)

N1: hạch cạnh phế quản hoặc/và hạch rốn phổi cùng bên

N2: hạch trung thất cùng bên và/hoặc hạch dưới carina

N3: hạch trung thất hoặc rốn phổi đối bên, hạch cạnh khí quản cùng bên hoặc hoặc hạch thượng đòn

Di căn xa (M1)

M1a: khối u ở phổi đối bên hoặc tràn dịch màng phổi/ màng tim ác tính

M1b: di căn một ổ đơn độc ngoài phổi bao gồm cả di căn hạch ở vị trí không xác định là hạch vùng

M1c: di căn nhiều ổ tại một hoặc nhiều cơ quan

	N0	N1	N2	N3
T1	IA	IIB	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

Trong nghiên cứu này do thực hiện từ 2015 nên đánh giá giai đoạn dựa trên phân loại của AJCC phiên bản 7 (2010).

Hiện nay, phân loại TNM ít áp dụng hơn trên thực hành lâm sàng bởi ung thư phổi tế bào nhỏ thường phát hiện bệnh ở giai đoạn muộn, tiến triển, hơn nữa phân loại TNM thường tiên lượng không tốt như đối với ung thư phổi không tế bào nhỏ [44]. Phân loại TNM thường hiệu quả để đánh giá đối với những bệnh nhân ở giai đoạn sớm, có thể phẫu thuật được, thường đánh giá ở giai đoạn I – T1-2N0. Đối với những trường hợp này, phẫu thuật và sau đó điều trị bổ trợ bằng hóa trị là cần thiết. Tuy nhiên, tỷ lệ này thường rất thấp, chỉ dao động trong khoảng 5% các trường hợp [45].

Đối chiếu với phân loại VALSG, UTPTBN giai đoạn khu trú được đánh giá ở giai đoạn I-III có thể điều trị hoá xạ đồng thời, loại trừ các trường hợp T3-T4 do khối u xâm lấn quá rộng trường chiếu xạ hoặc có tổn thương u vệ tinh. Giai đoạn lan tràn được đánh giá ở giai đoạn IV hoặc T3-T4 khi các tổn thương không thể bao phủ trong 1 trường chiếu xạ.

Phân loại TNM khó nhớ và khó thực hiện hơn trên lâm sàng, tuy nhiên phân loại này có giá trị tiên lượng tốt hơn. Tuy nhiên ít được sử dụng trên lâm sàng do khó nhớ hơn, và thay đổi đi kèm với ung thư phổi không tế bào nhỏ. Mặc dù UTPTBN hầu như không có tiến bộ điều trị nào trong gần 30 năm trở lại đây.

1.5. Chẩn đoán phân biệt

- Ung thư phổi không tế bào nhỏ
- Khối u thần kinh nội tiết
- Các khối u lành tính khác của phổi: hamartoma, ….
- Các tổn thương khác phổi: lao phổi,..

1.6. Các yếu tố tiên lượng bệnh ở giai đoạn khu trú

Khác với giai đoạn lan tràn, ở giai đoạn khu trú thì các yếu tố tiên lượng bệnh bao gồm: nữ giới, tuổi <70, định lượng LDH bình thường, giai đoạn I theo AJCC [46]. Trong khi đó, ở giai đoạn làn tràn ngoài các yếu tố giới, tuổi, nồng độ LDH bình thường thì thể trạng và số lượng cơ quan di căn lại là các yếu tố tiên lượng chính [47].

Giới: Theo nghiên cứu đầu tiên của tác giả Albain và cộng sự (1990) trên 2150 bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú. Tác giả nhận thấy, nữ giới có kết quả điều trị và thời gian sống thêm tốt hơn nam giới. Tuy nhiên khi phân tích đa biến, nữ giới không phải là yếu tố tiên lượng độc lập đến kết quả điều trị của bệnh nhân giai đoạn khu trú. Đến năm 2005, tác giả Videtic tiếp tục nghiên cứu vấn đề này, kết quả cho thấy do ở nữ giới tỷ lệ hút

thuốc ít hơn, do đó chức năng hô hấp cũng như việc tuân thủ điều trị tốt hơn. Hầu hết bệnh nhân được điều trị đủ và đúng liều hoá xạ, xạ não dự phòng. Trong khi đó tại nam giới, ảnh hưởng của hút thuốc làm gián đoạn quá trình điều trị chính vì vậy ảnh hưởng đến đáp ứng cũng như thời gian sống thêm của bệnh.

Tuổi: Theo nhiều nghiên cứu đều chỉ ra rằng, tuổi càng cao càng có kết quả điều trị kém, mặc dù ở giai đoạn khu trú. Tuy nhiên, các tác giả đều nhận định rằng, tuổi càng cao thì thể trạng càng giảm, mắc nhiều các bệnh lý phối hợp. 2 yếu tố thể trạng và các bệnh lý phối hợp mới là yếu tố tiên lượng độc lập đến thời gian sống thêm cho bệnh nhân. Do vậy, khi phân tích đa biến, tuổi không phải là yếu tố có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú

Nồng độ LDH: các nghiên cứu về yếu tố tiên lượng bệnh đều cho thấy rằng, nồng độ LDH cao trước điều trị là yếu tố tiên lượng xấu cho bệnh nhân. Các tác giả đều đồng ý với giả thuyết do khối u càng lớn thì nồng độ LDH càng cao chính vì vậy là yếu tố tiên lượng xấu cho bệnh. Đối với giai đoạn khu trú, chỉ phân tích đơn biến mới cho thấy LDH là yếu tố có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm. Khi phân tích đa biến, không thấy được mối liên quan trên.

Thể trạng: Thể trạng trước điều trị vẫn luôn là yếu tố tiên lượng bệnh cả ở giai đoạn khu trú cũng như giai đoạn lan tràn. Thể trạng tốt bệnh nhân có thể điều trị tích cực hơn, đáp ứng tốt hơn vì vậy thời gian sống thêm cũng được cải thiện nhiều hơn.

1.7. Điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ

1.7.1. Nguyên tắc điều trị

Giống với UTPKTBN, điều trị UTPTBN cũng tuân theo nguyên tắc điều trị theo giai đoạn và điều trị đa mô thức kết hợp các phương pháp điều

trị. Tuy nhiên, UTPTBN có điểm căn bản khác với UT phổi không tế bào nhỏ là bệnh rất nhạy cảm với điều trị bằng hóa trị và xạ trị nên hóa xạ trị đóng vai trò chủ yếu trong điều trị UT phổi tế bào nhỏ.

Tùy theo giai đoạn bệnh mà phương pháp điều trị sẽ khác nhau. Phương thức điều trị có thể đơn thuần hoặc phối hợp nhiều phương pháp. Các biện pháp điều trị chủ yếu là hóa trị và xạ trị.

Đối với giai đoạn khu trú: phẫu thuật chỉ có giá trị ít trong một số trường hợp, sau phẫu thuật hóa trị bổ trợ là bắt buộc. Hóa xạ trị đồng thời đóng vai trò quan trọng nhất. Xạ não dự phòng đối với các trường hợp kiểm soát được bệnh.

Đối với giai đoạn lan tràn: điều trị toàn thân hóa trị, miễn dịch đóng vai trò quan trọng nhất. Xạ trị lồng ngực hay xạ não được chỉ định trong một số trường hợp.

1.7.2. Các phương pháp điều trị

1.7.2.1. Phẫu thuật

- Chỉ định: Giai đoạn I-IIA (T1-2N0M0).

- Phương pháp phẫu thuật

Cắt thùy phổi + vét hạch trung thất. Đánh giá tổn thương hạch sau phẫu thuật:

Nếu hạch di căn: Hóa trị + xạ trị sau mổ.

Nếu hạch không di căn: Hóa trị.

Tuy nhiên, tỷ lệ phẫu thuật là rất ít, thông thường chỉ chẩn đoán UTPTBN sau mổ, ít có trường hợp chẩn đoán trước mổ được phẫu thuật.

1.7.2.2. Xạ trị

a. Xạ trị dự phòng di căn não

- Chỉ định:

+ Giai đoạn I-IV có đáp ứng với điều trị toàn thân.

- Chống chỉ định

+ Thể trạng chung yếu.

+ Suy giảm chức năng nhận thức thần kinh trung ương.

- Liều lượng: 25Gy trong 10 buổi chiếu. Với giai đoạn lan tràn có thể 20Gy trong 5 buổi chiếu.

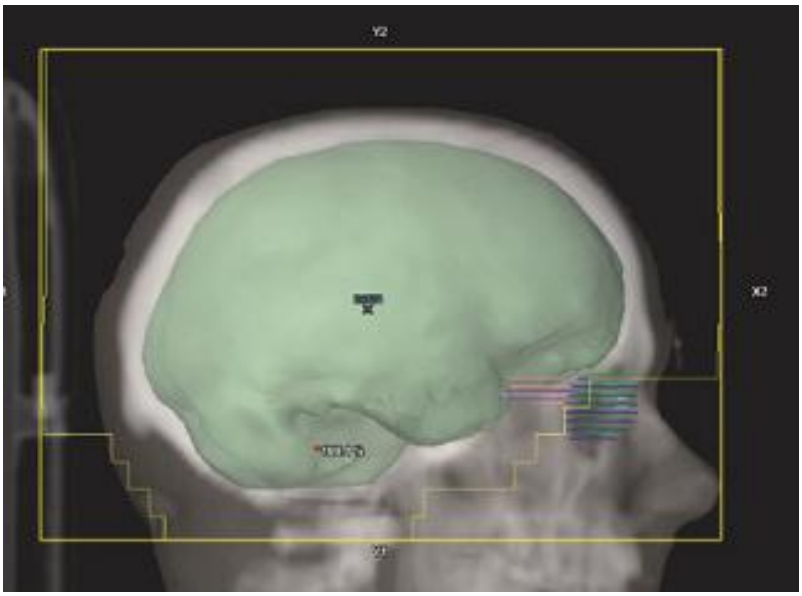
- Điều trị phối hợp: Trong và sau thời gian xạ trị dự phòng di căn não nên sử dụng memantine để giảm nguy cơ suy giảm nhận thức do xạ trị.

+ Tuần 1: Bắt đầu vào ngày thứ 1 của xạ trị, memantine 5mg mỗi sáng.

+ Tuần 2: Memantine 5mg mỗi buổi sáng và tối.

+ Tuần 3: Memantine 10mg mỗi buổi sáng và 5mg mỗi buổi tối.

+ Tuần 4: Memantine 10mg mỗi buổi sáng và tối.



Hình 1.2: Trường chiếu xạ trong xạ não dự phòng

b. Xạ trị lồng ngực

Với các nguyên tắc chung xạ trị tương tự với xạ trị đối với ung thư phổi không tế bào nhỏ. Tuy nhiên đối với UTPTBN trường chiếu xạ thường áp dụng là xạ trị u và hạch rốn phổi và trung thất kèm thêm trường chiếu dự phòng hạch cổ.

IMRT được ưu tiên sử dụng trong các trường hợp nếu có điều kiện so với xạ trị 3D nhằm giảm độc tính. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây so sánh hiệu quả xạ trị 3D so với IMRT trong điều trị hóa xạ đồng thời ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú cho thấy, xạ trị IMRT chỉ cải thiện giảm tỷ lệ cần đặt sonde dạ dày nuôi dưỡng hơn so với xạ trị 3D. Trong khi đó, các độc tính cấp tính như viêm phổi, viêm thực quản, … hay các độc tính muộn như xơ phổi giữa 2 phương pháp là tương đương. Thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh của 2 phương pháp cũng là tương đương. Chính vì vậy, xạ trị 3D hiện nay vẫn được coi là phương pháp xạ trị được lựa chọn bởi giá thành thấp hơn, dễ áp dụng rộng rãi hơn so với IMRT [48].

Xạ trị 3D

Xác định các thể tích cần tia theo ICRU 50

Thể tích khối u thô (Gross Tumor Volume- GTV): là thể tích thể hiện sự lan rộng của các tế bào ác tính được xác định dựa trên thăm khám lâm sàng, nội soi, hoặc dựa vào hình ảnh của phim CT, MRI. Các hạch di căn được xác định khi kích thước >1cm hoặc có hoại tử trung tâm hạch.

Thể tích bia lâm sàng (Clinical Target Volume- CTV): là GTV và những vùng bao quanh khối u mà tế bào ung thư có thể lan tới.

U: CTV = GTV+10 mm

Hạch: CTV = GTV+ 5mm

Thể tích bia lập kế hoạch (Planning Target Volume-PTV):

PTV

Thùy trên phổi:

Chiều phải- trái PTV= CTV+1,5cm

Chiều trên dưới PTV= CTV+ 2cm

Chiều trước-sau PTV= CTV+1,5-2cm

Thùy dưới phổi

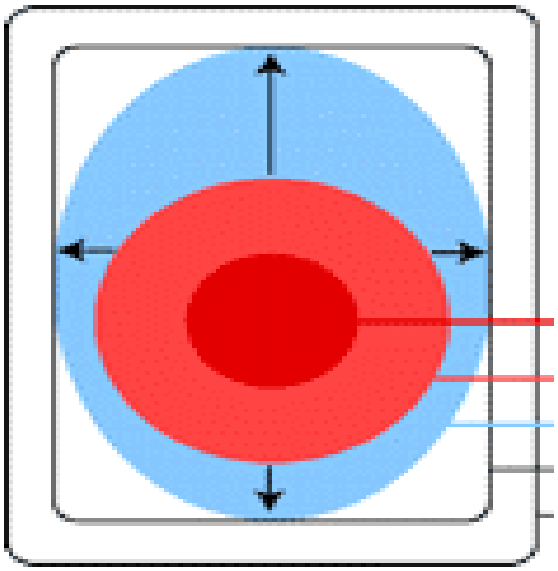
Chiều phải- trái PTV= CTV+1,5cm

Chiều trước-sau PTV= CTV+ 2cm

Trên: PTV= CTV+ 2-3cm

Dưới PTV= CTV+ 3-4cm

Các thể tích xạ trị được xác định theo báo cáo số 50 của cơ quan đo lường năng lượng quốc tế, bao gồm các thể tích sau:



Hình 1.3: Các thể tích xạ trị

Nguồn: Báo cáo số 50 – Cơ quan đo lường năng lượng quốc tế IAEA, 1993

Liều xạ tại các tổ chức, cơ quan nguy cấp

Phổi: Liều trung bình <15 Gy

- V20 (Thể tích phổi nhận liều xạ 20Gy hoặc hơn))

<35% HXT đồng thời

< 40% XT đơn thuần

- V30<25-30%

- V5<60%.

Thực quản:

- V20<45%

- V50<31%
- V60<24%
- Liều trung bình<28Gy
- Liều tối đa<73Gy

Tim

- V30<46%
- Liều trung bình<26Gy

Tủy sống

- Liều tối đa<46Gy

Thời điểm xạ trị

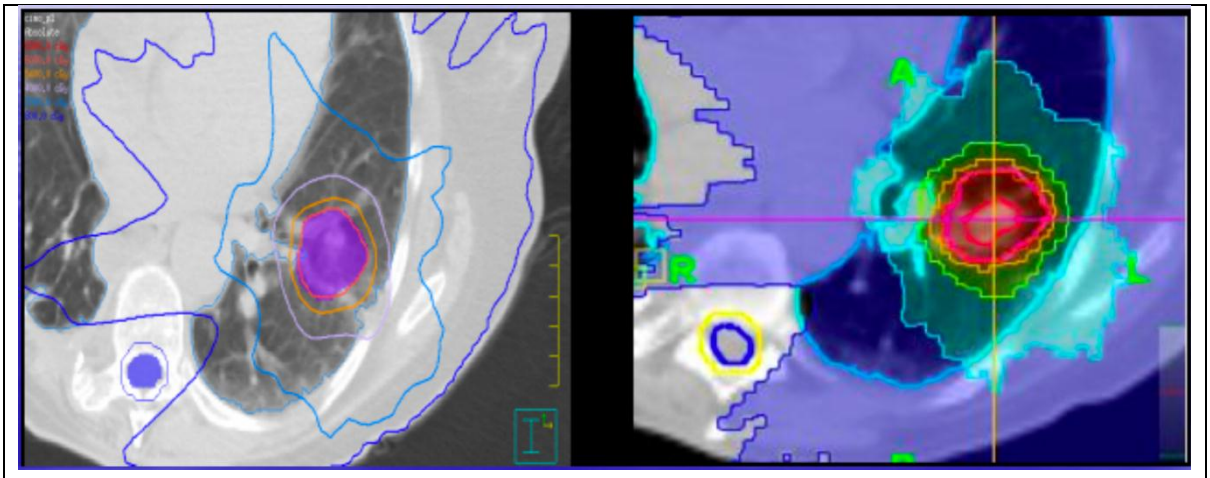
+ Giai đoạn khu trú: Hóa xạ trị đồng thời là điều trị chuẩn so với hóa xạ trị kế tiếp. Xạ trị nên tiến hành sớm, ngay chu kỳ 1 hoặc 2 của hóa trị. Lập kế hoạch xạ trị tốt nhất dựa trên PET/CT mô phỏng.

+ Giai đoạn lan tràn: xạ trị khi có đáp ứng hoàn toàn hoặc đáp ứng tốt với hóa chất.

- Liều lượng xạ trị

+ Giai đoạn khu trú: Tổng liều 60-70Gy, Phân liều 2Gy/ 1 lần chiếu, 1 lần /ngày hoặc 45Gy, 1,5Gy/lần x 2 lần/ngày.

+ Giai đoạn lan tràn: 30Gy trong 10 buổi chiếu



A. Trường chiếu xạ	B. Đường đồng liều

Hình 1.4: Xạ trị khối u phổi đa trường chiều và bản đồ đường đồng liều

1.7.2.3. Hóa trị

a. Nguyên tắc

- Hóa chất đóng vai trò chính trong tất cả các giai đoạn.

- Giai đoạn khu trú: hóa xạ trị đồng thời hoặc hóa xạ trị tuần tự tùy thuộc thể trạng bệnh nhân. Đối với bệnh nhân hóa trị đơn thuần hoặc hóa xạ trị kế tiếp: đánh giá đáp ứng nên được thực hiện sau 2-3 chu kỳ hóa chất.

- Giai đoạn lan tràn: Đánh giá đáp ứng nên được thực hiện sau 2-3 chu kỳ hóa chất và sau thời điểm kết thúc điều trị hoặc ngay sau khi bệnh tiến triển về triệu chứng lâm sàng.

b. Chỉ định

- Giai đoạn khu trú: phối hợp với xạ trị

- Giai đoạn lan tràn

- Tái phát di căn

c. Chống chỉ định

- Thể trạng yếu: PS=3-4

- Suy gan, suy thận

d. Một số thuốc hóa chất

Các nhóm hoá chất được sử dụng trong điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ bao gồm:

+ Nhóm Platinum: Cisplatin và carboplatin

+ Podophyllotoxins: Etoposide và Teniposide

+ Camtoptothecins: Irrinotecan, Topotecan

+ Nhóm Alkin hoá: Ifosfamide, Cyclophosphamide

+ Anthracyclin: Doxorubicine, Epirubicin, Amrubicine

+ Taxanes: Paclitaxel và Docetaxel

+ Vinca alkaloid: Vincristin, Vinorelbine

+ Một số nhóm hoá chất khác thế hệ mới dùng đơn trị có hiệu quả nhưng được dùng ít hơn: Nitroureas, Methrtrexate, Bendamustine và Gemcitabine

1.7.2.4. Miễn dịch

Atezolizumab và Durvalumab là các thuốc kháng PD-L1 được chấp thuận sử dụng dụng trong điều trị bước 1 kết hợp với hóa trị phác đồ EP đối với ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn. Hiệu quả đã được chứng minh trong các nghiên cứu pha III CAPSPIAN [49] và IMpower131 [50]. Tuy nhiên, sự cải thiện không cho thấy tính vượt trội hơn hẳn so với hóa trị đơn thuần, hiệu quả kéo dài chỉ thấy được trên một nhóm bệnh nhân nhỏ. Chính vì vậy, vẫn cần có nhiều nỗ lực hơn nữa trong điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ. Các thuốc miễn dịch khác Nivolumab và Ipilimumab gần đây đã được chấp thuận sử dụng cho điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn tiến triển trong vòng 6 tháng sau phác đồ hoá trị ban đầu. Cả 2 thuốc này với cơ chế tác động lên hệ miễn dịch tế bào T, kích hoạt tế bào miễn dịch của cơ thể để tiêu diệt tế bào ung thư. Cơ chế tác động này hoàn toàn khác biệt đối với hoá chất thông thường. Nghiên cứu pha II trên bệnh nhân điều trị với Nivolumab và Ipilimumab với các liều khác nhau: nhóm 1 – sử dụng Nivolumab đơn thuần 3mg/kg cho kết quả đáp ứng 10%; nhóm 2 – sử dụng kết hợp Nivolumab 1mg/kg và Ipilimumab 3mg/kg cho kết quả đáp ứng 23% và nhóm 3 – sử dụng Nivolumab 3mg/kg và Ipiliumumab 1mg/kg cho kết quả đáp ứng là 19%. Trong cả 3 nhóm, tỷ lệ đáp ứng không có mối liên hệ với mức độ bộc lộ PD-L1. Kết quả nghiên cứu cũng báo cáo rằng ung thư phổi tế bào nhỏ cũng có sự bộc lộ thấp với PD-L1 so với ung thư phổi không tế bào nhỏ. Về tác dụng phụ của thuốc, tiêu chảy độ 3-4 là hay gặp nhất. Kết quả báo cáo mới nhất cho thấy, tỷ lệ sống thêm tại thời điểm 1 năm là 42% ở nhóm được điều trị kết hợp và 30% ở nhóm điều trị Nivolumab đơn thuần [51].

Các thuốc miễn dịch hiện tại đang được chỉ định điều trị cho ung thư phổi tế bào nhỏ khi bệnh ở giai đoạn lan tràn. Các nghiên cứu ứng dụng thuốc miễn dịch cho ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú vẫn đang được tiến hành: điều trị củng cố Duvarlumab sau hóa xạ trị đồng thời (nghiên cứu ADRIATIC),… Kết quả các nghiên cứu sẽ được báo cáo trong thời gian tới, tuy nhiên vai trò thuốc miễn dịch chỉ thấy có hiệu quả trên một nhóm nhỏ bệnh nhân. Các hướng nghiên cứu khác cũng đang được tiến hành để nhằm tìm ra hướng điều trị hiệu quả nhất đối với ung thư phổi tế bào nhỏ.

1.8. Nghiên cứu trên thế giới và trong nước về điều trị hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú

1.8.1. Các nghiên cứu nước ngoài

Hiện nay hoá xạ trị đồng thời với phác đồ Etoposide/Cisplatin (EP), trong đó, xạ trị được tiến hành đồng thời với hoá trị ở chu kì 1 và 2 là phác đồ tiêu chuẩn trong điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú.

Tính đến thời điểm hiện nay, 8 thử nghiệm lâm sàng và 2 nghiên cứu phân tích cộng gộp đã được thực hiện nhằm xác định thời điểm xạ trị ngực đi kèm với hoá trị đối với ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú. Trong đó, 2 nghiên cứu được thiết kế đầy đủ nhất và kết quả rõ ràng nhất bao gồm:

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha III được tiến hành tại Nhật Bản, ngẫu nhiên so sánh hiệu quả điều trị hóa xạ trị đồng thời và hóa xạ trị luân phiên ở giai đoạn khu trú. Trong nghiên cứu này, tất cả các bệnh nhân đều được xạ trị liều 45Gy với phân liều 1,5Gy x 2 lần/ngày, hóa trị sử dụng phác đồ Etoposide-Cisplatin x 4 chu kì. Nhóm thứ nhất được điều trị hóa xạ đồng thời bắt đầu từ ngày 1 với hóa trị phác đồ EP chu kì mỗi 4 tuần. Nhóm thứ 2 được điều trị luân phiên, xạ trị được tiến hành sau khi kết thúc 4 chu kì hóa trị phác đồ EP mỗi 3 tuần. Kết quả nghiên cứu cho thấy, thời gian sống thêm trung bình của nhóm được điều trị hóa xạ trị đồng thời là cao hơn so với nhóm được điều trị hóa xạ luân phiên, 27 tháng so với 20 tháng [52].

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng thứ 2 được tiến hành ở Canada nhằm so sánh hóa xạ trị đồng thời sớm hay muộn có hiệu quả hơn. Trong nghiên cứu này, xạ trị với phân liều 3Gy/ngày với tổng liều 45Gy trong vòng 15 ngày. Hóa trị được tiến hành sớm tại tuần thứ 3 hoặc vào tuần thứ 15. Kết quả nghiên cứu cho thấy, nhóm được điều trị hóa xạ trị đồng thời sớm hơn cho kết quả sống thêm là cao hơn với trung bình sống thêm đạt 21 tháng so với 16 tháng của nhóm được điều trị muộn, sự khác biệt là có ý nghĩa với p=0,008 [53].

Hai nghiên cứu phân tích cộng gộp chứng minh vai trò xạ trị sớm ngay ở chu kì hoá chất đầu tiên bao gồm: Thứ nhất, nghiên cứu phân tích cộng gộp của tác giả Fried và CS (2004) với hơn 1500 bệnh nhân cho thấy, xạ trị sớm trong chu kì 1 hoặc 2 của hóa trị cải thiện thời gian sống thêm so với xạ trị muộn hơn hoặc xạ trị luân phiên sau khi kết thúc hóa trị [54]. Nghiên cứu cộng gộp thứ 2 là một phân tích dựa trên nguồn dữ liệu Cochrane năm 2005 từ 7 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên cho thấy, xạ trị càng sớm càng lằm tăng thời gian sống thêm 5 năm đối với ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú, dù có dùng phác đồ hoá chất nào đi nữa [55]. Như vậy có thể nhận thấy, việc xạ trị càng sớm cùng với hóa trị càng có hiệu quả hơn, tiêu chuẩn xạ trị phải được đi kèm với hóa trị ngay từ chu kì đầu tiên.

Các phác đồ hóa trị đi kèm đối với giai đoạn khu trú, hóa xạ trị đồng thời sử dụng phác đồ hóa trị EP vẫn được coi và phác đồ chuẩn [56].

Với phác đồ hoá trị EP, độc tính gây viêm thực quản, các độc tính lên hệ hô hấp và độc tính huyết học cao hơn. Liều và phân liều điều trị chuẩn đối với điều trị hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú vẫn còn đang là vấn đề nóng hổi và đang được nghiên cứu nhiều. Ung thư phổi tế bào nhỏ với đặc điểm rất nhạy cảm với tia xạ, điều này gợi ý xạ trị liều cao trong thời gian ngắn sẽ có hiệu quả hơn và giảm độc tính đối với mô lành [57,58].

Nghiên cứu đầu tiên được thực hiện từ 1989 đến 1992 với 417 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên điều trị hóa xạ đồng thời liều cao ngắt quãng so với xạ trị tiêu chuẩn liều hàng ngày trên bệnh nhân UTP TBN giai đoạn khu trú. Trong nghiên cứu này, tất cả các bệnh nhân đều được điều trị hóa chất bằng phác đồ EP x 4 chu kì và xạ trị được bắt đầu ngay từ chu kì 1 của hóa trị. Một nhóm được xạ trị hàng ngày với liều 1,8Gy với tổng liều 45Gy trong 5 tuần. Nhóm thứ 2 được xạ trị 2 lần/ngày, phân liều 1,5Gy tổng liều 45Gy trong 3 tuần [59]. Các bệnh nhân có đáp ứng đều được xạ trị dự phòng não ở cả 2 nhóm. Kết quả cho thấy, thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm được xạ trị 2 lần/ngày cao hơn so với nhóm được xạ trị hàng ngày, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 26% so với 16%. Tỷ lệ tái phát cũng thấp hơn ở nhóm xạ trị 2 lần/ngày 36% so với 52%. Độc tính gặp với tỷ lệ cao hơn ở nhóm xạ trị 2 lần/ngày với tỷ lệ viêm thực quản độ III là 26% so với 11% ở nhóm được xạ trị 1 lần/ngày. Tuy nhiên, độc tính muộn hay độc tính không hồi phục ở cả 2 nhóm là như nhau. Nghiên cứu này cho kết quả sống thêm toàn bộ 5 năm tốt hơn các nghiên cứu đã được tiến hành trước đó, chính vì vậy, phương pháp hóa xạ trị đồng thời đối với UTP TBN nhỏ giai đoạn khu trú cũng được áp dụng nhiều hơn kể từ thời điểm này.

Kết quả nghiên cứu này cũng chỉ ra rằng, khả năng kiểm soát tại chỗ với liều xạ ngày 2 lần cho kết quả tốt hơn, có thể do liều xạ cao trong thời gian ngắn cho kết quả kiểm soát tại chỗ tốt hơn. Điều này có thể gợi ý một cách xạ khác là tăng liều xạ ở thời điểm cuối nhằm nâng cao khả năng kiểm soát tại chỗ. Từ giả thiết này một nghiên cứu lớn hơn đã được tiến hành năm 2005, một nhóm bệnh nhân được xạ trị thêm sau khi đã xạ trị với tổng liều 40Gy với phân liều 2Gy trong 20 liều đầu tiên. BN sẽ được xạ trị thêm 2 lần/ngày với phân liều 1,8Gy trong 4 ngày cuối xạ trị. Liều tối đa đạt được trong nghiên cứu là 61,2Gy trong 5 tuần. Kết quả cho thấy, với thời gian theo dõi 19 tháng, sống thêm toàn bộ 2 năm đạt 37%, tỷ lệ kiểm soát tái phát tại chỗ trong 2 năm đạt tới 80%.

1.8.2.Các nghiên cứu trong nước

Phác đồ tiêu chuẩn điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú là hóa xạ trị đồng thời, và được áp dụng tại các nước trên thế giới từ những năm đầu của thế kỉ 20 nhưng tại nước ta việc áp dụng điều trị đồng thời còn gặp nhiều hạn chế. Chính vì vậy các nghiên cứu trước đây về điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú chủ yếu là điều trị kết hợp, thường là điều trị hóa xạ trị luân phiên, kết quả điều trị thu được còn nhiều hạn chế.

Từ năm 2000-2010, tại bệnh viện K đã có một vài công trình nghiên cứu về điều trị hóa xạ trị luân phiên với phác đồ hóa trị CAV hoặc EP và xạ trị lồng ngực, tỷ lệ đáp ứng thu được còn hạn chế với 64,7% [60]. Năm 2008, Võ Văn Xuân, Nguyễn Bá Đức và CS báo cáo kết quả điều trị phác đồ CAV và EP phối hợp với xạ trị cho 57 bệnh nhân cho thấy, phác đồ EP có kết quả sống thêm tại thời điểm 2 năm là tốt hơn phác đồ CAV tương ứng là 43,5% và 8,82% [61]. Đặng Thanh Hồng và CS (2004) báo cáo kết quả điều trị 107 bệnh nhân UTPTBN giai đoạn khu trú bằng hóa xạ trị kết hợp cho thấy kết quả sống thêm 2 năm là 15% [62].

Từ năm 2010 đến nay, nhờ sự tiến bộ trong ngành xạ trị, với máy xạ trị 3D hoặc IMRT. Đồng thời với đó là các thuốc điều trị hỗ trợ trong quá trình điều trị, phác đồ hóa xạ trị đồng thời cơ bản đã được ứng dụng trong thực hành lâm sàng. Tuy nhiên, các báo cáo chỉ ở mức nhỏ lẻ, nghiên cứu các trường hợp lâm sàng, chưa có những nghiên cứu đầy đủ để đánh giá được kết quả điều trị hoá xạ trị đồng thời đối với ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú.

Chương 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú được điều trị bằng hóa xạ trị đồng thời phác đồ Etoposide-Cisplatin tại bệnh viện K từ 01/2015 đến tháng 12/2020.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

– Chẩn đoán: ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú theo hướng dẫn phân loại giai đoạn VALSG (bệnh ở giới hạn có thể bao phủ bởi một trường chiếu xạ trị triệt căn).

– Kết quả mô bệnh học: ung thư biểu mô tế bào nhỏ - theo phân loại mô bệnh học WHO – 2015.

– Tuổi ≥ 18.

– Được điều trị bằng phương pháp hóa xạ trị đồng thời với phác đồ Etoposide-Cisplatin. Xạ trị cần được bắt đầu cùng thời điểm hóa trị.

– Thể trạng chung tốt (PS ECOG 0 - 2 theo thang điểm của WHO)

– Chức năng cơ quan và tủy xương trong giới hạn cho phép điều trị hóa xạ trị đồng thời: Hemoglobin ≥ 9,0 g/dL; số lượng BCTT ≥ 1,5 G/L; số lượng tiểu cầu ≥ 100 G/L; Billirubin toàn phần huyết thanh ≤ 1,5 lần giới hạn cao bình thường, AST/ALT ≤ 2,5 lần giới hạn cao bình thường; mức lọc cầu cầu thận > 40 mL/phút tính theo công thức Cockcroft-Gault.

– Tình nguyện tham gia nghiên cứu và có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

– Mô bệnh học thể hỗn hợp ung thư phổi tế bào nhỏ và ung thư phổi không tế bào nhỏ

– BN có tràn dịch màng phổi ác tính hoặc tràn dịch màng tim ác tính

– BN giai đoạn I – T1N0M0

– BN đã được điều trị phẫu thuật, diện cắt R2 hoặc N2 được điều trị HXĐT

– BN đã được truyền hóa chất 3 chu kì trước khi được xạ trị

– Tiền sử xạ trị ngực, trung thất trước đó

– Suy tim có triệu chứng tại thời điểm chẩn đoán hoặc các bệnh lý khác tim mạch: rối loạn vận động thất trái, nhồi máu cơ tim…

– Có các bệnh cấp tính và mạn tính trầm trọng khác: suy gan, suy thận, hoặc dị ứng với các thành phần của thuốc. Hoặc có tiền sử ghép tạng.

– Bệnh nhân có kết hợp bệnh ung thư khác ngoại trừ: ung thư da tế bào đáy, hoặc ung thư cổ tử cung tại chỗ trong vòng 5 năm gần nhất.

– Phụ nữ có thai hoặc nuôi con bú.

– Dị ứng hay quá mẫn đã biết với bất cứ thành phần hay tá dược của thuốc sử dụng phác đồ nghiên cứu

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng

2.2.2. Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 01/2015 đến hết tháng 12/2020

2.2.3. Địa điểm nghiên cứu

Bệnh viện K

2.2.4. Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu được tính theo công thức ước lượng một tỷ lệ:

$$n = Z^2_{(1-\alpha/2)} \frac{p.(1-p)}{(p.\varepsilon)^2}$$

Trong đó:

n: Cỡ mẫu

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

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

p: Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 2 năm nghiên cứu tương tự trước đó (Nghiên cứu Tanaka và cộng sự năm 2002), p= 0,544 [52].

ε: Khoảng sai lệch tương đối. Chúng tôi chọn ε = 0,1

Áp dụng công thức trên, chúng tôi tính được cỡ mẫu lý thuyết là 61 BN. Trong nghiên cứu này, chúng tôi có 64 BN đủ tiêu chuẩn được lựa chọn.

2.2.5. Phương pháp chọn mẫu

Áp dụng phương pháp lấy mẫu ngẫu nhiên thuận tiện

Các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu được thu thập thông tin, đủ điều kiện sẽ được tham gia nghiên cứu và tiến hành điều trị theo phác đồ.

2.2.6. Biến số và chỉ số nghiên cứu

BIẾN SỐ NGHIÊN CỨU

TT	Tên biến	Định nghĩa biến	Loại biến	Phương pháp thu thập số liệu
Biến số và chỉ số cho mục tiêu 01				
1	Tuổi	Ghi nhận theo năm dương lịch của đối tượng nghiên cứu. Tính tại thời điểm bệnh nhân nhập viện điều trị.	Rời rạc	Hồi cứu số liệu theo hồ sơ bệnh án, tra cứu trên bệnh án
2	Giới tính	Có 2 giá trị là nam và nữ	Nhị phân	Hồi cứu số liệu theo hồ sơ bệnh án, tra cứu trên bệnh án
3	Tình trạng hút thuốc	Không hút/có hút Số bao năm	Nhị phân Liên tục	Hỏi, phỏng vấn đối tượng nghiên cứu
4	Nơi sinh sống	Là địa bàn sinh sống của đối tượng, được khai khi đăng ký khám bệnh. Phân làm 3 nhóm: Nội thành Hà Nội, Ngoại thành Hà Nội và các tỉnh khác	Danh mục	Hồi cứu số liệu theo hồ sơ bệnh án, tra cứu trên bệnh án
4	Sử dụng thẻ BHYT	Có/Không	Nhị phân	Hồi cứu số liệu theo hồ sơ bệnh án, tra cứu trên bệnh án
5	Tình trạng sút cân trước điều trị	Có/Không Gầy sút < 5% trọng lượng cơ thể trong 3 tháng gần đây	Nhị phân	Hồi cứu số liệu theo hồ sơ bệnh án, tra cứu trên bệnh án

				Phỏng vấn trực tiếp: hỏi bệnh nhân
6	Triệu chứng lâm sàng/cận lâm sàng	Có/Không	Nhị phân	Hồi cứu số liệu theo hồ sơ bệnh án, tra cứu trên bệnh án
7	Chỉ số toàn trạng trước điều trị	Đánh giá theo thang đánh giá ECOG, chia thành các mức: PS từ 0 đến 4		
Biến số và chỉ số cho mục tiêu 02				
7	Mức độ đáp ứng	Phân độ theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 - 2009: 4 mức độ Đáp ứng hoàn toàn Đáp ứng 1 phần Giữ nguyên Tiến triển		Hồi cứu số liệu theo hồ sơ bệnh án, tra cứu trên bệnh án
	Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ - ORR	ORR = tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn + tỷ lệ đáp ứng 1 phần	Phần trăm	Đánh giá ghi nhận trên mẫu bệnh án
	Tỷ lệ kiểm soát bệnh	DCR = tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn + tỷ lệ đáp ứng 1 phần + tỷ lệ bệnh giữ nguyên	Phần trăm	Đánh giá ghi nhận trên mẫu bệnh án
	Các yếu tố liên quan đến đáp ứng điều trị	Có liên quan/không liên quan	Nhị phân	
8	Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (tháng)	Thời gian từ lúc chẩn đoán đến lúc BN xuất hiện tiến triển hoặc kết thúc nghiên cứu	Liên tục	Phỏng vấn trực tiếp hoặc gián tiếp: ghi nhận thời điểm kết thúc Hồi cứu thời gian chẩn đoán
9	Thời gian sống thêm (tháng)	Thời gian từ lúc chẩn đoán đến lúc BN tử vong hoặc kết thúc nghiên cứu	Liên tục	Phỏng vấn trực tiếp hoặc gián tiếp: ghi nhận thời điểm kết thúc Hồi cứu thời gian chẩn đoán
10	Đánh giá một số tác dụng không mong muốn của điều trị			
	Một số tác dụng không mong muốn của điều trị: huyết học, gan thận, khác...	Phân độ: 4 mức độ theo CTCAE phiên bản 4.0 năm 2015 (xem thêm phần phụ lục).	Phần trăm	Hồi cứu số liệu theo hồ sơ bệnh án, tra cứu trên bệnh án Phỏng vấn trực tiếp: hỏi bệnh nhân

2.2.7. Các bước triển khai nghiên cứu

Bước 1: Thu thập thông tin trước điều trị và qui trình chẩn đoán

2.2.7.1. Quy trình chẩn đoán

Các bệnh nhân được chẩn đoán Ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú và đáp ứng tất cả các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ sẽ được giải thích về phương pháp điều trị. Nếu bệnh nhân đồng ý sẽ được đưa vào nghiên cứu, thu thập thông tin trước điều trị và điều trị theo phác đồ:

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú

- Làm các xét nghiệm đánh giá bilan trước điều trị: công thức máu, xét nghiệm sinh hóa, MRI não, chụp cắt lớp ngực, bụng, khung chậu, ...

- Đánh giá chức năng tim mạch trước điều trị: Điện tim, siêu âm tim

- Kết quả xét nghiệm mô bệnh học, hóa mô miễn dịch

Bước 2: Điều trị

2.2.7.2. Quy trình điều trị

❖ ***Điều trị hóa xạ trị đồng thời***

Hóa-xạ trị đồng thời: Xạ trị được tiến hành đồng thời cùng với hóa trị và tiếp tục điều trị đủ liều ở các chu kì tiếp theo của phác đồ.

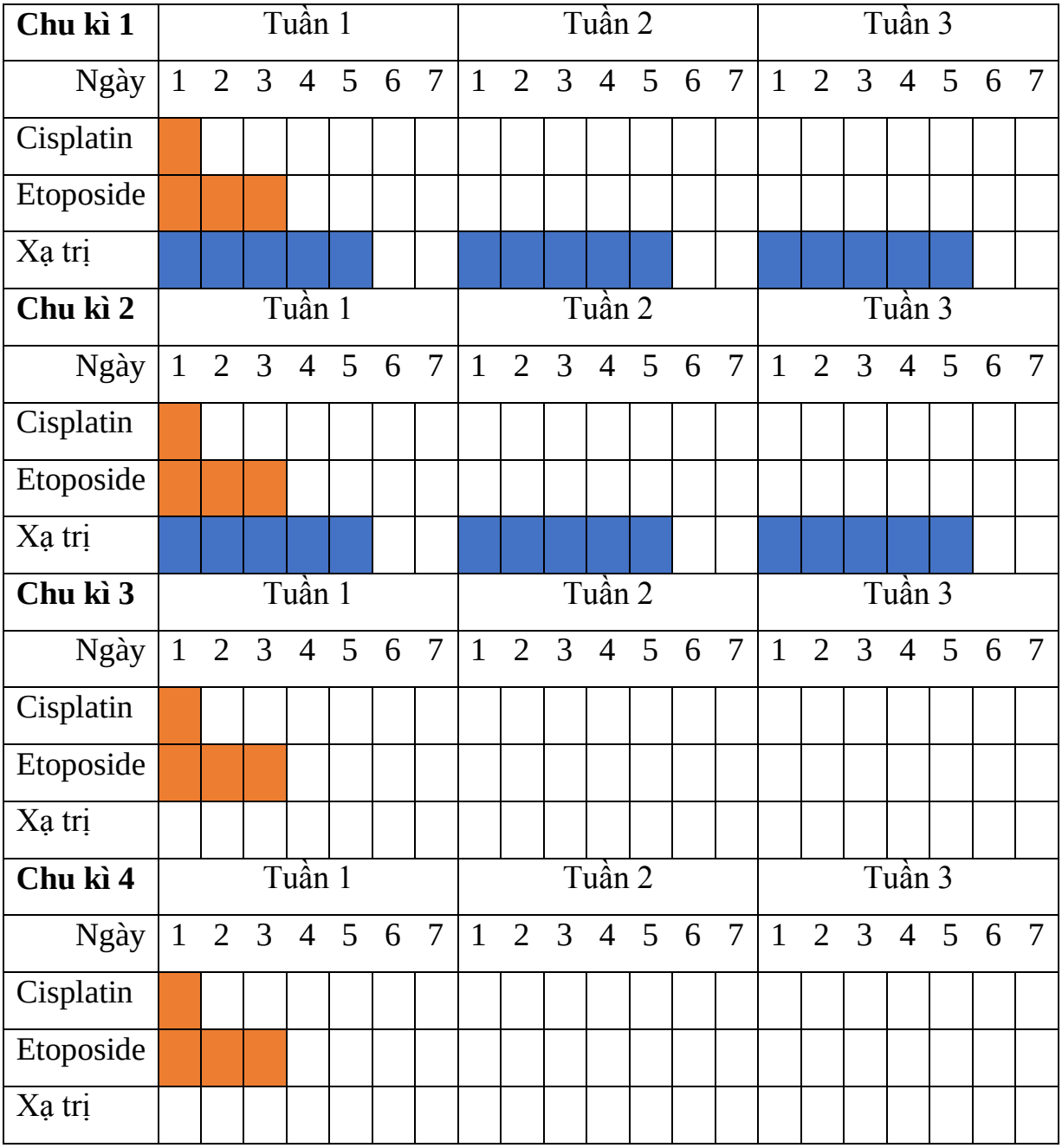
- Xạ trị: Bắt đầu ngay từ chu kì đầu của hóa trị và tiếp tục xạ trị đến khi đủ liều. Tổng liều xạ là 60 Gy, phân liều 2 Gy/ ngày, 5 ngày/ 1 tuần.

Thể tích xạ trị bao gồm u phổi + hạch rốn phổi cùng bên và trung thất + hạch thượng đòn 2 bên.

- Hóa trị: Phác đồ Etoposide – Cisplatin (EP) [63].

Chu kì 3 tuần x 4 chu kì. 2 chu kì đầu tiên sẽ tiến hành cùng với xạ trị.

Hình 2.1: Lược đồ điều trị



❖ ***Quy trình hoá trị***

Bệnh nhân được điều trị 4 chu kì hoá chất phác đồ Etoposide-Cisplatin mỗi 3 tuần đồng thời với xạ trị liều 60Gy.

Thuốc điều trị:

+ Cisplatin 80 mg/m^2 da, truyền TM (1-2 giờ) ngày 1.

+ Etoposide 100 mg/m^2 da, truyền TM (30-60 phút) ngày 1-3.

Sau khi bệnh nhân truyền xong hoá trị sẽ được di chuyển xuống khu xạ trị để điều trị xạ theo kế hoạch

Điều chỉnh liều hoá trị: Đánh giá thể trạng bệnh nhân qua khám lâm sàng trước mỗi chu kì điều trị, xét nghiệm công thức máu, sinh hoá máu sau mỗi 3 tuần. Điều chỉnh liều hoá trị dựa trên bảng điều chỉnh liều (Phụ lục 2).

❖ ***Qui trình xạ trị***

Tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu sẽ được điều trị trên máy gia tốc tuyến tính 3D-CRT với mức năng lượng 15MV theo qui trình xạ trị bao gồm các bước như sau:

Bước 1: Ghi nhận dữ liệu hình ảnh – Chụp CLVT mô phỏng (CT SIM)

•Chuẩn bị bệnh nhân: bệnh nhân được giải thích kỹ về phương pháp điều trị và yêu cầu bệnh nhân tuân thủ tuyệt đối phác đồ điều trị. Chụp CT SIM: Bệnh nhân nên được nằm ngửa.

•Cánh tay được đưa lên trên đầu.

•Nếu bệnh nhân không có khả năng đưa tay lên, có thể để 1 tay dọc theo người bệnh nhân.

•Các thông số về cố định tay và chân của bệnh nhân nên được ghi lại để tái cố định vị trí bệnh nhân trong điều trị.

Bệnh nhân được chụp CT SIM bằng máy chụp CT SIM 32 dãy, các dấu chì được đánh dấu tại ba điểm thẳng hàng trên thành ngực được gọi là tâm chụp mô phỏng, tâm chì này có thể cố định bằng xăm để tránh mất dấu. Mỗi lát cắt có khoảng cách 3-5mm, giới hạn trên của chụp mô phỏng là sụn thanh quản, giới hạn dưới ngang với đốt sống L2 để đảm bảo lấy hết được toàn bộ phế trường trên phim chụp. Chụp 3 thì: Hít vào tối đa, thở ra tối đa và thở đều thông thường.

Bước 2: Hệ thống lập kế hoạch xạ trị

Hình ảnh từ CT SIM được nhập vào hệ thống lập kế hoạch xạ trị

Bước 3: Xác định các thể tích điều trị

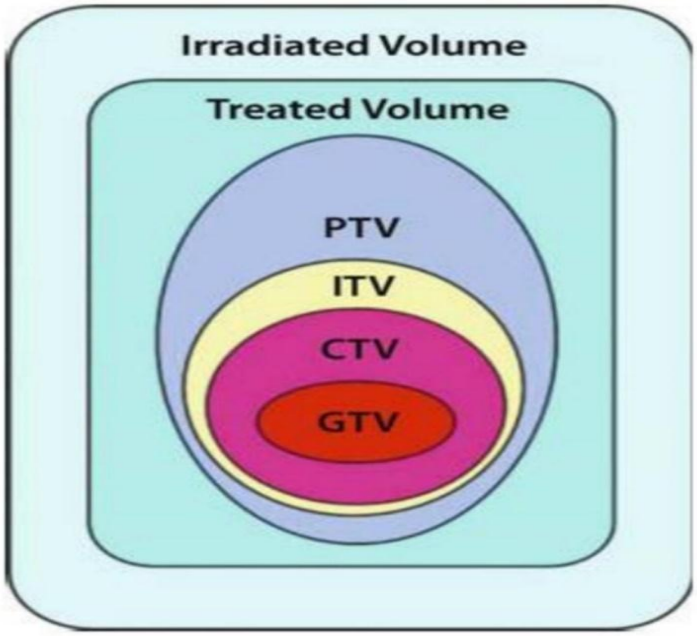
Theo khuyến cáo của Uỷ ban quốc tế về đo lường và đơn vị bức xạ (International Committee on Radiological Units and Measurements - ICRU), các thể tích xạ trị được xác định như sau:

Thể tích u đại thể (Gross Tumor Volume - GTV): Bao gồm thể tích khối u nguyên phát qua các phương tiện chẩn đoán hình ảnh. Thể tích u đại thể luôn được xem là nơi có mật độ tế bào ung thư cao nhất. Thể tích u đại thể được xác định dựa trên CT ngực. Hạch bạch huyết được xem là có liên quan nếu có kích thước lớn hơn 10 mm, các hạch vùng này được xác định dựa trên hình ảnh cửa sổ trung thất có tiêm thuốc cản quang.

Thể tích bia lâm sàng (Clinical Target Volume – CTV): Gồm thể tích khối u và những tổn thương xâm lấn và di căn vi thể xung quanh. Tổn thương này không phát hiện được bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh. Thể tích bia lâm sàng được xác định bằng cách thêm biên 6-8 mm xung quanh thể tích u đại thể tuỳ theo thể mô bệnh học của khối u.

Thể tích bia nội tại (Internal target volume – ITV): Bao gồm biên độ nội tại được thêm vào CTV để bù trừ cho hoạt động sinh lý bên trong và biến đổi trong kích thước, hình dạng và vị trí của CTV.

Thể tích bia kế hoạch (Planning Target Volume - PTV): Khi bệnh nhân dịch chuyển tư thế sẽ sự thay đổi về kích thước và hình dạng trong quá trình xạ trị. Thể tích bia kế hoạch được xác định bằng cách cộng thêm bờ an toàn vào thể tích bia lâm sàng. Bờ an toàn được xác định bằng cách thêm biên 10mm ở bình diện bên và 15mm ở bình diện đầu - đuôi (vì chuyển động hô hấp tạo ra di lệch nhiều hơn ở bình diện này).



Hình 2.2: Các thể tích xạ trị theo ICRU

Bước 4: Tổng liều và phân liều xạ trị

Tổng liều xạ 60Gy và phân liều 2Gy/1 phân liều

Bước 5: Lập kế hoạch xạ trị

Lập kế hoạch xạ dựa trên phim CT SIM xác định các trường chiếu

Việc đánh giá kế hoạch điều trị bao gồm đánh giá phân bố liều trên PTV và phân bố liều trên các tổ chức nguy cấp (OARs). Cơ bản liều trên PTV cần phải đạt được như sau: ≥ 95% thể tích nhận liều chỉ định, liều cực tiểu ≥ 93% liều chỉ định, liều cực đại ≤107% liều chỉ định. Liều trên OARs theo các tiêu chí QUANTEC hoặc các tiêu chí cụ thể khác đã thống nhất sử dụng.

Bước 6: Tạo các khối che chắn

Che chắn các tổ chức nguy cấp dùng Collimator đa lá

Bước 7: Mô phỏng kiểm tra:

Kiểm tra lại trường chiếu trên CT SIM Chuẩn lại kế hoạch xạ trị theo quy trình chuẩn liều bằng hệ thống phantom đa điểm và phần mềm.

Bước 8: Phát tia và theo dõi điều trị

Bệnh nhân được đưa vào máy xạ trị. Tư thế: nằm ngửa, chân duỗi thẳng

Sai số giữa lập kế hoạch xạ trị và thực tế khi xạ trị theo tiêu chuẩn Hiệp hội vtj lý y khoa Hoa kỳ là +/- 5%

Bước 9: Điều chỉnh kế hoạch xạ trị

Hình 2.3: Máy xạ trị gia tốc Elekta infinity

❖ ***Qui trình xạ trị não dự phòng***

Sau khi kết thúc điều trị hoá xạ trị đồng thời, với bệnh nhân kiểm soát được bệnh (đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh giữ nguyên) sẽ được điều trị xạ não dự phòng: Xạ trị toàn não với liều 25Gy/10 phân liều.

Bước 3: đánh giá kết quả điều trị

❖ ***Qui trình đánh giá kết quả điều trị***

Trước mỗi đợt hoá trị (mỗi 3 tuần), bệnh nhân được khám lâm sàng, xét nghiệm công thức máu, sinh hoá máu, đồng thời ghi nhận các tác dụng không mong muốn của các chu kì điều trị trước.

- Đánh giá đáp ứng:

Đánh giá đáp ứng điều trị tại 2 thời điểm: Lần thứ nhất là sau xạ trị 40Gy, bệnh nhân được khám lâm sàng, chụp CT scan lồng ngực để đánh giá đáp ứng khối u. Nếu bệnh tiến triển, bệnh nhân được chuyển điều trị theo phác đồ và được đánh giá là bệnh tiến triển. Nếu bệnh nhân đạt ít nhất bệnh ổn định sẽ được tiếp tục điều trị theo phác đồ nghiên cứu. Lần thứ hai sau khi kết thúc hóa xạ trị đồng thời từ 4-6 tuần.

Theo dõi sau điều trị, bệnh nhân sẽ được khám lại định kì mỗi 2 tháng/1 lần: khám lâm sàng, xét nghiệm công thức máu, sinh hoá máu, chụp CT scan lồng ngực, siêu âm cổ, siêu âm ổ bụng, MRI sọ não hoặc xạ hình xương (nếu nghi ngờ di căn), đồng thời ghi nhận các tác dụng không mong muốn.

- Đánh giá đáp ứng theo "Tiêu chuẩn Đánh giá Đáp ứng cho U đặc" (RECIST 1.1) [64]: bao gồm 4 mức độ: đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh giữ nguyên và bệnh tiến triển.

- Đánh giá một số tác dụng không mong muốn

- Đánh giá các tác dụng không mong muốn của phác đồ: tiêu chuẩn của WHO – NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) phiên bản 4.0 năm 2015 [65].

- Đánh giá sống thêm

- Đánh giá thời gian sống thêm không bệnh (Progression Free Survival PFS) và thời gian sống thêm toàn bộ (Overall Survival - OS) bằng phương pháp Kaplan-Meier.

2.3. Sai số và khống chế sai số

2.3.1. Những sai số có thể gặp trong quá trình nghiên cứu

- Sai số chọn đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân không đủ điều kiện tham gia
- Sai số trong quá trình đánh giá, phân loại bệnh nhân

- Sai số nhớ lại khi khai thác thông tin tiền sử của bệnh nhân và thời gian diễn biến bệnh

- Sai số khi đánh giá và điền thông tin vào bệnh án nghiên cứu

- Sai số nhập liệu và xử lý số liệu

2.3.2. Cách khắc phục sai số

- Giải thích rõ về phương pháp điều trị, động viên, hạn chế bỏ cuộc, tạo cho đối tượng tâm lý thoải mái, tin tưởng.

- Chuẩn hoá các công cụ thu thập số liệu, bảng biểu.

- Thực hiện quy trình kỹ thuật theo đúng qui trình chuẩn của bệnh viện.

- Nếu bệnh nhân bị viêm phổi, ảnh hưởng đến quá trình đánh giá đáp ứng, bệnh nhân sẽ được điều trị viêm phổi, đánh giá lại đáp ứng khi tình trạng viêm phổi đã hết hẳn.

2.4. Quản lý và xử lý số liệu

- Nhập số liệu, làm sạch, và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0
- Phương pháp thống kê được sử dụng bao gồm:

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

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

Biến định lượng: Tính giá trị trung bình, độ lệch. Biến định tính: tính tỷ lệ %. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$.

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

- Phác đồ nghiên cứu đã được phê duyệt trong "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư phổi" của Bộ Y tế và hội đồng khoa học Bệnh viện K.

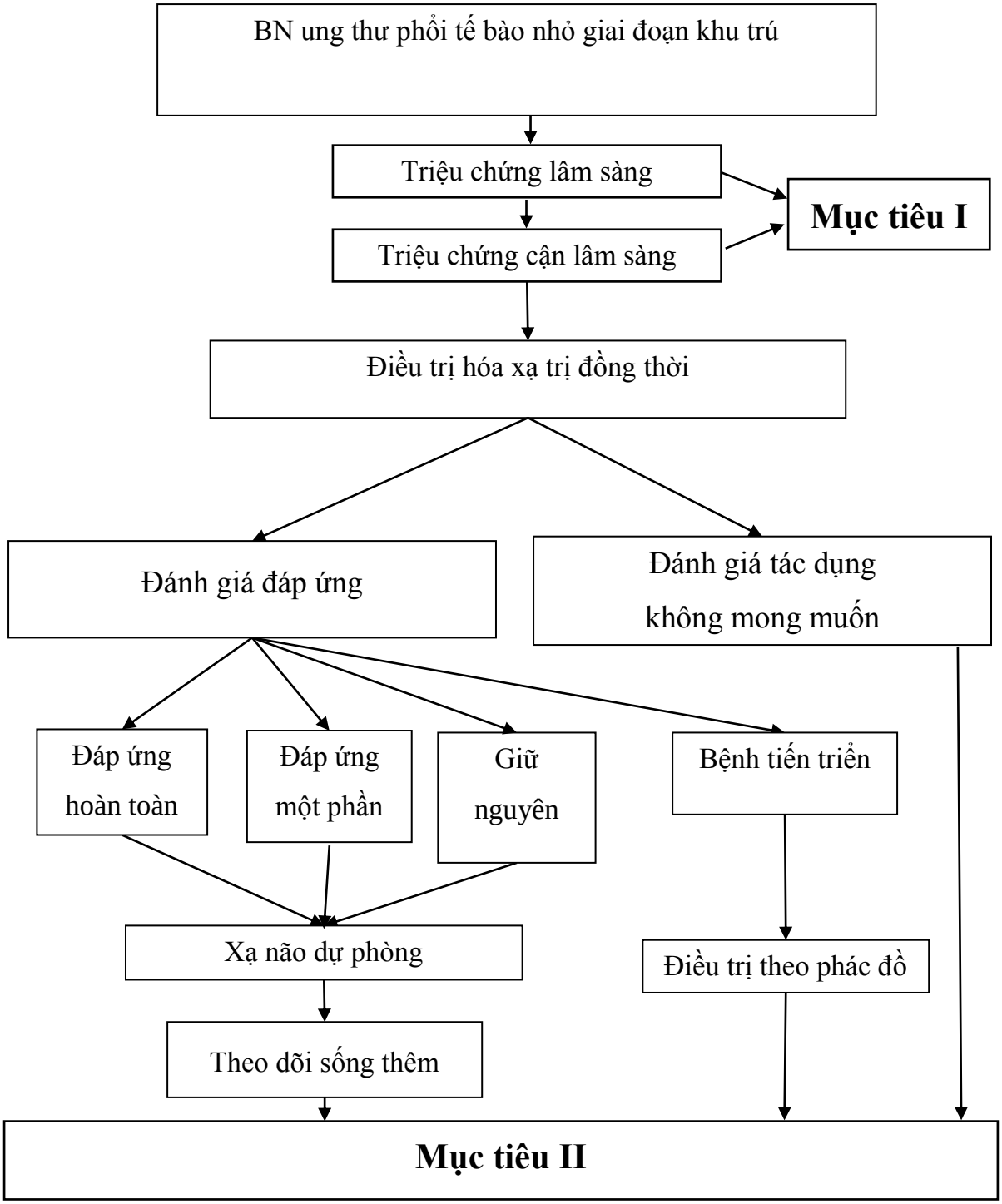
- Nghiên cứu được sự đồng ý của lãnh đạo bệnh viện.

- Tất cả các bệnh nhân đều được tư vấn về phương pháp điều trị, lợi ích cũng như nguy cơ và tự nguyện tham gia nghiên cứu.

- Bệnh nhân có quyền từ chối tham gia hoặc ngừng tham gia nghiên cứu ở bất kỳ thời điểm nào. Quyết định này sẽ không ảnh hưởng đến sự chăm sóc của bệnh nhân cũng như mối quan hệ của bệnh nhân với bác sĩ về mọi phương diện.

- Đảm bảo những thông tin mà bệnh nhân và người nhà cung cấp được giữ bí mật, đảm bảo quyền riêng tư. Khi công bố kết quả nghiên cứu chỉ công bố chỉ số, tỷ lệ, không công bố danh tính của người tham gia nghiên cứu.

2.6. Sơ đồ nghiên cứu

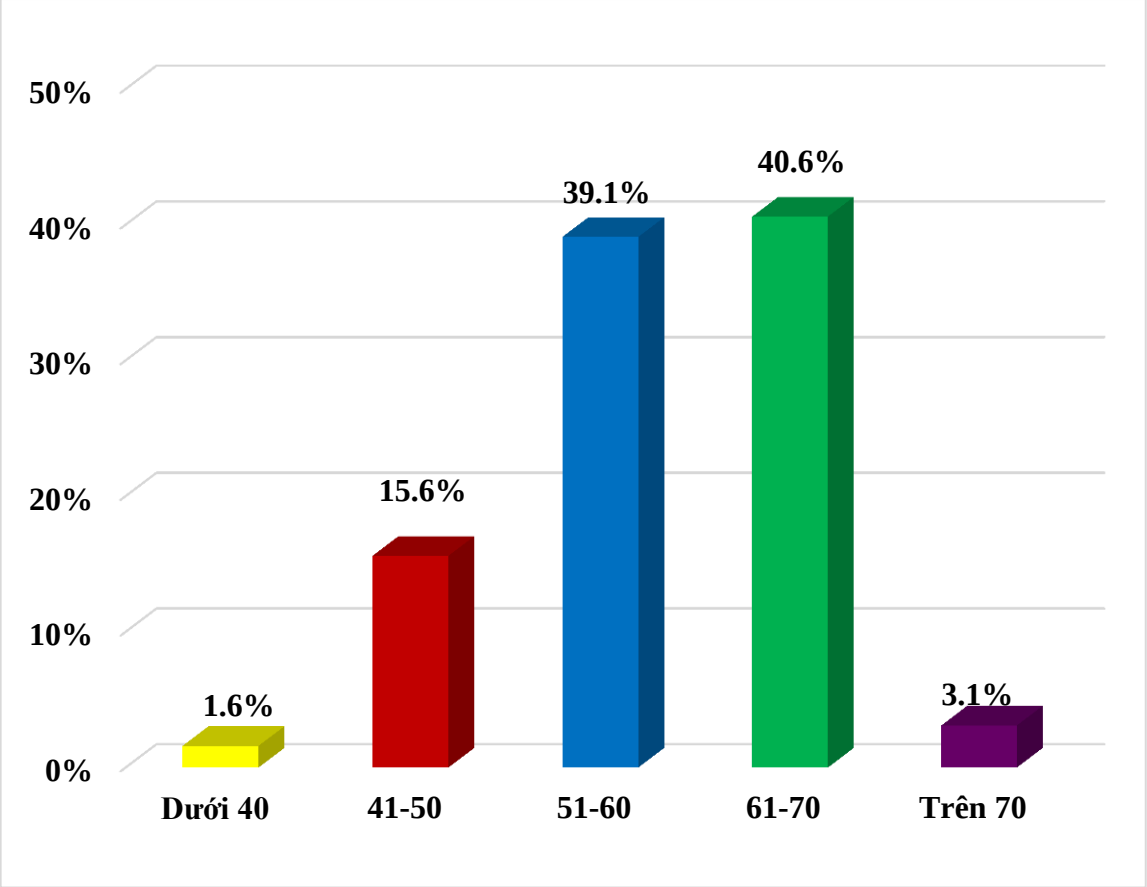


CHƯƠNG 3
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 01/2015 đến tháng 12/2020, tại Bệnh viện K đã điều trị hóa xạ trị đồng thời cho 64 bệnh nhân UTPTBN giai đoạn khu trú đủ tiêu chuẩn được lựa chọn trong nghiên cứu (64 bệnh nhân tiến cứu). Sau phân tích số liệu, kết quả thu được như sau:

3.1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng nhóm nghiên cứu

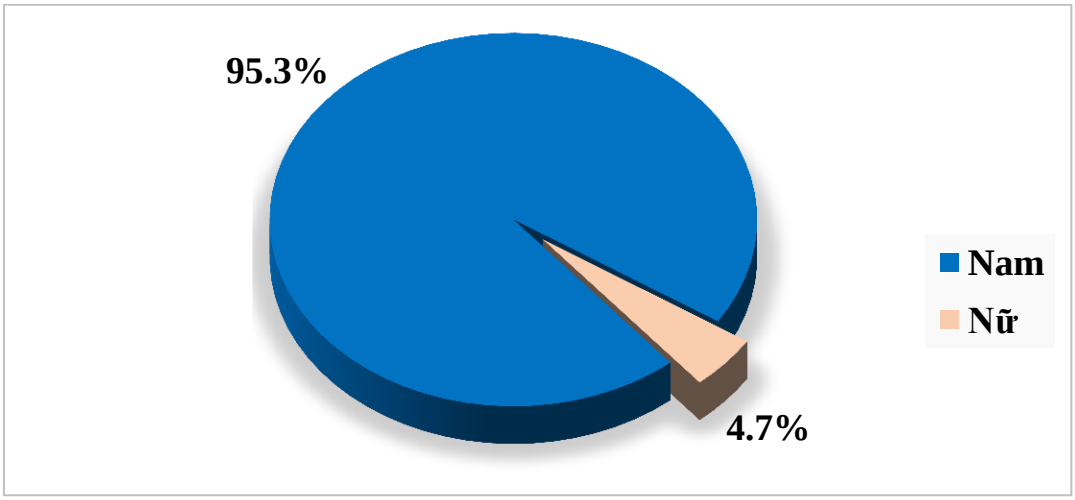
3.1.1. Tuổi và giới



Biểu đồ 3.1. Phân bố tuổi

Nhận xét:

Tuổi trung bình là 58,1 ± 8,5. Tuổi cao nhất là 76 và thấp nhất là 24 tuổi. Độ tuổi gặp nhiều nhất là 51 - 70 tuổi chiếm 79,7%.



Biểu đồ 3.2. Phân bố giới

Nhận xét:

Nam giới chiếm tỷ lệ chủ yếu (95,3%) với 61/64 bệnh nhân.

3.1.2. Tiền sử hút thuốc

Bảng 3.1. Đặc điểm tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào

Tiền sử hút thuốc	Nam		Nữ		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
Không hút thuốc	5	8,2	3	100	8	12,5
Hút thuốc lá	49	80,3	0	0	49	76,6
Hút thuốc lá, thuốc lào	4	6,6	0	0	4	6,3
Hút thuốc lào	3	4,9	0	0	3	4,7
Tổng	**61**	**100,0**	**3**	**100,0**	**64**	**100,0**

Nhận xét:

Tỷ lệ BN có tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào chiếm 87,5%, không hút là 12,5%.

Tỷ lệ hút thuốc lá ở nam giới 91,8%. 100% bệnh nhân nữ không hút thuốc.

3.1.3.Tiền sử mắc các bệnh nội khoa

Bảng 3.2.Tiền sử bệnh nội khoa

Tiền sử mắc bệnh nội khoa	Số bệnh nhân (n=64)	Tỷ lệ (%)
Bệnh lý tim mạch	8	12,5
Tăng huyết áp	7	10,9
Rối loạn nhịp	1	1,6
Đái tháo đường	5	7,8
Viêm gan B	2	3,1
Lao phổi	2	3,1
Bình thường	47	73,4
Tổng	64	100

Nhận xét:

26,6% BN có tiền sử mắc các bệnh lý nội khoa. Trong đó, bệnh lý tim mạch chiếm 12,5% bao gồm: tăng huyết áp (7/8 bệnh nhân) và rối loạn nhịp (1/8 bệnh nhân). 7,8% (5/64 trường hợp) mắc đái tháo đường típ 2.

Tiền sử lao phổi và viêm gan B đều có 2 bệnh nhân chiếm 3,1%

3.1.4. Lý do khám bệnh

Bảng 3.3. Lý do khám bệnh

Lý do khám bệnh	Số BN (n=64)	Tỷ lệ (%)
Ho	37	57,8
Ho máu	1	1,6
Đau ngực	19	29,7
Khó thở	2	3,1
Nói khàn	2	3,1
Tình cờ	3	4,7
Tổng	64	100

Nhận xét:

Lý do khám bệnh chủ yếu là ho chiếm 57,8%; đau ngực chiếm 29,7%.

Lý do ho máu, khó thở, nói khàn ít gặp với tỷ lệ <5%.

Tình cờ khám bệnh chiếm 3/64 bệnh nhân (4,7%).

3.1.5. Thời gian phát hiện bệnh

Bảng 3.4. Thời gian phát hiện bệnh

Thời gian	Số BN (n=64)	Tỷ lệ (%)
< 1 tháng	5	7,8
1 – 3 tháng	59	92,2
Trên 3 tháng	0	0
Tổng	64	100

Nhận xét:

Thời gian phát hiện bệnh trung bình: 1,1 ± 1,4 tháng, sớm nhất là 2 tuần, muộn nhất là 2,5 tháng.

Thời gian phát hiện bệnh từ 1-3 tháng chiếm đến 92,2%.

3.1.6. Triệu chứng lâm sàng

Bảng 3.5. Các triệu chứng, hội chứng lâm sàng trước điều trị

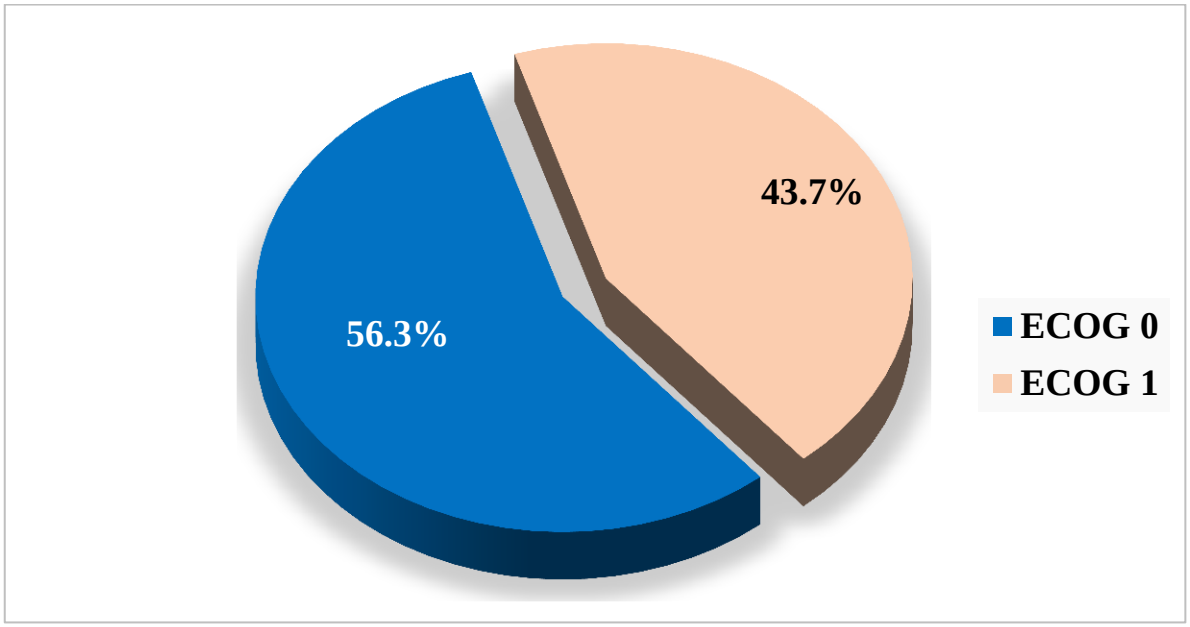
Triệu chứng		n=64	%
Triệu chứng, hội chứng hô hấp	Ho khan	37	57,8
	Khó thở	2	3,1
	Ho khạc đờm lẫn máu	1	1,6
Triệu chứng, hội chứng do chèn ép, xâm lấn trong lồng ngực	Đau ngực	19	29,7
	Khàn tiếng	2	3,1
Triệu chứng toàn thân	Mệt mỏi	25	39,1
	Chán ăn	26	40,6
	Gầy sút	22	34,4
Hội chứng cận u		0	0,0

Nhận xét:

Ho khan là triệu chứng hay gặp nhất chiếm 57,8%. Các triệu chứng toàn thân không đặc hiệu khác cũng hay gặp là mệt mỏi (39,1%), chán ăn (40,6%) và gầy sút 34,4%.

Trong nghiên cứu này của chúng tôi không gặp trường hợp nào có hội chứng cận u.

3.1.7. Chỉ số toàn trạng (PS) trước điều trị



Biểu đồ 3.3: Đặc điểm về chỉ số toàn trạng theo ECOG

Nhận xét:

Chỉ số toàn trạng (PS) ECOG = 0 chiếm 56,3% và ECOG = 1 chiếm 43,7%.

3.1.8. Đặc điểm gày sút cân trước điều trị

Bảng 3.6. Đặc điểm gày sút cân trước điều trị

Thời gian	Số BN (n=64)	Tỷ lệ (%)
Sút cân dưới 5%	42	65,6
Sút cân trên 5%	22	34,4
Tổng	64	100

Nhận xét:

Có 34,4% bệnh nhân có sút cân trên 5% trước điều trị.

3.1.9. Đặc điểm chụp cắt lớp vi tính ngực

Bảng 3.7. Đặc điểm CLVT ngực

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n=64)	Tỉ lệ phần trăm
*** Kích thước u**		
- < 5cm	31	48,4
- 5 – 7 cm	24	37,5
- > 7 cm	9	14,1
*** Xâm lấn tổ chức xung quanh**		
- Không xâm lấn	20	31,1
- Xâm lấn	**44**	**68,9**
*** Hạch trung thất >10mm**		
- Có	**64**	**100**
- Không	0	0

Nhận xét:

Kích thước u trung bình là 4,6 ± 0,7 cm. Kích thước nhỏ nhất là 2cm, lớn nhất là 8 cm. Phần lớn u có kích thước < 5 cm (48,4%). 68,9% các trường hợp khối u xâm lấn tổ chức xung quanh.

Tỷ lệ có hạch trung thất >10mm trên phim chụp cắt lớp vi tính là 100%.

3.1.10. Đặc điểm u trên nội soi phế quản

Bảng 3.8. Đặc điểm u trên nội soi phế quản

Kết quả nội soi	Số bệnh nhân (n=64)	Tỷ lệ (%)
Thâm nhiễm	11	17,2
Loét	10	15,6
Sùi	13	20,3
Chít hẹp	21	32,8
Xuất huyết	3	4,7
Không quan sát được	6	9,4
Tổng	64	100

Nhận xét:

90,6% bệnh nhân quan sát được tổn thương trên soi phế quản, trong đó thể chít hẹp là hay gặp nhất với 32,8% các trường hợp.

3.1.11. Các xét nghiệm đánh giá trước điều trị

Bảng 3.9. Xét nghiệm đánh giá trước điều trị

Xét nghiệm	Số BN (n=64)	Tỷ lệ (%)
Siêu âm cổ	64	100
CT ngực – bụng	64	100
MRI sọ não	64	100
Xạ hình xương	64	100
PET-CT	0	0

Nhận xét:

100% bệnh nhân trong nghiên cứu được thực hiện siêu âm cổ, CT ngực-bụng, MRI sọ não và xạ hình xương. PET-CT không được thực hiện.

3.1.12. Chất chỉ điểm u

Bảng 3.10. Nồng độ chất chỉ điểm u trước điều trị

	Số bệnh nhân (n=64)	**Tỷ lệ %**
Nồng độ NSE trước điều trị		
Bình thường	28	43,7
Tăng (>20 ng/ml)	36	56,3
Nồng độ Pro-GRP		
Bình thường	16	25,0
Tăng (>50 ng/ml)	48	75,0
Tổng	64	100

Nhận xét:

Tần suất Pro-GRP cao gặp 75% các trường hợp, cao hơn so với tần suất NSE cao (56,3%).

3.1.13. Đánh giá giai đoạn theo AJCC

Bảng 3.11. Giai đoạn bệnh

Giai đoạn		**Số bệnh nhân (n=64)**	**Tỷ lệ %**
Giai đoạn u – T	T1	9	14,1
	T2	11	17,2
	T3	37	57,8
	T4	7	10,9
Giai đoạn hạch – N	N1	6	9,4
	N2	45	70,3
	N3	13	13,8
Giai đoạn bệnh	Giai đoạn II	5	7,8
	Giai đoạn IIIA	36	56,3
	Giai đoạn IIIB	23	35,9
	Tổng	64	100

Nhận xét:

Giai đoạn III chiếm 92,2%; giai đoạn IIIA chiếm cao nhất 56,3%. Giai đoạn II chỉ chiếm 7,8%.

U ở giai đoạn T3 chiếm tỷ lệ cao nhất với 57,8%. Hạch N2 chiếm tỷ lệ cao với 70,3%.

3.2. Đặc điểm phương pháp điều trị

3.2.1. Liều hóa chất sử dụng

Bảng 3.12. Liều hóa chất

	Số bệnh nhân (n=64)	**Tỷ lệ (%)**
Liều hoá chất sử dụng		
91-100%	51	79,7
85 – 90%	9	14,1
<85%	4	6,2
Số chu kì hoá trị		
3 chu kì	6	9,4
4 chu kì	58	90,6
Tổng	64	100

Nhận xét:

Có 93,8% bệnh nhân được điều trị liều hóa chất > 85%. Có 6 bệnh nhân không điều trị đủ 4 chu kì chiếm 9,4%.

3.2.2. Liều và phân liều xạ trị

Bảng 3.13. Liều xạ trị

Liều xạ trị	Số bệnh nhân (n=64)	Tỷ lệ (%)
< 60 Gy	8	12,5
60 Gy	56	87,5
Tổng	64	100

Nhận xét:

8/64 bệnh nhân không được điều trị đủ 60Gy liều xạ trị chiếm 12,5% các trường hợp.

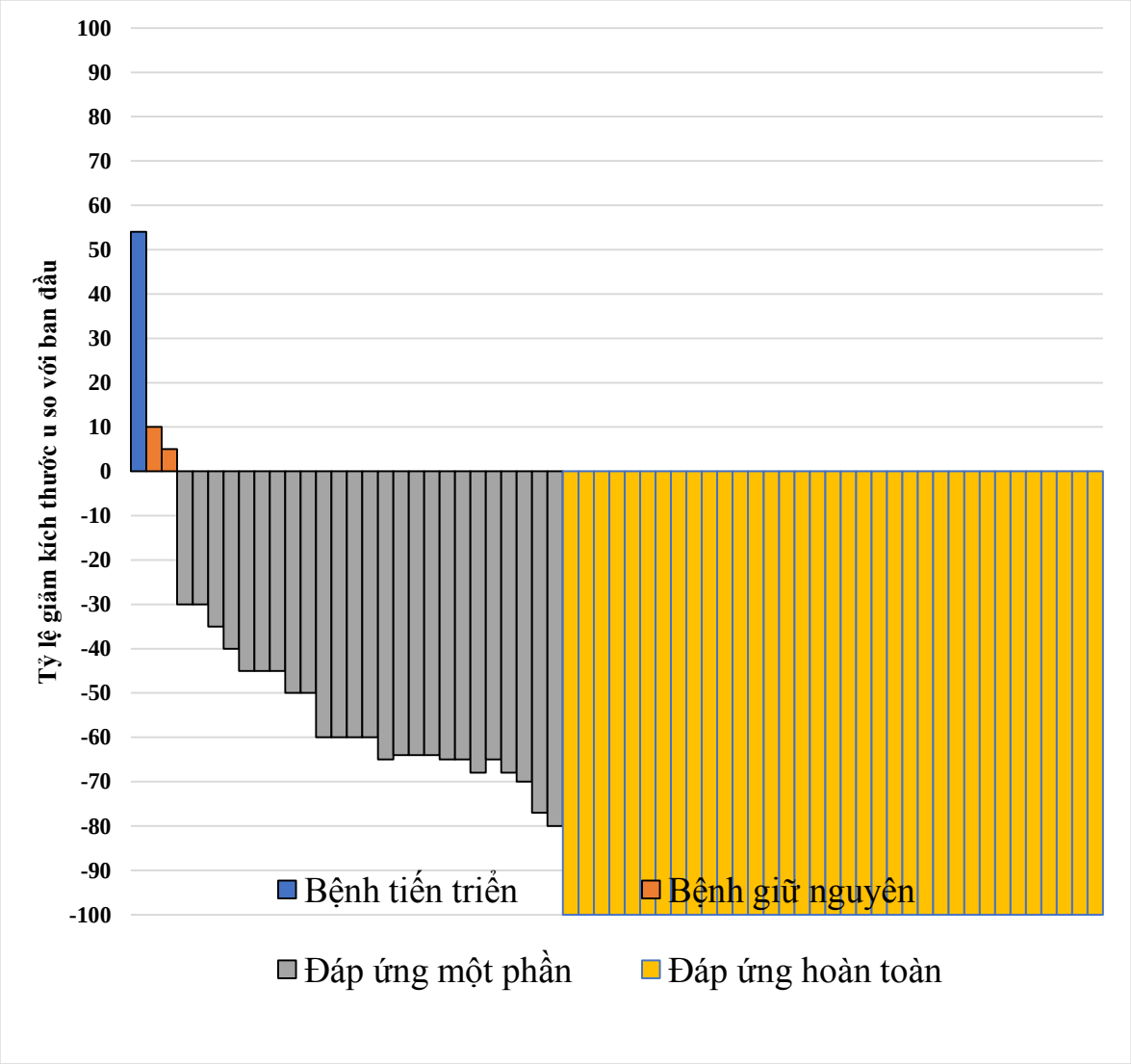
3.2.3. Đáp ứng điều trị

Bảng 3.14. Đáp ứng điều trị

Đáp ứng	Số bệnh nhân (n=64)	%
Đáp ứng hoàn toàn	**35**	**54,6**
Đáp ứng một phần	**26**	**40,7**
Bệnh giữ nguyên	2	3,1
Bệnh tiến triển	1	1,6
Tổng	64	100

Nhận xét:

Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 95,3%, trong đó đáp ứng hoàn toàn đạt 35/64 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 54,6%. Tỷ lệ đáp ứng một phần 40,7%.



Biểu đồ 3.4. Mức độ giảm kích thước u so với trước điều trị

Nhận xét:

Có 1 bệnh nhân điều trị u tiến triển tăng trên 50% so với kích thước ban đầu. 2 trường hợp kích thước u tăng dưới 10% so với ban đầu.

Trong số các bệnh nhân đạt đáp ứng một phần, phần lớn đều đạt đáp ứng cao, 16/26 bệnh nhân đạt đáp ứng từ 60% trở lên.

3.2.4. Liên quan giữa đáp ứng và một số yếu tố

Bảng 3.15: Liên quan giữa đáp ứng và một số yếu tố

Các yếu tố		**Đáp ứng hoàn toàn**	**Không đạt đáp ứng hoàn toàn**	**Tổng**	**P**
Tuổi	< 50	5 (45,5)	6 (55,5)	11 (100%)	> 0,05
	≥ 50	30 (56,6)	23 (43,4)	53 (100%)	
Sút cân trên 5%	Có	12 (54,5)	10 (45,5)	22 (100%)	> 0,05
	Không	24(57,1)	18 (42,9)	42 (100%)	
PS	PS = 0	22 (61,1)	14 (30,9)	36 (100%)	**< 0,05**
	PS = 1	13 (46,4)	15 (53,6)	28 (100%)	
NSE	Cao	18 (50)	18 (50)	36 (100%)	> 0,05
	Bình thường	17 (60,7)	11 (39,3)	28 (100%)	
Liều xạ	60Gy	32 (57,1)	24 (42,9)	56 (100%)	> 0,05
	< 60 Gy	3 (37,5)	5 (62,5)	8 (100%)	
Số chu kỳ hoá trị	4 chu kì	31 (53,4)	27 (46,6)	58 (100%)	> 0,05
	< 4 chu kì	4 (66,7)	2 (33,3)	6 (100%)	
Tổng		35 (54,7)	29 (45,3)	64 (100%)	

Nhận xét:

Nhóm bệnh nhân có PS = 0 có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cao hơn so với nhóm bệnh nhân có PS = 1. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p<0,05

Các yếu tố khác: tuổi, sút cân, nồng độ NSE, liều xạ trị hay số chu kì hoá trị không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn.

3.2.5. Đặc điểm tái phát di căn

Bảng 3.16: Đặc điểm tái phát di căn sau điều trị

	Số bệnh nhân (n=64)	%
Số bệnh nhân tái phát di căn	57	89,1
Số bệnh nhân tử vong	43	67,2
Tổng	64	100
Đặc điểm tái phát di căn (n=57)		
Tái phát tại chỗ tại vùng	10	17,5
Di căn não	9	15,8
Gan	17	29,8
Phổi đối bên	20	35,1
Xương	21	36,9
Thượng thận	3	5,3

Nhận xét:

- Theo dõi sau điều trị thì 57/64 đã phát hiện tái phát chiếm 89,1% các trường hợp. 43/64 trường hợp bệnh nhân đã tử vong

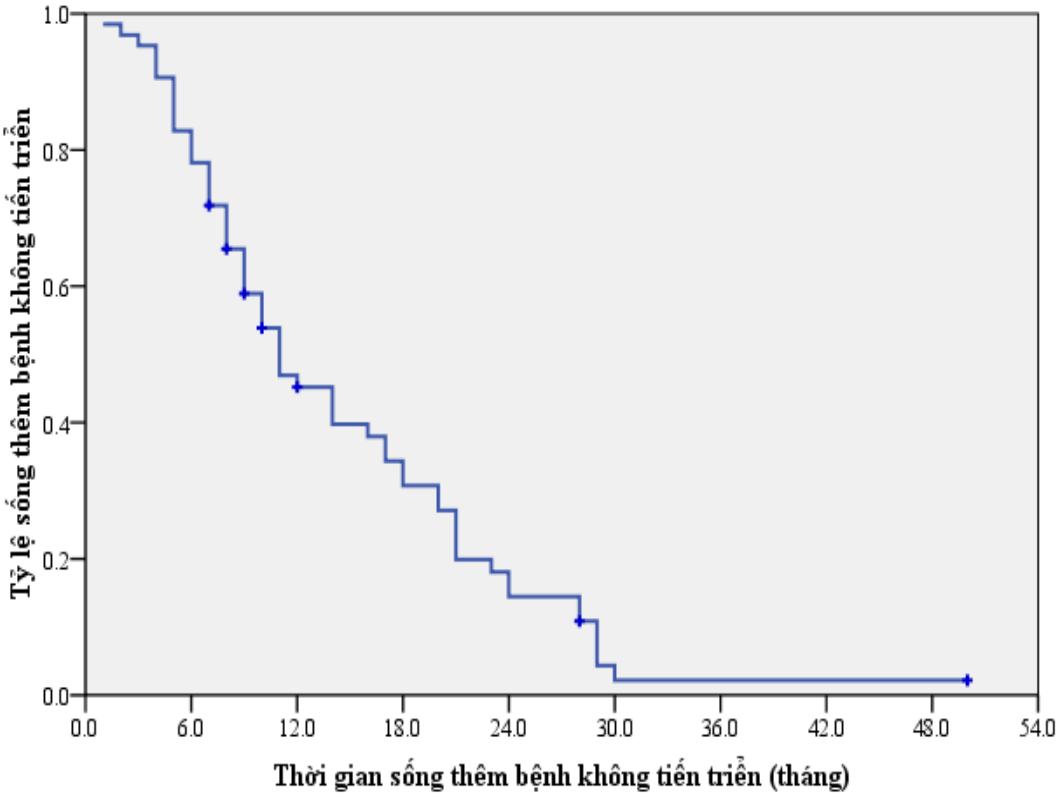
- Di căn xa sau điều trị là hay gặp nhất với 82,5% các trường hợp

- Phổi đối bên và xương là hai vị trí di căn hay gặp nhất với tỷ lệ 36,9% và 35,1%.

- Di căn não phát hiện ở 9 trường hợp chiếm 15,8%.

3.3. Thời gian sống thêm

3.3.1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển



Biểu đồ 3.5: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Bảng 3.17. Sống thêm bệnh không tiến triển

Sống thêm bệnh không tiến triển theo Kaplan-Meier	**PFS trung bình (n=64)**	**Tỷ lệ sống thêm (%)**			
	14,4 ± 1,3	6 tháng	12 tháng	18 tháng	24 tháng
		68,6	46,2	22,0	18,1

Nhận xét:

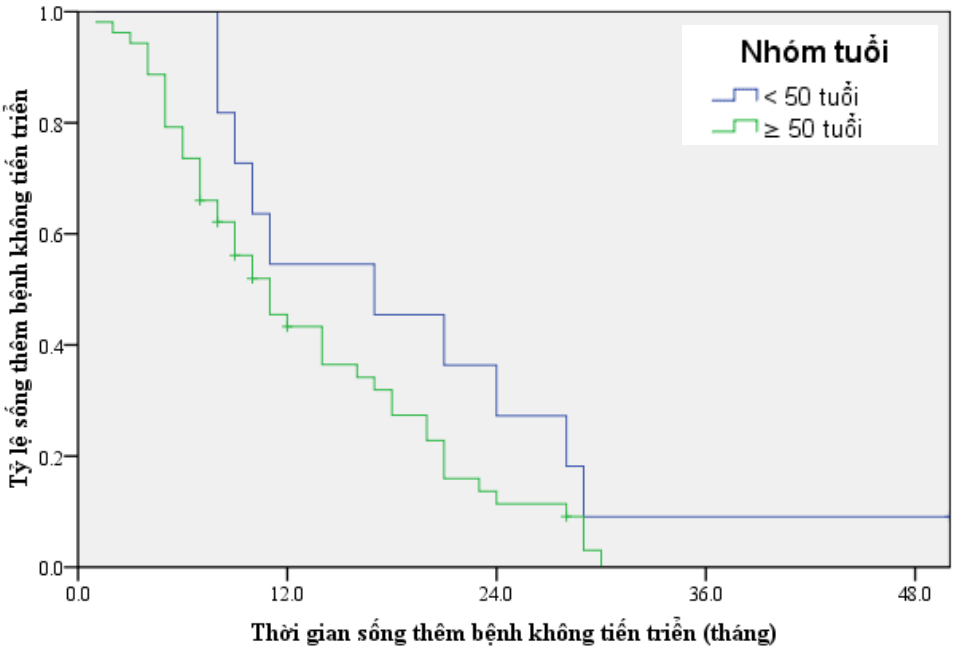
Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là 14,4 ± 1,3 tháng

3.3.2. Liên quan sống thêm bệnh không tiến triển với một số yếu tố

3.3.2.1. Liên quan sống thêm bệnh không tiến triển theo tuổi

Bảng 3.18. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo tuổi

Tuổi	Số bệnh nhân (n=64)	Thời gian STKTT trung bình (tháng)	Thời gian STKTT trung vị (tháng)	p
< 50	11	19,6 ± 3,7	17,0	0,018
≥ 50	53	13,2 ± 1,2	11,0	



Biểu đồ 3.6. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo tuổi

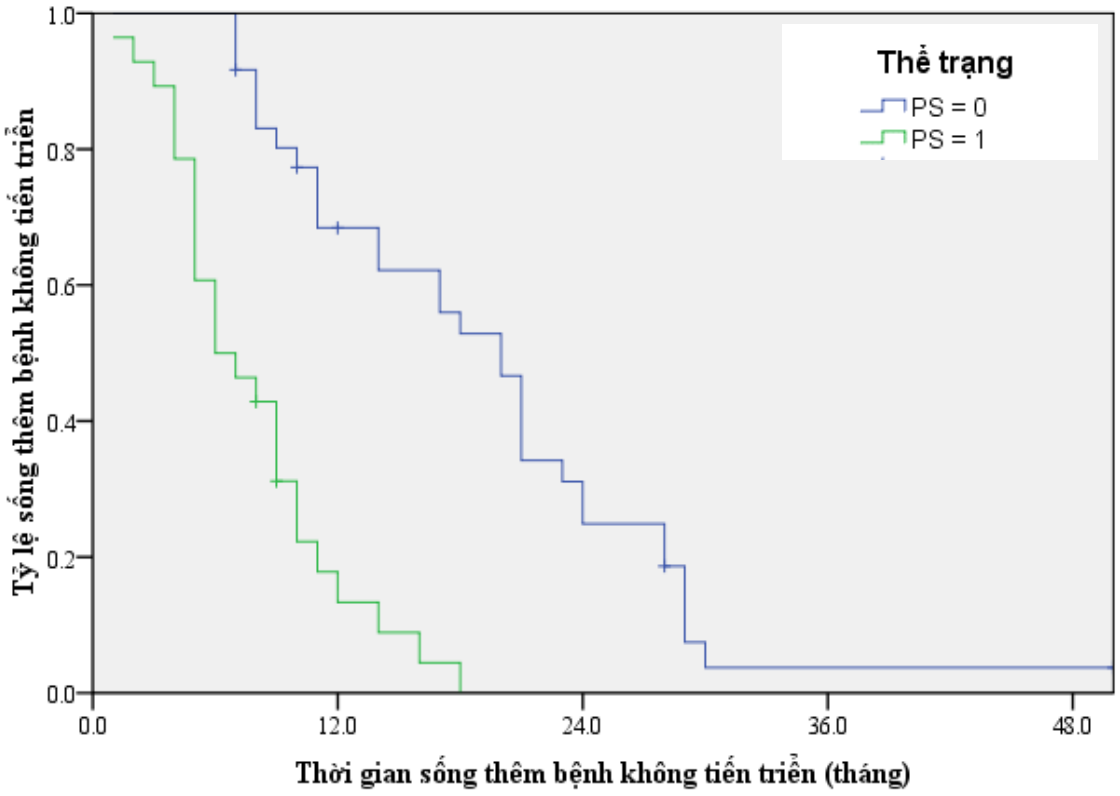
Nhận xét:

Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình ở BN < 50 tuổi (19,6 tháng) là cao hơn so với nhóm BN ≥ 50 (13,2 tháng), sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p = 0,018.

3.3.2.2. Liên quan sống thêm bệnh không tiến triển theo thể trạng

Bảng 3.19. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo thể trạng

Thể trạng PS	Số bệnh nhân (n=64)	Thời gian STKTT trung bình (tháng)	Thời gian STKTT trung vị (tháng)	p
PS = 0	36	19,3 ± 1,7	20,0	0,001
PS = 1	28	7,8 ± 0,8	6,0	



Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo thể trạng

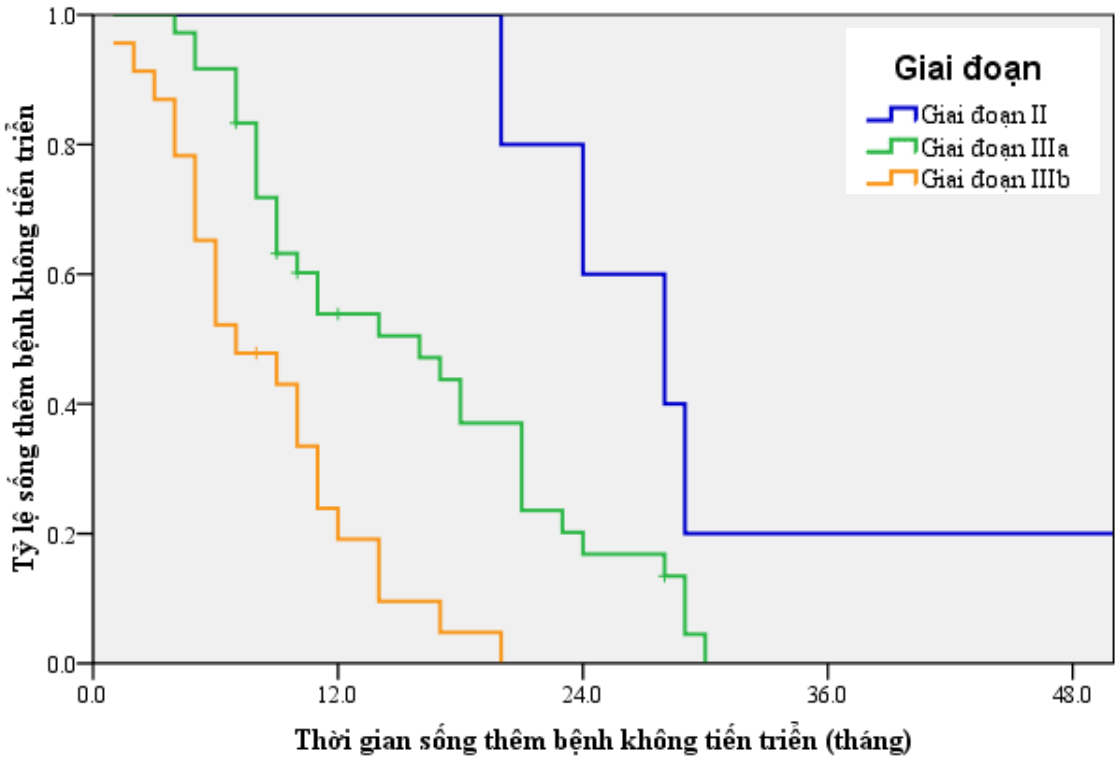
Nhận xét:

Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình ở BN thể trạng tốt PS = 0 (19,3 tháng) là cao hơn so với nhóm BN thể trạng kém hơn PS = 1 (7,8 tháng), sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p = 0,001.

3.3.2.3. Liên quan sống thêm bệnh không tiến triển theo giai đoạn bệnh

Bảng 3.20. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo giai đoạn bệnh

Giai đoạn	Số bệnh nhân (n=64)	Thời gian STKTT trung bình (tháng)	Thời gian STKTT trung vị (tháng)	p
Giai đoạn II	5	30,2 ± 4,7	28,0	0,0001
Giai đoạn IIIa	36	15,7 ± 1,5	16,0	
Giai đoạn IIIb	23	8,5 ± 1,1	7,0	



Biểu đồ 3.8. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo giai đoạn bệnh

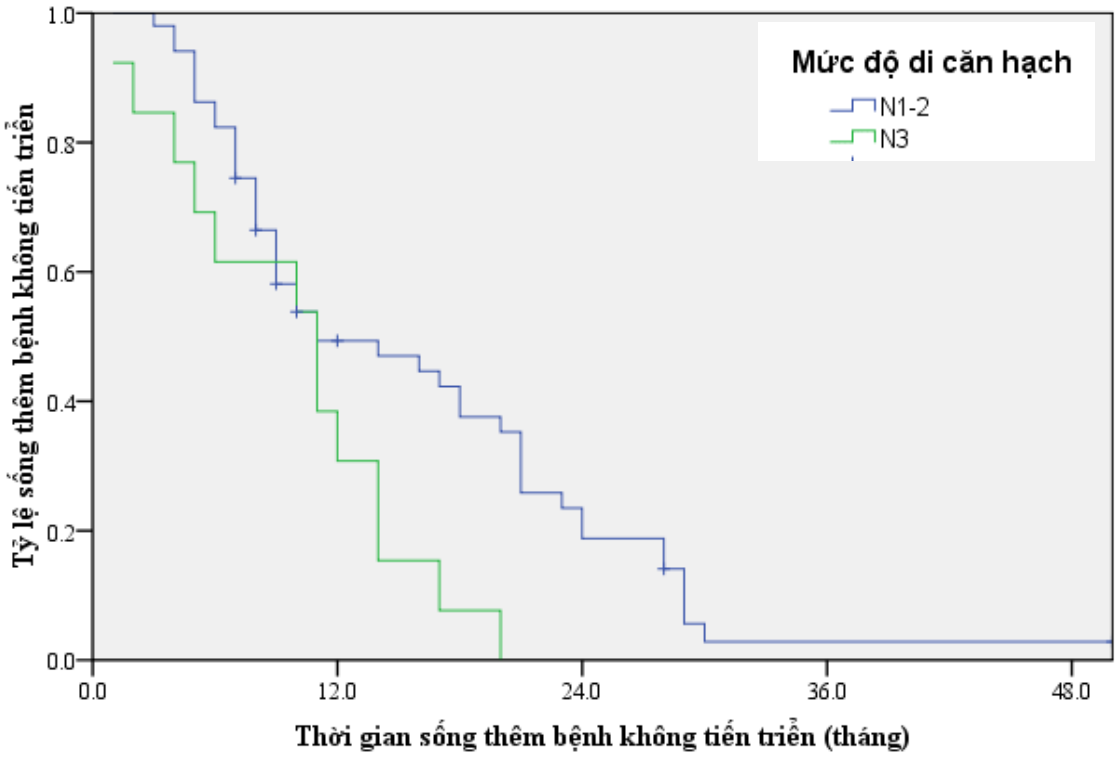
Nhận xét:

Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình ở BN giai đoạn II (30,2 tháng) là cao hơn so với nhóm BN giai đoạn IIIA (15,7 tháng) và giai đoạn IIIB (8,5 tháng), sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p = 0,001.

3.3.2.4. Liên quan sống thêm bệnh không tiến triển theo mức độ di căn hạch

Bảng 3.21. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo mức độ di căn hạch

Di căn hạch N3	Số bệnh nhân (n=64)	Thời gian STKTT trung bình (tháng)	Thời gian STKTT trung vị (tháng)	p
N1-2	51	15,8 ± 1,5	11,0	0,019
N3	13	9,8 ± 1,6	11,0	



Biểu đồ 3.9. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo mức độ di căn hạch

Nhận xét:

Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình nhóm bệnh nhân có hạch N3 (9,8 tháng) là thấp hơn so với nhóm BN có hạch ở nhóm N1-N2 (15,8 tháng), sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p = 0,019.

3.3.2.5. Liên quan sống thêm bệnh không tiến triển theo mức độ đáp ứng

Bảng 3.22. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo mức độ đáp ứng

Mức độ đáp ứng	Số bệnh nhân (n=64)	Thời gian STKTT trung bình (tháng)	Thời gian STKTT trung vị (tháng)	p
Đáp ứng hoàn toàn	35	18,0 ± 1,8	17,0	0,0001
Không đạt đáp ứng hoàn toàn	29	10,0 ± 1,4	7,0	

Biểu đồ 3.10. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo mức độ đáp ứng

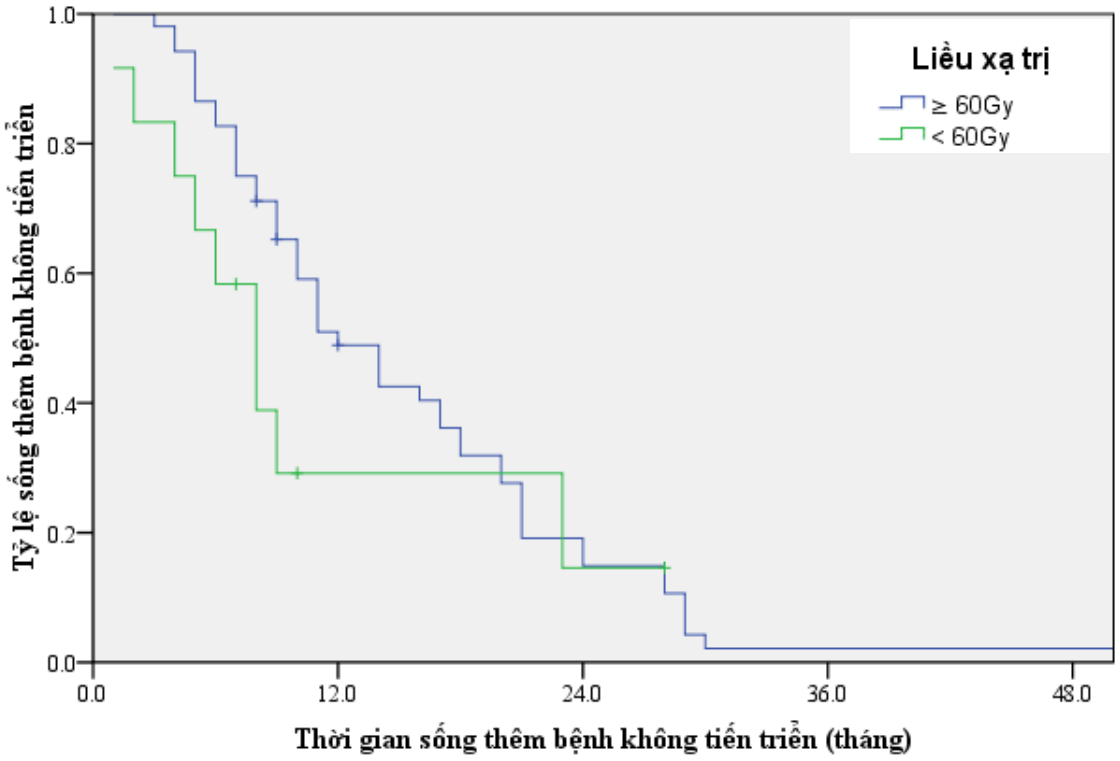
Nhận xét:

Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình nhóm bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn (18,0 ± 1,8 tháng) là cao hơn so với nhóm BN không đạt đáp ứng hoàn toàn (10,0 ± 1,4 tháng), sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p = 0,001.

3.3.2.6. Liên quan sống thêm bệnh không tiến triển đến liều xạ trị

Bảng 3.23. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo liều xạ trị

Liều xạ trị	Số bệnh nhân (n=64)	Thời gian STKTT trung bình (tháng)	Thời gian STKTT trung vị (tháng)	p
≥ 60 Gy	56	15,1 ± 1,3	12,0	0,266
< 60 Gy	8	11,4 ± 3,8	8,0	



Biểu đồ 3.11. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo liều xạ trị

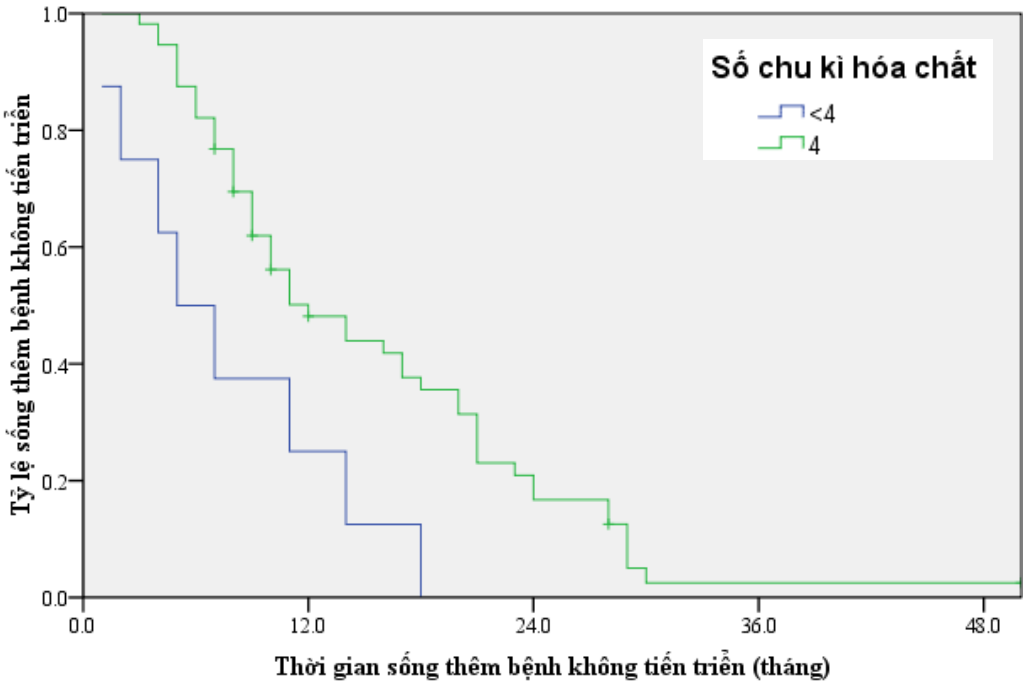
Nhận xét:

Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình nhóm bệnh nhân được xạ trị với liều ≥ 60 Gy (15,1 ± 1,3 tháng) là tương tự so với nhóm BN không đạt liều xạ 60Gy (11,4 ± 3,8 tháng), sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với p = 0,266.

3.3.2.7. Liên quan sống thêm bệnh không tiến triển đến số chu kì hoá chất

Bảng 3.24. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo số chu kì hóa chất

Số chu kì hóa chất	Số bệnh nhân (n=64)	Thời gian STKTT trung bình (tháng)	Thời gian STKTT trung vị (tháng)	p
Đủ 4 chu kì	58	15,5 ± 1,4	12,0	0,007
< 4 chu kì	6	7,8 ± 2,1	5,0	



Biểu đồ 3.12. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo số chu kì hóa chất

Nhận xét:

Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình nhóm bệnh nhân được hóa trị với số chu kì < 4 (7,8 ± 2,1 tháng) là thấp hơn so với nhóm BN điều trị đủ 4 chu kì (15,5 ± 1,4 tháng), sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p = 0,007.

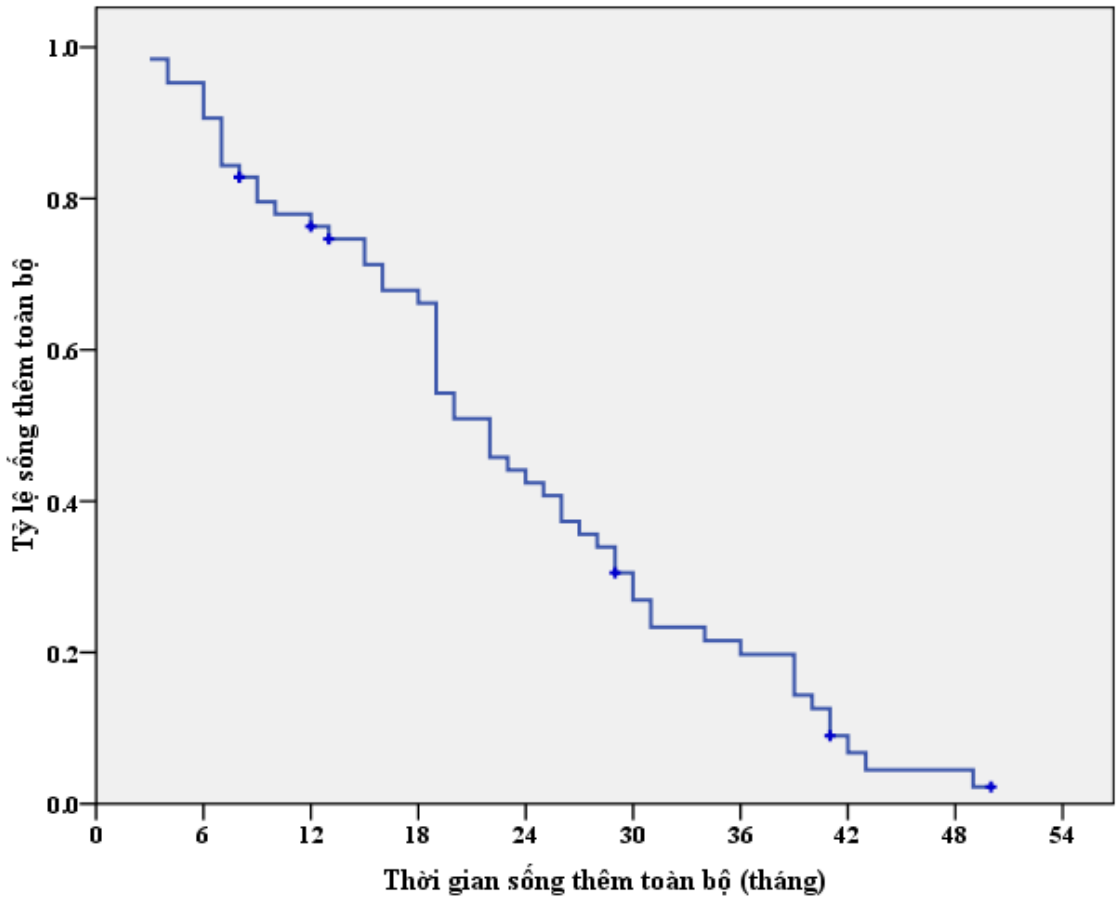
Bảng 3.25. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan STKTT

Yếu tố		Tỷ suất nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy (95% CI)	p
Tuổi	≤ 50	1		0,486
	> 50	1,354	0,547 – 1,933	
Chỉ số toàn trạng	PS = 0	1		0,711
	PS = 1	1,215	0,854 – 1,413	
Giai đoạn bệnh	Giai đoạn II	1		**0,001**
	Giai đoạn IIIA	1,665	1,060 – 2,614	
	Giai đoạn IIIB	2,522	1,675 – 3,798	
Mức độ di căn hạch	N1-2	1		0,071
	N3	1,219	0,852 – 1,860	
Đáp ứng điều trị	Đáp ứng hoàn toàn	1		**0,001**
	Không đạt đáp ứng hoàn toàn	1,925	1,311 – 2,826	
Liều xạ trị	≥ 60 Gy	1		0,064
	< 60 Gy	1,378	0,925 – 1,852	
Số chu kì hóa trị	Đủ 4 chu kì	1		**0,026**
	< 4 chu kì	1,592	1,110 – 1,915	

Nhận xét:

Giai đoạn bệnh, đáp ứng điều trị và điều trị đủ 4 chu kì hóa trị là các yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STKTT của BN khi phân tích đa biến ($p<0,05$).

3.3.3. Thời gian sống thêm toàn bộ



Biểu đồ 3.13: Thời gian sống thêm toàn bộ

Bảng 3.26. Sống thêm toàn bộ

Sống thêm toàn bộ theo Kaplan-Meier	**OS trung bình (n=64)**	**Tỷ lệ sống thêm (%)**		
	23,2 ± 1,6	12 tháng	24 tháng	36 tháng
		78,3	45,6	21,1

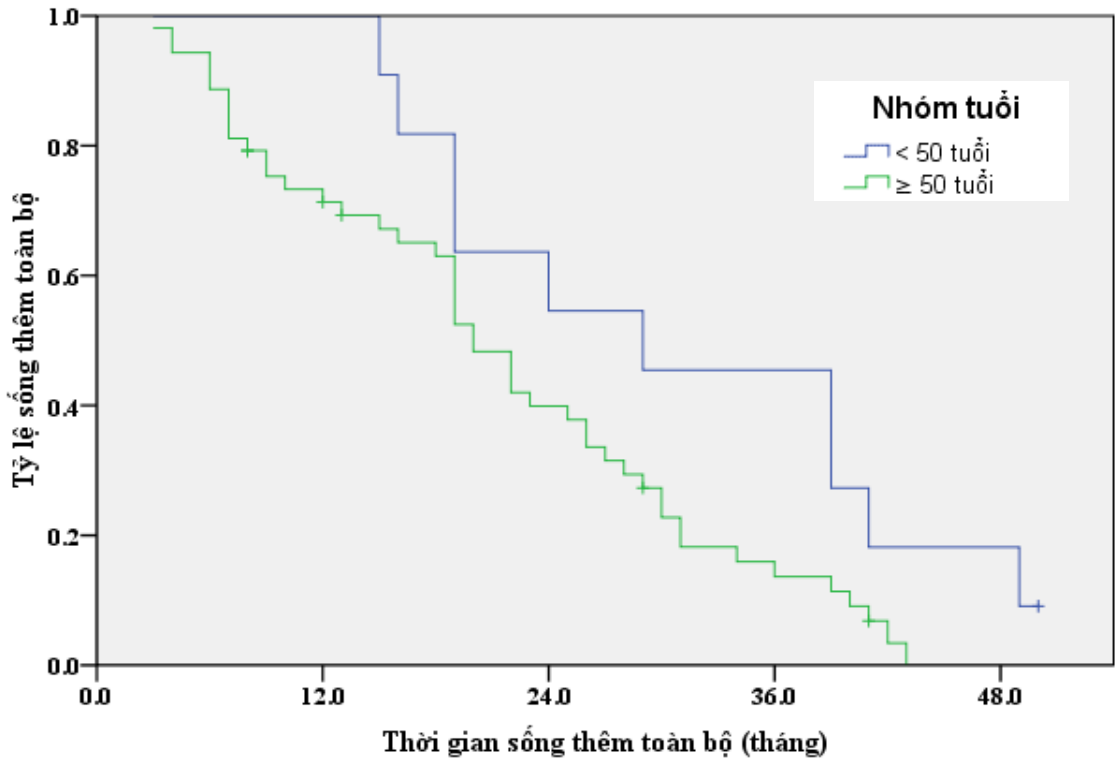
Nhận xét:

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 23,2 ± 1,6 tháng

3.3.3.1. Liên quan sống thêm toàn bộ theo tuổi

Bảng 3.27. Thời gian sống toàn bộ theo tuổi

Tuổi	Số bệnh nhân (n=64)	Thời gian STTB trung bình (tháng)	Thời gian STTB trung vị (tháng)	p
≤ 50	11	30,9 ± 3,9	29,0 ± 8,2	0,044
> 50	53	21,4 ± 1,7	20,0 ± 1,3	



Biểu đồ 3.14. Thời gian sống thêm toàn bộ theo tuổi

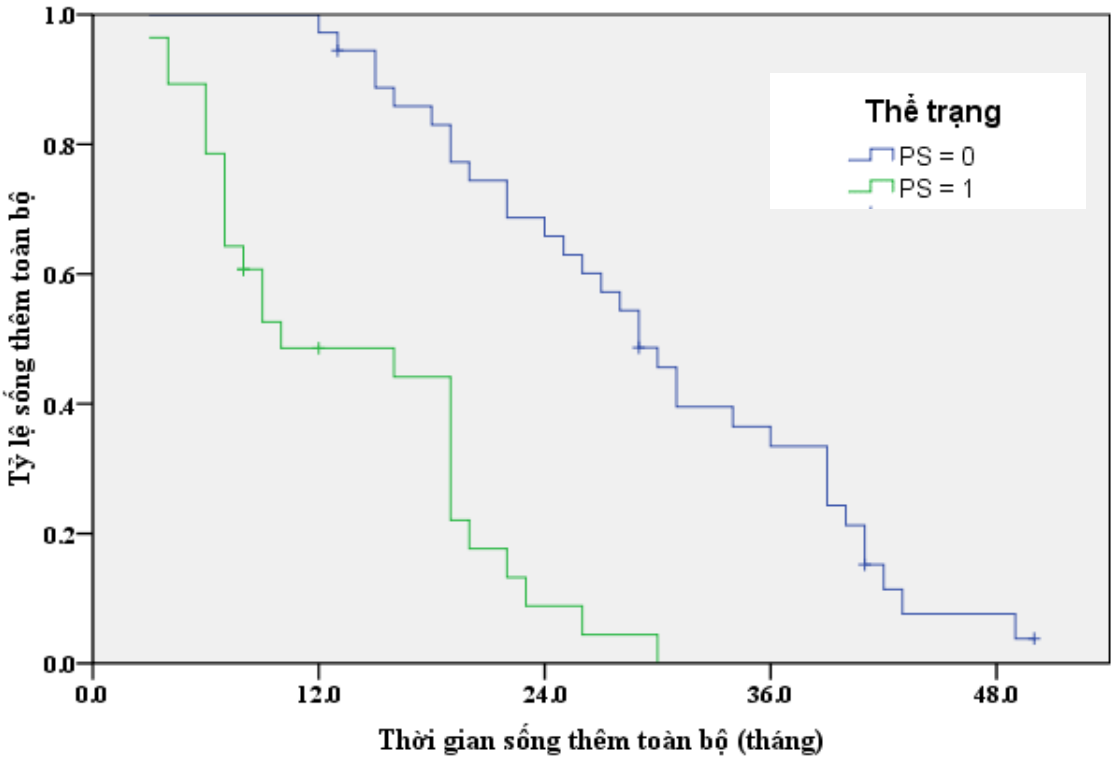
Nhận xét:

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình ở BN < 50 tuổi (30,9 ± 3,9 tháng) là cao hơn so với nhóm BN ≥ 50 (21,4 ± 1,7 tháng), sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p = 0,044.

3.3.3.2. Liên quan sống thêm toàn bộ theo thể trạng

Bảng 3.28. Thời gian sống thêm toàn bộ theo thể trạng

Thể trạng PS	Số bệnh nhân (n=64)	Thời gian STTB trung bình (tháng)	Thời gian STTB trung vị (tháng)	p
PS = 0	36	30,1 ± 1,8	29,0	0,0001
PS = 1	28	13,4 ± 1,5	10,0	



Biểu đồ 3.15. Thời gian sống thêm toàn bộ theo thể trạng

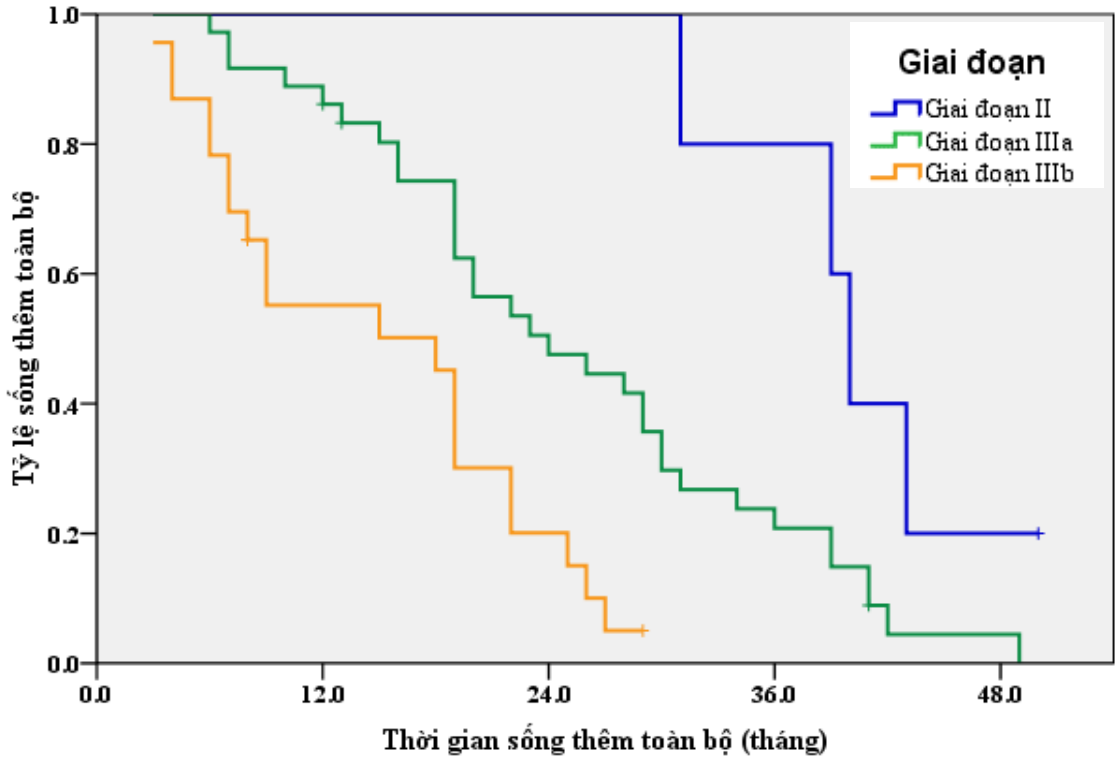
Nhận xét:

Thời gian sống thêm toàn btrung bình ở BN thể trạng tốt PS = 0 (30,1 ± 1,8 tháng) là cao hơn so với nhóm BN thể trạng kém hơn PS = 1 (13,4 ± 1,5 tháng), sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p = 0,001.

3.3.3.3. Liên quan sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh

Bảng 3.29. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh

Giai đoạn	Số bệnh nhân (n=64)	Thời gian STTB trung bình (tháng)	Thời gian STTB trung vị (tháng)	p
Giai đoạn II	5	35,4 ± 7,9	35,0	0,001
Giai đoạn IIIa	36	24,2 ± 1,7	25,0	
Giai đoạn IIIb	23	13,1 ± 1,4	12,0	



Biểu đồ 3.16. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh

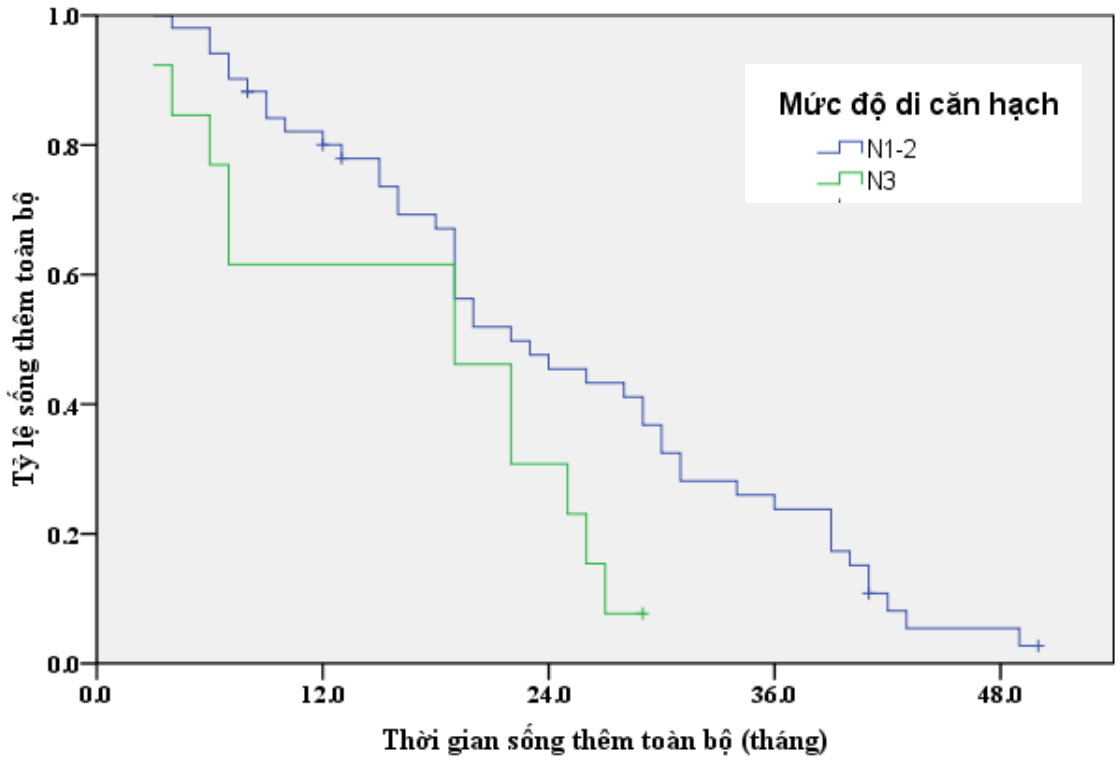
Nhận xét:

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình ở BN giai đoạn II (35,4 ± 7,9 tháng) là cao hơn so với nhóm BN giai đoạn IIIA (24,2 ± 1,7 tháng) và giai đoạn IIIB (13,1 ± 1,4 tháng), sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p = 0,001.

3.3.3.4. Liên quan sống thêm toàn bộ theo mức độ di căn hạch

Bảng 3.30. Thời gian sống thêm toàn bộ theo mức độ di căn hạch

Di căn hạch	Số bệnh nhân (n=64)	Thời gian STTB trung bình (tháng)	Thời gian STTB trung vị (tháng)	p
N1-2	51	24,7 ± 1,8	22,0	0,036
N3	13	16,6 ± 2,6	19,0	



Biểu đồ 3.17. Thời gian sống thêm toàn bộ theo mức độ di căn hạch

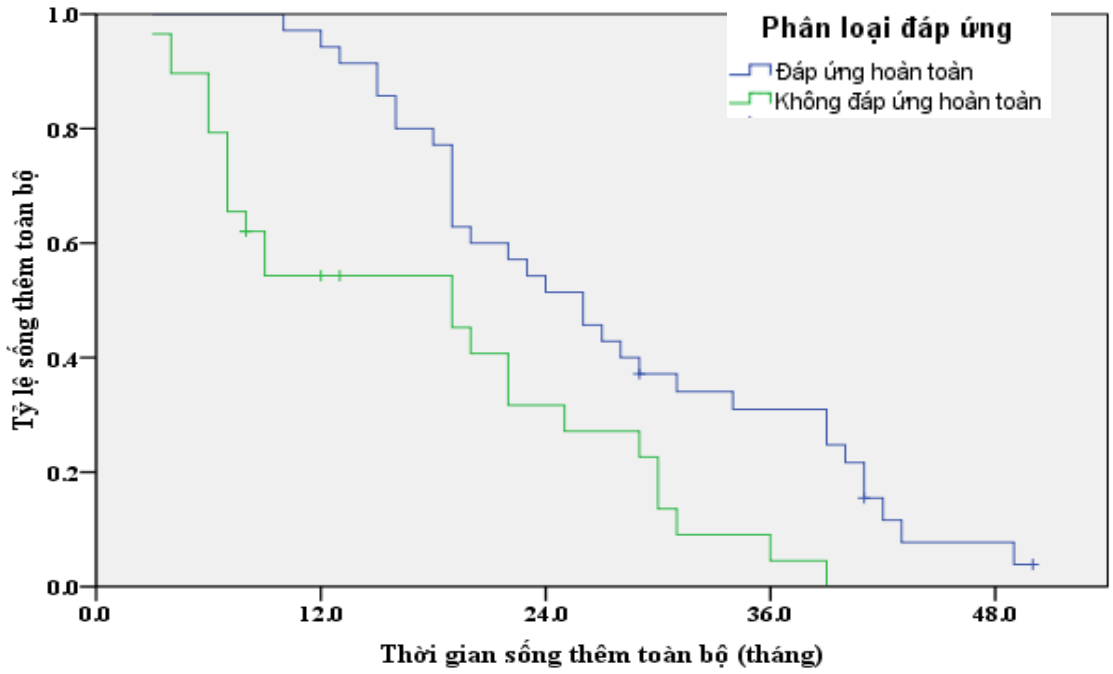
Nhận xét:

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình nhóm bệnh nhân có hạch N1-2 (24,7 ± 1,8 tháng) là cao hơn so với nhóm BN có hạch ở nhóm N3 (16,6 ± 2,6 tháng), sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p = 0,036.

3.3.3.5. Liên quan sống thêm toàn bộ theo mức độ đáp ứng

Bảng 3.31. Thời gian sống thêm toàn bộ theo mức độ đáp ứng

Mức độ đáp ứng	Số bệnh nhân (n=64)	Thời gian STTB trung bình (tháng)	Thời gian STTB trung vị (tháng)	p
Đáp ứng hoàn toàn	35	27,8 ± 2,0	26,0	0,0002
Không đạt đáp ứng hoàn toàn	29	17,5 ± 2,3	19,0	



Biểu đồ 3.18. Thời gian sống thêm toàn bộ theo mức độ đáp ứng

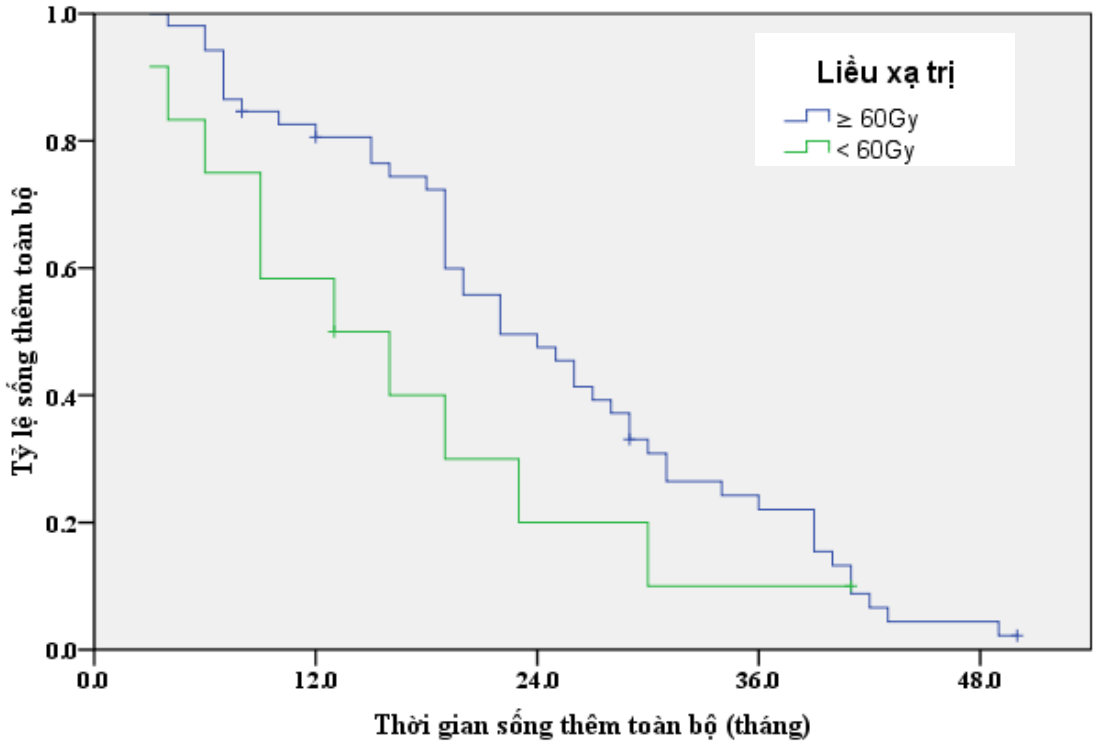
Nhận xét:

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình nhóm bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn (27,8 ± 2,0 tháng) là cao hơn so với nhóm BN không đạt đáp ứng hoàn toàn (17,5 ± 2,3 tháng), sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p = 0,0002.

3.3.3.6. Liên quan sống thêm toàn bộ đến liều xạ trị

Bảng 3.32. Thời gian sống thêm toàn bộ theo liều xạ trị

Liều xạ trị	Số bệnh nhân (n=64)	Thời gian STTB trung bình (tháng)	Thời gian STTB trung vị (tháng)	p
≥ 60 Gy	56	24,6 ± 1,7	22,0	0,119
< 60 Gy	8	16,6 ± 3,4	13,0	



Biểu đồ 3.19. Thời gian sống thêm toàn bộ theo liều xạ trị

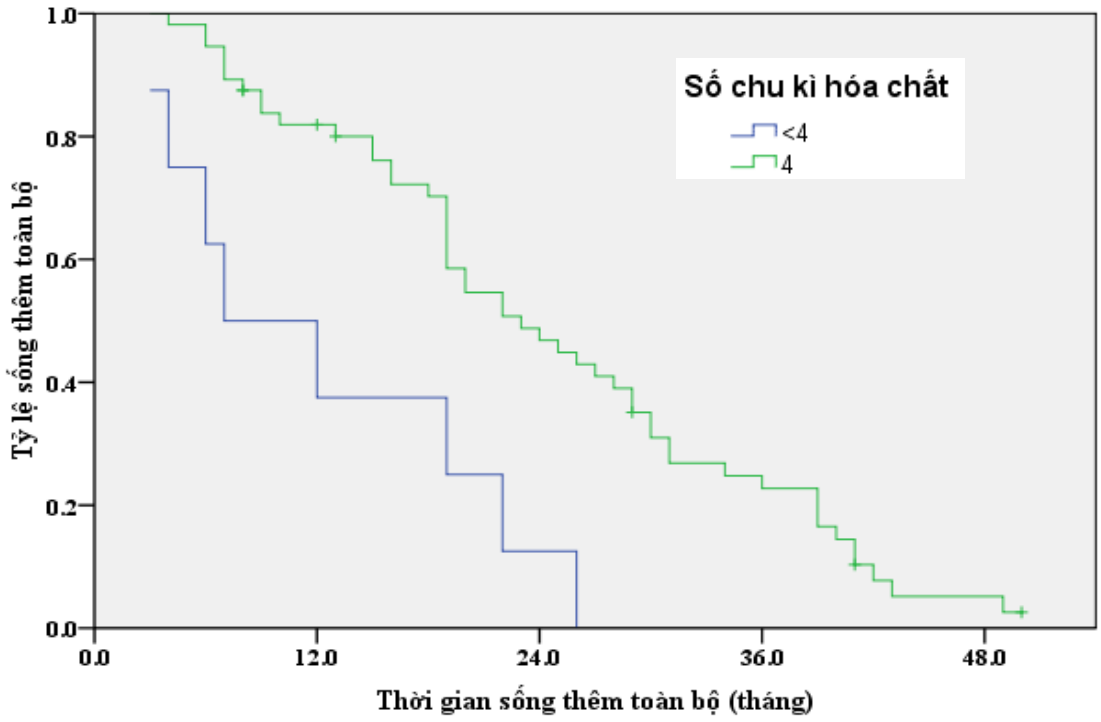
Nhận xét:

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình nhóm bệnh nhân được xạ trị với liều ≥ 60 Gy (24,6 ± 1,7 tháng) không có sự khác biệt so với nhóm BN không đạt liều xạ 60Gy (16,6 ± 3,4 tháng), sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với p = 0,119.

3.3.3.7. Liên quan sống thêm toàn bộ đến số chu kì hoá chất

Bảng 3.33. Thời gian sống thêm toàn bộ theo số chu kì hóa chất

Số chu kì hóa chất	Số bệnh nhân (n=64)	Thời gian STTB trung bình (tháng)	Thời gian STTB trung vị (tháng)	p
Đủ 4 chu kì	58	24,7 ± 1,7	23,0	0,001
< 4 chu kì	6	12,3 ± 4,1	7,0	



Biểu đồ 3.20. Thời gian sống thêm toàn bộ theo số chu kì hóa chất

Nhận xét:

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình nhóm bệnh nhân được hóa trị với số chu kì < 4 (12,3 ± 4,1 tháng) là thấp hơn so với nhóm BN điều trị đủ 4 chu kì (24,7 ± 1,7 tháng), sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p = 0,001.

3.3.3.8. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến STTB

Phân tích đa biến các yếu tố liên quan STTB

Bảng 3.34. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan STTB

Yếu tố		Tỷ suất nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy (95% CI)	p
Tuổi	≤ 50	1		0,511
	> 50	1,144	0,905 - 1,399	
Chỉ số toàn trạng	PS = 0	1		0,068
	PS = 1	1,725	0,961 - 3,095	
Giai đoạn bệnh	Giai đoạn II	1		**0,001**
	Giai đoạn IIIA	1,857	1,110 – 3,107	
	Giai đoạn IIIB	2,972	2,405 - 6,562	
Mức độ di căn hạch	N1-2	1		**0,007**
	N3	2,171	1,233 – 3,823	
Đáp ứng điều trị	Đáp ứng hoàn toàn	1		**0,018**
	Không đạt đáp ứng hoàn toàn	2,086	1,3345 – 3,236	
Liều xạ trị	≥ 60 Gy	1		0,844
	< 60 Gy	1,054	0,625 – 1,777	
Số chu kì hóa trị	Đủ 4 chu kì	1		**0,04**
	< 4 chu kì	1,709	1,510 – 2,985	

Nhận xét:

Giai đoạn bệnh, mức độ di căn hạch, đáp ứng điều trị và điều trị đủ 4 chu kì hóa trị là các yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STTB của BN khi phân tích đa biến ($p<0,05$).

3.4. Một số tác dụng không mong muốn

3.4.1. Tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học

Bảng 3.35. Tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học

Độc tính	Mọi độ		Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hạ bạch cầu	58	90,6	22	34,4	16	25,0	12	18,6	8	12,5
Hạ tiểu cầu	35	54,9	16	25,0	14	21,9	3	4,7	2	3,1
Hạ huyết sắc tố	19	29,7	10	15,6	5	7,8	4	6,3	0	0

Nhận xét:

Độc tính huyết học hạ bạch cầu là hay gặp nhất với tỷ lệ 90,6%; hạ bạch cầu độ III và IV gặp 31,1%.

Hạ huyết sắc tố gặp ít hơn với tỷ lệ gặp là 29,7%, không gặp độc tính độ IV. Độ III gặp 6,3%.

Hạ tiểu cầu gặp hơn với 54,9% các trường hợp, trong đó độ 3 và 4 gặp 7,8%. Có 2 bệnh nhân có hạ tiểu cầu độ IV chiếm 3,1%.

3.4.2. Tác dụng không mong muốn trên gan thận

Bảng 3.36. Tác dụng không mong muốn trên gan, thận

Độc tính	Mọi độ		Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tăng men gan	6	9,4	5	7,8	1	1,6	0	0	0	0
Tăng ure	1	1,6	0	0	0	0	0	0	0	0
Tăng creatinine	1	1,6	0	0	0	0	0	0	0	0

Nhận xét:

Độc tính lên gan thận là ít gặp, tăng men gan 9,4%, tăng ure 1,6% và tăng creatinine 1,6%.

3.4.3. Tác dụng không mong muốn ngoài hệ huyết học

Bảng 3.37. Tác dụng không mong muốn ngoài hệ huyết học

Độc tính	Mọi độ		Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Nôn, buồn nôn	44	68,8	36	56,3	6	9,4	2	3,1	0	0
Chán ăn	33	51,6	33	51,6	0	0	0	0	0	0
Thần kinh ngoại vi	6	9,4	5	7,8	1	1,6	0	0	0	0

Nhận xét:

Nôn, buồn nôn gặp với tỷ lệ 68,8%; trong đó nôn độ III là 3,1%.

Chán ăn gặp 51,6%, chỉ gặp ở độ I.

Tê bì hay tác dụng phụ thần kinh ngoại vi chỉ gặp 6 trường hợp chiếm 9,4%. Chỉ gặp độ I và II.

3.4.4. Tác dụng không mong muốn xạ trị lồng ngực

Bảng 3.38. Tác dụng không mong muốn xạ trị lồng ngực

Độc tính	Mọi độ		Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Viêm da	32	50,0	29	45,3	3	4,7	0	0	0	0
Viêm thực quản	38	59,4	33	51,6	5	7,8	0	0	0	0
Viêm phổi	31	48,4	25	39,0	6	9,4	0	0	0	0

Nhận xét:

Tỷ lệ viêm phổi liên quan đến điều trị là 48,4%; chủ yếu là độ 1 chiếm 39,0%

Tỷ lệ viêm thực quản là 59,4%, trong đó độ I là 51,6%.

Viêm da gặp ở 50,0% các trường hợp, độ I là 45,3%.

3.4.5. Tác dụng không mong muốn xạ não dự phòng

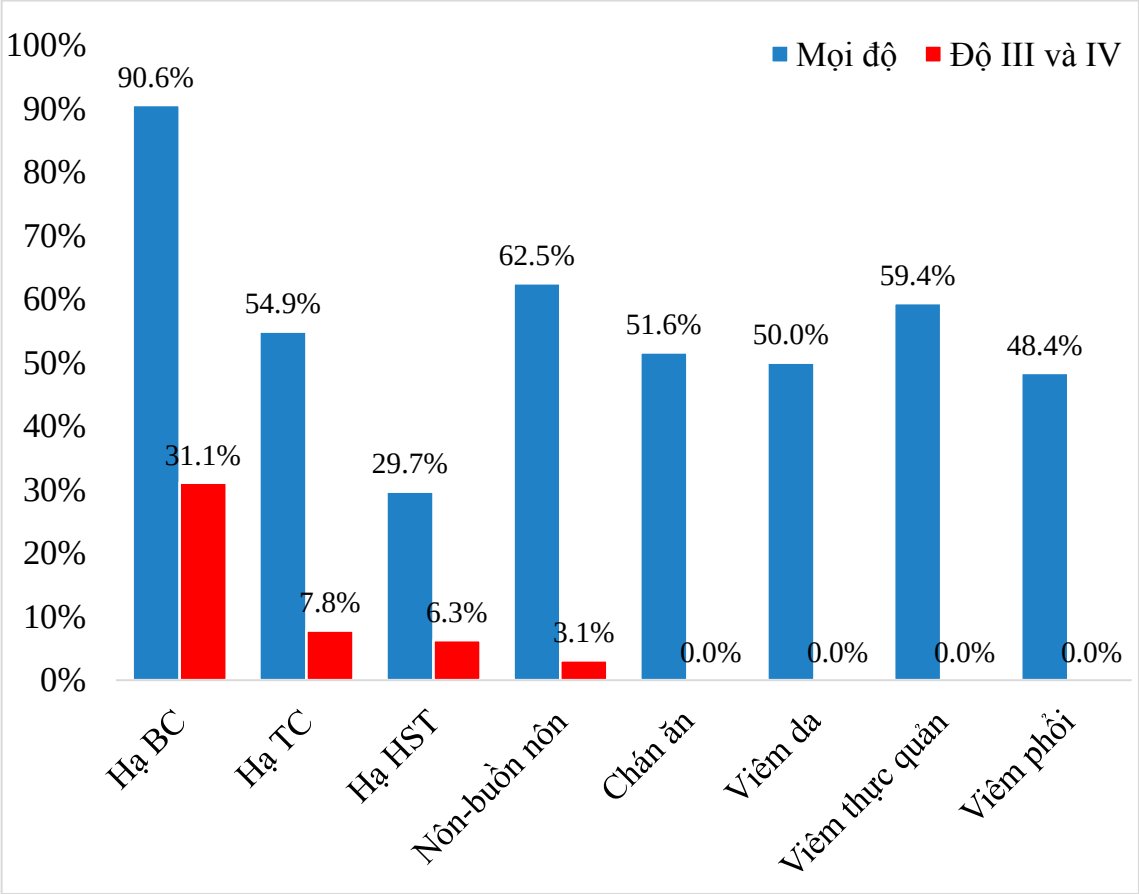
Bảng 3.39. Tác dụng không mong muốn xạ não dự phòng

Độc tính	Mọi độ		Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Rụng tóc	59	92,2	23	35,9	18	28,1	9	14,1	9	14,1
Đau đầu	50	78,1	50	78,1	0	0	0	0	0	0
Mất ngủ	52	81,3	38	59,4	14	21,9	0	0	0	0
Suy giảm trí nhớ	11	17,2	11	17,2	0	0	0	0	0	0

Nhận xét:

Tác dụng phụ hay gặp nhất xạ não dự phòng là rụng tóc (92,2%) và mất ngủ (81,3%); đau đầu chiếm 78,1%. Chủ yếu độ I và II; không gặp độc tính độ III và IV.

3.4.6. Tần suất gặp tác dụng không mong muốn



Biểu đồ 3.21. Tần suất gặp một số tác dụng phụ không mong muốn

Nhận xét:

– Hạ bạch cầu hay gặp nhất (chiếm 90,6%); trong đó độ III và IV cũng gặp với 31,1%.

– Nôn-buồn nôn, chán ăn, viêm da, viêm phổi hay viêm thực quản hay gặp, chủ yếu các tác dụng phụ ở độ I, II. Ít gặp độ III, IV.

– Các tác dụng phụ liên quan đến xạ trị vùng ngực như viêm phổi, viêm thực quản chỉ gặp ở mức độ nhẹ, không gặp độ III, IV.

CHƯƠNG 4
BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

4.1.1. Tuổi và giới

Kết quả tại biểu đồ 3.1 về tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tuổi thấp nhất là 24 tuổi và cao nhất là 76 tuổi, tuổi trung bình 58,1 ± 8,5. Độ tuổi gặp nhiều nhất từ 51 đến 70 tuổi chiếm đến 79,7% các trường hợp. Nam giới chiếm gần như tuyệt đối với 95,3%. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của các tác giả trong nước khác về ung thư phổi tế bào nhỏ [4,66]. Theo Võ Văn Xuân (2002), cũng với phác đồ hóa xạ tuần tự giai đoạn khu trú, tuổi trung bình là 57,1 [6]. So với một số nghiên cứu về ung thư phổi tế bào nhỏ trên thế giới, kết quả tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là thấp hơn. Các nghiên cứu trên số lượng bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ tại Hoa Kì, trong giai đoạn 20 năm từ 1997-2017 cho thấy, tuổi trung bình mắc bệnh là 68,6. Trong khi đó, tuổi trung bình nghiên cứu của chúng tôi chỉ là 58,1. Điều này có thể do nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi ở giai đoạn khu trú, và được điều trị hóa xạ trị đồng thời. Nhóm bệnh nhân này thường có thể trạng chung tốt hơn, thường ở độ tuổi trẻ hơn.

Về đặc điểm về giới, kết quả nghiên cứu tại biểu đồ 3.2 cho thấy: nam giới chiếm tỷ lệ gần như tuyệt đối với 61/64 bệnh nhân; tỷ lệ nữ chỉ chiếm 4,7%. Kết quả nghiên cứu này cho thấy, tỷ lệ nữ giới mắc ung thư phổi tế bào nhỏ là thấp, tương tự với các nghiên cứu tại nước ta. Tuy nhiên lại có sự khác biệt nhiều so với các nước Âu Mỹ. Kết quả nghiên cứu của các tác giả nước ngoài, tỷ lệ nữ mắc ung thư phổi tế bào nhỏ khoảng 15-20%. Cá biệt có nghiên cứu của tác giả Govidan R (2006) tại Hoa Kì, với tỷ lệ nữ giới mắc

ung thư phổi tế bào nhỏ càng ngày càng tăng, năm 1973 là 28% đến năm 2002 là 50% [13]. Nhiều nghiên cứu trong những năm gần đây đều cho thấy, tỷ lệ nữ giới mắc ung thư phổi tăng lên đáng kể. Điều này các tác giả cho rằng có nhiều nguyên nhân có thể dẫn đến kết quả này, một trong số đó là tỷ lệ hút thuốc nữ giới càng ngày càng tăng bao gồm có cả nguyên nhân hút thuốc lá thụ động.

4.1.2. Đặc điểm tiền sử hút thuốc lá, hút thuốc lào

Kết quả đặc điểm tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào của bệnh nhân được trình bày trong bảng 3.1 cho thấy, tỷ lệ hút thuốc lá thuốc lào trong nghiên cứu này là 87,5%. Trong đó, tỷ lệ hút thuốc ở nam giới là 91,8% so với 0% ở nữ giới. Kết quả nghiên cứu này là hoàn toàn tương tự với các nghiên cứu về UTPTBN tại nước ta như của Đặng Thanh Hồng (2005) [62], Võ Văn Xuân (2009) [67],...Các nghiên cứu đều nhận thấy, đa phần bệnh nhân có hút thuốc. Có một đặc điểm khác biệt trong nghiên cứu này so với các nghiên cứu từ trước này là xu hướng hút thuốc giảm. Tuy vậy, đặc điểm hút thuốc lá vẫn luôn là đặc điểm đặc trưng của UTP nói chung. Đặc biệt đối với ung thư phổi tế bào nhỏ, thuốc lá được chứng minh là một trong những nguyên nhân chính gây bệnh và theo thống kê có đến hơn 95% bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ có hút thuốc.

4.1.3. Đặc điểm triệu chứng lâm sàng

Trong các nhóm triệu chứng có thể nhận thấy, các triệu chứng hay gặp nhất là ho khan kéo dài tỷ lệ này là 57,8%. Kết quả này tương tự với kết quả của các tác giả trong nước về UTPTBN giai đoạn khu trú như Võ Văn Xuân với 76,7% [6]; Đặng Thanh Hồng (2005) là 70,2% [62]. Điều này là hoàn toàn đúng về mặt sinh bệnh học ung thư phổi tế bào nhỏ. Khác với UTPKTBN, đa phần UTPTBN thường là thể trung tâm, khi xuất hiện khối u thường có triệu chứng kích thích gây ho nhiều hơn khi là đau. Khi đã đau ngực, khối u thường to và đã có di căn. Hơn nữa một số trường hợp thường khi bệnh ở giai đoạn lan tràn lại có triệu chứng ở cơ quan di căn.

Các triệu chứng toàn thân, hay các triệu chứng phát hiện bệnh ở giai đoạn muộn như khó thở, khàn tiếng cũng ít gặp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi.

Các triệu chứng cận u: Trong nghiên cứu này của chúng tôi không gặp trường hợp nào có hội chứng cận u.

4.1.4. Đặc điểm cận lâm sàng

Chụp cắt lớp vi tính là kĩ thuật có giá trị đối với đánh giá tổn thương u phổi nói chung, đối với ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn đoạn khu trú không chỉ giúp đánh giá tổn thương trước điều trị, còn là chụp mô phỏng xây dựng kế hoạch xạ trị. Đánh giá trên phim chụp CLVT ngực cho thấy:

Về kích thước u, kích thước trung bình là 4,6 ± 0,7 cm, u nhỏ nhất có kích thước 2 cm, u lớn nhất có kích thước 8 cm. Có đến 48,4% khối u có kích thước <5cm. Điều này hoàn toàn phù hợp với đặc điểm nhóm bệnh nhân giai đoạn khu trú của chúng tôi.

Về đặc điểm xâm lấn, có đến 68,9% các trường hợp có xâm lấn cấu trúc cơ quan lân cận, tỷ lệ di căn hạch trung thất phát hiện trên phim chụp cắt lớp vi tính trong nhóm bệnh nhân của chúng tôi là 100%. Kết quả này của chúng tôi cho thấy, tuy kích thước u nhỏ, tuy nhiên sự xâm lấn và di căn hạch cũng rất cao. Điều này càng cho thấy mức độ ác tính và khả năng di căn xa và di căn sớm của bệnh. Kết quả này của chúng tôi thấp hơn so với kết quả của tác giả Đặng Thanh Hồng (2013), do trong nghiên cứu của tác giả còn bao gồm cả nhóm ở giai đoạn lan tràn [68]. Theo các nghiên cứu trên thế giới, với kích thước hạch lớn hơn 1 cm trên phim chụp CLVT ngực được coi là di căn hạch. Và trong nghiên cứu của chúng tôi, việc đánh giá di căn hạch cũng dựa trên tiêu chí này. Đồng thời, việc lựa chọn trường chiếu xạ trị cũng cần bao phủ những vị trí hạch này để đảm bảo tiêu chí điều trị.

4.1.5. Chất chỉ điểm u – NSE/ProGRP trước điều trị

Kết quả nồng độ chất chỉ điểm u trước điều trị được trình bày trong bảng 3.10 cho thấy: Tỷ lệ gặp NSE/ProGRP tăng cao chỉ chiếm 56,3% và 75% các trường hợp. Kết quả nghiên cứu này là hoàn toàn phù hợp với đặc điểm của các nghiên cứu trước đây về nồng độ chất chỉ điểm u NSE/ProGRP, đặc biệt khi bệnh nhân ở giai đoạn khu trú. Nồng độ NSE/ProGRP tăng cao thường gặp hơn khi bệnh ở giai đoạn lan tràn với tỷ lệ gặp dao động từ 80-95% [69]. Tuy vậy, vai trò của NSE/ProGRP chỉ mang yếu tố tham khảo và đánh giá thêm không có vai trò trong sàng lọc cũng như chẩn đoán xác định bệnh.

4.1.6. Các xét nghiệm được thực hiện trước điều trị

Trong nghiên cứu này của chúng tôi, tất cả các bệnh nhân đều được thực hiện các xét nghiệm đánh giá mức độ lan tràn của bệnh bao gồm: Siêu âm cổ, chụp CLVT ngực-bụng, MRI sọ não và xạ hình xương. Đáng chú ý, không có trường hợp nào được chụp PET-CT. Điều này là do trong thực tế lâm sàng, xét nghiệm PET-CT hiện tại chưa được bảo hiểm chi trả đối với ung thư phổi tế bào nhỏ. Mặc dù đối với ung thư phổi tế bào nhỏ, do đặc tính tăng chuyển hoá mạnh chính vì vậy, PET-CT giúp chẩn đoán giai đoạn chính xác hơn. Nghiên cứu của tác giả Fisher và CS (2007) cho thấy, khoảng 19% các trường hợp chẩn đoán tăng giai đoạn từ giai đoạn khu trú thành giai đoạn lan tràn khi chụp PET-CT so với CT thông thường. Trong khi đó, chỉ khoảng 8% các trường hợp ở giai đoạn lan tràn giảm giai đoạn thành giai đoạn khu trú [33]. Thay đổi về kế hoạch điều trị khi được chẩn đoán bằng PET-CT đối với ung thư phổi tế bào nhỏ khoảng 27%, đặc biệt là thay đổi trong kế hoạch xạ trị do trường chiếu trong ngực bị thay đổi. Tuy nhiên, do vai trò quan trọng sự khác biệt giữa giai đoạn khu trú và lan tràn, việc chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học nên được thực hiện trong các trường hợp tăng giai đoạn từ khu trú chuyển thành lan tràn đối với các tổn thương nghi ngờ trên PET-CT [34]. Mặt

khác, PET-CLVT còn được sử dụng trong việc lập kế hoạch điều trị và đánh giá tình trạng tổn thương còn lại sau phẫu thuật và tình trạng tái phát sau điều trị. Xạ trị dựa trên phim chụp PET-CT giúp các nhà xạ trị xác định vị trí chính xác hơn, giảm các tác dụng phụ không mong muốn đến các nhu mô lân cận [35]. Trong thời gian tới, nếu được cần đánh giá chính xác hơn nữa giai đoạn bệnh đối với UTPTBN, xét nghiệm PET-CT nên được thực hiện vừa nhằm xác định chẩn đoán xác định giai đoạn bệnh đồng thời kết hợp với xạ trị mô phỏng trên PET-CT giúp tăng độ chính xác cũng như hiệu quả điều trị bệnh.

4.1.7. Giai đoạn bệnh

UTPTBN là một bệnh lý rất ác tính, tiến triển nhanh và mang tính chất toàn thân. Một số ít các trường hợp có thể được điều trị tại chỗ bằng phẫu thuật khi ở giai đoạn tại chỗ, tuy nhiên kể cả các trường hợp này vẫn có một số đặc điểm mang tính chất toàn thân: hội chứng cận u. Chính vì vậy, vai trò của phẫu thuật trong điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ là hạn chế, hơn nữa vai trò của phẫu thuật trong điều trị đa mô thức UTPTBN cần phải xem xét thêm nữa khi kết hợp với hóa trị và xạ trị.

Chỉ định điều trị phẫu thuật đối với ung thư phổi tế bảo nhỏ trong các trường hợp các nốt nhỏ đơn độc, không xâm lấn rốn phổi, chưa di căn hạch trung thất, chưa di căn xa và không có chống chỉ định phẫu thuật. Do bệnh có tiến triển nhanh và di căn sớm, hơn nữa với đặc điểm rất đáp ứng với xạ trị và hóa chất, nên trước khi phẫu thuật, tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn khu trú đều phải được nội soi trung thất đánh giá hạch trung thất trước mổ. Trên thực tế, đa phần các trường hợp ung thư phổi tế bào nhỏ được điều trị phẫu thuật là các trường hợp phát hiện các nốt nhỏ tại phổi, được phẫu thuật và kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật khẳng định là ung thư phổi tế bào nhỏ. Một nghiên cứu hồi cứu với hơn 3000 bệnh nhân có nốt phổi và được phẫu thuật, chỉ có 4% các trường hợp được chẩn đoán mô bệnh học sau mổ là ung thư biểu mô

tế bào nhỏ [70]. Một nghiên cứu khác báo cáo tỷ lệ là 12%. Trong 12% bệnh nhân đó, có đến 2/3 các trường hợp có kết quả mô bệnh học UTBM TBN với độ mô học trung bình [71]. Chính vì vậy trong nghiên cứu này, chúng tôi loại ra khỏi các bệnh nhân ở giai đoạn sớm T1N0M0 được chẩn đoán UTPTBN được điều trị. Mặc dù trên lâm sàng cũng có một vài trường hợp được thực hiện điều trị phác đồ hóa xạ trị đồng thời này.

Kết quả giai đoạn bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, giai đoạn III chiếm 92,2%; giai đoạn IIIA chiếm cao nhất 56,3%. Điều này càng tái khẳng định rằng ung thư phổi tế bào nhỏ là bệnh lý ác tính, tiến triển nhanh và thường có biểu hiện toàn thân hơn là tại chỗ. Đa phần các trường hợp khi phát hiện đã có tổn thương hạch trung thất trên phim CLVT ngực.

4.2. Đánh giá kết quả điều trị

4.2.1. Kết quả điều trị

4.2.1.1. Đặc điểm phương pháp điều trị

4.2.1.1.1. Liều hoá trị

Kết quả nghiên cứu cho thấy, đa phần bệnh nhân được điều trị với liều >85% chiếm 93,8%. Một phẩn nhỏ bệnh nhân được điều trị với liều <85% chiếm 6,2%. Những bệnh nhân này chủ yếu giảm liều sau lần truyền đầu tiên có tác dụng phụ hạ bạch cầu độ IV kèm sốt. Chính vì vậy các bác sĩ giảm liều trong các lần truyền tiếp sau.

Có 6 bệnh nhân chỉ điều trị 3 chu kì hóa trị chiếm 9,4% các trường hợp. Các bệnh nhân này đều là các bệnh nhân được đánh giá viêm phổi sau quá trình điều trị cùng với việc dung nạp kém dẫn đến hạ bạch cầu, 1 bệnh nhân do hạ tiểu cầu độ IV. Việc điều trị thêm 1 chu kì hoá trị có nguy cơ ảnh hưởng nhiều nên việc điều trị tiếp tục không được xem xét.

Về phác đồ hóa chất, trong nghiên cứu này chỉ sử dụng phác đồ hóa chất Etoposide+Cisplatin. Các nghiên cứu pha III ngẫu nhiên so sánh với các phác

đồ cổ điển với 3 thuốc như CAV và CEV cho thấy, hiệu quả tương đương với độc tính ít hơn. Gần đây, nghiên cứu so sánh phác đồ EP với các phác đồ 3 thuốc CEV (Cyvlophosphamide, Epirubicin và Vincristin) trên 214 bệnh nhân. Kết quả cho thấy, thời gian sống thêm toàn bộ của phác đồ EP là 14,5 tháng so với 9,7 tháng của phác đồ CEV, tỷ lệ sống thêm 2 năm là 25% so với 8% [72]. Kết quả nghiên cứu này tương tự kết quả nghiên cứu của 2 nghiên cứu phân tích cộng gộp so sánh hiệu quả của phác đồ EP trên bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ cả ở giai đoạn khu trú và giai đoạn lan tràn [73,74]. Chính vì vậy phác đồ kết hợp 2 thuốc Cisplatin và Etoposide được ưu tiên sử dụng hơn. Phác đồ Carboplatin-Etoposide thường được sử dụng với mục đích giảm tác dụng phụ không thuộc hệ huyết học bao gồm: nôn, buồn nôn, tác dụng lên thần kinh và độc tính lên thận của Cisplatin. Tuy nhiên, do vai trò quan trọng hoá trị trên bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ. Hơn thế nữa, do số lượng bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú thường ít, các nghiên cứu so sánh hiệu quả Carboplatin so với Cisplatin trong phác đồ kết hợp với Etoposide còn hạn chế. Chính vì vậy, Cisplatin vẫn được coi là phác đồ tiêu chuẩn. Carboplatin chỉ được sử dụng đối với các trường hợp không sử dụng hoặc không dung nạp được với Cisplatin. Một nghiên cứu phân tích cộng gộp trên 633 bệnh nhân từ 4 thử nghiệm lâm sàng nhằm đánh giá hiệu quả của Carboplatin so với Cisplatin trong ung thư phổi tế bào nhỏ nói chung ở tất cả các giai đoạn [75]. Khi phân tích dưới nhóm đối với các trường hợp ở giai đoạn khu trú, kết quả cho thấy, hiệu quả giữa Carboplatin và Cisplatin là tương đương [76]. Chính từ kết quả nghiên cứu này, phác đồ có chứa Carboplatin có thể được sử dụng thay thế cho Cisplatin trong một số trường hợp, đặc biệt là các trường hợp cân nhắc sử dụng Cisplatin do độc tính lên thận hoặc dung nạp thuốc kém.

4.2.1.1.2. Liều và phân liều xạ trị

Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi thấy, có 8 bệnh nhân không thể xạ trị đủ liều 60Gy do dung nạp phác đồ. 7 bệnh nhân có diễn biến viêm phổi và 1 bệnh nhân không đáp ứng trong quá trình điều trị. Kết quả nghiên cứu này so với một số nghiên cứu trước kia về điều trị hoá xạ trị đồng thời cho thấy có cải thiện rõ rệt. Trước kia, sử dụng các kĩ thuật xạ trị cũ, liều chiếu xạ, che chắn còn hạn chế dẫn đến kết quả điều trị thường kém. Đặc biệt khi kết hợp điều trị cùng hóa trị. Trong nghiên cứu này với việc sử dụng kĩ thuật xạ trị 3D tiên tiến hơn, các máy xạ trị có khả năng điều trị chính xác hơn. Chính vì vậy, ở thời điểm hiện nay, nhiều cơ sở điều trị trên cả nước đã tiến hành áp dụng điều trị hóa xạ trị đồng thời trong không chỉ riêng ung thư phổi tế bào nhỏ mà còn các bệnh lý khác. Trong một số trường hợp khác, sau đánh giá điều trị bệnh còn lại tổn thương đáp ứng một phần, việc boost liều tại chỗ được tiến hành thêm, vì vậy có một số trường hợp bệnh nhân được điều trị với liều lớn hơn 60Gy. Hiệu quả của việc tăng liều điều trị tại chỗ đối với ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú tuy không được khuyến cáo nhưng việc tăng thêm 6Gy tăng cường cho thấy tỷ lệ kiểm soát tại chỗ trong một số nghiên cứu là tốt hơn, cần cân nhắc áp dụng đặc biệt là tác dụng phụ không mong muốn.

4.2.1.2. Đáp ứng điều trị

4.2.1.2.1. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn

Nghiên cứu của chúng tôi khảo sát trên 64 bệnh nhân được sử dụng phác đồ hóa xạ trị đồng thời: phác đồ EP và xạ trị lồng ngực 60Gy cho thấy, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ rất cao là 95,3% trong đó đáp ứng hoàn toàn đạt được trên 35/64 bệnh nhân chiếm 54,6%. Tỷ lệ đáp ứng một phần là 40,7%.

Về mức độ đáp ứng, giảm kích thước u so với trước điều trị được trình bày trong biểu đồ 3.4 cho thấy: Trong số các bệnh nhân đạt đáp ứng một phần, phần lớn đều đạt đáp ứng cao, 16/26 bệnh nhân đạt đáp ứng từ 60% trở lên. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là

tương tự với các nghiên cứu trên thế giới. Nghiên cứu đầu tiên tại Nhật Bản áp dụng phác đồ hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi tế bào nhỏ của tác giả Takada M và CS (2002) cho thấy, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 96%[52]. Tuy nhiên tỷ lệ đạt đáp ứng hoàn toàn chỉ là 40%. Điều này có thể được lý giải do phác đồ hóa chất được sử dụng trong nghiên cứu của chúng tôi là phác đồ EP với chu kì 3 tuần, trong khi đó một số bệnh nhân trong nghiên cứu của tác giả sử dụng phác đồ EP 4 tuần. Với phác đồ EP 4 tuần, liều Cisplatin sử dụng là rất cao 100mg/m^2 da, dẫn tới khả năng dung nạp kém, bệnh nhân thường bị hoãn trong quá trình điều trị, chính vì vậy việc hóa trị thường chỉ được làm 1 chu kì kết hợp với xạ trị. Trong khi đó với liều hóa trị 3 tuần, việc sử dụng liều hóa trị Cisplatin thấp hơn, liều mau hơn có thể dẫn tới đáp ứng tốt hơn. Hóa trị và xạ trị thường diễn ra cùng nhau trong 2 chu kì hóa trị. Có thể do tác dụng hiệp đồng sẽ làm tăng hiệu quả đáp ứng hơn.

Bảng 4.1: So sánh kết quả đáp ứng của một số nghiên cứu

Tác giả	**Phác đồ**	**n**	**Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (%)**	**Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (%)**
Fukuoka M và CS (1991) [77]	Hóa chất đơn thuần EP	97	21,0	78,0
Suntrom và CS (2002)	Hóa chất đơn thuần EP/CAV	214	32,0	76,0
Kubota K và CS (2014) [56]	Hóa xạ trị đồng thời IP	129	70,0	93,0
Kubota K và CS (2014) [56]	Hóa xạ trị đồng thời EP	129	71,0	95,0
Corinne F.F và CS (2017) [78]	Hóa xạ đồng thời EP	247	80,3	97,0
Võ Văn Xuân CS (2009) [6]	Hóa xạ trị kết hợp EP	90	67,8	96,7
Chúng tôi	Hóa xạ trị đồng thời EP	64	54,6	95,3

Kết quả này của chúng tôi cũng tương tự với kết quả của các tác giả Corinne FF và CS (2017) hay nghiên cứu của tác giả Võ Văn Xuân (2009). Rõ ràng phác đồ hóa xạ trị đồng thời cho tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với điều trị hóa xạ trị tuần tự hay hóa chất đơn thuần. Nhận định này của chúng tôi cũng tương tự so với kết quả của nghiên cứu phân tích cộng gộp từ 12 nghiên cứu pha III của các tác giả De Ruysscher D (2016) [55].

4.2.1.2.2. Mối liên quan tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn với một số yếu tố

Chúng tôi có phân tích mối liên hệ giữa đáp ứng hoàn toàn và một số yếu tố. Kết quả được trình bày trong bảng 3.15 cho thấy: chỉ có yếu tố PS trước điều trị là có ảnh hưởng đến đáp ứng hoàn toàn. Nhóm bệnh nhân có PS = 0 có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cao hơn so với nhóm bệnh nhân có PS = 1. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$. Các yếu tố khác: tuổi, sút cân, nồng độ NSE, liều xạ trị hay số chu kì hoá trị không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn.

Kết quả này hoàn toàn tương tự với nhận định từ các nghiên cứu trước đây ở trong và ngoài nước. Nghiên cứu của Takada (2002) [52] hay trước đó là nghiên cứu của Turrisi (1999) [3] về hóa xạ trị đồng thời cho thấy, thể trạng chung bệnh nhân càng tốt, đáp ứng hoàn toàn thu được càng cao. Một số yếu tố khác cũng được nghiên cứu tuy nhiên không có sự khác biệt. Với bệnh nhân có thể trạng chung tốt, việc dung nạp phác đồ hóa xạ trị đồng thời cũng tốt hơn. Hơn nữa, thời gian xạ trị so với hóa trị cũng ảnh hưởng đến kết quả đáp ứng. Việc kiểm soát tại chỗ tốt hơn cũng làm tăng thời gian sống thêm. Xạ trị đồng thời với hóa trị toàn thân được ưu tiên lựa chọn và là phác đồ tiêu chuẩn, chứng minh hiệu quả hơn hẳn so với hóa xạ luân phiên. Xạ trị nên tiến hành sớm ngay từ chu kì 1 hoặc 2 hóa trị. Xạ trị càng được tiến hành sớm càng làm tăng thời gian sống thêm. Kết quả mối liên quan giữa đáp ứng và thời gian sống thêm chúng tôi xin được trình bày trong phần sau.

Một nguyên nhân khiến tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn khác nhau ở các nghiên cứu gần đây cho thấy, phác đồ xạ trị cũng có ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng cũng như sống thêm. Đối với ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú, liều và phân liều xạ trị tiêu chuẩn hiện còn đang tranh cãi và chưa có hướng dẫn cụ thể. Liều 45Gy trong 3 tuần (1,5Gy 2 lần/ngày trong 3 tuần) ưu tiên sử dụng hơn so với liều 45Gy trong 5 tuần (1,8Gy hàng ngày). Khi sử dụng liều 2 lần trên ngày, liều xạ giữa các lần cần cách nhau ít nhất 6h để đảm bảo không gây tổn thương đến các nhu mô lành. Nếu xạ trị đơn liều ngày, nên xạ trị với liều xạ cao hơn 60-70Gy. Đối với nghiên cứu này của chúng tôi, liều xạ trị là liều 1 lần/ngày. Trong nghiên cứu của Turissi hay F. Finn, liều xạ trị là liều 2 lần/ngày. Việc chuyển từ liều 1 lần/ngày thành 2 lần/ngày dẫn tới tăng tác dụng phụ, tuy nhiên với kĩ thuật xạ hiện nay, có thể giảm tối đa tác dụng phụ mà vẫn tối đa hóa liều xạ khối u, từ đó làm tăng đáp ứng khối u. Tuy nhiên do áp lực số lượng bệnh nhân xạ trị, hơn nữa qui trình xạ trị 2 lần/ngày cần nhiều sự chăm sóc và kết hợp giữa các đơn vị trong bệnh viện. Cho đến nay chúng tôi mới chỉ áp dụng đối với một số bệnh nhân, chưa thể đáp ứng cho tất cả bệnh nhân. Những bệnh nhân được xạ trị 2 lần/ngày không được tính vào trong nghiên cứu này. Hướng nghiên cứu này chúng tôi sẽ báo cáo trong một báo cáo khác.

Một yếu tố khác nữa cũng có thể có ảnh hưởng đến đáp ứng, tuy nhiên do quy mô của luận án còn ít, chúng tôi chưa thể tiến hành vào thời điểm hiện tại là việc kỹ thuật xạ trị 3D và kĩ thuật xạ trị IMRT. Các nghiên cứu trên thế giới đều nhận thấy không có sự khác biệt về đáp ứng và sống thêm. Tuy nhiên độc tính là khác nhau. Có thể trong thời gian tới, việc áp dụng xạ trị tốt hơn, liều mau 2 lần/ngày sẽ cải thiện kết quả sống thêm cũng như đáp ứng của bệnh nhân hơn nữa.

4.2.1.3. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Kết quả điều trị về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trong nghiên cứu của chúng tôi được trình bày trong biểu đồ 3.5 và bảng 3.15. Kết quả cho thấy, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình đạt 14,4 ± 1,3 tháng. Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tại các thời điểm 12 tháng là 46,2% và 24 tháng đạt 18,1%.

Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của các tác giả trên thế giới khi cũng sử dụng xạ trị 3D kết hợp với phác đồ Etoposide-Cisplatin. Takada và CS (2002) với thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 23,5%. Hay các tác giả tại Hoa Kì như Work và CS (2003) là 18%. Gầy đây, các nghiên cứu đều nhằm đến việc xạ trị sớm hơn nhằm đem lại hiệu quả sớm hơn, hạn chế sự kháng điều trị của tế bào ung thư phổi tế bào nhỏ. Nghiên cứu CONVERT trial của tác giả Faivre-Finn và CS đăng trên tạp chí Lancet (2017) cho thấy, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm được xạ trị liều 2Gy/ngày tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi 14,3 tháng so với 14,4 tháng. Trong khi đó, ở nhóm được xạ trị 2 lần/ngày, mỗi lần 1,5Gy có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển đạt 15,4 tháng. Tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghiã thống kê. Tuy vậy, nghiên cứu CONVERT trial không phải nghiên cứu có thiết kế ngang bằng mà với thiết kế nghiên cứu so sánh hơn. Tỷ lệ kiểm soát bệnh tại chỗ khi xạ trị với liều 2 buổi/ngày là cao hơn hẳn. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại chỗ là 20,7 tháng, cao hơn so với liều xạ trị 1 buổi/ngày là 17,9 tháng [78]. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển – di căn xa là 20,2 tháng so với 16,6 tháng [78]. Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương tự với việc xạ trị 1 buổi/ngày. Trong thời gian tới, có thể áp dụng liều xạ trị 2 buổi/ngày sẽ có kết quả tốt hơn nữa. Tuy nhiên, trên thực tế hiện tại ở Việt Nam rất khó để thực hiện việc xạ trị 2 buổi/ngày do áp lực bệnh nhân rất lớn. Hơn nữa độc tính xạ trị 2 buổi trên ngày cần được hạn chế một cách tối đa bằng các phương pháp xạ trị hiện đại hơn như IMRT hay VMAT.

Kết quả sống thêm không bệnh quyết định lớn đến thời gian sống thêm toàn bộ. Bởi đối với những bệnh nhân sau tiến triển với điều trị ban đầu, việc điều trị khi bệnh tái phát di căn ung thư phổi tế bào nhỏ thực sự là một khó khăn. Điều này càng được thấy rõ trong phân tích thời gian sống thêm toàn bộ. Chúng tôi xin được trình bày trong phần sau về thời gian sống thêm toàn bộ.

4.2.1.4. Thời gian sống thêm toàn bộ

Chúng tôi cũng ghi nhận kết quả trung vị STTB là 23,2 ± 1,6 tháng với 78,3% bệnh nhân đạt được sống thêm tại thời điểm 1 năm và 45,6% bệnh nhân đạt tỷ lệ STTB tại thời điểm 2 năm và 21,1% bệnh nhân STTB tại thời điểm 3 năm.

Kết quả nghiên cứu về thời gian sống thêm toàn bộ trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả của các nghiên cứu trong nước cũng như ngoài nước trước kia về thời gian sống thêm toàn bộ. Thấp hơn so với các nghiên cứu gần đây về thời gian sống thêm toàn bộ. Với nghiên cứu Intergroup 0096, tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 2 năm đạt 41%, nghiên cứu CONVERT trial xạ trị 1 buổi/ngày đạt 47% và xạ trị 2 buổi/ngày đạt 56%. Điều này có thể giải thích do nhiều nguyên nhân. Nguyên nhân thứ nhất là do các nghiên cứu trên thế giới gần đây sử dụng PET-CT để chẩn đoán chính xác hơn giai đoạn, loại trừ ra các trường hợp bệnh ở giai đoạn lan tràn. Hơn nữa, các nghiên cứu gần đây còn sử dụng PET-CT mô phỏng lập trường chiều xạ trị. Việc lập trường chiếu xạ trị không chỉ có hiệu quả đối với ung thư phổi tế bào nhỏ, đối với các bệnh lý khác như trong ung thư phổi không tế bào nhỏ cũng đem lại hiệu quả hơn. Trong nghiên cứu của Vũ Hữu Khiêm với thiết kế nghiên cứu sử dụng PET/CT mô phỏng để lập trường chiếu HXTĐT cho các BN UTPKTBN giai đoạn III ghi nhận STTB tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm tương ứng là 78,6%, 51,3%, 39,6% và 31,7%. Thời gian sống thêm trung bình là 34,1 tháng. Thời gian sống thêm trung vị là 25,0 tháng. STKTT tại thời điểm 1

năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm lần lượt là 61,9%, 34,7%, 18,0% và 18,0%. Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là 24,2 tháng; trung vị thời gian sống thêm không tiến triển là 17,7 tháng. Kết quả này cao hơn mặt bằng chung của các nghiên cứu cùng giai đoạn và điều trị UTPKTBN trong nước cùng thời điểm.

Trong nghiên cứu CONVERT, có đến 56% bệnh nhân được sử dụng PET-CT để mô phỏng lập kế hoạch điều trị cũng như chẩn đoán giai đoạn. Một điểm nữa khiến kết quả nghiên cứu có sự khác biệt là kĩ thuật xạ trị. Hiện tại, với các kĩ thuật xạ trị có độ chính xác hơn cũng làm cho kết quả điều trị được cải thiện nhiều hơn nữa. Đồng thời với đó là sự chăm sóc, điều trị hỗ trợ trong quá trình điều trị. So sánh với các kết quả điều trị tại nước ta những năm trước, kết quả điều trị đối với ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú này thực sự đã đạt được những thành tựu hết sức đáng kể. Theo nghiên cứu của tác giả Đặng Thanh Hồng, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình của bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú chỉ đạt khoảng 12-13 tháng [62]. Sự phát triển về phương pháp điều trị, điều trị hóa xạ trị kết hợp với nghiên cứu của tác giả Võ Văn Xuân (2009) cho thấy, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình đạt 20-22 tháng [6]. Việc ảnh hưởng của các kĩ thuật xạ trị hay việc chăm sóc điều trị không chỉ thấy được tại nước ta mà tại các nước tiên tiến khác trên thế giới càng thấy rõ. Với các nghiên cứu điều trị UTPTBN giai đoạn khu trú trước kia, phác đồ điều trị cũng vẫn là hóa xạ trị đồng thời với thời gian sống thêm toàn bộ trung bình chỉ khoảng 11-12 tháng. Với nghiên cứu đầu tiên của tác giả Nhật Bản - Fukuoka M (1991), trung bình OS chỉ đạt 11,7 tháng [77]. Sau đó 10 năm, cũng tại Nhật Bản cùng với phác đồ EP cùng HXĐT chỉ khác kĩ thuật xạ trị 3D, trung bình OS đạt 14,5 tháng [52]. Vì vậy có thể nhận thấy, kĩ thuật xạ trị hay phương pháp xạ trị đóng vai trò rất quan trọng đến kết quả sống thêm của bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú được điều trị bằng phương pháp hóa xạ trị đồng thời với phác đồ EP.

Ngoài ra, kết quả sống thêm còn bị ảnh hưởng bởi một số yếu tố liên quan như: tuổi, thể trạng, giai đoạn bệnh, kích thước u cũng như mức độ di căn hạch. Chúng tôi đã tiến hành phân tích các yếu tố này ở cả mối tương quan đơn biến và đa biến.

4.2.1.5. Một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm

4.2.1.5.1. Thời gian sống thêm và tuổi

Kết quả thời gian sống thêm bệnh không tiến triển liên quan đến tuổi cho thấy, ở nhóm tuổi < 50, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ là tốt hơn nhóm lớn tuổi hơn > 50 tuổi. Các kết quả nghiên cứu tại các nước châu Âu hay châu Mĩ cũng cho nhận định tương tự. Mặc dù mốc độ tuổi có một vài sự khác biệt. Trong khi đó, các nghiên cứu về dịch tễ học UTP tại Âu Mỹ cho thấy tuổi mắc bệnh cao hơn nhiều. Tại Mỹ, tuổi mắc bệnh trung bình là 70 còn ở Úc là 72 [79]. Trong nghiên cứu SWOG 9504 của Govidan DR trên 83 bệnh nhân UTPTBN giai đoạn khu trú điều trị bằng HXTĐT thì tuổi trung bình là 70 tuổi [13]. Như vậy, độ tuổi trong nhóm bệnh nhân của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu nước ngoài nhưng tương đồng so với các tác giả trong nước. Sự khác biệt này có lẽ là do thể trạng chung, môi trường sống, chế độ ăn uống của người Việt Nam ảnh hưởng tới tình trạng mắc bệnh. Trong khi sự kết hợp đồng thời hai phương pháp hoá trị và xạ trị sẽ làm tăng tác dụng phụ của điều trị, đòi hỏi bệnh nhân phải có thể trạng tốt để có khả năng theo hết liệu trình điều trị. Do đó, một phần bệnh nhân nhiều tuổi hay thể trạng yếu đã bị loại ra khỏi nghiên cứu này.

Tuổi trẻ hay già là một trong những yếu tố tiên lượng về mặt bệnh ung thư nói chung. Tuổi trẻ thường tiên lượng xấu do đặc điểm các tế bào ung thư phát triển thường mạnh, tiến triển nhanh; còn tuổi già thường liên quan tới thể trạng chung kém, có các bệnh lý phối hợp, khó khăn trong việc triển khai điều trị đa mô thức. Trong nghiên cứu này của chúng tôi, chúng tôi chỉ phân tích

với nhóm bệnh nhân trẻ dưới 50 tuổi và nhóm > 50 tuổi. Kết quả cho thấy với nhóm bệnh nhân trên 50 tuổi có tiên lượng xấu hơn. Điều này có thể do ảnh hưởng bởi một số yếu tố khác đi kèm như thể trạng, tình trạng hút thuốc, cũng như các bệnh lý đi kèm. Tuy nhiên khi phân tích đa biến, yếu tố tuổi không có mối liên quan đến thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân. Điều này cũng có thể cho thấy tuổi không phải là yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của bệnh nhân trong nghiên cứu này.

4.2.1.5.2. Thời gian sống thêm và thể trạng

Chỉ số toàn trạng của bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị phản ánh ảnh hưởng của các triệu chứng bệnh, các độc tính của phác đồ, khả năng chịu đựng của bệnh nhân đối với phác đồ đang được áp dụng. Qua đó, nó cho thấy tác động của phương pháp điều trị lên chất lượng sống của bệnh nhân. Phác đồ phối hợp HXĐT được xem là phác đồ có hiệu quả cao hơn so với xạ trị đơn thuần hoặc hoá xạ tuần tự nhưng phương pháp điều trị này cũng ghi nhận nhiều tác dụng phụ hơn: bệnh nhân được nhận hiệu quả tiêu diệt tế bào ung thư của cả hai phương pháp thì cũng đồng thời chịu độc tính phối hợp của cả hai phương pháp đó. Ngoài ra, hoá trị còn có tác dụng làm tăng độ nhạy cảm của tổ chức tế bào lành và cả tế bào u với tia xạ nên kết hợp hoá trị và xạ trị sẽ làm tăng hiệu quả điều trị và đồng thời cũng làm tăng tác dụng phụ của tia xạ lên tổ chức lành. Chính vì vậy, các bệnh nhân có thể trạng tốt hơn sẽ có tiên lượng sống tốt hơn liên quan đến mức độ dung nạp phác đồ điều trị. Với đặc điểm này đã được thấy trên các nghiên cứu khác về ung thư, không chỉ là đối với ung thư phổi tế bào nhỏ mà ở các bệnh lý khác, ở tất cả các giai đoạn khác nhau.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình ở BN thể trạng tốt PS = 0 (30,1 ± 1,8 tháng) là cao hơn so với nhóm BN thể trạng kém hơn PS = 1 (13,4 ± 1,5 tháng), sự khác biệt là có ý

nghĩa thống kê với p = 0,001. Kết quả này của chúng tôi tương tự với các nghiên cứu của các tác giả trong nước về điều trị hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú. Tác giả Võ Văn Xuân (2009) cũng nhận thấy, thể trạng của bệnh nhân là yếu tố ảnh hưởng không chỉ đến thời gian sống thêm không tiến triển mà còn là thời gian sống thêm toàn bộ, sự khác biệt là rất rõ ràng [6]. Các tác giả trên thế giới cũng đồng quan điểm về vấn đề này. Chính vì vậy, trước khi điều trị hóa xạ trị đồng thời việc lựa chọn bệnh nhân có thể trạng chung tốt trước điều trị để có thể dung nạp được phát đồ là rất quan trọng.

4.2.1.5.3. Thời gian sống thêm và giai đoạn bệnh

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy, bệnh nhân ở giai đoạn sớm hơn là giai đoạn II có thời gian sống thêm toàn bộ là cao hơn so với bệnh nhân giai đoạn III. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình ở BN giai đoạn II (35,4 ± 7,9 tháng) là cao hơn so với nhóm BN giai đoạn IIIA (24,2 ± 1,7 tháng) và giai đoạn IIIB (13,1 ± 1,4 tháng), sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p = 0,001. Không chỉ có sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ. Kết quả tại biểu đồ 3.11 cũng cho thấy, nhóm bệnh nhân ở giai đoạn II cũng tốt hơn so với giai đoạn III. Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình ở BN giai đoạn II (30,2 tháng) là cao hơn so với nhóm BN giai đoạn IIIA (15,7 tháng) và giai đoạn IIIB (8,5 tháng), sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p = 0,001.

Nhận định này của chúng tôi tương tự với nhiều nghiên cứu trong nước và trên thế giới. Rõ ràng, giai đoạn sớm hơn bệnh nhân có tiên lượng bệnh tốt hơn, kể cả khi được gộp chung trong giai đoạn khu trú.

4.2.1.5.4. Thời gian sống thêm và mức độ di căn hạch

Di căn hạch là biểu hiện sớm và thường xuyên của UTP nói chung và đối với ung thư phổi tế bào nhỏ nói riêng. Khi di căn hạch, tiên lượng bệnh sẽ

xấu hơn nhiều. Thời gian sống thêm trung bình có liên quan tỷ lệ nghịch với số lượng hạch di căn. Khi UTP có di căn hạch, chiến lược điều trị sẽ trở nên phức tạp hơn, việc lập kế hoạch xạ trị sẽ bị ảnh hưởng do thiết kế trường chiếu rộng, việc che chắn cơ quan lành khó khăn, ảnh hưởng tới việc tăng liều xạ kiểm soát khối u và hạch đồng thời tăng các biến chứng trên tổ chức lành bị chiếu xạ.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân di căn hạch N3 là 13 trường hợp, chiếm khoảng 20%, phần lớn các trường hợp là di căn hạch N1-N2. Kết quả phân tích về thời gian sống thêm không tiến triển trung bình nhóm bệnh nhân có hạch N3 (9,8 tháng) là thấp hơn so với nhóm BN có hạch ở nhóm N1-N2 (15,8 tháng), sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p = 0,019. Về thời gian sống thêm toàn bộ trung bình nhóm bệnh nhân có hạch N1-2 (24,7 ± 1,8 tháng) là cao hơn so với nhóm BN có hạch ở nhóm N3 (16,6 ± 2,6 tháng), sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p = 0,036. Sự khác biệt này được thấy trên tất cả các nghiên cứu về ung thư phổi tế bào nhỏ cũng như ung thư phổi không tế bào nhỏ. Rõ ràng khi bệnh nhân đã ở giai đoạn N3, khối u đã có thể di căn ở mức độ nhiều hơn, vì vậy kết quả điều trị rõ ràng là kém hơn. Kể cả đối với ung thư phổi tế bào nhỏ là một bệnh đáp ứng tốt với hóa trị. Hơn nữa trong nghiên cứu của chúng tôi, không có bệnh nhân ở giai đoạn N3 nào là có tổn thương hạch thượng đòn, tất cả các bệnh nhân đều là di căn hạch trung thất đối bên. Đa phần các trường hợp có tổn thương N3 đều đã có di căn xa. Đây cũng là một đặc điểm cho thấy mức độ ác tính, di căn xa sớm của ung thư phổi tế bào nhỏ so với ung thư phổi không tế bào nhỏ.

4.2.1.5.5. Thời gian sống thêm và mức độ đáp ứng

Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy, mức độ đạt đáp ứng hoàn toàn sau điều trị có mối liên quan mật thiết đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển cũng như thời gian sống thêm toàn bộ.

Với những bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn, tiên lượng sống thường tốt hơn. Nghiên cứu của tác giả Gong J và CS năm 2018 cho thấy, những bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn có thời gian sống thêm không tiến triển cũng như thời gian sống thêm toàn bộ là cao hơn hẳn những bệnh nhân không đạt đáp ứng hoàn toàn, đồng thời việc điều trị sau khi bệnh tái phát cũng có hiệu quả cao hơn [80]. Ở những bệnh nhân không đạt đáp ứng hoàn toàn, có thể việc điều trị củng cố sau đó sẽ có tác dụng hơn. Với với những trường hợp này trong nhiều nghiên cứu cũng như trên thực hành lâm sàng, thường tiến triển sớm, thường là trong vòng 6 tháng đầu. Đối với các trường hợp này, việc tiếp tục điều trị hay nên dừng điều trị sau kết thúc liệu trình điều trị luôn là vấn đề lo lắng của các bác sĩ lâm sàng. Với các khuyến cáo hiện tại của ung thư phổi tế bào nhỏ, sau kết thúc hóa xạ trị đồng thời bệnh nhân dù đạt đáp ứng hoàn toàn hay đáp ứng một phần cũng không điều trị hóa xạ trị tiếp theo. Các hướng nghiên cứu khác đang được tiến hành nhằm cải thiện điều trị ở nhóm này với các thuốc khác: điều trị miễn dịch hoặc điều trị đích hay là điều trị củng cố bằng thuốc kháng tăng sinh mạch. Tương tự như đối với ung thư phổi không tế bào nhỏ khi điều trị củng cố sau hóa xạ trị đồng thời bằng thuốc miễn dịch đã được nghiên cứu, với mong muốn giúp kéo dài thời gian sống thêm, tuy nhiên cho đến hiện tại phác đồ củng cố này chưa được báo cáo kết quả trong các thử nghiệm lâm sàng [81]. Tuy nhiên, với các bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn trong nghiên cứu này có thời gian sống thêm toàn bộ là cao hơn hẳn, cả khi phân tích đơn biến hay đa biến.

4.2.1.5.6. Thời gian sống thêm và liều xạ trị

Trong các nghiên cứu cho thấy, việc nâng liều xạ là một biện pháp quan trọng để tăng cường kiểm soát tổn thương tại chỗ, tại vùng. Bởi trong các nghiên cứu cho thấy nếu liều xạ dưới 60 Gy thì việc kiểm soát bệnh tại chỗ rất thấp. Theo Le Chevalier và cộng sự (1991) đã tiến hành một nghiên cứu về

nội soi phế quản sinh thiết tổn thương sau xạ trị với liều 60 Gy đã cho thấy 80% trường hợp còn tế bào ác tính [82]. Vì vậy, đã có hàng loạt các thử nghiệm lâm sàng ra đời nghiên cứu về vấn đề phối hợp hóa xạ và nâng cao liều xạ nhằm tăng cường kiểm soát tại chỗ, tại vùng. Tuy nhiên, khác với ung thư phổi không tế bào nhỏ, xạ trị đối với ung thư phổi tế bào nhỏ có nhiều điểm khác biệt. UTPTBN nhạy cảm với xạ trị hơn so với các loại ung thư khác. Các nghiên cứu chỉ ra rằng liều xạ trị không phải quyết định đến việc nâng cao liều điều trị mà việc quan trọng hơn là thời điểm bắt đầu điều trị xạ trị và khoảng cách giữa 2 lần xạ trị. Các nghiên cứu và phân tích gộp đều ủng hộ việc xạ trị nên tiến hành sớm với hóa trị trong vòng chu kì 1 và 2 của hóa chất. Nghiên cứu của Pijls-Johannaesma và cộng sự cho thấy, tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 2 năm và 5 năm được cải thiện nếu xạ trị được bắt đầu cùng hóa trị trong vòng 30 ngày đầu tiên. Tỷ lệ sống thêm tại thời điểm 2 năm: HR: 0.73, 95% CI 0.57–0.94, p = 0.01; Tỷ lệ sống thêm tại thời điểm 5 năm: HR: 0.65, 95% CI 0.45–0.93, p= 0.02 [83,84]. Và sau này, nghiên cứu CONVERT cũng phần nào cho thấy, việc xạ trị liều cao kéo dài 60Gy trong 30 buổi có xu hướng kết quả kém hơn với việc xạ trị với thời gian ngắn hơn và thấp hợp: 3Gy/ngày trong 3 tuần, ngày 2 buổi. Độc tính là tương đương nhưng thời gian sống thêm toàn bộ có xu hướng được cải thiện hơn với thời gian sống thêm trung bình đạt khoảng 30 tháng so với 25 tháng xạ trị 1 lần/ngày [78].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm không tiến triển trung bình nhóm bệnh nhân được xạ trị với liều ≥ 60 Gy (15,1 ± 1,3 tháng) là tương tự so với nhóm BN không đạt liều xạ 60Gy (11,4 ± 3,8 tháng), sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với p = 0,226.

Việc xạ trị không đủ liều trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là do dung nạp của bệnh nhân chứ không liên quan đến việc nâng liều hay thời gian

khoảng cách giữa 2 lần xạ trị. Chính vì vậy việc điều trị HXĐT ung thư phổi tế bào nhỏ nếu được cần đạt mức xạ trị 45Gy. Với các phương pháp xạ trị hiện đại hơn, phác đồ xạ trị trong thời gian tới có thể áp dụng tăng liều xạ trị 2 buổi/ngày 45Gy trong 3 tuần. Hiện tại một số trung tâm điều trị trên thế giới ưu tiên điều trị tăng liều xạ trong thời gian ngắn với cơ chế mong muốn giảm thời gian giữa 2 lần xạ, giảm tình trạng kháng điều trị của các tế bào ung thư. Tuy nhiên, việc điều trị tăng liều hàng ngày sẽ có nhiều các tác dụng phụ cấp tính hơn so với xạ trị tiêu chuẩn: viêm thực quản, viêm niêm mạc... trong khi đó các tác dụng không mong muốn thì muộn là tương đương.

Liều và phân liều điều trị chuẩn đối với điều trị hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú vẫn còn đang là vấn đề nóng hổi và đang được nghiên cứu nhiều. Ung thư phổi tế bào nhỏ với đặc điểm rất nhạy cảm với tia xạ, điều này gợi ý xạ trị liều cao trong thời gian ngắn sẽ có hiệu quả hơn và giảm độc tính đối với mô lành.

Nghiên cứu đầu tiên được thực hiện từ 1989 đến 1992 với 417 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên điều trị hóa xạ đồng thời liều cao ngắt quãng so với xạ trị tiêu chuẩn liều hàng ngày trên bệnh nhân UTP TBN giai đoạn khu trú. Trong nghiên cứu này, tất cả các bệnh nhân đều được điều trị hóa chất bằng phác đồ EP x 4 chu kì và xạ trị được bắt đầu ngay từ chu kì 1 của hóa trị. Một nhóm được xạ trị hàng ngày với liều 1,8Gy với tổng liều 45Gy trong 5 tuần. Nhóm thứ 2 được xạ trị 2 lần/ngày, phân liều 1,5Gy tổng liều 45Gy trong 3 tuần. Các bệnh nhân có đáp ứng đều được xạ trị dự phòng não ở cả 2 nhóm. Kết quả cho thấy, thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm được xạ trị 2 lần/ngày cao hơn so với nhóm được xạ trị hàng ngày, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 26% so với 16%. Tỷ lệ tái phát cũng thấp hơn ở nhóm xạ trị 2 lần/ngày 36% so với 52%. Độc tính gặp với tỷ lệ cao hơn ở nhóm xạ trị 2 lần/ngày với tỷ lệ viêm thực quản độ III là 26% so với 11% ở nhóm được xạ

trị 1 lần/ngày. Tuy nhiên, độc tính muộn hay độc tính không hồi phục ở cả 2 nhóm là như nhau. Nghiên cứu này cho kết quả sống thêm toàn bộ 5 năm tốt hơn các nghiên cứu đã được tiến hành trước đó, chính vì vậy, phương pháp hóa xạ trị đồng thời đối với UTPTBN giai đoạn khu trú cũng được áp dụng nhiều hơn kể từ thời điểm này. Kết quả nghiên cứu này cũng chỉ ra rằng, khả năng kiểm soát tại chỗ với liều xạ ngày 2 lần cho kết quả tốt hơn, có thể do liều xạ cao trong thời gian ngắn cho kết quả kiểm soát tại chỗ tốt hơn. Điều này có thể gợi ý một cách xạ khác là tăng liều xạ ở thời điểm cuối nhằm nâng cao khả năng kiểm soát tại chỗ. Từ giả thiết này một nghiên cứu lớn hơn đã được tiến hành năm 2005, một nhóm bệnh nhân được xạ trị thêm sau khi đã xạ trị với tổng liều 40Gy với phân liều 2Gy trong 20 liều đầu tiên. BN sẽ được xạ trị thêm 2 lần/ngày với phân liều 1,8Gy trong 4 ngày cuối xạ trị. Liều tối đa đạt được trong nghiên cứu là 61,2Gy trong 5 tuần. Kết quả cho thấy, với thời gian theo dõi 19 tháng, sống thêm toàn bộ 2 năm đạt 37%, tỷ lệ kiểm soát tái phát tại chỗ trong 2 năm đạt tới 80%.

Gần đây nhất, kết quả nghiên cứu thử nghiệm CONVERT trial (the Concurrent Once-daily Versus Twice-daily Radiotherapy) báo cáo cho thấy, không có sự khác biệt về thời gian sống thêm giữa liều xạ hàng ngày với tổng liều 66Gy so với liều xạ 2 lần/ngày tổng liều 45Gy trong hóa xạ đồng thời giai đoạn khu trú với cùng phác đồ hóa chất EP [78]. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình của 2 nhóm là như nhau (30 tháng so với 25 tháng, HR = 1,18). Mặc dù tác dụng phụ chung của cả 2 nhóm là tương đương nhau. Tuy nhiên ở nhóm xạ trị liều 2 lần/ngày, tỷ lệ hạ bạch cầu hạt độ IV là cao hơn so với nhóm được xạ trị liều đơn trị (46% so với 38%). Chính từ kết quả nghiên cứu này, liều xạ trị tối ưu và phân liều xạ trị trong hóa xạ trị đồng thời đối với ung thư phổi tế bào nhỏ không thay đổi. Xạ trị liều dày 2 lần/ngày là một thử thách về mặt kĩ thuật đối với các trường hợp có tổn thương hạch trung thất 2 bên. Hiện nay tại

Bệnh viện K hay các cơ sở y tế tại nước ta cũng chưa thể áp dụng được do hệ thống máy móc cũng như khối lượng bệnh nhân cần xạ trị quá đông, cùng với đó là cơ chế bảo hiểm giới hạn chi trả số trường chiếu trong 1 ngày cũng làm ảnh hưởng đến việc áp dụng xạ trị 2 lần/ngày đối với bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ.

4.2.1.5.7. Thời gian sống thêm và số chu kì hóa trị

Trong số 64 bệnh nhân được điều trị có 58 bệnh nhân hoàn thành đủ 4 chu kì điều trị, chiếm tỷ lệ 90,6%. Chúng tôi không ghi nhận sự giảm liều hoá trị trong suốt quá trình điều trị hầu hết là do bệnh tiến triển hoặc do bệnh nhân gặp tác dụng phụ, dừng ở 3 chu kì điều trị.

Kết quả tại biểu đồ 3.12 cho thấy, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình nhóm bệnh nhân được hóa trị với số chu kì < 4 (7,8 ± 2,1 tháng) là thấp hơn so với nhóm BN điều trị đủ 4 chu kì (15,5 ± 1,4 tháng), sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p = 0,007. Cùng với sự khác biệt về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển, kết quả tại biểu đồ 3.20 cũng cho thấy sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình nhóm bệnh nhân được hóa trị với số chu kì < 4 (12,3 ± 4,1 tháng) là thấp hơn so với nhóm BN điều trị đủ 4 chu kì (24,7 ± 1,7 tháng), sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p = 0,001.

Các nghiên cứu trên thế giới từ những năm 2000 đều cho thấy, việc điều trị số phác đồ đều ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Việc kết hợp hóa chất và xạ trị càng sớm càng đem lại hiệu quả cao. Tuy nhiên như trong nghiên cứu InterGroup 096, tác giả Turrisi và cộng sự nhận thấy, việc kết hợp càng sớm trong chu kì đầu 1 và 2 cho hiệu quả cao nhưng đi kèm với đó là tác dụng phụ cao hơn [3].

Cũng trong nghiên cứu về việc điều trị xạ trị sớm hay muộn, nghiên cứu cũng đã tiến hành phân tích kết quả sống thêm giữa nhóm được điều trị

đủ liệu trình hóa trị so với nhóm không tiến hành đủ liều trình. Kết quả của nghiên cứu phân tích cộng gộp từ 8 nghiên cứu cho thấy, nhóm được điều trị đủ liệu trình có thời gian sống thêm toàn bộ cao hơn, đồng thời việc bắt đầu điều trị xạ trị ở những chu kì đầu làm tăng khả năng điều trị đủ liệu trình hóa trị hơn ở nhóm còn lại [85]. Cũng chính từ nghiên cứu này, các khuyến cáo mạnh mẽ hơn về việc điều trị xạ trị sớm hơn. Về phác đồ hóa trị, các hướng dẫn điều trị tại nước ta cũng như trên toàn thế giới đều thống nhất phác đồ tiêu chuẩn sử dụng trong điều trị hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú là phác đồ Etoposide kết hợp với Cisplatin (EP). Việc điều trị đủ 4 chu kì hóa trị đối với ung thư phổi tế bào nhỏ là hoàn toàn cần thiết, không giống với ung thư phổi không tế bào nhỏ. Và phác đồ EP đối với UTPKTBN cũng có sự khác biệt trong cách truyền thuốc. Có điều này là do đặc điểm bệnh học của UTPTBN là khác so với UTPKTBN khi tế bào phân chia nhanh hơn, mức độ ác tính hơn, đồng thời với đó là đáp ứng với hóa trị cũng tốt hơn[5].

4.2.1.5.8. Thời gian sống thêm và phác đồ hóa trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng phác đồ Etoposide-Cisplatin kết hợp với xạ trị. Nhiều nghiên cứu hóa xạ trị đồng thời đã được tiến hành nhằm xác định phác đồ hóa trị điều trị cùng với xạ trị, tuy nhiên cho đến nay, chưa có nghiên cứu nào so sánh đối đầu trực tiếp giữa các phác đồ hóa trị. Phác đồ Etoposide-Cisplatin vẫn đang là điều trị tiêu chuẩn và cơ bản cho tất cả phác đồ hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú.

Một số dữ kiện từ các nghiên cứu sử dụng một số phác đồ khác cũng được báo cáo, tuy nhiên hiện nay chưa cho thấy có hiệu quả hơn. Một số cách sử dụng khác hóa trị như điều trị củng cố bằng hóa trị cũng chưa cải thiện về sống thêm. Nghiên cứu pha III - JCOG0202 với 281 bệnh nhân được điều trị HXĐT với phác đồ EP kết hợp xạ trị tăng phần liều. Sau giai đoạn điều trị hóa

xạ trị đồng thời, 256 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên điều trị với Irinotecan +Cisplatin hoặc tiếp tục phác đồ EP. Kết quả cho thấy, không có sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ của 2 nhóm [56]. Phác đồ kết hợp thêm với taxane – phác đồ 3 thuốc cũng đã được tiến hành nhằm cải thiện hơn nữa hiệu quả điều trị. Hai nghiên cứu pha II với số lượng BN tương đối lớn so sánh phác đồ TEP so với EP điều trị hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi tế bào nhỏ cho thấy không có sự cải thiện về đáp ứng cũng như sống thêm. Việc sử dụng phác đồ 3 thuốc chỉ làm tăng thêm động tính viêm thực quản độ III-IV lên đến 32-36% bệnh nhân [86,87].

Các tác nhân khác cũng đã được nghiên cứu bao gồm: thalidomide, vandetanib, bevacizumab, matrix metalloproteinase inhibitors, tamoxifen, và vaccin Bec2/BCG,... đều không cho thấy hiệu quả trong việc cải thiện kết quả điều trị. Các thuốc miễn dịch hiện tại đang được sử dụng kết hợp trong điều trị giai đoạn lan tràn cũng đang được nghiên cứu áp dụng điều trị củng cố đối với giai đoạn khu trú, tuy nhiên cho đến nay vẫn chưa có báo cáo.

4.2.2 Một số tác dụng không mong muốn của phác đồ

Lợi ích của HXTĐT đã được nghiên cứu và khẳng định hiệu quả hơn so với hoá xạ trị tuần tự, xạ trị đơn thuần hay hóa trị đơn thuần. Tuy nhiên tác dụng phụ lại nhiều hơn do việc điều trị đồng thời cả hai phương pháp điều trị là hoá trị và xạ trị. Đây cũng là mối quan tâm và lo ngại của nhiều nhà nghiên cứu cũng như các bác sĩ lâm sàng. Ngày nay với kĩ thuật xạ trị mới tiên tiến hơn, việc lập kế hoạch xạ trị cũng như tính toán liều ảnh hưởng được cải tiến thì các tác dụng phụ xạ trị được kiểm soát tốt hơn. Đồng thời với đó, việc dự phòng các tác dụng phụ gặp trong quá trình điều trị cũng được các bác sĩ điều trị lưu tâm hơn. Hiện tại cũng có nhiều phương pháp hơn, nhiều thuốc hỗ trợ hơn chính vì vậy các tác dụng phụ gặp phải trong quá trình điều trị càng ngày càng giảm và có thể kiểm soát được.

4.2.2.1. Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết, gan thận

Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết

Đánh giá các tác dụng phụ trên hệ tạo huyết, trong số 64 bệnh nhân được điều trị, độc tính huyết học gặp ở tất cả các độ bao gồm: Độc tính huyết học hạ bạch cầu là hay gặp nhất với tỷ lệ 90,6%; hạ bạch cầu độ III và IV gặp lần lượt 18,6% và 12,5%. Hạ huyết sắc tố chỉ gặp ở 29,7%. Hạ tiểu cầu gặp ở 54,9% các trường hợp, thường gặp ở độ I và II, 1 bệnh nhân gặp ở độ IV chỉ chiếm 7,8%. Không có bệnh nhân nào tử vong liên quan đến độc tính huyết học được ghi nhận.

Liên quan tới hạ bạch cầu, đặc biệt là hạ bạch cầu trung tính, trong nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính là 90,6% ở mọi độ trong đó chủ yếu là độ I, II, chiếm tỷ lệ 34,4% và 25,0% tương ứng. Tỷ lệ hạ bạch cầu nặng độ III, IV ghi nhận được là 31,1%. Trong đó có 2 trường hợp hạ bạch cầu trung tính độ IV có sốt liên quan tới hạ bạch cầu. Khi xuất hiện các độc tính này gây giãn cách thời gian truyền giữa các chu kỳ, phải ngừng cả hóa chất và xạ trị, do vậy có một số bệnh nhân không điều trị đủ hóa trị và xạ trị như dự định.

So sánh kết quả nghiên cứu này với các nghiên cứu trong nước và thế giới cho thấy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với các nghiên cứu trên thế giới.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Võ Văn Xuân (2009). Nghiên cứu của tác giả cho thấy, chỉ có 4,4% bệnh nhân có hạ bạch cầu độ III, IV. Điều này nguyên nhân là do việc tiêm kích cầu dự phòng. Trong nghiên cứu của chúng tôi trong thời gian từ 2015 đến 2020, khuyến cáo tiêm kích cầu dự phòng chỉ được thực hiện từ năm 2019, còn trước đó việc tiêm kích cầu dự phòng không được khuyến cáo trong thời gian điều trị hóa xạ trị đồng thời. Cũng chính vì vậy dẫn tới sự khác biệt này. Từ năm 2019 trở đi, khuyến cáo được phép tiêm kích cầu dự phòng trong thời gian điều trị hóa xạ trị đồng thời, chính vì vậy, tỷ lệ hạ BC giảm dần.

Tựu chung lại, độc tính của phương pháp hóa xạ trị kết hợp lên hệ tạo huyết đều có thể kiểm soát được. Trong số các độc tính nặng độ III và IV, hay gặp nhất là độc tính lên dòng bạch cầu. Hạ bạch cầu trung tính độ III-IV gặp ở 31,1% các trường hợp. Đây là nguyên nhân có thể khiến bệnh nhân gặp biến chứng, đặc biệt là viêm phổi. Chính vì vậy, khi bệnh nhân xuất hiện hạ bạch cầu cần theo dõi sát trên lâm sàng, khi hạ bạch cầu mức độ nặng (độ III, IV), việc tạm dừng điều trị đồng thời điều trị kháng sinh dự phòng là rất quan trọng.

Tác dụng không mong muốn chức năng gan thận

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tác dụng phụ không mong muốn lên chức năng gan thận được trình bày trong bảng 3.31. Phác đồ có ảnh hưởng lên gan thận là ít gặp, tăng men gan 9,4%, tăng Ure 1,6% và tăng Creatinine 1,6%. Kết quả này của chúng tôi là tương tự với các kết quả nghiên cứu trong và ngoài nước về hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi tế bào nhỏ.

So với nghiên cứu của Võ Văn Xuân năm 2009, tỷ lệ tác dụng phụ không mong muốn tăng men gan của chúng tôi là thấp hơn đáng kể. Trong nghiên cứu của tác giả, tăng men gan gặp với 43,6% [6]. Điều này là do trong nghiên cứu của tác giả, sử dụng phác đồ 3 thuốc CAV, trong khi đó nghiên cứu của chúng tôi chỉ sử dụng phác đồ 2 thuốc là EP. Việc sử dụng nhóm hóa chất cũng có ảnh hưởng. Nhóm doxorubicin trong phác đồ CAV cũng là một nguyên nhân gây tăng độc tính trên chức năng gan hơn. Ảnh hưởng đến chức năng thận trong nghiên cứu của chúng tôi cũng là thấp hơn nghiên cứu của tác giả. Điều này có thể lý giải do nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đã được lựa chọn từ trước. Với việc sử dụng phác đồ có Cisplatin, các bệnh nhân trong nghiên cứu phải đạt chức năng mức lọc cầu thận > 60 ml/phút. Chính vì vậy các ảnh hưởng đến chức năng thận là ít gặp. Hơn nữa với việc dự phòng bằng lợi niệu cưỡng bức cũng góp phần làm cho tỷ lệ BN xuất hiện tác dụng không mong muốn gây suy thận là ít gặp.

4.2.2.2. Một số tác dụng không mong muốn ngoài hệ huyết học

Các tác dụng không mong muốn ngoài hệ huyết học trong nghiên cứu này được trình bày trong bảng 3.32 cho thấy, nôn-buồn nôn và chán ăn gặp với tỷ lệ 68,8% và 51,6%. Có thể nhận thấy, tỷ lệ gặp này là rất cao so với một số nghiên cứu trong điều trị hóa xạ trị các bệnh lý khác. Điều này là hoàn toàn có thể giải thích được bởi hóa xạ trị đồng thời vùng lồng ngực có tỷ lệ gây nôn và buồn nôn cao hơn khi tác động kích thích lên thực quản-dạ dày. Và một nguyên nhân hơn nữa là phác đồ sử dụng Cisplatin liều cao. Đây cũng là một đặc điểm độc tính đặc trưng của Cisplatin. Tuy nhiên, nôn-buồn nôn trong nghiên cứu này chỉ gặp nhiều ở độ I, II; ít gặp độ nặng III và IV. Bởi trong quá trình điều trị, bệnh nhân được dự phòng nôn rất tốt. Dự phòng tác dụng phụ nôn và buồn nôn trong hóa xạ đồng thời ung thư phổi luôn được quan tâm và chú ý ngay từ chu kì đầu tiên. Bởi nếu dự phòng không tốt, khi bệnh nhân nôn và buồn nôn dẫn tới tăng tỷ lệ viêm thực quản, viêm phổi cao hơn.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi còn ghi nhận tỷ lệ BN gặp chán ăn cũng cao chiếm 51,6%. Đây là tác dụng phụ cũng thường gặp tuy nhiên lại khó đánh giá và ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố, đặc biệt là vấn đề tâm lý. Hơn nữa, triệu chứng của viêm thực quản gây nuốt đau cũng gây nên chán ăn. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy, tỷ lệ viêm thực quản cũng có tỷ xuất tương tự với 59,4%. Khi chán ăn lại càng làm tăng tỷ lệ viêm thực quản. Chính vì vậy trong quá trình điều trị hóa xạ trị đồng thời, dinh dưỡng cho bệnh nhân là rất quan trọng. Trong nhiều trường hợp khi bệnh nhân xuất hiện viêm thực quản độ nhẹ hoặc chán ăn, chúng tôi đều chủ động dự phòng bằng tăng dinh dưỡng bằng các chế phẩm sữa, bổ sung dinh dưỡng tĩnh mạch nếu cần. Đồng thời là các biện pháp hỗ trợ giảm nhẹ tác dụng xạ trị: uống nhiều nước trước sau xạ, bổ sung thuốc chống trào ngược dạ dày…

Một tác dụng không mong muốn khác ghi nhận là tê bì hay độc tính trên hệ thần kinh ngoại vi. Đây là một tác dụng phụ không mong muốn liên quan đến Cisplatin. Kết quả nghiên cứu này tương tự với kết quả của các nghiên cứu trước đây về điều trị với Cisplatin. Tác dụng phụ này gặp trong nghiên cứu này là thấp, một phần do liều Cisplatin còn thấp chỉ 60mg/m^2da, hơn nữa vùng chiếu xạ ít ảnh hưởng. Đồng thời nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi cũng thuộc nhóm khỏe mạnh, ít các bệnh lý phối hợp đi cùng như đái tháo đường…Chính vì vậy việc ghi nhận gặp các độc tính này là thấp hơn.

4.2.2.3. Một số tác dụng phụ không mong muốn liên quan xạ trị vùng ngực

4.2.2.3.1. Viêm phổi

Khi điều trị hóa xạ trị đồng thời, biến chứng viêm phổi là biến chứng nguy hiểm, nếu không phát hiện kịp thời có thể ảnh hưởng đến tính mạng bệnh nhân, đặc biệt trên nền bệnh nhân u phổi thể trung tâm, khả năng thông khí kém hơn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ viêm phổi ở mọi độ là 48,4%. Tuy nhiên, chúng tôi chỉ ghi nhận kết quả viêm phổi độ I, II. Không ghi nhận trường hợp nào viêm phổi độ III, IV hoặc viêm phổi dẫn đến tử vong. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Võ Văn Xuân (2009) với viêm phổi độ III, IV là 8,6% [6]. Điều này có thể giải thích do trong nghiên cứu của chúng tôi, toàn bộ bệnh nhân đều có thể trạng trước điều trị còn tốt, ECOG = 0,1, thể trạng tốt hơn nên việc điều trị hóa xạ trị đồng thời cũng có tiên lượng tốt hơn cũng như độc tính hạn chế hơn. Hơn nữa, quan điểm xạ trị hạch trung thất cũng thay đổi trước kia so với hiện nay cũng là một nguyên nhân làm tỷ lệ bệnh nhân viêm phổi giảm. Trước kia, xạ trị đối với ung thư phổi tế bào nhỏ việc xạ trị dự phòng hạch trung thất là bắt buộc, dù có xạ trị đơn thuần. Chính vì vậy trường chiếu xạ thường rộng, bao phủ lớn nên tỷ lệ viêm phổi thường cao hơn. Tuy nhiên đến nay, việc xạ trị hạch trung thất chỉ là xạ trị khi có tổn thương hạch thấy được trên phim chụp CLVT – elective node irradiation. Trường chiếu xạ thay đổi ít hơn so với trước nên tỷ lệ viêm phổi cũng như xơ phổi sau điều trị cũng giảm.

Một yếu tố nữa cũng ảnh hưởng đến viêm phổi là vấn đề chăm sóc trong quá trình điều trị. Trong nghiên cứu này của chúng tôi, chúng tôi có sử dụng dự phòng thuốc chống viêm corticoid trong thời gian điều trị. Với liều uống dự phòng prednisolon 20mg/ngày trong 14 ngày sau đó giảm dần trong 6 tuần điều trị. Các nghiên cứu tại Nhật Bản của tác giả Sekine I và CS (2006) cho thấy, việc sử dụng corticoid liều cao giảm dần trong quá trình xạ trị có thể làm giảm tỷ lệ viêm phổi do xạ trị gây ra [88]. Việc sử dụng corticoid làm giảm tiết dịch hô hấp, tăng thông khí phổi, giãn phế quản giúp tránh viêm phổi hơn. Các tác giả tại Đài Loan, Hàn Quốc cũng cho nhận định tương tự [89]. Tuy nhiên tại các nước châu Âu hay châu Mỹ, việc sử dụng các thuốc này hầu như ít, chỉ sử dụng khi các bác sĩ điều trị viêm phổi do tia xạ mà không phải dùng với mục đích dự phòng. Điều này có lẽ do tại các nước tiên tiến, việc áp dụng các kĩ thuật xạ trị tiên tiến hơn nên vấn đề viêm phổi do tia xạ ít hơn nên họ cũng ít nghĩ đến vấn đề viêm phổi hơn so với các nước châu Á.

4.2.2.3.2. Viêm thực quản

Một độc tính khác hay gặp hơn viêm phổi là viêm niêm mạc thực quản. Trong nghiên cứu của chúng tôi có đến 59,4% bệnh nhân có viêm niêm mạc thực quản với biểu hiện nóng rát sau xương ức. Tuy nhiên độc tính chỉ gặp ở mức độ I, II, không gặp bệnh nhân nào ở độc tính độ III và IV.

Trong các nghiên cứu về điều trị HXTĐT cho thấy viêm thực quản là một trong những tác dụng phụ gây gián đoạn quá trình xạ trị do ảnh hưởng trực tiếp lên chất lượng sống của người bệnh. Về cơ bản, niêm mạc thực quản bình thường trải qua quá trình thay đổi tế bào liên tục. Viêm thực quản cấp do xạ trị gây ra lớp niêm mạc bị ảnh hưởng trong trường chiếu xạ dẫn đến tổn thương các DNA kích hoạt các con đường tín hiệu tăng tiết các cytokine tiền viêm dẫn đến chết tế bào bởi các cơ chế khác nhau dẫn đến loét niêm mạc thực quản. Tuy nhiên, mức độ viêm thực quản tùy thuộc vị trí u nguyên phát,

vị trí của hạch di căn có gần thực quản hay không. Hai yếu tố chính liên quan tới viêm thực quản bao gồm: liều xạ tới vị trí thực quản và thể tích xạ trị. Ngoài ra còn có các yếu tố nguy cơ khác như: giới nữ, tuổi trên 70, chỉ số toàn trạng trước điều trị thấp, liên quan tới bệnh trào ngược dạ dày-thực quản...[90]. Các bệnh nhân bị viêm thực quản thường bắt đầu có triệu chứng sau khi tia xạ khoảng 30-40 Gy. Đầu tiên là nuốt vướng rồi nuốt đau nhẹ, khó nuốt thức ăn đặc sau đó có thể nặng lên bệnh nhân không nuốt được thức ăn lỏng và nuốt đau nhiều, đau dai dẳng cần thuốc giảm đau và nuôi dưỡng bằng đặt sonde dạ dày hoặc bằng đường tĩnh mạch. May mắn là độc tính này thường diễn ra trong thời gian ngắn, chủ yếu là viêm cấp trong thời gian điều trị và có xu hướng giảm dần sau khi kết thúc điều trị. Tuy nhiên việc can thiệp và chăm sóc là hết sức cần thiết để giảm thiểu biến chứng này.

Nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ viêm thực quản là 59,4%, trong đó 39% trường hợp viêm thực quản độ I, các bệnh nhân trong quá trình điều trị dần xuất hiện triệu chứng nuốt đau, trong ghi nhận tại bệnh án các bệnh nhân này được ăn các chế độ ăn mềm, đồ lỏng và không bị gián đoạn kế hoạch xạ trị; 9,4% các trường hợp xuất hiện viêm thực quản độ II, bệnh nhân nuốt đau, khó nuốt, cần điều trị phối hợp kháng sinh, chống viêm, thuốc chống trào ngược dạ dày-thực quản kèm theo chế độ dinh dưỡng ăn lỏng và một số bệnh nhân cần nghỉ xạ trị đợi phục hồi tổn thương sau đó mới tiếp tục điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào xuất hiện viêm thực quản độ III, IV và cũng không có biến chứng thủng thực quản liên quan đến điều trị. Các đối tượng nghiên cứu trong quá trình khám lại đánh giá sống thêm và các biến chứng muộn điều trị của chúng tôi cũng không ghi nhận bệnh nhân nào có triệu chứng hẹp thực quản do viêm xơ thực quản sau HXĐT.

Việc chăm sóc triệu chứng, hạn chế và dự phòng viêm thực quản là hết sức cần thiết trong việc điều trị hóa xạ trị đồng thời. Các phương pháp thường khuyến cáo sử dụng chủ yếu tập trung vào việc làm giảm các tác nhân đi kèm có thể thúc đẩy thêm quá trình viêm thực quản, thúc đẩy thêm quá trình hồi phục niêm mạc thực quản, dinh dưỡng đầy đủ, vệ sinh và sử dụng các thuốc chống trào ngược dạ dày cũng như thuốc chống nấm. Trong một số trường hợp nặng độ III và IV cần ngưng xạ trị, nuôi ăn qua sonde để niêm mạc thực quản hồi phục.

Các nghiên cứu về HXĐT ung thư phổi nói chung đều ghi nhận viêm thực quản là tác dụng phụ không mong muốn hay gặp nhất. Các nghiên cứu đều cho thấy, việc dự phòng tốt nhất là tính toán liều xạ trị có ảnh hưởng đến thực quản.

Trong những năm gần đây, ngày càng nhiều kĩ thuật xạ trị được áp dụng trong điều trị ung thư, đặc biệt là đối với ung thư phổi. Trong điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ, các phương pháp xạ trị mới cũng đã được áp dụng và bước đầu đã mang lại hiệu quả đáng kể về kết quả điều trị cũng như chất lượng sống của bệnh nhân. Trong điều trị hoá xạ đồng thời ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú, xạ trị IMRT được ưu tiên lựa chọn hơn so với phương pháp xạ trị 3D cũ bởi tác dụng phụ gặp phải là ít hơn. Tuy nhiên, kết quả sống thêm so với xạ trị 3D là không cải thiện. Nghiên cứu hồi cứu của trung tâm Ung thư MD-Anderson trên 223 bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú, điều trị hóa xạ đồng thời với phác đồ EP, 104 BN được điều trị xạ trị bằng IMRT, 119 bệnh nhân được điều trị xạ trị thông thường. Kết quả nghiên cứu cho thấy, thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển giữa 2 nhóm là như nhau. Các tác dụng phụ cấp tính trong quá trình xạ trị bao gồm viêm phổi và viêm thực quản ở 2 nhóm là không có sự khác biệt. Xạ trị với IMRT giảm tỷ lệ mở thông dạ dày nuôi dưỡng hơn so với xạ trị 3D (17% so với 5%, p=0,005). Các độc tính muộn như xơ phổi, các độc tính muộn lên thực quản giữa 2 nhóm là không có sự khác biệt [48].

4.2.2.3.3. Viêm da vùng xạ trị

Về độc tính viêm da, trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ 50%, tuy nhiên chủ yếu là độ I, các bệnh nhân đa số chỉ có dấu hiệu ban mờ đỏ hoặc nhạt tại vị trí xạ trị, sau đó xuất hiện bong tróc các lớp sừng phía trên, chỉ có 4,7% các trường hợp còn lại xuất hiện diện tia xạ bỏng đỏ, tróc da, rỉ dịch viêm ở độ II, các bệnh nhân này được hướng dẫn chăm sóc vệ sinh vùng tia xạ hàng ngày và tạm thời dừng xạ trị, khi có dấu hiệu dần hồi phục thì chỉ định điều trị tiếp tục.

4.2.2.3.4. Một số tác dụng phụ khác

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ độc tính gây suy tim gặp ở một vài bệnh nhân. Các bệnh nhân này đều ở mức suy tim độ I, không gây ra các triệu chứng lâm sàng. Chỉ phát hiện khi siêu âm tim kiểm tra thấy có giảm phân số tống máu EF. Độc tính này đều là các độc tính kéo dài và nguy hiểm, tuy nhiên trong nghiên cứu này do việc theo dõi không bắt buộc cần làm 100% siêu âm tim, cho nên chúng tôi không ghi nhận đầy đủ để đánh giá. Cần theo dõi dài hơn để đưa ra tỷ lệ chính xác nhất về các độc tính muộn của phác đồ.

4.2.2.4. Một số tác dụng phụ không mong muốn xạ não dự phòng

Các tác dụng không mong muốn cấp tính sau xạ não dự phòng được chia thành 2 nhóm lớn bao gồm các độc tính cấp ứng, xảy ra trong và sau khi kết thúc xạ não dự phòng 3 tháng và các độc tính muộn.

Tác dụng phụ cấp tính của xạ não dự phòng bao gồm: mệt mỏi, rụng tóc, đau đầu và buồn nôn. Tuy nhiên các tác dụng phụ này bệnh nhân đều có thể tự hết và kiểm soát dễ dàng.

Rụng tóc: Đây là triệu chứng rất hay gặp. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, 92,2% trường hợp xuất hiện rụng tóc. Điều này là hoàn toàn phù hợp bởi xạ trị vùng não.

Đau đầu: Đây cũng là một tác dụng phụ hay gặp trên nhóm bệnh nhân của chúng tôi. Tỷ lệ gặp là 78,1%. Đa phần bệnh nhân đau đầu mức độ nhẹ, váng đầu, không ảnh hưởng đến cuộc sống sinh hoạt bình thường bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng nhận thấy, các triệu chứng mệt mỏi, nôn-buồn nôn, đau đầu, giảm trí nhớ có thay đổi sau 3 tháng điều trị, dần dần được cải thiện. Triệu chứng giảm trí nhớ, ít ảnh hưởng đến bệnh nhân ở thời điểm sau 6 tuần điều trị, nặng dần và có sự khác biệt tại thời điểm sau 24 tuần.

Kết quả này là tương tự với kết quả nghiên cứu của Slotman (2009) về xạ não dự phòng. Kết quả nghiên cứu của tác giả đánh giá tại thời điểm 12 tháng sau điều trị cũng cho thấy, chất lượng cuộc sống chung của bệnh nhân xạ não dự phòng cũng không bị ảnh hưởng [91]. Tác giả cũng nhận thấy, mệt mỏi và rụng tóc là 2 triệu chứng ảnh hưởng nhiều nhất đến chất lượng cuộc sống bệnh nhân được xạ não dự phòng. Như vậy, việc xạ não dự phòng không làm thay đổi chất lượng cuộc sống cũng như tác dụng phụ của điều trị xạ não dự phòng là ít, dễ dàng kiểm soát. Hơn nữa hiệu quả của xạ não dự phòng đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu.

Các độc tính muộn của xạ não dự phòng hay gặp nhất là rối loạn chức năng thần kinh, đây cũng là tác dụng nguy hiểm nhất cần được quan tâm, đặc biệt là đối với các trường hợp UTPTBN giai đoạn khu trú.

Các độc tính muộn này rất khó đánh giá và lượng hóa, hơn nữa các dữ liệu nghiên cứu về vấn đề này còn rất hạn chế. Các nghiên cứu đều chỉ ra rằng: xạ trị với phân liều cao (3.0 Gy hoặc 4.0 Gy), liều xạ cao làm tăng nguy cơ xuất hiện độc tính thần kinh nặng nề. Trong nghiên cứu này của chúng tôi, chúng tôi chỉ đề cập đến một đặc điểm thường gặp của bệnh nhân được xạ não dự phòng là suy giảm trí nhớ. Các tác dụng phụ khác hầu hết được lượng giá bằng bảng chất lượng cuộc sống của bệnh nhân được điều trị. Do trong

quá trình nghiên cứu đây là một vấn đề phụ phát sinh trong quá trình làm nghiên cứu, chúng tôi chỉ đánh giá được một nhóm bệnh nhân nên kết quả không được trình bày trong luận án. Phân tích trên nhóm bệnh nhân này cho thấy, việc điều trị xạ não dự phòng hầu như không ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống. Như vậy, nhờ hiệu quả xạ não dự phòng cũng như tác dụng phụ không mong muốn được báo cáo trong các nghiên cứu mà xạ não dự phòng đã được khuyến cáo mạnh mẽ trong điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú. Các nghiên cứu đã được tiến hành nhằm xác định các phương pháp xạ trị nhằm giảm tác dụng phụ của xạ não dự phòng như: xạ trị dải liều 1,5Gy x 2 lần/ngày với liều 30Gy, xạ trị toàn não tránh hồi hải mã, hoặc sử dụng các phác đồ hóa chất khác thay thế,..Trong nghiên cứu này chúng tôi cũng nhận thấy, các bệnh nhân được sử dụng memantin trong trong quá trình điều trị có thể giảm được các triệu chứng thần kinh về sau này và phương pháp này cũng đã được áp dụng trong "Hướng dẫn Chẩn đoán và điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ" của Bộ Y tế năm 2020 tại nước ta [8].

Tóm lại, đánh giá mức độ an toàn cho thấy, phác đồ hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi tế bào nhỏ, hay gặp nhất là hạ bạch cầu, trong đó hạ BC nặng độ III-IV chiếm 15,6%. Đây cũng là tác dụng phụ trì hoãn quá trình điều trị. Các tác dụng phụ đáng lo ngại của hóa xạ đồng thời như viêm thực quản, viêm phổi ở mức độ nhẹ, có thể kiểm soát được. Như vậy có thể thấy, việc điều trị hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú là an toàn, áp dụng được trên thực hành lâm sàng giúp cải thiện kết quả điều trị của bệnh nhân.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 64 bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú được điều trị Hóa-xạ trị đồng thời tại bệnh viện K từ tháng 01/2015 - 12/2020, chúng tôi rút ra một số kết luận sau đây:

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

- Tuổi trung bình 58,1± 8,5; hay gặp từ 51-70 tuổi (79,7%). Nam giới chiếm chủ yếu 95,3%.

- Ho khan là triệu chứng chiếm tỷ lệ cao nhất (57,8%); tình cờ khám bệnh chỉ chiếm 4,7%.

- 100% bệnh nhân có chỉ số toàn trạng tốt, ECOG = 0-1

- Đặc điểm u trên CLVT ngực: Kích thước u trung bình là 4,6 ± 0,7 cm ; 100% bệnh nhân có hạch trung thất >10mm trên phim chụp.

- Giai đoạn III chiếm 92,2%; giai đoạn IIIA chiếm cao nhất 56,3%; Giai đoạn II chỉ chiếm 7,8%. U ở giai đoạn T3 chiếm tỷ lệ cao nhất với 57,8%. Hạch N2 chiếm tỷ lệ cao với 70,3%.

2. Kết quả điều trị

- Tỷ lệ bệnh nhân sử dụng liều hóa chất 85-100% liều chuẩn là 93,8%; 90.6% bệnh nhân điều trị đủ 4 chu kì hóa trị; 12,5% bệnh nhân không điều trị đủ 60Gy xạ trị.

**** Đáp ứng điều trị***

- Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 95,3%, trong đó đáp ứng hoàn toàn đạt 54,6%. 40,7% bệnh nhân đạt đáp ứng một phần trong đó trong đó 16/26 bệnh nhân có mức giảm trên 60% thể tích khối u so với ban đầu.

- Nhóm bệnh nhân có PS = 0 có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cao hơn so với nhóm bệnh nhân có PS = 1. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$.

Các yếu tố khác: tuổi, sút cân, nồng độ NSE/Pro GRP, liều xạ trị hay số chu kì hoá trị không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn.

**** Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển***

- Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển đạt được rất khả quan, trung bình: 14,4 ± 1,3 tháng (tối thiểu: 3,0; tối đa: 50,0); 1 năm: 46,2%; 2 năm: 18,1%.

**** Thời gian sống thêm toàn bộ***

- Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình đạt được rất đáng khích lệ: 23,2 ± 1,6 tháng (thấp nhất: 5,0; Cao nhất: 52,0). Tỷ lệ OS: 2 năm: 45,6%; 3 năm: 21,1%.

**** Các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm***

- Sống thêm bệnh không tiến triển: Giai đoạn bệnh, đáp ứng điều trị và điều trị đủ 4 chu kì hóa trị là các yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STKTT của BN khi phân tích đa biến ($p<0,05$).

- Sống thêm toàn bộ: Giai đoạn bệnh, mức độ di căn hạch, đáp ứng điều trị và điều trị đủ 4 chu kì hóa trị là các yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STTB của BN khi phân tích đa biến ($p<0,05$).

**** Một số tác dụng không mong muốn của phác đồ:***

- Tác dụng không mong muốn của phương pháp hóa-xạ trị đồng thời với phác đồ Etoposide-Cisplatin có thể kiểm soát được.

- Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là trên hệ tạo huyết: Giảm bạch cầu độ III và IV là 31,1%. Hạ tiểu cầu độ III-IV gặp 7,8%.

- Tác dụng không mong muốn trên gan, thận ít gặp, chỉ gặp độ I và II.

- Các tác dụng phụ liên quan đến xạ trị vùng ngực như viêm phổi, viêm thực quản chỉ gặp ở mức độ nhẹ, không gặp độ III, IV.

- Tác dụng không mong muốn trên các cơ quan khác: nôn, buồn nôn, chán ăn, viêm da gặp chỉ gặp độ I và II.

KIẾN NGHỊ

1. Điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú bằng phương pháp hoá xạ trị đồng thời với phác đồ Etoposide-Cisplatin cho kết quả tốt, tỷ lệ đáp ứng rất cao, các tác dụng không mong muốn có thể kiểm soát được. Vì vậy phương pháp điều trị có thể áp dụng được tại nhiều cơ sở y tế.
2. Cần lưu ý và xử trí tác dụng phụ không mong muốn gây hạ bạch cầu của phác đồ, đây là tác dụng không mong muốn hay gặp nhất và cũng là nguyên nhân hàng đầu gián đoạn quá trình điều trị.

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

1. Hoàng Trọng Tùng, Bùi Công Toàn, Đánh giá một số tác dụng không mong muốn phác đồ điều trị hoá xạ đồng thời ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú tại Bệnh viện K. Tạp chí Y Dược học Bộ Y tế, số 43 2/2022, 9-14.
2. Hoàng Trọng Tùng, Bùi Công Toàn, Đánh giá kết quả sống thêm và một số yếu tố tiên lượng bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú được điều trị hóa xạ đồng thời tại bệnh viện K. Tạp chí Y Dược học Bộ Y tế, số 27 8/2021, 183-191.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2017;67(1):7-30.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2015;65(2):87-108.
3. Turrisi AT, 3rd, Kim K, Blum R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *The New England journal of medicine.* 1999;340(4):265-271.
4. Bùi Diệu, Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Thị Hoài Nga, Vũ Hô, Nguyễn Lam Hoà, Huỳnh Quyết Thắng, Nguyễn Chấn Hùng, Lê Hoàng Minh và cộng sự Tình hình mắc ung thư tại Việt Nam qua số liệu của 6 vùng ghi nhận giai đoạn 2004-2008 *Tạp chí ung thư học Việt Nam,*. 2010;1/2010:75-77.
5. DeVita HRs. *Cancer-Principles & Practice of Oncology* 10 ed. New York: LWW; 2015.
6. Võ Văn Xuân. *Nghiên cứu áp dụng phác đồ kết hợp hóa - xạ trị trong ung thư phổi tế bào nhỏ và đánh giá kết quả điều trị*, Đại học Y Hà Nội; 2009.
7. Bùi Công Toàn. *Một số hiểu biết về xạ trị xa.* Vol 1. 1 ed. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2010.
8. Bộ Y Tế. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung thư.* Vol 1. Hà Nội: Bộ Y tế; 2020.
9. International Agency for Research on Cancer WHO. GLOBOCAN 2018: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018. Lung Cancer. 2018; http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx, 2013.

10. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2021;71(3):209-249.
11. Noone AM, Cronin KA, Altekruse SF, et al. Cancer Incidence and Survival Trends by Subtype Using Data from the Surveillance Epidemiology and End Results Program, 1992-2013. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* 2017;26(4):632-641.
12. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, et al. Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *International journal of cancer.* 2012;131(5):1210-1219.
13. Govindan, Ramaswamy, Nathan P, al e. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *Journal of clinical oncology.* 2006;24(28):4539-4544.
14. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *The New England journal of medicine.* 2013;368(4):351-364.
15. Byers LA, Rudin CM. Small cell lung cancer: where do we go from here? *Cancer.* 2015;121(5):664-672.
16. Secretan B, Straif K, Baan R, et al. A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *The Lancet Oncology.* 2009;10(11):1033-1034.

17. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, et al. A review of human carcinogens--Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *The Lancet Oncology*. 2009;10(5):453-454.
18. Wood DE. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines for Lung Cancer Screening. *Thorac Surg Clin Thoracic Surgery Clinics*. 2018;25(2):185-197.
19. Moyer VA. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine*. 2014;160(5):330-338.
20. Detterbeck FC, Mazzone PJ, Naidich DP, Bach PB. Screening for lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e78S-e92S.
21. de Koning HJ, Meza R, Plevritis SK, et al. Benefits and harms of computed tomography lung cancer screening strategies: a comparative modeling study for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2014;160(5):311-320.
22. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *Jama*. 2012;307(22):2418-2429.
23. Morgan L, Choi H, Reid M, Khawaja A, Mazzone PJ. Frequency of Incidental Findings and Subsequent Evaluation in Low-Dose Computed Tomographic Scans for Lung Cancer Screening. *Annals of the American Thoracic Society*. 2017;14(9):1450-1456.
24. Cuffe S, Moua T, Summerfield R, Roberts H, Jett J, Shepherd FA. Characteristics and outcomes of small cell lung cancer patients diagnosed during two lung cancer computed tomographic screening programs in heavy smokers. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2011;6(4):818-822.

25. Carter BW, Glisson BS, Truong MT, Erasmus JJ. Small cell lung carcinoma: staging, imaging, and treatment considerations. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2014;34(6):1707-1721.
26. Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e211S-e250S.
27. Gould MK, Kuschner WG, Rydzak CE, et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Annals of internal medicine.* 2003;139(11):879-892.
28. Levy A, Faivre-Finn C, Hasan B, et al. Diversity of brain metastases screening and management in non-small cell lung cancer in Europe: Results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group survey. *Eur J Cancer.* 2018;93:37-46.
29. Niviere P, Sculier JP, Meert AP, Berghmans T. [Impact of routine brain imaging in the initial management of lung cancer]. *Revue des maladies respiratoires.* 2018;35(1):55-61.
30. Ferran N, Ricart Y, Lopez M, et al. Characterization of radiologically indeterminate lung lesions: 99mTc-depreotide SPECT versus 18F-FDG PET. *Nuclear medicine communications.* 2006;27(6):507-514.
31. Morris JF, Krishnamurthy S, Antonovic R, Duncan C, Turner FE, Krishnamurthy GT. Technetium-99m monoclonal antibody fragment (Fab) scintigraphy in the evaluation of small cell lung cancer: a preliminary report. *International journal of radiation applications and instrumentation Part B, Nuclear medicine and biology.* 1991;18(6):613-620.

32. Bille A, Pelosi E, Skanjeti A, et al. Preoperative intrathoracic lymph node staging in patients with non-small-cell lung cancer: accuracy of integrated positron emission tomography and computed tomography. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery.* 2009;36(3):440-445.
33. Fischer BM, Mortensen J, Langer SW, et al. A prospective study of PET/CT in initial staging of small-cell lung cancer: comparison with CT, bone scintigraphy and bone marrow analysis. *Ann Oncol.* 2007;18(2):338-345.
34. Kalemkerian GP, Gadgeel SM. Modern staging of small cell lung cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN.* 2013;11(1):99-104.
35. Brink I, Schumacher T, Mix M, et al. Impact of [18F]FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2004;31(12):1614-1620.
36. Gupta NC, Graeber GM, Bishop HA. Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (<1 cm), intermediate (1 to 3 cm), and large (>3 cm) lymph node lesions. *Chest.* 2000;117(3):773-778.
37. Ngô Quý Châu. *Ung thư phổi.* Vol 1. 1 ed. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2008.
38. WD T, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, al e. *Pathology and Genetics. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart.* Lyon: IARC; 2004.
39. Popper H. Pathology of Lung Disease : Morphology - Pathogenesis - Etiology. 2017.
40. Harmsma M, Schutte B, Ramaekers FC. Serum markers in small cell lung cancer: opportunities for improvement. *Biochimica et biophysica acta.* 2013;1836(2):255-272.

41. Wójcik E, Kulpa JK, Sas-Korczyńska B, Korzeniowski S, Jakubowicz J. ProGRP and NSE in therapy monitoring in patients with small cell lung cancer. *Anticancer research.* 2008;28(5b):3027-3033.
42. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e400S-e419S.
43. Ahmad I, Chufal KS, Gupta S, Bhatt CP. Defining limited stage small cell lung cancer: a radiation oncologist's perspective. *BMJ case reports.* 2018;2018.
44. Farago AF, Keane FK. Current standards for clinical management of small cell lung cancer. *Translational lung cancer research.* 2018;7(1):69-79.
45. Shepherd FA, Crowley J, Van Houtte P, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.* 2007;2(12):1067-1077.
46. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 1990;8(9):1563-1574.
47. Foster NR, Mandrekar SJ, Schild SE, et al. Prognostic factors differ by tumor stage for small cell lung cancer: a pooled analysis of North Central Cancer Treatment Group trials. *Cancer.* 2009;115(12):2721-2731.

48. Shirvani SM, Juloori A, Allen PK, et al. Comparison of 2 common radiation therapy techniques for definitive treatment of small cell lung cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2013;87(1):139-147.
49. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2021;22(1):51-65.
50. Horn L, Mansfield AS, Szczęsna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine.* 2018;379(23):2220-2229.
51. Antonia SJ, López-Martin JA, Bendell J, et al. Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *The Lancet Oncology.* 2016;17(7):883-895.
52. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2002;20(14):3054-3060.
53. Murray N, Coy P, Pater JL, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2013;11(2):336-344.

54. Fried DB, Morris DE, Poole C, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(23):4837-4845.
55. De Ruysscher D, Lueza B, Le Pechoux C, et al. Impact of thoracic radiotherapy timing in limited-stage small-cell lung cancer: usefulness of the individual patient data meta-analysis. *Ann Oncol*. 2016;27(10):1818-1828.
56. Kubota K, Hida T, Ishikura S, et al. Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin in patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with etoposide and cisplatin plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy (JCOG0202): a randomised phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2014;15(1):106-113.
57. Socinski MA, Bogart JA. Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: The Current Status of Combined-Modality Therapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(26):4137-4145.
58. Wolfson AH, Bae K, Komaki R, et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;81(1):77-84.
59. Movsas B, Scott C, Langer C, et al. Randomized trial of amifostine in locally advanced non-small-cell lung cancer patients receiving chemotherapy and hyperfractionated radiation: radiation therapy oncology group trial 98-01. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(10):2145-2154.

60. Võ Văn Xuân, Bùi Công Toàn, Đỗ Tuyết Mai và CS. Nhận xét về chẩn đoán và điều trị 42 tường hợp ung thư phổi tế bào nhỏ tại Bệnh viện K từ 1/1999 đến 6/2002. *Tạp chí y học thực hành - Bộ Y tế.* 2002;431:155-157.
61. Võ Văn Xuân và CS. Nghiên cứu phác đồ kết hợp hóa-xạ trị ung thư phổi tế bào nhỏ và đánh giá độc tính của phác đồ. *Tạp chí ung thư học Việt Nam,.* 2008;Phụ bản 12(4 - Chuyên đề ung bướu):5.
62. Đặng Thanh Hồng, Vũ Văn Vũ, Nguyễn Thị Minh Khang, Trần Quang Thuận, Trần Thị Ngọc Mai. Hóa trị ung thư phổi tế bào nhỏ đối với người lớn tại Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh. *Y học thành phố Hồ Chí Minh.* 2005;Phụ bản tập 9 - Số 4:377-383.
63. Saito H, Takada Y, Ichinose Y, et al. Phase II study of etoposide and cisplatin with concurrent twice-daily thoracic radiotherapy followed by irinotecan and cisplatin in patients with limited-disease small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group 9902. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2006;24(33):5247-5252.
64. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-247.
65. Organization WH. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0. 2015.
66. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Bùi Công Toàn. Ung thư phổi. In: *Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư.* Hà Nội: NXB Y học; 2007:176-187.
67. Võ Văn Xuân và CS. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ung thư phổi tế bào nhỏ. *Tạp chí ung thư học Việt Nam,.* 2008;1(1):5.
68. Đặng Thanh Hồng và CS. Chẩn đoán và điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ. *Tạp chí y học thực hành.* 2004.

69. Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects. *Advances in experimental medicine and biology.* 2015;867:125-143.
70. Kreisman H, Wolkove N, Quoix E. Small cell lung cancer presenting as a solitary pulmonary nodule. *Chest.* 1992;101(1):225-231.
71. Quoix E, Fraser R, Wolkove N, Finkelstein H, Kreisman H. Small cell lung cancer presenting as a solitary pulmonary nodule. *Cancer.* 1990;66(3):577-582.
72. Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2002;20(24):4665-4672.
73. Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *British journal of cancer.* 2010;83(1):8-15.
74. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands).* 2010;30(1):23-36.
75. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2012;30(14):1692-1698.

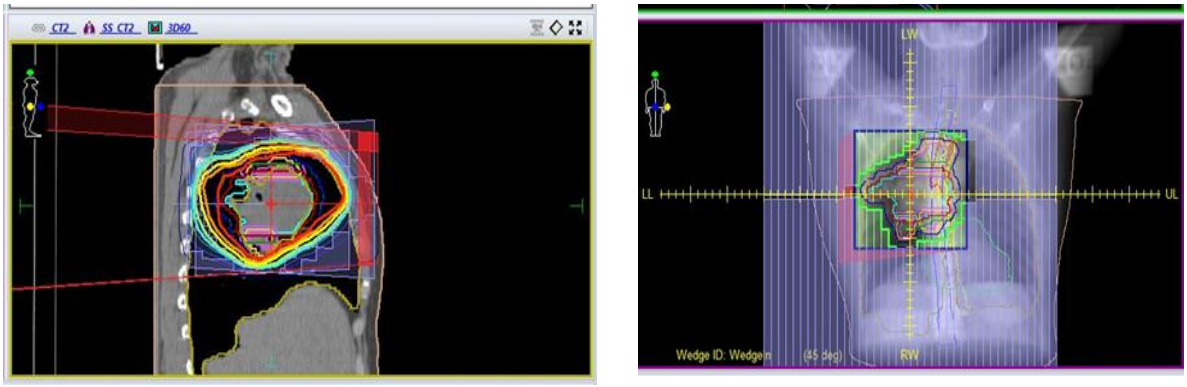
76. Lee SM, James LE, Qian W, et al. Comparison of gemcitabine and carboplatin versus cisplatin and etoposide for patients with poor-prognosis small cell lung cancer. *Thorax.* 2009;64(1):75-80.
77. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute.* 1991;83(12):855-861.
78. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *The Lancet Oncology.* 2017;18(8):1116-1125.
79. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung Cancer Statistics. *Advances in experimental medicine and biology.* 2016;893:1-19.
80. Gong J, Salgia R. Managing Patients With Relapsed Small-Cell Lung Cancer. *Journal of oncology practice.* 2018;14(6):359-366.
81. Senan S, Okamoto I, Lee GW, et al. Design and Rationale for a Phase III, Randomized, Placebo-controlled Trial of Durvalumab With or Without Tremelimumab After Concurrent Chemoradiotherapy for Patients With Limited-stage Small-cell Lung Cancer: The ADRIATIC Study. *Clinical lung cancer.* 2020;21(2):e84-e88.
82. Arriagada R, Pellae-Cosset B, Ladron de Guevara JC, et al. Alternating radiotherapy and chemotherapy schedules in limited small cell lung cancer: analysis of local chest recurrences. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.* 1991;20(2):91-98.
83. Pijls-Johannesma M, De Ruysscher D, Vansteenkiste J, Kester A, Rutten I, Lambin P. Timing of chest radiotherapy in patients with limited stage small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Cancer treatment reviews.* 2007;33(5):461-473.

84. Pijls-Johannesma MC, De Ruysscher D, Lambin P, Rutten I, Vansteenkiste JF. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2005(1):Cd004700.
85. Spiro SG, James LE, Rudd RM, et al. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2006;24(24):3823-3830.
86. Ettinger DS, Berkey BA, Abrams RA, et al. Study of paclitaxel, etoposide, and cisplatin chemotherapy combined with twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited-stage small-cell lung cancer: a Radiation Therapy Oncology Group 9609 phase II study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2005;23(22):4991-4998.
87. Horn L, Bernardo P, Sandler A, et al. A phase II study of paclitaxel + etoposide + cisplatin + concurrent radiation therapy for previously untreated limited stage small cell lung cancer (E2596): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.* 2009;4(4):527-533.
88. Sekine I, Sumi M, Ito Y, et al. Retrospective analysis of steroid therapy for radiation-induced lung injury in lung cancer patients. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology.* 2006;80(1):93-97.

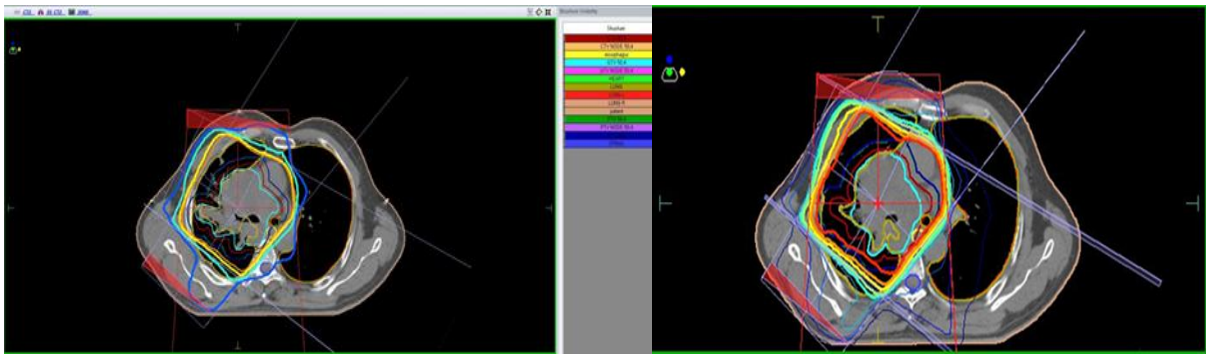
89. Sun Y, Du YJ, Zhao H, Zhang GX, Sun N, Li XJ. Protective effects of ulinastatin and methylprednisolone against radiation-induced lung injury in mice. *Journal of radiation research.* 2016;57(5):505-511.
90. Yazbeck VY, Villaruz L, Haley M, Socinski MA. Management of normal tissue toxicity associated with chemoradiation (primary skin, esophagus, and lung). *Cancer journal (Sudbury, Mass).* 2013;19(3):231-237.
91. Slotman BJ, Mauer ME, Bottomley A, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms: results of an international Phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2009;27(1):78-84.
92. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-655.
93. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *The Lancet Oncology.* 2011;12(5):489-495.

PHỤ LỤC

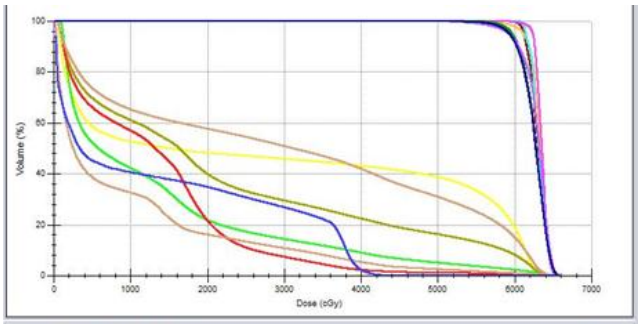
PHỤ LỤC 1: HÌNH ẢNH MINH HỌA



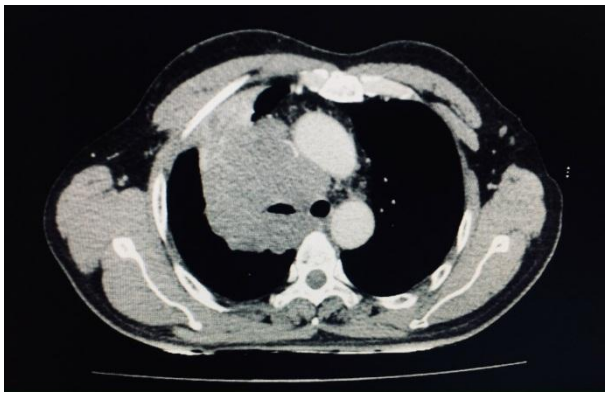
Lập kế hoặch xạ trị mặt cắt đứng ngang, đường đồng liều 95%

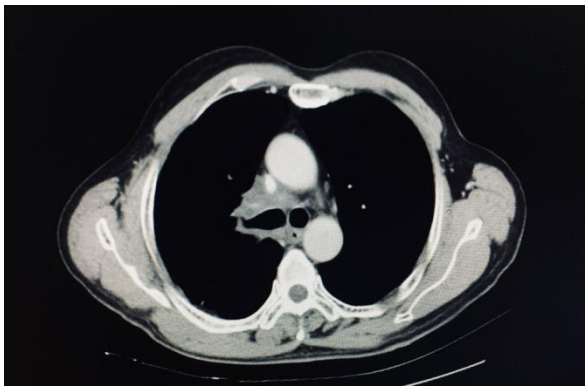


Lập kế hoạch xạ trị với 3 trường chiếu mặt cắt ngang



Dose Volume Histogram





Trước điều trị *Sau điều trị*

Nguyễn Xuân L (16303302)

PHỤ LỤC 2: BẢNG ĐIỀU CHỈNH THAY ĐỔI LIỀU HÓA TRỊ TRONG NGHIÊN CỨU

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN TRÊN HUYẾT HỌC	
Số lượng bạch cầu trung tính x 10^9/L (Xét nghiệm máu trước điều trị)	
1,0 – 1,5	Có thể tạm dừng điều trị. Nếu tình trạng bệnh nhân ổn định, tiếp tục điều trị tiếp
0,5 – 1,0	Dừng điều trị đến khi hồi phục
< 0,5	Đừng điều trị đến khi hồi phục và xem xét giảm liều cisplatin và etoposide tối đa 25% ở các chu kì sau
Sốt hạ bạch cầu	Dừng điều trị đến khi hồi phục và xem xét giảm liều cisplatin và etoposide tối đa 25% ở các chu kì sau
Số lượng tiểu cầu x 10^9/L (Xét nghiệm máu trước điều trị)	
75 - 100	Khuyến cáo chung là dừng điều trị, tuy nhiên nếu tình trạng bệnh nhân ổn định, có thể tiếp tục điều trị.
50 - 75	Dừng điều trị đến khi hồi phục
< 50	Đừng điều trị đến khi hồi phục và xem xét giảm liều cisplatin và etoposide tối đa 25% ở các chu kì sau
SUY GIẢM CHỨC NĂNG THẬN	
Mức lọc cầu thận (mL/min)	
≥ 70	Không cần giảm liều
50-70	Giảm liều cisplatin tối đa 25%
30-50	Giảm liều etoposide tối đa 25% và cisplatin tối đa 25% hoặc xem xét thay thế cisplatin bằng carboplatin
<30	Giảm liều etoposide tối đa 50% và bỏ cisplatin và xem xét thay thế cisplatin bằng carboplatin

SUY GIẢM CHỨC NĂNG GAN	
Rối loạn chức năng gan	
Mức độ nhẹ	Giảm liều etoposide tối đa 25%
Mức độ trung bình	Giảm liều etoposide tối đa 50%
Mức độ nặng	Ngừng truyền etoposide
TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN TRÊN THẦN KINH NGOẠI VI	
Độ 2 nếu xuất hiện khi bắt đầu từ chu kì tiếp theo	Giảm liều cisplatin tối đa 25%; Nếu còn tái diễn, giảm liều cisplatin tối đa 50%
Độ 3 hoặc độ 4	Ngừng truyền cisplatin
VIÊM NIÊM MẠC HOẶC VIÊM MIỆNG	
Độ 2	Tạm dừng điều trị đến khi triệu chứng cải thiện về mức độ 1. Giảm liều ở các chu kì sau: Tái xuất hiện lần thứ nhất: Không cần giảm liều Tái xuất hiện lần thứ hai: Giảm liều cisplatin và etoposide tối đa 25% Tái xuất hiện lần thứ ba: Giảm liều cisplatin và etoposide tối đa 50% Tái xuất hiện lần thứ tư: Ngừng truyền hóa chất
Độ 3 hoặc độ 4	Tạm dừng điều trị đến khi triệu chứng cải thiện về mức độ 1. Giảm liều ở các chu kì sau: Tái xuất hiện lần thứ nhất: Giảm liều cisplatin và etoposide tối đa 50% Tái xuất hiện lần thứ hai: Ngừng truyền hóa chất

PHỤ LỤC 3: MỘT SỐ CHỈ TIÊU, TIÊU CHUẨN ÁP DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU

Chỉ số toàn trạng (PS) theo thang điểm ECOG và chỉ số khối cơ thể BMI

Chỉ số toàn trạng ECOG PS [92]:

0: Hoạt động bình thường.

1: Bị hạn chế hoạt động nặng, nhưng đi lại được và làm được việc nhẹ.

2: Đi lại được nhưng không làm được các việc, hoàn toàn chăm sóc được bản thân, phải nghỉ ngơi dưới 50% thời gian thức.

3: Chỉ chăm sóc bản thân tối thiểu, phải nghỉ trên 50% thời gian.

4: Phải nằm nghỉ hoàn toàn.

Chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index: BMI) [93]

Cách tính: $BMI = \frac{W}{H^2}$

Trong đó: W là cân nặng cơ thể tính theo kilogram (Kg)

H là chiều cao cơ thể tính theo metre (m)

Phân loại (cho người lớn, > 20 tuổi)

- BMI < 18,5: Gày (thiếu cân)
- BMI=18,5-24,9: Bình thường
- BMI ≥ 25: Béo (thừa cân)

***Tiêu chuẩn hút thuốc và không hút thuốc*:**

Không hút thuốc: bao gồm những người không bao giờ hút hay đã từng hút. Không bao giờ hút thuốc: người lớn không bao giờ hút thuốc hoặc hút ít hơn 100 điều trong cả cuộc đời. Đã từng hút: người lớn đã hút ít nhất 100 điếu nhưng hiện nay không còn hút nữa.

Hút thuốc: Đã hút trên 100 điếu và hiện đang hút thuốc lá trong vòng 28 ngày trở lại đây.

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

(Theo Australia and NZ Ministry of Health – Definitions of smoking status Truy cập http://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/tobacco-control/tobacco-control-guidance-practitioners/definitions-smoking-status

Và Thun MJ Carter BD, Feskanich D, el al (2013), 50-year trends in smoking-related mortality in the United States, N engl J med. 368, 351-364)

PHÂN ĐỘ ĐỘC TÍNH

BẢNG 1: PHÂN LOẠI ĐỘC TÍNH THEO CTCAE 4.0 – năm 2015

Độc tính	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Độc tính huyết học					
Bạch cầu (G/l)	≥4	3-3,9	2-2,9	1-1,9	≤1,0
Bạch cầu TT (G/l)	≥2	1,5-1,9	1-1,4	0,5-0,9	≤0,5
Tiểu cầu (G/l)	≥150	75-149	50-74,9	25-49,9	≤25
Huyết sắc tố (g/l)	≥125	100-124,9	80-99,9	65-79,9	<65
Độc tính ngoài hệ huyết học					
AST và/hoặc ALT	≤40	40,1-100	100-200	200-800	>800
Bilirubin TP	≤22	22,1-33	33,1-66	66,1-220	≥220
Ure (mmol/l)	≤7,5	7,6-10,9	11-18	>18	>18
Creatinin (µmol/l)	≤120	120,1-180	180,1-360	360,1-720	>720
Độc tính lên hệ tiêu hóa					
Buồn nôn, nôn	Không	1 lần/ 24h	2-5 lần/ 24h	6-10 lần/ 24h	>10 lần/ 24h
Viêm miệng	Không	Trợt, loét nhẹ	Phù nề, loét còn ăn được	Phù nề, loét không ăn được	Cần nuôi bằng đường TM
Tiêu chảy	Không	2-3 lần/ 24h	4-6 lần / 24h	7-9 lần/ 24h	≥10 lần/ 24h
Độc tính khác					
Viêm phổi xạ trị	Không	Không có triệu chứng, không cần can thiệp	Có triệu chứng, cần can thiệp và ngưng điều trị	Các triệu chứng nặng, suy giảm hoạt động và cần thở oxy hỗ trợ	Các triệu chứng nguy cơ tính mạng, cần can thiệp thở máy hoặc hỗ trợ hô hấp

Viêm thực quản	Không	Không có triệu chứng, không cần can thiệp	Có triệu chứng, thay đổi khi ăn và nuốt	Các triệu chứng nặng, suy giảm ăn uống và cần ăn qua sonde	Các triệu chứng nguy cơ tính mạng, cần can thiệp
Độc tính muộn					
Xơ phổi	Không thay đổi so với trước điều trị	Không có triệu chứng hoặc có triệu chứng mức độ nhẹ (ho khan), biến đổi mức độ nhẹ trên phim chụp	Ho khan kéo dài, thay đổi mức độ trung bình trên phim chụp	Các triệu chứng nặng hoặc viêm phổi mức độ nặng, thay đổi nhiều trên phim chụp	Suy giảm mức độ thông khí nhiều cần can thiệp: thở oxy liên tục, khí dung giãn phế quản.
Suy tim	Bình thường so với trước điều trị	Không có triệu chứng, biển đổi không hằng định trên điện tâm đồ hoặc nhịp nhanh xoang > 110 lần/phút lúc nghỉ	Đau ngực mức độ trung bình, viêm cơ tim mức độ trung bình, Biến đổi trên điện tâm đồ. Kích thước tim trong giới hạn bình thường	Đau ngực mức độ nặng, tràn dịch màng tim, suy tim mức độ trung bình, tim tăng kích thước	TDMT cấp tính, suy tim mức độ nặng (độ IV NYHA)

Nguồn: *A. Trotti et al (2015), Common toxicity criteria: version 4.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy,* Int J Radiat Oncol Biol Phys. *47(1)*

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

Nguồn: *A. Trotti et al (2015), Common toxicity criteria: version 4.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy,* Int J Radiat Oncol Biol Phys. *47(1)*

BẢNG 2: ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG THEO TỔN THƯƠNG ĐÍCH – RECIST 1.1

Tổn thương đích là tổn thương đo được trên lâm sàng hoặc trên chẩn đoán hình ảnh, mỗi tổn thương có kích thước tối thiểu ≥ 20 mm trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh thông thường hoặc ≥ 10 mm bằng chụp CT xoắn ốc đa dãy. Nếu có nhiều tổn thương đích, lấy tối đa 5 tổn thương làm tổn thương đích và lấy tổng đường kính các tổn thương chọn làm cơ sở để đánh giá đáp ứng.

Đánh giá	Tiêu chuẩn
Đáp ứng hoàn toàn (Complete Reponse)	Tổn thương đích tan hoàn toàn ít nhất trong 4 tuần và không xuất hiện tổn thương mới.
Đáp ứng một phần (Partial Reponse)	Giảm ≥30% kích thước lớn nhất của tất cả các tổn thương và không xuất hiện tổn thương mới trong ít nhất 4 tuần.
Bệnh giữ nguyên (Stable Disease)	Khi kích thước của các tổn thương giảm đi dưới 30% hoặc tăng lên dưới 20%
Bệnh tiến triển (Progression)	Tăng kích thước của các tổn thương > 20% hoặc xuất hiện bất kì một tổn thương mới.
Đáp ứng toàn bộ (Overal Response or Reponse Rate)	Bao gồm đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần

Nguồn: E. A. Eisenhauer et al (2009), New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1), *Eur J Cancer*. 45(2), tr. 228-47

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

I. Phần hành chính: Số hồ sơ:

1. Họ và tên :.....Tuổi :.....Giới : Nam :1 ; Nữ :2

2. Nghề nghiệp :.....

3. Địa chỉ :.....

Địa chỉ liên lạc :.....

Điện thoại liên lạc.....

4. Ngày vào viện :.....

5. Ngày ra viện :.....

6. BS điều trị ……bệnh viện…….

II. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

1. Thông tin chung:

- Thói quen hút thuốc : (Không: ☐ 0, thuốc lá: ☐ 1 , thuốc lào ☐ 2, cả 2 loại:☐ 3) Số bao: /ngày Số năm :

- Chẩn đoán ban đầu:

- Lý do vào viện khi tái phát: (Ho kéo dài:☐ 1, đau ngực:☐ 2, khạc đờm:☐ 3, khái huyết:☐ 4, khó thở: ☐ 5)

-Thời gian bắt đầu bị bệnh:

2. Thông tin trước điều trị:

Toàn trạng : ECOG 0: ☐, 1: ☐, 2: ☐ , 3: ☐

Chiều cao: ……cm

Cân nặng: ……kg

Lâm sàng

- Triệu chứng toàn thân: Sốt:☐, Sút cân:☐, Chán ăn:☐
- Các triệu chứng hô hấp :

+ Ho: khan:☐1 có đờm:☐ 2 đờm máu:☐ 3

+ Khó thở : Có :☐1 Không:☐2

- Các triệu chứng chèn ép:

+ Đau ngực :Có:☐ 1 Không: ☐ 0

+ Mức độ , :…….

+ TC khác:…….

- Các hội chứng cận u:

+ HC Pierre Marie: Có:☐ 1 Không: ☐ 0

+ Pancost Tobias : Có:☐ 1 Không: ☐ 0

-Hội chứng đông đặc: Có:☐ 1 Không: ☐ 0

- Hạch ngoại biên :(Hạch TĐ cùng bên ☐, TĐ đối bên ☐2, Nơi khác ☐3)

2. Cận lâm sàng:

* CLVT ngực

U

+ Vị trí: Trên phải ☐, giữa phải ☐, dưới phải ☐, Trên trái ☐, dưới trái ☐, kích thước :

+ Xâm lấn trung thất ☐ Xâm lấn thành ngực ☐ Xâm lấn cơ hoành ☐

Hạch: N1☐, N2☐, N3☐, Hạch thượng đòn

* Soi phế quản: Vị trí

Tổn thương: sùi loét ☐ thâm nhiễm ☐ Chít hẹp ☐

***** Chỉ số NSE: Trước điều trị Sau điều trị

- XN khác:.....

* Kết quả xét nghiệm mô bệnh học

Phương thức lấy mẫu bệnh phẩm:

Sinh thiết kim xuyên thành ☐ Sinh thiết qua nội soi ☐

phẫu thuật nội soi sinh thiết ☐

3. Chẩn đoán

Chẩn đoán giai đoạn: II IIIa IIIb

4. Điều trị hóa xạ trị đồng thời

Ngày bắt đầu điều trị :.....

Kết thúc ngày :

Ngừng điều trị .....Lý do .....

Xạ trị : Liều xạ

Liều hóa trị : 100% 85-95% <85%

5. Tác dụng không mong muốn : theo bảng sau

	Tuần 1 .../.../...	**Tuần 2** .../.../...	**Tuần 3** .../.../...	**Tuần 4** .../.../...	**Tuần 5** .../.../...	**Tuần 6** .../.../...	**Đợt 1** .../.../...	**Đợt 2** .../.../...
Nôn, buồn nôn								
Viêm thực quản								
Viêm phổi								
Chán ăn								
Mệt mỏi								
Ỉa chảy								
Thần kinh ngoại vi								
Xạm da								
Rụng tóc								
- Huyết học								
HC (T/l)								
Hb (g/L)								
TC (G/L)								
BC (G/L)								
- Sinh hoá								
GOT (U/L)								
GPT (U/L)								
Ure (mmol/L)								
Creatinine (µmol/L)								

* Ghi chú khác : ……

* Phải giảm liều ☐ , liều giảm :.....,

+ Thời gian dùng liều giảm : Từ ngày :..... đến ngày.....

+ Lý do chính để giảm liều

* Dừng điều trị ☐, tạm thời ☐, dừng hẳn ☐

lý do :.....

6. Đáp ứng điều trị:

***Đáp ứng thực thể **:**

Sau 4 tuần	**Sau kết thúc HXĐT**	**Kết thúc điều trị**

7. Theo dõi sau điều trị

Ngày có thông tin cuối :.....

Còn sống ☐, Không tái phát ☐ , Di căn ☐

Còn sống ☐ , Có tái phát ☐, di căn ☐

Tái phát di căn : Tái phát tại chỗ ☐ Gan ☐ Não☐ Xương ☐

Thượng thận ☐

Đã chết : Ngày .....tháng .....năm

+ Do ung thư ☐

+ Do các bệnh khác ☐

+ Không rõ ☐