

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



PHẠM VĨNH HÙNG

**NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG ĐIỀU TRỊ
UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ
KHÔNG MỒ ĐƯỢC BẰNG PHƯƠNG PHÁP
ĐỐT SÓNG CAO TẦN**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2023

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

PHẠM VĨNH HÙNG

**NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG ĐIỀU TRỊ
UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ
KHÔNG MỒ ĐƯỢC BẰNG PHƯƠNG PHÁP
ĐỐT SÓNG CAO TẦN**

Chuyên ngành : Ung thư

Mã số : 9720108

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. NGUYỄN VĂN HIẾU

2. PGS.TS. NGUYỄN PHƯỚC BẢO QUÂN

HÀ NỘI - 2023

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến PGS.TS Nguyễn Văn Hiếu, nguyên trưởng bộ môn Ung thư, nguyên phó giám đốc Bệnh viện K, người thầy đã tận tình giúp đỡ, động viên, hướng dẫn tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn PGS.TS Nguyễn Phước Bảo Quân, chủ tịch chi hội siêu âm Việt Nam, nguyên trưởng khoa thăm dò chức năng bệnh viện Trung ương Huế, người thầy đã tận tình hướng dẫn, giúp đỡ, tạo điều kiện cho tôi hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến GS.TS Lê Văn Quảng, phó trưởng bộ môn Ung thư, Giám đốc Bệnh viện K, người thầy luôn ủng hộ, động viên, khích lệ và tạo điều kiện cho tôi trong quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám đốc, Phòng Kế Hoạch tổng hợp, khoa nội 2, khoa ngoại 5 bệnh viện ung bướu Nghệ An, đã tạo điều kiện thuận lợi để tôi hoàn thành nghiên cứu của mình.

Tôi xin chân thành cảm ơn những đồng nghiệp 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 xong luận án này, đồng thời tôi xin cảm ơn bạn bè đã giúp đỡ và động viên tôi trong quá trình hoàn thành luận án.

Tôi xin cảm ơn những người bệnh, gia đình người bệnh đã tin tưởng chia sẻ, giao phó trọng trách lớn lao và dành những tình cảm tốt nhất, sát cánh cùng tôi để can thiệp điều trị đạt hiệu quả cao nhất.

Cuối cùng, tôi xin tỏ lòng biết ơn sâu sắc và kính tặng vợ, các con và gia đình những người luôn bên tôi động viên, chia sẻ khó khăn và dành cho tôi những điều kiện thuận lợi nhất.

Hà Nội, ngày 12 tháng 01 năm 2023

Tác giả

Phạm Vĩnh Hùng

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là **Phạm Vĩnh Hùng**, nghiên cứu sinh khóa 35 - Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ung thư, tôi xin cam đoan:

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

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

Hà Nội, ngày 12 tháng 01 năm 2023

Tác giả

Phạm Vĩnh Hùng

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

AJCC	: American Joint Committee on Cancer (Ủy ban Ung thư Hoa Kỳ)
BCTT	: Bạch cầu trung tính
BMI	: Body Mass Index (Chỉ số khối cơ thể)
BN	: Bệnh nhân
CLVT	: Chụp cắt lớp vi tính
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group (Tổ chức hợp tác Ung thư bờ Đông Hoa Kỳ)
IARC	: International Agency for Research on Cancer (Cơ quan nghiên cứu Ung thư Quốc tế)
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network (Mạng lưới Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ)
PS	: Performance status (thể trạng chung)
RECIST	: Response Evaluation Criteria for Solid Tumors (Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng cho các khối u đặc)
UICC	: Union for International Cancer Control (Hiệp hội phòng chống Ung thư Quốc tế)
UTBM	: Ung thư biểu mô
UTPKTBN	: Ung thư phổi không tế bào nhỏ.
UTPTBN	: Ung thư phổi tế bào nhỏ
LPFS	: Thời gian sống bệnh không tiến triển tại chỗ.

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. Dịch tễ học	3
1.1.1. Thế giới	3
1.1.2. Việt Nam.....	3
1.2. Nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ	4
1.2.1. Thói quen hút thuốc	4
1.2.2. Các yếu tố gây ung thư phổi không liên quan đến thuốc lá.....	4
1.3. Đặc điểm lâm sàng	5
1.4. Các phương pháp chẩn đoán cận lâm sàng	7
1.4.1. Chụp X-quang thường quy	7
1.4.2. Siêu âm chẩn đoán	7
1.4.3. Chụp cắt lớp vi tính.....	7
1.4.4. Chụp cộng hưởng từ.....	8
1.4.5. Chụp xạ hình xương.....	8
1.4.6. Chụp cắt lớp phóng xạ	9
1.4.7. Nội soi chẩn đoán.....	10
1.5. Chẩn đoán giai đoạn bệnh và phân loại giải phẫu bệnh.....	11
1.5.1. Chẩn đoán giai đoạn bệnh.....	11
1.5.2. Phân loại TNM phiên bản thứ 7 năm 2010 của AJCC	11
1.5.3. Phân loại mô bệnh học và giải phẫu bệnh	14
1.6. Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ	16
1.6.1. Các phương pháp điều trị ung thư không tế bào nhỏ.....	16
1.6.2. Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ theo giai đoạn bệnh	19
1.6.3. Tổng quan điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ không mổ được: ..	22
1.7. Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng đốt sóng cao tần	30
1.7.1. Nguyên lý của phương pháp	30
1.7.2. Chỉ định, chống chỉ định đốt sóng cao tần trong u phổi.....	34
1.7.3. Biến chứng sau đốt sóng cao tần.....	34

1.7.4. Các nghiên cứu điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ không mổ được bằng ĐSCT:.....	38
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.....	40
2.2.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu:	40
2.2.2. Thiết kế nghiên cứu.....	41
2.2.3. Cỡ mẫu và chọn mẫu	41
2.2.4. Biến số và chỉ số nghiên cứu	41
2.2.5. Công cụ và kỹ thuật thu thập số liệu.....	44
2.2.6. Quy trình nghiên cứu	45
2.2.7. Phân tích và xử lý số liệu.....	57
2.2.8. Sai số và biện pháp khắc phục sai số	58
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	60
3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	60
3.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	60
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu.....	61
3.2. Kết quả điều trị.....	64
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	91
4.1. Kết quả điều trị đốt sóng cao tần bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ không mổ được có hóa trị tại bệnh viện Ung Bướu Nghệ An.	91
4.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	91
4.1.2. Chỉ số toàn trạng	93
4.1.3. Triệu chứng lâm sàng.....	94
4.1.4. Đặc điểm khối u	96
4.1.5. Xếp loại T, N, M và giai đoạn bệnh.....	97
4.1.6. Thở giải phẫu bệnh.....	99
4.1.7. Mục tiêu điều trị và lý do không điều trị các phương pháp khác	100
4.1.8. Điều trị phối hợp	101

4.1.9. Kết quả điều trị.....	102
4.1.10. Thời gian sống thêm toàn bộ	107
4.1.11. Thời gian sống bệnh không tiến triển tại chỗ	116
4.2. Tai biến, biến chứng của phương pháp đốt sóng cao tần.....	121
4.2.1. Biến chứng sau ĐSCT.....	121
4.2.2. Các yếu tố liên quan đến biến chứng sau đốt sóng cao tần	125
KẾT LUẬN.....	129
KIẾN NGHỊ.....	130
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU	
ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1.	Bảng hướng dẫn lựa chọn kim đốt, thời gian đốt theo kích thước u	49
Bảng 2.2.	Đánh giá toàn trạng theo ECOG	54
Bảng 2.3.	Đánh giá đáp ứng khối u đặc theo RECIST 1.1	56
Bảng 3.1.	Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu	60
Bảng 3.2.	Tiền sử hút thuốc của đối tượng nghiên cứu	61
Bảng 3.3.	Đặc điểm chỉ số toàn trạng	61
Bảng 3.4.	Đặc điểm lâm sàng.....	62
Bảng 3.5.	Đặc điểm khối u.....	62
Bảng 3.6.	Phân loại T, N, M và giai đoạn bệnh	63
Bảng 3.7.	Typ mô bệnh học	64
Bảng 3.8.	Số lần đốt trung bình theo kích thước khối u	65
Bảng 3.9.	Thời gian đốt trung bình lần 1 và loại kim sử dụng	65
Bảng 3.10.	Thời gian đốt trung bình lần 1 theo kích thước khối u.....	66
Bảng 3.11.	Giảm đau sau điều trị.....	66
Bảng 3.12.	Mức độ hoại tử khối u theo kích thước sau điều trị 1 lần.....	67
Bảng 3.13.	Đáp ứng điều trị sau 1 tháng.....	67
Bảng 3.14.	Phác đồ hóa chất phối hợp với đốt sóng	68
Bảng 3.15.	Thời gian sống toàn bộ và tỉ lệ sống thêm theo năm	69
Bảng 3.16.	Tỉ lệ sống thêm toàn bộ từng năm theo giới tính.....	70
Bảng 3.17.	Tỉ lệ sống thêm toàn bộ từng năm theo nhóm tuổi.....	71
Bảng 3.18.	Tỉ lệ sống thêm toàn bộ từng năm theo BMI.....	72
Bảng 3.19.	Tỉ lệ sống thêm toàn bộ từng năm theo tiền sử hút thuốc.....	73
Bảng 3.20.	Tỉ lệ sống thêm toàn bộ từng năm theo chỉ số toàn trạng.....	74
Bảng 3.21.	Tỉ lệ sống thêm toàn bộ từng năm theo kích thước khối u	75
Bảng 3.22.	Tỉ lệ sống thêm toàn bộ từng năm theo giai đoạn bệnh.....	76
Bảng 3.23.	Tỉ lệ sống thêm toàn bộ từng năm theo mức độ đáp ứng	77
Bảng 3.24.	Tỉ lệ sống thêm toàn bộ từng năm theo đáp ứng điều trị.....	78
Bảng 3.25.	Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến Thời gian sống thêm toàn bộ.....	79
Bảng 3.26.	Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại chỗ và tỉ lệ sống bệnh không tiến triển tại chỗ theo năm	80

Bảng 3.27.	Tỉ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tại chỗ từng năm theo giới tính	81
Bảng 3.28.	Tỉ lệ sống bệnh không tiến triển tại chỗ từng năm theo nhóm tuổi.....	82
Bảng 3.29.	Tỉ lệ sống bệnh không tiến triển tại chỗ từng năm theo BMI....	83
Bảng 3.30.	Tỉ lệ sống bệnh không tiến triển tại chỗ từng năm theo tiền sử hút thuốc.....	84
Bảng 3.31.	Tỉ lệ sống bệnh không tiến triển tại chỗ từng năm theo chỉ số toàn trạng.....	85
Bảng 3.32.	Tỉ lệ sống bệnh không tiến triển tại chỗ từng năm theo kích thước khối u	86
Bảng 3.33.	Tỉ lệ sống bệnh không tiến triển tại chỗ từng năm theo phân loại giai đoạn bệnh.....	87
Bảng 3.34.	Tỉ lệ sống bệnh không tiến triển tại chỗ từng năm theo mức độ hoại tử khối u	88
Bảng 3.35.	Tỉ lệ sống bệnh không tiến triển tại chỗ từng năm theo mục tiêu điều trị	89
Bảng 3.36.	Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến Thời gian sống bệnh không tiến triển tại chỗ.....	90

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Số lần đột sóng cao tần	64
Biểu đồ 3.2.	Thời gian sống thêm toàn bộ.....	69
Biểu đồ 3.3.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo giới tính	70
Biểu đồ 3.4.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo nhóm tuổi	71
Biểu đồ 3.5	Thời gian sống thêm toàn bộ theo BMI	72
Biểu đồ 3.6	Thời gian sống thêm toàn bộ theo tiền sử hút thuốc.....	73
Biểu đồ 3.7	Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số toàn trạng.....	74
Biểu đồ 3.8	Thời gian sống thêm toàn bộ theo kích thước u	75
Biểu đồ 3.9	Thời gian sống thêm toàn bộ giai đoạn bệnh	76
Biểu đồ 3.10	Thời gian sống thêm toàn bộ mức độ đáp ứng	77
Biểu đồ 3.11	Thời gian sống thêm toàn bộ mục tiêu điều trị	78
Biểu đồ 3.12	Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại chỗ	80
Biểu đồ 3.13	Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại chỗ theo giới tính.....	81
Biểu đồ 3.14	Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại chỗ theo nhóm tuổi	82
Biểu đồ 3.15	Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại chỗ theo BMI	83
Biểu đồ 3.16.	Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại chỗ theo tiền sử hút thuốc.....	84
Biểu đồ 3.17.	Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại chỗ theo chỉ số toàn trạng	85
Biểu đồ 3.18.	Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại chỗ theo kích thước khối u	86
Biểu đồ 3.19.	Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại chỗ theo phân loại giai đoạn bệnh	87
Biểu đồ 3.20.	Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại chỗ theo mức độ đáp ứng điều trị sau RFA	88
Biểu đồ 3.21.	Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại chỗ theo mục tiêu điều trị	89

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Sơ đồ sự chuyển động của các ion dưới tác dụng của dòng điện xoay chiều	30
Hình 1.2.	Diện đốt sóng phải có đường kính lớn hơn đường kính khối u 2 cm .	31
Hình 1.3.	Cấu trúc khối u	32
Hình 1.4.	Kim điện cực chùy	33
Hình 1.5.	Kim đa cực	33
Hình 2.1.	Đánh giá theo thang điểm đau VAS.....	54

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi nguyên phát là một trong những bệnh ung thư phổ biến nhất trên toàn thế giới trong những thập kỷ gần đây. Theo GLOBOCAN năm 2020, trên toàn thế giới có khoảng 2,206 triệu trường hợp ung thư phổi mới mắc và 1,796 triệu người tử vong, chiếm 18% tổng số trường hợp tử vong do ung thư. Tại Việt Nam, các kết quả ghi nhận ung thư quản thể bước đầu cũng cho thấy ung thư phổi nguyên phát có tỷ lệ mới mắc cao ở cả hai giới, ước tính mỗi năm có hơn 20.000 bệnh nhân ung thư phổi nguyên phát mới xuất hiện trên phạm vi cả nước.^{1, 2}

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm 75 - 80% số bệnh nhân ung thư phổi, trong đó chủ yếu là các bệnh nhân cao tuổi.³ Trong các phương pháp điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ, phẫu thuật cắt bỏ khối u phổi kèm vét hạch có/ không phối hợp điều trị hóa chất hoặc xạ trị là phương pháp điều trị tốt nhất cho giai đoạn sớm. Với nhóm bệnh nhân cao tuổi hoặc có yếu tố nguy cơ cao có thể điều trị với xạ trị định vị thân hoặc đốt sóng cao tần. Trên thực tế chỉ có khoảng 15-20% bệnh nhân còn khả năng phẫu thuật, nhiều bệnh nhân trong số này có các bệnh lý kèm theo, cao tuổi hoặc toàn trạng kém có nguy cơ cao khi thực hiện phẫu thuật và phải chuyển sang điều trị xạ trị, hóa trị hoặc chăm sóc giảm nhẹ.⁴ Các phương pháp điều trị này có vai trò rất quan trọng trong cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ, tuy nhiên các lợi ích đó cũng đi kèm với các độc tính và tác dụng phụ đáng kể đặc biệt là các bệnh nhân có các bệnh kèm theo.^{5, 6}

Đốt sóng cao tần (ĐSCT) là một phương pháp phá hủy khối u tại chỗ bằng nhiệt, hiện nay đang được nghiên cứu và ứng dụng trong ung thư phổi.^{4, 7} Kỹ thuật này là một phương pháp điều trị ít xâm lấn và mang lại hiệu quả bước đầu đáng khích lệ trong điều trị ung thư phổi. Những nghiên cứu

trên thế giới gần đây đã chỉ ra rằng một số phản ứng bất lợi có thể xuất hiện sau đốt sóng cao tần như sốt, đau ngực, viêm phổi, tràn dịch màng phổi, tràn khí màng phổi. Tuy nhiên các phản ứng này thường không cần can thiệp gì.⁸ Kết hợp đốt sóng cao tần với hóa trị toàn thân là một trong những phương pháp điều trị đa mô thức, phối hợp điều trị tại chỗ và toàn thân. Sự phối hợp này đã được chứng minh trong một số nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng về tính an toàn và hiệu quả về thời gian sống thêm toàn bộ cũng như thời gian sống bệnh không tiến triển tại chỗ.⁷

Cho đến nay ở Việt Nam có rất ít nghiên cứu về ứng dụng đốt sóng cao tần trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ và cũng chỉ dừng lại những nhận xét bước đầu do hạn chế về thời gian và số lượng bệnh nhân. Chưa có nghiên cứu nào đánh giá đầy đủ hiệu quả điều trị cũng như các tai biến thường gặp của phương pháp. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài “***Nghiên cứu ứng dụng điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ không mổ được bằng phương pháp đốt sóng cao tần***” với mục tiêu sau:

1. *Đánh giá kết quả điều trị đốt sóng cao tần bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ không mổ được tại bệnh viện Ung Bướu Nghệ An.*
2. *Nhận xét một số tai biến, biến chứng và cách xử trí của phương pháp đốt sóng cao tần ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu.*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Dịch tễ học

1.1.1. Thế giới

Ung thư phổi là một bệnh lý ác tính và là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư trên toàn cầu. Ung thư vẫn luôn là mối quan tâm trên toàn cầu. Theo thống kê của GLOBOCAN năm 2020, tình hình mắc và tử vong do ung thư trên toàn thế giới đều có xu hướng tăng. Tổng số bệnh nhân chết do ung thư phổi theo thống kê này chiếm 18% tổng số ca tử vong do ung thư nói chung và đứng hàng đầu nguyên nhân tử vong do ung thư.¹

Tại châu Âu, tỷ lệ mới mắc ung thư phổi đứng hàng thứ 3 trong tổng số các loại ung thư ở cả hai giới, sau ung thư vú, tiền liệt tuyến vào năm 2012. Tỷ lệ tử vong do ung thư phổi gây ra cũng chiếm tỉ lệ 23.1/ 100000 người dân. Ung thư phổi cũng tăng nhanh về tỷ lệ mới mắc để trở thành một trong các nguyên nhân chính gây tử vong ở vùng Trung Đông, châu Phi cũng như châu Á. Trong năm 2012, có gần 459.000 bệnh nhân được ghi nhận mắc mới ung thư phổi chỉ tính riêng tại Trung quốc. Tỷ lệ mới mắc do ung thư phổi ở vùng châu Á được ước tính là sẽ tăng nhanh trong vài thập niên tới.⁹

1.1.2. Việt Nam

Tại Việt Nam, ước tính có 182.563 ca mắc mới và 122.690 ca tử vong do ung thư. Cứ 100.000 người thì có 159 người chẩn đoán mắc mới ung thư và 106 người tử vong do ung thư. Theo thống kê của Bộ Y tế, ung thư phổi đứng hàng thứ hai về tỷ lệ tử vong của các loại ung thư hàng năm ở cả hai giới. Mỗi năm, cả nước có hơn 20.000 bệnh nhân ung thư phổi mới được phát hiện và có tới 17.000 trường hợp tử vong. Tại Hà Nội, ghi nhận ung thư giai đoạn 2001 - 2004 cho thấy tỷ lệ mới mắc chuẩn theo tuổi ở nam giới là 40,2/100.000 người, nữ giới là 10,6/100.000 người. Tỷ lệ này đã tăng lên

trong giai đoạn 2004 - 2008 ở giới nam là 39,9/100.000 người và giới nữ là 13,2/100.000 người. Tỷ lệ mới mắc ung thư phổi tăng dần theo tuổi, thường gặp từ 40 - 79 tuổi và cao nhất trong nhóm 50 - 69 tuổi (chiếm hơn 50%).^{2,9,10}.

Tại Việt Nam, ung thư phổi đứng hàng thứ nhì chỉ sau ung thư gan, ước tính mỗi năm có khoảng 23.000 trường hợp mắc mới, gần 21.000 trường hợp tử vong và con số này không ngừng tăng lên. Hiện nay, chỉ có 185/204 quốc gia có báo cáo thống kê về tình hình bệnh ung thư theo GLOBOCAN. Năm 2020, Việt Nam xếp thứ 91/185 về tỷ suất mắc mới và thứ 50/185 về tỷ suất tử vong trên 100.000 người. Thứ hạng này tương ứng của năm 2018 là 99/185 và 56/185. Như vậy, có thể thấy là tình hình mắc mới và tử vong do ung thư ở Việt Nam đều đang tăng nhanh. Tình hình này cũng tương tự với nhiều quốc gia trên thế giới, trong đó có các quốc gia phát triển như Anh, Pháp, Ý, Nhật Bản, Hàn Quốc, Thái Lan, Hoa Kỳ. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong do ung thư tại các quốc gia này lại giảm.^{1,2,3,9}

1.2. Nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ

1.2.1. Thói quen hút thuốc

Theo Tổ chức Y tế Thế giới, hút thuốc lá, thuốc lào và các dạng hút thuốc khác đã gây chết cho 100 triệu người trên thế giới. Hút thuốc là yếu tố nguy cơ chính của sự phát triển của ung thư phổi. Nguy cơ mắc ung thư phổi ở một người hút thuốc một bao/ngày trong 40 năm cao gấp 20 lần so với người chưa bao giờ hút thuốc. Hít khói thuốc lá thụ động gây ung thư cho khoảng 25% người không hút thuốc. Nguy cơ mắc ung thư phổi ở vợ hoặc chồng của người nghiện thuốc lá tăng từ 25 - 35%.¹¹

1.2.2. Các yếu tố gây ung thư phổi không liên quan đến thuốc lá

- Ô nhiễm không khí: Một số chất hiện diện trong không khí có khả năng gây ra ung thư cho động vật như benzopyrene, dioxit lưu huỳnh và oxit sắt, hiện diện trong không khí ô nhiễm gây ra ung thư ở động vật. Các bức xạ ion hóa trong môi trường như uranium, khí radon 222 phân rã từ radium, polonium 218, 214 và 210 cũng được xem là các yếu tố nguy cơ dù hiếm gặp.¹²

- Xạ trị: Xạ trị có thể làm tăng nguy cơ ung thư phổi thứ phát trên bệnh nhân đã điều trị bệnh ung thư khác. Nguy cơ này gặp trong một số bệnh như u lympho ác tính Hodgkin và ung thư vú.¹³

- Tuổi: Tỷ lệ mắc ung thư phổi bắt đầu tăng dần ở lứa tuổi sau 40 ở cả hai giới. Phần lớn ung thư phổi được chẩn đoán ở tuổi 35 - 75 mà đỉnh cao ở nhóm 55 - 65 tuổi.¹²

- Giới: Nam mắc ung thư phổi nhiều hơn nữ.¹⁴

- Di truyền: Bất thường di truyền học trong ung thư phổi rất đa dạng. Di truyền là yếu tố nguy cơ lớn nhất ở những bệnh nhân trẻ mắc ung thư phổi có tiền sử gia đình bị ung thư.¹⁵

- Nghiện rượu: Trên thế giới, các nhà nghiên cứu đã lưu ý đến việc nghiên cứu tác động của rượu lên ung thư phổi bên cạnh tác động của thuốc lá.¹⁶

- Chế độ ăn: Beta-caroten được cho là có tác dụng phòng ngừa chất hóa học, tăng cường thị lực. Tuy nhiên, ở liều lượng cao, beta-caroten làm tăng nguy cơ ung thư phổi ở người nghiện thuốc lá.¹⁷

- Virus sinh ung thư: Virus gây u nhú ở người (HPV - human papillomavirus) là nguyên nhân tiềm tàng cho nhiều bệnh ung thư, trong số đó có ung thư biểu mô vảy đường hô hấp.¹⁸

- Yếu tố nội tiết: Vẫn còn nhiều tranh cãi về tác động của nội tiết tố lên nguy cơ ung thư phổi, tuy nhiên những nghiên cứu gần đây đã cho thấy điều trị estrogen và progestin lại phối hợp cùng nguy cơ ung thư phổi.^{19,20}

1.3. Đặc điểm lâm sàng

Ung thư phổi có diễn tiến âm thầm, thường không biểu hiện triệu chứng ở giai đoạn đầu của bệnh vì phổi có ít thần kinh cảm giác đau và nhờ khả năng dự trữ hô hấp khá lớn của cả hai phổi.²¹

Khối u vùng trung tâm thường gây ho kéo dài. Khối u tiếp tục tiến triển trong lòng phế quản gây ra xẹp phổi kèm hay không kèm viêm và áp-xe phổi.²²

Khối u vùng ngoại vi xâm lấn thành ngực gây đau nhói ngực và gây khó thở do tràn dịch màng phổi. Khối u ở rãnh trên, vùng đỉnh phổi, xâm lấn đám rối thần kinh cánh tay thấp gây ra hội chứng Pancoast, đặc trưng bởi đau vai lan dọc cánh tay theo đường chi phối của thần kinh trụ. Khi u xâm lấn thần kinh giao cảm sẽ gây ra hội chứng Horner với biểu hiện sụp mi, co đồng tử, lờm mắt và giảm tiết mồ hôi nửa mặt cùng bên tổn thương.²³

Khối u xâm lấn các cấu trúc trong trung thất sẽ gây ra các triệu chứng đặc hiệu. Khàn tiếng do liệt thần kinh quặt ngược trong trường hợp ung thư thùy trên phổi trái tiến triển. Hội chứng tĩnh mạch chủ trên thường gặp trong ung thư phổi phải hoặc di căn hạch trung thất phải gây chèn ép tĩnh mạch.²⁴

Một số bệnh nhân có triệu chứng bệnh do di căn xa khi chẩn đoán. Bệnh nhân bị di căn xương có biểu hiện đau xương và cử động hạn chế. Bệnh nhân có di căn não có triệu chứng thần kinh như tăng áp lực nội sọ, yếu liệt nửa người... ngược lại tràn dịch màng tim ác tính hoặc không ác tính có thể không biểu hiện triệu chứng hoặc khó thở, ho, nặng ngực giống như các triệu chứng của bứu phổi kèm tràn dịch màng phổi.²⁵

Các triệu chứng cận ung thư gặp trong khoảng 10% bệnh nhân ung thư phổi nhưng hầu hết đều không đặc hiệu cho ung thư phổi. Bệnh lý xương khớp phì đại biểu hiện với các triệu chứng đau khớp và đau xương, ngón tay dùi trống có lẽ do thiếu oxy mãn tính. Phosphatase kiềm trong huyết thanh tăng cao trong khi men gan vẫn bình thường. Các hội chứng cận ung thư khác gồm có rối loạn đông máu, biểu hiện da, thần kinh, nội tiết, thận và hệ cơ.²⁶

1.4. Các phương pháp chẩn đoán cận lâm sàng

1.4.1. Chụp X-quang thường quy

Sàng lọc ung thư phổi bằng X quang thường quy đã được ứng dụng rộng rãi. Một nghiên cứu sàng lọc ở cộng đồng đã xác định được 116 bệnh nhân ung thư phổi, trong đó 50% bệnh nhân được phát hiện ở giai đoạn I, so với 8,2% số trường hợp ở nhóm bệnh nhân đã có biểu hiện lâm sàng.²⁷

1.4.2. Siêu âm chẩn đoán

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 khác. 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 phổi hợp khác, giúp cho quá trình điều trị tốt hơn.

1.4.3. Chụp cắt lớp vi tính

Chụp CLVT là một kỹ thuật có hiệu quả đối với việc đánh giá các tổn thương nghi ngờ ở phổi và vùng trung thất. Chụp cắt lớp vi tính liều thấp để phát hiện tổn thương nhỏ dưới 1cm là phương pháp sàng lọc có hiệu quả trong ung thư phổi.^{28, 29}

1.4.3.1. CLVT đánh giá khối u phổi và mức độ xâm lấn.

- Đánh giá kích thước khối u, đo thể tích u, xác định vị trí khối u.
- Xâm lấn màng phổi.

- Xâm lấn thành ngực: CLVT xác định xâm lấn thành ngực bởi khối u với độ nhạy từ 38 - 87% và độ đặc hiệu 40 - 90%.³⁰ Dấu hiệu xâm lấn thành ngực có thể bao gồm mất cấu trúc, khối u xâm lấn vào thành ngực, khối u lớn liên tục với thành ngực. Ratto và CS nghiên cứu 112 bệnh nhân cho thấy độ nhạy là 83% và độ đặc hiệu là 80%.³¹

- Xâm lấn trung thất: Một vài nghiên cứu sử dụng CLVT để xác định xâm lấn trung thất và dự đoán khả năng cắt bỏ khối u. Độ tin cậy để phân biệt giữa T0 - 1 và T3 - 4 đã được báo cáo là 56 - 89%.³²

1.4.3.2. CLVT xác định di căn hạch.

Tính chính xác của chụp cắt lớp để xác định những di căn hạch ở vùng trung thất thay đổi rất lớn với độ nhạy từ 51 - 95%. Kích cỡ các hạch bạch huyết > 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 CLVT được đánh giá âm tính khi hạch ở trung thất kích thước < 1cm. Tuy nhiên, việc phát hiện hạch ở vùng trung thất tối ưu nhất là khi phẫu thuật. Các hạch ở vùng trung thất > 2cm, 90% là hạch di căn, các hạch bạch huyết từ 1 - 2 cm sẽ có 50 % di căn hạch và từ 1 - 1,5 cm di căn hạch chiếm từ 15 - 30 %. Nhiều nghiên cứu đã báo cáo độ tin cậy của CLVT xác định di căn hạch trung thất với độ nhạy > 80% và dự báo giá trị âm tính cao (> 85%).^{33,34}

1.4.3.3. CLVT xác định di căn xa

Ung thư phổi hay gặp di căn não, xương, gan. Tùy từng vị trí di căn mà có chỉ định chụp CLVT.³⁵

1.4.4. Chụp cộng hưởng từ

Chụp cộng hưởng từ sọ não được khuyến cáo sử dụng thường quy để đánh giá những bệnh nhân bị ung thư phổi. Tuy nhiên, có những ưu điểm khác với CLVT vì khả năng thấy rõ những cấu trúc mạch và thần kinh. Vì vậy, chụp cộng hưởng từ được sử dụng đánh giá những bệnh nhân có u ở vùng đỉnh phổi (thùy 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.³⁶

1.4.5. Chụp xạ hình xương

Ghi hình xương bằng đồng vị phóng xạ (ĐVPX) dựa trên nguyên lý là các vùng xương bị tổn thương hay vùng xương bị phá hủy thường đi kèm với tái tạo xương mà hệ quả là tăng hoạt động chuyển hóa và quay vòng canxi. Xạ hình xương có độ nhạy rất cao, cho phép đánh giá hình ảnh tổng quát toàn bộ hệ thống xương, giúp phát hiện những tổn thương lành và ác tính. Chính vì

vậy, xạ hình xương có một vị trí quan trọng và được sử dụng rộng rãi bên cạnh những phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác như CT, MRI, PET/CT.³⁷

Tuy nhiên, những trường hợp bệnh nhân có tổn thương hủy xương lại gặp nhiều khó khăn trong quá trình phát hiện. Hơn nữa, những tổ chức xương lành tính xung quanh có phản ứng tạo cốt bào để bù trừ cho vùng bị hủy xương cũng có thể bắt giữ phóng xạ. Vì vậy, nhược điểm của xạ hình xương chính là độ đặc hiệu không cao.³⁸

1.4.6. Chụp cắt lớp phóng xạ

1.4.6.1. Chụp PET

PET đưa ra những tiêu chuẩn vàng 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 cắt lớp vi tính. Trong việc đánh giá di căn lan tràn hạch vùng, PET chính xác hơn CLVT. 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. Âm tính giả có thể do khối u nhỏ hơn 1 cm bởi vì PET dựa theo nguyên lý chuyển hoá của tế bào ác tính.³⁹ Lowe và CS đưa ra độ nhạy 80% đối với tổn thương dưới 1,5 cm so với 92% với tổn thương lớn hơn.⁴⁰ Nomori và CS, nghiên cứu 136 trường hợp tổn thương dưới 3 cm, có 20 trường hợp u < 1 cm PET âm tính và 8/20 trường hợp trong số đó là ác tính. Âm tính giả cũng có thể là do u chuyển hoá thấp như: U carcinoid, ung thư biểu mô tiểu phế quản phế nang. Dương tính giả, do hấp thụ FDG của các tổn thương viêm nhiễm như: viêm phổi, lao phổi, bệnh sarcoidosis.⁴¹

1.4.6.2. Chụp PET/CT

Kết hợp của cả 2 kỹ thuật này có thể cho kết quả chính xác tới trên 95% các trường hợp. PET/CT được sử dụng để đánh giá tình trạng di căn

hạch trung thất của ung thư phổi. PET/CT đặc biệt có giá trị trong việc phát hiện di căn hạch vùng mà trên CLVT khó phát hiện được đặc biệt hạch có kích thước nhỏ. Như vậy, PET/CT rất nhạy trong việc phát hiện các di căn hạch vùng và di căn xa của ung thư phổi. Độ nhạy của PET/CT trong phát hiện hạch di căn theo Kumar (2011) là 87%%, độ đặc hiệu là 70%.⁴²

1.4.7. Nội soi chẩn đoán

1.4.7.1. Nội soi phế quản

Soi phế quản bằng ống mềm là một kỹ thuật chuẩn để đánh giá những bệnh nhân bị ung thư phổi nguyên phát, đóng vai trò quan trọng nhất để xác định bệnh lý 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 tổn thương vùng trung tâm, những công trình nghiên cứu về tế bào học qua 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%.⁴³

1.4.7.2. Sinh thiết u phổi xuyên thành ngực

Sinh thiết u phổi xuyên thành ngực là một kỹ thuật sử dụng kim sinh thiết từ ngoài lồng ngực xuyên qua da vào trong nhu mô phổi của bệnh nhân đến vị trí có tổn thương và bấm lấy mảnh bệnh phẩm từ vị trí tổn thương. Phương pháp này có độ chính xác trong chẩn đoán các bệnh lý ác tính khá cao với độ chính xác, độ nhạy, độ đặc hiệu tương ứng là 91,1%, 92,5% và 86,5%⁴⁴.

1.4.7.3. Nội soi chọc hút xuyên thành phế quản

Kỹ thuật này được Schieppatti áp dụng năm 1958 khi nội soi phế quản bằng ống cứng, được 10ung phổ biến nhất đối với các vùng tổn thương ngoại vi, cho hiệu quả chẩn đoán cao. Hiện nay, TBNA được ứng dụng rộng rãi trong các trung tâm chẩn đoán các bệnh lý phổi, TBNA được thực hiện tốt nhất với thiết bị soi huỳnh quang để xác định chính xác vị trí tổn thương. TBNA đánh giá các tổn thương hạch bạch huyết ở trung thất: Cho tỷ lệ dương tính 60% ở bệnh nhân có

hạch di căn trên 2cm. Hermens (2003) thực hiện TBNA cho 106/264 bệnh nhân chẩn đoán ung thư phổi, kết quả mô bệnh học dương tính 63/106 (59%) và 20/106 (26%) bệnh nhân hạch trung thất dương tính.⁴⁵

1.4.7.4. Nội soi 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. Sinh thiết các tổn thương nghi ngờ di căn màng phổi, các bệnh lý về ung thư màng phổi kết hợp. Phương pháp này có giá trị bổ trợ đối với soi trung thất cổ và mô trung thất trước. Roviario và CS đã dùng soi lồng ngực để đánh giá về các giai đoạn, khả năng phẫu thuật và hạn chế phẫu thuật lồng ngực để thăm dò. Hiện nay, nội soi lồng ngực ít được thực hiện vì các biến chứng của nó và các kỹ thuật cao thay thế phương pháp này.⁴⁶

1.5. Chẩn đoán giai đoạn bệnh và phân loại giải phẫu bệnh

1.5.1. Chẩn đoán giai đoạn bệnh

Hệ thống phân loại giai đoạn TNM (u, hạch và di căn) trong ung thư phổi là hệ thống phân loại quốc tế được chấp nhận rộng rãi nhằm đánh giá sự lan tràn của dịch bệnh. Hệ thống này ban đầu được đề xuất bởi bác sỹ Mountain Clifton F.

1.5.2. Phân loại TNM phiên bản thứ 7 năm 2010 của AJCC⁴⁷

T: U nguyên phát

Tx: Không xác định khối u nguyên phát, hoặc có tế bào UT trong dịch tiết hay dịch rửa phế quản nhưng không nhìn thấy u trên hình ảnh hoặc nội soi phế quản.

T0: Không có dấu hiệu của u nguyên phát

Tis: Ung thư tại chỗ

T1: U có đường kính lớn nhất ≤ 3 cm, u được bao quanh bằng phổi hoặc lá, tạng màng phổi, không có dấu hiệu u xâm lấn tới phế quản xa và tiểu phế quản thùy khi thăm khám bằng nội soi.

- T1a: U có đường kính lớn nhất ≤ 2 cm
- T1b: U có đường kính lớn nhất > 2 cm nhưng ≤ 3 cm
- T2: U > 3 cm nhưng ≤ 7 cm hoặc u có bất kì 1 trong các dấu hiệu sau:
 Xâm lấn phế quản gốc, cách xa carina ≥ 2 cm
 Xâm lấn lá tạng màng phổi
 Phổi hợp với xẹp phổi hoặc viêm phổi tắc nghẽn do u xâm lấn tới vùng rốn phổi nhưng không bao gồm toàn bộ phổi
- T2a: U có đường kính lớn nhất > 3 cm nhưng ≤ 5 cm
- T2b: U có đường kính lớn nhất > 5 cm nhưng ≤ 7 cm
- T3: Khối u > 7 cm hoặc xâm lấn trực tiếp vào 1 trong số bất cứ thành phần sau: thành ngực (bao gồm các khối u nằm rãnh liên thùy trên), cơ hoành, thần kinh hoành, màng phổi trung thất, lá thành màng ngoài tim; hoặc khối u nằm ở phế quản gốc cách carina < 2 cm nhưng không xâm lấn carina; hoặc khối u phổi hợp với xẹp phổi, hay viêm phổi tắc nghẽn toàn bộ phổi, hay có một hay vài nhân ung thư nằm rải rác trong cùng thùy phổi.
- T4: Khối u với mọi kích thước nhưng xâm lấn vào một trong những thành phần sau: trung thất, tim, mạch máu lớn, khí quản, thần kinh thanh quản quặt ngược, thực quản, thân đốt sống, carina, một hay nhiều nhân ung thư rải rác ở thùy phổi khác cùng bên.
- N: Hạch vùng.**
- Nx: Hạch vùng không xác định được.
- N0: Không di căn hạch vùng.
- N1: Di căn hạch cạnh khí quản cùng bên và/hoặc hạch rốn phổi cùng bên và hạch trong phổi bao gồm cả những hạch di căn bằng con đường xâm lấn trực tiếp.
- N2: Di căn hạch trung thất cùng bên và/hoặc hạch dưới carina.

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

M: **Di căn xa.**

Mx: Không đánh giá được di căn xa.

M0: Không có di căn xa.

M1: Di căn xa.

M1a: Có khối u khác ở thùy phổi bên phổi đối diện, có u màng phổi hoặc có tràn dịch màng phổi, màng ngoài tim ác tính.

M1b: Di căn xa.

1.5.2.1. Phân loại TNM phiên bản thứ 8 của AJCC

Phân loại TNM lần thứ 8 ra mắt năm 2017. Điểm nhấn chính của phân loại này nằm trong phân loại phụ và phân loại lại các giai đoạn khác nhau của ung thư phổi, dựa trên dữ liệu tiên lượng. Những thay đổi chính liên quan đến kích thước khối u, mức độ liên quan (cả trong giai đoạn T) và phân loại của di căn ngoài lồng ngực (giai đoạn M). Những điều này như được nêu dưới đây:⁴⁸

Phân loại T:

T được xác định bởi kích thước của khối u nguyên phát theo trục dài được đo trong quá trình tái tạo đa mặt, và sự liên quan của nó với cấu trúc lân cận. Đối với giai đoạn T, tiên lượng kém hơn khi kích thước khối u tăng lên từng cm, không có sự khác biệt về khả năng sống sót một khi kích thước khối u vượt quá 6 cm. Các khối u có kích thước lớn hơn 5 cm và nhỏ hơn 7 cm, xếp thẳng hàng có tiên lượng T3 tốt hơn so với T2b. Khi khối u vượt quá 7 cm, tiên lượng tương tự như các mô tả T4 khác. Đối với các mô tả khối u khác, sự tham gia của phế quản chính phù hợp hơn với tiên lượng của giai đoạn T2, bất kể khoảng cách của nó với carina. Điều này trái ngược với các phiên bản trước, trong đó khoảng cách gần carina trong vòng 2 cm sẽ được phân loại là T3.⁴⁹ Khi không có xâm lấn trung thất, xếp phổi tắc nghẽn được

phân loại là T2, bất kể đó là thùy hay toàn bộ phổi có liên quan, trong khi ấn bản thứ 7 quy định xếp phổi tắc nghẽn toàn bộ phổi là giai đoạn T3. Mặt khác, xâm lấn cơ hoành được phân loại T4 thay vì T3, vì tiên lượng kém hơn khi được đánh giá dựa trên các mô tả T3 khác. Sự xâm lấn màng phổi trung thất rất khó xác định trên lâm sàng, vì nó không liên quan đến các triệu chứng lâm sàng và xâm lấn màng phổi trung thất đã được loại bỏ khỏi phân nhóm nhỏ của T.

Phân loại N:

Phân loại N đánh giá gánh nặng khối u ở các hạch vùng rốn phổi và trung thất. Các giai đoạn hạch tiếp tục được phân thành các nhóm tiên lượng khác nhau và không thay đổi so với phiên bản trước đó.

Phân loại M:

M được xác định bởi sự hiện diện của di căn ra ngoài các hạch bạch huyết khu vực. Theo sự đồng thuận của Ủy ban các yếu tố phân giai đoạn và tiên lượng của IASLC, bệnh màng phổi được coi là M1a. Tuy nhiên, nếu một tổn thương di căn bên ngoài màng phổi, liên quan đến thành ngực hoặc cơ hoành bên, nó được coi là di căn ngoài lồng ngực.⁵⁰

1.5.3. Phân loại mô bệnh học và giải phẫu bệnh

1.5.3.1. Theo bảng phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2015⁵¹

UTBM tuyến (Adenocarcinoma)

Ung thư biểu mô tuyến là một u biểu mô ác tính có biệt hóa tuyến, sản xuất chất nhầy hoặc biểu lộ dấu ấn tế bào phổi (pneumocyte)

Các khối u được phân loại như sau:

- UTBM tuyến xuất phát từ biểu mô phế nang (Lepidic adenocarcinoma)
- UTBM tuyến nang (Acinar adenocarcinoma)
- UTBM tuyến nhú (Papillary adenocarcinoma)
- UTBM tuyến vi nhú (Micropapillary carcinoma)
- UTBM tuyến đặc (Solid adenocarcinoma)

- UTBM tuyến xâm lấn chế nhày (Invasive mucinous adenocarcinoma)
- UTBM tuyến xâm lấn chế nhày hỗn hợp (Mixed invasive mucinous adenocarcinoma)
- UTBM tuyến dạng nhày (Colloid carcinoma)
- UTBM tuyến bào thai (Fetal adenocarcinoma)
- UTBM tuyến ruột (Enteric adenocarcinoma)
- UTBM tuyến xâm lấn tối thiểu (Minimally invasive adenocarcinoma)

Tổn thương tiền xâm lấn:

- Loạn sản biểu mô tuyến điển hình (Atypical adenocarcinomatous hyperplasia)
- UTBM tuyến trong biểu mô (Adenocarcinoma in situ)

UTBM vảy (Squamous cell carcinoma)

- Có keratin (Keratinizing)
- Không có keratin (Non-keratin)
- Dạng nhú (Papillary)
- Ung thư biểu mô tế bào vảy dạng đáy (Basaloid squamous cell carcinoma)
- Tổn thương tiền ung thư.
- UTBM vảy tại chỗ (Squamous cell carcinoma in situ)

U thần kinh nội tiết

- UTBM TKNT tế bào nhỏ
- UTBM TKNT tế bào lớn
- U carcinoid
- Tăng sản tế bào thần kinh nội tiết của phổi vô căn lan tỏa (Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia)

UTBM tế bào nhỏ (Small cell carcinoma)

UTBM tế bào lớn (Large cell carcinoma)

UTBM không phân loại khác

1.6. Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ

1.6.1. Các phương pháp điều trị ung thư không tế bào nhỏ

Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ là điều trị đa mô thức. Các phương pháp điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ hiện nay gồm: Phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, điều trị nhắm trúng đích, điều trị miễn dịch. Việc điều trị dựa vào giai đoạn bệnh, thể mô bệnh học, toàn trạng bệnh nhân.

1.6.1.1. Phẫu thuật

Phẫu thuật là phương pháp được lựa chọn đầu tiên và cơ bản, thực hiện ở giai đoạn sớm (giai đoạn I, II, IIIA). Phẫu thuật chuẩn được khuyến cáo là cắt thùy phổi nạo vét hạch vùng hệ thống theo bản đồ ở các chặng N1, N2. Mục đích là loại bỏ triệt để khối u và các hạch di căn trong lồng ngực, ngăn chặn xâm nhiễm cục bộ và di căn xa, làm giảm bớt hoặc mất các triệu chứng lâm sàng phát sinh do khối u gây ra, tạo điều kiện thuận lợi cho các phương pháp điều trị hỗ trợ khác. Các phương pháp phẫu thuật ung thư phổi bao gồm:

- Cắt phổi điển hình: Cắt thùy hoặc cắt 2 thùy phổi, cắt toàn bộ phổi
- Cắt phổi không điển hình: Cắt giới hạn, cắt hình chêm.
- Cắt rộng trong ung thư phổi: Cắt phần nhu mô khối u lẫn các cấu trúc bị xâm lấn.
- Cắt thùy phổi là phương pháp được lựa chọn nhiều nhất, cắt toàn bộ phổi ít được lựa chọn.

Nạo vét hạch N1, N2 nên được thực hiện thường quy trong phẫu thuật ung thư phổi. Nên phẫu thuật tối thiểu 3 chặng hạch N3 hoặc bóc tách hoàn toàn hạch bạch huyết.

Trong trường hợp không thể lựa chọn phương pháp phẫu thuật thì tùy theo giai đoạn bệnh, đặc điểm mô bệnh học, đặc điểm sinh học phân tử ta lựa chọn phương án điều trị phù hợp hay kết hợp phương pháp điều trị⁵².

1.6.1.2. Hóa trị

Lựa chọn phác đồ hóa trị phụ thuộc vào giai đoạn bệnh, loại mô bệnh học và toàn trạng bệnh nhân. Hoá trị liệu dựa trên platinum giúp kéo dài thời gian sống thêm, kiểm soát triệu chứng và tăng chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn.

Các phác đồ hóa trị thường được kết hợp với nhóm platin gồm có docetaxel, paclitaxel, gemcitabine, pemetrexed, vinorelbine.

Hóa trị có thể phối hợp với phẫu thuật và xạ trị trong điều trị triệt căn UTPKTBN giai đoạn IB, IIA, IIB, IIIA, làm giảm tỷ lệ tái phát và kéo dài thời gian sống thêm. Việc điều trị tiền phẫu bằng hóa chất phác đồ có cisplatin, carboplatin sẽ đưa số bệnh nhân mổ được lên 65 - 75%. Đối với giai đoạn tiến triển tại vùng, di căn xa và tái phát (giai đoạn IIIB, IV) hóa trị cho đến nay vẫn đóng vai trò chủ chốt, làm kéo dài thời gian sống và cải thiện chất lượng sống cho người bệnh. Ở các giai đoạn muộn phẫu thuật không còn được chỉ định, hóa xạ trị có vai trò cơ bản, có thể hóa trị đơn thuần hoặc kết hợp với xạ trị hoặc kết hợp với điều trị đích. Hóa trị có thể điều trị mang tính triệu chứng và chăm sóc giảm nhẹ⁵.

1.6.1.3. Xạ trị

Xạ trị đóng một vai trò quan trọng trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ. Việc lựa chọn hình thức xạ trị phụ thuộc vào mục tiêu điều trị, giai đoạn bệnh, toàn trạng bệnh nhân, bao gồm:

- Xạ trị tiền phẫu: Liều 40 Gy cho u + hạch rốn phổi + hạch trung thất.
- Xạ trị hậu phẫu: Liều 60 Gy cho diện u + hạch rốn phổi + hạch trung thất.
- Hoá xạ trị đồng thời triệt căn. Xạ trị có thể là xạ trị theo hình dạng khối u (3D), xạ trị điều biến liều (IMRT), xạ trị theo hướng dẫn hình ảnh (Image Guided Radiation Therapy).

- Xạ trị triệt căn đơn thuần: Áp dụng cho trường hợp bệnh còn ở giai đoạn khu trú, bệnh nhân từ chối hoặc không thể gây mê hồi sức, phẫu thuật và điều trị hóa chất phối hợp. Liều xạ 65 - 70 Gy.
- Xạ trị chống chèn ép, chống chảy máu, giảm đau: 3 Gy/ngày x 10 ngày, hoặc 4 Gy/ngày x 5 ngày.
- Xạ trị não trong trường hợp di căn não nhiều ổ: Xạ toàn não 2 Gy/ngày x 20 ngày hoặc 3 Gy/ngày x 10 ngày, hoặc 4 Gy/ngày x 5 ngày.
- Xạ phẫu dao Gamma trong trường hợp di căn ít ổ (nhỏ hơn 3 ổ, kích thước nhỏ hơn 3 cm) đạt tỷ lệ kiểm soát bệnh cao trên 90%, ít biến chứng, kéo dài thời gian sống thêm và nâng cao chất lượng cuộc sống.
- Xạ trị định vị phân liều cao (SBRT: Stereotatic Body Radiation Therapy): Áp dụng cho trường hợp u nhỏ T1 chưa di căn hạch, bệnh nhân từ chối hoặc có chống chỉ định phẫu thuật, gây mê hồi sức. Nhiều nghiên cứu cho thấy kỹ thuật này mang lại kết quả tương đương với phẫu thuật.
- Một số kỹ thuật mới làm tăng phân liều chính xác hơn và an toàn hơn. Các kỹ thuật này như 4D - CT, PET/CT mô phỏng, IMRT/VMAT, IGRT, kiểm soát di động khối u và xạ trị hạt nặng⁵³.

1.6.1.4. Điều trị đích

Điều trị đích là phương pháp tác động vào các phân tử đặc hiệu cần thiết cho quá trình sinh ung thư và phát triển của tế bào ung thư. Trong cơ chế phân tử của các thuốc điều trị đích, các tế bào lành không mang các đích sẽ không bị ảnh hưởng. Hầu hết các thuốc trong nhóm này sẽ làm cho tế bào ung thư bị ức chế phát triển tự phát hoặc chuyển dạng sang trạng thái yên lặng.

1.6.2. Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ theo giai đoạn bệnh

1.6.2.1. Giai đoạn I, IIA và IIB (T1 - 2, N0 - 1)

Nhìn chung những bệnh nhân ở giai đoạn này đều là ứng viên cho việc điều trị bằng phẫu thuật cắt bỏ u và vét hạch. Quan điểm điều trị cho những bệnh nhân IA (T1ab, N0) có diện cắt dương tính (R1, R2) có thể là: cắt lại (ưu chuộng hơn cả), hóa xạ trị hoặc xạ trị đơn thuần. Bệnh nhân giai đoạn IA (T1ab, N0) có diện cắt âm tính R0 được theo dõi là đủ không cần điều trị bổ trợ. Bệnh nhân giai đoạn IB (T2ab, N0) diện cắt âm tính cũng thường được theo dõi, hóa chất bổ trợ được khuyến dùng cho những trường hợp có các nguy cơ cao như: U biệt hóa thấp, xâm lấn mạch, bóc tách u, bờ gập, đường kính u > 4 cm, xâm lấn màng phổi lá tạng và Nx. Nếu diện cắt dương tính ở những bệnh nhân giai đoạn này IB (T2ab, N0) thì bệnh nhân nên được cắt bỏ lại sau đó hóa chất bổ trợ hoặc nếu không cắt lại thì điều trị bằng hóa-xạ trị đồng thời sau đó hóa chất. Đối với bệnh nhân giai đoạn IIA, IIB (T1ab - 2ab, N1), bờ âm tính thì nên hóa trị bổ trợ. Còn nếu bệnh nhân có nguy cơ cao như phẫu thuật không vét hết hạch, hạch phá vỡ vỏ, nhiều hạch rôn phổi và cắt sát bờ thì nên hóa-xạ trị đồng thời sau đó hóa trị bổ trợ tiếp. Đối với bệnh nhân T1ab - 2ab, N1 bờ dương tính thì có 2 quan điểm (1) cắt lại và hóa chất bổ trợ, (2) hóa - xạ trị đồng thời sau đó hóa chất bổ trợ⁵⁴.

1.6.2.2. Giai đoạn IIB (T3, N0), IIIA, IIIB

Đối với bệnh nhân giai đoạn lâm sàng IIB (T3, N0) và giai đoạn IIIA có những thái độ xử trí khác nhau, việc đánh giá toàn diện bệnh nhân với sự tham gia của các chuyên ngành liên quan như phẫu thuật, đốt sóng cao tần, xạ trị, hóa chất nên được thực hiện. Đối với IIB (T3, N0) và IIIA (T3,4 N1), quan điểm điều trị phụ thuộc vị trí u ví dụ như u thùy trên, thành ngực, gần đường thở hay là trung thất. Đối với những u cắt bỏ được T3 xâm nhập N 0 -

1 (giai đoạn IIB) ở thùy trên sau phẫu thuật nếu bờ âm tính sau đó nên hóa-xạ trị xen kẽ ví dụ như xạ trị trước tiếp sau là hóa chất. Nếu bờ dương tính thì hóa xạ trị đồng thời sau đó có thể tiếp tục điều trị bằng hóa chất. Phẫu thuật cắt bỏ là quan điểm ưa thích cho những bệnh nhân có các khối u ở thành ngực, gần đường hô hấp, hoặc là trung thất (T3 - 4, N0 - 1).^{54,55,56}

Ngoài ra cũng có những quan điểm điều trị khác nhau như hóa chất hoặc hóa - xạ trị đồng thời trước mổ. Đối với bệnh nhân giai đoạn IIIA và hạch trung thất dương tính T1 - 3, N2, điều trị dựa vào vào tìm kiếm đánh giá mô bệnh học của hạch trung thất (bao gồm nội soi trung thất, mở trung thất, chọc hút kim nhỏ dưới hướng dẫn CT), nội soi phế quản, MRI não, PET/CT, chức năng thông khí phổi, nên được làm nếu trước đó chưa làm. Bệnh nhân có hạch trung thất âm tính là ứng viên cho phẫu thuật.^{55,56}

Nếu giai đoạn IIIA (T1, 2 N2) được phát hiện trong khi phẫu thuật thì sẽ được xử trí như sau:

Nếu diện cắt âm tính R0 thì hóa trị trước sau đó xạ trị. Nếu diện cắt dương tính R1,2 thì hóa - xạ trị đồng thời sau đó hóa chất bổ trợ. Sau khi phẫu thuật thì hóa xạ trị đồng thời sẽ được khuyến cáo cho những trường hợp bờ dương tính và hóa chất cho những trường hợp bờ âm tính. Đối với T4 không cắt được N0, 1, không có tràn dịch màng phổi thì điều trị bằng hóa xạ trị đồng thời trước sau đó hóa chất. Ở nhóm bệnh nhân giai đoạn IIIA N2, điều trị tiền phẫu bằng hóa trị có phác đồ cisplatin sẽ đưa số bệnh nhân mổ lên 65 - 75% và tỷ lệ sống sau 3 năm là 27 - 28%. Đối với các trường hợp được xác định là N2 trên lâm sàng thường có tiên lượng xấu, tỷ lệ sống thêm 5 năm chỉ có 2% bệnh nhân⁵².

1.6.2.3. Giai đoạn tiến xa tại chỗ IIIB

Giai đoạn IIIB bao gồm 2 nhóm: (1) u cùng hạch trung thất đối bên T1 - 3 và (2) u cùng T4 N2 - 3, giai đoạn này là không cắt bỏ được. Nhóm 1 nên

được điều trị bằng hóa xạ trị đồng thời sau đó củng cố thêm bằng hóa chất. Còn nhóm 2 thì điều trị hóa xạ trị đồng thời còn hóa chất củng cố sau đó hiện vẫn chưa được ủng hộ hoàn toàn.⁵⁷ Trường hợp khối u xâm lấn thành ngực gây đau nhiều có thể đốt sóng cao tần điều trị triệu chứng. Xạ trị rất có giá trị trong giảm nhẹ bệnh ở các bệnh nhân thể trạng yếu. Cũng như ở giai đoạn IIIA, kết hợp với hóa trị giảm được 10% tỷ lệ tử vong so với nhóm điều trị bằng xạ trị đơn thuần.⁵⁸

1.6.2.4. Giai đoạn IV

Giai đoạn này không còn khả năng điều trị triệt căn, điều trị chủ yếu cho giai đoạn này là các liệu pháp điều trị toàn thân như hóa trị liệu, điều trị đích, hay điều trị miễn dịch. Xạ trị rất có giá trị trong kiểm soát các triệu chứng gây ra bởi ung thư phổi giai đoạn muộn gây ra.

- Trường hợp không có đột biến gen: Hóa trị, hoặc hóa trị + bevacizumab cho những trường hợp ung thư biểu mô tuyến.
- Trường hợp có đột biến gen: điều trị đích đem lại hiệu quả cao hơn. Các thuốc đang sử dụng rộng rãi là: EGFR TKIs (erlotinib, gefitinib, afatinib) nếu có đột biến gen EGFR. Crizotinib nếu có chuyển đoạn, đảo đoạn gen ALK...
- Điều trị miễn dịch: pembrolizumab là thuốc ức chế PDL - 1 được chấp nhận cho điều trị bước 1 ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến xa có PDL - 1 dương tính.
- Điều trị triệu chứng tùy theo vị trí di căn:
 - M1A: Dịch màng phổi có tế bào ung thư: điều trị toàn thân + chọc hút dịch. M não: Xạ phẫu + xạ toàn não, kèm điều trị u nguyên phát.
 - M thượng thận: Nên sinh thiết khi có hình ảnh u thượng thận trên CT để loại trừ adenoma thượng thận. - di căn xương: Sử dụng các thuốc chống di căn xương: zoledronic, denosumab, xạ trị giảm đau.

- Điều trị duy trì: Bằng đơn hóa chất như: pemetrexed, docetaxel, gemcitabin hay bằng bevacizumab hoặc ức chế TKIs (gefitinib, erlotinib).
- Điều trị bước 2,3 cho ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn: Nếu bệnh nhân có đột biến gen thì điều trị với các thuốc điều trị đích. Nếu bệnh nhân không có đột biến gen thì điều trị hóa chất, kết hợp với điều trị triệu chứng⁵⁹.

1.6.3. Tổng quan điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ không mổ được:

Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ không mổ được bao gồm các biện pháp điều trị toàn thân, tại chỗ. Việc lựa chọn phương pháp điều trị phụ thuộc vào giai đoạn bệnh, thể trạng bệnh nhân và các bệnh kèm theo từ đó đưa ra các lựa chọn điều trị phù hợp cho từng bệnh nhân.

1.6.3.1. Các liệu pháp toàn thân

Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa không còn khả năng điều trị triệt căn. Các yếu tố chính ảnh hưởng đến quyết định phương pháp điều trị cho giai đoạn này bao gồm: Toàn trạng bệnh nhân, đặc điểm mô bệnh học, tình trạng đột biến gen: EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600E... và tình trạng bộc lộ PDL1.

**** Bệnh nhân có đột biến gen***

Cho tới nay có 2 loại đột biến gen được áp dụng thuốc điều trị kháng bước một trên thế giới đó là đột biến EGFR và đột biến ALK. Ngoài ra các đột biến gen còn lại như ROS - 1, BRAF, MET, KRAS... hiện mới chỉ có các nghiên cứu về thuốc điều trị và chưa ứng dụng rộng rãi. Tại Việt nam hiện mới chỉ có thuốc kháng TKIs EGFR mà chưa có thuốc kháng ALK, tuy nhiên giá thành của thuốc kháng TKIs EGFR rất cao, những bệnh nhân có bảo hiểm chỉ được chi trả tối đa 50%, số tiền còn lại lên tới hai chục triệu đồng cho một tháng điều trị, những bệnh nhân không mua bảo hiểm sẽ chi trả lên đến hơn bốn mươi triệu đồng cho một tháng điều trị bệnh. Với số tiền lớn như vậy, chỉ có một số ít bệnh nhân Việt nam là có khả năng chi trả được.

Đột biến EGFR:

EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) là thụ thể yếu tố phát triển biểu mô, là một glycoprotein xuyên màng có khả năng tyrosine kinase kích hoạt con đường tín hiệu nội bào, kích thích sự tăng sinh, biệt hoá của tế bào bình thường và các tế bào ác tính.

Đột biến EGFR chiếm khoảng 15% bệnh nhân UTKTBN thể biểu mô tuyến, gặp nhiều hơn ở phụ nữ và những người không hút thuốc. Ở bệnh nhân ung thư biểu mô vảy có chừng 5% bệnh nhân có đột biến EGFR. Trong bệnh UTPKTBN, đột biến gen EGFR gặp với tần suất cao ở các nước Đông Á, nữ giới và không hút thuốc lá với tỷ lệ khoảng 25% - 62%.

Các đột biến EGFR chia làm 3 nhóm chính trong đó nhóm I, II làm tăng tính nhạy cảm của các thuốc ức chế EGFR (EGFR TKIs) và nhóm III.

Nhóm I: Thường gặp nhất (khoảng 45%), gồm các đột biến trên exon 19, mất đoạn từ acid amin vị trí 747-leucine tới acid amin vị trí 749-acid glutamic (đột biến LREA).

Nhóm II: Gồm các đột biến điểm, thay thế một nucleotid làm thay đổi acid amin ở trên exon 18 và 21. Đột biến điểm thường gặp nhất đột biến trên exon 21, thay arginine bằng leucine tại codon 858 (đột biến L858R- khoảng 40 - 45%). Đột biến nhạy cảm thuốc còn tìm thấy trên exon 21 (L861Q) và exon 18 (G719X)... nhưng hiếm.

Nhóm III: Gồm các đột biến lặp đoạn, thêm đoạn và đột biến điểm tại exon 20. Trên exon 20 chứa hầu hết các các đột biến điểm gây kháng với thuốc EGFR TKIs như T790M, V769L, S768I và các đột biến thêm đoạn. Đột biến EGFR T790M, chiếm 50% nguyên nhân bệnh tiến triển sau đáp ứng với erlotinib.

Đột biến ALK:

Khoảng 5% bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ có đột biến gen ALK (Anaplastic lymphoma kinase).⁶⁰ Trong thử nghiệm lâm sàng pha 3 của Solomon BJ và cộng sự đã so sánh hiệu quả điều trị của crizotinib với hóa chất điều trị chuẩn bước một cho ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn tiên xa trên 343 bệnh nhân có đột biến gen ALK và ung thư biểu mô không phải tế bào vảy. Kết quả thời gian sống thêm không tiến triển dài hơn có ý nghĩa khi được điều trị bằng crizotinib so với điều trị hóa chất. Trung vị sống thêm không tiến triển là 10,9 tháng so với 7,0 tháng; HR 0,45; 95% CI 0,35 - 0,6; $p < 0,001$. Tỷ lệ đáp ứng khách quan là 74% và 45% ($p < 0,001$). Trung vị sống thêm toàn bộ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê; HR 0,82; 95% CI 0,54 - 1,26; $p = 0,36$. Sống thêm 1 năm 84% trong nhóm điều trị crizotinib và 79% trong nhóm điều trị hóa chất. Tác dụng phụ của crizotinib là rối loạn thị giác, tiêu chảy, nôn mửa và phù. Tác dụng phụ của hóa chất chủ yếu mệt, nôn, buồn nôn, ăn mất ngon.

Đột biến gen ROS:

C - ros oncogene 1 (ROS1) mã hóa một thụ thể tyrosine kinase từ gia đình thụ thể insulin. ROS1 được kích hoạt bằng cách sắp xếp lại nhiễm sắc thể trong một số bệnh ung thư, bao gồm UTPKTBN, ung thư đường mật, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng. Tái sắp xếp ROS 1 lần đầu tiên được phát hiện năm 2007 với khoảng 1 - 2% UTPKTBN. Tương tự ALK, tái sắp xếp ROS1 thường gặp ở BN không hút thuốc hoặc tiền sử ít hút thuốc và ung thư biểu mô tuyến. Khoảng 50% trình tự là tương đồng giữa ROS1 và ALK. Các chất ức chế ALK như crizotinib và có thể làm ức chế cả hai Kinase. Crizotinib (Xalkori) được FDA phê duyệt cho điều trị UTPKTBN di căn có ROS - 1 (+) từ tháng 3/2016.

Đột biến gen BRAF:

Là 1 serine - threonine kinase thuộc họ gia đình RAF, nằm dưới con đường tín hiệu KRAS và trực tiếp tương tác với dòng tín hiệu MEK - ERK. Xảy ra ở khoảng ~ 50% ở u hắc tố, sau đó, đột biến BRAF cũng được phát hiện thấy ở ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến giáp dạng nhú và các ung thư khác. Các chất ức chế tyrosin kinase của BRAF (dabrafenib, vemurafenib) được phê duyệt trong điều trị u hắc tố ác tính có đột biến BRAF. Hiện nghiên cứu pha II phối hợp ức chế BRAF và MEK, dabrafenib và trametinib ở BN UTPKTBN giai đoạn IV đang thực hiện.

Đột biến gen MET:

Chiếm khoảng 3% bệnh nhân UTPKPTBN, tiên lượng xấu cho các BN giai đoạn IV. Các nghiên cứu chỉ ra thuốc ức chế TKI MET có thể kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ cho những bệnh nhân này lên tới 24,6 tháng so với 8,1 tháng nếu không được điều trị. Tại ASCO 2017, MET được khuyến cáo thực hiện cho các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV đã làm các test gen khác mà âm tính. như EGFR, KRAS, ALK, ROS1, BRAF⁶¹.

* *Không có đột biến gen nhưng có receptor PD - 1 và PD - L1 dương tính*

Với những bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV không có đột biến gen nhưng có receptor PD - 1 và PD - L1 dương tính thì hiện nay theo hướng dẫn thực hành của Hoa Kỳ có thể điều trị bước một bằng các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch. Số tiền chi trả cho một đợt điều trị lên đến hơn một trăm triệu đồng. Tuy nhiên hiện vẫn chưa có thuốc tại Việt Nam.

Kháng thể kháng PD - 1 và PD - L1:

Là thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch. Bình thường tế bào lympho T có các receptor trên bề mặt được gọi PD - 1, giúp tế bào lympho T nhận diện và tiêu diệt tế bào ung thư. Tuy nhiên tế bào ung thư lại giải phóng các chất gắn đặc hiệu PD - L1 và PD - L2, kết hợp với các receptor PD - 1. Do đó,

làm giảm chế hoạt động của tế bào lympho T với tế bào ung thư. Các thuốc kháng thể kháng PD - 1 và PD - L1 sẽ gắn với PD - 1 và PD - L1, cản trở sự kết hợp của PD - 1 và PD - L1, từ đó kích hoạt tế bào lympho T hoạt động tiêu diệt tế bào ung thư.

Có 2 kháng thể kháng PD - 1 (như nivolumab) và kháng PD - L1 (như pembrolizumab, atezolizumab) hiện đã chứng minh hiệu quả trong điều trị bước đầu cho UTPKTBN giai đoạn tiến triển, di căn xa có PD - L1 \geq 50% và đã được đưa vào các sách hướng dẫn thực hành điều trị ung thư trên thế giới.

Reck M và cộng sự, trong một thử nghiệm lâm sàng pha 3, nhãn mở, đã tiến hành nghiên cứu trên 305 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến triển chưa điều trị gì trước đó. Bất thăm ngẫu nhiên chia 2 nhóm, một nhóm điều trị pembrolizumab và một nhóm điều trị bằng phác đồ hóa chất phối hợp 2 thuốc có platinum. Kết quả trung vị sống thêm không tiến triển là 10,3 tháng so với 6 tháng, HR0,5; 95% CI 0,37 - 0,68; $p < 0,001$. Ước đoán tỷ lệ sống thêm toàn bộ vào thời điểm 6 tháng là 80,2% trong nhóm pembrolizumab và 72,4% trong nhóm điều trị hóa chất, HR 0,6; 95% CI 0,41 - 0,89; $p = 0,005$. Ít tác dụng phụ hơn trong nhóm dùng pembrolizumab so với điều trị hóa chất.⁶²

* *Không có đột biến gen*

Hóa trị hoặc hóa trị kết hợp với kháng tăng sinh mạch bevacizumab nếu là ung thư biểu mô không phải tế bào vảy.

* *Điều trị duy trì và bước 2, 3*

Là điều trị sau khi bệnh nhân giai đoạn tiến triển đã điều trị 4 - 6 đợt hóa trị, không có dấu hiệu bệnh tiến triển nữa. Có thể điều trị đến khi bệnh tiến triển trở lại hoặc khi không chịu được tác dụng phụ của hóa trị. Các bệnh nhân có thể được điều trị duy trì với đơn chất (hoặc là hóa chất, sinh học, điều trị đích). Điều trị duy trì bằng kéo dài hóa trị sau bước đầu phối hợp platinum cho các bệnh nhân giai đoạn tiến triển quá 4 - 6 chu kỳ không được khuyến

cáo. Trong phân tích tổng hợp dựa trên 5 thử nghiệm so sánh 6 chu kỳ với 3 chu kỳ. Có 4 thử nghiệm lâm sàng chỉ ra không cải thiện sống thêm toàn bộ có ý nghĩa thống kê (9,5 so với 8,7 tháng) tuy nhiên sống thêm không bệnh cao hơn có ý nghĩa thống kê trong nhóm bệnh nhân kéo dài đến 6 chu kỳ (6,1 so với 5,3 tháng).

Mặc dù kéo dài phác đồ điều trị không được khuyến cáo, nhưng điều trị duy trì bằng đơn hóa chất như: pemetrexed, docetaxel, gemcitabin hay bằng bevacizumab hoặc ức chế TKIs (gefitinib, erlotinib) cho thấy tăng sống thêm không tiến triển, có thể cải thiện sống thêm toàn bộ.^{63,64}

Bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB - IV hoặc tái phát di căn tiến triển sau điều trị bước 1 sẽ được điều trị bước 2 và bước 3. Mục tiêu của điều trị bước 2 là cải thiện chất lượng sống nhờ thuyên giảm triệu chứng, kéo dài thời gian sống. Nếu bệnh nhân có đột biến gen: Điều trị với các thuốc điều trị đích. Nếu có triệu chứng thì kết hợp với điều trị tại chỗ. Nếu bệnh nhân không có đột biến gen: Đã được điều trị hóa chất bước 1 tiến triển: docetaxel, pemetrexed, gemcitabin và erlotinib là những thuốc được chỉ định điều trị tiếp theo sau hay có PS 0 - 2.⁶⁵

1.6.3.2. Các phương pháp điều trị tại chỗ trong ung thư phổi giai đoạn muộn

Hiện nay, có nhiều phương pháp điều trị tại chỗ đã được áp dụng trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa. Các phương pháp này được chia làm ba nhóm chính bao gồm; các phương pháp đốt nhiệt, các phương pháp can thiệp qua đường động mạch và xạ trị.

*** Xạ trị**

Xạ trị ngoài (external beam radiotherapy): là một phương pháp điều trị không xâm nhập.

Xạ trị lập thể định vị thân (stereotactic body radiotherapy): thường sử dụng một vài phân liều với liều xạ trị lớn trong từng phân liều. Thuật ngữ “lập

thể định vị - stereotactic” miêu tả mối liên hệ giữa vị trí khối u cần điều trị với các mốc đánh dấu chuẩn dùng để xác định một hệ tọa độ được sử dụng để định vị chính xác khối u, định hướng cho quá trình lập kế hoạch và hướng dẫn cho việc điều trị đúng vị trí mong muốn trong cơ thể BN. Do đó, phương pháp này bao gồm nhiều yếu tố: phân liều xạ trị có hiệu quả điều trị khối u, xác định chính xác thể tích điều trị, khắc phục sự di động của khối u, hướng dẫn hình ảnh, phân bố liều xạ trị theo hình dạng khối u và kiểm soát chất lượng xạ trị mức độ cao.⁶⁶

*** *Phương pháp phá hủy khối u bằng nhiệt dưới hướng dẫn chẩn đoán hình ảnh.***

Theo NCCN version 6.2022, phương pháp phá hủy khối u bằng nhiệt dưới hướng dẫn chẩn đoán hình ảnh là kỹ thuật không gây tổn thương nhu mô phổi, giảm tạm thời mức tối đa chức năng phổi: thể tích thở ra gắng sức trong 1 giây đầu tiên (FEV1) và chỉ số khuếch tán carbon monoxide (DLCO) do vậy khó tính toán trước và sau điều trị. Phương pháp này bao gồm: đốt sóng cao tần, vi sóng hay và điều trị áp lạnh. ĐSCT và vi sóng sử dụng nhiệt để gây hoại tử tế bào khối u, trong khi quá trình cắt lạnh dựa trên quá trình đóng băng và rã đông nối tiếp. Phương pháp phá hủy khối u bằng nhiệt được cân nhắc chỉ định ở những bệnh nhân nguy cơ cao với các khối u có thể phẫu thuật cắt bỏ nhưng có nguy cơ cao biến chứng phẫu thuật.

Kỹ thuật này đã thành công ở những bệnh nhân có nguy cơ cao: được định nghĩa là có 01 tiêu chuẩn chính và/hoặc 02 tiêu chuẩn phụ. Tiêu chuẩn chính bao gồm FEV1 hoặc DLCO <50%, và tiêu chuẩn bị bao gồm FEV1 hoặc DLCO giảm nằm trong khoảng 51-60%, tuổi cao > 75, tăng áp động mạch phổi, phân số tổng máu thất trái (LVEF)<40%, phân áp oxy trong máu động mạch (PaO2) <55mmHg, Áp lực riêng phần của carbon dioxid (PCO2) >45mmHg.

Chỉ định điều trị đối với ung thư phổi không tế bào nhỏ bao gồm các khối u <3cm. Với các khối u >3cm có tỷ lệ cao biến chứng và tái phát tại chỗ. Phương pháp này được lựa chọn ở các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IA, bệnh nhân có nhiều khối u phổi, những bệnh nhân có tái phát tại chỗ hoặc bệnh nhân có bệnh lý nền ở phổi.⁶⁷

ĐSCT hoạt động bằng cách truyền sóng tần số vô tuyến đến khu vực xung quanh điện cực ghép nối với máy phát điện, gây ra điện trường dao động tạo ra năng lượng ma sát do va chạm electron. Sự va chạm này tạo ra nhiệt dẫn đến sự phá hủy khối u cuối cùng bằng hoại tử đông máu từ nhiệt độ trên 60°C.

Vi sóng là kỹ thuật sử dụng năng lượng vi sóng trong dải 300–3000 MHz từ ăng-ten, tạo ra dao động của các ion trong mục tiêu. Sự dao động này tạo ra nhiệt và dẫn đến hoại tử đông. So với ĐSCT, phương pháp vi sóng đạt được mức tăng nhiệt độ lớn hơn và nhanh hơn mà ít phụ thuộc vào sự dẫn nhiệt. Từ đó kỹ thuật này cho phép thời gian cắt bỏ nhanh hơn, vùng cắt bỏ lớn hơn và giảm hiệu ứng sinh nhiệt so với ĐSCT.

Những đặc điểm này làm cho nó thích hợp hơn cho việc cắt bỏ hoàn toàn ở những bệnh nhân có khối u lớn, ít tác động mạch máu lớn hoặc đường thở lớn hơn. Về mặt lý thuyết, nó cho phép thể tích cắt bỏ lớn hơn, giúp giảm nguy cơ tái phát tại chỗ, nhưng kết quả như vậy chưa được chứng minh hoàn toàn trong thực hành lâm sàng. Tuy nhiên, nhiệt độ cao hơn mà phương pháp này đạt được có thể dẫn đến nguy cơ tiềm ẩn rò rỉ khí dai dẳng và tăng tỷ lệ rò phế quản phổi so với ĐSCT. Từ đó nên tránh mở rộng vùng cắt bỏ vào thành ngực và hậu quả là đau, rò màng phổi và bỏng da.

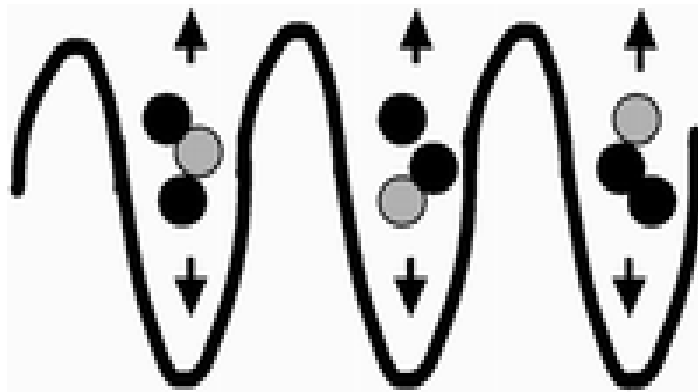
Cắt lạnh: Trong quá trình cắt lạnh, sự giãn nở nhanh chóng của khí argon có áp suất làm mát đầu bôi xuống dưới -140°C. Xuất huyết phế nang được cố ý gây ra xung quanh các khối u phổi để tạo điều kiện cho băng lan rộng. So với ĐSCT và đốt vi sóng, cắt lạnh gây ít đau hơn và giúp bảo quản tốt hơn cấu trúc collagen của mô. Do đó, cắt lạnh là phương pháp ưa thích đối với các khối u gân cơ hoành, màng phổi hoặc đường thở lớn.⁶⁸

1.7. Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng đốt sóng cao tần

1.7.1. Nguyên lý của phương pháp

Phương pháp đốt sóng cao tần đã được sử dụng từ nhiều năm nay trong điều trị bệnh tim mạch, thần kinh, u xương. Nó còn được dùng để điều trị các khối u ác tính trong phổi, gan, thận, lách, tiền liệt tuyến, vú và mô mềm. Tuy vậy hiệu quả hứa hẹn nhất và được nhiều thầy thuốc quan tâm nhất là ứng dụng trong điều trị u phổi và u gan.

Sử dụng dòng điện xoay chiều với tần số cao 200 - 1200 kHz để tạo nhiệt phá hủy khối u. Một mạch điện khép kín được tạo bởi nguồn phát, điện cực kim, điện cực phân tán, trong đó bệnh nhân đóng vai trò như một điện trở. Trở kháng điện tích cao giữa các mô và điện cực kim tạo nên sự va đập mạnh của các ion trong mô u xung quanh điện cực kim. Sự va đập mạnh này tạo ra động năng trong cơ thể và sinh nhiệt. Tổn thương của mô gây ra do nhiệt phụ thuộc vào nhiệt độ và thời gian tác động.⁶⁹

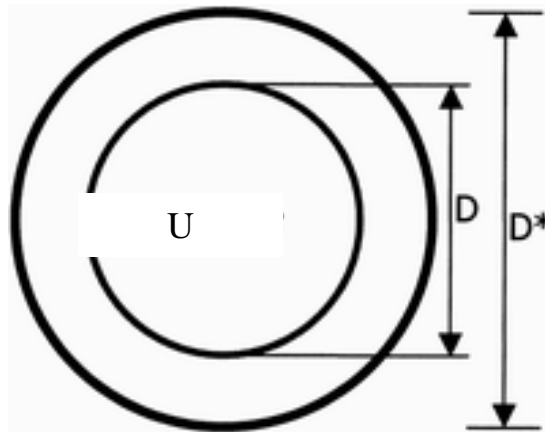


Hình 1.1. Sơ đồ sự chuyển động của các ion dưới tác dụng của dòng điện xoay chiều⁶⁹

Tác động của nhiệt độ đối với các tế bào của cơ thể:

- 41⁰C - 45⁰C : Tế bào dễ bị tổn thương bởi tia xạ và hoá chất.
- 45⁰C - 50⁰C : Trong vòng 1 - 2 h tế bào bị phá hủy không hồi phục.
- 50⁰C - 55⁰C : Trong vòng 4 - 6 phút tế bào không hồi phục.
- 60⁰C - 100⁰C : Ty lạp thể và hệ men không hồi phục.
- 100⁰C - 110⁰C : Tế bào bị than hóa và bốc hơi.

Nhiệt độ cần được duy trì từ 50°C - 100°C ở toàn bộ thể tích u và 10 mm chiều dày của tổ chức lành xung quanh để hoại tử hoàn toàn khối u và tránh tái phát. Thời gian cho một lần đốt thường là 8 phút và lặp lại tùy thuộc kích thước khối, có thể 10 - 30 phút. Kết quả nghiên cứu của nhóm bác sỹ tại bệnh viện Massachusetts cho thấy khối u không hoại tử đông ngay tức thì nhưng có tổn thương tế bào không hồi phục, sau 3 ngày đốt sóng khối u mới có hoại tử đông hoàn toàn. Vài tháng sau, sẹo xơ sẽ dần dần thay thế vùng hoại tử.



Hình 1.2. Diện đốt sóng phải có đường kính lớn hơn đường kính khối u 2 cm⁶⁹

D: Đường kính khối u

D:* Đường kính vùng phá hủy do nhiệt.

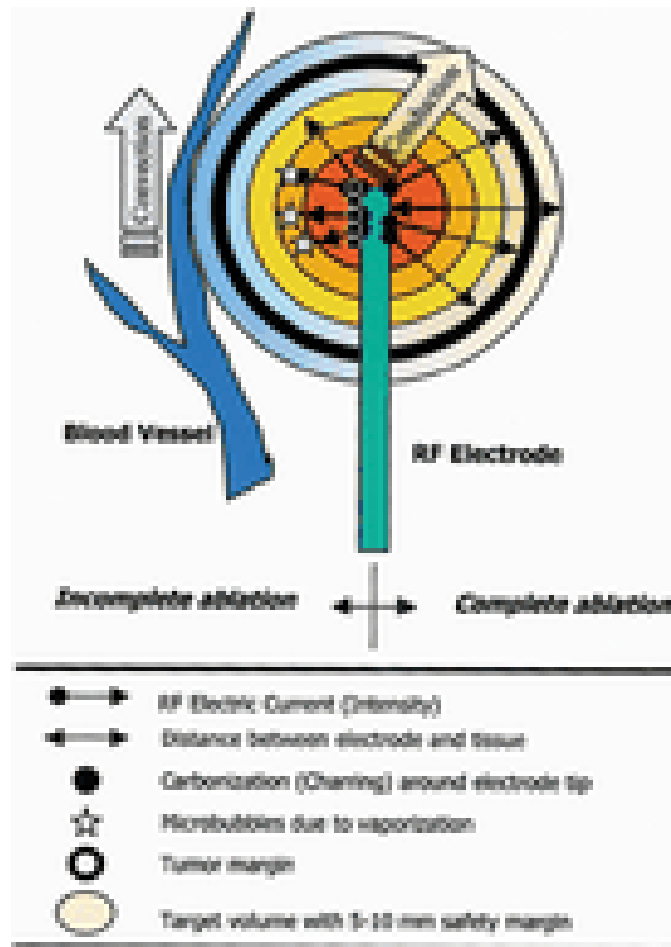
ĐSCT có thể tiến hành qua da dưới hướng dẫn chụp CLVT được sử dụng phổ biến nhất. Có thể phối hợp ĐSCT với các phương pháp khác hóa chất, xạ trị.⁶⁹

Các yếu tố làm giảm kết quả điều trị và các biện pháp làm tăng hiệu quả đốt sóng cao tần:

Kích thước, hình dạng của vùng hoại tử là yếu tố quyết định trong hiệu quả điều trị của sóng cao tần, đây cũng là hạn chế chính của phương pháp. Đến nay đã có nhiều bước tiến về phương tiện và kỹ thuật để khắc phục nhược điểm này. Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến kích thước vùng hoại tử:

Khi nhiệt độ tại đầu kim lên đến 105°C mô bị đốt cháy có hiện tượng than hóa và bốc hơi. Những bọt khí sát đầu kim điện cực sẽ hạn chế nhiệt lan tỏa khắp khối u.

Sự tăng sinh mạch của khối u và vị trí u gần các mạch máu lớn cũng làm giảm hiệu quả của phương pháp. Dòng máu tải nhiệt đi xa khối u làm giảm kích thước và tạo vùng hoại tử với hình thù bất thường.



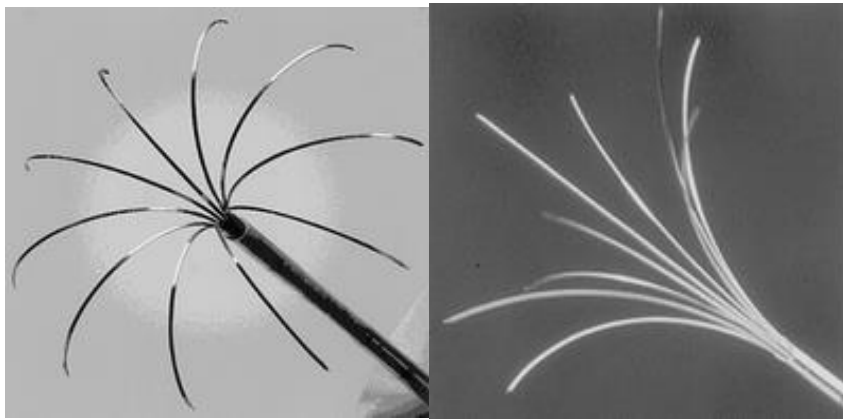
Hình 1.3. Cấu trúc khối u⁶⁹

Cấu trúc khối u (cấu tạo u, tính đồng nhất của khối u) cũng là yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị.⁶⁹

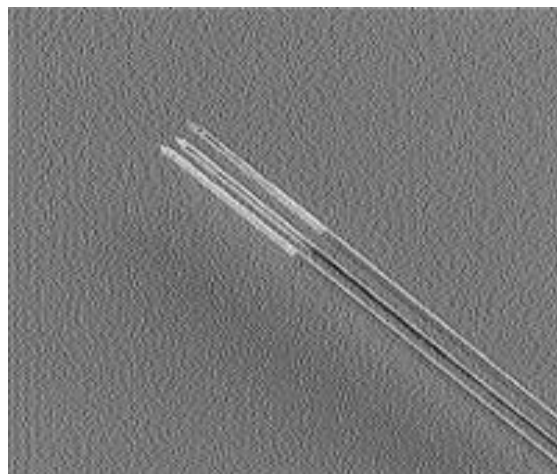
Những phương pháp làm tăng kích thước vùng hoại tử:

Bơm dung dịch NaCl vào khối u trong quá trình ĐSCT: dung dịch NaCl được dẫn qua đầu kim điện cực bằng hệ thống bơm tự động vào rãnh

dọc thân kim. Kim đơn cực với hệ thống bơm NaCl có thể tạo vùng hoại tử 4cm. Dung dịch NaCl khi được bơm vào khối u sẽ có hai tác dụng: với dòng điện xoay chiều, nhiệt lượng tạo ra phụ thuộc vào tính dẫn điện của mô. Dung dịch NaCl sẽ làm thay đổi tính dẫn điện của mô, cho phép làm tăng nhiệt lượng tạo ra. Một tác dụng nữa là dịch này làm mát vùng mô xung quanh đầu điện cực hạn chế hiện tượng cacbon hóa và bay hơi. Nhờ hai tác dụng này mà phương pháp bơm NaCl trước và trong khi ĐSCT đã làm tăng kích thước vùng hoại tử. Đầu điện cực tự làm lạnh (cooled tip) là một cải tiến mới làm tăng kích thước vùng hoại tử trên 3 cm. Điện cực chùm, kim đa cực có thể tạo vùng hoại tử đồng $47,6 \pm 7,8\text{mm}$.⁶⁹



Hình 1.4. Kim điện cực chùm⁶⁹



Hình 1.5. Kim đa cực⁶⁹

1.7.2. Chỉ định, chống chỉ định đốt sóng cao tần trong u phổi

Chỉ định:

- Ung thư phổi nguyên phát hoặc khối ung thư di căn phổi không còn chỉ định phẫu thuật, hoặc bệnh nhân không đồng ý phẫu thuật.
- Ung thư phổi nguyên phát hoặc thứ phát một khối hoặc tối đa ba khối.
- Chỉ định tối ưu cho khối u ≤ 5 cm. Đến nay, chỉ định còn mở rộng cho những khối u lớn trên 7 cm.
- Điều trị triệu chứng khi một khối u xâm lấn vào thành ngực và gây ra đau.

Chống chỉ định

- Khối u phổi gần một cơ quan quan trọng như đường dẫn khí trung tâm, mạch máu, hoặc tim (Khoảng cách < 1 cm).
- U kèm xẹp phổi hoặc viêm phổi tắc nghẽn
- Khối u phổi lớn và những người có khó khăn để đạt được có thể yêu cầu điều trị ĐSCT lặp đi lặp lại.
- Rối loạn đông máu không kiểm soát được.
- Chỉ số toàn trạng PS > 2 .
- Phụ nữ mang thai.⁷⁵⁻⁷⁸

1.7.3. Biến chứng sau đốt sóng cao tần

Kết quả điều trị cho bệnh nhân ung thư phổi bằng phương pháp đốt sóng cao tần đã cho thấy nhiều ưu điểm của phương pháp này so với một số phương pháp điều trị khác. Bên cạnh đó, những biến chứng sớm và muộn sau đốt sóng cao tần đã được báo cáo trong nghiên cứu của nhiều tác giả. Các biến chứng tức thì liên quan đến ĐSCT thường là đau, tràn khí màng phổi, tràn dịch màng phổi, tràn khí dưới da... Một số biến chứng nặng cũng có thể xảy ra, tuy nhiên với một tỉ lệ thấp như áp xe phổi, chèn ép màng ngoài tim...

Biến chứng sau đốt sóng cao tần điều trị ung thư phổi đã được báo cáo trong nhiều nghiên cứu. Guiyuan Li và các cộng sự đã thực hiện một đánh giá hệ thống và phân tích tổng hợp về hiệu quả và độ toàn của cắt đốt sóng cao tần với bệnh ung thư phổi. Kết quả nghiên cứu đưa ra 190 biến chứng chính của đốt sóng cao tần được báo cáo trong 20 nghiên cứu, với tỷ lệ gộp chung là 6% (95%CI: 3% - 8%) cho các biến chứng chính và tỷ lệ các biến chứng nhỏ gộp chung là 27% (95%CI: 14% - 41%).⁷⁴

- Đau: Mặc dù cắt đốt bằng sóng cao tần có thể giúp giảm đau bền vững ở hầu hết các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển với những cơn đau khó chữa và kháng lại hóa trị hoặc xạ trị,⁷⁵ nhưng nó cũng là tác dụng phụ hay gặp nhất trong khi làm thủ thuật với nhiều mức độ: đau nhiều, đau vừa, đau ít. Triệu chứng này có thể còn kéo dài ở vài ngày sau khi thực hiện thủ thuật. Trong nghiên cứu của tiến sĩ Marcello Carlo Ambrogi và các cộng sự, có 20% trường hợp (05 bệnh nhân) có tổn thương bề mặt màng phổi, bị đau liên quan đến ĐSCT cần tiêm thuốc an thần sâu, tuy nhiên bệnh nhân sẽ hết đau vài phút sau khi kết thúc thủ thuật.⁷⁶ Đau nhẹ đến trung bình sau thủ thuật sau khi cắt bỏ phổi có thể được kiểm soát bằng thuốc giảm đau đường uống.⁷⁷

- Ho ra máu: Hầu hết tự khỏi, một số trường hợp ho ra máu nặng nguy kịch ở những bệnh nhân u phổi gần rốn phổi.⁷⁸

- Tràn khí màng phổi: Tràn khí màng phổi trước hoặc sau can thiệp được mô tả là biến chứng phổ biến nhất sau khi cắt khối u qua da, tuy nhiên chỉ khoảng một phần ba số bệnh nhân cần phải đặt dẫn lưu. Đây là biến chứng hay gặp, có thể kết hợp cả tràn khí dưới da. Tràn khí màng phổi xảy ra với tỷ lệ 42,3%⁷⁹.

- Tràn dịch màng phổi: Tỷ lệ tràn dịch màng phổi được báo cáo từ 1 - 60% theo nghiên cứu của Hui Xu và cộng sự. Tràn dịch màng phổi có liên

quan đến việc tăng nhiệt độ màng phổi trong quá trình cắt đốt, có thể thấy mối liên quan của nó với viêm màng phổi do chấn thương nhiệt. Các yếu tố nguy cơ đáng kể của tràn dịch màng phổi bao gồm giảm khoảng cách đến màng phổi (< 10 mm), nhiều tổn thương cắt bỏ trong một lần duy nhất, giảm chiều dài của phổi thông khí đi ngang qua dụng cụ phun và thời gian cắt đốt dài. Tùy mức độ tràn dịch mà xử trí khác nhau. Tràn dịch màng phổi vô trùng sau cắt bỏ thường có thể được điều trị bảo tồn, trong khi đặt ống ngực được yêu cầu trong 1 - 7% trường hợp⁸⁰.

- Nhiễm trùng: Nhiễm trùng sau thủ thuật cũng là một trong các biến chứng khi thực hiện cắt đốt bằng sóng cao tần. Biến chứng này đã được ghi nhận trong nghiên cứu của Xiaoyin Zhou và các cộng sự với 3/40 trường hợp, đi cùng với các biến chứng khác như tràn dịch màng phổi và tràn khí màng phổi⁷⁵. Sau khi tiến hành thủ thuật, biến chứng viêm phổi chiếm tỷ lệ 11,1% trong nghiên cứu của Nguyễn Quang Trung. Trong nghiên cứu của T.de Baere cùng các cộng sự, 420 bệnh nhân với 1403 khối u phổi trải qua 1000 buổi ĐSCT có 9,8% biến chứng cấp độ 3 và 4 bao gồm viêm màng phổi vô khuẩn (2,3%), viêm phổi (1,8%), áp xe phổi (1,6%). Xạ trị bằng tia bên ngoài trước đây, khí phế thũng và tuổi được cho là những yếu tố nguy cơ đáng kể đối với biến chứng nhiễm trùng. Việc sử dụng kháng sinh dự phòng trước khi điều trị và một ngày đến một tuần sau khi điều trị đã được báo cáo nhưng không có lợi ích nào được chứng minh đối với các biến chứng nhiễm trùng.⁷⁷

- Khó thở nhẹ hiện là một triệu chứng phổ biến và có thể cần thở oxy qua đường mũi hoặc mặt nạ trong vài giờ nhưng hầu hết bệnh nhân được xuất viện vào ngày hôm sau nếu không có dẫn lưu màng phổi. Một số bệnh nhân bị tổn thương chức năng hô hấp trước khi điều trị sẽ bị các triệu chứng xấu đi tạm thời và cần điều trị bằng oxy kéo dài từ một ngày đến ba tuần.⁷⁷

– Các biến chứng hiếm gặp: Một số biến chứng hiếm gặp được báo cáo bao gồm lỗ rò màng phổi phế quản, hội chứng suy hô hấp cấp, viêm tiểu phế quản tắc nghẽn tổ chức viêm phổi, gãy xương sườn, chấn thương thần kinh (đám rối thần kinh cánh tay, cơ liên sườn, phế quản, thanh quản), thuyên tắc phổi, thuyên tắc khí toàn thân, chèn ép màng ngoài tim.⁸⁰ Nghiên cứu tổng quan về cắt đốt sóng cao tần với ung thư phổi không tế bào nhỏ của Takao Hiraki và các cộng sự cho thấy mặc dù tỷ lệ tử vong là khá hiếm, nhưng nó đôi khi xảy ra do suy hô hấp cấp tính, thuyên tắc phổi và đợt cấp của bệnh xơ phổi.⁸¹

Mặc dù tỉ lệ biến chứng không quá cao như một số phương pháp điều trị khác, tuy nhiên khi chỉ định cắt đốt bằng sóng cao tần cho những bệnh nhân có nguy cơ cao cần hết sức cẩn trọng bởi ngay cả những biến chứng rất nhỏ sau can thiệp cũng có thể dẫn đến tình trạng lâm sàng xấu đi nghiêm trọng ở những bệnh nhân có chức năng phổi suy giảm nhiều.

Những thay đổi về hình ảnh khối u sau điều trị trên cắt lớp vi tính.

Chụp CLVT có cản quang được sử dụng rộng rãi để đánh giá hiệu quả điều trị ung thư phổi bằng sóng cao tần. Khoảng cách giữa các lần chụp còn chưa thống nhất, 1 - 3 tháng là khoảng thời gian được cho là phù hợp.

Quy trình chụp CLVT theo dõi u phổi sau đốt sóng cao tần như sau:

- Chụp CLVT sau đốt sóng một tháng để xác định vùng u phổi được phá hủy.
- Sau đó chụp 3 tháng một lần để xác định tái phát ở rìa khối hoặc di căn.
- Chụp ngay sau thủ thuật để đánh giá khối u đã được đốt hoàn toàn chưa và phát hiện các biến chứng sớm.

Phương pháp: chụp CLVT với khoảng cách 5mm và tốc độ 5mm/s. Chụp CLVT ba pha ở các thời điểm 30s, 70s và 3 phút sau khi bắt đầu tiêm 120ml thuốc cản quang vào tĩnh mạch. Tốc độ tiêm thuốc là 3ml/s.

1.7.4. Các nghiên cứu điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ không mổ được bằng ĐSCT:

1.7.4.1. Nghiên cứu trong nước

Theo nghiên cứu của Đinh Trọng Toàn cùng cộng sự năm 2013 tại bệnh viện Phạm Ngọc Thạch trên 32 bệnh nhân tham gia nghiên cứu gồm 27 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) và 5 bệnh nhân ung thư di căn phổi, được điều trị đốt u bằng sóng cao tần. Kết quả sơ bộ sau 1 tháng theo dõi cho thấy đáp ứng điều trị hoàn toàn về hình ảnh học là 8/32 (25%) bệnh nhân, đáp ứng điều trị một phần là 24/32 (75%) bệnh nhân. Có 20/32 (62,5%) BN bị ho trong đó 6/20 (30%) bệnh nhân bị ho cải thiện rõ rệt triệu chứng; Có 18/32 (56,25%) BN bị đau ngực trong đó 8/18 (44,4%) cải thiện rõ rệt cảm giác đau tức ngực sau thủ thuật. Các biến chứng bao gồm tràn khí màng phổi do thủ thuật là 14/32 bệnh nhân (43,75%), tràn khí dưới da là 1/32 bệnh nhân (3,1%), ho ra máu là 2/32 bệnh nhân (6,2%), viêm phổi là 1/32 bệnh nhân (3,1%).⁸²

1.7.4.2. Nghiên cứu nước ngoài.

Nghiên cứu của Dupuy (2015) trên 51 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn Ia không mổ được từ 16 trung tâm ung thư tại Mỹ cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ ở thời điểm 1 năm và 2 năm lần lượt là 86,3% và 69,8%. Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tại chỗ 1 năm là 68,9% và 2 năm là 59,8%.⁴

Theo kết quả nghiên cứu của Takao Hiraki và cộng sự về tính an toàn của điều trị đốt sóng cao tần trong điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ ở giai đoạn sớm ĐSCT cho thấy tỷ lệ tràn khí màng phổi trong lên đến 63% các trường hợp, trong đó có chưa đến 15% trường hợp phải dẫn lưu tràn khí màng phổi.⁸¹

Nghiên cứu của Shuhui Du và cộng sự (2017) trên 133 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ được chia làm 2 nhóm. Nhóm 1 gồm 77 bệnh nhân được điều trị đốt sóng cao tần kèm hóa chất. Nhóm 2 gồm 56 bệnh nhân điều trị đốt sóng cao tần. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ ở thời điểm 1 năm và 2 năm của nhóm được điều trị đốt sóng cao tần kết hợp với hóa chất là 70,74% và 39,31%. Tỷ lệ này cao hơn ở nhóm điều trị hóa chất đơn thuần với con số lần lượt là 54,54% và 19,49%. Trung vị sống còn toàn bộ ở nhóm 1 là 22,1 tháng, cao hơn ở nhóm 2 là 18,1 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.⁸³

Nghiên cứu của Yuqing Shan và cộng sự (2021) điều trị áp nhiệt tại chỗ kết hợp hóa chất trên các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV cho thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 70,59% trong đó đáp ứng toàn bộ là 23,53% và đáp ứng một phần là 47,06%.⁸⁴

Nghiên cứu của Kashima và cộng sự (2011) trên 1000 trường hợp đốt sóng cao tần u phổi cho thấy tỷ lệ tử vong khi thực hiện đốt sóng cao tần là 0,4% (4 bệnh nhân) trong đó có 3 trường hợp tử vong do viêm phổi kẽ sau đốt sóng, 1 trường hợp tử vong do ho máu sét đánh. Tỷ lệ biến chứng chính là 9,8%. Trong đó thường gặp nhất là viêm màng phổi vô trùng chiếm 2,3%, viêm phổi 1,8%, apxe phổi chiếm 1,6%, tràn dịch màng phổi cần dẫn lưu là 1,6%.⁸⁵

Nghiên cứu của Ying - Ying Liu và cộng sự trên 317 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (87 bệnh nhân nhóm nghiên cứu và 230 bệnh nhân nhóm chứng) cho thấy: Tỷ lệ kiểm soát bệnh của nhóm nghiên cứu là 88,09%, cao hơn hẳn so với nhóm chứng (61,91%). Điểm số chức năng và triệu chứng của hai nhóm sau điều trị tốt hơn đáng kể so với trước điều trị và các chỉ số của nhóm nghiên cứu sau điều trị tốt hơn so với nhóm chứng ($p < 0,05$).⁸⁶

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 63 bệnh nhân UTPKTBN không mổ được đã được điều trị đốt sóng cao tần tại bệnh viện Ung bướu Nghệ An từ 1/2014 - 8/2022.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân UTPKTBN được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học.
- Được thực hiện xét nghiệm đánh giá giai đoạn TNM.
- Bệnh chưa được điều trị trước đó.
- Giai đoạn I không thể phẫu thuật được hoặc giai đoạn II-IV có triệu chứng đau tại u nguyên phát.
- Được theo dõi và chụp cắt lớp vi tính kiểm tra sau can thiệp theo protocol nghiên cứu.
- Chỉ số toàn trạng cơ thể ECOG ≤ 2

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- UTPKTBN tái phát.
- U gần cơ quan quan trọng: đường dẫn khí, mạch máu, tim.
- U kèm xẹp phổi.
- BN mắc ≥ 2 ung thư.
- Ung thư di căn não.
- Bệnh nhân có rối loạn đông máu: tỉ lệ prothombin $< 60\%$, TC < 50 G/L.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 1/2014 – 8/2022
- Địa điểm nghiên cứu: bệnh viện Ung bướu Nghệ An.

2.2.2. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng, so sánh kết quả trước sau.

2.2.3. Cỡ mẫu và chọn mẫu

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu ước lượng một tỉ lệ:

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

Trong đó

- n: Cỡ mẫu nghiên cứu
- α : Xác suất sai lầm loại I
- $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$: Giá trị thu được từ bảng Z tương ứng với giá trị $\alpha = 0,05$
- p: Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển sau khi đốt sóng cao tần
- $d = 0,15$ (độ chính xác tuyệt đối mong muốn)

Lấy tỉ lệ sống thêm bệnh không tiến triển sau khi đốt sóng cao tần theo nghiên cứu của Beland MD năm 2010 là $p = 0,57$.⁸⁷

Thay số vào công thức, ta có $n = 41,8$. Như vậy, cỡ mẫu tối thiểu cần cho nghiên cứu là 42. Thực tế chúng tôi thu được 63 bệnh nhân vào nghiên cứu.

2.2.4. Biến số và chỉ số nghiên cứu

STT	Tên biến	Định nghĩa biến	Loại biến	Phương pháp thu thập số liệu
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	Bệnh án nghiên cứu
2	Giới tính	Có hai giá trị nam và nữ	Nhị phân	Bệnh án nghiên cứu

3	Chiều cao	Chiều cao của đối tượng nghiên cứu tại thời điểm nhập viện (đơn vị cm)	Rời rạc	Bệnh án nghiên cứu
4	Cân nặng	Cân nặng của đối tượng nghiên cứu tại thời điểm nhập viện (đơn vị kg)	Rời rạc	Bệnh án nghiên cứu
5	BMI	Chỉ số khối của cơ thể tính bằng trọng lượng chia cho bình phương chiều cao	Rời rạc	Bệnh án nghiên cứu · Tính chỉ số BMI
6	Hút thuốc	Không hút/Có hút	Nhị phân	Bệnh án nghiên cứu · Phỏng vấn
7	Chỉ số toàn trạng trước điều trị	Đánh giá theo thang đánh giá ECOG, chia thành các mức PS từ 0 đến 4	Rời rạc	Bệnh án nghiên cứu Khám thực thể
8	Triệu chứng hô hấp/ toàn thân	Ho Ho ra máu Đau tức ngực Khó thở Gầy sút cân Sốt	Nhị phân	Bệnh án nghiên cứu Khám thực thể
9	Đặc điểm khối u	Các đặc điểm về vị trí, kích thước khối u	Danh mục	Bệnh án nghiên cứu

10	Giai đoạn TNM/ giai đoạn bệnh	Phân loại TNM của AJCC lần thứ 7	Danh mục	Bệnh án nghiên cứu
11	Loại mô bệnh học	Mô bệnh học xác định qua kết quả giải phẫu bệnh	Danh mục	Bệnh án nghiên cứu
12	Số lần đốt sóng cao tần	Đốt 1 lần Đốt 2 lần	Rời rạc	Bệnh án nghiên cứu · Phòng vấn bệnh nhân
13	Điểm VAS	Điểm đau VAS trước và sau điều trị	Rời rạc	Phòng vấn bệnh nhân
14	Mức độ hoại tử u	Hoàn toàn/ Không hoàn toàn	Rời rạc	Bệnh án nghiên cứu · Khám thực thể
15	Đáp ứng điều trị	Đáp ứng hoàn toàn Đáp ứng một phần Bệnh giữ nguyên Bệnh tiến triển	Danh mục	Bệnh án nghiên cứu · Khám thực thể
16	Phác đồ hóa chất	Phác đồ đa hóa trị/ đơn hóa trị phối hợp với đốt sóng cao tần	Danh mục	Bệnh án nghiên cứu · Phòng vấn
17	Thời gian sống thêm toàn bộ	Là khoảng thời gian sống tính từ thời điểm được chẩn đoán hoặc bắt đầu điều trị bệnh	Rời rạc	Bệnh án nghiên cứu
18	Tỉ lệ sống thêm toàn bộ	1 năm 2 năm 3 năm	Danh mục	Bệnh án nghiên cứu

19	Thời gian sống bệnh không tiến triển tại chỗ	Là thời gian được tính từ trong hoặc sau điều trị mà người bệnh không xuất hiện thêm những khối u ung thư mới hoặc những tế bào ung thư không lan rộng, di căn sang những cơ quan, bộ phận khác trong cơ thể	Rời rạc	Bệnh án nghiên cứu
20	Tỷ lệ sống bệnh không tiến triển tại chỗ	1 năm 2 năm 3 năm 4 năm 5 năm	Danh mục	Bệnh án nghiên cứu
21	Biến chứng sau ĐSCT	Có/Không	Nhị phân	Bệnh án nghiên cứu
22	Biến chứng sau ĐSCT lần 1/2	Có/không	Danh mục	Bệnh án nghiên cứu

2.2.5. Công cụ và kỹ thuật thu thập số liệu

2.2.5.1. Công cụ thu thập số liệu

Nghiên cứu sử dụng mẫu bệnh án nghiên cứu.

2.2.5.2. Kỹ thuật thu thập số liệu

- Phỏng vấn trực tiếp bệnh nhân đánh giá kết quả theo mẫu hoặc thông qua trao đổi với bệnh nhân, người nhà qua điện thoại.
- Đánh giá đáp ứng lâm sàng với triệu chứng đau tại u nguyên phát trước và sau ĐSCT.

- Đánh giá tổn thương tại phổi bằng chụp CLVT lồng ngực có tiêm thuốc cản quang sau đợt 1 tháng, mỗi 3 tháng trong hai năm đầu tiên, mỗi 6 tháng trong những năm tiếp theo.

2.2.6. Quy trình nghiên cứu

2.2.6.1. Ghi nhận đánh giá về lâm sàng và cận lâm sàng trước điều trị

*** Lâm sàng**

- Tuổi, giới.
- Tiền sử:
 - Tiền sử bản thân: bệnh phổi mạn tính, bệnh lý tim mạch, tiểu đường, ...
 - Tiền sử gia đình: bệnh ung thư phổi, bệnh UT khác.
- Lý do vào viện: đau tức ngực, ho, sốt, gầy sút cân, ...
- Thời gian phát hiện bệnh: là khoảng thời gian từ lúc có triệu chứng đầu tiên của bệnh đến khi vào viện (tính theo tháng).
- Thể trạng: đánh giá chỉ số toàn trạng theo ECOG (bảng 2.1).
- Khám phổi: Lồng ngực, nghe thông khí phổi.
- Khám toàn thân: đánh giá sự lan tràn của bệnh (hạch thượng đòn, gan, xương).

*** Cận lâm sàng**

- Các xét nghiệm cơ bản: bao gồm công thức máu (số lượng hồng cầu, bạch cầu, bạch cầu hạt, hemoglobin, tiểu cầu) và sinh hoá máu (chức năng gan thận: bilirubin, các transaminase, urê, creatinine).
- Các xét nghiệm giúp đánh giá và theo dõi điều trị:
 - Chỉ điểm u (CEA: bình thường ≤ 5 ng/ml).
 - Xquang lồng ngực: xem xét tổn thương.
 - Chụp CT lồng ngực: đánh giá kích thước và số lượng khối u, mức độ xâm lấn của u, hạch rốn phổi và hạch trung thất.
 - Chụp MRI, CT sọ não: xem xét tổn thương di căn.

- Chụp SPECT xương: đánh giá di căn xương.
- Nội soi khí phế quản: xem xét những tổn thương khí phế quản, sinh thiết chẩn đoán giải phẫu bệnh khi soi thấy tổn thương.
- Sinh thiết xuyên thành ngực: nhằm chẩn đoán giải phẫu bệnh khi soi khí phế quản không sinh thiết được tổn thương.
- Đo chức năng hô hấp.
- Siêu âm ổ bụng đánh giá tổn thương hạch và tạng trong ổ bụng, Chụp CT-scanner đánh giá sự di căn.
- Điện tim đồ, siêu âm tim phát hiện bệnh phối hợp.
- Chẩn đoán mô bệnh học: xác định typ mô bệnh học
- Chẩn đoán giai đoạn bệnh (giai đoạn I, II, III và IV).
- Chẩn đoán bệnh kèm theo.
- Hội chẩn liên khoa: khoa ngoại, chẩn đoán hình ảnh, gây mê hồi sức, nội lồng ngực.
- Các chống chỉ định phẫu thuật theo hiệp hội phẫu thuật ung thư hoa kỳ nhóm Z4033 gồm: 1 tiêu chuẩn chính hoặc 2 tiêu chuẩn phụ:

Tiêu chuẩn chính:

$FEV1 \leq 50\%$

$Dlco \leq 50\%$.

Tiêu chuẩn phụ gồm:

Tuổi ≥ 75 .

$FEV1$ 51-60%.

$Dlco$ 51-60%.

Tăng áp động mạch phổi.

Suy giảm chức năng thất trái.

Áp lực động mạch khi nghỉ ngơi hoặc khi tập thể dục $Po_2 \leq 55\text{mmHg}$,

$SPo_2 \leq 88\%$.

PCO₂ > 45mmHg.

Thang đo khó thở MMRC \geq 3.

2.2.6.2. Quy trình thủ thuật

* **Chỉ định:**

- Ung thư phổi nguyên phát hoặc khối ung thư di căn phổi không còn chỉ định phẫu thuật.

- Ung thư phổi nguyên phát hoặc thứ phát một khối hoặc tối đa ba khối.

- Chỉ định tối ưu cho khối u < 5 cm. Đến nay, chỉ định còn mở rộng cho những khối u lớn trên 7 cm.

- Điều trị triệu chứng khi một khối u xâm lấn vào thành ngực và gây ra đau.

* **Chống chỉ định**

- Khối u phổi gần một cơ quan quan trọng như đường dẫn khí trung tâm, mạch máu, hoặc tim (khoảng cách < 1cm).

- U kèm xẹp phổi hoặc viêm phổi tắc nghẽn.

- Khối u phổi lớn và những người có khó khăn để đạt được có thể yêu cầu điều trị ĐSCT lặp đi lặp lại.

- Rối loạn đông máu không kiểm soát được.

- Chỉ số toàn trạng PS > 2.

- Phụ nữ mang thai.

* **Chuẩn bị dụng cụ**

- Hệ thống máy chụp cắt lớp vi tính.

- Máy phát đốt điện cao tần tạo ra dòng điện cao tần. Chúng tôi sử dụng hệ thống máy Cool-tip RF Ablation System E series của hãng Covidien, hệ thống máy bao gồm:

Hệ thống Cool-tip RF Ablation system E series

Kim đốt.

Đầu điện cực tự làm lạnh (cooled tip) là một cải tiến mới làm tăng kích thước vùng hoại tử trên 3cm. Điện cực chùm, kim đa cực có thể tạo vùng hoại tử đồng $47,6 \pm 7,8\text{mm}$.

Thiết bị monitor theo dõi nhịp tim và huyết áp.

Hệ thống gây mê hồi sức: Các thiết bị theo dõi nhịp tim và huyết áp.

Chuẩn bị bệnh nhân:

- Ngừng thuốc chống đông trước thủ thuật 5 ngày, thuốc chống kết tập tiểu cầu trước thủ thuật 10 ngày. Bệnh nhân được giải thích về kỹ thuật và những khó chịu mà bệnh nhân có thể gặp trong và sau điều trị.
- Nhịn ăn trước 6h.

Tiến hành kỹ thuật đốt sóng.

- Bệnh nhân được chụp cắt lớp vi tính để xác định lát cắt ngang, vị trí chọc kim, góc nghiêng định hướng đường đi của kim đốt sóng đến trung tâm khối u.
- Bản điện cực được áp vào đùi theo hướng vuông góc với hướng kim đốt.
- Máy phát sóng cao tần được cài đặt các thông số thích hợp.
- Bệnh nhân được tiền mê + thở O₂ liên tục + theo dõi trên monitor.
- Sát trùng da, trải vải toan phẫu thuật vô trùng quanh vị trí chọc kim.
- Gây tê tại chỗ.
- Chọc kim hướng dẫn theo hướng dẫn đường đi đã định được quan sát.
- Chụp cắt lớp vi tính để xác định kim hướng dẫn đã vào đúng vị trí.
- Kích hoạt máy ĐSCT đốt u phổi theo các thông số tự động:
 - + Chúng tôi thường sử dụng máy ở chế độ đốt tự động (***Standard Ablation***)
 - + Ở chế độ này hệ thống tự động kiểm soát sự gia tăng của trở kháng rồi tự động điều chỉnh công suất thích hợp để có thể đốt hiệu quả trên từng loại mô khác nhau.

Thời gian: tùy vào kích thước khối u, thời gian thường là 8 phút đối với những khối u có đường kính nằm giới hạn trong đường kính tỏa nhiệt của kim đốt, tuy nhiên đối với những khối u lớn có thể chia đốt từng phần và nhiều lần đốt để đạt hiệu quả tối đa, mỗi một đợt thực hiện đốt sóng thời gian không quá 30 phút. Đối với trường hợp nhiều khối u, sẽ tiến hành đốt lần lượt từng khối.

Bảng 2.1. Bảng hướng dẫn lựa chọn kim đốt, thời gian đốt theo kích thước u (thể tích, đường kính dọc, đường kính ngang, chiều cao)

Loại kim	Đầu đốt (cm)	Thời gian đốt (phút)	Thể tích khối u (cm ³)	Đường kính dọc (cm)	Đường kính ngang (cm)	Chiều cao (cm)
Kim đơn	2	6	7,9	2,6	2,3	2,6
Kim đơn	3	12	21,4	3,6	3,1	3,7
Kim Cluster	2,5	12	48,9	5,0	4,2	4,5
Đốt 3 kim	3	16	93,7	6,2	5,5	5,22
Đốt 3 kim	4	16	111,8	6,4	5,6	5,9
Đốt 3 kim	4	25	164,4	7,2	6,7	6,5

(Nguồn: *Valleylab RF Ablation Switching Controller with Cool-tip Technology tissue verification testing protocol*).⁸⁸

Theo dõi sau khi tiến hành kỹ thuật ĐSCT

- Nằm nghỉ ngơi tại phòng hồi sức 4 -6 giờ sau thủ thuật, sau đó bệnh nhân có thể xuất viện.

Theo dõi đáp ứng của khối u

CT scanner được sử dụng để theo dõi khối u đã được ĐSCT. Kiểm tra

lần đầu được tiến hành sau 1 tháng tiến hành phương pháp điều trị. Các lần kiểm tra tiếp theo sẽ được tiến hành 3 tháng 1 lần.

Tại thời điểm 1 tháng sau can thiệp, các bệnh nhân được chụp CLVT.

Đánh giá hoại tử khối u theo hướng dẫn của hội điện quang can thiệp quốc tế (the International Working Group on Image-guided Tumor Ablation)^{89, 90}.

+ Khối u được phá hủy hoàn toàn (Complete ablation): mất hoàn toàn các dấu hiệu tăng sinh mạch của tất cả các tổn thương mục tiêu trên phim chụp CLVT.

+ Khối u được phá hủy chưa hoàn toàn (Incomplete ablation): còn tồn tại một phần mô u có dấu hiệu tăng sinh mạch ở các tổn thương mục tiêu trên phim chụp CLVT.

+ Khối u còn sót lại sau can thiệp (Residual tumor tissue): bao gồm tổng các phần mô u còn dấu hiệu tăng sinh mạch ở các tổn thương mục tiêu trên phim chụp CLVT.

Các tai biến, biến chứng.

- Tác dụng không mong muốn và biến chứng sau can thiệp, được đánh giá theo hướng dẫn của hội điện quang can thiệp quốc tế.

Biến chứng nhẹ: bao gồm các biến chứng nhẹ, không có chỉ định can thiệp.

- Ho ra máu lượng ít.
- Tràn khí màng phổi lượng ít.
- Tràn dịch màng phổi lượng ít.
- Tràn dịch màng phổi.

Biến chứng nặng: bao gồm các tai biến, biến chứng có chỉ định can thiệp, phải nhập viện để theo dõi và điều trị.

- Tràn khí màng phổi lượng nhiều.
- Tràn dịch màng phổi lượng nhiều

Xử lý biến chứng

+ Tràn khí màng phổi

Nguyên tắc: hút hết khí khoang màng phổi và phòng tái phát.

- Chọc hút khí màng phổi đơn thuần: Chỉ định cho những bệnh nhân tràn khí màng phổi có lượng khí ít < 15% thể tích bên phổi tràn khí.

Quy trình:

Sử dụng kim nhỏ nối với ba chạc và bơm tiêm 50ml, sau khi hút hết khí thì rút kim. Nếu hút được 4 lít mà khí vẫn ra đều, không có cảm giác khí sắp hết cần xét chỉ định mở màng phổi hoặc:

Sử dụng kim lớn (14-16g) nối với dây truyền dịch, ba chạc và bơm tiêm 50ml. Sau khi hút hết khí, kẹp dây truyền và khóa ba chạc trong 12 giờ, sau chụp lại, nếu không thấy tái phát thì rút kim lớn.

- Mở màng phổi- đặt ống dẫn lưu

Chỉ định: khi chọc hút kim nhỏ không hiệu quả.

Lượng khí > 15% thể tích bên phổi tràn khí.

Quy trình:

Mở màng phổi với ống thông 16-28F tùy từng trường hợp: 24-28F cho những bệnh nhân TKMP cần thở máy hoặc TKMP kèm tràn máu màng phổi.

Hút áp lực âm 20cm nước liên tục cho đến khi hết khí màng phổi, sau đó kẹp ống dẫn lưu 24 giờ.

Rút ống dẫn lưu nếu không thấy TKMP tái phát sau 24 giờ: khám lâm sàng và chụp Xquang phổi.

Sau kẹp ống dẫn lưu nếu thấy bệnh nhân khó thở tăng hoặc tràn khí dưới da, cần mở kẹp và hút khí trở lại ngay.

+ Tràn dịch, tràn máu màng phổi

Tràn dịch, tràn máu lượng ít: lượng dịch < 300ml.

Chỉ cần theo dõi và không cần can thiệp gì.

Tràn dịch, tràn máu lượng vừa:

Chọc kim nhỏ để chọc hút dịch, máu khoang phồng phổi

Đặt ống dẫn lưu màng phổi kích thước 28-40F

+ Ho ra máu

- Ho ra máu nhẹ:

Ho ra máu ít, máu chỉ thành từng vệt trong chất khạc: chủ yếu là theo dõi.

Ho ra máu từ vài ml < 50ml/24 giờ: có thể dùng một số nhóm thuốc sau:

Morphin 10mg tiêm dưới da.

Nội tiết tốt thùy sau tuyến yên: 5UI pha 5ml huyết thanh- tiêm tĩnh mạch chậm.

Adrenoxyl 50mg/ống x 1-2 ống tiêm dưới da hay tiêm bắp.

- Ho ra máu mức trung bình

Morphin 10mg tiêm dưới da

Nội tiết tốt thùy sau tuyến yên: 5UI pha 5ml huyết thanh- tiêm tĩnh mạch chậm.

Adrenoxyl 50mg/ống x 1-2 ống tiêm dưới da hay tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch chậm.

Bồi phụ khối lượng tuần hoàn, cân bằng điện giải bằng truyền máu và truyền dịch.

- Ho ra máu nặng

Khai thông đường hô hấp. Đảm bảo thông khí phế nang.

Thuốc: morphin, atropin, nội tiết tố thùy sau tuyến yên, một và nhiều lần trong ngày.

Bồi phụ khối lượng tuần hoàn, cân bằng điện giải bằng truyền máu và truyền dịch.

Biện pháp khác: làm bít tắc động mạch phế quản nếu có điều kiện, chỉ định cho bệnh nhân ho ra máu nhiều, ho máu dai dẳng và hay tái phát.

- Ho ra máu tắc nghẽn

Xử trí như ho ra máu nặng.

Trước hết phải đảm bảo thông khí phế nang: đặt ống nội khí quản, mở khí quản, hút các cục máu đông gây tắc, hút sạch các chất xuất tiết phế quản, khai thông đường hô hấp, cho thở oxy, thở máy.

+ Viêm phổi sau thủ thuật

Chỉ định điều trị kháng sinh sớm.

Lựa chọn kháng sinh ban đầu dựa trên mức độ nặng của viêm phổi và nguy cơ nhiễm vi khuẩn đa kháng.

Thời gian điều trị kháng sinh thông thường kéo dài 7 ngày. Tuy nhiên, thời gian điều trị có thể thay đổi tùy thuộc căn nguyên gây bệnh, mức độ cải thiện triệu chứng lâm sàng, Xquang ngực và xét nghiệm máu của bệnh nhân.

Một số kháng sinh có thể lựa chọn sau:

Trường hợp nhẹ: Piperacillin-tazobactam 4,5g truyền tĩnh mạch mỗi 6 giờ hoặc cefepime 2g truyền tĩnh mạch mỗi 8 giờ hoặc ceftazidime 2g truyền tĩnh mạch mỗi 8 giờ hoặc levofloxacin 750mg truyền tĩnh mạch mỗi 42 giờ.

Trường hợp nhiễm khuẩn nặng: có thể sử dụng Imipenem 500mg truyền tĩnh mạch mỗi 6 giờ hoặc amikacin 15-20mg/kg truyền tĩnh mạch mỗi 24 giờ phối hợp vancomycin 15mg/kg truyền tĩnh mạch mỗi 8-12 giờ hoặc Linezolid 600mg truyền tĩnh mạch mỗi 12 giờ.⁹¹.

2.2.6.3. Các phác đồ hóa trị (bỏ - theo phản biện)

2.2.6.4. Các tiêu chuẩn, chỉ tiêu áp dụng trong nghiên cứu

➤ **Đánh giá toàn trạng theo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).**

Bảng 2.2. Đánh giá toàn trạng theo ECOG

Độ	ECOG Performance Status
0	Không hạn chế hoạt động
1	Hạn chế hoạt động gắng sức, vẫn đi lại và thực hiện các hoạt động hàng ngày
2	Có thể đi lại và tự chăm sóc bản thân, không thể lao động. Ngồi dậy và đi lại trên 50% thời gian trong ngày
3	Hạn chế trong tự chăm sóc bản thân, nằm trên giường trên 50% thời gian trong ngày
4	Hoàn toàn bất lực, không thể tự chăm sóc bản thân, nằm liệt giường

➤ **Đánh giá mức độ đau theo thang điểm VAS**

- Thang điểm VAS (Visual Analogue Scale) có mức điểm từ 0-10, sử dụng cho bệnh nhân trên 12 tuổi.



Hình 2.1. Đánh giá theo thang điểm đau VAS⁹²

- Đây là thang điểm được sử dụng phổ biến nhất trên lâm sàng. Thước VAS được cấu tạo gồm hai mặt. Mặt giành cho BN đánh giá ở phía trái ghi chữ “không đau” và phía phải ghi chữ “đau không chịu nổi”. Để BN có thể xác nhận dễ hơn mức độ đau, sau này người ta đã gắn thêm vào mặt này hình ảnh thể hiện nét mặt tương ứng với các mức độ đau khác nhau. BN tự đánh giá bằng cách di chuyển con trỏ đến vị trí tương ứng với mức độ đau của mình. Mặt giành cho người đánh giá được chia thành 11 vạch đánh số từ 0 đến 10 (hoặc chia vạch từ 0 đến 100 mm).
- Sau khi BN chọn vị trí con trỏ trên thước tương ứng với mức độ đau của họ người đánh giá xác nhận điểm đau VAS là khoảng cách từ điểm 0 đến vị trí con trỏ. Thang điểm này có ưu điểm là đơn giản, dễ hiểu đối với BN và có thể thực hiện nhanh và lặp lại nhiều lần để đánh giá mức độ đau và hiệu quả điều trị, BN chỉ nhìn vào hình đồng dạng tương ứng là có thể diễn tả được mức độ đau của mình. Thang điểm này cũng có thể áp dụng được cho BN còn ống NKQ, BN trong đơn vị chăm sóc tăng cường. So với các phương pháp khác, cách đánh giá bằng thước này có độ nhạy, tin cậy cao hơn.⁹²
- ***Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng khối u đặc theo RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).***

Tiêu chuẩn RECIST năm 2009 dựa trên các tổn thương đích, đánh giá bằng thăm khám lâm sàng và các xét nghiệm hình ảnh (siêu âm, CT-scanner, nội soi). Tổn thương đích là những tổn thương đo đạc được, lấy tối đa 5 tổn thương (tối đa 2 tổn thương trên mỗi cơ quan), lấy tổng đường kính lớn nhất của các tổn thương chọn làm tổn thương đích làm cơ sở để đánh giá đáp ứng.

Có bốn mức độ đáp ứng với điều trị như sau.

Bảng 2.3. Đánh giá đáp ứng khối u đặc theo RECIST 1.1⁹³

Đánh giá	Tiêu chuẩn RECIST 1.1
CR (đáp ứng hoàn toàn)	Biến mất toàn bộ tổn thương đích và giảm đường kính ngắn các hạch di căn xuống ≤ 10 mm
PR (đáp ứng một phần)	Giảm $\geq 30\%$ tổng đường kính lớn nhất của tổn thương đích so với ban đầu
PD (bệnh tiến triển)	Tăng $\geq 20\%$ hoặc ít nhất 5 mm tổng đường kính lớn nhất của tổn thương đích so với kích thước nhỏ nhất của tổng đường kính lớn nhất ghi nhận được. Hoặc Xuất hiện tổn thương mới, cả những tổn thương phát hiện bằng PET
SD (bệnh ổn định)	Không có các tiêu chuẩn của PR và PD

Đánh giá điện quang

Các đặc điểm hình ảnh CT gợi ý khối u còn sót lại hoặc u tái phát bao gồm:⁹⁴

- Tăng hấp thu chất cản quang trong vùng cắt vỏ (> 180 giây trên hình ảnh động), tăng cường nốt trên 10mm, bất kỳ tăng cường trung tâm nào trên 15HU và tăng độ tương phản lớn hơn mức cơ bản bất cứ lúc nào sau khi cắt bỏ
- Tăng trưởng của khu vực đốt sóng cao tần sau 3 tháng (so với đường cơ sở) và chắc chắn sau 6 tháng, nốt ngoại vi phát triển và thay đổi từ độ mờ kính nền sang độ mờ đục đặc, mở rộng hạch bạch huyết khu vực hoặc ở xa, khối u ở vị trí mới trong lồng ngực, hoặc khối u mới ngoài lồng ngực.

Theo dõi sống còn sau điều trị

Theo dõi sống còn sau điều trị bằng khám định kỳ hoặc gọi điện hỏi thông tin hay gửi thư theo mẫu. Bệnh nhân được tái khám định kỳ mỗi 3 tháng trong hai năm đầu và sau đó mỗi 6 tháng. Trong quá trình theo dõi sau điều trị, CT scanner được thực hiện mỗi 3 tháng trong hai năm đầu tiên và mỗi 6 tháng trong các năm tiếp theo hoặc khi nghi ngờ khả năng tái phát trên lâm sàng. Bệnh nhân được rút khỏi nghiên cứu nếu bệnh tiến triển, độc tính không chấp nhận được, bệnh lý nội khoa khác hoặc do yêu cầu bệnh nhân.

Một số định nghĩa về thời gian được áp dụng trong nghiên cứu:

- **Thời gian theo dõi:** được tính từ ngày vào viện cho đến ngày có tin tức cuối về bệnh nhân.
- **Thời gian sống còn toàn bộ:** được tính từ thời điểm bắt đầu điều trị cho đến ngày bệnh nhân tử vong, hoặc ngày có thông tin cuối cùng.
- **Thời gian sống bệnh không tiến triển tại chỗ:** Được tính từ thời điểm bắt đầu điều trị đốt sóng cao tần cho đến khi xuất hiện tổn thương tại khu vực diện đốt sóng cao tần.

2.2.7. Phân tích và xử lý số liệu

- Các số liệu thu thập được mã hoá trên máy vi tính và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0.

- Dùng test χ^2 để kiểm định ý nghĩa thống kê khi so sánh các tỉ lệ. Trong trường hợp giá trị lý thuyết nhỏ thì dùng test χ^2 với hiệu chỉnh Yates với mức ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$.

- Để mô tả các biến về thời gian, đường biểu diễn Kaplan-Meier và các bảng về thời gian sống thêm được mô tả theo từng phân nhóm. Thống kê phân tích so sánh hiệu quả điều trị ở các phân nhóm về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại chỗ và thời gian sống thêm toàn bộ, sử dụng tỷ số nguy cơ và phép kiểm log-rank, khoảng tin cậy 95% với $p \leq 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê. Mô hình tỷ số nguy cơ theo kiểu hồi quy Cox cũng được sử dụng để phân tích các dữ liệu tìm ra các yếu tố tiên lượng độc lập.

2.2.8. Sai số và biện pháp khắc phục sai số

- Sai số

Sai số ngẫu nhiên: Chưa có nghiên cứu so sánh với phương pháp khác

Sai số hệ thống: Do chủ quan của người làm kỹ thuật đốt sóng cao tần, trình độ chuyên môn của bác sỹ, kỹ năng sử dụng máy móc và trang thiết bị.

- Biện pháp khắc phục:

Chuẩn hóa quy trình kỹ thuật, máy móc, trang thiết bị. Nâng cao trình độ chuyên môn của các bác sỹ tham gia điều trị ĐSCT và quá trình theo dõi sau điều trị ĐSCT.

2.2.9. Đạo đức nghiên cứu

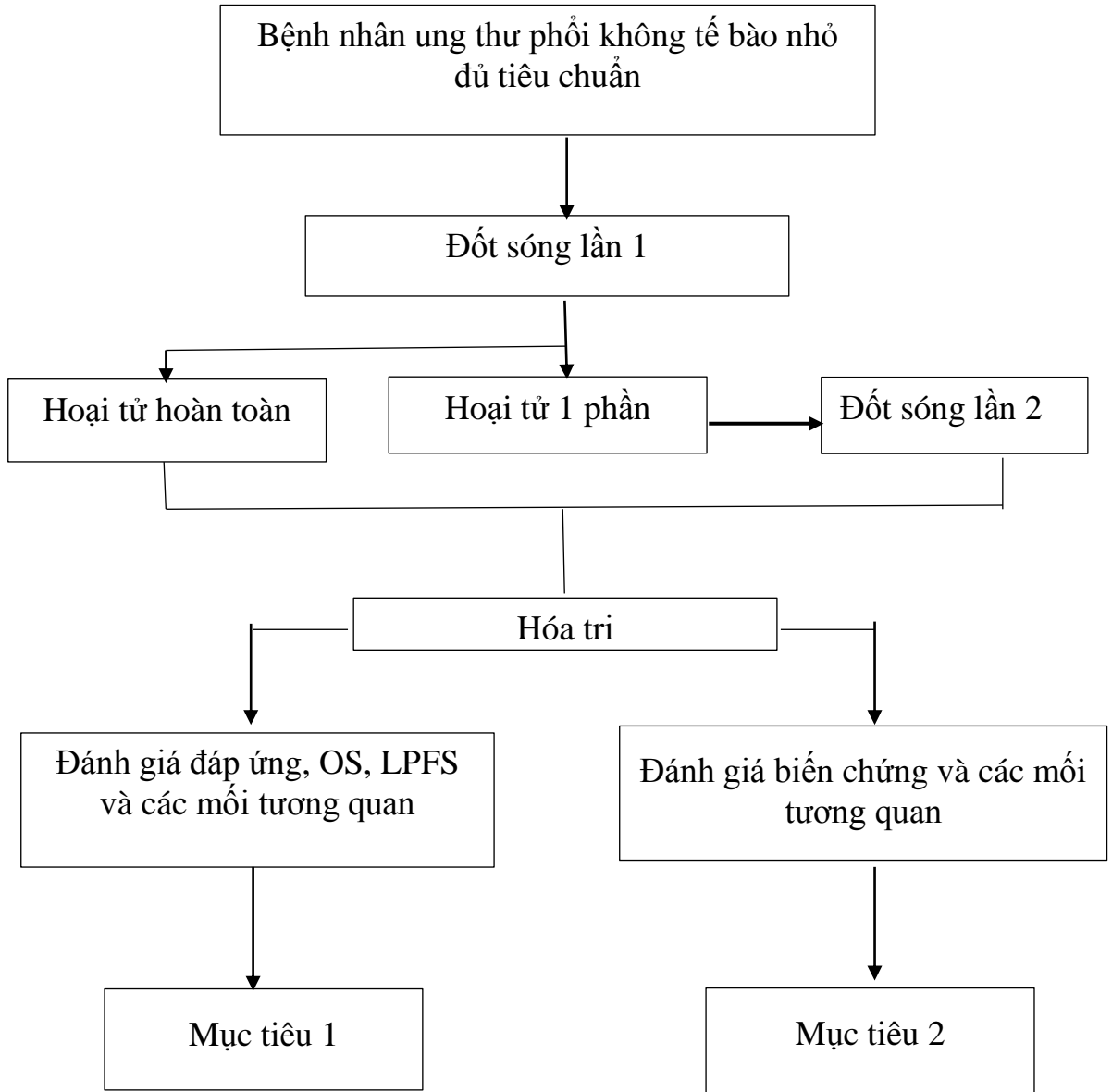
Phác đồ nghiên cứu đã được áp dụng điều trị rộng rãi ở nhiều nước trên thế giới.

Phác đồ điều trị được đảm bảo đúng quy trình chuyên môn, được thông qua hội đồng bệnh viện Ung bướu Nghệ An.

Tính tự nguyện: Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều hoàn toàn tự nguyện tham gia. Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, không nhằm mục đích nào khác. Những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được giải thích đầy đủ, rõ ràng về nghiên cứu, về quy trình điều trị, các ưu điểm và nhược điểm của từng phương pháp điều trị, các rủi ro có thể xảy ra. Bệnh nhân đồng ý tham gia ký cam kết trước khi đưa vào nghiên cứu. Tất cả các thông tin chi tiết về tình trạng bệnh tật, các thông tin cá nhân của người bệnh được bảo mật thông qua việc mã hóa các số liệu. Bệnh nhân có quyền rút khỏi nghiên cứu. Nếu bệnh nhân có tác dụng phụ quá nặng muốn bỏ dở điều trị, nhóm nghiên cứu tiến hành hội chẩn đánh giá lại toàn diện bệnh nhân sau đó tư vấn, giải thích cho bệnh nhân lựa chọn phác đồ điều trị khác.

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

Nghiên cứu đã được Hội đồng đạo đức Y sinh trường Đại học Y Hà Nội thông qua (QĐ 224/HĐĐĐĐHYHN, ngày 30/12/2016).

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Số lượng (n = 63)	Tỉ lệ %
Tuổi	< 50	2	3,2
	50 - 59	15	23,8
	60 - 69	30	47,6
	≥ 70	16	25,4
	$\bar{x} \pm SD$ (Min - Max)	$64,8 \pm 7,9$ (46 - 85)	
Giới tính	Nam	52	82,5
	Nữ	11	17,5
Chiều cao (cm)	$\bar{x} \pm SD$ (Min - Max)	$161,1 \pm 5,2$ (150 - 176)	
Cân nặng (kg)	$\bar{x} \pm SD$ (Min - Max)	$51,6 \pm 7,7$ (38 - 72)	
BMI	Gầy	24	38,1
	Bình thường	30	47,6
	Thừa cân, béo phì	9	14,3
	$\bar{x} \pm SD$ (Min - Max)	$19,9 \pm 3,1$ (15,2 - 27,6)	

Nhận xét: Nhóm tuổi 60 - 69 chiếm tỉ lệ cao nhất với 47,6%, độ tuổi trung bình là $64,8 \pm 7,9$, trong đó đối tượng thấp nhất là 46 tuổi và cao nhất là 85 tuổi. Chiều cao trung bình của đối tượng nghiên cứu là $161,1 \pm 5,2$ cm, thấp nhất là 150 cm và cao nhất là 176cm. Cân nặng trung bình là $51,6 \pm 7,7$ kg, thấp nhất là 38 kg và cao nhất là 72kg. Nhóm đối tượng có BMI bình thường chiếm tỉ lệ cao nhất với 47,6%, thấp hơn là BMI gầy với 38,1%, thừa cân béo phì chiếm 14,3%.

Bảng 3.2. Tiền sử hút thuốc của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Số lượng (n=63)	Tỉ lệ %
Có hút thuốc	49	77,8
Không hút thuốc	14	22,2

Nhận xét: Trong số 63 đối tượng nghiên cứu, có 77,8% có tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.3. Đặc điểm chỉ số toàn trạng

PS theo ECOG	Số lượng (n=63)	Tỉ lệ %
0 điểm	5	7,9
1 điểm	34	54,0
2 điểm	24	38,1
3 - 4 điểm	0	0

Nhận xét: Hơn 1/2 số đối tượng có điểm PS theo ECOG ở mức 1 điểm, thấp hơn là mức 2 điểm với 38,1%, chỉ có 7,9% ở mức 0 điểm và không có trường hợp nào ở mức 3 và 4 điểm.

Bảng 3.4. Đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm		Số lượng (n = 63)	Tỉ lệ %
Triệu chứng hô hấp	Đau tức ngực	55	87,3
	Ho	48	76,2
	Khó thở	12	19,0
Triệu chứng toàn thân	Gầy sút cân	24	38,1
	Sốt	16	25,4

Nhận xét: Về các triệu chứng hô hấp, đa số các đối tượng nghiên cứu có triệu chứng đau tức ngực và ho, lần lượt là 87,3% và 76,2%, chỉ có 19,0% có khó thở. Về triệu chứng toàn thân, 38,1% đối tượng gầy sút cân và 25,4% có sốt.

Bảng 3.5. Đặc điểm khối u

Đặc điểm		Số lượng (n = 63)	Tỉ lệ %
Vị trí	Trung tâm	7	11,1
	Ngoại vi	56	88,9
Bên	Phổi phải	33	52,4
	Phổi trái	30	47,6
Kích thước u	< 3 cm	19	30,2
	3 - < 5 cm	19	30,2
	≥ 5 cm	25	39,7
	$\bar{x} \pm SD$ (Min - Max)	4,45 ± 1,86 (1,5 - 8,7)	

Nhận xét: Kết quả bảng 3.6 cho thấy 88,9% đối tượng nghiên cứu có u ở vị trí ngoại vi, 52,4% u nằm bên phổi phải và 47,6% nằm bên phổi trái. Kích thước u trung bình là $4,45 \pm 1,86$ cm, 39,7% u có kích thước ≥ 5 cm.

Bảng 3.6. Phân loại T, N, M và giai đoạn bệnh

Đặc điểm		Số lượng (n=63)	Tỉ lệ %
Giai đoạn T	T1	17	27,0
	T2	22	34,9
	T3	16	25,4
	T4	8	12,7
Giai đoạn N	N0	9	14,3
	N1	16	25,4
	N2	22	34,9
	N3	16	25,4
Giai đoạn M	M0	29	46,0
	M1	34	54,0
Giai đoạn bệnh	I	9	14,3
	II	11	17,4
	III	9	14,3
	IV	34	54,0

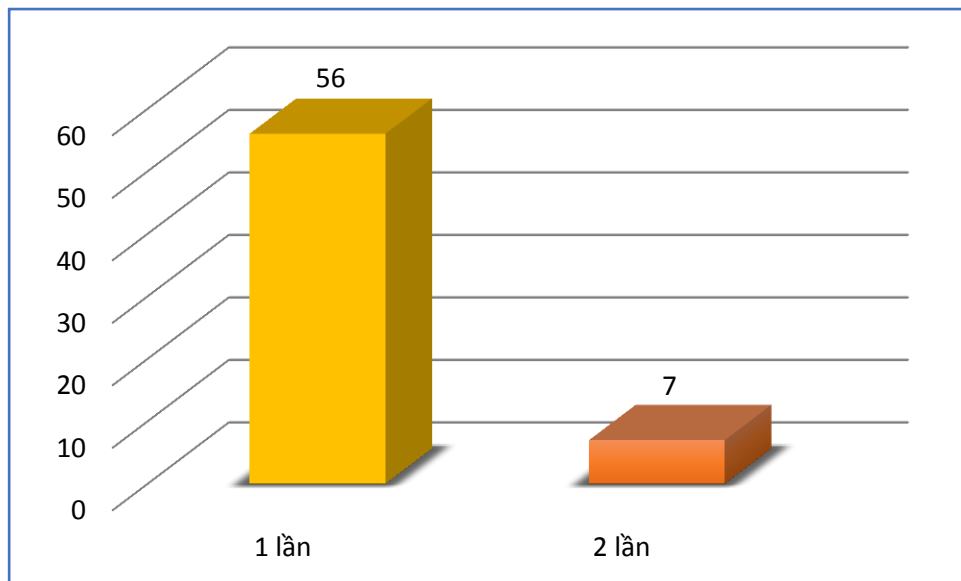
Nhận xét: Đa số các khối u có giai đoạn T2 (34,9%), N2 (34,9%) và M1 (54,0%). Giai đoạn bệnh chủ yếu là giai đoạn IV 54,0%; các giai đoạn còn lại chiếm chưa tới 20%.

Bảng 3.7. Typ mô bệnh học

Giải phẫu bệnh	Số lượng (n=63)	Tỉ lệ %
Ung thư biểu mô tuyến	46	73,0
Ung thư biểu mô vảy	16	25,4
Ung thư biểu mô tế bào lớn	1	1,6

Nhận xét: Trên 73,0% kết quả giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tuyến, khoảng 1/4 là ung thư biểu mô vảy, chỉ có 1,6% ung thư biểu mô tế bào lớn.

3.2. Kết quả điều trị

**Biểu đồ 3.1. Số lần đốt sóng cao tần**

Nhận xét: Trong số 63 bệnh nhân điều trị có 56 trường hợp chỉ đốt sóng cao tần 1 lần, 7 trường hợp (11,1%) phải tiến hành đốt sóng cao tần 2 lần.

Bảng 3.8. Số lần đốt trung bình theo kích thước khối u

Kích thước khối u	Số lượng	Số lần đốt trung bình	p
< 5 cm	38	1,11 ± 0,23	0,053
≥ 5 cm	25	1,20 ± 0,41	

Nhận xét: Kết quả bảng cho thấy không có sự khác biệt về số lần đốt sóng cao tần trung bình giữa nhóm đối tượng có khối u < 5cm và ≥ 5 cm.

Bảng 3.9. Thời gian đốt trung bình lần 1 và loại kim sử dụng

Loại kim (cm)	Số lần	Tỉ lệ %	Thời gian đốt trung bình (phút)	p
15 - 2	14	22,2	6,4 ± 0,5	< 0,001
15 - 3	10	15,9	7,8 ± 1,2	
20 - 2	22	34,9	9,2 ± 1,2	
20 - 3	17	27,0	9,9 ± 0,6	
Tổng	63	100,0	8,6 ± 1,6	

Nhận xét: Loại kim sử dụng chủ yếu là 20 cm - 2 cm chiếm 34,9%, thấp hơn là loại 20 cm - 3 cm với 27,0%, thấp nhất là loại 15 cm - 3 cm. Kích thước kim càng lớn có thời gian đốt càng dài.

Bảng 3.10. Thời gian đốt trung bình lần 1 theo kích thước khối u

Kích thước khối u	Số lượng	Thời gian đốt trung bình (phút)	p
< 3 cm	19	6,5 ± 0,6	< 0,001
3 - < 5 cm	19	8,9 ± 0,9	
≥ 5 cm	25	9,9 ± 1,1	
Tổng	63	8,6 ± 1,7	

Nhận xét: Kết quả bảng 3.12 cho thấy thời gian đốt trung bình khối u tăng dần theo kích thước khối u.

Bảng 3.11. Giảm đau sau điều trị

Điểm VAS	Trước điều trị (n = 63)	Sau điều trị (n = 63)	p
X ± SD	4,5 ± 1,8	3,4 ± 2,1	<0,001
Min	0	0	
Max	9	8	

Nhận xét: Điểm đau VAS sau điều trị giảm rõ rệt so với trước điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.12. Mức độ hoại tử khối u theo kích thước sau điều trị 1 lần

Kích thước \ Hoại tử	n	Hoàn toàn		Không hoàn toàn		p
		SL	%	SL	%	
< 3 cm	19	16	84,2	3	15,8	< 0,001
3 - < 5 cm	19	7	36,8	12	63,2	
≥ 5 cm	25	0	0	25	100	
Tổng	63	23	36,5	40	63,5	

Nhận xét: Nhóm u < 3 cm có tỉ lệ hoại tử hoàn toàn là 84,2%, cao hơn so với nhóm u 3- < 5 cm (36,8%) và nhóm u ≥ 5 cm (0%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.13. Đáp ứng điều trị sau 1 tháng

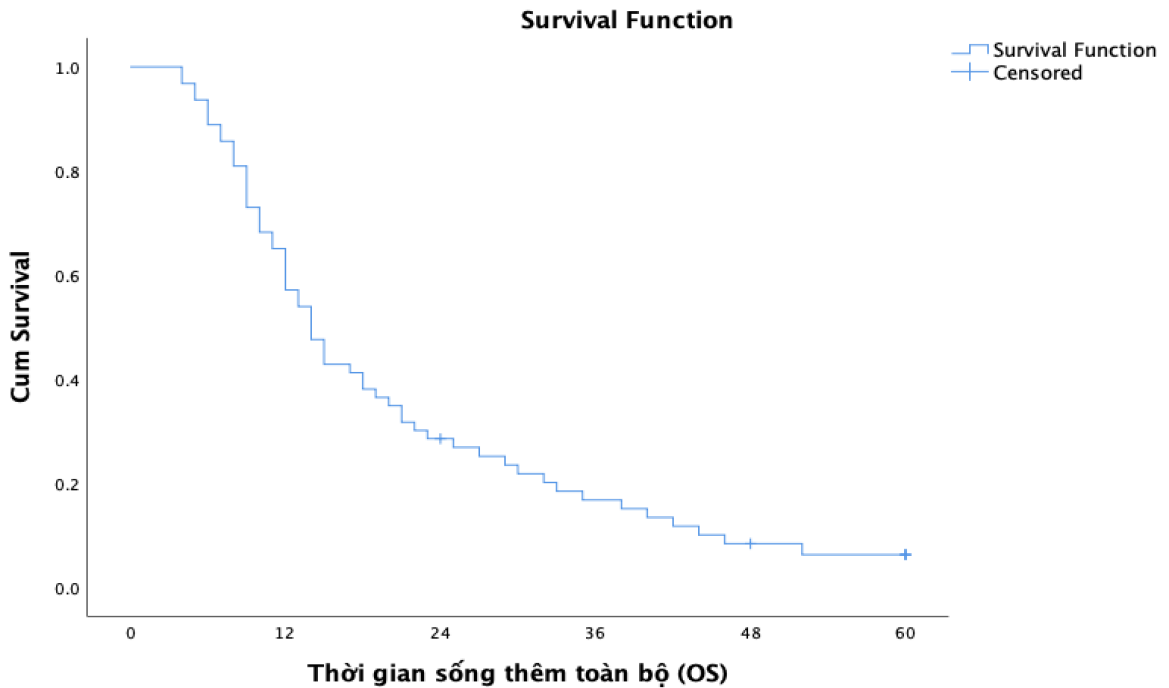
Đáp ứng điều trị	Số lượng (n = 63)	Tỉ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	0	0
Đáp ứng một phần	34	54,0
Bệnh giữ nguyên	20	31,7
Bệnh tiến triển	9	14,3

Nhận xét: Trong số 63 bệnh nhân điều trị có 34 trường hợp đáp ứng một phần (54,0%), 31,7% bệnh giữa nguyên và 14,3% bệnh tiến triển. Không có trường hợp nào đáp ứng hoàn toàn.

Bảng 3.14. Phác đồ hóa chất phối hợp với đốt sóng

Điều trị phối hợp		Số lượng (n = 63)	Tỉ lệ %
Đa hóa trị	Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin	1	1,6
	Paclitaxel + Carboplatin	16	25,4
	Gemcitabine + Cisplatin	2	3,2
	Docetaxel + Carboplatin	3	4,8
	Pemetrexed + Cisplatin	2	3,2
	Pemetrexed+Carboplatin	3	4,8
Đơn hóa trị	Pemetrexed	3	4,8
	Gemcitabine	5	7,9
	Docetaxel	15	23,8
	Navelbine	13	20,6

Nhận xét: Phác đồ paclitaxel + Carboplatin được sử dụng nhiều nhất 25,4%. Tiếp theo là phác đồ docetaxel đơn chất 23,8%.



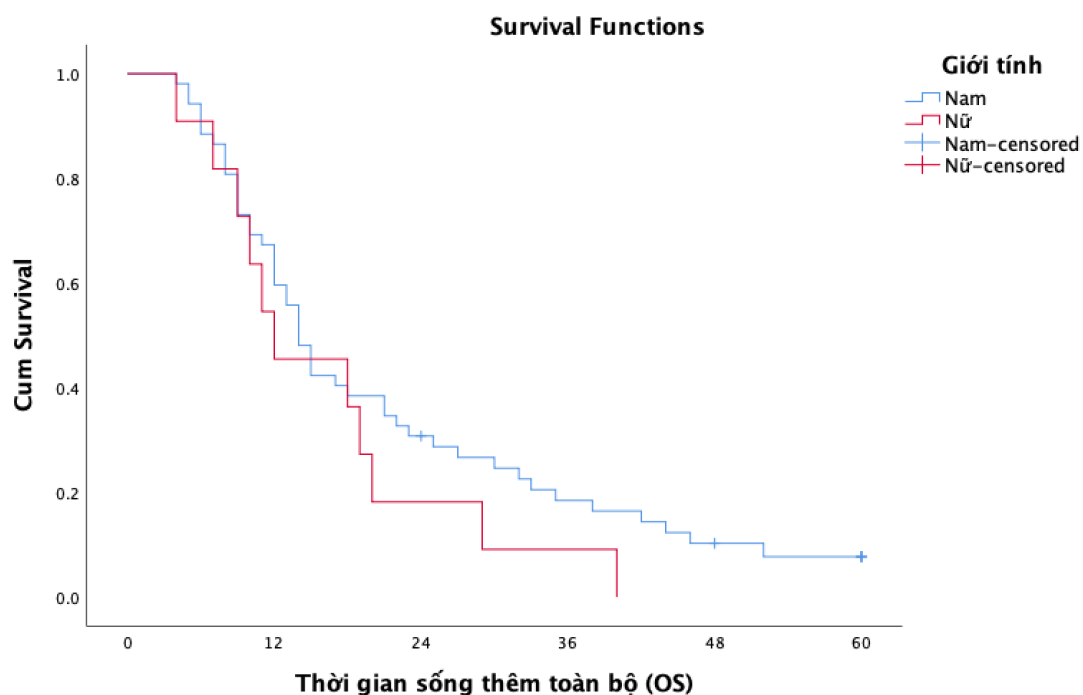
Biểu đồ 3.2. Thời gian sống thêm toàn bộ

Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ của các đối tượng nghiên cứu có xu hướng giảm dần đều. Tại Thời điểm 5 năm, tỷ lệ sống chỉ còn 6,3%.

Bảng 3.15. Thời gian sống toàn bộ và tỉ lệ sống thêm theo năm

Thời gian sống toàn bộ (tháng)				
$\bar{X} \pm SD$		Min	Max	
20,5 ± 2,0		4	60	
Tỉ lệ sống thêm toàn bộ				
1 năm	2 năm	3 năm	4 năm	5 năm
57,1	28,6	16,8	8,4	6,3

Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ theo dõi được của các đối tượng trong nghiên cứu trung bình là 20,5 ± 2,0 tháng, trong đó thấp nhất là 4 tháng và cao nhất là 60 tháng. Tỉ lệ sống thêm toàn bộ giảm dần theo các năm.



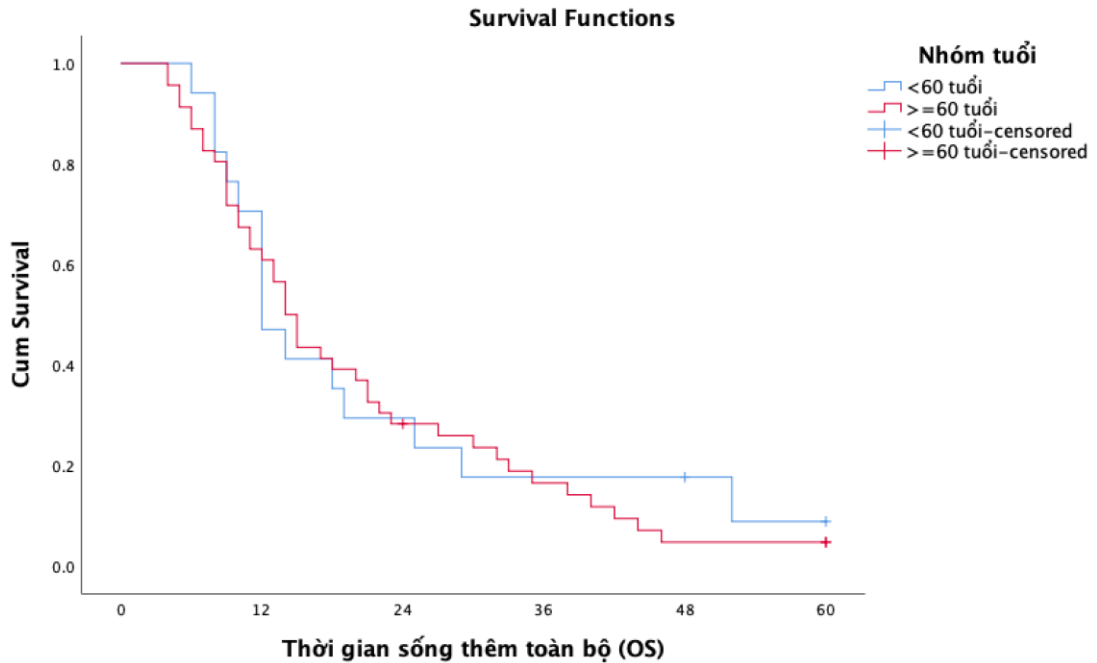
Biểu đồ 3.3. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giới tính

Nhận xét: Độ dốc Thời gian sống thêm của nhóm đối tượng nữ và nam là tương đương nhau.

Bảng 3.16. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ từng năm theo giới tính

Giới tính		Nam (n = 52)	Nữ (n = 11)
Đặc điểm			
Tỷ lệ % sống thêm toàn bộ	1 năm	59,6	45,5
	2 năm	30,8	18,2
	3 năm	18,5	9,1
	4 năm	10,3	0
	5 năm	7,7	0
Thời gian sống toàn bộ (tháng)	$\bar{x} \pm SD$	21,4 \pm 2,3	16,3 \pm 3,2
	Min - Max	4 - 60	4 - 40
p		0,719	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm giữa nam và nữ, với $p > 0,05$.



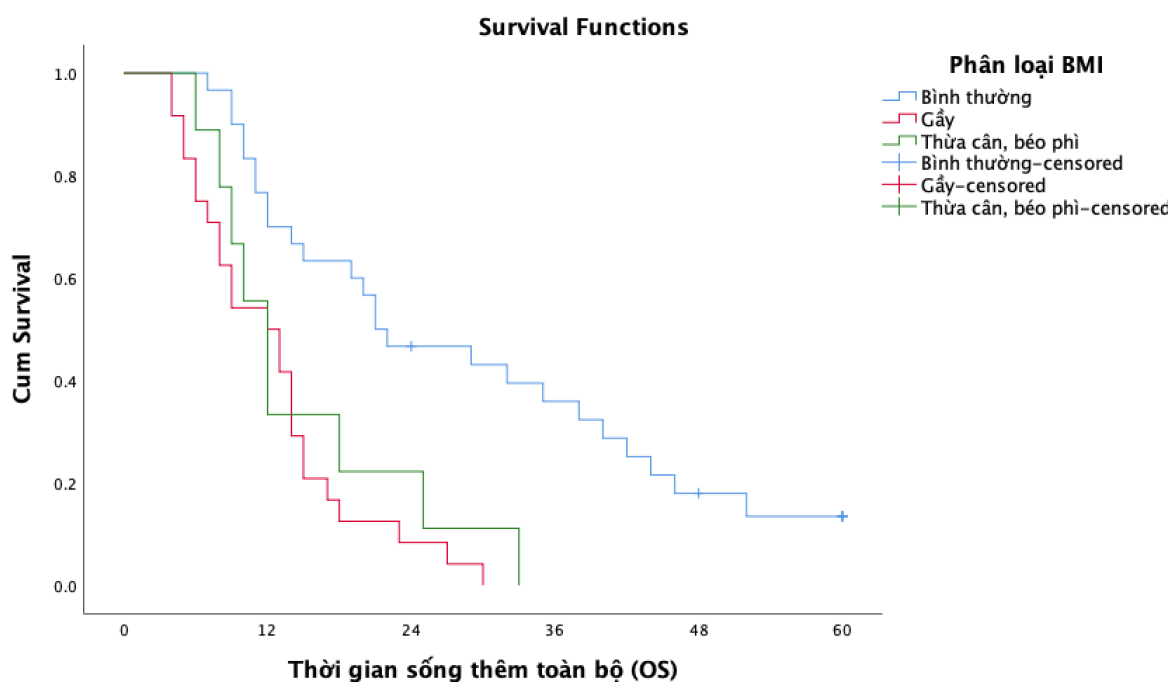
Biểu đồ 3.4. Thời gian sống thêm toàn bộ theo nhóm tuổi

Nhận xét: Thời gian sống thêm của nhóm đối tượng ≥ 60 tuổi dốc hơn so với nhóm < 60 tuổi.

Bảng 3.17. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ từng năm theo nhóm tuổi

Đặc điểm		Nhóm tuổi	
		< 60 tuổi (n = 17)	≥ 60 tuổi (n = 46)
Tỷ lệ % sống thêm toàn bộ	1 năm	47,1	60,9
	2 năm	29,4	28,3
	3 năm	17,6	16,5
	4 năm	17,6	4,7
	5 năm	8,8	4,7
Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng)	$\bar{X} \pm SD$	21,3 \pm 4,2	20,1 \pm 2,2
	Min - Max	6 - 60	4 - 60
p		0,282	

Nhận xét: Thời gian sống trung bình của nhóm < 60 tuổi cao hơn nhóm ≥ 60 tuổi, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.



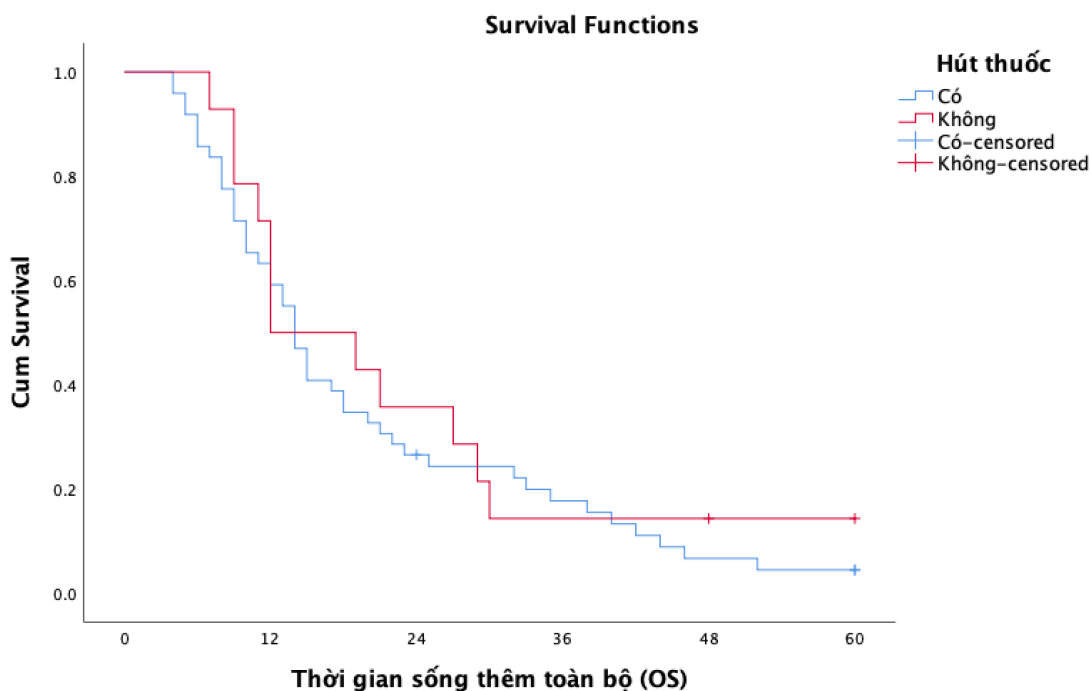
Biểu đồ 3.5 Thời gian sống thêm toàn bộ theo BMI

Nhận xét: Thời gian sống thêm của nhóm đối tượng có BMI gầy và thừa cân, béo phì độc hơn so với nhóm BMI bình thường.

Bảng 3.18. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ từng năm theo BMI

Đặc điểm \ BMI		Gầy (n = 24)	Bình thường (n = 30)	TC, BP (n = 9)
Tỷ lệ % sống thêm toàn bộ	1 năm	50,0	70,0	33,3
	2 năm	8,3	46,7	22,2
	3 năm	0	35,9	0
	4 năm	0	17,9	0
	5 năm	0	13,5	0
Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng)	$\bar{X} \pm SD$	$12,3 \pm 1,4$	$28,8 \pm 3,3$	$14,8 \pm 3,0$
	Min - Max	4 - 30	7 - 60	6 - 33
p		$< 0,001$		

Nhận xét: Nhóm BMI bình thường có thời gian sống thêm toàn bộ cao hơn so với 2 nhóm còn lại, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



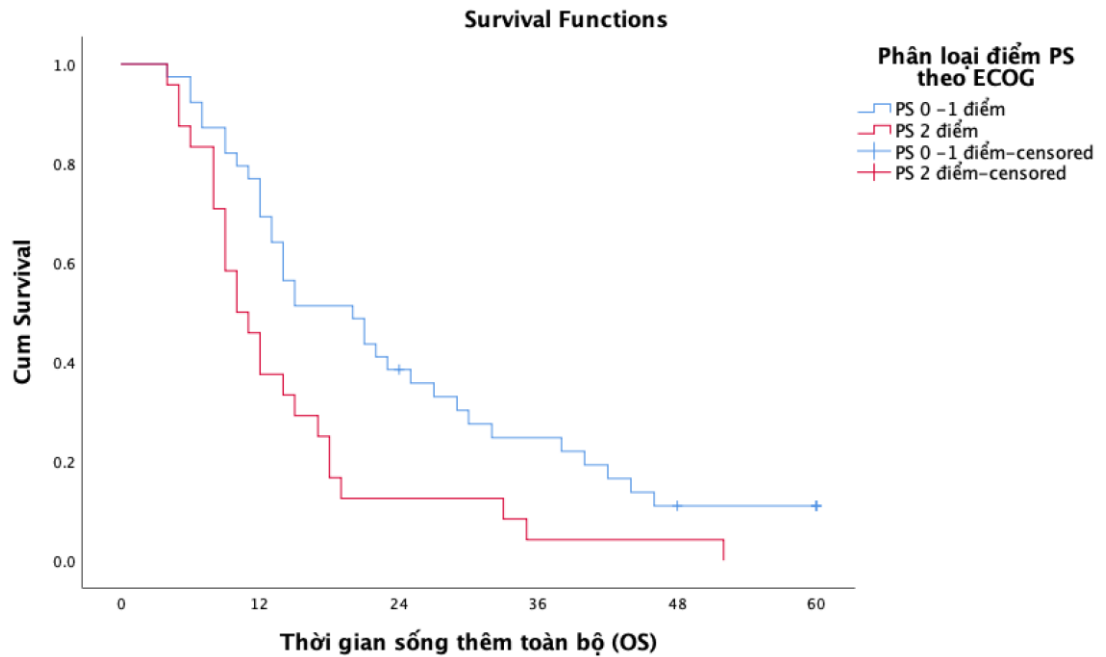
Biểu đồ 3.6 Thời gian sống thêm toàn bộ theo tiền sử hút thuốc

Nhận xét: Thời gian sống thêm của nhóm đối tượng có tiền sử hút thuốc dốc hơn so với nhóm không hút.

Bảng 3.19. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ từng năm theo tiền sử hút thuốc

Hút thuốc		Có	Không
Đặc điểm		(n = 49)	(n = 14)
Tỷ lệ % sống thêm toàn bộ	1 năm	59,2	50,0
	2 năm	26,5	35,7
	3 năm	17,7	14,3
	4 năm	6,6	14,3
	5 năm	4,4	14,3
Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng)	$\bar{X} \pm SD$	$19,9 \pm 2,2$	$22,7 \pm 4,5$
	Min - Max	4 - 60	7 - 60
p		0,528	

Nhận xét: Nhóm không hút thuốc có Thời gian sống thêm toàn bộ cao hơn so với nhóm có hút thuốc. Tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.



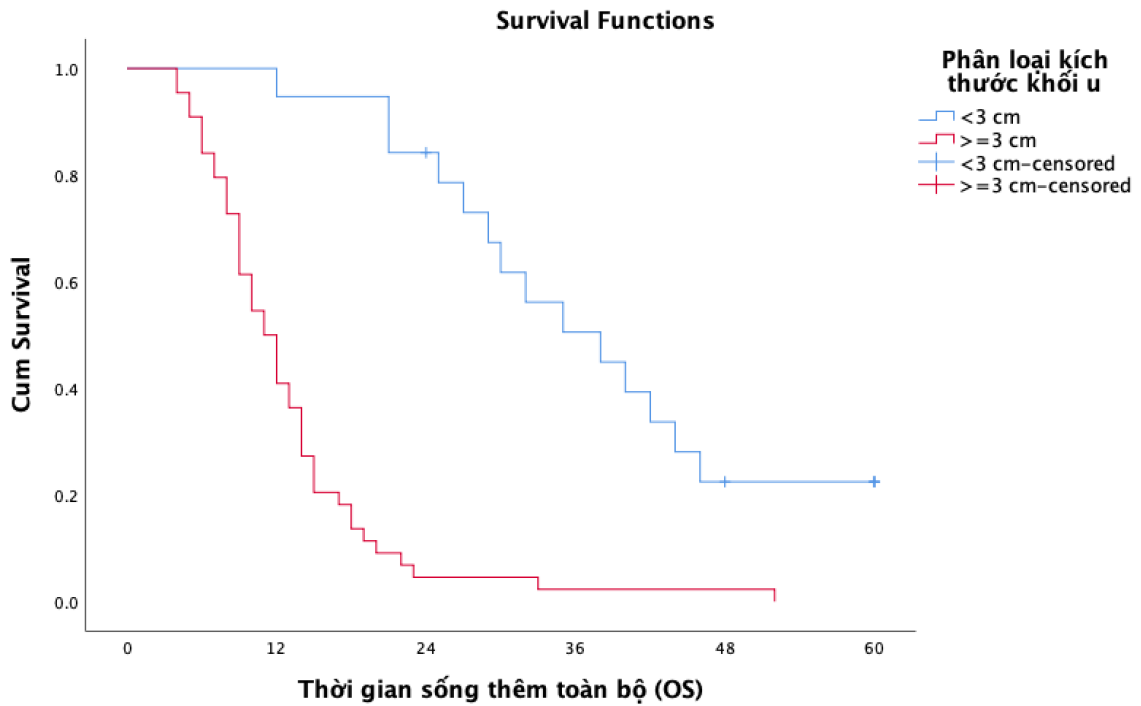
Biểu đồ 3.7 Thời gian sống thêm toàn bộ theo chỉ số toàn trạng

Nhận xét: Thời gian sống thêm của nhóm đối tượng có điểm PS 2 điểm dốc hơn so với nhóm 0 - 1 điểm.

Bảng 3.20. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ từng năm theo chỉ số toàn trạng

Điểm PS theo ECOG		0 - 1 điểm (n = 39)	2 điểm (n = 24)
Đặc điểm			
Tỷ lệ % sống thêm toàn bộ	1 năm	69,2	37,5
	2 năm	38,5	12,5
	3 năm	24,7	4,2
	4 năm	11,0	4,2
	5 năm	11,0	0
Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng)	$\bar{X} \pm SD$	$24,2 \pm 2,7$	$14,5 \pm 2,3$
	Min - Max	4 - 60	4 - 52
p		0,006	

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về Thời gian và tỷ lệ sống thêm giữa nhóm PS 0-1 điểm và PS 2 điểm.



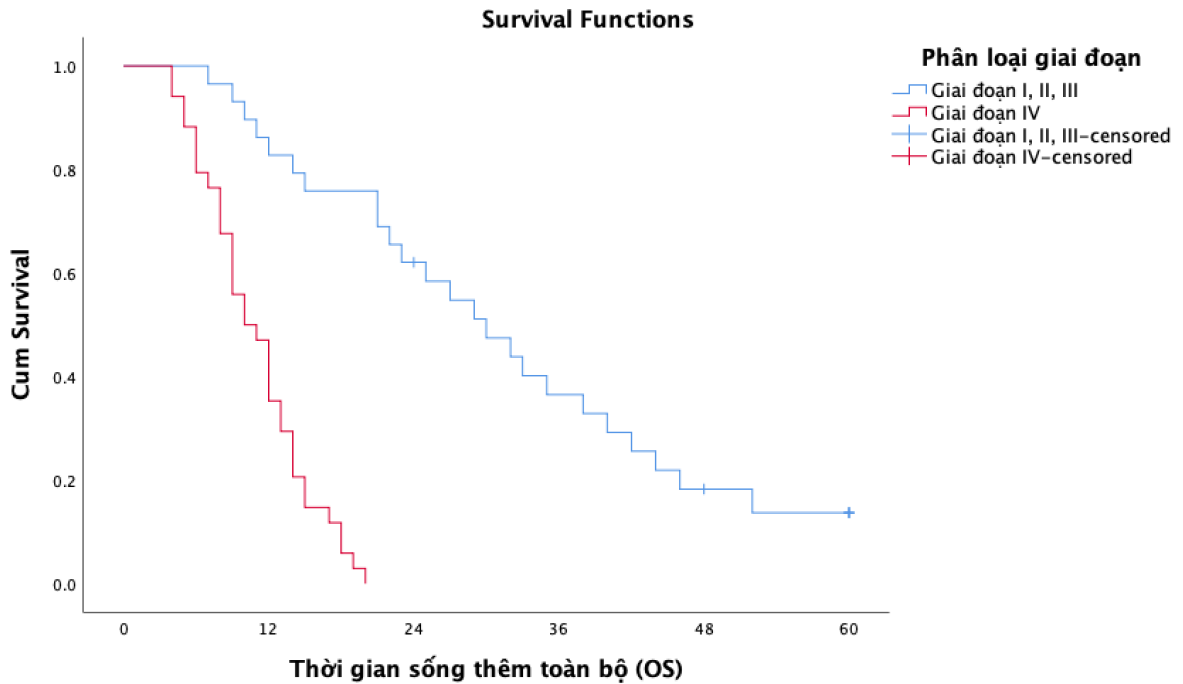
Biểu đồ 3.8 Thời gian sống thêm toàn bộ theo kích thước u

Nhận xét: Thời gian sống thêm của nhóm đối tượng có kích thước u ≥ 3 cm dốc hơn của nhóm có kích thước u < 3 cm.

Bảng 3.21. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ từng năm theo kích thước khối u

Kích thước khối u		< 3 cm	≥ 3 cm
Đặc điểm		(n = 19)	(n = 44)
Tỷ lệ % sống thêm toàn bộ	1 năm	94,7	40,9
	2 năm	84,2	4,5
	3 năm	50,5	2,3
	4 năm	22,5	2,3
	5 năm	22,5	0
Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng)	$\bar{X} \pm SD$	$38,1 \pm 3,4$	$12,9 \pm 1,3$
	Min - Max	12 - 60	4 - 52
p		< 0,001	

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về Thời gian và tỷ lệ sống thêm giữa nhóm có kích thước u < 3 cm và ≥ 3 cm.



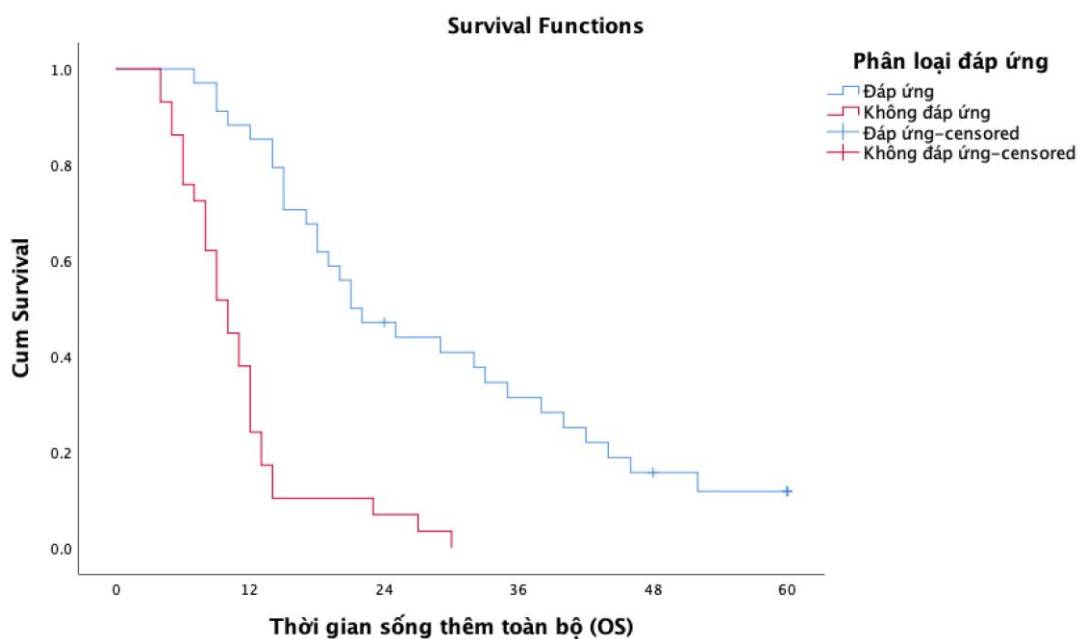
Biểu đồ 3.9 Thời gian sống thêm toàn bộ giai đoạn bệnh

Nhận xét: Độ dốc thời gian sống thêm của nhóm đối tượng có giai đoạn bệnh IV cao hơn so với nhóm có giai đoạn bệnh I, II, III.

Bảng 3.22. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ từng năm theo giai đoạn bệnh

Giai đoạn bệnh		Giai đoạn I - III (n = 29)	Giai đoạn IV (n = 34)
Đặc điểm			
Tỷ lệ % sống thêm toàn bộ	1 năm	82,8	35,3
	2 năm	62,1	0
	3 năm	36,5	0
	4 năm	18,3	0
	5 năm	13,7	0
Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng)	$\bar{x} \pm SD$	$31,6 \pm 3,1$	$10,9 \pm 0,8$
	Min - Max	7 - 60	4 - 20
p		$< 0,001$	

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về Thời gian và tỷ lệ sống thêm giữa nhóm giai đoạn bệnh I, II, III so với IV.



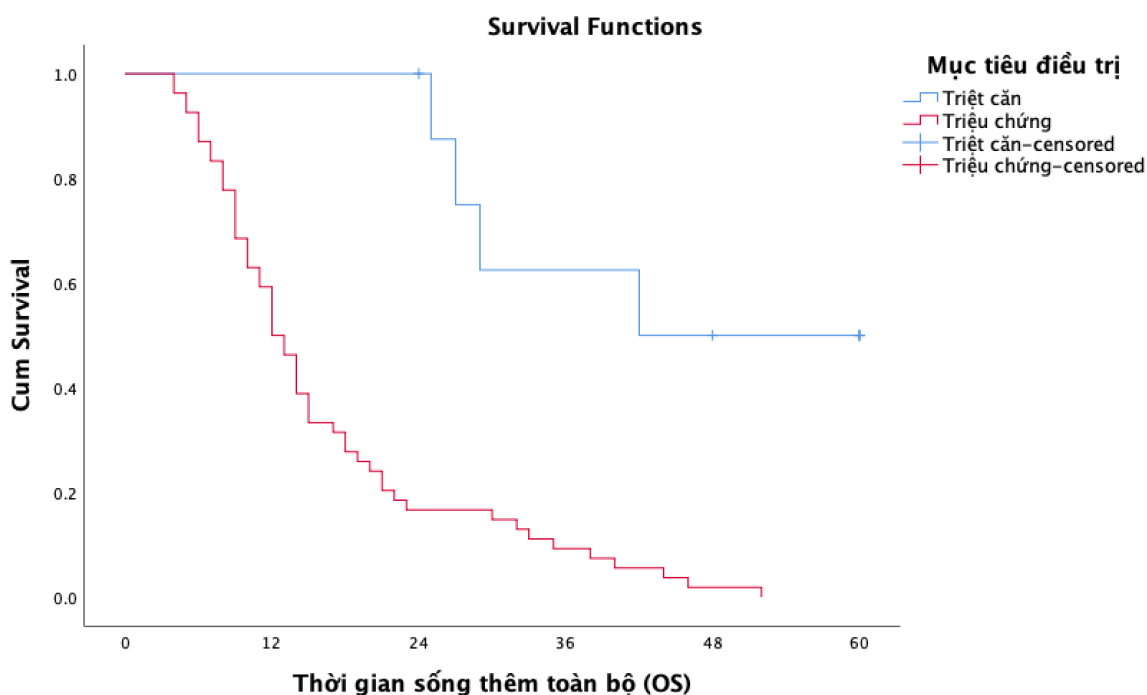
Biểu đồ 3.10 Thời gian sống thêm toàn bộ mức độ đáp ứng

Nhận xét: Thời gian sống thêm của nhóm đối tượng không đáp ứng điều trị độc hơn so với nhóm có đáp ứng.

Bảng 3.23. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ từng năm theo mức độ đáp ứng

Đặc điểm		Đáp ứng	Có (n = 34)	Không (n = 29)
Tỷ lệ % sống thêm toàn bộ	1 năm		85,3	24,1
	2 năm		47,1	6,9
	3 năm		31,4	0
	4 năm		15,7	0
	5 năm		11,8	0
Thời gian sống toàn bộ (tháng)	$\bar{X} \pm SD$		$28,6 \pm 2,9$	$11,0 \pm 1,2$
	Min - Max		7 - 60	4 - 30
p			< 0,001	

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về Thời gian và tỷ lệ sống thêm giữa nhóm đáp ứng với điều trị và nhóm không đáp ứng.



Biểu đồ 3.11. Thời gian sống thêm toàn bộ mục tiêu điều trị

Nhận xét: Thời gian sống thêm của nhóm đối tượng có mục tiêu điều trị triệu chứng dốc hơn so với nhóm điều trị triệt căn.

Bảng 3.24. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ từng năm theo đáp ứng điều trị

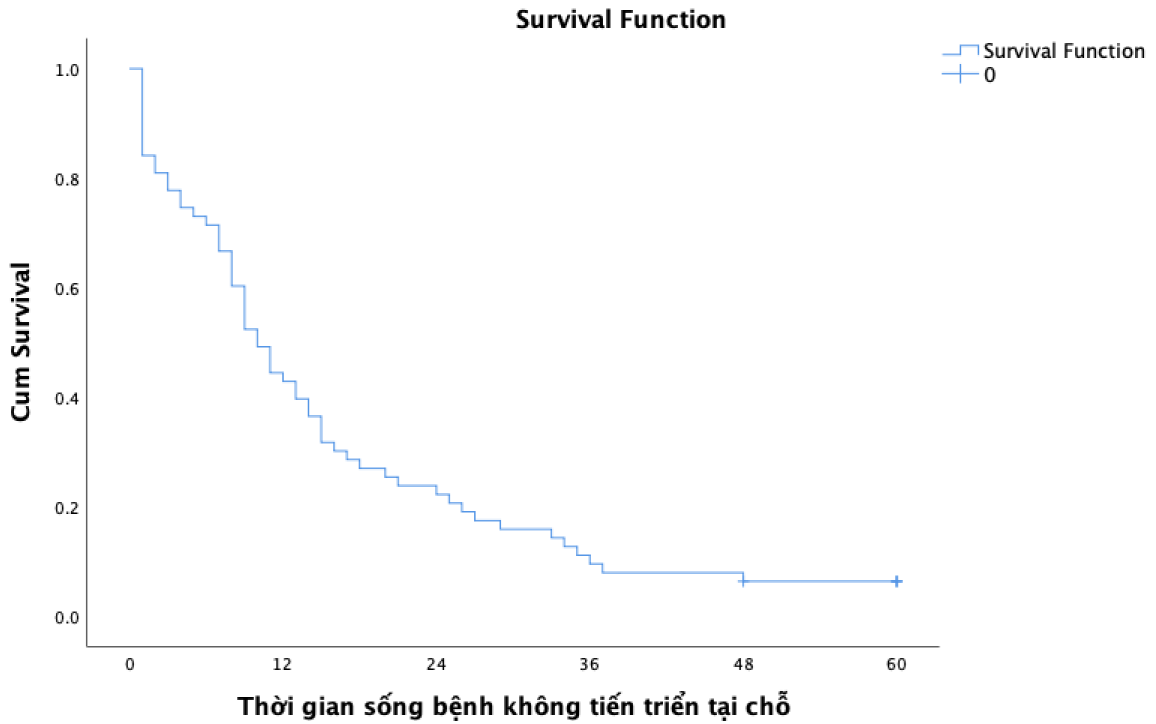
Mục tiêu điều trị		Triệt căn (n = 9)	Triệu chứng (n = 54)
Đặc điểm			
Tỷ lệ % sống thêm toàn bộ	1 năm	100	50,0
	2 năm	100	16,7
	3 năm	62,5	9,3
	4 năm	50,0	1,9
	5 năm	50,0	0
Thời gian sống thêm toàn bộ (tháng)	$\bar{x} \pm SD$	45,4 \pm 5,4	16,4 \pm 1,6
	Min - Max	24 - 60	4 - 52
p		< 0,001	

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về Thời gian và tỷ lệ sống thêm giữa nhóm có mục tiêu điều trị triệt căn và điều trị triệu chứng.

Bảng 3.25. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến Thời gian sống thêm toàn bộ

Yếu tố ảnh hưởng		Phân tích hồi quy Cox		
		HR	95% CI	p
Giới tính	Nữ	Nhóm đối chứng		
	Nam	0,574	0,229 - 1,436	0,236
Nhóm tuổi	≥ 60	Nhóm đối chứng		
	< 60	0,635	0,303 - 1,332	0,230
BMI	Bình thường	Nhóm đối chứng		
	Gầy	1,625	0,789 - 3,347	0,188
	Thừa cân, béo phì	1,361	0,560 - 3,308	0,496
Hút thuốc	Không	Nhóm đối chứng		
	Có	0,785	0,352 - 1,752	0,555
PS theo ECOG	2 điểm	Nhóm đối chứng		
	0-1 điểm	1,040	0,540 - 2,003	0,907
Kích thước u	≥ 3 cm	Nhóm đối chứng		
	< 3 cm	0,258	0,094 - 0,703	0,008
Giai đoạn bệnh	Giai đoạn IV	Nhóm đối chứng		
	Giai đoạn I, II, III	0,263	0,099 - 0,696	0,007
Mức độ đáp ứng sau RFA	Không	Nhóm đối chứng		
	Có	0,332	0,160 - 0,690	0,003

Nhận xét: Kết quả phân tích đa biến hồi quy Cox cho thấy kích thước khối u, giai đoạn bệnh và mức độ đáp ứng điều trị sau RFA là các yếu tố ảnh hưởng đến Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân.



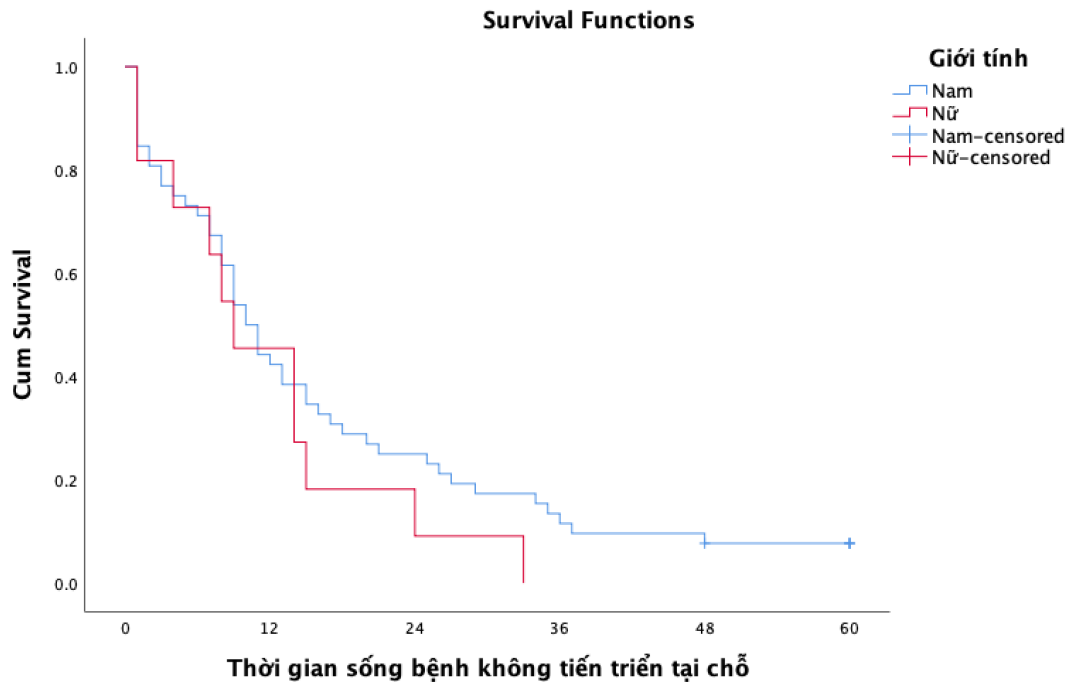
Biểu đồ 3.12 Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại chỗ

Nhận xét: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại chỗ của các đối tượng nghiên cứu có xu hướng dốc dần đều.

Bảng 3.26. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại chỗ và tỉ lệ sống bệnh không tiến triển tại chỗ theo năm

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại chỗ (tháng)				
$\bar{X} \pm SD$		Min	Max	
15,7 ± 2,0		1	60	
Tỉ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tại chỗ				
1 năm	2 năm	3 năm	4 năm	5 năm
42,9	22,2	9,5	6,3	6,3

Nhận xét: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại chỗ theo dõi được của các đối tượng trong nghiên cứu trung bình là 15,7 ± 2,0 tháng.



Biểu đồ 3.13. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại chỗ theo giới tính

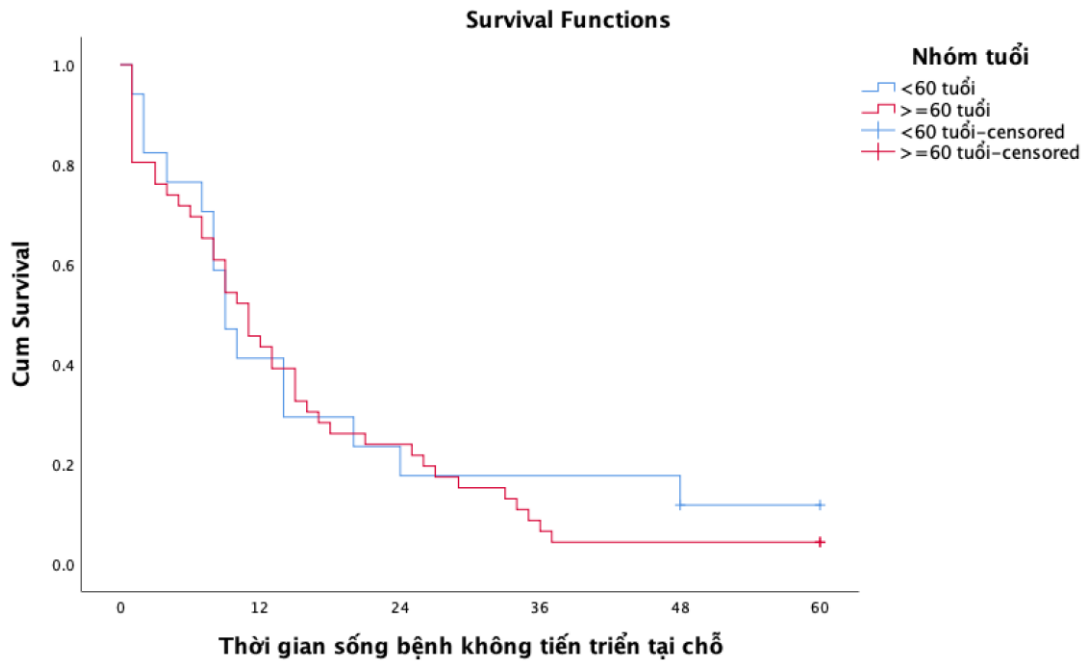
Nhận xét: Thời gian sống thêm của nam và nữ tương đương nhau.

Bảng 3.27. Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tại chỗ từng năm theo giới tính

Đặc điểm		Giới tính	
		Nam (n = 52)	Nữ (n = 11)
LPFS %	1 năm	42,3	45,5
	2 năm	25,0	9,1
	3 năm	11,5	0
	4 năm	7,7	0
	5 năm	7,7	0
LPFS (tháng)	$\bar{X} \pm SD$	16,5 ± 2,3	11,8 ± 3,0
	Min - Max	1 - 60	1 - 33
p		0,307	

Nhận xét: Không có sự khác biệt có về Thời gian và tỷ lệ sống thêm giữa nam và nữ.

(LPFS: thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại chỗ)



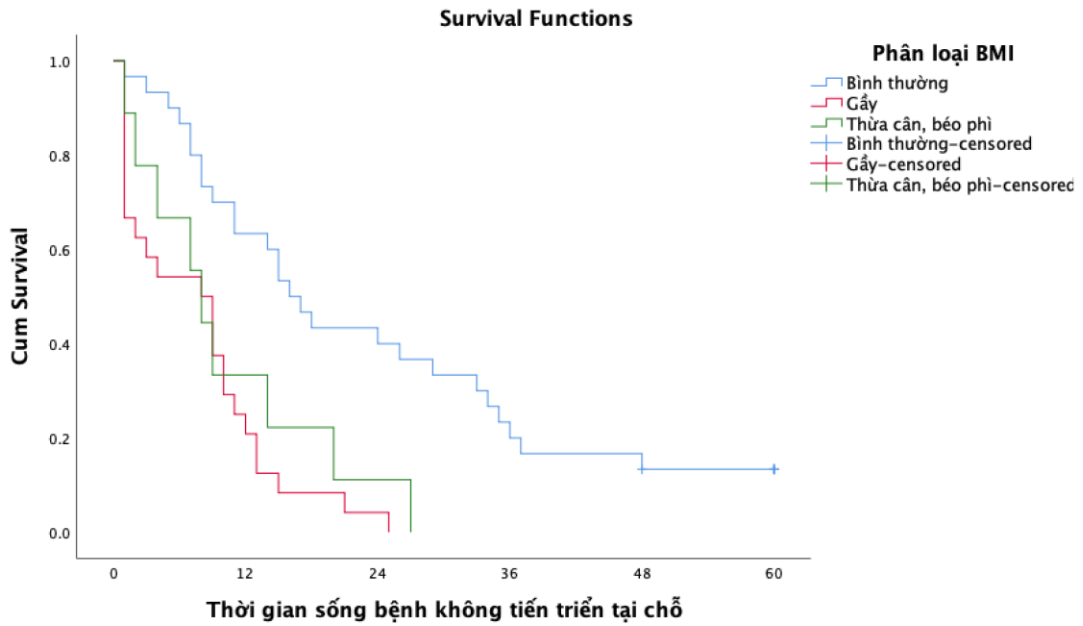
Biểu đồ 3.14 Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại chỗ theo nhóm tuổi

Nhận xét: Thời gian sống thêm của nhóm ≥ 60 tuổi dốc hơn so với nhóm < 60 tuổi.

Bảng 3.28. Tỷ lệ sống bệnh không tiến triển tại chỗ từng năm theo nhóm tuổi

Đặc điểm		Nhóm tuổi	
		< 60 tuổi (n = 17)	≥ 60 tuổi (n = 46)
LPFS %	1 năm	41,2	43,5
	2 năm	17,6	23,9
	3 năm	17,6	6,5
	4 năm	11,8	4,3
	5 năm	11,8	4,3
LPFS (tháng)	$\bar{X} \pm SD$	$17,6 \pm 4,6$	$14,9 \pm 2,1$
	Min - Max	1 - 60	1 - 60
p		0,640	

Nhận xét: Nhóm < 60 tuổi có Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển nhiều hơn của nhóm ≥ 60 tuổi. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.



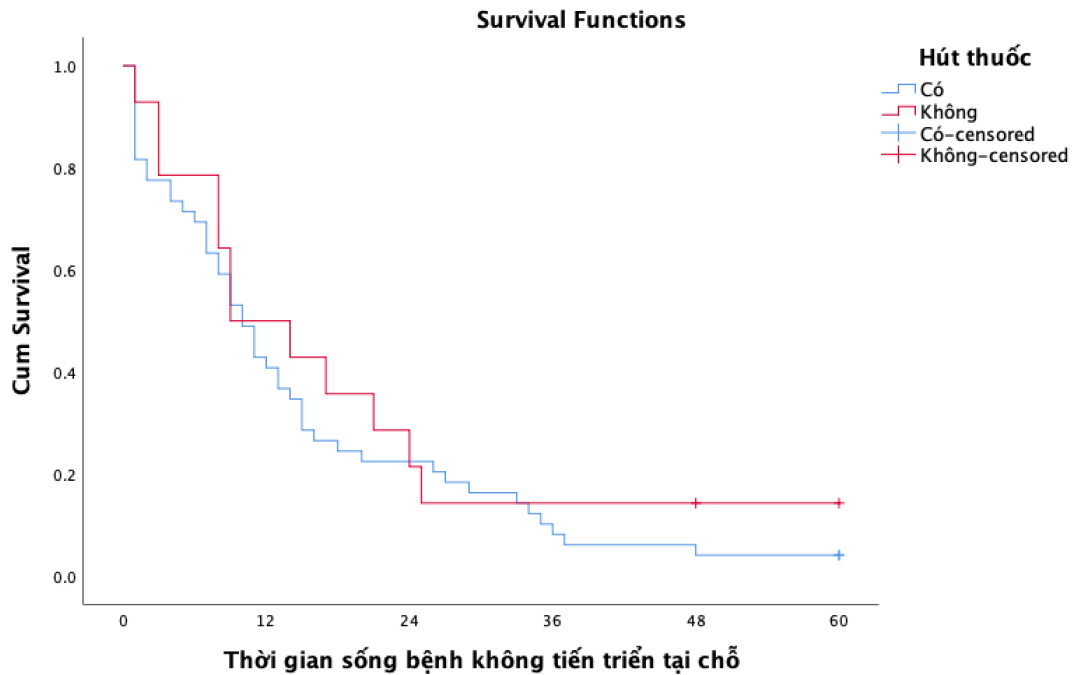
Biểu đồ 3.15 Thời gian sống bệnh không tiến triển tại chỗ theo BMI

Nhận xét: Thời gian sống thêm của nhóm BMI bình thường có độ dốc tương đương với nhóm BMI gầy và thừa cân, béo phì.

Bảng 3.29. Tỷ lệ sống bệnh không tiến triển tại chỗ từng năm theo BMI

Đặc điểm		BMI	Gầy (n = 24)	Bình thường (n = 30)	TC, BP (n = 9)
LPFS %	1 năm		20,8	63,3	33,3
	2 năm		4,2	40,0	11,1
	3 năm		0	20,0	0
	4 năm		0	13,3	0
	5 năm		0	13,3	0
LPFS (tháng)	$\bar{X} \pm SD$		7,6 ± 1,4	23,8 ± 3,4	10,2 ± 2,9
	Min - Max		1 - 25	1 - 60	1 - 27
p			< 0,001		

Nhận xét: Thời gian sống thêm không tiến triển của nhóm BMI bình thường cao hơn rõ rệt so với nhóm BMI gầy và thừa cân, béo phì. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



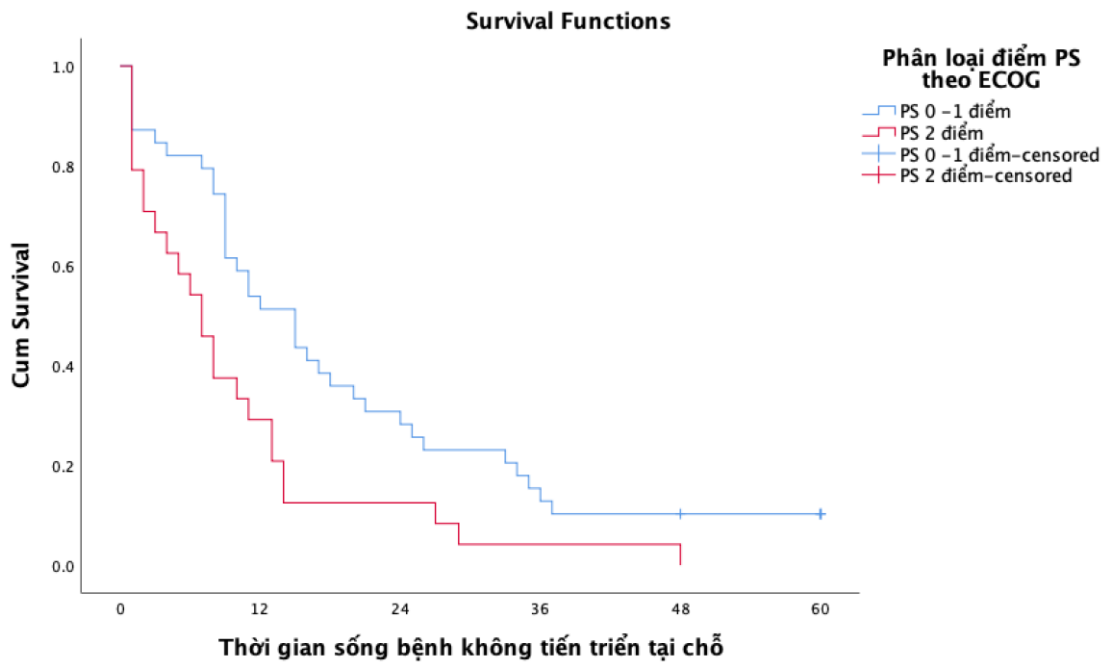
Biểu đồ 3.16. Thời gian sống bệnh không tiến triển tại chỗ theo tiền sử hút thuốc

Nhận xét: Thời gian sống thêm không tiến triển tại chỗ của nhóm có tiền sử hút thuốc dốc hơn so với nhóm không hút thuốc.

Bảng 3.30. Tỷ lệ sống bệnh không tiến triển tại chỗ từng năm theo tiền sử hút thuốc

Đặc điểm		Hút thuốc	
		Có (n = 49)	Không (n = 14)
LPFS %	1 năm	40,8	50,0
	2 năm	24,5	21,4
	3 năm	8,2	14,3
	4 năm	4,1	14,3
	5 năm	0	14,3
LPFS (tháng)	$\bar{X} \pm SD$	14,8 ± 2,1	18,7 ± 4,9
	Min - Max	1 - 60	1 - 60
p		0,436	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về Thời gian và tỷ lệ sống thêm không tiến triển tại chỗ giữa các nhóm có và không có tiền sử hút thuốc.



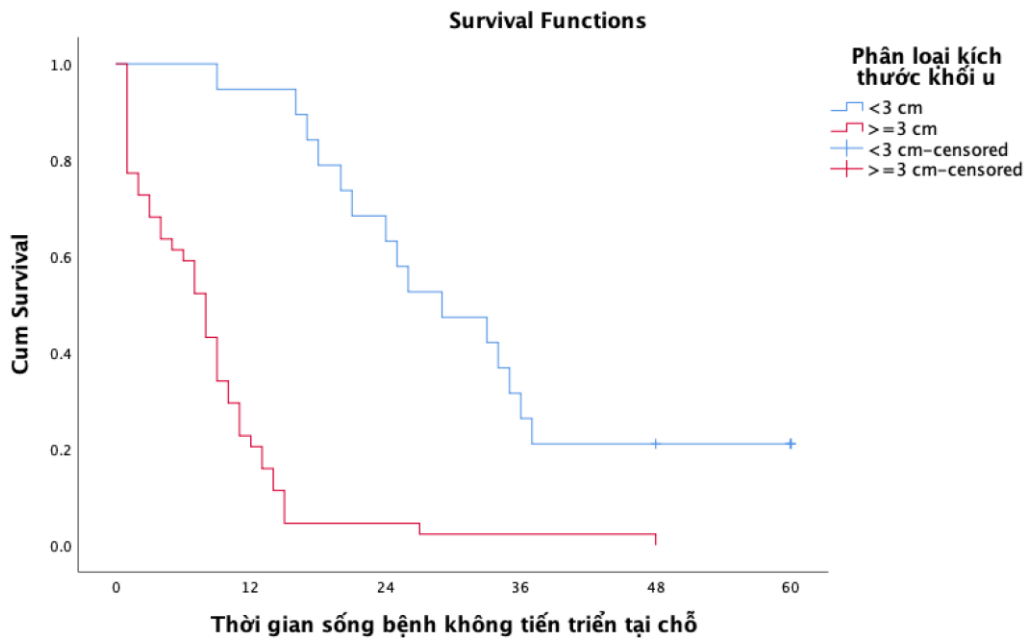
Biểu đồ 3.17. Thời gian sống bệnh không tiến triển tại chỗ theo chỉ số toàn trạng

Nhận xét: Thời gian sống thêm không tiến triển tại chỗ của nhóm 1-2 điểm dỏc hơn nhóm 0 điểm.

Bảng 3.31. Tỷ lệ sống bệnh không tiến triển tại chỗ từng năm theo chỉ số toàn trạng

Đặc điểm		PS theo ECOG	
		0 -1 điểm (n = 39)	2 điểm (n = 24)
LPFS %	1 năm	51,3	29,2
	2 năm	28,2	12,5
	3 năm	12,8	4,2
	4 năm	10,3	0
	5 năm	10,3	0
LPFS (tháng)	$\bar{X} \pm SD$	19,3 \pm 2,7	9,8 \pm 2,3
	Min - Max	1 - 60	1 - 48
p		0,006	

Nhận xét: Thời gian và tỷ lệ sống thêm không tiến triển tại chỗ của nhóm 0 điểm cao hơn nhóm 1 - 2 điểm.



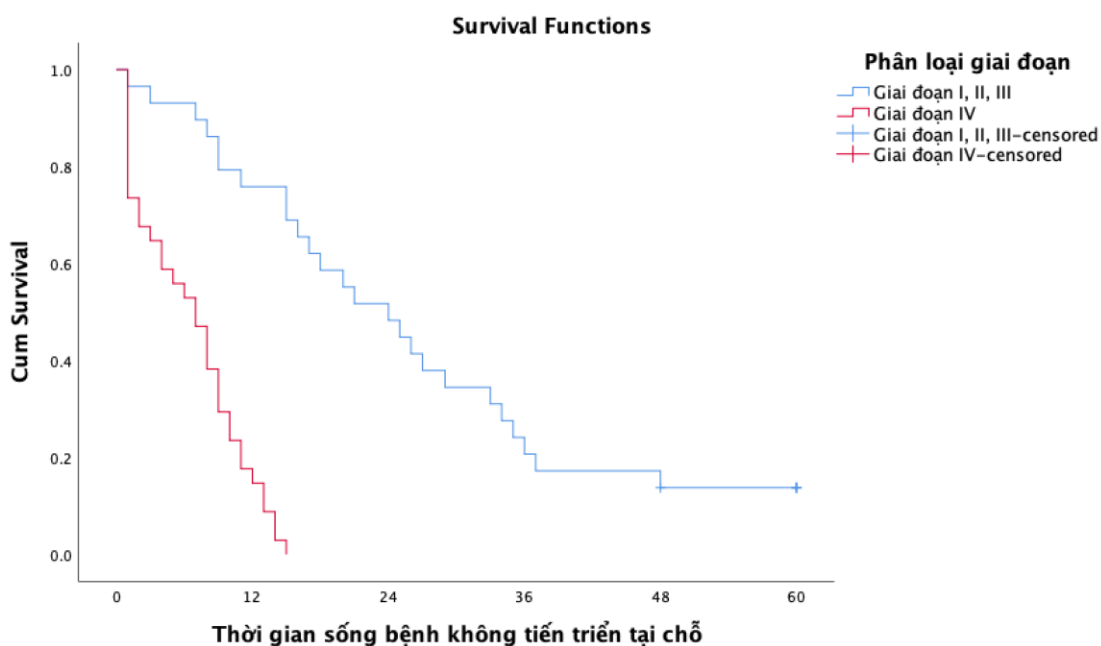
Biểu đồ 3.18. Thời gian sống bệnh không tiến triển tại chỗ theo kích thước khối u

Nhận xét: Thời gian sống thêm của nhóm có khối u ≥ 3 cm dốc hơn so với nhóm có khối u < 3 cm.

Bảng 3.32. Tỷ lệ sống bệnh không tiến triển tại chỗ từng năm theo kích thước khối u

Đặc điểm		Kích thước khối u	
		< 3 cm (n = 19)	≥ 3 cm (n = 44)
LPFS %	1 năm	94,7	20,5
	2 năm	63,2	4,5
	3 năm	26,3	2,3
	4 năm	21,1	0
	5 năm	21,1	0
LPFS (tháng)	$\bar{x} \pm SD$	32,6 \pm 3,7	8,3 \pm 1,2
	Min - Max	9 - 60	1 - 48
p		< 0,001	

Nhận xét: Có sự khác biệt có về Thời gian và tỷ lệ sống thêm giữa nhóm có khối u ≥ 3 cm với nhóm có khối u < 3 cm.



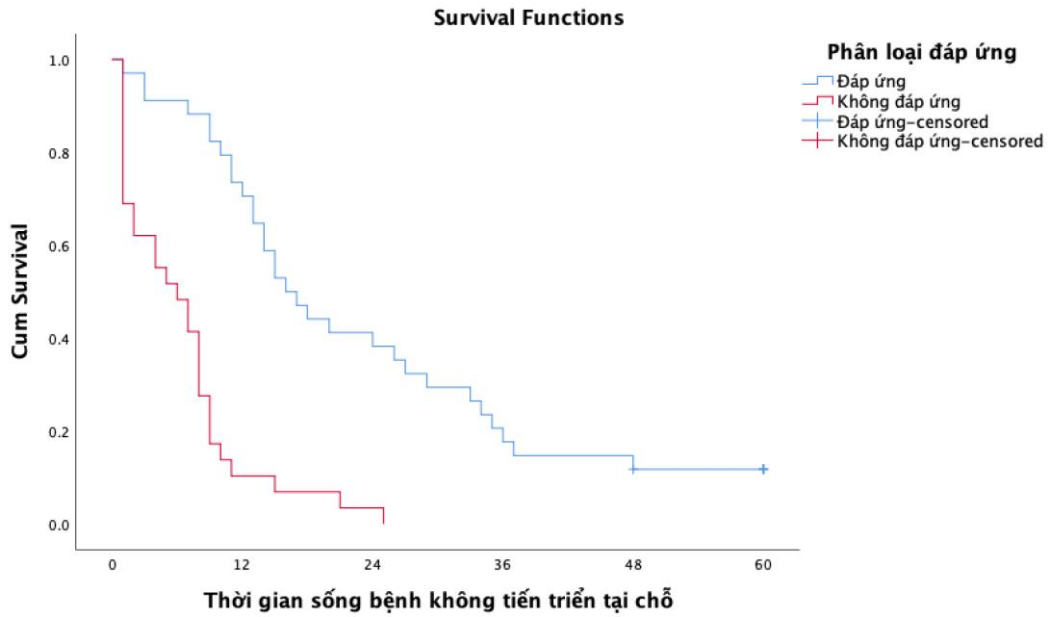
Biểu đồ 3.19. Thời gian sống bệnh không tiến triển tại chỗ theo phân loại giai đoạn bệnh

Nhận xét: Thời gian sống thêm của nhóm đối tượng giai đoạn IV có độ dốc rõ rệt so với nhóm có giai đoạn bệnh I, II, III.

Bảng 3.33. Tỷ lệ sống bệnh không tiến triển tại chỗ từng năm theo phân loại giai đoạn bệnh

Giai đoạn bệnh		Giai đoạn I - III (n = 29)	Giai đoạn IV (n = 34)
Đặc điểm			
LPFS %	1 năm	75,9	14,7
	2 năm	48,3	0
	3 năm	20,7	0
	4 năm	13,8	0
	5 năm	13,8	0
LPFS (tháng)	$\bar{X} \pm SD$	$26,3 \pm 3,2$	$6,6 \pm 0,8$
	Min - Max	1 - 60	1 - 15
p		< 0,001	

Nhận xét: Có sự khác biệt có về Thời gian và tỷ lệ sống thêm không tiến triển tại chỗ giữa nhóm giai đoạn I, II, III và nhóm giai đoạn IV.



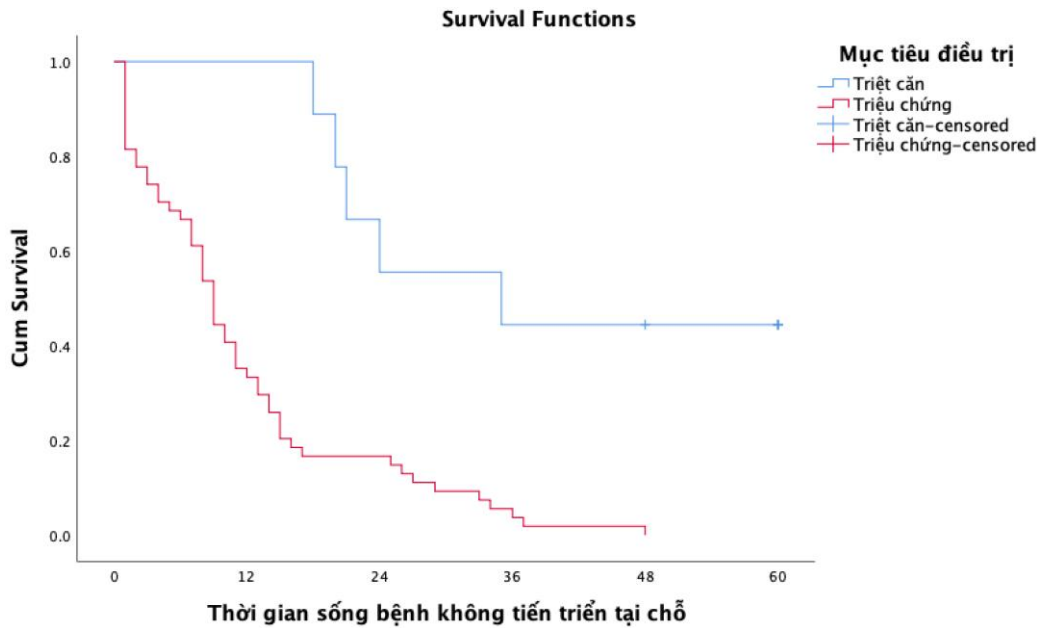
Biểu đồ 3.20. Thời gian sống bệnh không tiến triển tại chỗ theo mức độ đáp ứng điều trị sau RFA

Nhận xét: Thời gian sống thêm của nhóm không đáp ứng điều trị sau đốt sóng cao tần dốc hơn so với nhóm có đáp ứng điều trị.

Bảng 3.34. Tỷ lệ sống bệnh không tiến triển tại chỗ từng năm theo mức độ hoại tử khối u

Đáp ứng điều trị		Có (n = 34)	Không (n = 29)
Đặc điểm	1 năm	70,6	10,3
	2 năm	38,2	3,4
	3 năm	17,6	0
	4 năm	11,8	0
	5 năm	11,8	0
LPFS (tháng)	$\bar{X} \pm SD$	23,5 ± 2,9	6,4 ± 1,1
	Min - Max	1 - 60	1 - 25
p		< 0,001	

Nhận xét: Có sự khác biệt có về Thời gian và tỷ lệ sống thêm không tiến triển tại chỗ giữa nhóm có và không có đáp ứng sau điều trị.



Biểu đồ 3.21. Thời gian sống bệnh không tiến triển tại chỗ theo mục tiêu điều trị

Nhận xét: Thời gian sống thêm của nhóm không đáp ứng điều trị sau đợt sóng cao tần dốc hơn so với nhóm có đáp ứng điều trị.

Bảng 3.35. Tỷ lệ sống bệnh không tiến triển tại chỗ từng năm theo mục tiêu điều trị

Đáp ứng điều trị		Triệt căn (n = 9)	Triệu chứng (n = 54)
Đặc điểm			
LPFS %	1 năm	100	33,3
	2 năm	55,6	16,7
	3 năm	44,4	3,7
	4 năm	44,4	0
	5 năm	44,4	0
LPFS (tháng)	$\bar{X} \pm SD$	$39,8 \pm 6,2$	$11,6 \pm 1,5$
	Min - Max	18 - 60	1 - 48
p		< 0,001	

Nhận xét: Có sự khác biệt có về Thời gian và tỷ lệ sống thêm không tiến triển tại chỗ giữa nhóm có mục tiêu điều trị triệt căn và điều trị triệu chứng.

Bảng 3.36. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến Thời gian sống bệnh không tiến triển tại chỗ

Yếu tố ảnh hưởng		Phân tích hồi quy Cox		
		HR	95% CI	p
Giới tính	Nữ	Nhóm đối chứng		
	Nam	0,674	0,278 - 1,637	0,384
Nhóm tuổi	≥ 60	Nhóm đối chứng		
	< 60	0,671	0,324 - 1,390	0,283
BMI	Bình thường	Nhóm đối chứng		
	Gầy	1,571	0,772 - 3,199	0,213
	Thừa cân, béo phì	1,310	0,547 - 3,136	0,545
Hút thuốc	Không	Nhóm đối chứng		
	Có	0,842	0,372 - 1,905	0,679
PS theo ECOG	2 điểm	Nhóm đối chứng		
	0 - 1 điểm	1,035	0,541 - 1,980	0,918
Kích thước u	≥ 3 cm	Nhóm đối chứng		
	< 3 cm	0,250	0,091 - 0,688	0,007
Giai đoạn bệnh	Giai đoạn IV	Nhóm đối chứng		
	Giai đoạn I, II, III	0,304	0,121 - 0,767	0,012
Mức độ đáp ứng sau RFA	Không	Nhóm đối chứng		
	Có	0,345	0,166 - 0,717	0,004

Nhận xét: Kết quả phân tích đa biến hồi quy Cox cho thấy kích thước khối u, giai đoạn bệnh và mức độ đáp ứng sau RFA là các yếu tố ảnh hưởng đến Thời gian sống bệnh không tiến triển tại chỗ.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Kết quả điều trị đốt sóng cao tần bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ không mổ được có hóa trị tại bệnh viện Ung Bướu Nghệ An.

4.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Về tuổi và giới

Tuổi là một trong những yếu tố nguy cơ mắc UTP quan trọng nhất, vì tuổi phản ánh quá trình tích lũy thời gian tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ gây ung thư. Trong nghiên cứu này, theo kết quả bảng 3.1 trong số 63 bệnh nhân, phần lớn đều thuộc nhóm trên 50 tuổi, trong đó lứa tuổi thường gặp là 60 - 69 tuổi, chiếm 47,6%. Tuổi trung bình là $64,8 \pm 7,9$.

Nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình cao hơn các nghiên cứu khác về UTP tại Việt Nam. Nghiên cứu của Đinh Trọng Toàn và cộng sự (2013) trên 32 bệnh nhân ung thư phổi được điều trị đốt sóng cao tần cho thấy tuổi trung bình là 60 ± 13 tuổi.⁸² Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Việt Hà (2022) tuổi trung bình là $55,82 \pm 10,02$, trong đó nhóm tuổi 51 - 60 chiếm tỷ lệ lớn nhất 47,9%.⁹⁵ Nghiên cứu của Hàng Quốc Tuấn trên 72 trường hợp UTPKTBN cho thấy, tuổi trung bình là $60,8 \pm 8$.⁹⁶ Điều này được giải thích là do nghiên cứu của chúng tôi thực hiện điều trị đốt sóng cao tần trên những bệnh nhân có toàn trạng kém và có nhiều bệnh nền kèm theo. Do đó, tỷ lệ bệnh nhân cao tuổi ở nhóm đối tượng này khá cao.

Nghiên cứu của các tác giả trên thế giới cũng cho thấy, bệnh nhân được điều trị đốt sóng cao tần đều có tuổi khá cao. Nghiên cứu của các tác giả trên thế giới cũng cho thấy, bệnh nhân được điều trị đốt sóng cao tần đều có tuổi

khá cao. Nghiên cứu của tác giả Picchi và cộng sự (2020) trên 174 bệnh nhân được điều trị đốt sóng cao tần cho thấy, tuổi trung bình trong nghiên cứu này là $67,7 \pm 8,7$ tuổi.⁹⁷ Nghiên cứu của Simon (2012) trên 82 bệnh nhân ung thư phổi có tuổi trung bình là $75,5 \pm 7,52$. Các tác giả trên đều cho thấy tuổi trung bình trong nghiên cứu cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, điều này được giải thích do tuổi thọ chung của người Việt Nam thấp hơn so với các nước châu Âu.

Khảo sát về giới tính, theo kết quả từ biểu đồ 3.1 chúng tôi ghi nhận nam chiếm đa số (82,5%), nữ chiếm 17,5%, tỷ lệ nam/nữ: 4,7/1. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với các tác giả trong nước. Theo Nguyễn Việt Quang giới tính nam (77,1%), nữ (22,9%).⁹⁸

Theo Lê Tuấn Anh, nam chiếm 76,7%, nữ chỉ chiếm 23,3%, tỷ lệ nam / nữ: 3,3/1.⁹⁹ So với các tác giả nước ngoài tỷ lệ nam giới của chúng tôi cao hơn và tỷ lệ nữ giới thấp hơn. Theo tác giả Picchi và cộng sự (2020), nam chiếm 64,37%, nữ chiếm 35,63%.⁹⁷ Theo Shalini K. Vinod nghiên cứu trên 2365 bệnh nhân theo dữ liệu của Hiệp hội ung thư Bristish Columbia, nam chiếm 54,9%, nữ chiếm 45,1%.¹⁰⁰ Theo Walter J. Curran nghiên cứu trên 610 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III, nam chiếm đa số 63%, nữ chiếm 37%.¹⁰¹

Về thể trạng

Chiều cao trung bình của đối tượng nghiên cứu là $161,1 \pm 5,2$ cm, trong đó thấp nhất là 150 cm và cao nhất là 176 cm. Cân nặng trung bình là $51,6 \pm 7,7$ kg, trong đó thấp nhất là 38 kg và cao nhất là 72 kg. Mặc dù chỉ số chiều cao và cân nặng không thể hiện sự khác biệt quá nhiều so với chiều cao, cân nặng trung bình của người Việt Nam nhưng khi đánh giá thông qua chỉ số BMI chúng tôi nhận thấy các đối tượng này có xu hướng có cân nặng thấp

hơn so với chiều cao. BMI trung bình của tất cả đối tượng là 19,9 và khi phân loại theo các mức đánh giá thì có tới 38,1% bệnh nhân có BMI < 18,5 - mức gầy. Có 14,3% bệnh nhân có BMI ở mức thừa cân, béo phì, chỉ có 47,6% có chỉ số bình thường.

Về tiền sử hút thuốc

Hút thuốc là nguyên nhân chính gây UTP. Nguy cơ mắc tăng theo số lượng thuốc hút mỗi ngày, số năm hút thuốc, tuổi bắt đầu hút, độ sâu khi hút.¹⁰²

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ hút thuốc là 77,8%, chỉ có 1 trường hợp hút thuốc lá ở nữ giới. Tại Việt Nam, khi nghiên cứu về tình trạng hút thuốc, tỷ lệ hút thuốc của chúng tôi tương đương so với các tác giả Nguyễn Việt Hà (2022)⁹⁵, Hàng Quốc Tuấn (2021)⁹⁶, Nguyễn Hoài Nga (2014),¹⁰³ Nguyễn Văn Qui¹⁰⁴ lần lượt là 72,3%, 66,2%, 90,2%, 80,5% và 64,5%. Tỷ lệ hút thuốc lá trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương với các tác giả nước ngoài như Scagliotti (2008),¹⁰⁵ Ciuleanu (2009)¹⁰⁶ tỷ lệ hút thuốc lần lượt là 73%, 72%.

4.1.2. Chỉ số toàn trạng

Chỉ số toàn trạng là yếu tố rất quan trọng trong việc lựa chọn phương pháp điều trị cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ cũng như đánh giá tình trạng sức khỏe của bệnh nhân tốt lên hay xấu đi trong quá trình điều trị. Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện phương pháp điều trị là đốt sóng cao tần nên lựa chọn các bệnh nhân toàn trạng tốt với PS từ 2 trở xuống. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân PS 1 chiếm tỷ lệ lớn nhất với 54,0%, PS 2 chiếm tỷ lệ thấp hơn với 38,1%, nhóm bệnh nhân PS 0 chỉ có 5 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 7,9%.

Nghiên cứu của Seyer Safi và cộng sự (2015) trên 25 bệnh nhân được điều trị đốt sóng cao tần có 16% bệnh nhân có chỉ số toàn trạng PS 0; 84%

bệnh nhân có chỉ số toàn trạng PS 1.¹⁰⁷ Theo Semiha Elmaci Urvay nghiên cứu trên 148 bệnh nhân ở giai đoạn III, tại thời điểm chẩn đoán ECOG PS=0-1 chiếm đa số (81%).¹⁰⁸ Nghiên cứu PARAMOUNT (2009), tác giả Ciuleanu T và CS nghiên cứu trên 663 bệnh nhân, có 39,4% bệnh nhân có PS = 0 và 60,3% bệnh nhân có PS = 1.¹⁰⁶ Theo Scagliotti GV và CS (2008) (1.725 bệnh nhân), tỷ lệ bệnh nhân có PS = 1 là 64,3%, PS = 0 là 35,7%.¹⁰⁵ Chúng tôi cho rằng có sự khác nhau một phần do quần thể bệnh nhân ở các nghiên cứu khác nhau về địa dư, một phần do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi bao gồm các bệnh nhân cả giai đoạn III và IV với tình trạng nặng hơn so với các tác giả nói trên.

4.1.3. Triệu chứng lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đối tượng lựa chọn là những bệnh nhân UTP ở các giai đoạn khác nhau, trong đó chủ yếu là các bệnh nhân giai đoạn muộn vì vậy triệu chứng lâm sàng thường đa dạng. Đối với các bệnh nhân giai đoạn sớm thường biểu hiện một hoặc ít triệu chứng, còn bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn thì phối hợp nhiều triệu chứng của bệnh tại chỗ, lan tràn xung quanh và di căn xa, kết hợp với các triệu chứng suy kiệt toàn thân. Triệu chứng lâm sàng giữa các nghiên cứu là không giống nhau, điều này phụ thuộc vào cách lựa chọn bệnh nhân vào nghiên cứu và mục tiêu điều trị bệnh.

Triệu chứng đau tức ngực

Đau ngực là dấu hiệu hay gặp nhất trong các triệu chứng do khối u lan ra tổ chức xung quanh như xâm lấn nhu mô phổi, xâm lấn thành ngực, cơ hoành, xâm lấn trung thất gây ra. Càng ở giai đoạn muộn thì triệu chứng xâm lấn này bộc lộ càng rõ ràng. Rất nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước cho ra tỷ lệ đau ngực khác nhau vì còn phụ thuộc vào giai đoạn khi khám và phát hiện bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi thì đau ngực chiếm tỷ lệ lớn nhất 87,3%.

Kết quả của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Đinh Trọng Toàn và cộng sự (2013) có tỷ lệ 44,4%⁹³ và Nguyễn Khắc Kiểm (2016) cho tỷ lệ 56,4%.¹¹⁴ Tương đương với kết quả của Lê Thu Hà (2008) là 78,4%¹¹⁵, của Nguyễn Đức Hạnh (83,3%),¹⁰⁹ của Đỗ Quyết (72,2%)¹¹⁰. Nghiên cứu của Lee (2002) trên các bệnh nhân được điều trị đốt sóng cao tần ở các giai đoạn khác nhau có tỷ lệ đau ngực là 70%.¹¹¹

Triệu chứng ho

Ho trong ung thư phổi liên quan đến các yếu tố như khối u trung tâm, viêm phổi tắc nghẽn, khối di căn nhu mô phổi và tràn dịch màng phổi. Triệu chứng ho khan kéo dài, cũng có khi khạc đờm trong hay đờm vàng nếu có viêm nhiễm kèm theo. Khởi đầu ho chỉ gặp khoảng 20% bệnh nhân sau tăng dần lên và gặp ở hầu hết các bệnh nhân.

Với bệnh nhân giai đoạn muộn thời gian ủ bệnh lâu nên tỷ lệ này là khá cao. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 76,2% bệnh nhân có triệu chứng ho. Tương đương với nghiên cứu của Trần Minh Thông (2010)¹¹² là 75,0%. Khảo sát của tác giả Đinh Trọng Toàn ghi nhận triệu chứng ho chiếm 62,5%.⁹³ Theo Nguyễn Đức Hạnh, tỷ lệ ho chiếm cao nhất với 86,7%.¹⁰⁹ Theo Đỗ Quyết, tỷ lệ ho chiếm 86,5%.¹¹⁰ Trong khi đó Lee (2002) ghi nhận tỷ lệ này là 40%.¹¹¹

Triệu chứng khó thở

Khó thở là một triệu chứng thường gặp trong ung thư phổi. Khó thở đến từ nhiều nguyên nhân khác nhau như khối u chèn chỗ vị trí của các phế nang, xẹp phổi do tắc nghẽn, viêm bạch huyết lan tỏa, tràn dịch màng phổi, viêm phổi... Tổng hợp nhiều báo cáo nước ngoài cũng cho thấy các triệu chứng khó thở chiếm tỷ lệ 40 - 60%. Ở giai đoạn muộn triệu chứng khó thở thường gặp nhiều hơn, tuy nhiên trong nghiên cứu này các bệnh nhân hầu hết ở tình trạng khó thở nhẹ khi gắng sức chiếm tỷ lệ 19,0%. Nghiên cứu của Lee

(2002) có tỷ lệ khó thở cao hơn so với chúng tôi là 55%.¹¹¹ Nghiên cứu của Nguyễn Đức Hạnh trên các bệnh nhân giai đoạn IIB tại BV Phổi Trung ương cũng cho tỷ lệ này là 33,3% cao hơn so với chúng tôi.¹¹³ Trong khi đó, Trần Đình Thanh (2006) lại cho ra kết quả tương đồng với 22,2%¹¹⁴ và Nguyễn Khắc Kiềm (2016) cho ra kết quả thấp hơn chúng tôi là 9,6%.¹¹⁵

Chúng tôi ghi nhận các triệu chứng lâm sàng thường gặp cũng giống với các tác giả trong nước và phù hợp với y văn. Tuy nhiên 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 các khối u đã khá lớn.

4.1.4. Đặc điểm khối u

Trong ung thư phổi các phương tiện chẩn đoán hình ảnh đóng vai trò hết sức quan trọng, trong đó phải kể đến chụp cắt lớp vi tính, thăm dò này rất có giá trị trong chẩn đoán và định hướng phương pháp điều trị, trên phim thấy rõ khối u phổi, hạch trung thất, có thể thấy u xâm lấn các thành phần trong lồng ngực, tràn dịch màng phổi - màng tim, hủy xương sườn, xẹp cột sống. Trong nghiên cứu này các bệnh nhân đều được chụp cắt lớp vi tính lồng ngực trước điều trị, ngay sau khi đốt, sau điều trị đốt sóng cao tần, sau mỗi 2 - 3 tháng điều trị hay bất cứ khi nào nghi ngờ có tiến triển.

Đặc điểm vị trí u phổi

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 88,9% bệnh nhân có u phổi ở ngoại vi và 11,1% u phổi trung tâm. Điều này được giải thích là trong tiêu chuẩn loại trừ trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân có khối u sát mạch máu lớn, khí quản < 1cm thì bị loại ra khỏi nghiên cứu.

Khối u phổi có thể gặp ở bất kì vị trí nào trong phổi, trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng u gặp ở phổi phải chiếm 52,4%, phổi trái chiếm 47,6%. Theo Nguyễn Văn Qui, vị trí tổn thương nhiều nhất thùy trên phổi

phải (48,1%) và thùy trên phổi trái (25%), chủ yếu là một bướu chiếm 75%.¹⁰⁴ Nghiên cứu của Nguyễn Việt Hà cho thấy phổi phải chiếm nhiều hơn phổi trái (52,3% so với 47,7%), u thường ở ngoại vi hơn trung tâm (62,3% so với 37,7%).⁹⁵ Như vậy, u nguyên phát hay gặp ở bên phải, ngoại vi nhiều hơn. Điều này có thể lý giải, do phổi phải chiếm thể tích nhiều hơn phổi trái (chiếm 55 - 65% thể tích nhu mô phổi) và do cấu trúc góc chia nơi cựa khí quản và phế quản gốc phải làm cho chất sinh ung thư đi vào phổi phải dễ dàng hơn.

Đặc điểm kích thước khối u

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy kích thước u trung bình là $4,45 \pm 1,86$ cm. Trong đó nhóm u có kích thước ≥ 5 cm chiếm tỷ lệ 39,7%, từ 3 cm đến dưới 5 cm và $u < 3$ cm đều có tỷ lệ là 30,2%. Điều này dễ giải thích do các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi thường ở giai đoạn III và IV do đó kích thước u cũng lớn hơn.

Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Đinh Trọng Toàn và cộng sự (2013) cho thấy nhóm bệnh nhân có kích thước từ 3 - 5cm chiếm tỷ lệ lớn nhất là 43,75%.⁸² Kích thước khối u trong nghiên cứu của chúng tôi nhỏ hơn trong nghiên cứu của Lee (2002) trên 31 bệnh nhân ung thư phổi nguyên phát và di căn với kích thước u trung bình là $5,2 \pm 2,4$ cm.¹¹¹

4.1.5. Xếp loại T, N, M và giai đoạn bệnh

Trong ung thư nói chung và ung thư phổi nói riêng việc đánh giá giai đoạn bệnh dựa vào thăm khám lâm sàng và các xét nghiệm cận lâm sàng để xếp giai đoạn bệnh. Phân loại giai đoạn đóng vai trò rất quan trọng vì nó quyết định việc lựa chọn phương pháp điều trị và tiên lượng bệnh.

Chúng tôi đánh giá giai đoạn T dựa vào đo kích thước u và đánh giá mức độ xâm lấn vào tổ chức xung quanh, mức độ di động của khối u. Đánh giá giai đoạn bệnh theo AJCC 7,¹¹⁶ chúng tôi ghi nhận đa số bệnh nhân ở giai

đoạn IV, chiếm 54,0%, thấp hơn là bệnh nhân ở giai đoạn II với 17,4%, bệnh nhân ở giai đoạn I và III đều chiếm tỷ lệ 14,3%.

Nghiên cứu của tác giả Đinh Trọng toàn và cộng sự (2013) trên 32 bệnh nhân được điều trị đốt sóng cao tần cũng cho thấy, chủ yếu bệnh nhân đốt sóng ở giai đoạn muộn với mục đích kiểm soát triệu chứng chiếm tỷ lệ 68,8% chỉ có 31,2% bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật nhưng từ chối phẫu thuật.⁸² Nghiên cứu của Lee và cộng sự (2002) trên 32 bệnh nhân điều trị đốt sóng cao tần cũng cho thấy chủ yếu bệnh nhân ở giai đoạn III với 50%.¹¹¹ Điều này do cách lựa chọn bệnh nhân vào nghiên cứu, trong nghiên cứu của chúng tôi, chủ yếu lựa chọn các bệnh nhân điều trị đốt sóng cao tần để kiểm soát triệu chứng.

Phân tích thêm về mặt giai đoạn u, chúng tôi nhận thấy bệnh nhân ở giai đoạn T2 là nhiều nhất với 34,9%, thấp hơn là T1 với 27,0%, T3 với 25,4% và thấp nhất là T4 với 12,7%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân đa số ở giai đoạn muộn, mục đích chủ yếu là kiểm soát triệu chứng, vì vậy u thường có kích thước lớn và xâm lấn xung quanh gây ra các triệu chứng như đau ngực, ho, khó thở. Chính vì vậy giai đoạn T chủ yếu ở T1, T2 và T3.

Về giai đoạn hạch, do đa số bệnh ở giai đoạn muộn, u kích thước lớn, vậy nên bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi cũng có hạch vùng N1, N2, N3 chiếm ưu thế với con số lần lượt là 25,4%, 34,9% và 25,4%.

Theo E.F Smit, nghiên cứu đánh giá về các yếu tố tiên lượng cho ung thư phổi không tế bào nhỏ nhận thấy tình trạng di căn hạch là yếu tố tiên lượng có giá trị liên quan đến sống còn toàn bộ.¹¹⁷

Vì vậy, đánh giá di căn hạch trung thất trong UTPKTBN có vai trò quan trọng trong xếp giai đoạn lâm sàng, ảnh hưởng đến việc quyết định chiến lược điều trị và tiên lượng bệnh. Hiện nay, các phương pháp thường áp dụng để đánh giá di căn hạch trung thất là chụp CLVT, MRI, PET/CT, nội soi trung thất và phẫu thuật lồng ngực.

Trong điều kiện Việt Nam, đa số các bệnh viện tuyến tỉnh thường chụp CLVT để đánh giá giai đoạn trong UTPKTBN (nhất là đánh giá tình trạng di căn hạch trung thất). Các kỹ thuật khác như MRI, PET/CT, nội soi trung thất và phẫu thuật lồng ngực khá đắt tiền, cần có chuyên môn kỹ thuật cao, đòi hỏi cơ sở y tế phải đầu tư về kinh tế và con người, nên ít được áp dụng.

4.1.6. Thở giải phẫu bệnh

Mô bệnh học là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán các loại ung thư nói chung và UTP nói riêng, giúp các nhà lâm sàng xác định phương pháp điều trị hiệu quả nhất và tiên lượng bệnh.

Phân loại mô bệnh học không chỉ đơn thuần là những nghiên cứu về hình thái học để đưa ra chẩn đoán xác định mà còn góp phần đánh giá, tiên lượng và giúp người thầy thuốc lựa chọn phương pháp điều trị hiệu quả. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ lớn nhất với 73,0%, tiếp theo là ung thư biểu mô vảy với 25,4%, có 1,6% bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào lớn.

Nghiên cứu của tác giả trong và ngoài nước gần đây cũng cho thấy ung thư biểu mô tuyến cao hơn ung thư biểu mô vảy và các loại tế bào ung thư khác. Theo Hàng Quốc Tuấn, ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ 77,8%, ung thư biểu mô vảy chiếm 22,2%.⁹⁶ Theo Nguyễn Văn Qui, tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến và biểu mô vảy lần lượt là 78,8% và 13,5%.¹⁰⁴

Theo Shalini K, ung thư biểu mô tuyến là dạng mô học thường gặp nhất chiếm 58%, tiếp theo là ung thư biểu mô tế bào vảy chiếm 37%. Nguyên nhân chính của những thay đổi tần suất loại tế bào ung thư phổi dường như là những thay đổi thói quen hút thuốc lá. Hút thuốc lá đầu lọc với hàm lượng Nicotine thấp và gia tăng số lượng nữ hút thuốc lá làm tăng tỷ lệ mắc ung thư phổi loại ung thư biểu mô tuyến.¹⁰⁰

4.1.7. Mục tiêu điều trị và lý do không điều trị các phương pháp khác

Lựa chọn điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ phụ thuộc vào nhiều yếu tố trong đó có giai đoạn bệnh, bệnh kèm theo và điều kiện gia đình, quyết định của bệnh nhân và gia đình người bệnh. Đối với bệnh nhân giai đoạn chưa di căn thì phẫu thuật, hoặc hóa xạ trị vẫn là lựa chọn điều trị đầu tay, tuy nhiên những bệnh nhân chống chỉ định phẫu thuật, hóa xạ trị như chức năng thông khí phổi kém, suy tim có thể cân nhắc các phương pháp điều trị khác như xạ trị định vị thân SBRT hay ĐSCT.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, việc điều trị ĐSCT với 2 mục tiêu khác nhau: Nhóm 1 là các bệnh nhân được thực hiện ĐSCT với mục tiêu điều trị khỏi bệnh bao gồm có 9 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 14,3%. Trong nhóm này, có 9 bệnh nhân ở giai đoạn I nhưng không phẫu thuật được do chống chỉ định với phẫu thuật, gồm có 5 bệnh nhân do bệnh phổi mãn tính ($FEV1 < 2L$), có 4 bệnh nhân bị suy tim (EF của các bệnh nhân này rất thấp dao động từ 38-47%). Nhóm thứ 2 có 85,7% trong đó có 11 bệnh nhân giai đoạn II: 3 bệnh nhân cao tuổi kèm suy tim (EF 39-45%) và 8 bệnh nhân mắc bệnh phổi mạn tính có chức năng thông khí phổi kém. Thể tích khí thở ra gắng sức trong 1 giây đầu tiên ở các bệnh nhân chống chỉ định phẫu thuật và hóa xạ trị trung bình là $1,4 \pm 0,12L$.

Nghiên cứu của các tác giả khác về điều trị ĐSCT cũng cho thấy, ở giai đoạn sớm các bệnh nhân được chỉ định ĐSCT khi có các bệnh phổi hợp chống chỉ định với phẫu thuật hoặc hóa xạ trị. Nghiên cứu của Kim (2010) trên 24 bệnh nhân giai đoạn I chia làm 2 nhóm gồm nhóm điều trị phẫu thuật và nhóm điều trị ĐSCT cho thấy, thể tích FEV1 ở nhóm phẫu thuật và nhóm ĐSCT lần lượt là $2,3 \pm 0,14$ và $1,54 \pm 0,16$. Thể tích FEV1 ở nhóm ĐSCT cho kết quả tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. Theo Lee và cộng sự (2002) trong số 30 bệnh nhân được điều trị ĐSCT có 10 bệnh nhân giai đoạn

I: 4 bệnh nhân có chức năng thông khí phổi kém, 6 bệnh nhân từ chối phẫu thuật do tuổi cao và các lý do khác.¹¹¹

4.1.8. Điều trị phối hợp

Phẫu thuật, hóa chất, xạ trị và điều trị đích đóng vai trò quan trọng trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ. Ở những bệnh nhân cao tuổi hoặc có nhiều bệnh nền kèm theo như bệnh tim mạch, hô hấp, đái tháo đường, bệnh thận thì việc điều trị ở những bệnh nhân này gặp nhiều khó khăn.

Từ những năm 1990, việc điều trị tại chỗ bắt đầu được đưa vào áp dụng cho ung thư gan nguyên phát và thứ phát cũng như cho các khối u đặc không có khả năng phẫu thuật. Đây là một kỹ thuật điều trị tại chỗ tạo ra kích động ion tế bào cục bộ, do đó gây ra hoại tử đông tại mô đích. Các khối u phổi có thể phù hợp với ĐSCT, bởi vì của cái gọi là "hiệu ứng lò nung". Kể từ khi Dupuy và cộng sự mô tả ba trường hợp lâm sàng đầu tiên của ĐSCT phổi qua da vào năm 2000¹²⁶, từ đó đến nay phương pháp này ngày càng được sử dụng như một lựa chọn điều trị không phẫu thuật cho những bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn sớm cũng như với các khối u phổi di căn. Điều trị ĐSCT qua da dưới hướng dẫn hình ảnh giúp giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong giảm chi phí và thời gian nằm viện so với phẫu thuật mở.

Hiện nay, kỹ thuật ĐSCT kết hợp với các phương pháp khác bao gồm phẫu thuật, hóa xạ trị và các loại thuốc điều trị đích đã tạo nên hiệu quả tuyệt vời. Nghiên cứu về sự kết hợp giữa các phương pháp điều trị tại chỗ và hóa trị cho thấy cải thiện tỷ lệ kiểm soát tại chỗ và kéo dài thời gian sống của bệnh nhân ở một mức độ nhất định, và nó có thể trở thành một phương thức điều trị mới cho ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển. Nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy rằng điều trị tại chỗ kết hợp với hóa trị có thể cải thiện PFS cũng như OS ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ so với hóa trị đơn thuần.^{70,118,119}

Nghiên cứu của chúng tôi trên 63 bệnh nhân, trong đó 9 bệnh nhân được đốt sóng cao tần với mục tiêu điều trị triệt căn sau đó được điều trị hỗ trợ với navelbine đường uống. Trong số 54 bệnh nhân được điều trị với mục tiêu kiểm soát khối u và hóa chất hỗ trợ.

4.1.9. Kết quả điều trị

4.1.9.1. Kết quả về kỹ thuật

Về số lần đốt sóng cao tần

Trong quá trình lựa chọn bệnh nhân vào nghiên cứu và trước khi tiến hành kỹ thuật can thiệp chúng tôi luôn tính toán để tất cả các tổn thương đích cần đốt đạt được hoại tử khối u tối đa. Sau ĐSCT 1 tháng, các bệnh nhân sẽ được chụp CLVT có tiêm thuốc cản quang để đánh giá mức độ đáp ứng khối u. Các trường hợp không đạt hoại tử hoàn toàn, mà phần u còn lại khu trú sẽ được ĐSCT bổ sung. Trong 63 bệnh nhân nghiên cứu, 56 trường hợp ĐSCT 1 lần, 7 bệnh nhân (11,1%) trải qua 2 lần can thiệp. Số lần đốt trung bình ở bệnh nhân kích thước khối u $\geq 5\text{cm}$ là 1,20 lần cao hơn so với nhóm bệnh nhân có kích thước u $< 5\text{cm}$, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Nghiên cứu của Gao Y và cộng sự (2019) cho thấy trong số 89 bệnh nhân thực hiện điều trị áp nhiệt tại chỗ có 4,5% bệnh nhân được điều trị lại lần thứ 2. Số lần đốt sóng trên mỗi khối u phụ thuộc vào kích thước khối u, đáp ứng điều trị và hiệu quả, độc tính của phương pháp.²²

Về các loại kim và thời gian đốt sóng

Thời gian của mỗi lần ĐSCT chính là khoảng thời gian tổ chức mô u tiếp xúc trực tiếp với năng lượng nhiệt tỏa ra từ kim đốt. Đây là yếu tố hết sức quan trọng, có vai trò quyết định tới kết quả của kỹ thuật. Thời gian thực hiện kỹ thuật kéo dài có thể làm tăng nguy cơ xuất hiện các tai biến, biến chứng. Ngược lại, thời gian tiến hành kỹ thuật ngắn sẽ không gây ra được một vùng hoại tử rộng, dẫn đến hoại tử khối u không hoàn toàn.

Nghiên cứu của chúng tôi về thời gian đốt khối u và mối liên quan giữa thời gian đốt và một số yếu tố khác cho thấy, thời gian đốt trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $8,6 \pm 1,6$. Thời gian đốt ngắn nhất là 4 phút và dài nhất là 10 phút.

Lựa chọn kim điện cực trong DSCT là yếu tố quan trọng, ảnh hưởng đến thành công của kỹ thuật. Về mặt nguyên tắc, để phá hủy toàn bộ khối u cộng thêm với bờ viền mở rộng từ 0,5-1cm sẽ phải chọn kim điện cực có chiều dài đầu đốt lớn hơn kích thước u 0,5-1 cm. Dựa vào hướng dẫn của nhà sản xuất máy, ta có thể lựa chọn kim đốt phù hợp cho phần lớn các khối u. Tuy nhiên, ở một số vị trí khối u cụ thể cần cân nhắc giữa gây hoại tử với bờ viền mở rộng với việc đảm bảo an toàn tránh tổn thương các cơ quan lân cận, do đó việc chọn kim đốt có thể thay đổi. Khi thực hiện kỹ thuật những vị trí này, kinh nghiệm của bác sĩ can thiệp là hết sức quan trọng. Tùy vào vị trí khối u nông hay sâu mà chọn kim có chiều dài 15cm hay 20cm.

Nhóm bệnh nhân sử dụng kim 20cm - 2cm chiếm tỷ lệ lớn nhất (34,9%), Nhóm bệnh nhân sử dụng kim 15 cm - 3cm chiếm tỷ lệ bé nhất 15,9%. Kim 15 cm - 2 cm và kim 20 cm - 3 cm có tỷ lệ sử dụng lần lượt là 22,2% và 27,0%. Sự khác biệt về thời gian đốt giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kim có đường kính càng lớn thì thời gian cần đốt càng lâu. Dễ hiểu là do kích thước khối u cũng lớn do đó cần sử dụng các kim này.

Phân tích thêm về mối liên quan giữa thời gian đốt sóng và kích thước u chúng tôi nhận thấy: Nhóm bệnh nhân kích thước u càng lớn có thời gian đốt càng dài. Bệnh nhân kích thước u ≥ 5 cm có thời gian đốt trung bình dài nhất với $9,9 \pm 1,1$, trong khi nhóm bệnh nhân kích thước u dưới 3 cm có thời gian đốt trung bình ngắn hơn $6,5 \pm 0,6$. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nghiên cứu của tác giả S.G. Picchi (2020) cũng cho kết quả tương đồng với thời gian đốt trung bình là 9 phút.⁹⁷

4.1.9.2. *Đánh giá mức độ đau*

Chúng tôi đánh giá mức độ đau chung bằng thang điểm VAS dựa trên cảm giác chủ quan của người bệnh. Kết quả cho thấy sau điều trị, điểm trung bình đau của các đối tượng giảm khoảng 1 điểm, từ 4,5 xuống còn 3,4. Lý giải vấn đề này đó là việc đốt bằng sóng cao tần có thể giúp giảm đau bền vững ở hầu hết các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển với những cơn đau khó chữa và kháng lại hóa trị hoặc xạ trị.

4.1.9.3. *Đánh giá mức độ hoại tử*

Mức độ hoại tử tại chỗ can thiệp có thể chia thành hoại tử hoàn toàn và hoại tử không hoàn toàn. Với các u có kích thước nhỏ sẽ dễ dàng thực hiện hoại tử hoàn toàn u. Cụ thể trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm u có kích thước < 3cm có tỷ lệ hoại tử lên đến 84,2%. Nhóm u từ 3 đến dưới 5 cm có tỷ lệ hoại tử là 36,8% và thấp nhất là nhóm u có kích thước ≥ 5 cm (0%).

Kích thước, hình dạng của vùng hoại tử là yếu tố quyết định trong hiệu quả điều trị của sóng cao tần, đây cũng là hạn chế chính của phương pháp. Khi nhiệt độ tại đầu kim lên đến 105°C mô bị đốt cháy có hiện tượng than hóa và bốc hơi. Những bọt khí sát đầu kim điện cực sẽ hạn chế nhiệt lan tỏa khắp khối u. Sự tăng sinh mạch của khối u và vị trí u gần các mạch máu lớn cũng làm giảm hiệu quả của phương pháp. Dòng máu tải nhiệt đi xa khối u làm giảm kích thước và tạo vùng hoại tử với hình thù bất thường. Đây cũng chính là lý do mà các trường hợp khối u lớn thường khó có thể thực hiện được hoại tử hoàn toàn.⁶⁸

4.1.9.4. *Đánh giá đáp ứng*

ĐSCT là phương pháp ít xâm nhập so với thực hiện qua nội soi ổ bụng hoặc qua phẫu thuật mở. Tuy nhiên, đây cũng là một kỹ thuật can thiệp gây đau, mặt khác nhiệt năng từ đầu kim đốt gây hoại tử tổ chức cũng là một tác

nhân khiến người bệnh có cảm giác khó chịu. Do vậy, sự hợp tác của người bệnh là cần thiết trong quá trình tiến hành kỹ thuật. ĐSCT qua da truyền thống được tiến hành dưới gây tê tại chỗ kết hợp với các thuốc giảm đau, an thần trung ương như senduxen, dolacgan, fentanyl. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tất cả các khối u < 3cm đều bị phá hủy hoàn toàn. Tất cả các khối u có kích thước > 5cm đều không bị phá hủy hoàn toàn trong 1 lần đốt ở cả hai phương pháp. Tất cả 63 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều hoàn thành tốt quá trình ĐSCT theo đúng kế hoạch đã được tính toán trước.

Về đáp ứng điều trị, không có bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn nhưng có tới 34 bệnh nhân đáp ứng một phần (54,0%), 20 bệnh nhân giữ nguyên bệnh (31,7%) chỉ có 9 bệnh nhân có tiến triển (14,3%).

Nghiên cứu của tác giả Đinh Trọng Toàn và cộng sự (2013) cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trong nghiên cứu này là 25%.⁸² Nghiên cứu của L.M.Lee, G.Y.Jin, S.N.Goldberg và cộng sự (2004) cho thấy tỷ lệ hoại tử u hoàn toàn sau điều trị 1 tháng là 38%, trong đó 100% bệnh nhân có u kích thước < 3cm đạt đáp ứng hoàn toàn, 38% bệnh nhân có kích thước u từ 3-5cm đạt được đáp ứng 1 phần và 8% bệnh nhân có kích thước u > 5cm đạt đáp ứng hoàn toàn.¹²⁰

Nghiên cứu của Cao F, Xie L và cộng sự (2019) cho thấy trong số 89 bệnh nhân thực hiện điều trị đốt sóng cao tần và vi sóng, tỷ lệ hoại tử hoàn toàn là 87,1%.¹²¹

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn trong nghiên cứu của nhóm tác giả Gao Y và cao hơn so với tác giả Đinh Trọng Toàn. Điều này là do trong tiêu chuẩn lựa chọn nghiên cứu của chúng tôi, bao gồm cả các bệnh nhân có u kích thước > 5cm còn nghiên cứu của tác giả Gao Y chỉ có những bệnh nhân có u kích thước < 5cm.¹²³

Phân tích thêm tỷ lệ đáp ứng theo kích thước khối u chúng tôi nhận thấy bệnh nhân có kích thước u < 5 cm có tỷ lệ hoại tử hoàn toàn cao nhất với

36,8%. Nhóm bệnh nhân có kích thước $u \geq 5$ cm có tỷ lệ hoại tử hoàn toàn thấp 12,5%. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Bệnh nhân có khối u kích thước nhỏ thì tỷ lệ đạt được hoại tử hoàn toàn khối u sau đốt càng cao.

4.1.9.5. Điều trị phối hợp hóa chất

Lựa chọn phác đồ hóa trị phụ thuộc vào giai đoạn bệnh, loại mô bệnh học và toàn trạng bệnh nhân. Hóa trị liệu dựa trên platinum giúp kéo dài thời gian sống thêm, kiểm soát triệu chứng và tăng chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn. Các phác đồ hóa trị thường được kết hợp với nhóm platin gồm có docetaxel, paclitaxel, gemcitabine, pemetrexed, vinorelbine.

Hóa trị có thể phối hợp với phẫu thuật và xạ trị trong điều trị triệt căn UTP giai đoạn IB, IIA, IIB, IIIA, làm giảm tỷ lệ tái phát và kéo dài thời gian sống thêm. Đối với giai đoạn tiến triển tại vùng, di căn xa và tái phát (giai đoạn IIIB, IV) hóa trị cho đến nay vẫn đóng vai trò chủ chốt, làm kéo dài thời gian sống và cải thiện chất lượng sống cho người bệnh. Các tổ hợp thuốc với platinum cho kết quả khả quan với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ khoảng 25 - 35%, sống thêm trung bình 8 - 11 tháng, tỷ lệ sống thêm 1 năm 30 - 40%, tỷ lệ sống thêm 2 năm 10 - 15%. Ở các giai đoạn muộn phẫu thuật không còn được chỉ định, hóa xạ trị có vai trò cơ bản, có thể hóa trị đơn thuần hoặc kết hợp với xạ trị hoặc kết hợp với điều trị đích. Hóa trị có thể điều trị tạm thời, mang tính triệu chứng và chăm sóc giảm nhẹ.

Theo Hàng Quốc Tuấn phác đồ sử dụng Paclitaxel - Carboplatin cho hiệu quả tốt, tăng tỷ lệ đáp ứng và sống thêm. Chính vì vậy tỷ lệ đa hóa trị Paclitaxel + Carboplatin trong nghiên cứu của chúng tôi là cao nhất với 25,4%, thấp hơn là phác đồ docetaxel đơn chất với tỷ lệ 23,8%⁹⁶.

4.1.10. Thời gian sống thêm toàn bộ

Thời gian sống thêm toàn bộ là một trong những tiêu chí quan trọng nhất đánh giá hiệu quả của các phương pháp điều trị trong đó có điều trị đốt sóng cao tần. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 58 bệnh nhân tử vong trong quá trình theo dõi, 2 bệnh nhân mất liên lạc và 3 bệnh nhân còn sống sau 5 năm, với thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 20,5 tháng. Thời gian sống ngắn nhất là 4 tháng và nhiều nhất là 60 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ giảm dần theo các năm, đến năm thứ 5 tỷ lệ chỉ còn 6,3%.

Nghiên cứu của Lee và cộng sự (2002) thời gian sống còn toàn bộ của nhóm bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ được điều trị đốt sóng cao tần là $15,2 \pm 5,1$ tháng.¹¹¹ Trong đó nhóm bệnh nhân điều trị với mục tiêu triệt căn là 21,1 tháng so với nhóm kiểm soát triệu chứng là 8,7 tháng. Nghiên cứu này cũng cho thấy, thời gian sống toàn bộ ở nhóm hoại tử hoàn toàn khối u sau điều trị cao hơn nhóm hoại tử 1 phần với con số lần lượt là 19,7 tháng và 8,7 tháng. Ngoài ra những bệnh nhân có kích thước khối u nhỏ hơn 3cm cũng cho thấy thời gian sống toàn bộ dài hơn so với nhóm có kích thước khối u > 3cm với con số lần lượt là 18,6 tháng và 11,7 tháng.

Nghiên cứu này cũng cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ khác nhau ở các nhóm điều trị với mục tiêu khác nhau. Tuy nhiên nghiên cứu này có thời gian sống thêm toàn bộ ở cả 2 nhóm bệnh nhân thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, điều này được giải thích do kỹ thuật và trang thiết bị đốt sóng ngày càng tiến bộ, ngoài ra ngày càng có nhiều nhóm thuốc hóa chất mới được nghiên cứu như pemetrexet, các nhóm thuốc chống tăng sinh mạch, nhóm thuốc điều trị đích và thuốc điều trị miễn dịch từ đó làm tăng thời gian sống thêm cho bệnh nhân ung thư phổi.^{89, 90, 91}

Nghiên cứu của Shuhui Du và cộng sự (2017) trên 77 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn (III, IV) chia thành 2 nhóm. Nhóm

1 gồm các bệnh nhân được điều trị hóa trị kết hợp với đốt sóng cao tần, nhóm 2 gồm các bệnh nhân được điều trị hóa chất đơn thuần. Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm 1 có thời gian sống còn toàn bộ trung bình là 22,1 tháng, tỷ lệ sống thời điểm 1 năm và 2 năm lần lượt là 70,74% và 39,31%. Nhóm 2 có thời gian sống còn toàn bộ trung bình thấp hơn là 18,1 tháng.⁸³ Có thể thấy, kết quả của tác giả này tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi cả về thời gian sống trung bình cũng như tỷ lệ sống theo năm.

Về giới tính

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm toàn bộ của nam giới là $21,4 \pm 2,3$ tháng, cao hơn so với của nữ giới là $16,3 \pm 3,2$ tháng. Tại năm đầu tiên, tỷ lệ sống thêm của nam là 59,6% cao hơn của nữ là 45,5%. Năm thứ 3 tỷ lệ sống thêm của nam là 18,5% còn của nữ chỉ có 9,1%. Năm thứ 5, tỷ lệ sống của nam là 7,7% trong khi nữ là 0%. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Trong nghiên cứu của Yusuke Matsui năm 2015 trên 84 bệnh nhân ung thư phổi cũng cho thấy tỷ lệ sống thêm của nam giới cao hơn so với nữ ở các mốc 1 năm, 3 năm và 5 năm, lần lượt là 97,8%, 73,9%, 53,0% trong khi ở nữ là 92,0%, 53,7% và 50,1%.¹²² Ngược lại, trong nghiên cứu của Yang Gao trên 108 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, thời gian sống thêm của nam lại thấp hơn so với của nữ.¹²³

Trong nghiên cứu của Alexander Lam và cộng sự dựa trên dữ liệu ung thư quốc gia của Hoa Kỳ trong vòng 10 năm từ 2004 đến 2014 đưa ra kết luận nữ giới có tỷ lệ tử vong thấp hơn 9,7% so với nam giới.¹¹⁹

Tuy nhiên kết quả của các nghiên cứu trên đều có $p > 0,05$. Nam giới có tỉ lệ hút thuốc nhiều hơn hay nữ giới có thể trạng sức khỏe kém hơn đều có thể là các yếu tố nhiễu khiến cho ta khó có thể xác định chính xác sự liên

quan đến thời gian sống thêm toàn bộ. Chính vì vậy, việc đưa giới tính vào mô hình phân tích đa biến là cần thiết.

Về tuổi

Những đối tượng tuổi cao là những đối tượng dễ bị tổn thương. Tuổi càng lớn thì khả năng chống chịu với bệnh tật càng kém, vì lẽ đó thời gian sống thêm toàn bộ cũng có liên quan đến tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm < 60 tuổi có thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $21,3 \pm 4,2$ tháng, cao hơn so với nhóm từ 60 tuổi trở lên ($20,1 \pm 2,2$ tháng). Tỷ lệ sống thêm tại các mốc thời điểm 1, 3 và 5 năm của nhóm < 60 tuổi là 47,1%, 17,6% và 8,8%. Tỷ lệ này cao hơn so với nhóm ≥ 60 tuổi, có tỷ lệ tương ứng là 60,9%, 16,5% và 4,7%. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Theo nghiên cứu của tác giả Alexander Lam trong mô hình phân tích hồi quy đa biến đã cho ra kết quả rằng cứ tăng 1 tuổi thì tỷ lệ tử vong tăng 1,2% (95%CI từ 0,2% đến 2,2%), có ý nghĩa thống kê với $p=0,014$.¹²⁸ Nghiên cứu của Daniel Shepshelovich và cộng sự trong nghiên cứu trên 25430 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ cho thấy cứ mỗi 10 năm tuổi thì tỷ lệ tử vong tăng 21% (95%CI từ 19%-22%).¹²⁴ Trong khi đó, tác giả Gao Yang lại nhận định không có sự khác biệt giữa các đối tượng trên và dưới 65 tuổi về thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ sau khi tiến hành ĐSCT.¹²³

Về chỉ số BMI

Thể trạng cơ thể qua chỉ số BMI là cái nhìn tổng quan về tình hình sức khỏe chung của cơ thể. Chỉ số BMI ở mức thừa cân, béo phì được cho là yếu tố nguy cơ dẫn đến nhiều bệnh ung thư trong khi đó chỉ số BMI ở mức gầy sút cân lại phản ánh tình trạng suy kiệt của cơ thể, giảm khả năng chống chịu với bệnh tật cũng như tiếp nhận các đợt điều trị.

Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm có BMI gầy trong nghiên cứu của chúng tôi là $12,3 \pm 1,4$ tháng, tương tự so với $14,8 \pm 3,0$ tháng của nhóm BMI thừa cân, béo phì và thấp hơn rõ rệt so với $28,8 \pm 3,3$ tháng của nhóm có BMI mức bình thường. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Để giải thích điều này, chúng tôi cho rằng BMI ở mức gầy thể hiện một sự thiếu hụt dinh dưỡng, thêm vào đó là sự ảnh hưởng không nhỏ của can thiệp đốt sóng cao tần khiến cho gánh nặng phục hồi trên các đối tượng này lớn hơn, khả năng phục hồi sức khỏe và chống lại bệnh tật suy giảm, từ đó dễ dẫn tới tử vong. Trong khi đó, các đối tượng có BMI thừa cân, béo phì lại báo hiệu một sự rối loạn chuyển hóa tiềm ẩn, giảm các yếu tố phòng vệ của cơ thể.

Nghiên cứu của Daniel Shepshelovich và cộng sự trong một nghiên cứu trên 25430 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ và 2787 bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ từ 16 nghiên cứu của Hiệp hội Ung thư phổi quốc tế đã cho ra kết luận việc giảm hay tăng BMI khỏi mức bình thường đều có mối liên quan đến việc giảm khả năng sống của các bệnh nhân ung thư phổi.¹²⁴

Chính vì vậy, việc kiểm soát thể trạng của bệnh nhân cần phải được xem xét trước và sau khi tiến hành thực hiện thủ thuật đốt sóng cao tần. Các bệnh nhân cần được tư vấn về dinh dưỡng để có thể đưa BMI về mức bình thường.

Về hút thuốc

Hầu hết các bệnh nhân đến với chúng tôi không còn hút thuốc ở thời điểm hiện tại nhưng đối với những bệnh nhân có tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào thì đây vẫn là một yếu tố ảnh hưởng tới số năm sống. Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân có tiền sử hút thuốc có số năm sống thêm toàn bộ trung bình là $19,9 \pm 2,2$ tháng, thấp hơn so với nhóm không có tiền sử hút thuốc là $22,7 \pm 4,5$ tháng.

Tỉ lệ sống sau 5 năm của nhóm có hút thuốc chỉ có 4,4% trong khi nhóm không hút thuốc là 14,3%. Lý giải điều này chúng tôi cho rằng mặc dù ở thời điểm điều trị và sau đó bệnh nhân không sử dụng thuốc lá nhưng quá trình sử dụng thuốc lâu dài trong nhiều năm tích lũy đã khiến cho cấu trúc phổi bị biến đổi, làm giảm chức năng, đẩy nhanh quá trình lão hóa. Vì vậy, muốn giảm được tỷ lệ UTP và hiệu quả điều trị cần phải có chương trình giáo dục nhằm giảm tỷ lệ hút thuốc. Hiện nay, nhiều nước trên thế giới đã phát động chương trình giáo dục cộng đồng nhằm giảm tỷ lệ hút thuốc lá để phòng tránh UTP và một số bệnh ung thư khác ¹¹⁵

Về chỉ số toàn trạng PS theo ECOG

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số bệnh nhân có PS ở mức 1 điểm và 2 điểm, chỉ có 5 trường hợp PS 0 điểm do đó chúng tôi gộp nhóm 0 điểm và 1 điểm để so sánh với nhóm 2 điểm. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình của nhóm 0 - 1 điểm là $24,2 \pm 2,7$ tháng, cao hơn so với nhóm có PS 2 điểm ($14,5 \pm 2,3$ tháng). Tỷ lệ sống thêm sau 1 năm của nhóm PS 0 - 1 điểm là 69,2% trong khi nhóm 2 điểm là 37,5%. Tỷ lệ sống thêm sau 5 năm của nhóm PS 0 - 1 điểm là 11,0% trong khi nhóm 2 điểm là 0%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Nghiên cứu của Nguyễn Việt Hà năm 2022 cũng cho thấy không có ý nghĩa thống kê giữa điểm đánh giá chỉ số toàn trạng với thời gian sống thêm, tuy nhiên p rất gần với 0,05.⁹⁵

Natalia Sadetsky và cộng sự trong một nghiên cứu kéo dài 7 năm với 20.697 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ cho kết luận rằng thời gian sống thêm toàn bộ có liên quan đến điểm PS theo ECOG.¹²⁵

Về kích thước khối u

Kích thước khối u nguyên phát là một yếu tố ảnh hưởng lớn không chỉ đến kết quả điều trị mà còn định hướng cho sự tiến triển của bệnh. Trong nghiên

cứu này, do các đối tượng ở giai đoạn bệnh III và IV do đó kích thước khối u trung bình lớn hơn các nghiên cứu khác. Vì vậy chúng tôi chia nhóm kích thước u thành < 3 cm và ≥ 3 cm. Kết quả cho thấy nhóm < 3 cm có thời gian sống thêm toàn bộ là $38,1 \pm 3,4$ tháng, cao hơn so với nhóm ≥ 3 cm là $12,9 \pm 1,3$ tháng. Tỷ lệ sống sau 1 năm của nhóm có kích thước u < 3 cm và ≥ 3 cm lần lượt là 94,7% và 40,9%, tỷ lệ sống sau 5 năm lần lượt là 22,5% và 0%.

Nghiên cứu của tác giả Yao Gang trên 108 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ điều trị bằng ĐSCT trong 5 năm từ 2012 đến 2017 cũng cho thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa kích thước khối u với thời gian sống thêm toàn bộ. Cụ thể trong nghiên cứu này, nhóm đối tượng có kích thước u trên 3 cm có trung vị thời gian sống thêm là 16 tháng, thấp hơn của đối tượng có kích thước u từ 3 cm trở lên là 28 tháng.¹²³

Về giai đoạn bệnh

Cũng như kích thước khối u, giai đoạn của bệnh là một yếu tố giúp cho các bác sĩ tiên lượng về kết quả điều trị cũng như kiểm soát triệu chứng sau điều trị. Về lý thuyết các đối tượng thuộc giai đoạn IV là giai đoạn nặng hơn sẽ có những tiên lượng xấu hơn so với nhóm giai đoạn còn lại. Thực tế trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm thuộc giai đoạn IV là $10,9 \pm 0,8$ tháng, thấp hơn rất nhiều so với nhóm có bệnh giai đoạn I, II và III là $31,6 \pm 3,1$ tháng. Tỷ lệ sống sau 1 năm của nhóm giai đoạn I, II, III so với IV lần lượt là 82,8% và 35,3%. Sau 3 năm, tỷ lệ này lần lượt là 36,5% và 0%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Giai đoạn bệnh càng nhẹ thì thời gian sống thêm càng kéo dài. Điều này cũng đã được ghi nhận tương tự trong nghiên cứu của Yao Gang với trung vị thời gian sống thêm của nhóm có giai đoạn lâm sàng sớm là 34 tháng, cao hơn so với nhóm giai đoạn lâm sàng muộn là 16 tháng.¹²³

Về mức độ đáp ứng điều trị sau ĐSCT

Bệnh nhân có đáp ứng điều trị tốt sau ĐSCT có thời gian sống thêm cao rõ rệt, thời gian sống thêm toàn bộ là $28,6 \pm 2,9$ tháng, sau 5 năm còn 11,8% bệnh nhân còn sống. Trong khi đó nhóm bệnh nhân không có đáp ứng có thời gian sống thêm trung bình là $11,0 \pm 1,2$ tháng, tỷ lệ sống sau 1 năm là 24,1%, sau 2 năm là 6,9%, sau 3 năm không còn đối tượng nào còn sống. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Đáp ứng điều trị thể hiện mức độ thành công trong việc phá huỷ khối u và giảm tối đa nguy cơ tiến triển, từ đó làm tăng thời gian sống của bệnh nhân.

Về mục tiêu điều trị

Mục tiêu điều trị phần lớn dựa trên giai đoạn bệnh của bệnh nhân. Trong 63 đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi có 9 trường hợp có mục đích điều trị triệt căn, 54 trường hợp điều trị triệu chứng. Các trường hợp đủ điều kiện điều trị triệt căn đa phần có giai đoạn lâm sàng thấp, khối u nhỏ do đó thời gian sống thêm toàn bộ rất cao $45,4 \pm 5,4$ tháng. Trong khi đó nhóm điều trị triệu chứng chỉ có thời gian sống thêm toàn bộ là $16,4 \pm 1,6$ tháng.

Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng

Sau khi đưa vào mô hình phân tích hồi quy Cox đa biến các yếu tố ảnh hưởng về giới tính, nhóm tuổi, BMI, tiền sử hút thuốc, điểm PS theo ECOG, kích thước khối u, giai đoạn bệnh và mức độ đáp ứng điều trị sau ĐSCT, chúng tôi nhận thấy chỉ có 3 yếu tố có ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê với thời gian sống thêm toàn bộ đó là kích thước u, giai đoạn bệnh và mức độ đáp ứng điều trị sau ĐSCT.

Những người có khối u kích thước < 3 cm có nguy cơ tử vong thấp hơn 74,2% (95%CI: 29,7%-90,6%). Những người có giai đoạn bệnh I, II, III có tỷ lệ tử vong thấp hơn 73,7% (95%CI: 30,4%-90,1%) so với nhóm có bệnh giai

đoạn IV. Những người có đáp ứng điều trị có tỉ lệ tử vong thấp hơn 66,8% (95%CI: 31,0%-84,0%) so với nhóm không có đáp ứng.

Kích thước khối u và giai đoạn bệnh đều là các khía cạnh thể hiện độ nặng của khối u. Tình trạng bệnh càng nặng thì khối u càng lớn, giai đoạn bệnh càng cao và ngược lại. Những khu vực như vậy, việc sử dụng sóng gập nhiều khó khăn hơn. Với các u có kích thước nhỏ, thể tích khối u nằm trọn vẹn trong vùng trung tâm phát nhiệt tại đầu kim do đó mô bị đốt cháy hoàn toàn với nhiệt độ cao. Với các khối u có kích thước lớn, khu vực trung tâm tại đầu kim có nhiệt độ lý tưởng tuy nhiên nhiệt độ vùng rìa thì lại thấp hơn khá nhiều. Nguyên do là khi nhiệt độ tại đầu kim lên đến 105⁰C mô bị đốt cháy có hiện tượng than hóa và bốc hơi. Những bọt khí sát đầu kim điện cực sẽ hạn chế nhiệt lan tỏa khắp khối u. Do đó nhiệt tại vùng rìa khu vực cần xử lý có thể thấp hơn khá nhiều so với dự kiến, từ đó ảnh hưởng đến sự tái phát của u. Một lý giải khác đó là do với các khối u lớn thì việc hình thành các mạch nuôi dưỡng cũng lớn. Trong quá trình đốt, sự di chuyển của dòng máu đã làm tản nhiệt xa khối u và làm giảm kích thước và tạo vùng hoại tử với hình thù bất thường.⁶⁸

Trong nghiên cứu của nhóm tác giả T.D Yan và cộng sự cũng cho thấy ĐSCT kém hiệu quả hơn đối với các bệnh nhân có khối u kích thước >3 cm. Trên 70% bệnh nhân có khối u kích thước >3cm tử vong trong vòng 14 tháng đầu.¹²⁶ Báo cáo của Dupuy DE cũng cho thấy đường kính khối u nhỏ hơn, bệnh ở giai đoạn sớm và các tổn thương đơn độc ở phổi có tác động thuận lợi cho thời gian bệnh không tiến triển tại chỗ.⁴

Nghiên cứu của Jiachang Chi và cộng sự tiến hành một phân tích tổng so sánh ĐSCT và đốt vi sóng, kết quả cho thấy tỷ lệ sống thêm của ĐSCT là 33 tháng (95%CI: 27,070 - 38,930) cao hơn không đáng kể so với của đốt vi sóng là 30 tháng (95%CI: 18,482 - 41,518). Kết hợp với các kết quả của

nghiên cứu so sánh đã công bố, tác giả cho rằng hiệu quả điều trị của 2 phương pháp là tương tự nhau.¹²⁷

Trong nghiên cứu của Alla Zemlyask và cộng sự, tỷ lệ sống thêm của ĐSCT khi so sánh với phương pháp áp lạnh cũng tương đương ở mốc sau 3 năm (87,5% so với 77%).¹²⁸

Tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi là do đối tượng của Alla Zemlyask là các bệnh nhân ở giai đoạn I do đó có mức độ bệnh nhẹ hơn.

Trong các nghiên cứu khác về phẫu thuật, kích thước của di căn phổi thường không tiên lượng sống còn sau cắt phổi. Chúng tôi cho rằng bởi vì phẫu thuật cắt bỏ cả 1 khối lớn trong khi đó ĐSCT có một giới hạn vật lý về kích thước cắt bỏ. Do vậy, rủi ro về thất bại điều trị của ĐSCT phổi cần phải được xem xét trong các tổn thương phổi lớn. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã không cắt bỏ hoặc thực hiện sinh thiết sau ĐSCT phổi do đó khó có thể chứng minh chắc chắn rằng khối u hoại tử hoàn toàn về mặt mô học. Đây cũng chính là một hạn chế của nghiên cứu.

Về đáp ứng điều trị, dễ hiểu rằng một bệnh nhân có đáp ứng tốt sẽ có khả năng tiến triển thấp hơn trong khi một bệnh nhân không đáp ứng điều trị thì khối u phát triển lại mạnh mẽ hơn. Điều này ảnh hưởng trực tiếp tới thời gian sống của bệnh nhân. Vì vậy, cả 3 yếu tố kể trên đều có liên quan chặt chẽ với thời gian sống thêm của bệnh nhân. Đây là các yếu tố giúp chúng ta tiên lượng được kết cục và có biện pháp xử lý tốt hơn khi tiến hành lên kế hoạch thực hiện thủ thuật

Trong mô hình này chúng tôi không đưa yếu tố điều trị hoá chất phổi hợp vào vì không phải bệnh nhân nào cũng được điều trị phối hợp với hoá chất. Thêm vào đó lại có nhiều phác đồ điều trị từ đơn hoá trị cho tới đa hoá trị. Đơn hoá trị có Pemetrexed, Gemcitabine, Docetaxel, Vinorelbine. Đa hoá trị lại là sự kết hợp của các nhóm nói trên với platium. Điều này có thể là yếu

tổ nhiều đối với mô hình nêu trên. Tuy nhiên, việc điều trị kết hợp với hoá chất vẫn được khuyến khích do hiệu quả cải thiện tốt mà nó mang lại. Theo báo cáo y văn và phân tích tổng hợp trên các dữ liệu của 2714 ca UTPKPTBN giai đoạn tiến triển di căn xa từ 16 thử nghiệm LSNN. Điều trị hóa chất giúp cải thiện thời gian sống thêm có ý nghĩa, tỷ sống thêm toàn bộ 1 năm là 29% so với 20%, HR 0,77; 95% CI 0,71 - 0,83. Sống thêm toàn bộ phụ thuộc vào thể mô bệnh học, thể trạng bệnh nhân và tuổi.¹²⁹

Như vậy chúng ta có thể thấy lợi ích của việc phối hợp đốt sóng cao tần với hóa trị không những giúp kiểm soát triệu chứng bệnh mà còn gia tăng thời gian sống còn toàn bộ cho bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn muộn so với việc điều trị hóa trị đơn thuần hay điều trị đốt sóng cao tần đơn thuần.

4.1.11. Thời gian sống bệnh không tiến triển tại chỗ

Thời gian sống thêm không tiến triển phản ánh hiệu quả kiểm soát bệnh của phương pháp điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là $15,7 \pm 2,0$ tháng. Tỷ lệ sống thêm giảm nhanh trong năm đầu còn 42,9% sau đó là 9,5% ở năm thứ 3 và 6,3% ở năm thứ 5.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Việt Hà với thời gian trung vị là 6,09, tối đa là 24 tháng.⁹⁵ Scagliotti và CS (2008) đã thực hiện một nghiên cứu pha III với cỡ mẫu lớn so sánh thời gian sống thêm ở 1.725 bệnh nhân UTPKPTBN giai đoạn IIIB hoặc IV có thể trạng tốt (PS = 0 hoặc 1). Kết quả là thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là 5,9 tháng với nhóm bệnh nhân có giải phẫu bệnh là UTBM tuyến và UTBM tế bào lớn.¹⁰⁵ Nghiên cứu của Novello và CS (2016) có 81 bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn muộn có mô bệnh học không phải tế bào nhỏ, không phải tế bào vảy được điều trị pemetrexed và cisplatin, thời gian sống thêm không tiến triển của nhóm bệnh nhân này là 5,22 tháng.¹³⁰ Theo

Doebele và CS (2015), thời gian sống thêm không tiến triển là 5,6 tháng.¹³¹

Patel JD và CS (2015), thời gian sống thêm không tiến triển là 5,6 tháng.¹³²

Chúng tôi cho rằng sở dĩ thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại chỗ trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn một phần là do nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có chỉ số PS = 0 cao hơn các tác giả trên. Một phần là do chúng tôi kết hợp cả ĐSCT và hoá chất đồng thời.

Giới tính

Đặc điểm giới tính là một trong những yếu tố cần xem xét đối với tất cả các bệnh, trong đó có cả ung thư. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tại chỗ của cả hai giới là tương đương. Trong năm đầu tiên, tỷ lệ sống thêm của nữ giới cao hơn so với nam (45,5% so với 42,3%) tuy nhiên từ năm thứ hai trở đi, tỷ lệ này giữa hai giới là 25,0% ở nam và 9,1% ở nữ. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$

Tuổi

Tuổi 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 mạnh, tiến triển nhanh, còn tuổi già thường liên quan tới thể trạng chung kém có các bệnh lý phối hợp gây khó khăn trong triển khai điều trị đa mô thức.

Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian sống bệnh không tiến triển ở nhóm bệnh nhân < 60 tuổi là $17,6 \pm 4,6$ cao hơn nhóm bệnh nhân ≥ 60 tuổi là $14,9 \pm 2,1$ tháng. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Chỉ số BMI

Thể trạng của bệnh nhân là một trong những yếu tố ảnh hưởng đến khả năng phục hồi của bệnh sau điều trị. Những đối tượng có BMI ở mức bình thường được đánh giá có khả năng phục hồi và chống lại ung thư tốt hơn so với những đối tượng có BMI ở mức gầy sút cân hoặc thừa cân béo phì. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm BMI bình thường có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

trung bình cao nhất với $23,8 \pm 3,4$ tháng, trong khi đó thời gian này tại nhóm BMI thừa cân, béo phì và BMI gầy lần lượt là $7,6 \pm 1,4$ và $10,2 \pm 2,9$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Tiền sử hút thuốc

Hút thuốc là một yếu tố ảnh hưởng mạnh tới việc mắc ung thư cũng như sự tiến triển của ung thư, việc đánh giá yếu tố hút thuốc với sự tiến triển tại chỗ của u là điều cần thiết. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm có tiền sử hút thuốc trung bình là $14,8 \pm 2,1$ tháng, thấp hơn so với nhóm không có tiền sử hút thuốc là $18,7 \pm 4,9$ tháng. Sự khác biệt với không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Không có sự khác biệt rõ rệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm có và không có tiền sử hút thuốc.

Chỉ số toàn trạng PS theo ECOG

Ngoài thể trạng và tuổi, chỉ số toàn trạng là một yếu tố trực quan giúp các bác sĩ đánh giá và tiên lượng kết quả điều trị cho bệnh nhân. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các đối tượng có điểm ở mức 0 - 1 điểm có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là $19,3 \pm 2,7$ tháng, cao hơn so với nhóm có mức PS 2 điểm là $9,8 \pm 2,3$ tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Kích thước khối u nguyên phát

Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại chỗ ở nhóm bệnh nhân kích thước $u < 3$ cm là $32,6 \pm 3,7$ tháng, cao hơn ở nhóm ≥ 3 cm ($8,3 \pm 1,2$ tháng). Sự khác biệt này rất có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Yang Gao và cộng sự nghiên cứu hồi cứu về ĐSCT cho 108 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ trong 5 năm từ 2012 đến 2017 cho kết quả phân tích Kaplan-Meier LPFS trung bình 12 tháng từ 10,69 đến 13,32 tháng. LPFS trung vị có liên quan đến đường kính tối đa của tổn thương, những tổn thương < 3 cm cải thiện đáng kể LPFS so với những tổn thương > 3 cm.

Giai đoạn bệnh

Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 2 nhóm đối tượng giai đoạn I, II, III và nhóm giai đoạn IV của bệnh. Kết quả phân tích Kaplan-Meier cho thấy nhóm đối tượng có bệnh ở giai đoạn I, II, III có thời gian sống bệnh không tiến triển tại chỗ cao hơn rõ rệt so với nhóm có bệnh ở giai đoạn IV. Cụ thể, thời gian sống bệnh không tiến triển tại chỗ của nhóm ở giai đoạn I, II, III là $26,3 \pm 3,2$ tháng trong khi nhóm ở giai đoạn IV là $6,6 \pm 0,8$ tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Nghiên cứu của Yang Gao và cộng sự cũng cho ra kết quả LPFS trung bình của tất cả các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có liên quan đáng kể đến giai đoạn lâm sàng.¹²³

Mức độ đáp ứng điều trị sau ĐSCT

Sau khi thực hiện ĐSCT, việc đáp ứng điều trị của khối u có ảnh hưởng lớn đến tiên lượng kết quả sau này. Về mặt lý thuyết, đáp ứng hoàn toàn là tốt nhất, sẽ tăng khả năng sống cũng như giảm khả năng tái phát u của bệnh nhân. Thực tế nghiên cứu của chúng tôi cũng cho ra kết quả tương tự. Thời gian sống bệnh không tiến triển tại chỗ của nhóm có đáp ứng điều trị sau ĐSCT là $23,5 \pm 2,9$ tháng, cao hơn rõ rệt so với nhóm không đáp ứng điều trị ($6,4 \pm 1,1$ tháng). Trong năm thứ 3, không có trường hợp nào trong nhóm không đáp ứng điều trị còn sống. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Về mục tiêu điều trị

Trong 63 đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi có 9 trường hợp có mục đích điều trị triệt căn, 54 trường hợp điều trị triệu chứng. Các trường hợp đủ điều kiện điều trị triệt căn đa phần có giai đoạn lâm sàng thấp, khối u nhỏ do đó thời gian sống thêm toàn bộ rất cao $39,8 \pm 6,2$ tháng. Trong khi đó nhóm điều trị triệu chứng chỉ có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là $11,6 \pm 1,5$ tháng.

Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng

Sau khi đưa vào mô hình phân tích hồi quy Cox đa biến các yếu tố ảnh hưởng về giới tính, nhóm tuổi, BMI, tiền sử hút thuốc, điểm PS theo ECOG, kích thước khối u, giai đoạn bệnh và mức độ đáp ứng điều trị sau ĐSCT, chúng tôi nhận thấy chỉ có 3 yếu tố có ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê với thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại chỗ đó là kích thước u, giai đoạn bệnh và mức độ đáp ứng điều trị sau ĐSCT..

Những đối tượng có kích thước u < 3 cm có tỉ lệ tiến triển tại chỗ thấp hơn 75,0% (95%CI: 31,2%-90,9%) so với nhóm còn lại. Những đối tượng có giai đoạn bệnh I, II, III có tỷ lệ tiến triển tại chỗ thấp hơn 69,6% so với nhóm có mức độ bệnh IV (95%CI: 23,3-87,9%). Những đối tượng có đáp ứng điều trị có tỉ lệ tiến triển tại chỗ thấp hơn 65,5% (95%CI: 28,3%-83,4%) so với nhóm không đáp ứng điều trị. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Yang Gao và cộng sự nghiên cứu cho thấy đường kính tối đa của tổn thương, giai đoạn lâm sàng, tổn thương đơn độc ở phổi và kết quả khối u sau đốt có liên quan đến tiến triển tại chỗ của ung thư phổi.¹²³ Một số báo cáo khác của Simon CJ và Dupuy DE cũng cho thấy đường kính khối u nhỏ hơn, bệnh ở giai đoạn sớm và các tổn thương đơn độc ở phổi có tác động thuận lợi cho thời gian bệnh không tiến triển tại chỗ.

Tương tự như với thời gian sống thêm toàn bộ, kích thước khối u và giai đoạn bệnh cũng là hai khía cạnh thể hiện độ nặng của khối u. Tình trạng bệnh càng nặng thì khối u càng lớn, giai đoạn bệnh càng cao và ngược lại. Những khu vực như vậy, việc sử dụng sóng gập nhiều khó khăn hơn. Lý do là bởi hiệu ứng “tản nhiệt” làm cho nhiệt độ của vùng rìa chênh lệch so với vùng trung tâm và ảnh hưởng một phần tới kết quả điều trị. Các tế bào ung thư vùng rìa có thể không bị đốt hết và từ đó làm cho bệnh mau tiến triển trở lại nhanh hơn.

Về đáp ứng điều trị, dễ hiểu rằng một bệnh nhân có đáp ứng tốt sẽ có khả năng tiến triển thấp hơn trong khi một bệnh nhân không đáp ứng điều trị thì khối u phát triển lại mạnh mẽ hơn. Điều này ảnh hưởng trực tiếp tới thời gian tái phát của bệnh nhân. Như vậy, cả 3 yếu tố kể trên đều có liên quan chặt chẽ với thời gian sống thêm bệnh không tiến triển bệnh nhân. Đây là các yếu tố giúp chúng ta tiên lượng được kết cục và có biện pháp xử lý tốt hơn khi tiến hành lên kế hoạch thực hiện thủ thuật cũng như kế hoạch xử kiểm tra sau thực hiện thủ thuật.

Trong nghiên cứu hồi cứu của Nour-Eldin A Nour-Eldin và cộng sự về so sánh hiệu quả điều trị giữa ĐSCT, đốt vi sóng và LITT, tác giả này đã chỉ ra ĐSCT có tỷ lệ sống thêm không tiến triển tại chỗ là $16,66 \pm 0,66$ tháng, thấp hơn so với của đốt vi sóng là $23,49 \pm 0,62$ tháng và của LITT là $19,88 \pm 2,17$ tháng.¹³³

Trong khi đó, nghiên cứu của Jiachang Chi và cộng sự lại cho thấy tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tương đương giữa hai phương pháp, của ĐSCT là 12,5 tháng (95%CI: 5,002 – 19,998) so với đốt vi sóng là 9,5 tháng (95%CI: 6,623 - 12,377) với $p=0,673$ ¹²⁷

Theo tác giả nghiên cứu Alla Zemlyak cũng cho thấy kết quả tương đương về tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển giữa ĐSCT và áp lạnh. Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển sau 3 năm của nhóm ĐSCT là 50,0%, áp lạnh là 45,6%¹²⁸. Tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi do đối tượng của tác giả là các bệnh nhân giai đoạn I.

4.2. Tai biến, biến chứng của phương pháp đốt sóng cao tần

4.2.1. Biến chứng sau ĐSCT

Ho ra máu, trong hầu hết các trường hợp, là tự khỏi không cần can thiệp gì. Ho máu nghiêm trọng hơn có thể gặp ở các khối u gần rốn phổi. Tỷ lệ ho ra máu sau ĐSCT là 3 đến 9%, Theo tác giả Steinke (2003) báo cáo rằng

tỷ lệ ho ra máu là 6%. Các yếu tố nguy cơ của ho ra máu bao gồm các tổn thương có đường kính < 1,5 cm, tổn thương vùng đáy và vùng giữa phổi, đường kim đi qua nhu mô phổi > 2,5 cm, đi ngang qua các mạch phổi theo đường cắt bỏ và sử dụng điện cực nhiều tầng.

Mặc dù phần lớn các xuất huyết nhu mô đều tự hết không cần can thiệp gì, nhưng các xuất huyết này đôi khi xảy ra ồ ạt và thậm chí gây tử vong. Vaughn và cộng sự (2002) cũng báo cáo xuất huyết lớn trong nhu mô và ngoài màng phổi trong ĐSCT. Ngoài ra, Sano và cộng sự đã báo cáo một trường hợp ho ra máu tử vong lớn do tổn thương nhiệt niêm mạc phế quản 28 ngày sau ĐSCT hạch bạch huyết. Ngoài xuất huyết nhu mô, một số trường hợp tràn máu màng phổi do chấn thương động mạch liên sườn. Nghiên cứu của chúng tôi có 5 bệnh nhân (7,9%) bệnh nhân xuất hiện ho máu. Bệnh nhân được sử dụng cầm máu và hầu hết cầm máu sau 2-4 ngày.

Tràn khí màng phổi là một trong những biến chứng thường gặp của điều trị đốt sóng cao tần. Các nghiên cứu gần đây cho thấy tỷ lệ tràn khí màng phổi dao động từ 5 đến 63%. Nguyên nhân giống như trường hợp bị một vết thương thấu ngực, phổi của bệnh nhân bị tác động bởi một điện cực lớn đi xuyên qua màng phổi vào trong nhu mô. Vì thế không khí có thể đi vào khoang màng phổi theo các vết rách đã có. Tuy nhiên đây là một can thiệp xâm lấn gây tiêu hủy mô phổi chủ động do đó tỉ lệ biến chứng không cao.

Theo tác giả Hiraki (2006) Tràn khí màng phổi phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm: tiền sử phẫu thuật, số lượng u đốt, vị trí khối u ở thùy trên, thùy giữa hay thùy dưới, tổn thương sâu và nhỏ, khối u kích thước lớn.¹³⁴ Tác giả Sano và cộng sự (2007) cũng cho thấy tuổi là một trong các yếu tố nguy cơ của tràn khí màng phổi.¹³⁵

Về kiểm soát tràn khí màng phổi lượng ít không cần can thiệp gì, đối với tràn khí lượng nhiều cần dẫn lưu màng phổi. Tỷ lệ tràn khí màng phổi cần

dẫn lưu dao động từ 3,3 đến 38,9%. Các tác giả cũng ghi nhận rằng các trường hợp tràn khí màng phổi thường gặp nhất ở các bệnh nhân có u ở thùy trên. Điều này là do có sự khác biệt lớn giữa áp lực phế nang và áp lực khoang màng phổi. Khi người bệnh đứng thẳng, một lượng lớn không khí sẽ liên tục đi vào khoang. Để phòng ngừa biến chứng này, việc chọc dò cần được thực hiện một cách khéo léo, xuyên kim nhanh và chính xác là yếu tố quan trọng để tránh bị rách màng phổi nhiều lần. Trong khi đó, cần sử dụng một hệ thống kim đồng trục, đồng thời sử dụng nước muối và thuốc gây mê vào màng phổi, do đó làm cho các mô ngoài phổi trở nên dày hơn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 16 bệnh nhân tương ứng với 25,4% tràn khí màng phổi không cần can thiệp. Tràn khí màng phổi nhiều cần đặt dẫn lưu chỉ gặp ở 1 bệnh nhân (1,6%), đây là các trường hợp khối u kích thước lớn > 5cm, xâm lấn thành ngực. Bệnh nhân này sau đó được dẫn lưu khí và điều trị ổn định, xuất viện sau 5 ngày.

Nghiên cứu của Kashima trên 1403 u phổi được điều trị đốt sóng cao tần cũng cho thấy, biến chứng tràn khí màng phổi chiếm tỷ lệ lớn nhất, tuy nhiên đa số là các biến chứng thứ yếu không cần can thiệp gì chiếm tỷ lệ 44,5%.⁸ Nghiên cứu của tác giả Đinh Trọng Toàn và cộng sự (2013) tại bệnh viện Phạm Ngọc Thạch cho thấy tràn khí màng phổi là tai biến thường gặp nhất chiếm tỷ lệ 43,8% trong đó tràn khí màng phổi phải dẫn lưu chiếm tỷ lệ 3,1%.⁸²

Tràn dịch màng phổi lượng ít cũng thường gặp ở các bệnh nhân sau điều trị đốt sóng cao tần, tỷ lệ tràn dịch màng phổi được ghi nhận trong các nghiên cứu từ 1,3 đến 60%. Tràn dịch màng phổi liên quan đến kích thích màng phổi do nhiệt độ cao trong quá trình cắt đốt. Các yếu tố nguy cơ dẫn đến sự xuất hiện của tràn dịch màng phổi bao gồm bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, tổn thương u kích thước lớn, đốt nhiều tổn thương cùng một lúc, tổn thương gần màng phổi (< 10 mm) và thời gian đốt kéo dài kéo dài. Đa số

bệnh nhân có tràn dịch màng phổi lượng ít chỉ cần theo dõi và điều trị bảo tồn là đủ. Trong trường hợp có tràn dịch màng phổi từ trung bình đến nhiều sẽ cần đặt ống dẫn lưu dịch màng phổi. Tuy nhiên, tỷ lệ bệnh nhân cần dẫn lưu dịch màng phổi thường thấp dưới 10%. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 12 trường hợp bệnh nhân có tràn dịch màng phổi (19,1%) với số lượng ít, không phải dẫn lưu. Nghiên cứu của Picchi trên 264 tổn thương u phổi cũng ghi nhận 20% trường hợp có tràn dịch màng phổi, tuy nhiên không có trường hợp nào phải dẫn lưu dịch màng phổi.⁹⁷

Nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước cũng cho kết quả tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của tác giả Đinh Trọng Toàn và cộng sự (2013) tại bệnh viện Phạm Ngọc Thạch cho thấy ho máu chiếm tỷ lệ 6,2%.⁸² Nghiên cứu của Kashima (2010) cũng ghi nhận 6,0% trường hợp ho ra máu số lượng ít, không cần can thiệp gì.⁸

So sánh với phương pháp mới là đốt vi sóng, tác giả Thomas J. Vogl và cộng sự đã cho thấy các loại biến chứng do đốt vi sóng gây ra và tỷ lệ xảy ra của chúng rất giống với các biến chứng do ĐSCT gây ra. Tỷ lệ tiến triển tại chỗ sau đốt vi sóng của các khối u ác tính ở phổi thay đổi từ 0% đến 34% và tương tự như tỷ lệ trong tài liệu ĐSCT. Mặc dù có những cải tiến kỹ thuật, hệ thống đốt vi sóng hiện tại có kết quả lâm sàng tương đương với ĐSCT.¹²⁸ Tương tự như trên, phân tích tổng hợp Jiachang Chi và cộng sự cho thấy tỷ lệ biến chứng của 2 phương pháp ĐSCT và đốt vi sóng là như nhau.¹³⁶

Tuy nhiên, trong một nghiên cứu khác của Fangfang Xie và cộng sự đã báo cáo đốt bằng vi sóng có tỷ lệ biến chứng cao hơn so với ĐSCT, cụ thể là nguy cơ tràn dịch màng phổi và nhiễm trùng cao hơn, gia tăng tỷ lệ tạo hang. Tràn dịch màng phổi là biến chứng phổ biến nhất với 33,9% bệnh nhân, trong đó 11% cần phải đặt dẫn lưu.¹³⁷

So sánh với phương pháp áp lạnh, trong phân tích tổng hợp của mình, Masanori Inoue và cộng sự đã nhận định rằng áp lạnh an toàn hơn so với RF về tổn thương do nhiệt. Trước đây, biến chứng phổ biến nhất của áp lạnh là tràn khí màng phổi, xảy ra ở 12-62% bệnh nhân sau phẫu thuật, trong đó 0-12% trường hợp tràn khí cần dẫn lưu. Tuy nhiên trong những nghiên cứu gần đây được cải tiến về hệ thống, phương pháp áp lạnh đã trở nên an toàn hơn so với ĐSCT.¹³⁸

Trong số 63 bệnh nhân, có 7 trường hợp thực hiện ĐSCT 2 lần. Có 2 bệnh nhân có tràn khí màng phổi lượng ít, 1 bệnh nhân ho ra máu, các bệnh nhân này được theo dõi và không cần can thiệp gì. Có 1 bệnh nhân viêm phổi sau thủ thuật được điều trị kháng sinh, chống viêm và được xuất viện sau 7 ngày.

4.2.2. Các yếu tố liên quan đến biến chứng sau đốt sóng cao tần

Biến chứng sau đốt sóng cao tần là điều khó tránh khỏi do đây là một thủ thuật xâm lấn gây tiêu huỷ mô phổi. Tuy nhiên chúng ta có thể kiểm soát để làm tỷ lệ này giảm xuống thấp nhất. Để làm được điều này, trước tiên chúng ta cần xác định các yếu tố liên quan đến biến chứng của ĐSCT.

Phân tích ảnh hưởng của giai đoạn T với biến chứng sau ĐSCT, chúng tôi nhận thấy giai đoạn T càng tăng thì tỷ lệ biến chứng sau ĐSCT càng tăng. Giai đoạn T3 và T4 có tỷ lệ biến chứng cao lần lượt là 68,8% và 87,5%, con số này cao hơn tỷ lệ biến chứng ở giai đoạn T1 và T2 với 17,6% và 12,6%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Những bệnh nhân có giai đoạn T cao thì khối u kích thước lớn và xâm lấn vào các tổ chức xung quanh như xâm lấn màng phổi tạng, màng phổi thành, thành ngực, trung thất, cơ hoành. Vì vậy khi thực hiện đốt sóng cao tần sẽ ảnh hưởng đến các cấu trúc trên gây ra tình trạng tràn khí màng phổi, tràn dịch màng phổi hay ho ra máu.

Về tuổi, kết quả của chúng tôi cho thấy nhóm tuổi từ 60 trở lên có tỷ lệ biến chứng sau ĐSCT là 41,3% cao hơn so với nhóm dưới 60 là 29,4%. Tuy

nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tuổi càng cao thì mức độ chịu đựng tác động càng thấp, vì lẽ đó việc thực hiện thủ thuật xâm lấn là khá nặng nề với các đối tượng này.

Về giới tính, chúng tôi nhận thấy không có nhiều khác biệt về tỷ lệ biến chứng sau ĐSCT giữa nam và nữ. Mặc dù tỷ lệ biến chứng sau ĐSCT của nam là 40,4% cao hơn so với của nữ là 27,3%. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Về BMI, nhóm đối tượng có BMI ở mức gầy có tỷ lệ biến chứng sau ĐSCT là 66,7%, cao hơn so với nhóm BMI ở mức bình thường và thừa cân, béo phì. Lý giải điều này, chúng tôi cho rằng các đối tượng gầy có khối lượng cơ thấp hơn, lượng protein, albumin thấp do đó làm giảm khả năng phản ứng của cơ thể với các chấn thương, cũng như phục hồi. Không chỉ với ung thư, dinh dưỡng đầy đủ là yếu tố vô cùng quan trọng trong việc phục hồi thể chất của bất cứ bệnh nào.¹³⁰

Các bệnh nhân có BMI gầy cho thấy một sự thiếu hụt năng lượng trường diễn đồng thời với đó là sự thiếu hụt protid trong chế độ ăn hằng ngày. Cơ thể thiếu hụt năng lượng và protid sẽ giảm khả năng tân sinh tế bào cũng như tăng cường hệ miễn dịch chống lại tế bào ung thư. Theo J.V Barreira, suy dinh dưỡng kết hợp với mất khối lượng cơ rất phổ biến ở các bệnh nhân ung thư và có ảnh hưởng tiêu cực đến tiên lượng.¹³⁹

Về tiền sử hút thuốc, nhóm có tiền sử hút thuốc có tỷ lệ biến chứng sau ĐSCT là 40,8%, cao hơn so với nhóm không hút (28,6%). Tuy nhiên khác với việc ảnh hưởng tới thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống bệnh không tiến triển, hút thuốc ở đây không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với biến chứng sau ĐSCT¹¹³. Chúng tôi cho rằng do cỡ mẫu trong nghiên cứu còn nhỏ đó ảnh hưởng đến kết quả tính toán.

Về chỉ số toàn trạng, nhóm chỉ số toàn trạng ECOG PS 1-2 có biến chứng sau ĐSCT chiếm 51,9% cao hơn so với nhóm có chỉ số toàn trạng ECOG PS 0 (27,8%). Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Vị trí của khối u cũng được xem xét trong mối liên quan với biến chứng sau điều trị ĐSCT. Nhóm khối u ở vị trí trung tâm có tỷ lệ biến chứng khá cao là 71,4% trong khi nhóm có vị trí u ngoại vi tỷ lệ biến chứng chỉ là 33,9%. Sự khác biệt này gần có ý nghĩa thống kê với $p = 0,095$. Để giải thích điều này bởi lẽ vùng trung tâm của phổi có chứa nhiều mạch máu cũng như đường khí quản lớn và nằm gần khu vực trung thất vì vậy những can thiệp thủ thuật dễ dàng tổn thương các khu vực này và gây ra biến chứng.¹²⁶

Ngoài vị trí, kích thước của khối u ban đầu cũng là một yếu tố ảnh hưởng tới biến chứng sau ĐSCT. Nhóm bệnh nhân có khối u ≥ 3 cm có tỷ lệ biến chứng là 47,7%, cao hơn so với con số 15,8% của nhóm có khối u < 3 cm. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,017$. Các khối u có kích thước lớn cần phải đốt diện tích rộng hơn và với thời gian lâu hơn, từ đó dẫn tới có nhiều khu vực bị tổn thương hơn, dễ xảy ra các biến chứng không mong muốn.

Về mặt lý thuyết, việc thực hiện ĐSCT lần 2 trên cùng một vị trí sẽ làm tăng nguy cơ biến chứng đối với bệnh nhân. Thực tế kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ biến chứng của nhóm sau thực hiện ĐSCT lần 2 là 57,1% cao hơn nhóm ĐSCT sau lần 1 (32,1%). Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,32$. Đốt sóng cao tần là một thủ thuật xâm lấn gây tổn thương đến nhu mô phổi do đó khi thực hiện lần thứ 2 sẽ khiến các tổn thương cũ mở rộng và tổn thương nặng hơn, tạo điều kiện cho các biến chứng như tràn khí màng phổi, tràn dịch màng phổi cũng như nhiễm trùng.^{112,113}

Về thời gian thực hiện ĐSCT, nhóm bệnh nhân điều trị ĐSCT > 8 phút có tỷ lệ biến chứng là 48,8%, cao hơn nhóm có thời gian điều trị ≤ 8 phút. Cũng

tương tự như việc thực hiện ĐSCT lần 2, việc thời gian ĐSCT lâu cũng khiến cho nhu mô phổi tổn thương nhiều hơn, tăng nguy cơ gặp phải các biến chứng.

Về loại kim sử dụng, trong số 63 đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có tới 24 đối tượng sử dụng kim 15/20 cm - 3 cm do kích thước khối u của các đối tượng này tương đối lớn. Việc sử dụng loại kim to và dài khiến cho tỷ lệ biến chứng là 53,8%, cao hơn so với các loại kim có đường kính 2 cm (12,5%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Như vậy BMI gây sút cân, kích thước khối u, thời gian thực hiện ĐSCT và loại kim ĐSCT là những yếu tố có khả năng ảnh hưởng tới kết quả điều trị.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 63 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ được điều trị bằng phương pháp đốt sóng cao tần kết hợp có hoá chất tại Bệnh viện Ung bướu Nghệ An, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ không mô được bằng phương pháp đốt sóng cao tần.

- Tỷ lệ 14,3% giai đoạn bệnh I, 17,4% giai đoạn bệnh II, 14,3% giai đoạn bệnh là III và 54,0% giai đoạn bệnh là IV. Có 73,0% giải phẫu bệnh cho kết quả ung thư biểu mô tuyến, 25,4% ung thư biểu mô vảy. Tỷ lệ 88,9% đốt sóng cao tần 1 lần, 11,1% được đốt 2 lần.
- Tỷ lệ 36,5% trường hợp có hoại tử hoàn toàn sau ĐSCT. 54,0% đáp ứng một phần, 31,7% bệnh giữ nguyên và 14,3% bệnh tiến triển.
- Thời gian sống toàn bộ trung bình là $20,5 \pm 2,0$, tỉ lệ sống thêm toàn bộ sau 1 năm, 3 năm và 5 năm lần lượt là 57,1%, 16,8% và 6,3%.
- Thời gian sống bệnh không tiến triển tại chỗ trung bình là $15,7 \pm 2,0$, tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tại chỗ sau 1 năm, 3 năm và 5 năm lần lượt là 42,9%, 9,5% và 6,3%.
- Kích thước khối u $\geq 3\text{cm}$, giai đoạn bệnh IV và không đáp ứng điều trị sau ĐSCT là 3 yếu tố ảnh hưởng xấu đến thời gian sống toàn bộ cũng như thời gian sống bệnh không tiến triển.

2. Tai biến, biến chứng của phương pháp đốt sóng cao tần

- Tỷ lệ 38,1% trường hợp có biến chứng sau khi thực hiện ĐSCT.
- Các biến chứng sau ĐSCT lần 1 là: 25,4% tràn khí màng phổi số lượng ít, 19,1% tràn dịch màng phổi số lượng ít, 7,9% ho ra máu, 4,8% viêm phổi sau thu thuật, 1,6% tràn khí màng phổi số lượng nhiều.
- BMI gầy, kích thước khối u, thời gian thực hiện ĐSCT là những yếu tố ảnh hưởng đến sự xuất hiện biến chứng sau khi thực hiện ĐSCT.

KIẾN NGHỊ

Đốt sóng cao tần là phương pháp an toàn, hiệu quả ở những bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I không mổ được hoặc giai đoạn khác có triệu chứng đau tại vị trí u nguyên phát. Phương pháp này nên được áp dụng rộng rãi tại các bệnh viện chuyên khoa ung thư.

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

1. Phạm Vĩnh Hùng, Nguyễn Văn Hiếu, Nguyễn Quang Trung, Nguyễn Phước Bảo Quân, Nguyễn Khánh Toàn, Trần Anh Tuấn. Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng phương pháp đốt sóng cao tần tại bệnh viện Ung bướu Nghệ An. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 2017; 4: 192 - 196.
2. Phạm Vĩnh Hùng, Nguyễn Văn Hiếu. Đánh giá thời gian sống thêm trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ điều trị bằng phương pháp đốt sóng cao tần. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 2021; 1(137): 118 - 124.
3. Phạm Vĩnh Hùng, Nguyễn Văn Hiếu, Nguyễn Phước Bảo Quân. Kết quả điều trị đốt sóng cao tần bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ không mổ được có hóa trị tại Bệnh viện Ung bướu Nghệ An. *Tạp chí Y học Thảm họa và bồng*, 2023; 1; 67-75.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30. doi:10.3322/caac.21590
2. Nguyễn Bá Đức, Lại Phú Thường, Nguyễn Thị Hoài Nga. Tình hình ghi nhận ung thư giai đoạn 2001 - 2004 qua ghi nhận ung thư tại 5 tỉnh thành Việt Nam. Published online. Published online 2006:7-17.
3. WD T, E B, AP B, A M, AG N. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Accessed January 12, 2023.
4. Dupuy DE, Fernando HC, Hillman S, et al. Radiofrequency ablation of stage IA non-small cell lung cancer in medically inoperable patients: Results from the American College of Surgeons Oncology Group Z4033 (Alliance) trial. *Cancer.* 2015;121(19): 3491-3498. doi: 10.1002/cncr.29507
5. Chemotherapy for Lung Cancer in the Era of Personalized Medicine - PMC. Accessed October 28, 2022.
6. Brown S, Banfill K, Aznar MC, Whitehurst P, Faivre Finn C. The evolving role of radiotherapy in non-small cell lung cancer. *Br J Radiol.* 2019;92(1104):20190524. doi:10.1259/bjr.20190524
7. Du S, Qin D, Pang R, et al. [Long-term Efficacy of Radiofrequency Ablation Combined with Chemotherapy in the Treatment of Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer --A Retrospective Study]. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2017; 20(10):675-682. doi: 10.3779/j.issn.1009-3419.2017.10.03
8. Kashima M, Yamakado K, Takaki H, et al. Complications after 1000 lung radiofrequency ablation sessions in 420 patients: a single center's experiences. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197(4):W576-580. doi:10.2214/AJR.11.6408

9. 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.
10. Nguyễn Bá Đức, Bùi Diệu, Trần Văn Thuấn. Tình hình mắc ung thư tại Việt nam năm 2010 qua số liệu của 6 vùng ghi nhận giai đoạn 2004 - 2008. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*. Published online 2010;(1):9-17.
11. O’Keeffe LM, Taylor G, Huxley RR, Mitchell P, Woodward M, Peters SAE. Smoking as a risk factor for lung cancer in women and men: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2018;8(10):e021611. doi:10.1136/bmjopen-2018-021611
12. de Groot PM, Wu CC, Carter BW, Munden RF. The epidemiology of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7(3):220-233. doi:10.21037/tlcr.2018.05.06
13. Huang YJ, Huang TW, Lin FH, Chung CH, Tsao CH, Chien WC. Radiation Therapy for Invasive Breast Cancer Increases the Risk of Second Primary Lung Cancer: A Nationwide Population-Based Cohort Analysis. *J Thorac Oncol*. 2017;12(5):782-790. doi:10.1016/j.jtho.2017.01.021
14. Hellyer JA, Patel MI. Sex disparities in lung cancer incidence: validation of a long-observed trend. *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8(4):543-545. doi:10.21037/tlcr.2019.04.06
15. Yin X, Chan CPY, Seow A, Yau WP, Seow WJ. Association between family history and lung cancer risk among Chinese women in Singapore. *Sci Rep*. 2021;11:21862. doi:10.1038/s41598-021-00929-9
16. Alcohol consumption and lung cancer risk: A pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium and the SYNERGY study - PMC. Accessed January 12, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6662590/>

17. Kordiak J, Bielec F, Jabłoński S, Pastuszek-Lewandoska D. Role of Beta-Carotene in Lung Cancer Primary Chemoprevention: A Systematic Review with Meta-Analysis and Meta-Regression. *Nutrients*. 2022;14(7):1361. doi:10.3390/nu14071361
18. Tsyganov MM, Pevzner AM, Ibragimova MK, Deryusheva IV, Litviakov NV. Human papillomavirus and lung cancer: an overview and a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(8):1919-1937. doi:10.1007/s00432-019-02960-w
19. Liao CS, Mogan P, Thomas W. Oestrogen actions contribute to female gender-specific risks in the development of lung carcinoma. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021; 208:105786. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105786
20. Fuentes N, Silva Rodriguez M, Silveyra P. Role of sex hormones in lung cancer. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2021;246(19):2098-2110. doi:10.1177/15353702211019697
21. Panunzio A, Sartori P. Lung Cancer and Radiological Imaging. *Curr Radiopharm*. 2020; 13(3): 238-242. doi: 10.2174/1874471013666200523161849
22. Xing P, Zhu Y, Wang L, et al. What are the clinical symptoms and physical signs for non-small cell lung cancer before diagnosis is made? A nation-wide multicenter 10-year retrospective study in China. *Cancer Med*. 2019;8(8):4055-4069. doi:10.1002/cam4.2256
23. Anwar A, Jafri F, Ashraf S, Jafri MAS, Fanucchi M. Paraneoplastic syndromes in lung cancer and their management. *Ann Transl Med*. 2019;7(15):359. doi:10.21037/atm.2019.04.86
24. Jørgensen SF, Ravn P, Thorsen S, Worm SW. Characteristics and outcome in patients with non-specific symptoms and signs of cancer referred to a fast track cancer patient pathway; a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2017;17:809. doi:10.1186/s12885-017-3826-z

25. Milovanovic IS, Stjepanovic M, Mitrovic D. Distribution patterns of the metastases of the lung carcinoma in relation to histological type of the primary tumor: An autopsy study. *Ann Thorac Med.* 2017;12(3):191-198. doi:10.4103/atm.ATM_276_16
26. Radeckzy P, Moldvay J, Fillinger J, et al. Bone-Specific Metastasis Pattern of Advanced-Stage Lung Adenocarcinoma According to the Localization of the Primary Tumor. *Pathol Oncol Res.* 2021;27:1609926. doi:10.3389/pore.2021.1609926
27. Tsukada H, Kurita Y, Yokoyama A, et al. An evaluation of screening for lung cancer in Niigata Prefecture, Japan: a population-based case-control study. *Br J Cancer.* 2001;85(9):1326-1331. doi:10.1054/bjoc.2001.2060
28. Quyết Đ, Cảnh ĐĐ. Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh ung thư phổi nguyên phát trên phim X-quang chụp cắt lớp vi tính xoắn ốc. *Y học lâm sàng.* Published online 2003:250-257.
29. Gierada DS, Black WC, Chiles C, Pinsky PF, Yankelevitz DF. Low-Dose CT Screening for Lung Cancer: Evidence from 2 Decades of Study. *Radiol Imaging Cancer.* 2020;2(2):e190058. doi:10.1148/rycan.2020190058
30. Sider L, Horejs D. Frequency of extrathoracic metastases from bronchogenic carcinoma in patients with normal-sized hilar and mediastinal lymph nodes on CT. *AJR Am J Roentgenol.* 1988;151(5):893-895. doi:10.2214/ajr.151.5.893
31. Ratto GB, Piacenza G, Frola C, et al. Chest wall involvement by lung cancer: Computed tomographic detection and results of operation. *The Annals of Thoracic Surgery.* 1991;51(2):182-188. doi:10.1016/0003-4975(91)90778-O
32. Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, Minna JD, Turrisi AT (2007). *Lung Cancer: Principles and Practice*, Lippincott Williams & Wilkins, Thirs Edition, 229-81; 655-704.

33. Lê Tuấn Anh. Hóa Xạ Trị Đồng Thời Ung Thư Phổi Không Tế Bào Nhỏ Giai Đoạn III. Luận án Tiến sĩ y học. Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh; 2015.
34. Kato Y, Ferguoon TB, and Bennett DE. Oat cell carcinoma of lung cancer.(2009): 23-517.
35. 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. doi:10.1093/annonc/mdl374
36. Bunn P, Nugent J, Matthews M. Central nervous system metastases in small cell bronchogenic carcinoma. *Seminars in oncology.* 1978;5:314-322.
37. 34. Bộ môn Y học hạt nhân Đại học Y Hà Nội. Bài Giảng Y Học Hạt Nhân. Nhà xuất bản Y học; 2005.
38. Heindel W, Gübitz R, Vieth V, Weckesser M, Schober O, Schäfers M. The Diagnostic Imaging of Bone Metastases. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(44):741-747. doi:10.3238/arztebl.2014.0741
39. Fischer BM, Mortensen J, Højgaard L. Positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic, quantitative review. *The Lancet Oncology.* 2001 ;2(11): 659-666. doi:10.1016/S1470-2045(01)00555-1
40. Lowe VJ, Fletcher JW, Gobar L. Prospective investigation of positron emission tomography in lung nodules. | *Journal of Clinical Oncology.* Accessed September 23, 2022. <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.1998.16.3.1075>
41. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, Naruke T, Suemasu K, Uno K. Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images. *Lung Cancer.* 2004;45(1):19-27. doi:10.1016/j.lungcan.2004.01.009

42. Kumar A, Dutta R, Kannan U, Kumar R, Khilnani GC, Gupta SD. Evaluation of mediastinal lymph nodes using 18F-FDG PET-CT scan and its histopathologic correlation. *Ann Thorac Med.* 2011;6(1):11-16. doi:10.4103/1817-1737.74270
43. Chokhani R, Gasparini S. Transbronchial needle aspiration (TBNA) in the early diagnosis and staging of bronchogenic carcinoma. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2003;45(2):111-115.
44. Lee KH, Lim KY, Suh YJ, et al. Diagnostic Accuracy of Percutaneous Transthoracic Needle Lung Biopsies: A Multicenter Study. *Korean J Radiol.* 2019;20(8):1300-1310. doi:10.3348/kjr.2019.0189
45. Chokhani R, Gasparini S. Transbronchial needle aspiration (TBNA) in the early diagnosis and staging of bronchogenic carcinoma. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2003;45(2):111-115.
46. Roviario GC, Rebuffat C, Varoli F, et al. Major thoracoscopic operations: pulmonary resection and mediastinal mass excision. *Int Surg.* 1996;81(4):354-358.
47. Travis W, Colby T, Corrin B. Histologic Typing of Lung and Pleural Tumors. *Classification of Lung Cancer.* Published online 1999:10.
48. Lim W, Ridge CA, Nicholson AG, Mirsadraee S. The 8th lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. *Quant Imaging Med Surg.* 2018;8(7):709-718. doi:10.21037/qims.2018.08.02
49. Rami-Porta R, Bolejack V, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2015;10(7):990-1003. doi:10.1097/JTO.0000000000000559
50. Rami-Porta R, Asamura H, Travis WD, Rusch VW. Lung cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):138-155. doi:10.3322/caac.21390

51. Popper H. Pathology of Lung Disease: Morphology - Pathogenesis - Etiology. Published online 2017.
52. Montagne F, Guisier F, Venissac N, Baste JM. The Role of Surgery in Lung Cancer Treatment: Present Indications and Future Perspectives— State of the Art. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(15):3711. doi: 10.3390/cancers13153711
53. Nancy Y.Lee, Nadeem Riaz, Jiade J.Lu. Target Volume Delineation for Conformal and Intensity - Modulated Radiation Therapy. 2nd ed. Springer; 2015.
54. Nguyễn Văn Hiếu. Ung Thư Học. Nhà xuất bản Y học; 2015.
55. Hoàng Đình Chân, Võ Văn Xuân, Bùi Công Toàn, Đỗ Tuyết Mai. Nghiên Cứu Các Biện Pháp Chẩn Đoán Sớm và Điều Trị Ung Thư Phổi. Đề tài cấp nhà nước, chương trình KC 10-06. 2005.
56. Lung cancer: Treatment guidelines for patients. American Cancer Society. Published online 2006:11-14.
57. Pöttgen C, Eberhardt W, Stamatis G, Stuschke M. Definitive radiochemotherapy versus surgery within multimodality treatment in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) - a cumulative meta-analysis of the randomized evidence. *Oncotarget*. 2017;8(25):41670-41678. doi:10.18632/oncotarget.16471
58. Bùi Công Toàn. Ung thư phế quản. In: Thực Hành Xạ Trị Bệnh Ung Thư. NXB Y học; 2003:306-309.
59. Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang. Hướng Dẫn Chẩn Đoán và Điều Trị Bệnh Ung Thư Thường Gặp. Nhà xuất bản Y học; 2019.
60. Crizotinib Therapy for Advanced Lung Adenocarcinoma and a ROS1 Rearrangement: Results From the EUROS1 Cohort | *Journal of Clinical Oncology*. Accessed September 25, 2022. <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2014.58.3302>

61. Targeted Therapy in Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. An Update on Treatment of the Most Important Actionable Oncogenic Driver Alterations - PMC. Accessed October 28, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7918961/>
62. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1–positive non–small-cell lung cancer. *N Engl J med.* 2016;375:1823-1833.
63. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *The lancet oncology.* 2012;13(3):247-255.
64. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(23):2895-2902.
65. Ettinger DS, Aisner DL, Wood DE, et al. NCCN Guidelines Insights: Non–Small Cell Lung Cancer, Version 5.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2018;16(7):807-821. doi:10.6004/jnccn.2018.0062
66. Prezzano KM, Ma SJ, Hermann GM, Rivers CI, Gomez-Suescun JA, Singh AK. Stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung cancer: A review. *World J Clin Oncol.* 2019;10(1):14-27. doi:10.5306/wjco.v10.i1.14
67. nscl.pdf. Accessed October 28, 2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

68. Lin M, Eiken P, Blackmon S. Image guided thermal ablation in lung cancer treatment. *J Thorac Dis.* 2020;12(11):7039-7047. doi:10.21037/jtd-2019-cptn-08
69. Đào Văn Long, Nguyễn Khánh Trạch, Phạm Thị Thu Hồ. Đánh giá kết quả điều trị ung thư gan bằng phương pháp đốt nhiệt sóng cao tần. 2008;Đề tài cấp Bộ:1-133.
70. Dupuy DE, Mayo-Smith WW, Abbott GF, DiPetrillo T. Clinical Applications of Radio-Frequency Tumor Ablation in the Thorax. *RadioGraphics.* 2002; 22(suppl_1): S259-S269. doi:10.1148/radiographics.22.suppl_1.g02oc03s259
71. Monaco M, Scisca C, Pavia R, et al. Percutaneous radio frequency thermal ablation of non-resectable lung cancer: state of the art. *Il Giornale di Chirurgia.* 2006;27(3):113-118.
72. Thanos L, Mylona S, Pomoni M, Kalioras V, Zoganas L, Batakis N. Primary lung cancer: treatment with radio-frequency thermal ablation. *European radiology.* 2004;14(5):897-901.
73. Yamagami T, Kato T, Hirota T, et al. Risk factors for occurrence of local tumor progression after percutaneous radiofrequency ablation for lung neoplasms. *Diagnostic and Interventional Radiology.* 2007;13(4):199.
74. Li G, Xue M, Chen W, Yi S. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for lung cancers: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Radiology.* 2018;100:92-98. doi:10.1016/j.ejrad.2018.01.009
75. Zhou X, Li H, Qiao Q, Pan H, Fang Y. CT-guided percutaneous minimally invasive radiofrequency ablation for the relief of cancer related pain from metastatic non-small cell lung cancer patients: a retrospective study. *Ann Palliat Med.* 2021;10(2):1494-1502. doi:10.21037/apm-19-474

76. Ambrogi MC, Fanucchi O, Cioni R, et al. Long-Term Results of Radiofrequency Ablation Treatment of Stage I Non-small Cell Lung Cancer: A Prospective Intention-to-Treat Study. *Journal of Thoracic Oncology*. 2011; 6(12):2044-2051.
doi:10.1097/JTO.0b013e31822d538d
77. de Baere T, Tselikas L, Catena V, Buy X, Deschamps F, Palussière J. Percutaneous thermal ablation of primary lung cancer. *Diagnostic and Interventional Imaging*. 2016; 97(10):1019-1024.
doi:10.1016/j.diii.2016.08.016
78. Nour-Eldin NEA, Naguib NNN, Mack M, Abskharon JE, Vogl TJ. Pulmonary hemorrhage complicating radiofrequency ablation, from mild hemoptysis to life-threatening pattern. *Eur Radiol*. 2011;21(1):197-204. doi:10.1007/s00330-010-1889-1
79. Yoshimatsu R, Yamagami T, Terayama K, Matsumoto T, Miura H, Nishimura T. Delayed and recurrent pneumothorax after radiofrequency ablation of lung tumors. *Chest*. 2009;135(4):1002-1009.
doi:10.1378/chest.08-1499
80. Ni Y, Xu H, Ye X. Image-guided percutaneous microwave ablation of early-stage non-small cell lung cancer. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2020;16(6):320-325. doi:10.1111/ajco.13419
81. Hiraki T, Gobara H, Iguchi T, Fujiwara H, Matsui Y, Kanazawa S. Radiofrequency ablation for early-stage nonsmall cell lung cancer. *BioMed Research International*. 2014;2014.
82. Đinh Trọng Toàn, Nguyễn Đức Bằng, Nguyễn Huy Dũng. Đốt u phổi ác tính bằng sóng cao tần ở bệnh nhân không thể phẫu thuật: Nghiên cứu loạt ca lâm sàng trên 32 bệnh nhân. *Y học TP Hồ Chí Minh*. 2013;13:207-213.

83. Shuhui DU, Da QIN, Ruiqi P, et al. Long-term Efficacy of Radiofrequency Ablation Combined with Chemotherapy in the Treatment of Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer—A Retrospective Study. *Chinese Journal of Lung Cancer*. 2017;20(10).
84. Shan Y, Yin X, Lin F, Wang C, Kong Y, Yao W. Chemotherapy combined with intermittent microwave ablation in the treatment of oligometastatic non-small cell lung cancer. *Journal of BU ON: Official Journal of the Balkan Union of Oncology*. 2021;26(2):320-327.
85. Kashima M, Yamakado K, Takaki H, et al. Complications After 1000 Lung Radiofrequency Ablation Sessions in 420 Patients: A Single Center's Experiences. *American Journal of Roentgenology*. 2011;197(4):W576-W580. doi:10.2214/AJR.11.6408
86. Liu YY, Xu F. The clinical efficacy analysis of radiofrequency ablation combined with chemotherapy in treating late non-small cell lung cancer. Published online 2019:6.
87. Beland MD, Wasser EJ, Mayo-Smith WW, Dupuy DE. Primary Non-Small Cell Lung Cancer: Review of Frequency, Location, and Time of Recurrence after Radiofrequency Ablation. *Radiology*. 2010;254(1):301-307. doi:10.1148/radiol.00000090174
88. Valleylab™ RF Ablation System with Cool-tip™ Technology. moam.info. Accessed January 12, 2023. https://moam.info/valleylabtm-rf-ablation-system-with-cool-tiptm-technology_5a21b7c21723dd5d06d813c2.html
89. Radiofrequency Ablation of Lung Tumors: Imaging Features of the Postablation Zone | RadioGraphics. Accessed October 25, 2022. <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.324105181>

90. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria--a 10-year update - PubMed. Accessed October 25, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24927329/>
91. Khalilzadeh O, Baerlocher MO, Shyn PB, et al. Proposal of a New Adverse Event Classification by the Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28(10):1432-1437.e3. doi:10.1016/j.jvir.2017.06.019
92. Garra G, Singer AJ, Taira BR, et al. Validation of the Wong-Baker FACES Pain Rating Scale in pediatric emergency department patients. *Acad Emerg Med.* 2010;17(1):50-54. doi:10.1111/j.1553-2712.2009.00620.x
93. 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. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026
94. Fereidoun G. Abtin, Jilbert Eradat, Antonio J. Gutierrez, Christopher Lee, Michael C. Fishbein, Robert D. Suh. Radiofrequency Ablation of Lung Tumors: Imaging Features of the Post ablation Zone. *Radio Graphics.* 2012;32:947-969.
95. Nguyễn Việt Hà. Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB - IV bằng phác đồ Pemetrexed - Cisplatin tại Bệnh viện K. Luận án Tiến sĩ y học Chuyên ngành Ung thư. 2022. Trường Đại học Y Hà Nội.
96. Hàng Quốc Tuấn. Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III không mổ được bằng phác đồ hoá chất Paclitaxel-Carboplatin kết hợp hoá xạ đồng thời. Luận án tiến sĩ y học Chuyên ngành Ung thư. 2021. Trường Đại học Y Hà Nội, 2021.

97. Picchi SG, Lassandro G, Bianco A, et al. DSCT of primary and metastatic lung tumors: long-term results. *Med Oncol.* 2020;37(5):35. doi:10.1007/s12032-020-01361-1
98. Nguyễn Việt Quang, Huỳnh Quyết Thắng, Tăng Kim Sơn. Đánh giá hiệu quả hóa trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV bằng phác đồ Paclitaxel - Carboplatin tại bệnh viện ung bướu Cần Thơ. *Tạp chí ung thư học Việt Nam.* 2015;4, 141-148.
99. Lê Tuấn Anh và cs. Kết quả sống còn 5 năm và các yếu tố tiên lượng của hoá xạ trị đồng thời ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III. *Tạp chí ung thư Việt Nam.* 2016; 1, 197-202.
100. Shalini K. Vinod, Elaine Wai, Cheryl Alexander et al. Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer Population-Based Patterns of Treatment in British Columbia, Canada. *J Thorac Oncol.* 2012; 7, 1155-1163.
101. Walter J. Curran Jr, Rebecca Paulus, Corey J. Langer. Sequential vs Concurrent Chemoradiation for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: Randomized Phase III Trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103, 1452-1460.
102. The magnitude of the association between smoking and the risk of developing cancer in Brazil: a multicenter study | *BMJ Open.* Accessed January 12, 2023. <https://bmjopen.bmj.com/content/4/2/e003736>
103. Nguyễn Thị Hoài Nga, Bùi Diệu, Trần Văn Thuấn. Một số đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng, cận lâm sàng Ung thư phổi nguyên phát chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện K trong 10 năm từ 2001-2010. *Tạp chí ung thư Việt Nam.* 2014; 2, 261-267.
104. Nguyễn Văn Qui, Phạm Thị Thanh Hoa, Võ Văn Kha. Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học lâm sàng và một số yếu tố liên quan ung thư phổi nguyên phát tại bệnh viện Ung bướu Cần Thơ. *Tạp chí ung thư Việt Nam.* 2016; 3, 308-313.

105. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26(21), 3543-3551.
106. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2009; 374(9699), 1432-40.
107. Safi S, Rauch G, op den Winkel J, et al. Sublobar Resection, Radiofrequency Ablation or Radiotherapy in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Respiration*. 2015;89(6):550-557. doi:10.1159/000381555
108. Semiha Elmaci Urvay, Birsen Yucel, Eda Erdis, et al. Prognostic Factors in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016; 17 (10), 4693-4697.
109. Nguyễn Đức Hạnh, Đặng Văn Khiêm, Đinh Ngọc Việt và cộng sự. Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB tại Bệnh viện Phổi Trung ương. *Tạp chí ung thư Việt Nam*. 2018; 4, 196-203.
110. Đỗ Quyết, Nguyễn Kim Lưu, Trần Văn Tôn. Nghiên cứu điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng phương pháp hóa xạ đồng thời. *Tạp chí ung thư Việt Nam*. 2014; 3, 181-186.
111. Lee JM, Jin GY, Goldberg SN, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for inoperable non-small cell lung cancer and metastases: preliminary report. *Radiology*. 2004;230(1):125-134. doi:10.1148/radiol.2301020934.
112. Trần Minh Thông, Lê Hoa Duyên, Nguyễn Ngọc Sơn và cs. Khảo sát đặc điểm lâm sàng-giải phẫu bệnh 36 trường hợp carcinôm tế bào gai ở phổi. *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 2010; 14 (2), Chuyên đề: HNKHKT BV Chợ Rẫy, tr. 380.

113. Vincent T. DeVita Jr. et al. Non-Small cell lung cancer. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer principles and Practice of Oncology, 11 th edition, Wolters Kluwer Health, Philadelphia. 2019; 1162-1163.
114. Safi S, Rauch G, op den Winkel J, et al. Sublobar Resection, Radiofrequency Ablation or Radiotherapy in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Respiration*. 2015; 89(6):550-557. doi:10.1159/000381555.
115. Nguyễn Khắc Kiêm. Nghiên cứu nạo vét hạch theo bản đồ trong phẫu thuật điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I, II, IIIA. Luận án Tiến sĩ y học Chuyên ngành Ung thư. 2016. Trường Đại học Y Hà Nội.
116. Edge, S. B., & Compton, C. C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology*. 2010; 17(6), 1471–1474. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-0985-4>.
117. Smit E.F. New prognostic factors in resectable non small cell lung cancer. *Thorax J*. 1996; 51, 638-646.
118. Gao Y, Chen J, Zhang J, Sun L, Zhuang Y. Radiofrequency ablation of primary non-small cell lung cancer: A retrospective study on 108 patients. *J BUON*. 2019; 24(4):1610-1618. PMID: 31646816.
119. Lam A, Yoshida EJ, Bui K, Katrivesis J, Fernando D, Nelson K, Abi-Jaoudeh N. Patient and Facility Demographics Related Outcomes in Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Radiofrequency Ablation: A National Cancer Database Analysis. *J Vasc Interv Radiol*. 2018; 29(11):1535-1541.e2. doi: 10.1016/j.jvir.2018.06.005. Epub 2018 Oct 5. PMID: 30293735.
120. Lee, J. M., Jin, G. Y., Goldberg, S. N., Lee, Y. C., Chung, G. H., Han, Y. M., Lee, S. Y., & Kim, C. S. Percutaneous radiofrequency ablation for inoperable non-small cell lung cancer and metastases: preliminary report. *Radiology*. 2004; 230(1), 125–134.

121. Cao F, Xie L, Qi H, et al. Safety and efficacy of thermal ablation for subpleural lung cancers. *Thorac Cancer*. 2019;10(6):1340-1347. doi:10.1111/1759-7714.13068
122. Matsui Y, Hiraki T, Gobara H, Iguchi T, Fujiwara H, Nagasaka T, Toyooka S, Kanazawa S. Long-term survival following percutaneous radiofrequency ablation of colorectal lung metastases. *J Vasc Interv Radiol*. 2015;26(3):303-10;quiz 311. doi: 10.1016/j.jvir.2014.11.013. Epub 2015 Jan 19. PMID: 25612808.
123. Gao Y, Chen J, Zhang J, Sun L, Zhuang Y. Radiofrequency ablation of primary non-small cell lung cancer: A retrospective study on 108 patients. *Chemotherapy*. 2019;24:1610-1618.
124. Shepshelovich, D., Xu, W., Lu, L., et al. Body Mass Index (BMI), BMI Change, and Overall Survival in Patients With SCLC and NSCLC: A Pooled Analysis of the International Lung Cancer Consortium. *Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2009; 14(9), 1594–1607. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2019.05.031>.
125. Sadetsky, N., Chuo, C. Y., & Davidoff, A. J. Development and evaluation of a proxy for baseline ECOG PS in advanced non-small cell lung cancer, bladder cancer, and melanoma: An electronic health record study. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2021; 30(9), 1233–1241.
126. Yan TD, King J, Sjarif A, Glenn D, Steinke K, Morris DL. Percutaneous Radiofrequency Ablation of Pulmonary Metastases from Colorectal Carcinoma: Prognostic Determinants for Survival. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(11):1529-1537. doi:10.1245/s10434-006-9101-1
127. Chi J, Ding M, Shi Y, et al. Comparison study of computed tomography-guided radiofrequency and microwave ablation for pulmonary tumors: A retrospective, casecontrolled observational study. *Thorac Cancer*. 2018;9(10):1241-1248. doi:10.1111/1759-7714.12822

128. Zemlyak A, Moore WH, Bilfinger TV. Comparison of survival after sublobar resections and ablative therapies for stage I non-small cell lung cancer. *J Am Coll Surg.* 2010; 211(1): 68-72. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2010.03.020
129. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2008; 26(28), 4617–4625. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.7162>.
130. Novello S, Scagliotti G, de Castro G Jr et al. Brief Report: An Open-Label, Multicenter, Randomized, Phase II Study of Cisplatin and Pemetrexed With or Without Cixutumumab (IMC-A12) as a First-Line Therapy in Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016; 12 (2): 383-389.
131. Doebele RC, Spigel D, Tehfe M et al. Phase 2, randomized, open-label study of ramucirumab in combination with first-line pemetrexed and platinum chemotherapy in patients with nonsquamous, advanced/metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer.* 2015; 121(6), 883-92.
132. Patel JD, Bonomi P, Socinski MA et al. Treatment rationale and study design for the pointbreak study: a randomized, open-label phase III study of pemetrexed/carboplatin/bevacizumab followed by maintenance pemetrexed/bevacizumab versus paclitaxel/carboplatin/bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer.* 2009; 10(4), 252-6.

133. Nour-Eldin NEA, Exner S, Al-Subhi M, et al. Ablation therapy of non-colorectal cancer lung metastases: retrospective analysis of tumour response post-laser-induced interstitial thermotherapy (LITT), radiofrequency ablation (RFA) and microwave ablation (MWA). *Int J Hyperthermia*. 2017;33(7):820-829. doi:10.1080/02656736.2017.1306656
134. Hiraki T, Gobara H, Mimura H, Matsui Y, Toyooka S, Kanazawa S. Percutaneous radiofrequency ablation of clinical stage I non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(1):24-30. doi:10.1016/j.jtcvs.2011.02.036
135. Feasibility of percutaneous radiofrequency ablation for intrathoracic malignancies - Sano - 2007 - Cancer - Wiley Online Library. Accessed January 13, 2023. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.22541>
136. Vogl TJ, Nour-Eldin NEA, Albrecht MH, et al. Thermal Ablation of Lung Tumors: Focus on Microwave Ablation. *Rofo*. 2017;189(9):828-843. doi:10.1055/s-0043-109010
137. Xie F, Chen J, Jiang Y, Sun J, Hogarth DK, Herth FJF. Microwave ablation via a flexible catheter for the treatment of nonsurgical peripheral lung cancer: A pilot study. *Thorac Cancer*. 2022;13(7):1014-1020. doi:10.1111/1759-7714.14351
138. Inoue M, Nakatsuka S, Jinzaki M. Cryoablation of early-stage primary lung cancer. *Biomed Res Int*. 2014;2014:521691. doi:10.1155/2014/521691
139. Barreira JV. The Role of Nutrition in Cancer Patients. *Nutr Cancer*. 2021;73(11-12):2849-2850. doi:10.1080/01635581.2020.1839519

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU UNG THƯ PHỔI

PHẦN HÀNH CHÍNH

Họ và tên:..... Số hồ sơ:

Giới: Nam Nữ Tuổi: Nghề nghiệp:

Địa chỉ:

Số ĐT:

Ngày vào viện:.....Ngày ra viện:

Chiều cao:.....cm Cân nặng:.....kg BMI:.....kg/m²

PHẦN CHUYÊN MÔN

Thông tin chung

Lý do vào viện:

Đau tức ngực Ho Sốt Gầy sút cân Khác.....

Thời gian biểu hiện bệnh đến khi vào viện: tháng

Tiền sử:

Hút thuốc năm Bệnh phổi mạn tính

Bệnh lý phổi hợp Gia đình có người bệnh UT.....

Bệnh phối hợp

Bệnh tim mạch. Bệnh hô hấp mãn tính

Bệnh cơ xương khớp Bệnh khác

Chỉ số toàn trạng

0 1 2 3

Đặc điểm u trước điều trị

Số lượng:..... u ĐSCT

Đường kính U1:.....cm

Vị trí u: Trung tâm Ngoại vi Phải Trái

- Tỷ trọng:..... HU

Đường kính U2:.....cm

Vị trí u: Trung tâm Ngoại vi Phải Trái

- Tỷ trọng:..... HU

Mô bệnh học:

UTBM tuyến UTBM vảy TBL Khác

Chẩn đoán giai đoạn: T..... N..... M.....

Giai đoạn:

I II IIIA IIIB IV

Mục đích ĐSCT

Triệt căn Giảm nhẹ

Lý do không PT, Điều trị toàn thân

Chỉ số toàn trạng kém COPD FEV1

Suy tim EF Từ chối PT

Số đợt điều trị:

1 lần ĐSCT 2 lần

Đặc điểm quá trình điều trị ĐSCT

Lần ĐSCT Ngày làm Thời gian Cường độ Loại kim Điện năng tiêu thụ

1

2

Kết quả điều trị

Đánh giá thang điểm đau sau ĐSCT

VAS trước điều trị

VAS sau điều trị.....

Thay đổi đường kính khối u trên CLVT

Vị trí u 1

Thời điểm đánh giá (1) Đường kính u Hoại tử

(4) Tỷ trọng

(5) Ngâm thuốc

(6)

Cm (2) Thay đổi (3)

Sau ĐSCT

Sau 1 tháng

Sau 3 tháng

Sau 6 tháng

Sau 12 tháng

Sau 18 tháng

Sau 24 tháng

Ghi chú:

Thay đổi (3) bao gồm: 1-Giảm, 2-Không thay đổi, 3-Tăng, 4-Tái phát, 5-Tồn thương mới

Hoại tử (4) bao gồm: 1-Hoàn toàn, 2-Một phần, 3-Không

Ngâm thuốc (6) bao gồm: 1-Ngâm thuốc mạnh, 2-Ngâm thuốc kém, 3-Hoại tử

Vị trí u 2

Thời điểm đánh giá (1) Đường kính u Hoại tử

(4) Tỷ trọng

(5) Ngâm thuốc

(6)

Cm (2) Thay đổi (3)

Sau ĐSCT

Sau 1 tháng

Sau 3 tháng

Sau 6 tháng

Sau 12 tháng

Sau 18 tháng

Sau 24 tháng

Ghi chú:

Thay đổi (3) bao gồm: 1-Giảm, 2-Không thay đổi, 3-Tăng, 4-Tái phát, 5-Tồn thương mới

Hoại tử (4) bao gồm: 1-Hoàn toàn, 2-Một phần, 3-Không

Ngâm thuốc (6) bao gồm: 1-Ngâm thuốc mạnh, 2-Ngâm thuốc kém, 3-Hoại tử

Tai biến, biến chứng

Sau ĐSCT

Biến chứng Tình trạng Ngày xuất hiện BC

Biến chứng nặng

Tràn khí màng phổi lượng nhiều Có Không

Hội chứng suy hô hấp cấp tính Có Không

Biến chứng nhẹ

Tràn khí màng phổi lượng ít Có Không

Tràn khí dưới da Có Không

Viêm phổi tắc nghẽn Có Không

Sốt Có Không

Tràn dịch màng phổi Có Không

Ho máu Có Không

Ngày phát hiện bệnh tiến triển tại chỗ:.....

Phác đồ hóa trị sau ĐSCT.....

Ngày tử vong hoặc mất thông tin (Nếu có):.....

Ghi chú:.....