BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

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

HÀ NỘI - 2021

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

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

Chuyên ngành : Ung thư

Mã số : 62720149

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. LÊ CHÍNH ĐẠI

HÀ NỘI - 2021

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Hàng Quốc Tuấn, nghiên cứu sinh khoá 34 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ung thư, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Lê Chính Đại.
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 27 tháng 06 năm 2021

Người viết cam đoan

Hàng Quốc Tuấn

CHỮ VIẾT TẮT

Ký hiệu	Tiếng Việt	Tiếng Anh
ASCO	Hiệp hội ung thư hoa kỳ	American Society of clinical oncology
ASR	Xuất độ mắc chuẩn theo tuổi	Age standardised rate
CLVT	Cắt lớp vi tính	
CSTC	Chăm sóc triệu chứng	
CK2	Chu kỳ 2	
CT		Computer tomography
CTCAE		Common terminology criteria for adverse events
CTV	Thể tích bia lâm sàng	
ĐTB	Đại thực bào	
EGFR	Yếu tố tăng trưởng biểu bì	Epidermal growth factor receptor
ESMO	Hiệu hội ung thư châu âu	European Society for Medical Oncology
FEV_1	Thể tích khí thở ra găng sức trong 1 giây đầu tiên	Forced expiratory volume in the first second
FVC	Dung tích sống gắng sức	Forced vital capacity
HMMD	Hóa mô miễn dịch	
HT - XT	Hóa trị - xạ trị	
HT	Hoá trị	
MRI	Cộng hưởng từ	Magnetic, Resonance Imaging
MILD	Liều trung bình của phổi	
NS	Không có ý nghĩa thống kê	Non significative
PS	Chỉ số thể trạng chung	Performance status
PTV	Thể tích bia lập kế hoạch	
SUV	Giá trị hấp thụ chuẩn	Standardized uptake values
TGS	Thời gian sống	
TNLS	Thử nghiệm lâm sàng	
TK	Tyrosin kinase	
TMCT	Tĩnh mạch chủ trên	
UTBM KTBN	Ung thư biểu mô không tế bào nhỏ	
UTBM	Ung thư biểu mô	
UTBMT	Ung thư biểu mô tuyến	
UTBMV	Ung thư biểu mô vảy	
UTP	Ung thư phổi	
UTPKTBN	Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ	
VEGF	Yếu tố tăng trưởng mạch máu	Vascular endothelial growth factor
XT	Xạ trị	

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ 1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU 3
1.1. DỊCH TỄ HỌC 3
1.2. CHẨN ĐOÁN UNG THƯ PHỔI 3
1.2.1. Triệu chứng lâm sàng 3
1.2.2. Hình ảnh học và thăm dò chức năng 7
1.2.3. Xét nghiệm tế bào học 12
1.2.4. Sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của chụp CLVT ... 12
1.2.5. Xét nghiệm mô bệnh học 13
1.2.6. Hoá mô miễn dịch 14
1.2.7. Xét nghiệm các chất chỉ điểm ung thư 14
1.2.8. Xét nghiệm sinh học phân tử 15
1.2.9. Các xét nghiệm khác 16
1.2.10. Chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III, không phẫu thuật được 16
1.3. ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ 20
1.3.1. Điều trị giai đoạn khu trú 20
1.3.2. Điều trị giai đoạn tiến triển tại chỗ (giai đoạn III): 21
1.3.3. Điều trị giai đoạn tiến triển (tái phát/di căn) 23
1.4. KẾT QUẢ MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN III, KHÔNG PHẪU THUẬT ĐƯỢC 26
1.4.1. Vai trò hoá trị 26
1.4.2. Vai trò Xạ trị 27
1.4.3. Vai trò hoá - xạ trị 34
1.4.4. Vai trò điều trị nhắm trúng đích 39
1.4.5. Vai trò miễn dịch liệu pháp 40

1.5. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN III, KHÔNG PHẪU THUẬT ĐƯỢC 41
1.6. CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU TRONG NƯỚC 43
1.7. CƠ SỞ LỰA CHỌN PHÁC ĐỒ PACLITAXEL - CARBOPLATIN PHỐI HỢP HÓA - XẠ ĐỒNG THỜI TRONG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN III, KHÔNG PHẪU THUẬT ĐƯỢC 44
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 48
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU 48
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh 48
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ 48
2.2. ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN NGHIÊN CỨU 49
2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 49
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu 49
2.3.2. Cỡ mẫu 49
2.4. QUI TRÌNH NGHIÊN CỨU 49
2.4.1. Chẩn đoán xác định UTPKTBN giai đoạn III, không phẫu thuật được 49
2.4.2. Các bước tiến hành điều trị 51
2.4.3. Đánh giá kết quả điều trị 60
2.4.4. Phân tích mối liên quan giữa các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm, tỷ lệ đáp ứng, tỷ lệ tác dụng phụ, tỷ lệ tái phát, di căn 61
2.5. THU THẬP SỐ LIỆU VÀ PHÂN TÍCH KẾT QUẢ 61
2.6. CÁC TIÊU CHÍ ĐÁNH GIÁ CHO CÁC MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU 63
2.6.1. Mục tiêu 1: Đánh giá kết quả của phác đồ 63
2.6.2. Mục tiêu 2: mô tả một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị 64
2.7. CÁC THUỐC VÀ THIẾT BỊ SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU 64
2.8. VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU 66

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 68
3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG 68
3.1.1. Tuổi và giới 68
3.1.2. Dịch tễ, KPS và triệu chứng lâm sàng 69
3.1.3. Đặc điểm bướu và hạch trên CT Scan ngực 70
3.1.4. Xếp loại T, N và giai đoạn bệnh 73
3.1.5. Phương pháp sinh thiết và chẩn đoán mô bệnh học 74
3.1.6. Bệnh nội khoa đi kèm và các xét nghiệm khác ở thời điểm nhập viện ... 74
3.1.7. Mô thức điều trị 75
3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ 77
3.2.1. Đáp ứng điều trị 77
3.2.2. Tác dụng phụ 78
3.2.3. Tình trạng tái phát và di căn 80
3.2.4. Tình trạng sống thêm 80
3.3. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ 82
3.3.1. Các yếu tố ảnh hưởng tình trạng đáp ứng bướu 82
3.3.2. Các yếu tố ảnh hưởng tác dụng phụ 85
3.3.3. Các yếu tố ảnh hưởng tình trạng tái phát, di căn 87
3.3.4. Các yếu tố ảnh hưởng sống thêm bệnh không tiến triển 89
3.3.5. Các yếu tố ảnh hưởng sống thêm toàn bộ 92
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN 94
4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG 94
4.1.1. Tuổi và giới 94
4.1.2. Dịch tễ, KPS và triệu chứng lâm sàng 95
4.1.3. Đặc điểm bướu và hạch trên CT Scan ngực 96
4.1.4. Xếp loại T, N và giai đoạn bệnh 98
4.1.5. Phương pháp sinh thiết và chẩn đoán mô bệnh học 99

4.1.6. Các xét nghiệm khác và bệnh kèm theo ở thời điểm nhập viện 100
4.1.7. Mô thức điều trị 101
4.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ 103
4.2.1. Đáp ứng điều trị 103
4.2.2. Tác dụng phụ 106
4.2.3. Tái phát và di căn 110
4.2.4. Tình trạng sống thêm 111
4.3. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ 113
4.3.1. Các yếu tố ảnh hưởng tình trạng đáp ứng bướu: 113
4.3.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến tác dụng phụ 115
4.3.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng tái phát: 117
4.3.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng sống thêm 119
KẾT LUẬN 127
KIẾN NGHỊ 129
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ
TÀI LIỆU THAM KHẢO
PHỤ LỤC

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1: Một số đặc điểm dịch tễ, triệu chứng lâm sàng 69
Bảng 3.2: Đặc điểm bướu trên CT Scan ngực..... 70
Bảng 3.3: Đặc điểm hạch trên CT Scan ngực..... 71
Bảng 3.4: Đặc điểm xâm lấn của bướu trên CT Scan ngực 72
Bảng 3.5: Xếp loại T, N..... 73
Bảng 3.6: Phương pháp sinh thiết và chẩn đoán mô bệnh học..... 74
Bảng 3.7: Các xét nghiệm khác ở thời điểm nhập viện..... 75
Bảng 3.8: Liều hóa chất sử dụng cho bệnh nhân so với liều chỉ định..... 75
Bảng 3.9: Đặc điểm xạ trị..... 76
Bảng 3.10: Liều xạ trên cơ quan lành..... 76
Bảng 3.11: Đáp ứng triệu chứng lâm sàng..... 77
Bảng 3.12: Tác dụng phụ..... 78
Bảng 3.13: Tác dụng phụ trên hệ tạo huyết..... 79
Bảng 3.14: Tác dụng phụ trên hệ tiêu hóa..... 79
Bảng 3.15: Tác dụng phụ khác 79
Bảng 3.16: Tình trạng di căn..... 80
Bảng 3.17: Sống thêm bệnh không tiến triển theo ước tính Kaplan-Meier 81
Bảng 3.18: Sống thêm toàn bộ theo ước tính Kaplan-Meier..... 81
Bảng 3.19: Các yếu tố ảnh hưởng tình trạng đáp ứng bướu..... 82
Bảng 3.20: Phân tích đa biến với kết cuộc tình trạng đáp ứng bướu..... 84
Bảng 3.21: Các yếu tố ảnh hưởng tác dụng phụ..... 85
Bảng 3.22: Phân tích đa biến với kết cuộc tác dụng phụ..... 86
Bảng 3.23: Các yếu tố ảnh hưởng tái phát, di căn..... 87
Bảng 3.24: Phân tích đa biến với kết cục tái phát, di căn..... 88
Bảng 3.25: Các yếu tố ảnh hưởng sống thêm bệnh không tiến triển..... 89
Bảng 3.26: Phân tích đa biến với kết cuộc sống thêm bệnh không tiến triển... 91
Bảng 3.27: Các yếu tố ảnh hưởng sống thêm toàn bộ (phân tích đơn biến) 92
Bảng 3.28: Phân tích đa biến với kết cuộc sống thêm toàn bộ..... 93

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Phân bố tuổi 68

Biểu đồ 3.2: Phân bố giai đoạn bệnh 73

Biểu đồ 3.3: Các bệnh nội khoa đi kèm 74

Biểu đồ 3.4: Đáp ứng kích thước bướu và hạch 77

Biểu đồ 3.5: Đáp ứng sau kết thúc HXTĐT 78

Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ STBKTT 80

Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ STTB 80

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. CT Scan ung thư phổi xâm lấn trung thất 8
Hình 1.2. CT Scan bướu phổi trung tâm + hạch trung thất to..... 8
Hình 1.3. CT Scan bướu phổi + hạch trung thất + TDMP 2 bên 8
Hình 1.4. CT Scan bướu phổi di căn gan..... 8
Hình 1.5. CT Scan bướu phổi di căn não..... 8
Hình 1.6. MRI sau tiêm thuốc tương phản từ đường tĩnh mạch ở bệnh nhân ung thư phổi..... 9
Hình 1.7. PET/CT..... 10
Hình 1.8. Carcinoma tuyến - HE x40..... 13
Hình 1.9. Carcinoma vẩy - HE x40..... 13
Hình 1.10. IMRT so với 3D-Conformal..... 30

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ theo giai đoạn 20

Sơ đồ 1.2. Xử trí ung thư phổi loại không tế bào vẩy giai đoạn tiến triển.....24

Sơ đồ 1.3. Xử trí ung thư phổi tế bào vẩy giai đoạn tiến triển.....25

Sơ đồ 2.1: Phác đồ điều trị 51

Sơ đồ 2.2. Sơ đồ nghiên cứu 67

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là một trong những bệnh lí ác tính thường gặp nhất và gây tử vong hàng đầu trên phạm vi toàn cầu. Theo Globocan 2018, tại Việt Nam ung thư phổi có xuất độ mắc chuẩn theo tuổi tính chung cả 2 giới là 21,7/100.000 người đứng hàng thứ 3, tử suất tính chung cả 2 giới là 19/100.000 người đứng hàng thứ hai sau ung thư gan[1].

Trong lâm sàng, UTP được chia làm hai nhóm chính dựa vào đặc điểm mô bệnh học, gồm ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm 85% và ung thư phổi tế bào nhỏ chiếm khoảng 15%, mỗi nhóm có những đặc điểm lâm sàng, phương pháp điều trị và tiên lượng khác nhau[2]. UTPKTBN đa phần được phát hiện ở giai đoạn tiến triển tại vùng, không còn khả năng phẫu thuật chiếm 35-50% và tiên lượng sống còn 5 năm chỉ từ 13-37%[3,4,5]. Điều trị UTPKTBN đối với khối bướu không phẫu thuật được, hoá trị (HT) phối hợp xạ trị (XT) giúp cải thiện sống còn hơn so với xạ trị hoặc hoá trị đơn thuần[6,7,8].

Hiện nay, theo hướng dẫn của ESMO và NCCN hóa - xạ trị đồng thời được khuyến cáo như một xử trí tiêu chuẩn cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không phẫu thuật được, với phác đồ hóa chất thường dùng là bộ đôi platinum kết hợp xạ trị liều tiêu chuẩn 60Gy/phân liều 2 Gy mỗi ngày[7,8]. Theo Zuleyha Calikusu, hai phác đồ hóa chất thường dùng khi phối hợp với hóa -xạ trị đồng thời là Etoposide - Cisplatin (EP) và Paclitaxel - Carboplatin (PC). Phác đồ có Cisplatin được đánh giá tốt hơn và tỷ lệ đáp ứng cao hơn Phác đồ có Carboplatin, nhưng tác dụng phụ từ độ 3 trở lên ít xảy ra ở phác đồ PC[9]. Nghiên cứu đa trung tâm của Rafael Santana-Davila và cộng sự, sống còn toàn bộ không khác nhau giữa phác đồ EP và PC khi phối hợp với hóa xạ đồng thời, nhưng phác đồ EP có tác dụng phụ cao hơn phác đồ PC[10]. Khảo sát về liều xạ trong hóa xạ trị đồng thời (HXTĐT) nghiên cứu RTOG-0617 cho thấy liều xạ tiêu chuẩn 60 Gy, phân liều 2 Gy/ngày x 5 ngày/tuần phối hợp đồng thời hóa chất PC hàng tuần có kết quả sống còn cao hơn và ít tác dụng

phụ hơn liều xạ 74 Gy[11]. Với nổ lực tối ưu hóa kết quả điều trị, các thử nghiệm lâm sàng của Carter D.L.[12], Cortesi E.[13], Jochen Willner[14] đã tiến hành hoá trị 2 chu kỳ paclitaxel-carboplatin (PC) cảm ứng trước HXTĐT với hoá trị PC hàng tuần cho thấy tỉ lệ đáp ứng bướu cao 70% - 80%, tỉ lệ sống còn 1 năm > 70% và tác dụng phụ có thể chấp nhận được. Hoá trị trước cảm ứng phối hợp hoá xạ trị đồng thời là mô thức điều trị thích hợp cho UTPKTBN giai đoạn III không phẫu thuật được, nhất là những trường hợp bướu lớn, xâm lấn tại vùng như: xâm lấn trung thất, di căn hạch trung thất, hạch thượng đòn…Với hai chu kỳ hóa trị trước gây đáp ứng ban đầu trên bướu và hạch sẽ tạo thuận lợi hơn cho hóa-xạ trị đồng thời theo sau. Từ đó, kết quả đáp ứng và thời gian sống thêm sẽ tốt hơn[13,14,15,16].

Tại Việt Nam đã có một số công trình nghiên cứu về điều trị UTPKTBN giai đoạn III không phẫu thuật được với các mô thức điều trị khác nhau như: hoá trị đơn thuần hoặc hoá - xạ trị đồng thời, của các tác giả: Hàn Thị Thanh Bình, Nguyễn Việt Long, Bùi Công Toàn, Lê Tuấn Anh, Vũ Hữu Khiêm… Với kết quả sống còn đạt được khá khiêm tốn, chủ yếu là đánh giá đáp ứng điều trị, tính dung nạp và độ an toàn của phác đồ điều trị[17,18,19,20,21]. Tuy nhiên, hóa trị PC cảm ứng trước hoá - xạ trị đồng thời với PC hàng tuần chưa được nghiên cứu đầy đủ. Cùng với việc sử dụng phổ biến phác đồ hóa trị bộ đôi platinum (Paclitaxel - Carboplatin) kết hợp hệ thống xạ trị gia tốc tại một số cơ sở y tế điều trị ung thư. Nhằm góp phần nâng cao hiệu quả và hạn chế tác dụng phụ điều trị UTPKTBN giai đoạn tiến triển tại vùng, không còn khả năng phẫu thuật, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: ***"Đánh giá kết quả điều trị UTPKTBN giai đoạn III không mổ được bằng phác đồ hoá chất Paclitaxel - Carboplatin kết hợp hoá xạ đồng thời"*** với mục tiêu nghiên cứu:

1. *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, tại Bệnh viện Đa Khoa Kiên Giang từ 1/2015-4/2019.*
2. *Mô tả một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị.*

CHƯƠNG 1
TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. DỊCH TỄ HỌC

UTP là một trong những loại ung thư phổ biến trên thế giới và số ca mới mắc mỗi năm tăng trung bình 0,5%. Theo Globocan 2018, trên thế giới có khoảng 2.093.876 ca mới mắc UTP, chiếm 11,6% tổng số các ca mới mắc ung thư, UTP là loại ung thư thường gặp nhất ở nam giới với tỉ lệ mới mắc chuẩn theo tuổi (ASR) là 31,5/100.000 dân và đứng hàng thứ 3 ở nữ giới với tỉ lệ mới mắc chuẩn theo tuổi (ASR) là 14,6/100.000 dân[1].

Mặt khác, UTP cũng là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các loại ung thư trên toàn cầu. Theo Globocan 2018, trên thế giới có 1.761.007 người chết vì UTP, chiếm 18,4% tổng số tử vong do ung thư. Trong đó tỉ lệ tử vong chuẩn theo tuổi ở nam là 27,1/100.000 dân cao hơn ở nữ là 11,2/100.000 dân. Ở các vùng có tỉ lệ mắc chuẩn theo tuổi cao thì song song theo đó cũng có tỉ lệ tử vong cao[1].

Tại Việt Nam, theo Globocan 2018 tỉ lệ mới mắc chuẩn theo tuổi (ASR) của UTP ở nam giới là 35,4/100.000 dân đứng hàng thứ hai sau ung thư gan, đối với nữ giới UTP đứng hàng thứ 3 sau ung thư vú và ung thư đại trực tràng với tỉ lệ mắc chuẩn theo tuổi (ASR) là 11,1/100.000 dân. UTP là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ 2 sau ung thư gan tính chung cả 2 giới, với tỉ lệ tử vong chuẩn theo tuổi chung cả 2 giới là 19/100.000 dân. Trong đó tỉ lệ tử vong chuẩn theo tuổi ở nam giới là 31,6/100.000 dân và ở nữ giới là 9,3/100.000 dân[1].

1.2. CHẨN ĐOÁN UNG THƯ PHỔI

1.2.1. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng sớm của UTP nghèo nàn, bệnh phát hiện được thường do tình cờ chụp XQ phổi phát hiện khối bướu phổi (5%-10%). Còn lại đại đa số UTP được phát hiện ở giai đoạn muộn với các biểu hiện lâm sàng phong phú.

Theo Nguyễn Việt Cồ và Cs, 1,9% bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng, 87% có triệu chứng hô hấp và 2,5% có triệu chứng di căn xa[22].

1.2.1.1. Những biểu hiện của bệnh tại chỗ [23,24]

Các khối bướu ở trung tâm thường gây ho, ho ra máu, các triệu chứng bít tắc phế quản và gây viêm phế quản tắc nghẽn. Các khối bướu ngoại vi thường không biểu hiện triệu chứng lâm sàng khi còn nhỏ. Khi khối bướu lớn thường có biểu hiện ho, đau ngực do viêm phổi bội nhiễm.

- Ho: ho và khạc đàm là triệu chứng hô hấp phổ biến nhất của UTP (45%-75%). Giai đoạn đầu thường ho khan, đàm thường xuất hiện muộn hơn ho.

- Ho ra máu: thường gặp với tỉ lệ 23,5%-40%.

- Đau ngực: (55,4%-77%) lúc đầu bệnh nhân đau không liên tục, mức độ đau nhẹ hoặc vừa, vị trí đau trên lồng ngực tương đương với vị trí khối bướu, không liên quan đến ho hoặc thở. Về sau khi cường độ đau mạnh hơn, kéo dài hơn, khu trú hơn thường là do khối bướu đã xâm lấn vào màng phổi thành hoặc thành ngực.

- Khó thở: (30% - 41,1%) thường tăng dần, khó thở trong khối bướu trung tâm do tắc nghẽn phế quản; khó thở trong bướu ngoại vi do khối u lớn, tràn dịch màng phổi.

- Viêm phổi, áp xe phổi: có thể xuất hiện sau chỗ hẹp phế quản do khối bướu chèn ép khí phế quản gây ứ đọng đàm làm tăng khả năng nhiễm trùng.

1.2.1.2. Các triệu chứng toàn thân: mệt mỏi, chán ăn, gầy sút cân, thiếu máu, sốt là những biểu hiện thường gặp trong ung thư phổi không tế bào nhỏ. Theo Nguyễn Văn Qui và Cs, Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ nhận thấy: bệnh nhân chán ăn, mệt mỏi (40,4%); sụt cân (76,9%); sốt (26,9%)[25].

1.2.1.3. Những biểu hiện của bệnh tiến triển tại vùng [3,4,23,24]

Khối bướu thường di căn theo đường bạch huyết khí phế quản vào hạch rốn phổi, trung thất. Dẫn lưu bạch huyết của phổi phải, thuỳ dưới trái và Lingula trái đi tới các hạch cạnh khí quản và trung thất sau đó thường đổ vào hạch thượng đòn trái.

- **Hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên (TMCT):** biểu hiện nhức đầu, chóng mặt, tím mặt, phù kiểu áo choàng, tĩnh mạch cổ nổi to, buồn ngủ, nhìn mờ, phù mi mắt. Theo Nguyên Văn Qui, hội chứng này chiếm tỉ lệ 9,6%[25].

- **Triệu chứng chèn ép thực quản:** khó nuốt hoặc nuốt đau do khối bướu hoặc hạch chèn ép thực quản.

- **Triệu chứng chèn ép thần kinh:**

+ *Chèn ép thần kinh quặt ngược thanh quản:* nói khàn, có khi mất giọng, giọng đôi.

+ *Chèn ép thần kinh giao cảm cổ (Hội chứng Claude-Bernard-Horner):* Khối bướu ở cực trên đỉnh phổi khi đè ép, xâm lấn vào thân hoặc đám rối giao cảm cổ VI và ngực I. Biểu hiện giãn đồng tử bên tổn thương, tăng tiết mồ hôi nửa mặt, nửa lồng ngực và tay bên tổn thương. Hội chứng này thường kèm theo phá huỷ xương sườn I hoặc II.

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

+ *Chèn ép dây thần kinh phế vị:* có thể hồi hộp, đánh trống ngực, tim đập nhanh.

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

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

- **Tràn dịch màng phổi:** khoảng 15% bệnh nhân UTP lúc chẩn đoán. Do ung thư xâm lấn lá tạng màng phổi hoặc tắc nghẽn bạch huyết ở trung thất.

- **Tràn dịch màng tim:** xuất hiện 5-10% bệnh nhân UTP. Phần lớn không có triệu chứng lâm sàng. Triệu chứng hay gặp nhất là cơn nhịp nhanh kịch phát, suy tim phải, mạch nghịch thường, tiếng cọ màng ngoài tim.

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

- **Khối u cực trên đỉnh phổi (u Pancoast-Tobias):** khối bướu phát triển có thể gây ra chèn ép tĩnh mạch chủ trên, động mạch dưới đòn, thần kinh hoành, thần kinh quặt ngược, dây X, chèn ép hạch giao cảm cổ gây hội chứng Claude Bernard-Horner, xâm lấn vào xương sườn 1 và đốt sống cổ 7, đốt sống ngực 1.

- Tổn thương thành ngực: đau ngực do tổn thương lá thành màng phổi hoặc các cấu trúc khác của thành ngực, có đặc điểm cường độ đau mạnh, đau thường xuyên và rất khu trú.

1.2.1.4. Các hội chứng cận bướu[22,23,24]

Hội chứng này là tập hợp những triệu chứng gây ra do các chất được sản sinh bởi khối bướu (tỷ lệ xuất hiện 10-20%). Theo Nguyễn Văn Qui, khảo sát 52 bệnh nhân UTP ghi nhận tỉ lệ hội chứng cận bướu là 11,5%[25].

+ *Các hội chứng nội tiết* (3,1%): hội chứng tăng tiết ADH không phù hợp tổ chức, tăng can xi huyết không do di căn, hội chứng Cushing…

+ *Các hội chứng thần kinh:* bệnh lí thần kinh cảm giác bán cấp. Hội chứng nhược cơ Lambert-Enton: viêm đa dây thần kinh dẫn đến nhược cơ, yếu cơ gốc chi và mệt mỏi.

+ *Bệnh xương* (46,3%): bệnh xương khớp, đầu chi phì đại như dùi trống, móng tay khum, sưng đau các khớp như cổ tay, cổ chân và các khớp nhỡ, dày màng xương trên X-quang. Khi gặp hội chứng này thì có giá trị định hướng chẩn đoán cao, xác định trên 70% có khối bướu ở phổi (Hội chứng Pierre Marie).

+ *Các hội chứng thận* (0,6%): viêm cầu thận, hội chứng thận hư.

+ *Huyết học* (22,8%): thiếu máu, huyết khối, xuất huyết giảm tiểu cầu.

+ *Hội chứng da liễu:* viêm da cơ, dày sừng da...

+ *Hội chứng sốt:* sốt cao liên tục hoặc sốt nhẹ do khối bướu bài tiết TNF.

1.2.1.5. Những biểu hiện di căn xa

Ung thư phổi có thể di căn đến hầu hết tất cả các cơ quan trong cơ thể. Di căn trong ung thư phổi thường xảy ra bằng đường máu đến các cơ quan: não, xương, gan, tuyến thượng thận và thận. Ngoài ra ung thư phổi không tế bào nhỏ còn di căn theo đường bạch huyết đến hệ thống hạch trung thất, hạch thượng đòn, hạch ổ bụng và hệ thống hạch ngoại vi khác. Ung thư ngoại vi khi đã xâm lấn vào thành ngực có khuynh hướng di căn xa sớm hơn ung thư trung tâm. Triệu chứng lâm sàng của di căn xa đôi khi có thể nổi bật hơn triệu chứng của u nguyên phát, gây khó khăn cho chẩn đoán và điều trị. Đường

kính của bướu nguyên phát không tương quan với sự xuất hiện của di căn xa. Theo Nguyễn Thị Hoài Nga, bệnh viện K, khảo sát 11.555 bệnh nhân ung thư phổi: hạch trung thất (34,8%); hạch thượng đòn (11,8%); gan (6,6%); phổi, màng phổi (8,6%); xương (7,5%); não (8,4%)[26].

1.2.2. Hình ảnh học và thăm dò chức năng

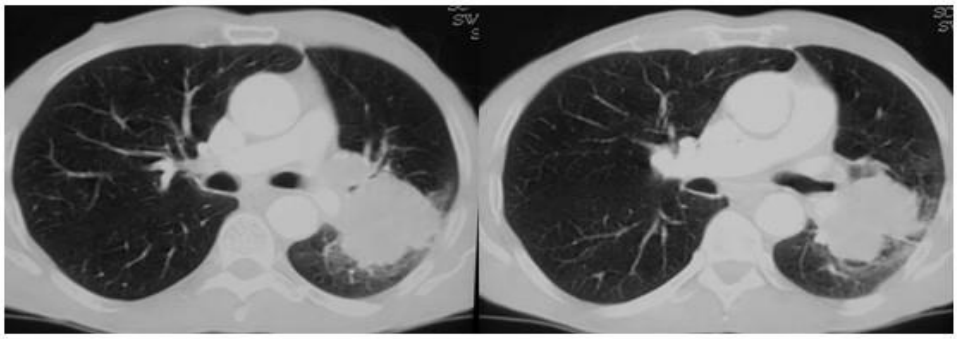
1.2.2.1. Chụp cắt lớp vi tính

Chụp cắt lớp vi tính (CLVT) ngực là công cụ có giá trị giúp đánh giá các bệnh lí phổi cấp và mạn tính, đặc biệt là bướu phổi. Với các thế hệ máy Computer tomography hiện đại được trang bị đa dãy (64-128- 256 dãy) có thể chụp với các lớp cắt mỏng 2mm-5mm cho phép phát hiện tổn thương có đường kính từ 3mm trở lên. Theo Timothy R. Church, CLVT trong chẩn đoán bướu phổi có độ nhạy: 93,8%, độ đặc hiệu: 73,4%[27]. Chụp CLVT phổi có tiêm thuốc cản quang được chỉ định ở hầu hết các trường hợp UTP bên cạnh giá trị xác định chẩn đoán, còn có giá trị đặc biệt quan trọng trong việc đánh giá giai đoạn bệnh: đánh giá chính xác khối bướu nguyên phát (T), các hạch vùng bị di căn (N), và tình trạng di căn xa (M). CLVT có ý nghĩa quan trọng giúp đánh giá khả năng phẫu thuật, mô phỏng xác định trường chiếu tia xạ và tiên lượng bệnh. CLVT còn có vai trò quan trọng hướng dẫn chọc dò sinh thiết các tổn thương trong lồng ngực với kỹ thuật định vị không gian ba chiều.

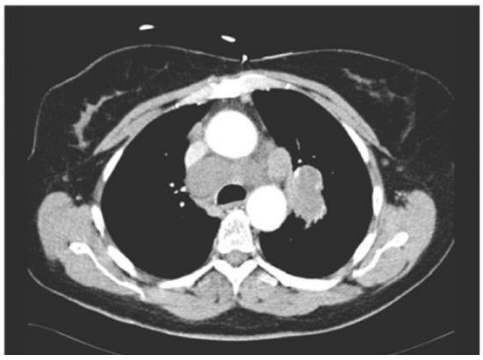
Xâm lấn trung thất tìm dấu hiệu bướu bao quanh phế quản, mạch máu lớn. Các dấu hiệu gợi ý: xâm lấn vùng cựa khí quản, bướu bao quanh hoặc tiếp xúc trên ½ chu vi với mạch máu, thực quản, bướu tiếp xúc với đường bờ trung thất trên 3 cm. Độ nhạy và độ chuyên của CT trong đánh giá xâm lấn trung thất tương ứng khoảng 40%-84% và 57%-94%[28,29].

Di căn hạch: các hạch trong lồng ngực có kích thước đo theo trục ngang lớn hơn 10 mm được xem là bất thường trừ vùng dưới cựa khí quản. Phát hiện tổn thương hạch di căn trên CT có độ nhạy là 40%-84% và độ chuyên là 52%-80%, giá trị tiên đoán âm tính là 85%[28,29].

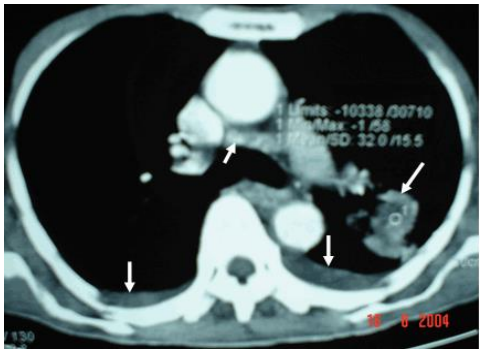
Di căn xa: tuyến thượng thận (9%), não (4,8%), xương (huỷ hoặc tăng sinh xương), gan, hạch ổ bụng hoặc di căn đến các vị trí khác ở phổi[28].



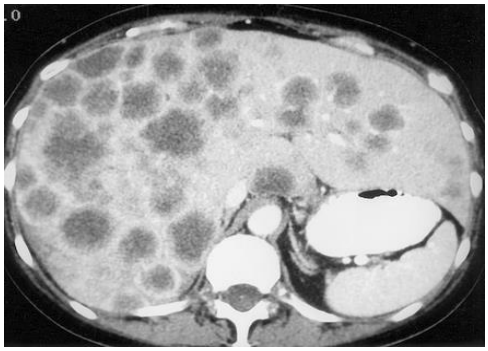
Hình 1.1. CT Scan ung thư phổi xâm lấn trung thất [28]



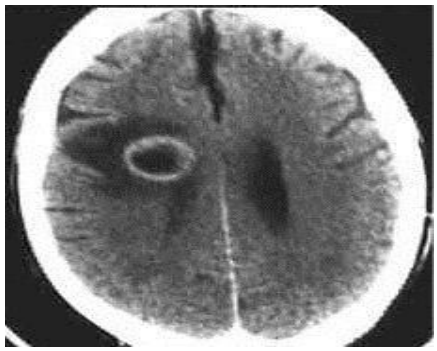
Hình 1.2. CT Scan bướu phổi trung tâm + hạch trung thất to



Hình 1.3. CT Scan bướu phổi + hạch trung thất + TDMP 2 bên



Hình 1.4. CT Scan bướu phổi di căn gan



Hình 1.5. CT Scan bướu phổi di căn não

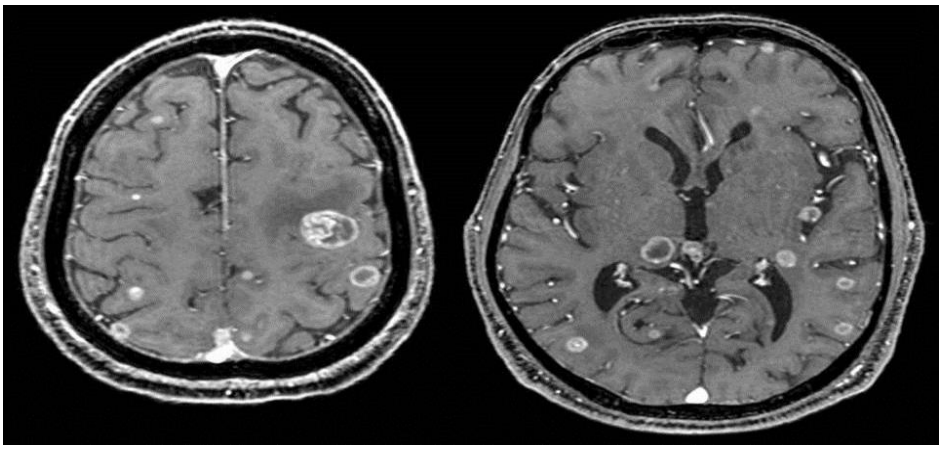
Nguồn: Phạm Ngọc Hoa và Lê Văn Phước (2008). Bướu phổi. CT Ngực, Nhà xuất bản Y học, TP.HCM"[28]

1.2.2.2. Chụp MRI [30]**.**

Cộng hưởng từ (Magnetic, Resonance Imaging-MRI) được chỉ định khi có di căn xa, tổn thương ở đỉnh phổi hay ống sống, thành ngực hay những cấu trúc trung thất như mạch máu lớn có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn chụp CLVT ngực. Một số nghiên cứu cho thấy MRI không tỏ ra vượt trội hơn

CLVT trong việc đánh giá đường kính khối bướu trung tâm và thua kém chụp CLVT khi xác định những khối bướu ngoại vi. Tuy nhiên, 3 vùng MRI tỏ ra vượt trội hơn chụp CLVT đó là:

- Đánh giá khối bướu vùng đỉnh phổi: xác định tình trạng xâm lấn thành ngực, xương sườn, các mạch máu lớn, đám rối cánh tay, ống tuỷ với độ nhạy 94% so với 63% trong chụp CLVT.
- Đánh giá xâm lấn thành ngực: vượt trội chụp CLVT trong việc xác định mô mỡ ngoài màng phổi với những thâm nhiễm khó thấy.
- Đánh giá xâm lấn trung thất, màng ngoài tim: biểu hiện là hình ảnh tín hiệu thấp trên cổng điện tim không cản quang của MRI.



Hình 1.6. MRI sau tiêm thuốc tương phản từ đường tĩnh mạch ở bệnh nhân ung thư phổi cho thấy nhiều tổn thương trong nhu mô não với kích thước lớn nhỏ khác nhau và bắt thuốc dạng viền điển hình.

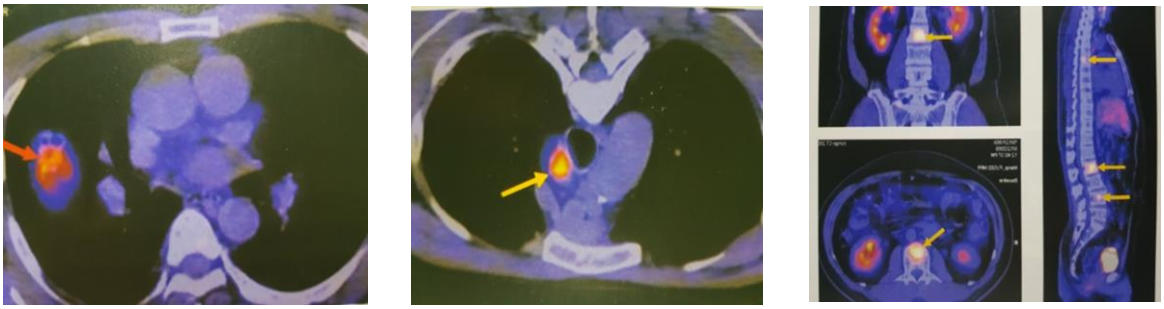
"Nguồn: Jacques Clarisse và cs (2008). Hình ảnh học sọ não X quang cắt lớp điện toán Cộng hưởng từ, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội"[30]

1.2.2.3. Chụp SPECT

Khi nghi ngờ dấu hiệu di căn xương. Ghi hình với Technesium-99 methylendiphosphat có ái lực lớn với tổn thương di căn xương, giúp chẩn đoán di căn xương ở giai đoạn chưa có triệu chứng lâm sàng[3].

1.2.2.4. Chụp PET-CT

PET/CT là một phương pháp có giá trị chẩn đoán sớm và chính xác giai đoạn bệnh, bao gồm giai đoạn bướu, hạch và di căn xa. Ngoài ra, PET/CT còn được sử dụng để mô phỏng lập kế hoạch xạ trị. Độ nhạy và độ đặc hiệu của phương pháp này là 85-90%, tỉ lệ dương tính giả là 3%; tỉ lệ âm tính giả là 3%[31]; chụp PET/CT toàn thân giúp phát hiện tất cả tổn thương di căn, nhiều nhất hạch trung thất (50%), xương (26,7%), não (23,3%), hạch thượng đòn (20%), di căn phổi, gan, tuyến thượng thận với tỉ lệ thấp hơn; tổn thương bướu nguyên phát và tổn thương di căn đều có độ hấp thu FDG cao, giá trị SUV trung bình của bướu nguyên phát là 9,77 (3,26- 27,11), của tổn thương di căn là 9,58 (3,04-26,35)[32,33]. PET/CT bị hạn chế trong trường hợp bệnh nhân có đái tháo đường và khi nghi ngờ có di căn não. Tuy nhiên phương pháp này đắc tiền nên cũng ít chỉ định.



Bướu phổi *Hạch trung thất* *Di căn xương*

Hình 1.7. PET/CT

"Nguồn: Mai Trọng Khoa (2013) Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội"[31]

1.2.2.5. Siêu âm*[22]*: có giá trị trong một số chỉ định sau:

- Bướu phổi ngoại vi, sát thành ngực: hướng dẫn sinh thiết phổi xuyên thành ngực.
- Tràn dịch màng phổi: đánh giá tình trạng vách hoá khoang màng phổi, hướng dẫn chọc tháo, chọc dò dịch màng phổi.
- Siêu âm ổ bụng tìm di căn gan, hạch ổ bụng, di căn tuyến thượng thận và thận.
- Siêu âm Doppler tĩnh mạch chi: phát hiện huyết khối tĩnh mạch thứ phát.

1.2.2.6. Nội soi phế quản ống mềm

Phương pháp đơn giản, rẻ tiền, khá an toàn, cho phép quan sát tổn thương qua đó lấy được bệnh phẩm làm tế bào học, mô bệnh học và đánh giá giai đoạn, khả năng phẫu thuật, theo dõi điều trị. Tuy nhiên nội soi phế quản ống mềm chỉ soi được đến nhánh phế quản thứ 6 (vùng trung tâm và vùng giữa), không thấy được tổn thương ngoại vi[34]. Theo Hoàng Thành Trung và Cs khảo sát 178 trường hợp nội soi phế quản ống mềm tại bệnh viện Ung bướu TP.HCM nhận thấy: nhìn thấy bướu 16,9%; dày sần niêm mạc tăng sinh mạch máu 10,7%; hẹp bít phế quản do bị chèn ép từ ngoài 12,4%; chèn ép khí quản hoặc thanh quản lớn 3,4%; viêm loét sung huyết niêm mạc 1,2%. Tỉ lệ phát hiện ác tính qua sinh thiết tổn thương là 61,5%, sinh thiết xuyên thành phế quản là 5,5%[35].

1.2.2.7. Nội soi trung thất [22,36]

Nội soi trung thất giúp đánh giá giai đoạn bệnh, tình trạng di căn hạch trung thất (đánh giá hạch N2 hoặc N3), bướu xâm lấn trung thất (xấm lấn khí quản, phế quản gốc), để đánh giá mô bệnh học: khi soi phế quản ống mềm hoặc sinh thiết dưới cắt lớp vi tính không cho phép chẩn đoán chắc chắn. Đánh giá khả năng phẫu thuật vét hạch.

Nội soi trung thất thường được chỉ định trong các trường hợp:

- Những hạch N2 thấy được trên chụp CLVT ngực, nhưng không chắc chắn là bị di căn từ khối u phổi.
- Những trường hợp có hạch đối bên (N3) hoặc khối u (T3).
- Khối bướu khu trú ở trung tâm, khó phân biệt với hạch hoặc tổ chức khác của trung thất.
- Bệnh nhân nằm ở ranh giới giữa mổ hoặc không.

1.2.2.8. Phẫu thuật nội soi [36]

Phẫu thuật nội soi lồng ngực sinh thiết chẩn đoán các hạch trung thất có đường kính > 1cm không có khả năng chọc sinh thiết xuyên thành ngực hoặc

nội soi phế quản. Sinh thiết màng phổi khi có nghi ngờ xâm lấn màng phổi như tràn dịch màng phổi, dày màng phổi bất thường. Ngoài ra còn thực hiện sinh thiết các nốt nhỏ ở phổi thường là các tổn thương < 20 mm và khoảng cách từ nốt đến màng phổi <10mm hoặc những nốt nằm ở mép rãnh liên thuỳ sẽ dễ tiếp cận hơn.

1.2.2.9. Thăm dò chức năng hô hấp[3,36]

Đo hai chỉ số thường được dùng nhất: FVC và FEV1. Đánh giá nguyên nhân khó thở, các bệnh lí phổi tắc nghẽn mãn tính, đánh giá tiên lượng trước phẫu thuật phổi, đánh giá phục hồi hô hấp của bệnh nhân sau mổ. Ngoài ra đánh giá chức năng từng phần của phổi sẽ giúp dự kiến được chức năng thông khí sau mổ và tiên lượng bệnh nhân trước mổ tốt hơn. Các liệu pháp điều trị ung thư như hoá chất và xạ trị cũng ảnh hưởng tới thay đổi chức năng thông khí.

1.2.3. Xét nghiệm tế bào học

Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ cho các tổn thương ngoại vi là phương pháp đơn giản rẻ tiền, dễ thực hiện, có thể thực hiện nhiều lần. Xét nghiệm tế bào học dịch màng phổi, dịch rữa phế quản, chọc hút tế bào ở các hạch di căn như thượng đòn, hạch nách và các vị trí khác như gan, xương, mô mềm...cũng có thể giúp xác định tế bào ác tính của phổi di căn. Qua thăm khám lâm sàng hoặc siêu âm hoặc chụp CLVT có thể thực hiện được thủ thuật này. Loại kim được dùng phổ biến nhất hiện nay là kim 22-28G. Theo Hohnsten W.W hiệu quả của kỹ thuật trong chẩn đoán ung thư phổi là 85%[4].

1.2.4. Sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của chụp CLVT

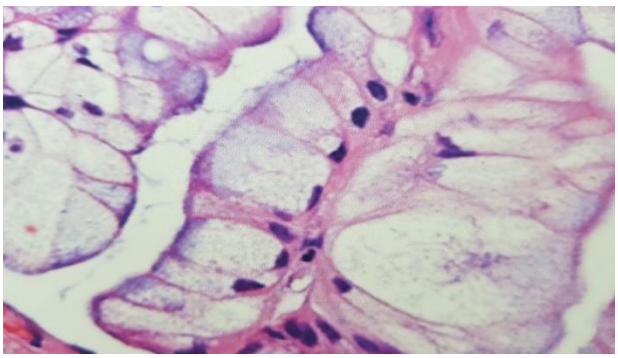
Là kỹ thuật giúp chẩn đoán mô bệnh học. Thủ thuật được thực hiện dưới hướng dẫn của chụp CLVT ngực với các kim sinh thiết thường được sử dụng như: Tru-cut, Vim - Silverman, Menghini... Theo Huỳnh Thị Trà My, bệnh viện Ung thư Đà Nẵng tỉ lệ lấy mẫu bệnh phẩm thành công là 96%, có 92% các trường hợp lấy mẫu là tổn thương ác tính. Tỉ lệ tai biến chung 32%

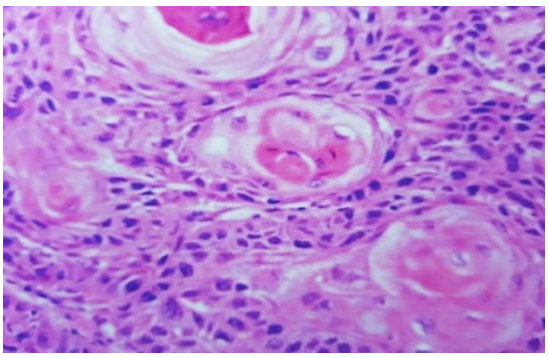
trong đó tràn khí màng phổi chiếm 20%, xuất huyết nhu mô phổi chiếm 24%, tuy nhiên các trường hợp này đều tự hấp thu không có trường hợp nào cần can thiệp điều trị[37]. Theo Wang Y. và Cs, 5,84% trường hợp sinh thiết không đủ tế bào để đọc giải phẫu bệnh, tỉ lệ tràn khí 17,5%, trong đó 1,5% phải dẫn lưu khí, 32,9% có xuất huyết nhu mô phổi tự lành[38]. Tóm lại, sinh thiết kim lõi xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của CT Scanner là một kỹ thuật chẩn đoán có độ chính xác cao, an toàn, có thể thực hiện được những vị trí bướu nguy hiểm, nội soi phế quản không tiếp cận được.

1.2.5. Xét nghiệm mô bệnh học [39,40,41,42]

Phân loại mô học UTPKTBN chủ yếu dựa vào phân loại của Tổ chức Y tế thế giới năm 2015 (WHO 2015) có các loại mô học quan trọng cần chú ý:

- Ung thư biểu mô tuyến (Adenocarcinoma) với các phân nhóm mô học cần chú ý: ung thư biểu mô tuyến tại chỗ (AIS: Adenocarcinoma in situ); ung thư biểu mô tuyến xâm lấn tối thiểu (Minimally invasive adenocarcinoma); ung thư biểu mô tuyến xâm lấn (Invasive adenocarcinoma).
- Ung thư biểu mô tế bào vẩy (Squanous Cell Carcinoma).
- Ung thư biểu mô tuyến-vẩy (Adenosquamous carcinoma)
- Ung thư biểu mô tế bào lớn (Large Cell Carcinoma)
- Các bướu nội tiết thần kinh của phổi (Neuroendocrine Tumours).
- Ung thư biểu mô dạng sarcôm (Sarcomatoid Carcinoma).





Hình 1.8. Carcinoma tuyến - HE x40 ***Hình 1.9. Carcinoma vẩy - HE x40***

"Nguồn: Trần Văn Chương (2015). Nghiên cứu ứng dụng phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô phổi theo phân loại IASLC/ATS/ERS quốc tế 2011 cho các mãnh sinh thiết nhỏ, Trường Đại học Y Hà Nội"[39]

Phân độ mô học: Mô bệnh học xác định được độ biệt hóa của khối bướu, từ đó phân chia độ biệt hóa để điều trị và tiên lượng bệnh.

Đánh giá độ mô học (Grade): G_x Không thể đánh giá được độ mô học; G_1 Độ biệt hóa cao; G_2 Độ biệt hóa trung bình; G_3 Độ biệt hóa kém; G_4 Không biệt hóa. Khi tổn thương có biểu hiện xâm nhập thì mới xếp độ mô học, nếu độ biệt hóa càng thấp thì tiên lượng càng xấu[42].

1.2.6. Hoá mô miễn dịch

Kỹ thuật nhuộm hóa mô miễn dịch giúp phân biệt xác định rõ type mô bệnh học trong một số trường hợp khó, tổn thương không điển hình như ung thư phế quản thuộc type mô bệnh nào, nguyên phát hay thứ phát, khối bướu biểu mô hay trung mô màng phổi, bướu lympho ác tính ở phổi, bướu tuyến ức, từ đó giúp chẩn đoán chính xác type mô bệnh cụ thể để có thái độ xử lý đúng, lựa chọn phác đồ điều trị và tiên lượng bệnh.

Các dấu ấn miễn dịch sử dụng trong xác định týp UTP theo phân loại WHO 2015 bao gồm: TTF-1 (Thyroid transcription factor-1), Napsin A, p63, p40, Cytokeratin 5/6 (CK5/6), các chromogranin, Synaptophysin, CD56[39,42]**.**

❖ **Xác định týp mô bệnh học trên HE và kết quả nhuộm HMMD[39]:**

+ Ung thư biểu mô tuyến: TTF-1(+), CK7 (+), Napsin A (+) và p40 (-).

+ Ung thư biểu mô vẩy: p40 (+), CK5/6 (+), p63 (+) và TTF-1 (-).

+ Bướu thần kinh nội tiết: CK (+), TTF-1 (+), Chromogranin (+), Synaptophysin (+), CD56 (+).

1.2.7. Xét nghiệm các chất chỉ điểm ung thư

Những chất chỉ điểm khối bướu là các chất được sản xuất từ tế bào ung thư hoặc từ tế bào tham gia vào quá trình đáp ứng của cơ thể với khối bướu. Các chất này có thể phát hiện được trong máu, nước tiểu, các mô của cơ thể. Nồng độ các chất này tăng lên trong bệnh ung thư. Phát hiện và định lượng các chất chỉ điểm khối bướu có giá trị trong tiên lượng, theo dõi đáp ứng điều trị và phát

hiện tái phát hơn là chẩn đoán. Có nhiều chất chỉ điểm ung thư như: CEA, Cyfra 21-1, NSE, CA 19-9, SCC…Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây cho thấy chỉ có CEA và Cyfra 21-1 có liên quan nhiều hơn đến UTPKTBN [39,43,44].

1.2.8. Xét nghiệm sinh học phân tử

Hiện nay, các nghiên cứu phát hiện ra nhiều đột biến gen và tình trạng tái sắp xếp lại gen ảnh hưởng đến gen sinh ung trong UTPKTBN, cụ thể là ung thư biểu mô tuyến. Theo Robert C. Black, tỷ lệ đột biến và tái sắp xếp gen khác nhau theo từng loại: EGFR (10%-35%), ALK (3%-7%), ROS1 (1%), RET (1%), BRAF (1%-3%), FGFR-1 (20%), MET (2%-4%)[45]. Trong các gen này, EGFR và ALK là 2 gen được ứng dụng nhiều trong điều trị[46,47].

Tỉ lệ đột biến EGFR cao nhất ở những người không hút thuốc, phụ nữ, người gốc Châu Á và ung thư biểu mô tuyến. Các đột biến EGFR được phân loại thành ba nhóm: mất đoạn ở exon 19, đột biến điểm ở exon 21 (gọi là L858R), đột biến hiếm ở các exon 18, 20 và 21[48,49,50,51]. Một số đột biến có thể gây kháng các chất ức chế tyrosine kinase như đột biến T790M, được báo cáo là xảy ra ở khoảng 50% bệnh nhân với bệnh nặng và liệu pháp kháng - EGFR TKI [45,52]. Trong UTPKTBN tiến triển có tái sắp xếp ALK, theo hướng dẫn của Hội ung thư phổi quốc tế (IASLC) và Hội ung thư Châu Âu (ESMO) thì nên xét nghiệm ALK với ung thư biểu mô tuyến giai đoạn muộn hoặc khối bướu có thành phần biểu mô tuyến không phân biệt đặc điểm lâm sàng[53].

Mức độ biểu hiện PD-L1 tăng cao đã được quan sát thấy trên các tế bào UTPKTBN. Theo Konrad Pawelczyk, tỷ lệ bộc lộ PDL-1 là 32,6% ở bệnh nhân UTPKTBN, điều này có liên quan đến tăng sinh và xâm lấn của khối bướu[54].

Bệnh phẩm làm xét nghiệm sinh học phân tử được thực hiện trên các mẫu bệnh phẩm mô bệnh học và tế bào học. Ngoài ra, còn thực hiện được trên mẫu bệnh phẩm huyết tương[55]. Các kỹ thuật thường được áp dụng là: giải trình tự gen trực tiếp Sanger, kỹ thuật RealTime-PCR, PCR kỹ thuật số, giải

trình tự gen chọn lọc Pyrosequensing, nhuộm lai ghép gen tại chỗ FISH và kỹ thuật hóa mô miễn dịch.

1.2.9. Các xét nghiệm khác

Công thức máu, định nhóm máu, sinh hoá máu (alkaline phosphatase, LDH, Chức năng gan, thận, albumin/máu), ECG, siêu âm tim, giúp đánh giá tổng thể bệnh nhân, hỗ trợ trong việc chẩn đoán và ra quyết định điều trị.

1.2.10. Chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III, không phẫu thuật được

- Chẩn đoán xác định:

Chẩn đoán UTPKTBN là sự phối hợp của nhiều phương pháp như: dựa vào các biểu hiện lâm sàng của đường hô hấp (Ho khạc đàm, đau ngực, khó thở, ho ra máu…), các xét nghiệm hình ảnh học CT Scanner, MRI, PET/CT, nội soi phế quản…và xét nghiệm mô bệnh học có ý nghĩa quyết định chẩn đoán, bệnh phẩm được lấy bằng sinh thiết qua nội soi phế quản, sinh thiết bằng kim xuyên thành ngực, chọc hút tế bào bằng kim nhỏ, sinh thiết các tổn thương di căn như hạch, mô mềm, gan…Tuy nhiên vai trò của chụp CLVT là rất quan trọng trong đánh giá mức độ xâm lấn của bướu nguyên phát, tình trạng di căn hạch trung thất, rốn phổi, bướu thứ phát nhu mô phổi. Chụp xạ hình xương đánh giá di căn xương khi có triệu chứng đau xương, đau ngực, hoặc hàm lượng canxi huyết, alkalin phospha trong máu tăng cao. Chụp MRI sọ não đánh giá di căn não. Các xét nghiệm đánh giá chức năng hô hấp cũng nên được khảo sát trước điều trị.

- Chẩn đoán giai đoạn:

Việc phân loại giai đoạn lâm sàng rất quan trọng vì giúp xác định chiến lược điều trị và tiên lượng bệnh nhân.

Phân loại TNM và giai đoạn theo AJCC	
TNM 7th (2010)[56]	**TNM 8th (2018)[57]**
T1: bướu có đường kính lớn nhất ≤ 3cm bướu được bao quanh bằng phổi hoặc lá tạng màng phổi, không có dấu hiệu xâm lấn tới phế quản xa và tiểu phế quản thuỳ khi thăm khám bằng nội soi. **T1a:** bướu có đường kính lớn nhất ≤ 2cm. **T1b:** bướu có đường kính lớn nhất > 2cm nhưng ≤ 3cm.	**T1:** bướu kích thước ≤3cm **T1mi**: UTBM tuyến xâm nhập tối thiểu **T1a:** bướu kích thước ≤1cm **T1b:** bướu kích thước >1cm nhưng ≤2cm **T1c:** bướu kích thước >2cm nhưng ≤3cm
T2: bướu có đường kính lớn nhất > 3cm nhưng ≤ 7cm hoặc bướu có bất kì một trong các dấu hiệu sau: Xâm lấn phế quản gốc, cách xa carina ≥ 2cm; Xâm lấn lá tạng màng phổi; Phối hợp với xẹp phổi hoặc viêm phổi tắc nghẽn do bướu xâm lấn tới vùng rốn phổi nhưng không bao gồm toàn bộ phổi. **T2a:** bướu có đường kính lớn nhất > 3cm nhưng ≤ 5cm. **T2b:** bướu có đường kính lớn nhất > 5cm nhưng ≤ 7cm.	**T2:** bướu kích thước >3cm nhưng ≤5cm hoặc bướu có ít nhất 1 trong các đặc điểm sau: Xâm lấn phế quản gốc nhưng chưa xâm lấn tới carina, hoặc xâm lấn lá tạng màng phổi hoặc gây giãn phế quản hoặc viêm phổi do tắc nghẽn. **T2a:** bướu kích thước >3cm nhưng ≤4cm **T2b:** bướu kích thước >4cm nhưng ≤ 5cm
T3: Khối bướu > 7 cm hoặc xâm lấn trực tiếp vào một trong số bất cứ thành phần sau: thành ngực (bao gồm các khối bướu nằm rãnh liên thuỳ trên), màng phổi trung thất, cơ hoành, thần kinh hoành, lá thành màng ngoài tim, Hoặc khối bướu nằm ở phế quản gốc cách carina < 2cm nhưng không xâm lấn carina, Hoặc khối bướu phối hợp với xẹp phổi hay viêm phổi tắc nghẽn toàn bộ phổi, hay có một vài nhân ung thư nằm rải rác trong cùng thuỳ phổi.	**T3:** bướu kích thước >5cm nhưng ≤7cm hoặc xâm lấn trực tiếp vào: thành ngực, lá thành màng phổi, thần kinh hoành hoặc lá thành màng ngoài tim hoặc nhiều khối bướu trong cùng 1 thuỳ phổi
T4: Khối bướu 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 thuỳ phổi khác cùng bên.	**T4:** bướu kích thước >7cm hoặc xâm lấn ít nhất một trong các cấu trúc: cơ hoành, trung thất, tim, mạch máu lớn, khí quản, thần kinh quặt ngược thanh quản, thực quản, thân đốt sống, carina hoặc nhiều khối bướu ở các thuỳ khác nhau cùng 1 bên phổi với bướu nguyên phát

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 hạch trung thất đối bên, hạch rốn phổi đối bên, hạch cơ bậc thang cùng hoặc đối bên, hoặc hạch thượng đòn.	**Phân loại N:** Không thay đổi
M: Di căn xa **Mx:** Không đánh giá được di căn xa. **M0:** Không có di căn xa. **M1:** Di căn xa **M1a:** Các nhân di căn nằm ở thuỳ đối bên, màng phổi hoặc tràn dịch màng phổi (màng tim) ác tính. **M1b:** Di căn xa	**Phân loại M:** **M1a:** Có khối bướu ở phổi đối bên với bướu nguyên phát; di căn màng phổi, màng tim **M1b:** Di căn tạng ngoại lồng ngực 1 vị trí đơn độc **M1c:** Di căn nhiều vị trí ngoài lồng ngực
IIIA: T4, N0, M0 T3-4, N1, M0 T1-3; N2; M0 **IIIB:** T4, N2, M0 T1-4, N3, M0	**IIIA:** T1a-b-c, T2a-b, N2, M0 T3-4, N1, M0 T4, N0, M0 **IIIB:** T1a-b-c, T2a-b, N3, M0 T3-4, N2, M0 **IIIC:** T3-4, N3, M0
Sự khác nhau TNM 8th so với 7th : - **T1:** Không thay đổi kích thước. AJCC 8th thêm: T1mi và T1c. - **T2:** Thay đổi kích thước bướu. - **T3:** Thay đổi kích thước u. AJCC 8th không có: xâm lấn cơ hoành, Hoặc khối bướu nằm ở phế quản gốc cách carina < 2cm nhưng không xâm lấn carina, Hoặc khối bướu phối hợp với xẹp phổi hay viêm phổi tắc nghẽn toàn bộ phổi - **T4:** Thay đổi kích thước bướu. AJCC 8th có xâm lấn cơ hoành. - **M:** AJCC 8th thêm M1c - **Giai đoạn:** • T3, N2, M0 được xếp giai đoạn IIIB trong AJCC 8th . • T3-4, N3, M0 được xếp giai đoạn IIIC trong AJCC 8th.	

Như vậy, trong AJCC 8th có sự thay đổi nhiều liên quan đến kích thước khối bướu, phân loại lại một số bộ mô tả T; xác thực bộ mô tả N hiện tại; ba nhóm di căn; nhiều giai đoạn hơn để tiên lượng tốt hơn. Những đổi mới trong ấn bản thứ 8 của phân loại TNM về ung thư phổi của AJCC giúp: tiên lượng tốt hơn, cải thiện sự phân tầng khối bướu trong các thử nghiệm tương lai[57,58]. Tuy nhiên, các khuyến cáo điều trị của NCCN hoặc ASCO cho UTPKTBN giai đoạn III, không phẫu thuật được cho đến nay vẫn không thay đổi chủ yếu vẫn là hóa trị phối hợp với xạ trị[6,8].

- Đánh giá khả năng không phẫu thuật được của ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III:

Theo Hiệp hội phòng chống ung thư Hoa Kỳ AJCC 2010 và Tổ chức phòng chống ung thư Quốc tế (UICC) UTPKTBN giai đoạn III được chia làm hai nhóm là IIIA và IIIB[56]. Đánh giá khả năng phẫu thuật ở giai đoạn này phụ thuộc vào nhiều yếu tố như: kích thước bướu, vị trí bướu, tình trạng di căn hạch (nhất là hạch trung thất), thể trạng bệnh nhân, bệnh lý nền đi kèm, trình độ phẫu thuật viên và cơ sở vật chất của cơ sở y tế. Theo Everett E. Vokes, UTPKTBN giai đoạn III không phẫu thuật được bao gồm: giai đoạn IIIA với hạch N2 lớn hoặc T4 và giai đoạn IIIB, với đặc trưng là tổn thương nguyên phát lớn và lan rộng vào trung thất cùng bên hoặc đối bên hoặc vùng thượng đòn[15].

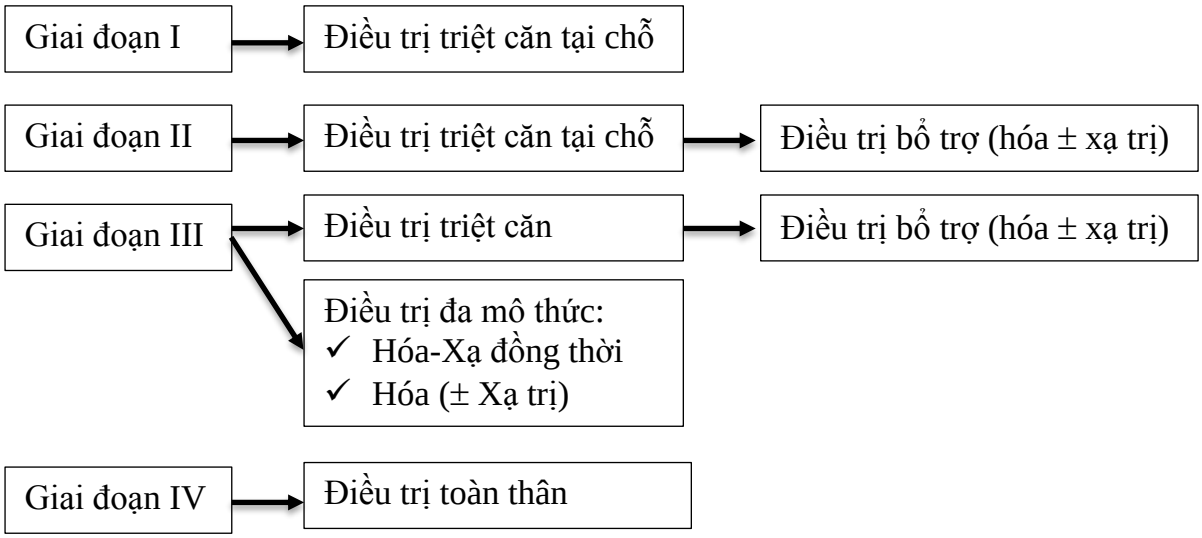
Ngoài ra Casciato A. Denis và cs, cũng đưa ra nhiều yếu tố để đánh giá khả năng không phẫu thuật được cho UTPKTBN giai đoạn III như: tràn dịch màng phổi, tắc nghẽn tĩnh mạch chủ trên, tổn thương thần kinh thanh quản quặt ngược, xâm lấn thành khí quản, xâm lấn phế quản chính cách carina < 2 cm, có vấn đề về tim mạch, hô hấp[2].

Tại Việt Nam, theo Nguyễn Văn Hiếu UTPKTBN giai đoạn III, có hạch N2 hoặc hạch trung thất đối bên, hạch thượng đòn (N3) dương tính phát hiện nhờ nội soi trung thất hoặc các kỹ thuật đánh giá giai đoạn trung thất khác nên được xem xét hóa trị và xạ trị. Những trường hợp giai đoạn IIIA bướu khu trú như T3N1M0 hoặc T4N0M0 hoặc T1-3N2M0 (N2 nhỏ) tỷ lệ

sống thêm sau cắt bỏ khoảng 25% tại thời điểm 5 năm, kiểm soát bệnh giai đoạn này là một thách thức cho phẫu thuật viên và đội ngũ nhân viên nhiều chuyên khoa. Vì vậy những trường hợp giai đoạn IIIA mặc dù còn phẫu thuật được nhưng có nhiều yếu tố nguy cơ phẫu thuật như: bệnh nền đi kèm (tim mạch, hô hấp…), chỉ số hoạt động cơ thể (ECOG) kém hoặc bệnh nhân từ chối phẫu thuật có thể xem xét chuyển sang hóa trị và xạ trị[59].

1.3. ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

Hai mục tiêu chính trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ phân theo giai đoạn: điều trị triệt căn nhằm mục tiêu chữa khỏi được chỉ định cho bệnh ở giai đoạn sớm khu trú tại chỗ, tại vùng (giai đoạn I,II, IIIA) và điều trị mang tính giảm nhẹ, tăng chất lượng cuộc sống và kéo dài thời gian sống thêm áp dụng cho giai đoạn tiến triển tại chỗ - tại vùng hoặc tái phát di căn (giai đoạn IIIB, IV). Đối với giai đoạn còn khu trú, phẫu thuật và xạ trị là phương pháp điều trị mang tính triệt căn. Giai đoạn tiến triển (tái phát/di căn) việc điều trị chủ yếu mang tính làm dịu triệu chứng và kéo dài thời gian sống thêm. Giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng hiện đang nghiên cứu áp dụng phương cách điều trị đa mô thức, trong đó hóa - xạ trị đồng thời được áp dụng nhiều nơi[55].



Sơ đồ 1.1. Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ theo giai đoạn[55]

1.3.1. Điều trị giai đoạn khu trú

Tổn thương còn mang tính khu trú tại chỗ, tại vùng gồm giai đoạn I và II. Phẫu thuật và xạ trị mang tính cách triệt để, vai trò của hóa trị bổ trợ trước và sau điều trị triệt để còn khiêm tốn.

Phẫu thuật: yêu cầu của phẫu thuật triệt để bao gồm việc cắt trọn thùy phổi mang khối u đạt diện cắt âm tính (không có tế bào bướu), lấy đi từ 16-20 hạch thuộc ít nhất 3 nhóm hạch (2 từ trung thất cùng và đối bên) và rữa màng phổi cùng bên. Nguy cơ tử vong vào khoảng 3% sau phẫu thuật cắt thùy và 7% sau phẫu thuật cắt một bên phổi[55]. Các biện pháp phẫu thuật bao gồm: cắt hình chêm, cắt phân thùy, cắt 1 thùy phổi, cắt 2 thùy phổi hoặc cắt toàn bộ một lá phổi kèm theo nạo vét hạch vùng triệt căn.

Hóa trị bổ trợ sau mổ đã được nghiên cứu nhiều và các nghiên cứu cho kết quả khác nhau. Hóa trị bổ trợ sau phẫu thuật hiện được chỉ định cho các trường hợp có giai đoạn từ IB trở lên. Xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật giai đoạn I và II không được xác nhận có ích lợi. Trong thực hành lâm sàng, xạ trị bổ trợ thường được chỉ định sau mổ cho một số trường hợp có yếu tố nguy cơ cao tái phát tại chỗ, tại vùng như: xâm lấn trung thất, di căn nhiều hạch, hạch di căn có kích thước lớn, xâm lấn vỡ vỏ bao hạch, bờ diện cắt còn tế bào ung thư[55].

Một số trường hợp UTPKTBN giai đoạn còn khu trú nhưng không thể tiến hành phẫu thuật triệt căn do nguy cơ phẫu thuật cao, có thể cân nhắc áp dụng một số biện pháp khác. Xạ trị triệt căn là một lựa chọn thay thế, có thể tiến hành theo kỹ thuật xạ trị quy ước, tỷ lệ kiểm soát bướu khoảng 50% hoặc xạ trị định vị thân (SBRT: stereostatic body radiotherapy) hiệu quả kiểm soát bướu tại chỗ lên tới 85%-90%[55].

1.3.2. Điều trị giai đoạn tiến triển tại chỗ (giai đoạn III):

Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III được xem như là một bệnh tiến xa tại chỗ tại vùng, có di căn hạch hoặc xâm lấn vào các cấu trúc lân cận

phổi và chưa có bằng chứng của di căn xa. Hiện nay, biện pháp điều trị hiệu quả nhất cho giai đoạn này vẫn chưa được xác định và còn tranh cãi trên nhiều phương diện vì tuy có nhiều lựa chọn khác nhau nhưng chưa có biện pháp nào cho thấy khả năng điều trị khỏi cao[2,5,9].

Nguyên tắc điều trị giai đoạn này thường được cá thể hóa theo từng trường hợp bệnh nhân cụ thể với nhiều mô thức áp dụng lần lượt hay đồng thời. Phẫu thuật có thể thực hiện ở một số trường hợp giai đoạn IIIA: bướu T3-4 ngoại biên, còn khu trú, hạch N1-2 (nhỏ) tuy nhiên phụ thuộc vào trình độ phẫu thuật viên, trang thiết bị của cơ sở y tế, nhưng kết quả sống thêm vẫn còn thấp[2,4]. Theo Mohammed Bakir, đánh giá vai trò của phẫu thuật UTPKTBN giai đoạn IIIA (N2) nhận thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm ở nhóm phẫu thuật đơn độc giới hạn từ 17% -20%, tỷ lệ này cải thiện khi phẫu thuật kết hợp với các mô thức khác (19% -45%), cụ thể tỷ lệ sống thêm 5 năm: đạt 30,5% với phác đồ HXTĐT tân bổ trợ, 22,2% với hóa trị tân bổ trợ và 27% với xạ trị tân bổ trợ[60]. Theo Debora Brascia và cs, tỷ lệ sống thêm sau phẫu thuật đơn thuần đối với UTPKTBN giai đoạn III là khá kém khoảng 5% đến 10% sau 5 năm, chủ yếu do thất bại tại chỗ và di căn xa, vẫn còn một số tranh cãi liên quan đến vai trò của phẫu thuật trong UTPKTBN giai đoạn IIIA (N2), các tác giả trong nhóm nghiên cứu khuyến cáo khi đã có bằng chứng di căn hạch trung thất (N2) có thể cần phải hóa trị, xạ trị tân bổ trợ hoặc sẽ không còn chỉ định phẫu thuật[61]. Một số thử nghiệm lâm sàng tiến hành HT hoặc HXTĐT tân bổ trợ cho bệnh nhân giai đoạn III nhằm gây đáp ứng trên bướu và hạch, giảm giai đoạn bệnh (down staging) giúp tăng khả năng phẫu thuật tiếp theo sau[2,4,62].

Xạ trị đã từng được xem là mô thức điều trị chuẩn cho UTPKTBN giai đoạn IIIA/IIIB nhưng kết quả kiểm soát tại chỗ thường kém và tỷ lệ sống còn thấp[2,4]. Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy xạ trị đơn thuần có tác dụng làm

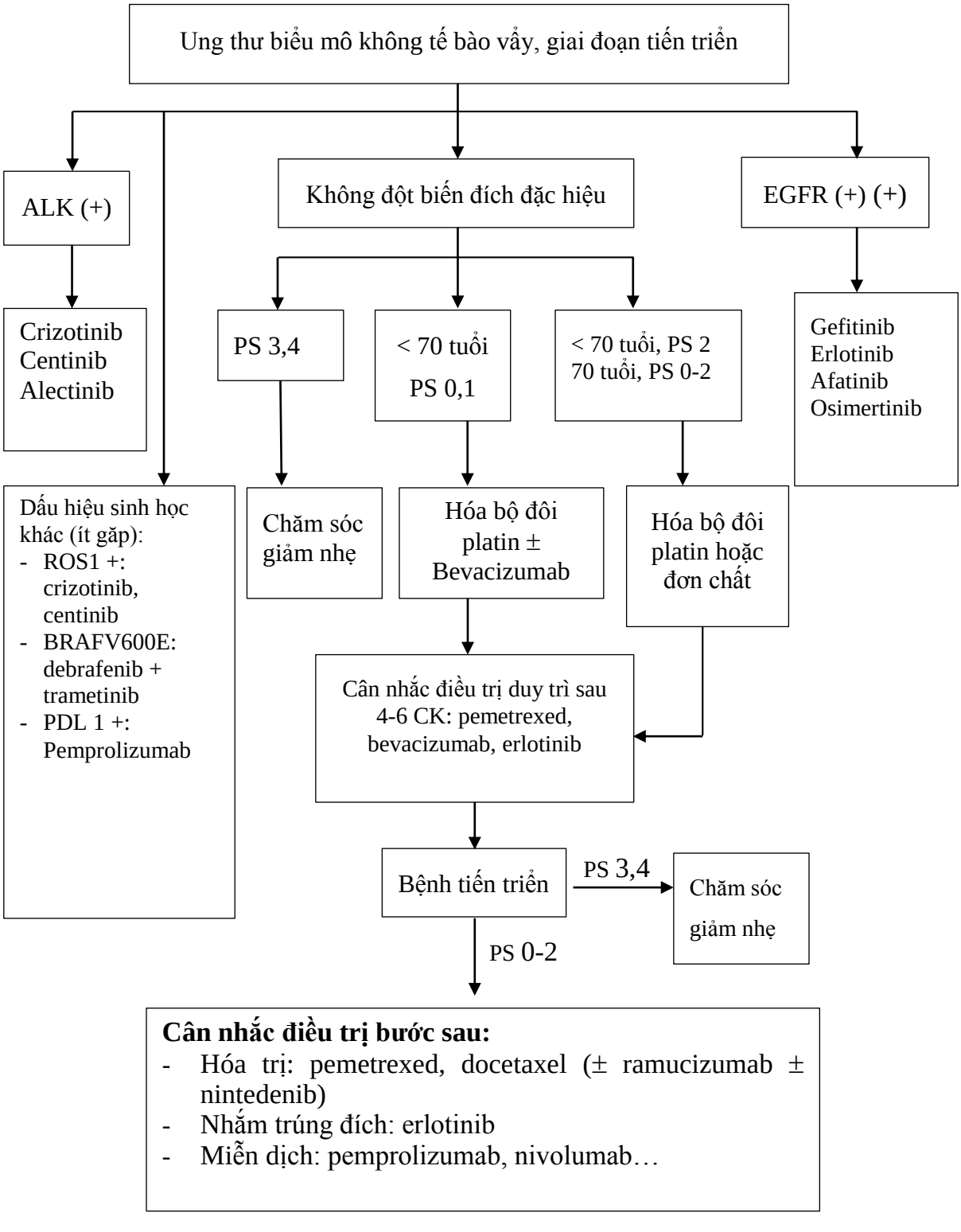
giảm nhẹ bệnh, tỉ lệ sống sau 5 năm là rất thấp, tuy nhiên kết hợp hoá chất với tia xạ sẽ giảm được 10% tỉ lệ tử vong so với nhóm xạ trị đơn thuần[2,4,59].

Hiện tại HXTĐT được khuyến cáo như một xử trí tiêu chuẩn cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III (không phẫu thuật được) đem lại hiệu quả kiểm soát bệnh cao hơn so với các biện pháp điều trị khác[55,63,64,65,66]. Một phân tích gộp của Anne Aup´erin và cs. cho thấy HXTĐT có hiệu quả cải thiện kết quả sống thêm cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng chủ yếu nhờ vào việc giảm tỷ lệ tiến triển tại chỗ, tại vùng. Ích lợi sống còn tuyệt đối trong 3 năm là 6%. Tuy nhiên HXTĐT tăng nguy cơ tác dụng phụ viêm thực quản, viêm phổi[67].

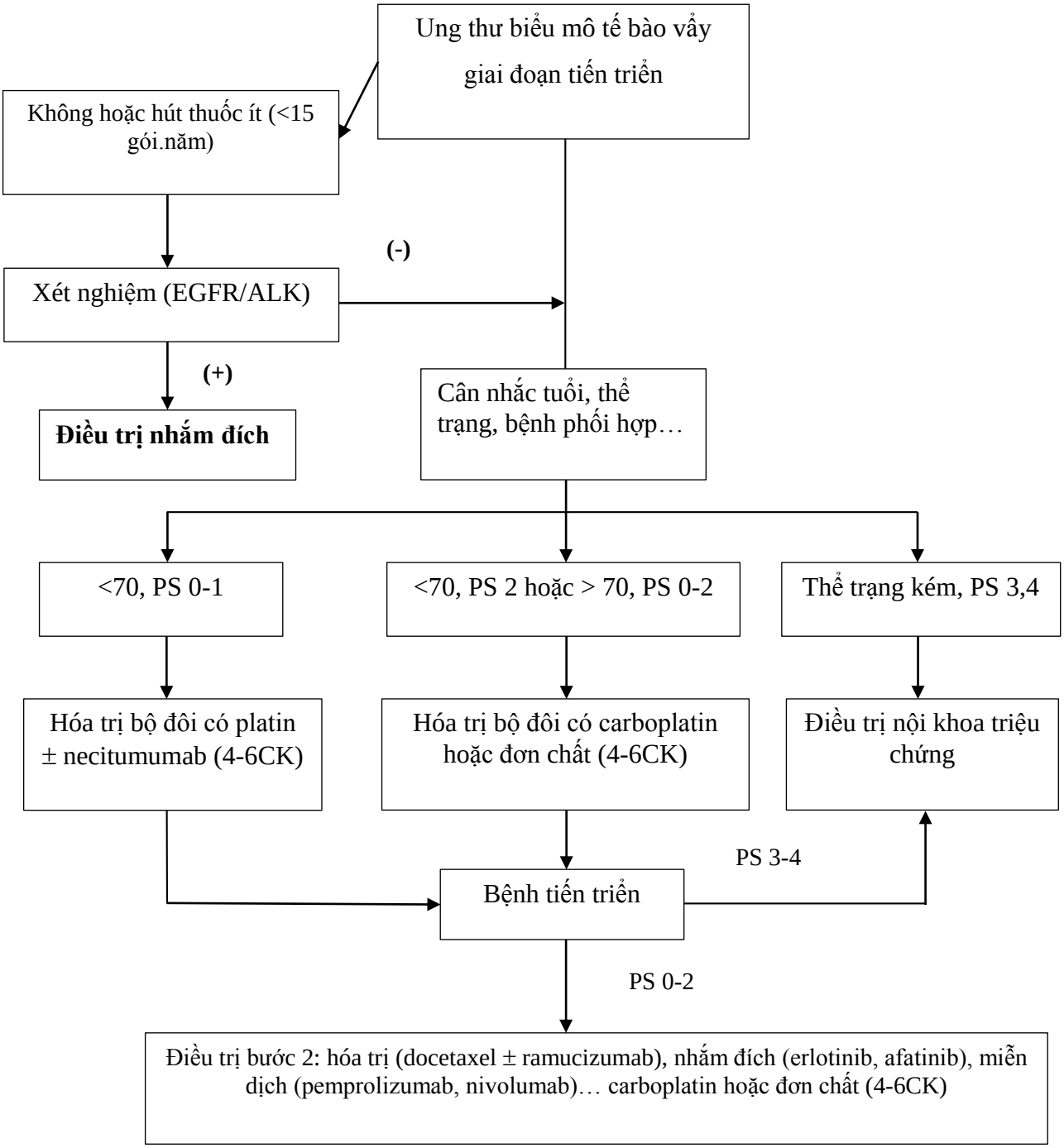
Hoá trị dẫn đầu sau đó hoá xạ trị đồng thời làm tăng khả năng kiểm soát bệnh thêm với tỉ lệ đáp ứng của bướu đạt đến 80% và tỉ lệ sống thêm ở thời điểm 1 năm đạt 71% trong khi đó các tác dụng phụ thì có thể chấp nhận được, đây là kết quả đáng khích lệ cho UTPKTBN ở giai đoạn này[13,14,68,69]. Hóa trị củng cố sau HXTĐT không cải thiện được kết quả sống thêm, nhưng làm tăng tác dụng phụ[12,70,71].

1.3.3. Điều trị giai đoạn tiến triển (tái phát/di căn)

Phương pháp điều trị đặc hiệu chủ yếu dùng trong giai đoạn này là các biện pháp điều trị mang tính toàn thân bao gồm: hóa trị, điều trị nhắm trúng đích, điều trị miễn dịch…



Sơ đồ 1.2. Xử trí ung thư phổi loại không tế bào vẩy giai đoạn tiến triển[55]



Sơ đồ 1.3. Xử trí ung thư phổi tế bào vẩy giai đoạn tiến triển[55]

1.4. KẾT QUẢ MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN III, KHÔNG PHẪU THUẬT ĐƯỢC

1.4.1. Vai trò hoá trị

Theo y văn khoảng ba phần tư bệnh nhân có chỉ định điều trị hoá chất ở một thời điểm nào đó trong quá trình tiến triển của bệnh[2,4]. Đối với UTPKTBN giai đoạn III, không phẫu thuật được thì các liệu pháp toàn thân như: hoá trị, liệu pháp nhắm trúng đích, liệu pháp miễn dịch giữ vai trò quan trọng[2,7].

Hoá trị trong UTP được nhắc đến lần đầu tiên bởi bác sĩ Karnofsky vào năm 1948. Trải qua 40 năm các thuốc chống ung thư thế hệ thứ nhất như methotrexate, cyclophosphamide, vicristine, doxorubicin được áp dụng điều trị UTP nhưng kết quả rất thấp. Đến năm 1980 các thuốc chống ung thư thế hệ thứ 2 ra đời như: cisplatin, Ifosfamide, mitomycin C, vindesine, vinblastine, etoposide việc điều trị UTPKTBN giai đoạn IIIB-IV mang lại những kết quả ban đầu khá khiêm tốn so với chăm sóc triệu chứng. Từ sau thập niên 90 thuốc chống ung thư thế hệ thứ 3,4 đã tăng tỉ lệ đáp ứng và cải thiện thời gian sống thêm một cách đáng kể[4,8,72].

Các phân tích tổng hợp cho thấy điều trị hóa chất giúp kéo dài thời gian sống thêm khoảng 6-8 tuần, cải thiện 10% về thời gian sống 1 năm và giảm 68% triệu chứng lâm sàng[72].

Nhiều công trình nghiên cứu UTPKTBN giai đoạn tiến triển, tại vùng và di căn cho thấy các phác đồ hoá trị phối hợp 2 - 3 thuốc hoá chất cho tỉ lệ đáp ứng cao hơn và kéo dài thời gian sống thêm hơn hoá trị đơn chất[66,67]. Nhóm Platinum luôn là nền tảng của các phác đồ phối hợp đã xác định được lợi ích sống thêm, cải thiện triệu chứng và chất lượng cuộc sống đối bệnh nhân. Trong hầu hết các trường hợp kết quả điều trị hoá chất là đáp ứng một phần, tỉ lệ đáp ứng một phần chỉ gặp khoảng 10-15% ở bệnh nhân có khối bướu còn khu trú, đáp ứng điều trị <5% khi đã có di căn đường máu. Cần cân nhắc lợi

ích thời gian sống thêm đạt được vài tuần, vài tháng so với các tác dụng phụ gây độc cơ thể của thuốc và chi phí điều trị cao[73,74,75].

** Phác đồ phối hợp 2 thuốc*

Sự kết hợp cisplatin và etoposide là phác đồ điều trị được sử dụng rộng rãi vào những năm thập niên 90 nhưng tỷ lệ đáp ứng chỉ giới hạn từ 30%-39%[76]. Sau đó các thuốc thế hệ thứ 3 (paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, vinorelbine) ra đời, nhanh chóng được các nhà nghiên cứu kết hợp thuốc này với cisplatin hoặc carboplatin để so sánh với các phác đồ trước đó như cisplatin đơn chất hoặc cisplatin kết hợp etoposide. Kết quả các nghiên cứu lâm sàng cho thấy phác đồ platin kết hợp với một thuốc thế hệ thứ 3 chứng minh được ưu thế trên lâm sàng với tỷ lệ đáp ứng 24%-32%, thời gian sống thêm trung bình 9,4-11,3 tháng, tính dung nạp và chất lượng sống tốt hơn[73,74,75].

** Phác đồ phối hợp 3 thuốc*

Để cải thiện kết quả điều trị hơn so với phác đồ PE, một số nghiên cứu TNLS được tiến hành với phác đồ PE cộng thêm một thuốc thứ 3 như: vindesine, vincristine, bleomycine, ifosfamide. Tuy nhiên, các thử nghiệm lâm sàng không chứng minh được hiệu quả của phác đồ phối hợp 3 thuốc dựa trên nền tảng của PE phối hợp với vicristine hoặc ifosphamide, với tỉ lệ đáp ứng thấp: 26%-27%[75,77].

Tóm lại, trong những năm gần đây đã có những tiến bộ trong điều trị hoá chất UTPKTBN giai đoạn III, không phẫu thuật được. Phác đồ hoá trị bộ đôi platinum gồm: một thuốc platinum (cisplatin hoặc carboplatin) và một thuốc thế hệ thứ 3 (vinorelbin, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel hoặc pemetrexed) đã được chấp nhận rộng rãi như là một phác đồ hóa trị tiêu chuẩn ở những bệnh nhân dung nạp platinum và chỉ số hoạt động cơ thể (ECOG) mức 1-2.

1.4.2. Vai trò Xạ trị

Xạ trị là một trong những mô thức chính trong điều trị UTPKTBN giai đoạn III, không phẫu thuật được. Xạ trị có thể được chỉ định đơn độc hoặc

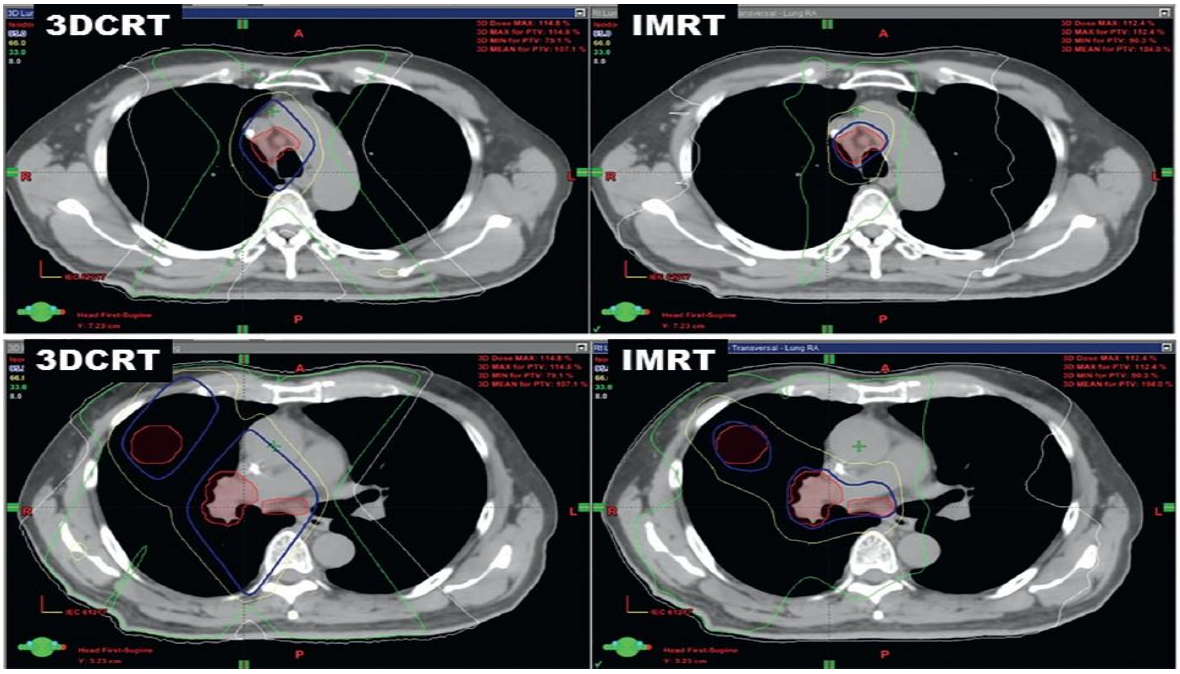
phối hợp với hoá chất. Trong xạ trị việc cung cấp liều xạ đủ lớn để tiêu diệt khối bướu, một mặt giảm liều chiếu xạ lên cơ quan lành để giảm các biến chứng không mong muốn là mục tiêu quan trọng nhất. Trong hai thập kỷ qua, khả năng đạt được mục tiêu này đã được cải thiện rất nhiều nhờ vào các tiến bộ trong công nghệ máy gia tốc, hình ảnh y học và công nghệ máy tính. Các thế hệ máy gia tốc được trang bị bộ chuẩn trực đa lá MLC, hệ thống portfilm bằng tia X năng lượng KV, cone beam CT giúp xác định chính xác vị trí và thời điểm chiếu xạ phù hợp. Hệ thống CT mô phỏng 3D và 4D, Hệ thống cộng hưởng từ (MRI), Hệ thống chụp cắt lớp positron PET / CT cho phép xác định chính xác hơn vị trí, hình dạng, kích thước khối bướu và cơ quan lành. Hệ thống lập kế hoạch xạ trị hiện đại với các thuật toán tính liều thông minh cho phép đạt được kế hoạch xạ trị tối ưu nhất. Cho nên ngày nay rất nhiều kỹ thuật xạ trị hiện đại được phát triển đã và đang mang lại những kết quả tốt trong điều trị xạ trị ung thư: 3D-CRT, IMRT, VMAT, IGRT, SBRT, SRS…. Theo William T.Sause và Cs, hoá trị dẫn đầu sau đó xạ trị tiêu chuẩn cho kết quả tỉ lệ sống thêm 1 năm và trung vị sống thêm là 60% và 13,8 tháng cao hơn xạ trị đơn độc tiêu chuẩn hoặc xạ trị phân liều cao[78] .

Kỹ thuật xạ trị 3D -Conformal giúp xác định tốt hơn liều lượng bức xạ thực sự chuyển giao tới cả tổ chức ung thư lẫn tổ chức lành kế bên, cải thiện tỉ lệ sống còn và kiểm soát tại chỗ. Theo Cao JZ và Cs, kỹ thuật xạ trị 3D -Conformal có tỷ lệ sống thêm toàn bộ ở thời điểm 1 năm, 3 năm, 5 năm và trung vị thời gian sống thêm là 73,3%, 26,1%, 14,4% và 20,1 tháng. Tỷ lệ kiểm soát tại vùng ở thời điểm 1 năm, 3 năm, 5 năm là: 71,6%, 34,3%, 31%[79]. Ngoài ra, xạ trị 3D-Conformal kết hợp hóa trị cảm ứng, có thể giúp giảm thiểu tác dụng phụ chồng chéo của 2 phương thức điều trị, đồng thời cải thiện kết quả điều trị chung[80]. Xạ trị 3D-conformal sử dụng dữ liệu hình ảnh CT Scanner, thiết lập các chùm tia xạ từ nhiều góc độ phù hợp với đường vẽ thể tích đích cần chiếu xạ và cơ quan lành cần tránh. Dùng biểu đồ liều - thể tích để đánh giá

so sánh liều xạ trên mô bướu và cơ quan lành, trong quá trình lập kế hoạch thiết lập chùm tia đồng dạng hình học và đặt trọng số chùm tia phù hợp nhằm cải thiện độ bao phủ khối bướu và giảm liều trên mô lành. Ngoài CT Scanner, có thể sử dụng hình ảnh PET hoặc MRI để lập kế hoạch xạ trị. Hiện nay, trong cả nước kể cả các trung tâm ung thư lớn tại TP.HCM và Hà Nội đều ứng dụng rộng rãi kỹ thuật xạ trị 3D-Conformal trong điều trị UTPKTBN và được coi như là một điều trị chuẩn.

Xạ trị điều biến cường độ (IMRT) ngày càng được sử dụng thường xuyên trong 2 thập kỷ gần đây. Thực hiện kế hoạch IMRT bác sỹ xạ trị chỉ định liều xạ cho khối bướu đích, giới hạn liều lượng cho các cơ quan có nguy cơ và đặt điều kiện mức độ ưu tiên tương đối cho chúng. Thuật toán máy tính xác định cường độ chùm tia tối ưu và mô hình ảnh hưởng đến các điều kiện thiết lập. Trong IMRT cường độ chùm tia không phải là hằng số, việc sử dụng bộ chuẩn trực đa lá động sẽ thay đổi cường độ trên khẩu độ chùm tia trong quá trình điều trị. IMRT có thể thực hiện với các góc chùm tia đã chọn hoặc thông qua việc sử dụng các vòng cung giàn động (liệu pháp điều biến thể tích: VMAT). IMRT cho kết quả đồng dạng phù hợp hơn 3D-CRT vì vậy giảm liều xạ ở mô lành xung quanh khi chiếu xạ liều cao. Những bệnh nhân có khối bướu to, IMRT giảm 10% thể tích của phổi nhận liều trên 20 Gy, tương ứng với giảm hơn 10% nguy cơ viêm phổi do xạ trị. Thời gian sống còn toàn bộ và tỷ lệ sống còn toàn bộ 5 năm của IMRT cao hơn 3D-CRT 3,9 tháng và 6%[4,81]. Theo Zhi-Qin Jiang và cs, thực hiện kế hoạch xạ IMRT, liều trung bình 66 Gy/33 phân liều, ghi nhận thời gian sống thêm trung bình 1,8 năm, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 2 năm và 3 năm là 46% và 30%. Tỷ lệ viêm phổi ≥ độ 3 tại thời điểm 6 tháng (11%), 12 tháng (14%). Xơ hóa phổi ≥ độ 1 tại 18 tháng (86%), Viêm thực quản độ 1 xuất hiện sau 3 tuần[82]. Theo Nicolas Jaksic và cs, viêm phổi và viêm thực quản (độ 3-4) là 7% và 1% thấp khi xạ trị IMRT[83].

VMAT: là kỹ thuật xạ trị tiên tiến phát triển từ kỹ thuật IMRT, không giống như kỹ thuật IMRT thông thường, trong quá trình điều trị hệ thống chỉ phát tia bức xạ ở những góc trường chiếu cố định, đối với VMAT quá trình phát tia bức xạ điều trị có thể thực hiện liên tục trong quá trình máy quay một cung tròn 360 độ. Kỹ thuật này giúp rút ngắn thời gian điều trị xuống từ 8 đến 12 phút so với kỹ thuật IMRT thông thường[4]. Theo Zhang T. và cs, viêm phổi do xạ ≥ độ 2 của VMAT và IMRT là: 23,9% và 29,5%, viêm thực quản do xạ ≥ độ 2 VMAT (29,9%) và IMRT (23,7%), tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển 1 năm của VMAT (56,5%) và IMRT (59,9%), sống thêm toàn bộ 1 năm của VMAT và IMRT là 87,9% và 88,4%[84]. Như vậy, VMAT được dung nạp tốt, không làm tăng nguy cơ viêm phổi do xạ trị so với IMRT.



Hình 1.10. IMRT so với 3D-Conformal: giảm liều trung bình của phổi (MLD) (16 Gy vs 13 Gy) và V20 (32% vs 23%). Nhưng tăng thể tích của phổi nhận liều 5Gy. Liều thực quản thì thấp hơn (V30 giảm từ 41% xuống 23%).

"Nguồn: DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer principles and Practice of Oncology, 11th edition, Wolters Kluwer Health, Philadelphia, 1162-1163" [4]

Xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh (IGRT) và xem xét sự di chuyển của khối bướu. IGRT dùng hình ảnh X-Quang tích hợp vào thiết bị xạ trị, các thiết bị hình ảnh thường được sử dụng bao gồm: chụp ảnh phẳng trực giao Kilovoltage hoặc quét CT Scan tia hình nón. Điều này cho phép quan sát trực tiếp khối bướu đích và hoặc các cơ quan quan trọng ngay tức thì trước khi xạ trị, trong khi bệnh nhân được cố định, thực hiện thường xuyên mỗi phân liều xạ trị. IGRT cho phép giảm biên độ mở rộng xung quanh thể tích bia lâm sàng, từ đó làm giảm phơi nhiễm xạ của mô phổi lành xung quanh. Phần lớn biên độ giãn nở đối với ung thư phổi được thiết kế cho phép xác định vị trí khối bướu tương ứng với quá trình hô hấp. Cho phép chuyển động hô hấp trong phân đoạn là một phần bắt buộc của kế hoạch xạ trị cho bệnh nhân ung thư phổi và điều này có thể thực hiện theo một số cách. Sử dụng CT Scanner 4D trong kế hoạch điều trị cho phép đo chính xác sự di chuyển của khối bướu ở từng bệnh nhân riêng biệt và liên quan vị trí khối bướu với bên ngoài[85].

Trong những năm gần đây, phương pháp xạ trị hướng dẫn bằng hình ảnh (IGRT) đã làm tăng đáng kể độ chính xác chiếu xạ khối bướu, đồng thời giảm liều chiếu xạ đến các mô cơ quan lành. IGRT có thể làm tăng tỷ lệ kiểm soát cục bộ của khối bướu và giảm tỷ lệ biến chứng điều trị. So với phương pháp xạ trị truyền thống, IGRT tăng cường tác dụng sinh học của xạ trị và được coi là phần mở rộng của 3D-CRT và IMRT. Các kỹ thuật IGRT: điều chỉnh trực tuyến, xạ trị thích ứng, kiểm soát nhịp thở và hô hấp, xạ trị 4 chiều và theo dõi thời gian thực[85].

Hiện nay, các nghiên cứu về xạ trị hướng dẫn cone beam CT Scan (CBCT) trong UTPKTBN chủ yếu tập trung vào vận động hô hấp và co rút vùng đích. Sự can thiệp của cử động hô hấp có thể được cải thiện bằng các kỹ thuật như đo hô hấp, theo dõi thời gian thực và 4D-CT, trong khi tác động của co rút đích có thể được giải quyết hiệu quả bằng cách sửa đổi kịp thời các kế hoạch xạ trị. Nếu vùng mục tiêu bị ảnh hưởng bởi chuyển động hô hấp, việc nín thở có thể tạm thời loại bỏ chuyển động đó cho phép một vùng biên nhỏ. Trước khi điều trị,

bệnh nhân nên thực hiện các bài tập thở thích hợp để tăng thời gian nín thở trong quá trình điều trị và giảm thể tích nhiễm xạ phổi. Công nghệ hỗ trợ hô hấp chủ động và kỹ thuật giữ hơi thở ở thì hít vào sâu là hai lựa chọn có sẵn để giảm thiểu ảnh hưởng của chuyển động hô hấp. Chụp đường hô hấp là một kỹ thuật thu thập hình ảnh từ các giai đoạn hô hấp khác nhau ở bệnh nhân UTPKTBN và tái tạo lại hình ảnh bằng cách sử dụng chụp CLVT bốn chiều (4D-CT). Điều trị IGRT có thể làm giảm sai số định vị và sự di chuyển của vùng đích, do đó giảm thể tích chiếu xạ, có thể cho phép tăng liều điều trị hàng ngày, rút ngắn thời gian điều trị và cải thiện kiểm soát cục bộ.

Một nghiên cứu của Ehrbar và cộng sự cho thấy tỷ lệ kiểm soát và tỷ lệ sống thêm toàn bộ của bệnh nhân được điều trị bằng phương pháp xạ trị lập thể giảm phân đoạn cao hơn so với bệnh nhân được xạ trị thông thường. Các tác dụng phụ ít gặp hơn khi xạ trị giảm phân đoạn[85]. Verma và cộng sự, đã đánh giá 92 bệnh nhân từ 12 trung tâm nhận thấy tác dụng phụ của xạ trị toàn thân lập thể (SBRT) ở những bệnh nhân có khối bướu UTPKTBN ≥ 5 cm là chấp nhận được. SBRT là một phương pháp điều trị an toàn và hiệu quả khi kết hợp IGRT[85]. Tóm lại, xạ trị giảm phân đoạn có hướng dẫn bằng hình ảnh có một số ưu điểm trong điều trị UTPKTBN. Hình ảnh chức năng cho phép phân biệt mô bình thường với mô khối bướu. Bằng cách đảm bảo độ chính xác của xạ trị và liều lượng thích hợp, các công nghệ này có thể giảm liều bức xạ truyền đến mô bình thường xung quanh đồng thời cải thiện tỷ lệ kiểm soát cục bộ của khối bướu và giảm nguy cơ biến chứng bức xạ. Điều này dẫn đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân sau điều trị được cải thiện. Điều trị dựa trên công nghệ hướng dẫn bằng hình ảnh tiên tiến và xạ trị thích ứng với sự hỗ trợ của máy tính có khả năng trở thành phương pháp phổ biến nhất cho xạ trị UTPKTBN trong tương lai[85].

Tác dụng phụ của xạ trị[4,86]:

Đa số tác dụng phụ có thể tiên lượng trước và theo dõi được, những tác dụng phụ này thường giới hạn ở ngay vùng xạ trị.

+ *Tác dụng phụ cấp:* xảy ra trong hoặc ngay sau một đợt xạ trị, thường khỏi trong vòng 4-6 tuần sau khi hoàn thành liệu pháp, các tác dụng phụ thường gặp: tổn thương da, niêm mạc, viêm loét thực quản, viêm phổi.

Viêm da do xạ: biểu hiện bao gồm: ban đỏ, tăng sắc tố, bong vảy khô và ẩm. Khởi phát điển hình khoảng 2 tuần sau khi bắt đầu xạ trị, những triệu chứng này có thể tồn tại đến 4 tuần sau khi hoàn thành liệu pháp[86].

Viêm niêm mạc: các triệu chứng đặc trưng bao gồm: ban đỏ, phù nề, mềm, đau, khó nuốt và khàn tiếng. Khởi phát điển hình khoảng 2 tuần sau khi bắt đầu xạ trị. Các triệu chứng có thể tồn tại đến 4 tuần sau khi hoàn thành liệu pháp hoặc lâu hơn khi sử dụng hóa trị liệu đồng thời[86].

Viêm phổi do xạ trị: xảy ra trong quá trình xạ trị hoặc trong 6 tháng đầu sau xạ, với tần suất xảy ra cao nhất là vào thời điểm 2 tháng sau khi bắt đầu xạ. Nghiên cứu của đại học Washington trên 99 bệnh nhân được xạ trị lồng ngực liều xạ từ 50 Gy- 70 Gy (1,8- 2 Gy mỗi ngày) ghi nhận tỷ lệ viêm phổi từ độ 2 trở lên 14% tại thời điểm 6 tháng, 17% tại thời điểm 12 tháng và 24% tại thời điểm 24 tháng[86]. Việc sử dụng hóa trị đồng thời với xạ trị dường như làm tăng nguy cơ viêm phổi do bức xạ so với hóa trị tuần tự hoặc xạ trị đơn thuần. Tsujino và cs., đã hồi cứu 65 bệnh nhân được HXTĐT bằng cách sử dụng các bộ đôi khác nhau. Tỷ lệ viêm phổi do xạ trị độ 2 trở lên đối với các giá trị V20 ≤20%, 21-25%, 26-30% và ≥31%, tương ứng là 8,7%, 18,3%, 51% và 85%[86].

Viêm thực quản cấp tính xảy ra sau 2-3 tuần xạ trị với phân liều 2 Gy/ngày, biểu hiện khó nuốt, nuốt đau rát sau xương ức điều này kéo dài có thể dẫn đến ăn kém, sụt cân, mất nước; một số trường hợp có thể bị thủng hoặc tắc nghẽn[86].

+ *Tác dụng phụ muộn:* xuất hiện hàng tháng đến hàng năm sau điều trị. Xơ hóa phổi thường xảy ra sau 12 tháng[86].

Xơ hóa - teo hẹp thực quản, một số trường hợp có thể bị thủng hoặc hình thành lỗ rò. Tỷ lệ viêm thực quản cao hơn rõ rệt khi sử dụng đồng thời hóa trị và xạ trị với phân liều thông thường. Choy và cs. đã báo cáo viêm thực quản cấp độ 3-4 chiếm 46% khi điều trị bằng HXTĐT với phác đồ paclitaxel và carboplatin hàng tuần và xạ trị 66 Gy,phân liều 2-Gy/ngày[86].

Ung thư, bệnh tim sau xạ trị[4,86].

1.4.3. Vai trò hoá - xạ trị

Điều trị UTPKTBN giai đoạn tiến xa, tại vùng với hoá trị đơn thuần đã đạt giới hạn trần của trị liệu từ năm 1995 trở lại đây, mặt khác xạ trị đơn thuần cũng không cải thiện được kết quả điều trị. Hiện nay theo hướng dẫn lâm sàng của Hiệp hội ung thư Châu Âu và NCCN khuyến cáo điều trị UTPKTBN giai đoạn tiến xa, tại vùng là sự kết hợp của hoá trị và xạ trị[7,8]. Sự kết hợp này giúp đạt cả hai mục đích kiểm soát tổn thương nguyên phát đồng thời tiêu diệt di căn xa vi mô chưa phát hiện được[87,88]. Có nhiều mô thức phối hợp hoá trị và xạ trị như: hoá trị và xạ trị tuần tự, hoá trị - xạ trị đồng thời, hoá trị dẫn đầu phối hợp hoá xạ trị đồng thời ngoài ra có thể có hay không có hoá trị củng cố, duy trì sau các mô thức trên.

1.4.3.1. Hoá trị trước xạ trị (tuần tự)

Nhiều nghiên cứu thăm dò dùng hoá trị tân bổ trợ sau đó xạ trị đạt được thời gian sống (TGS) trung bình từ 9,6 tháng tới hơn 16 tháng và tỉ lệ TGS 2 năm thay đổi từ 20-40%, kết quả này có vẻ tốt hơn so với chỉ xạ trị đơn thuần. Nghiên cứu của Eric D. Miller và cs, xác định hóa trị phối hợp tuần tự xạ trị mang lại sống thêm 18,1 tháng cao hơn xạ trị đơn thuần 12,2 tháng, việc phối hợp hóa trị và xạ trị làm giảm 9% nguy cơ tử vong[89]. Theo G.L. Banna và Cs, hóa trị gemcitabine với bộ đôi carboplatin +paclitxel sau đó xạ trị cho tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cao 80%, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển 10,5 tháng, sống còn toàn bộ 21,1 tháng. Tác dụng phụ độ 3-4 thường gặp gồm: giảm bạch cầu (19%), tăng men gan (11%), tiêu chảy (6%) có thể chấp nhận được[90].

1.4.3.2. Hoá xạ trị đồng thời

Phân tích hậu kiểm đa trung tâm, cho thấy hóa trị liệu đồng thời xạ trị làm giảm nguy cơ tử vong sau hai năm so với hóa trị liệu tuần tự hoặc xạ trị đơn thuần ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III. Việc sử dụng hóa trị đồng thời với xạ trị trong UTPKTBN tiến triển tại vùng có thể nâng cao lợi ích của xạ trị về mặt kiểm soát tại chỗ và tại vùng và do đó cải thiện thời gian sống thêm. Hóa trị làm giảm nguy cơ di căn xa và xạ trị sẽ duy trì kiểm soát tại chỗ, tại vùng; hóa trị còn làm tăng độ nhạy xạ và tăng hiệu quả của xạ trị. Tổng cộng có 25 nghiên cứu ngẫu nhiên (bao gồm 3752 bệnh nhân) được đưa vào tổng quan cập nhật này: mười chín thử nghiệm (2728 bệnh nhân) so sánh hóa- xạ trị đồng thời với xạ trị đơn thuần và sáu thử nghiệm (1024 bệnh nhân) so sánh hóa-xạ trị đồng thời với hóa trị- xạ trị tuần tự. Cả hai so sánh đều cho thấy nguy cơ tử vong giảm đáng kể khi sử dụng hóa-xạ trị đồng thời, với sự gia tăng liên quan đến tỷ lệ viêm thực quản cấp tính, viêm phổi, giảm bạch cầu và thiếu máu[63].

Các nghiên cứu lâm sàng gần đây như nghiên cứu RTOG 9410 và những nghiên cứu pha III khác cho thấy kết hợp hoá xạ trị đồng thời cho hiệu quả điều trị cao hơn hoá xạ trị tuần tự, và trở thành khuôn mẫu với đặc tính dung nạp tốt, tăng tỉ lệ đáp ứng, kéo dài thời gian sống thêm, và nâng cao chất lượng sống của bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III, không phẫu thuật được. Nghiên cứu RTOG 9410 thử nghiệm lâm sàng so sánh hoá xạ trị đồng thời (HXTĐT) so với hoá xạ trị tuần tự (HXTTT) thấy kết quả trung vị thời gian sống thêm ở nhóm HXTĐT là 17 tháng cao hơn so với HXTTT là 14,6 tháng với hoá chất sử dụng là Cisplatin/Vinblastine[64]. Theo José Belderbos và cs (nghiên cứu EORTC 08972-22973) tỷ lệ SCTB 2 năm của hóa-xạ trị đồng thời (Cisplatin) 39% cao hơn hóa-xạ trị tuần tự (Gemcitabine + Cisplain) 34%[91].

Trước đây, xạ trị đơn độc ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III, không mổ được có tỷ lệ sống còn 5 năm kém (dưới 10%). Qua 2 thập niên gần đây, hóa trị dựa trên nền tảng platinum phối hợp xạ trị đạt thời gian sống thêm (12-14 tháng) kéo dài hơn so với xạ trị đơn độc (9-12 tháng)[92]. Phân tích hậu

kiểm, 13 thử nghiệm lâm sàng (1936 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III, không phẫu thuật được) hóa-xạ trị đồng thời mang lại nhiều lợi ích hơn về sống thêm toàn bộ, sống thêm bệnh không tiến triển, tỷ lệ đáp ứng và giảm 28% nguy cơ tử vong (HR = 0.72; 95% CI, 0.62-0.84; P < .001) so với xạ trị đơn độc. Tuy nhiên, tác dụng phụ cần nghiên cứu thêm[92].

Ngày nay, có nhiều nghiên cứu nhằm làm tối ưu hoá mô thức hoá xạ trị đồng thời. Với các vấn đề cần xác định như: chọn lọc những thuốc hoá trị thích hợp để sử dụng trong kết hợp với xạ trị, kỹ thuật xạ trị với mô phỏng bằng PET/CT, vai trò của hoá trị cảm ứng (hoá trị dẫn đầu) trên những bệnh nhân hoá xạ trị đồng thời đang được làm sáng tỏ bởi những thử nghiệm lâm sàng pha III[13,21,65,93,94].

Hiện nay, phối hợp Paclitaxel và Carboplatin hàng tuần trong thời gian xạ trị đang trở thành phác đồ chuẩn trong việc thực hiện những thử nghiệm pha III. Trong nghiên cứu của Jun Wang và cs, sử dụng phác đồ paclitaxel-carboplatin hàng tuần phối hợp xạ trị 3D-CRT đồng thời ghi nhận tỷ lệ đáp ứng chung cao (81%), thời gian sống thêm toàn bộ trung bình 19 tháng, tỷ lệ kiểm soát tại vùng ở thời điểm 2 năm là 75%, tuy nhiên tác dụng phụ viêm thực quản, viêm phổi, giảm bạch cầu độ II-III cũng khá cao lần lượt là: 61,9%, 41,9%, 23,8%[95]. Theo J. Liang và Cs TNLS pha III, đa trung tâm so sánh hiệu quả của 2 phác đồ hoá chất etoposide/cisplatin (EP) và carboplatin/paclitaxel (PC) phối hợp xạ trị đồng thời 60-66 Gy, trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III, không mổ được. Kết quả trung vị sống còn ở nhóm EP là 20,7 tháng và nhóm PC là 23,3 tháng, viêm phổi do xạ độ 2 ở nhóm PC cao hơn EP (33,3% so với 18,9%, p= 0,036), viêm thực quản độ 3 ở nhóm EP cao hơn PC (20% so với 6,3%, p=0,009)[93].

Hiệu quả của paclitaxel phối hợp với cisplatin có gì khác so với phối hợp carboplatin hay không. R. Rosell và Cs, thử nghiệm lâm sàng pha III, trên 618 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn (68% IV; 32% IIIB). Kết quả thấy tỉ lệ đáp ứng, trung vị sống còn ở phác đồ Paclitaxel-Cisplatin cao hơn Paclitaxel-

Carboplatin, nhưng tác dụng phụ trên thận của phác đồ có cisplatin nhiều hơn carboplatin nhất là trên bệnh nhân lớn tuổi[96].

Mun Sem Liew và Cs, nghiên cứu so sánh tác dụng phụ và kết quả phác đồ carboplatin + paclitaxel (PC) so với cisplatin + etoposide (PE) trong hoá xạ đồng thời bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III. Kết quả ghi nhận: PC được chỉ định cho bệnh nhân lớn tuổi hơn PE (trung vị 71 tuổi so với 63 tuổi, p=0,0006), tác dụng phụ ở nhóm phác đồ PE tăng hơn nhóm PC một cách có ý nghĩa đối với giảm bạch cầu độ 3 (39% so với 14%, p=0,024) và giảm tiểu cầu (10% so với 0%, p= 0,039), viêm phổi do xạ trị xảy ra thường hơn ở nhóm PC (66% so với 38%, p=0,033). Trung vị theo dõi 51,6 tháng, không có sự khác biệt về kết quả sống thêm không bệnh (trung vị PC 12 tháng so với PE 11,5 tháng, p=0,7) và sống thêm toàn bộ (trung vị PC 20,7 tháng so với PE 13,7 tháng, p=0,989). Nghiên cứu cho thấy phác đồ PC thường sử dụng cho bệnh nhân lớn tuổi, ít tác dụng phụ huyết học, nhưng kết quả sống còn không khác so với PE. PC dễ chấp nhận trong phác đồ hoá xạ đồng thời ở bệnh nhân lớn tuổi có nhiều bệnh lí nội khoa đi kèm[65].

1.4.3.3. Hoá trị dẫn đầu sau đó hoá xạ trị đồng thời

Để tăng khả năng kiểm soát bệnh UTPKTBN giai đoạn III, kéo dài thời gian sống thêm, một số nghiên cứu đã thêm 2 chu kì hoá trị trước, sau đó mới tiến hành hoá xạ đồng thời. Kết quả bước đầu cho thấy tỉ lệ đáp ứng tăng hơn, thời gian sống thêm kéo dài hơn, nhưng tác dụng phụ thì không khác nhau so với hoá xạ trị tuần tự hoặc hoá xạ trị đồng thời hoặc hoá xạ trị đồng thời nhưng sau đó có kèm củng cố bằng hoá chất.

Báo cáo của Trung tâm Ung thư Fox Chase ở Mỹ - Nghiên cứu 94-001 của Langer C.J. và cs thực hiện hoá trị dẫn đầu Paclitaxel + carboplatin sau đó hoá xạ đồng thời ở những bệnh nhân UTPKTBN tiến triển tại vùng, không phẫu thuật được. Mục đích nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả sự phối hợp hoá trị dẫn đầu với hoá xạ đồng thời, xác định liều tối đa của paclitaxel và carboplatin với chu kì mỗi 3 tuần trong suốt quá trình xạ trị sau hoá trị dẫn

đầu. Kết quả ghi nhận tỉ lệ đáp ứng một phần 59%, tỉ lệ sống còn 1 năm 62 %, trung vị sống thêm toàn bộ 15,3 tháng, trung vị sống thêm bệnh không tiến triển là 7,8 tháng; tác dụng phụ giảm bạch cầu hạt, thiếu máu, viêm thực quản, viêm phổi do xạ ít xảy ra. Nghiên cứu cho thấy hoá trị dẫn đầu paclitaxel + carboplatin sau đó hoá xạ trị đồng thời có tác động tích cực và có thể dung nạp được ở những bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến triển tại vùng. Liều được chấp nhận là paclitaxel 175 mg/m^2 + carboplatin AUC=5 chu kì mỗi 3 tuần x 2 chu kì dẫn đầu là an toàn[97].

Nghiên cứu tiến cứu của Swan Swan Leong và Cs trên 63 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không mổ được điều trị 2 chu kì hoá trị dẫn đầu paclitaxel 175mg/m^2 + carboplatin AUC=6, sau đó xạ trị lồng ngực 60-66 Gy đồng thời với paclitaxel 60 mg/m^2 mỗi tuần x 6 tuần. Kết quả nghiên cứu: có 5 trường hợp đáp ứng hoàn toàn, 33 trường hợp đáp ứng một phần, tỉ lệ đáp ứng là 60%, 37 bệnh nhân xuất hiện tác dụng phụ giảm bạch cầu độ 3-4; 48% bệnh nhân viêm thực quản cần điều trị giảm đau narcotic, 2 bệnh nhân bị chít hẹp thực quản sau đó. Trung vị sống còn là 51 tháng và 12 tháng cho giai đoạn IIIA và IIIB; sống còn bệnh không tiến triển là 16 tháng và 11 tháng cho giai đoạn IIIA và IIIB. Nghiên cứu kết luận tỉ lệ đáp ứng tốt là một kết quả hứa hẹn, viêm thực quản là tác dụng phụ cần được chú ý và cần phải điều chỉnh phác đồ điều trị: lịch trình hoá trị cũng như kế hoạch xạ trị[98].

1.4.3.4. Hoá trị củng cố sau hoá xạ trị đồng thời

Đến nay, được tiến hành với nhiều nghiên cứu nhằm mong muốn cải thiện thêm hiệu quả của HXTĐT trên các đối tượng UTPKTBN giai đoạn tiến triển tại vùng, nhưng kết quả vẫn chưa được khẳng định rõ ràng. Nghiên cứu SWOG S9712 của Angela M.Davies và Cs thực hiện nghiên cứu tiếp nối theo nghiên cứu SWOG S9429 (nghiên cứu SWOG S9429 đã chứng minh được tính hiệu quả của hoá xạ đồng thời trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III, nguy cơ kém). Nghiên cứu SWOG S9712 củng cố thêm hoá trị paclitaxel sau khi hoá xạ đồng thời trên nhóm bệnh nhân đã được thực hiện trong nghiên cứu SWOG S9429. Kết quả cho thấy thêm paclitaxel củng cố sau hoá xạ trị

đồng thời làm tăng tác dụng phụ, nhưng lợi ích không đem lại được nhiều[99]. Trường hợp hóa trị dẫn đầu paclitaxel-carboplatin kết hợp hóa-xạ trị đồng thời và cũng cố hoá trị paclitaxel hàng tuần được nghiên cứu pha III bởi Carter D.L. và Cs cho thấy không cải thiện kết quả lâm sàng và các kết quả lâm sàng có chiều hướng tốt ở nhóm không có hoá trị củng cố[12].

1.4.4. Vai trò điều trị nhắm trúng đích

UTPKTBN có sự bộc lộ quá mức EGFR, đóng một vai trò mật thiết trong tiến triển khối bướu. Trong thực tế lâm sàng, hai nhóm chất đối kháng EGFR được dùng cho UTPKTBN giai đoạn tiến triển là: các kháng thể đơn dòng kháng EGFR như cetuximab (Erbitux) và các chất ức chế Tyrosine kinase kháng EGFR phân tử nhỏ (TKIs), cụ thể là erlotinib (Tarceva), gefitinib (Iressa), Afatinib, Dacomitinib, Orsimertimib[100,101]. Hướng dẫn lâm sàng của NCCN: "Khuyến nghị sử dụng erlotinib ở bệnh nhân UTPKTBN dương tính với đột biến EGFR ở mọi bước điều trị. Hướng dẫn ghi chú: có quan hệ rõ ràng giữa đột biến EGFR đặc biệt là mất đoạn exon 19 và đột biến exon 21 và đáp ứng với TKI"[8]. Theo Komaki R. và Cs khảo sát 48 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến triển được điều trị bằng phác đồ erlotinib + hoá xạ trị đồng thời. Nghiên cứu mang lại kết quả sống thêm đầy hứa hẹn, trung vị sống thêm toàn bộ 36,5 tháng; tỉ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm-2 năm- 5 năm lần lượt là: 82,6%, 67,4%, 35,9%; tác dụng phụ có thể chấp nhận được. Nhưng thời gian sống thêm bệnh không tiến triển thì không được như mong đợi[102].

Một số trường hợp có tình trạng đột biến T790M tại exon 20 dẫn đến tình trạng kháng EGFR TKI hoặc những khối bướu phổi mang tái sắp xếp EML 4-ALK có thể điều trị bằng Crizotinib. TKI thế hệ ba (Osimertinib), ức chế cả đột biến EGFR nhạy thuốc (mất đoạn exon 19 và L858R) và đột biến EGFR T790M kháng thuốc, có khả năng đi qua hàng rào máu não lành lặn[103]. Vai trò của Osimertinib trong điều trị duy trì cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến triển tại vùng, không phẫu thuật được, có đột biến EGFR và bệnh không tiến triển sau hóa-xạ trị đồng thời với nền tảng platinum đang tiến hành

trong một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, pha III, mù đôi (LAURA), hiện đang chờ kết quả[104].

Thử nghiệm lâm sàng pha III, RTOG-0617 chứng minh cetuximab phối hợp hóa -xạ trị đồng thời trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III, không phẫu thuật được không cải thiện về thời gian sống thêm, ngược lại tác dụng phụ có thể tăng[11].

1.4.5. Vai trò miễn dịch liệu pháp

Trong những năm gần đây, một lớp thuốc mới ức chế PD-1, kích hoạt hệ thống miễn dịch tấn công khối bướu được ứng dụng vào điều trị bệnh bướu hắc bào ác tính di căn và ung thư phổi như Nivolumab (Opdivo), Pembrolizumab (Keytruda) đã được FDA công nhận năm 2014[23,105,106].

Phối hợp hóa-xạ trị đồng thời với liệu pháp miễn dịch làm tăng hiệu quả của xạ trị, tăng khả năng kiểm soát tại vùng và di căn xa, thời gian gần đây được nghiên cứu nhiều với Durvalumab [107]. Nghiên cứu PACIFIC, TNLS, pha III, mù đôi, kiểm chứng giả dược, đa trung tâm quốc tế, trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III, không phẫu thuật được chưa tiến triển sau hóa-xạ trị đồng thời dựa trên Platinum, phân ngẫu nhiên 2 nhóm (2:1) nhóm 1 điều trị duy trì Durvalumab, nhóm 2 giả dược. Kết quả ghi nhận Durvalumab cải thiện sống thêm bệnh không tiến triển 11,6 tháng so với giả dược. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12 và 24 tháng ở nhóm Durvalumab (83,1% và 66,3%) cao hơn nhóm giả dược (75,3% và 55,6%), Durvalumab giảm 32% nguy cơ tử vong so với giả dược. Tác dụng phụ thường gặp: ho, viêm phổi, sốt, nổi mẫn, suy giáp chủ yếu độ 1-2[107]. Hiện tại, điều trị miễn dịch (Durvalumab) củng cố sau hóa-xạ trị đồng thời là hướng tiếp cận duy nhất chứng minh hiệu quả kiểm soát tái phát, di căn, cải thiện sống còn cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III, không phẫu thuật được.

1.5. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN III, KHÔNG PHẪU THUẬT ĐƯỢC

Điều trị UTPKTBN giai đoạn III, không phẫu thuật được kết quả có sự khác nhau giữa các nghiên cứu. Sự phối hợp của hóa trị và xạ trị cũng rất đa dạng từ việc lựa chọn hóa chất, liều lượng hóa chất đến lựa chọn các các kỹ thuật xạ trị, phân liều xạ trị, tổng liều xạ trị. Trên nền tảng cơ bản là hóa - xạ trị đồng thời hóa chất có thể cho trước gây cảm ứng hay củng cố thêm sau hóa -xạ trị đồng thời các liệu pháp sinh học phân tử, liệu pháp miễn dịch. Các nghiên lâm sàng trước đây đã xác định được nhiều yếu tố ảnh hưởng đến kết quả sống thêm toàn bộ và sống thêm bệnh không tiến triển như: tuổi, KPS, tình trạng hút thuốc lá, giai đoạn bệnh, loại mô học, liều xạ trị, phân liều xạ trị, đáp ứng điều trị…

Theo Michael D. Brundage, tổng hợp 887 bài báo xác định được 169 yếu tố tiên lượng liên quan đến khối bướu và bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn: các yếu tố liên quan đến khối bướu: giai đoạn bệnh (IIIA so với IIIB), yếu tố "T", yếu tố "N", số lượng và vị trí bướu, hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên, tràn dịch màng phổi, di căn gan, tăng calci máu, hemoglobin, LDH, Albumin; các yếu tố liên quan đến bệnh nhân: giới, tuổi, chỉ số hoạt động cơ thể, tình trạng sụt cân, triệu chứng lâm sàng. Ngoài ra, còn xác định các yếu tố tiên lượng mới hứa hẹn như: yếu tố đông máu, protein niệu, Ki-67, K ras, P53, c-erbB-1, NSE, TPA, chất lượng cuộc sống, tình trạng hôn nhân[108].

Nghiên cứu của Julian Taugner đã xây dựng mô hình tiên lượng cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III, không phẫu thuật được, được điều trị phác đồ đa mô thức phối hợp hóa xạ trị, các yếu tố liên quan đến bệnh nhân và khối bướu đã được kiểm tra về tác động của chúng đối với sự sống thêm. Các yếu tố cho thấy mối liên quan tiêu cực với tiên lượng sau đó đã được đưa

vào điểm số. Chia ba nhóm có điểm: rủi ro thấp, trung bình và nguy cơ cao. Các yếu tố tuổi (p = 0,020), giới tính (p= 0,007), hút thuốc lá/năm gói (p = 0,015), chọn lọc các yếu tố liên quan đến khối u: T, N (p = 0,004) và mô học (p = 0,004) có tác động đáng kể đến tỷ lệ sống còn chung và được ghi điểm với một điểm cho mỗi yếu tố. Phân tích đã cho thấy một xu hướng cho tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 1 năm với 100% cho bệnh nhân có nguy cơ thấp, 93% nguy cơ trung bình và 69% nguy cơ cao (P = 0.100). Nghiên cứu kết luận: điểm số nguy cơ đã chứng minh sự khác biệt sống thêm toàn bộ đáng chú ý trong UTPKTBN giai đoạn III, không phẫu thuật được[109].

Theo Everett E. Vokes, nghiên cứu 366 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III, không phẫu thuật được, chia thành 2 nhóm: nhóm A: hóa - xạ trị đồng thời với paclitaxel-carboplatin hàng tuần, liều xạ trị 66Gy, nhóm B: hóa trị dẫn đầu paclitaxel-carboplatin sau đó hóa - xạ trị đồng thời như trên. Các yếu tố tiên lượng khác có liên quan đến sống thêm một cách có ý nghĩa thống kê là: tuổi (HR= 1,018, 95%CI: 1,004-1,03, p=0,01); chỉ số hoạt động cơ thể (PS) (HR=1,3, 95%CI: 1,018-1,681, p=0,036); sụt cân (HR=1,33, 95%CI: 1,017-1,755, p=0,038). Qua nghiên cứu nhận thấy thêm 2 chu kỳ hóa trị paclitaxel-carboplatin cảm ứng dẫn đầu có thể làm thay đổi kéo dài thời gian sống thêm và làm tăng tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 2 năm[15].

Theo Yaqi Huang, tổng hợp 55 công trình nghiên cứu, bao gồm 22.719 bệnh nhân được ghi nhận đánh giá liên quan giữa mức haemoglobin và sống thêm toàn bộ, kết quả cho thấy mức haemoglobin giảm có ý nghĩa liên quan với tình trạng sống thêm kém (HR 1,57, 95%CI: 1,44-1,72). Ngoài ra, nghiên cứu còn cho thấy, nồng độ haemoglobin càng thấp thì tình trạng sống thêm toàn bộ càng ngắn (HR 1,11, 95%CI: 1,06-1,16). Tuy nhiên, mức giảm haemoglobin không liên quan đến sống thêm bệnh không tiến triển[110].

1.6. CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU TRONG NƯỚC

Từ 2005 đến nay có nhiều công trình nghiên cứu trong nước khảo sát về điều trị UTPKPTBN giai đoạn III bằng các phác đồ hoá trị - xạ trị góp phần khẳng định được tính dung nạp, tính an toàn của của các phác đồ điều trị, cũng như những kết quả bước đầu khá khả quan.

Hàn Thị Thanh Bình, nghiên cứu 163 bệnh nhân UTPKPTBN giai đoạn IIIB - IV, tại bệnh viện K chia làm 2 nhóm, nhóm 1 được điều trị bằng phác đồ Paclitaxel + Cisplatin, nhóm 2 phác đồ Etoposide + Cisplatin. Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn, một phần, bệnh không đổi, bệnh tiến triển lần lượt là: 10,9%, 24,4%,46,3%, 18,3% đối với nhóm 1 và 6,2%, 14,8%, 37%, 42% đối với nhóm 2 ($p<0,01$). Tác dụng phụ trên hệ huyết học ở nhóm 1 cao hơn nhóm 2 (giảm BCĐNTT độ III/IV 78,04% so với 50,6%, $p< 0,05$). Ngoài ra tác dụng phụ khác như buồn nôn, nôn, đau cơ, thần kinh gặp nhiều ở nhóm 1 hơn nhóm 2. Các độc tính như thiếu máu, giảm tiểu cầu, suy gan, suy thận, rụng tóc tương đương nhau cả 2 nhóm[17].

Nguyễn Việt Long, nghiên cứu cắt ngang đánh giá kết quả hoá xạ trị đồng thời UTPKTBN giai đoạn III trên 50 bệnh nhân, kết quả: tỉ lệ đáp ứng toàn bộ 66%, bệnh không đổi 18%, bệnh tiến triển 16%, giai đoạn bệnh và hạch càng cao thì tỉ lệ đáp ứng càng thấp. Thời gian sống thêm trung bình 15 tháng. Tác dụng phụ chủ yếu là trên hệ tạo máu (hạ bạch cầu trung tính) và viêm thực quản, không có bệnh nhân tử vong trong quá trình điều trị[18].

Lê Tuấn Anh, đánh giá kết quả sống 5 năm và các yếu tố tiên lượng của hóa xạ đồng thời UTPKTBN giai đoạn III, thời gian sống thêm toàn bộ là 22,4 tháng, 62,8% đạt sống thêm toàn bộ 1 năm, 36,2% bệnh nhân đạt tỷ lệ sống thêm 3 năm và kết quả sống thêm sau 5 năm là 19,5%. Đánh giá các yếu tố tiên lượng, nghiên cứu ghi nhận lợi ích của hóa xạ đồng thời ưu thế hơn ở nhóm bệnh nhân nữ, tuổi dưới 60, giai đoạn IIIA, chỉ số hoạt động cơ thể KPS 90-100 và sụt cân dưới 5%. Tuổi bệnh nhân (tuổi >69/<60: OR = 4,4 (1,3-14,7), p= 0,016) và chỉ

số hoạt động cơ thể (KPS 100/KPS 80: OR = 0,06 (0,01-0,5), p= 0,012) là các yếu tố tiên lượng sống thêm toàn bộ có ý nghĩa thống kê[20].

Vũ Hữu Khiêm, điều trị UTPKTBN bằng phác đồ phối hợp hóa chất và xạ trị với PET/CT mô phỏng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm tương ứng là 81%; 54,2%; 42,9%; 33,2%, thời gian sống thêm trung bình là 33 tháng. Ở nhóm bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn sau điều trị, tỷ lệ sống thêm không bệnh tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm tương ứng là 90,7%; 66,3%; 55,2%; 52,2%, với thời gian sống thêm không bệnh trung bình 36,9 tháng[21].

Bùi Công Toàn, nghiên cứu mô tả cắt ngang, 38 bệnh nhân UTPKPTBN giai đoạn IIIB được điều trị phác đồ hoá-xạ trị đồng thời với hoá chất cisplatin và etoposide kết quả bước đầu ghi nhận tỉ lệ đáp ứng toàn bộ 65,8%, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn, một phần lần lượt là 5,3% và 60,5%. Hạ BCĐNTT độ 3-4 là tác dụng phụ nặng phổ biến nhất 42,1%, viêm thực quản nặng độ 3-4: 13,1%[19].

1.7. CƠ SỞ LỰA CHỌN PHÁC ĐỒ PACLITAXEL - CARBOPLATIN PHỐI HỢP HÓA - XẠ ĐỒNG THỜI TRONG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN III, KHÔNG PHẪU THUẬT ĐƯỢC

Các nghiên cứu lâm sàng gần đây như nghiên cứu RTOG 9410[64] và EORTC 08972-22973[91] cho thấy kết hợp hoá xạ trị đồng thời cho hiệu quả điều trị cao hơn hoá xạ trị tuần tự với thời gian sống thêm ở nhóm HXTĐT là 17 tháng cao hơn so với HXTTT là 14,6 tháng, tỷ lệ STTB 2 năm của HXTĐT 39% cao hơn HXTTT 34% và tỷ lệ đáp ứng ở nhóm HXTĐT đạt 70% cao hơn HXTTT. Sau đó một phân tích đa trung tâm, dữ liệu từ sáu thử nghiệm lâm sàng gồm 1205 bệnh nhân UTPKTBN tiến triển tại chỗ, tại vùng của *Anne Aup´erin* và cs cho thấy HXTĐT mang lại lợi ích tuyệt đối 5,7% tại thời điểm 3 năm và 4,5% tại thời điểm 5 năm đồng thời làm giảm tiến triển bệnh tại vùng 6,1% tại thời điểm 5 năm so với HXTTT, tuy nhiên HXTĐT làm tăng độc tính viêm thực quản từ 4% lên 18%, độc tính trên phổi thì không khác biệt[67]. HXTĐT trở thành khuôn mẫu với đặc tính dung nạp khá tốt, tăng

tỉ lệ đáp ứng, tăng tỷ lệ kiểm soát tại chỗ, kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III, không phẫu thuật được. Hiện nay theo hướng dẫn lâm sàng của Hiệp hội ung thư Châu Âu (ESMO) 2017 và NCCN 2018 khuyến cáo điều trị UTPKTBN giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng không phẫu thuật được là sự kết hợp đồng thời hoá trị và xạ trị dựa trên nền tảng hóa chất platinum[7,8]. Tại Việt Nam, theo khuyến cáo của Bộ Y Tế năm 2018: "HXTĐT được xem là xử trí tiêu chuẩn cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III (không phẫu thuật được). Kỹ thuật xạ trị bao gồm xạ trị một phân liều mỗi ngày, tổng liều 74 Gy thường kèm theo kết quả sống còn thấp hơn 60Gy. Hóa trị kèm theo thường là platin hoặc bộ đôi platin với các thuốc thế hệ III như taxane, vinorelbine…"[55]

Để tăng khả năng kiểm soát bệnh, kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không phẫu thuật được cũng như giảm độc tính của HXTĐT nhất là độc tính của xạ trị trên mô lành, một số nghiên cứu đã thêm 2 chu kì hoá trị trước, sau đó mới tiến hành hoá xạ đồng thời. Kết quả bước đầu cho thấy tỉ lệ đáp ứng tăng hơn (70%-88%), thời gian sống thêm kéo dài hơn, các tác dụng phụ có thể dung nạp được tốt. Theo Jochen Willner, nghiên cứu TNLS trên 38 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không phẫu thuật được với mô thức hoá trị trước Paclitaxel - Carboplatin tiếp theo sau là hoá trị Paclitaxel hàng tuần đồng thời với xạ trị 3D-Conformal kết quả nhận thấy tỉ lệ đáp ứng bướu khá cao 88% và tỉ lệ sống còn 1 năm và 2 năm lần lượt là 73% và 34%. Tỷ lệ viêm phổi 21%, giảm Bạch cầu độ III 2,6%. Nghiên cứu kết luận hoá trị trước phối hợp với hoá xạ trị đồng thời làm tăng hiệu quả điều trị và tác dụng phụ có thể chấp nhận được[14].

D.L.Carter và cs. thực hiện nghiên cứu lâm sàng pha III, trên 220 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III, được điều trị phác đồ paclitaxel-carboplatin dẫn đầu sau đó HXTĐT với paclitaxel-carboplatin hàng tuần, cho thấy tỷ lệ đáp ứng chung 71%, tại thời điểm 3 năm trung vị sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm tòan bộ là 9,5 tháng và 26,9 tháng[12].

Theo Hui Luo và cs tiến hành nghiên cứu phân tích đa trung tâm cho thấy kết quả sống thêm 5 năm của hóa trị cảm ứng trước HXTĐT là yếu tố có giá trị tích cực trong UTPKTBN giai đoạn tiến triển tại chỗ. Trong vài thập kỷ, tỷ lệ sống sót của UTPKTBN không được cải thiện đáng kể vì những lý do: dễ tái phát tại vùng và di căn xa (thất bại tại vùng là thủ phạm chính). Hóa trị cảm ứng trước đã được chứng minh là giảm kích thước các tổn thương tại chỗ và tại vùng, tạo thuận lợi cho HXTĐT tiếp theo sau nhằm đạt tỷ lệ đáp ứng cao và kéo dài thời gian sống thêm[62].

Hiện nay, phác đồ hóa chất dựa trên nền tảng platinum hoặc bộ đôi platinum được khuyến cáo như một phác đồ tiêu chuẩn trong phối hợp hóa xạ đồng thời. Theo Zuleyha Calikusu, hai phác đồ hóa trị được sử dụng phổ biến nhất tại Mỹ là cisplatin-etoposide và carboplatin-paclitaxel trong HXTĐT. Phác đồ Cisplatin được cho là tốt hơn phác đồ Carboplatin mang lại tỷ lệ đáp ứng cao hơn, nhưng tác dụng phụ độ 3 trở lên ít gặp hơn với phác đồ paclitaxel-carboplatin[9]. Nghiên cứu đa trung tâm của Rafael Santana-Davila và cs., sống thêm toàn bộ không khác nhau giữa phác đồ EP và PC khi phối hợp với hóa xạ đồng thời, nhưng phác đồ EP có tác dụng phụ cao hơn phác đồ PC[10]. Theo R. Rosell và Cs đã tiến hành một thử nghiệm lâm sàng pha III, trên 618 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn (68% IV; 32% IIIB). Kết quả cho thấy tỉ lệ đáp ứng, trung vị sống còn ở 2 phác đồ paclitaxel-cisplatin và paclitaxel-carboplatin không khác nhau, nhưng độc tính ở phác đồ có cisplatin cao hơn carboplatin[96]. Kết quả của Mun Sem Liew cũng tương tự tuy nhiên phác đồ PC thường được lựa chọn cho người lớn tuổi, có nhiều bệnh nền kèm theo[65]. Việc lựa chọn phác đồ cụ thể đôi khi dựa trên các yếu tố phụ chẳn hạn như: chi phí, sự thuận tiện về hậu cần, dễ sử dụng, hồ sơ tác dụng phụ, sở thích của bệnh nhân và kinh nghiệm của bác sỹ.

Trong các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha II-III gần đây, phác đồ Paclitaxel 200 mg/ m^2 - Carboplatin AUC=6 cảm ứng sau đó HXTĐT với Paclitaxel 45 mg/ m^2 - carboplatin AUC=2 hàng tuần đang trở thành phác đồ

thường được sử dụng vì khả năng dung nạp phác đồ điều trị tốt, thuận tiện trong thực hiện và đạt hiệu quả điều trị. Theo Yousry S Gouda và cs., nghiên cứu 60 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III, không phẫu thuật được từ năm 1988-2000 với phác đồ như trên, kết quả cho thấy đạt tỷ lệ đáp ứng cao 75%, tỷ lệ bệnh tiến triển tại vùng tại thời điểm 2 năm chiếm 32% và phác đồ paclitaxel-carboplatin hàng tuần phối hợp xạ trị là một phác đồ dung nạp tốt cho bệnh nhân ngoại trú với kết quả đáng khích lệ[111].

Đến năm 2013, Hend Ahmed El-Hadaad và cs., nghiên cứu TNLS pha II phác đồ tương tự như trên cho 56 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không phẫu thuật được. Kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng chung 71,6%, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm 53,6%, giảm bạch cầu là tác dụng phụ thường gặp trong suốt giai đoạn hóa trị cảm ứng dẫn đầu (12,5%), viêm thực quản là tác dụng phụ thường gặp trong giai đoạn HXTĐT (14,3%). Nghiên cứu cho thấy tỷ đáp ứng cao và tác dụng phụ có thể chấp nhận được[112].

Một nghiên cứu lâm sàng pha III của Tien Hoang và cs., sử dụng phác đồ paclitaxel-carboplatin phối hợp HXTĐT với liều như trên, kết quả cho thấy tỷ lệ kiểm soát bệnh 75,8%, trung vị sống thêm tòan bộ và sống thêm bệnh không tiến triển là 15,3 tháng và 7,4 tháng[113].

Về xác định liều xạ và phân liều xạ cũng có nhiều nghiên cứu khảo sát với các mức liều xạ trị cũng như phân liều xạ khác nhau. Nghiên cứu RTOG-0617 cho thấy liều xạ tiêu chuẩn 60 Gy, phân liều 2 Gy/ngày x 5 ngày/tuần phối hợp đồng thời hóa chất PC hàng tuần có kết quả sống thêm cao hơn và ít tác dụng phụ hơn liều xạ 74 Gy[11]. Kỹ thuật xạ tăng phân liều (hyperfractionation) trong nghiên cứu RTOG 8808 và RTOG 9410 cải thiện sống thêm nhưng tác dụng phụ tăng. Ngược lại, xạ giảm phân liều (hypofractionation) trong nghiên cứu EORTC 08972 - 22973 đều không có lợi ích về sống thêm, nhưng tỷ lệ đáp ứng và kiểm soát tại vùng giống xạ phân liều tiêu chuẩn[9]. Theo John Varlotto, liều tiêu chuẩn hiện nay trong xạ trị UTPKTBN giai đoạn III là 60 Gy/ 30 phân liều[114].

CHƯƠNG 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không mổ được, được điều trị bằng phác đồ hoá chất paclitaxel - carboplatin kết hợp hoá - xạ đồng thời tại khoa Ung bướu, bệnh viện Đa Khoa Kiên Giang từ 01/2015 đến 4/2019.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- UTPKTBN được xác định bằng mô bệnh học và hóa mô miễn dịch.
- Giai đoạn IIIA không thể phẫu thuật được (N2 hoặc T3 kích thước ≥ 5cm hoặc T3 bướu vị trí trung tâm hoặc xâm lấn rãnh liên thùy trên hoặc T4) và giai đoạn IIIB (AJCC 2010).
- Chưa được điều trị đặc hiệu (phẫu thuật, xạ trị, hóa trị) ngoại trừ sinh thiết chẩn đoán.
- 18 tuổi < Bệnh nhân ≤ 75 tuổi
- Chỉ số hoạt động cơ thể KPS từ 70-100
- Số lượng BC>4.000/mm^3 , BCĐNTT>1.500/mm^3, TC>100.000/mm^3
- SGOT, SGPT và Bilirubin < 1,5 lần giới hạn trên bình thường, độ thanh thải Creatinine > 50 ml/phút.
- FEV1> 0,8 L.
- Không có bất thường về giải phẫu lồng ngực ảnh hưởng đến xạ trị
- Chấp thuận tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Có bệnh lý nội khoa nặng kèm theo như: nhồi máu cơ tim, suy tim, loạn nhịp tim, các bệnh nhiễm khuẩn chưa kiểm soát được…ảnh hưởng đến quá trình điều trị.
- Mắc từ 2 loại ung thư trở lên trong vòng 3 năm gần đây.
- Bệnh nhân đã được điều trị ung thư trước đó.
- Bệnh nhân có thai và cho con bú.

2.2. ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN NGHIÊN CỨU

- Địa điểm: Khoa Ung bướu, bệnh viện đa khoa tỉnh Kiên Giang
- Thời gian nghiên cứu: từ 01/2015 đến 4/2019.

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu: Can thiệp lâm sàng không đối chứng.

2.3.2. Cỡ mẫu

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

Trong đó :

n: cỡ mẫu nghiên cứu.

α: Xác suất sai lầm loại I.

Z (1- α/2) = 1.96: Giá trị thu được từ bảng Z ứng với giá trị α = 0,05.

p: Tỷ lệ đáp ứng chung (theo các nghiên cứu của Yousry S Gouda[111]; Hend Ahmed El-Hadaad[112]; Carter D.L.[12]; Pallarés C.[115], chọn *p*=0,76).

d =0,1: Độ chính xác tuyệt đối mong muốn.

Tính ra n = 71 bệnh nhân. Cỡ mẫu tối thiểu trong nghiên cứu phải đạt là 71 bệnh nhân. Chọn mẫu ngẫu nhiên.

2.4. QUI TRÌNH NGHIÊN CỨU

Bệnh nhân nhập viện vào khoa Ung bướu, bệnh viện đa khoa Kiên Giang, trong vòng 2 tuần trước khi nghiên cứu, được khảo sát bệnh sử, thăm khám lâm sàng đầy đủ, tỉ mỉ. Được quản lí theo hồ sơ nghiên cứu riêng. Đồng thời được thực hiện các xét nghiệm cơ bản, cũng như các xét nghiệm giúp chẩn đoán xác định.

2.4.1. Chẩn đoán xác định UTPKTBN giai đoạn III, không phẫu thuật được

- **Khám lâm sàng:**

- Ghi nhận tuổi, giới.

- Khai thác tiền sử các bệnh nội khoa đi kèm, tình trạng hút thuốc lá (số điếu thuốc hút trong ngày?, thời gian hút bao nhiêu năm?), các triệu chứng tại chỗ và toàn thân. Đánh giá toàn trạng bệnh nhân theo thang điểm Karnofsky.

- **Xét nghiệm cận lâm sàng:**

- Xét nghiệm huyết học: công thức máu. Xét nghiệm sinh hoá: SGOT, SGPT, protein/máu, Ure/máu, Creatinin, đường huyết, ion đồ, LDH.

- Xét nghiệm các marker ung thư: Cyfra 21.1, CEA.

- Đo chức năng hô hấp, đo điện tâm đồ, siêu âm tim.

- Chẩn đoán hình ảnh: chụp CT lồng ngực (64 dãy): xác định vị trí giải phẫu của tổn thương rõ hơn, giúp đánh giá giai đoạn bệnh TNM theo AJCC 2010. Chụp cộng hưởng từ (MRI) não, cột sống: xác định di căn não, cột sống. Xạ hình xương đánh giá tổn thương di căn xương. Siêu âm ổ bụng: xác định di căn xa vào các tạng trong ổ bụng (gan, tuyến thượng thận), siêu âm phát hiện các di căn hạch ≥ 1 cm,các tổn thương thường dọc theo các động - tĩnh mạch, di căn hạch cổ thượng đòn, hạch sau phúc mạc trong ổ bụng.

- Nội soi phế quản - sinh thiết: nội soi phế quản bằng ống soi mềm và sinh thiết các tổn thương nghi ngờ làm chẩn đoán mô bệnh học.

- Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ: chọc hút hạch ngoại vi, chọc dò dịch màng phổi, tìm tế bào ác tính.

- **Chẩn đoán mô bệnh học và hóa mô miễn dịch**

+ Lấy bệnh phẩm: qua nội soi ống mềm sinh thiết, sinh thiết xuyên thành phế quản. Sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của chụp CLVT. Sinh thiết hạch ngoại vi.

+ Phân loại mô bệnh học theo WHO 2015[40].

- **Chẩn đoán giai đoạn**

Dựa theo chẩn đoán giai đoạn TNM năm 2010 của AJCC[56].

- **Xét khả năng không phẫu thuật[2,4,9,56]**

Tại Khoa Ung bướu, bệnh viện đa khoa Kiên Giang chúng tôi tiến hành hội chẩn liên chuyên khoa: ung bướu, giải phẫu bệnh, ngoại lồng ngực, chẩn đoán hình ảnh, phẫu thuật gây mê hồi sức nhằm thống nhất đưa ra kết luận về chẩn đoán xác định, giai đoạn bệnh, khả năng phẫu thuật cũng như phương hướng điều trị. Các tiêu chí sau được xem là không phẫu thuật được:

+ Giai đoạn IIIA không thể phẫu thuật được (N2 hoặc T3 kích thước ≥ 5cm hoặc T3 bướu vị trí trung tâm hoặc xâm lấn rãnh liên thùy trên hoặc T4) và giai đoạn IIIB (AJCC 2010)

+ UTPKTBN giai đoạn IIIA (T3; N1; M0) nhưng bệnh nhân có chống chỉ định về gây mê và phẫu thuật do có các bệnh lí nội khoa đi kèm.

+ UTPKTBN giai đoạn III có kèm tràn dịch màng phổi 50-100ml (không có bằng chứng tế bào ác tính trong dịch màng phổi).

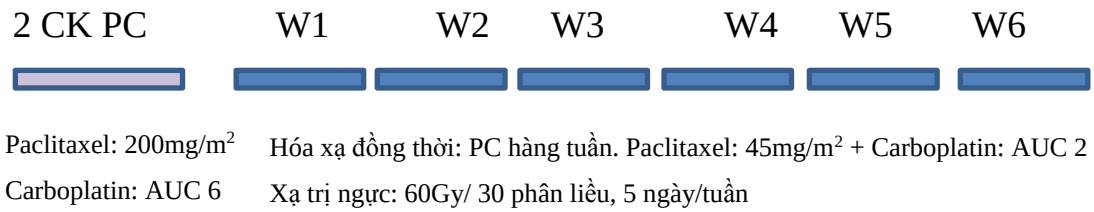
+ UTPKTBN giai đoạn III có tắc nghẽn tĩnh mạch chủ trên hoặc tổn thương thần kinh thanh quản quặt ngược hoặc xâm lấn thành khí quản hoặc xâm lấn phế quản chính cách carina < 2 cm.

+ UTPKTBN giai đoạn III có vấn đề về tim mạch như: rối loạn nhịp tim, tổn thương tim chưa kiểm soát được, nhồi máu cơ tim xảy ra trong vòng 6 tháng gần đây.

+ UTPKTBN giai đoạn III có vấn đề về hô hấp như: tăng áp phổi, cần xác định khả năng hô hấp của bệnh nhân khi cắt 1 phần hoặc toàn phần phổi, đo chức năng hô hấp các trường hợp sau không có khả năng phẫu thuật: PaCO2 > 45mmHg hoặc PaO2 < 60 mmHg hoặc FVC < 40% giá trị tiên đoán hoặc FEV1 ≤ 1L (< 60% giá trị tiên đoán).

2.4.2. Các bước tiến hành điều trị

Bệnh nhân có đầy đủ tiêu chí chọn bệnh của nghiên cứu sẽ được giải thích về qui trình điều trị, các tác dụng phụ của hóa trị và xạ trị. Sau đó tiến hành điều trị theo phác đồ:



Sơ đồ 2.1: Phác đồ điều trị

2.4.2.1. Qui trình hoá trị trước cảm ứng

- Liều Paclitaxel (200mg/m^2) tính theo diện tích da cơ thể (bảng Dubois).
- Liều Carboplatin với AUC (area under the curve) = 6, theo công thức:

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

Tiến hành điều trị theo các bước:

Bước 1: Chuẩn bị

- Giải thích cho bệnh nhân về qui trình điều trị, tác dụng phụ của hóa trị.
- Trước khi truyền hóa chất 30 phút:

+ Dexamethason 4mg x 4 ống, tiêm tĩnh mạch.

+ Pantoprazole 40mg x1 ống, tiêm tĩnh mạch.

+ Diphenhydramine 10mg x 2 ống, tiêm bắp

+ Ondansetron 8mg x1 ống, tiêm tĩnh mạch.

Bước 2: Đặt đường truyền tĩnh mạch Natriclorua 0,9% 500ml, truyền tĩnh mạch 60 giọt/phút.

Bước 3: Paclitaxel 200mg/m^2, pha trong 500ml Natriclorua 0,9%, truyền tĩnh mạch trong 3 giờ.

Bước 4: Natriclorua 0,9% 500ml, truyền tĩnh mạch 60 giọt/phút để tráng dây truyền dịch với lượng dịch 20ml.

Bước 5: Carboplatin AUC=6, pha trong 200ml Glucose 5%, truyền tĩnh mạch trong 30 phút.

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

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

Chu kỳ 21 ngày, điều trị 2 chu kỳ.

Trước chu kỳ 2 hóa trị trước cảm ứng, các bệnh nhân được khám đánh giá toàn trạng, các tác dụng phụ của hóa trị, xét nghiệm công thức máu, sinh hóa bảo đảm đủ điều kiện hóa trị tiếp.

Sau chu kỳ 2 hóa trị trước cảm ứng 3 tuần, các bệnh nhân đều được khám lâm sàng đánh giá lại toàn trạng, chụp cắt lớp vi tính lồng ngực có cản

quang đánh giá lại bướu, hạch, phát hiện các tổn thương mới xuất hiện nếu có, đồng thời làm các xét nghiệm công thức máu, sinh hoá máu để đảm bảo đủ điều kiện điều trị hoá trị-xạ trị đồng thời tiếp theo.

2.4.2.2. Hóa-xạ trị đồng thời:

Sau khi kết thúc chu kỳ 2 hóa trị cảm ứng 3 tuần, tiến hành hóa-xạ trị đồng thời[12,69,112]:

- **Hóa trị:**
  - Hoá chất được truyền vào đầu mỗi tuần của xạ trị và trong 24 giờ sau truyền hóa chất bệnh nhân được tiến hành xạ trị.
  - Liều Paclitaxel (45 mg/m^2) tính theo diện tích da cơ thể (bảng Dubois).
  - Liều Carboplatin với AUC (area under the curve) = 2.
  - Các bước tiến hành hóa trị giống như hóa trị trước cảm ứng.
- **Xạ trị:**

- Tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu được xạ trị trên máy gia tốc tuyến tính Primus của hãng Siemens với hai mức năng lượng chùm tia 6 và 15 MV theo qui trình xạ trị của khoa Ung bướu, bệnh viện đa khoa Kiên Giang, với kỹ thuật xạ trị 3D-Conformal.

- Xạ trị lồng ngực: 60Gy/ 30 phân liều trong 6 tuần (phân liều : 2Gy/ngày x 5 ngày/ tuần)[7,8,55,87].

Các bước tiến hành xạ trị:

Bước 1: Chuẩn bị

- Giải thích cho bệnh nhân về qui trình tiến hành xạ trị, ưu nhược điểm và các tác dụng phụ của xạ trị.

- Chuẩn bị máy CT scan chụp mô phỏng, máy xạ trị gia tốc tuyến tính Primus của hãng Siemens cùng với hệ thống lập kế hoạch Prowess Panther 5.1. Thực hiện qui trình QA, QC máy gia tốc tuyến tính mỗi ngày trước khi tiến hành điều trị.

Bước 2: ***Xác định tư thế bệnh nhân chụp mô phỏng:*** gối kê đầu thích hợp cùng với dụng cụ cố định chụp vùng lồng ngực (Wing Boards Klarity, túi cố định ngực hoặc toàn thân Vac-lok, hệ thống Body Pro-Lok dùng cho SBRT, gối kê khoeo (Kneefix) và gối khóa bàn chân (Feetfix)) bệnh nhân nằm ngữa đầu hướng về thân máy xạ trị, 2 chân hơi cong cố định bằng Kneefix và Feetfix hoặc duỗi thẳng ở tư thế thoải mái nhất , 2 tay đưa lên qua khỏi đầu nắm vào thanh chữ T, tựa cánh tay và cẳng tay thoải mái trên giá đỡ của Wing Boards. Đánh dấu các tâm mô phỏng dựa vào các móc giải phẫu cố định vùng ngực, trục laser dọc đường giữa, 2 trục laser dọc đường nách giữa 2 bên, và trục laser ngang vùng gần tâm bướu đối chiếu trên lồng ngực, các tâm mô phỏng được xác định dựa vào điểm giao của trục laser ngang và các trục laser dọc đồng thời chọn vị trí tâm ở vùng ít di động nhất theo nhịp thở và gần tâm bướu nhất. Xác định tâm liều, đánh dấu trên cố định ngực để định vị tư thế đúng, đánh dấu các mốc mô phỏng trên dụng cụ cố định (giới hạn trên, dưới, trong, ngoài của trường chiếu theo vị trí giải phẫu và vị trí tâm dự kiến của trường chiếu)[116,117].

Chụp CT Scan ngực mô phỏng lập kế hoạch, chiều dày mỗi lát cắt 3-5mm, giới hạn trên của chụp mô phỏng là sụn thanh quản, giới hạn dưới là ngang với L2 để đảm bảo lấy hết toàn bộ phế trường trên phim chụp. BN được tiêm thuốc cản quang trong quá trình chụp để xác định và phân biệt rõ mạch máu và hạch trên hình ảnh CT, vùng bướu bắt thuốc[116,117]. Bệnh nhân được hướng dẫn tập thở đều, tập hít sâu và nín thở lại. Tiến hành chụp CT Scan ở thì bệnh nhân hít sâu và nín thở lại. Nhằm hạn chế sự di động của khối u phổi trong quá trình xạ trị chúng tôi luôn thực hiện kỹ thuật hít sâu và nín thở lại.

Bước 3: ***Lập kế hoạch xạ trị 3D-Conformal*** (phần mềm Prowess Panther 5.1.)

- Thể tích xạ trị bao gồm: bướu phổi, hạch rốn phổi, trung thất, hạch thượng đòn và các vùng bướu xâm lấn được xác định trên Chụp CLVT sau 2 chu kỳ hóa trị trước cảm ứng. Các thể tích xạ trị được xác định theo ICRU 50[118] (Ủy ban quốc tế về đo lường và đơn vị bức xạ), gồm các thể tích: thể tích khối bướu thô, thể tích bia lâm sàng, thể tích bia lập kế hoạch xạ trị. Xác định các cơ quan lành trọng yếu cần bảo vệ: tuỷ sống, nhu mô phổi còn lại, tim, thực quản, đám rối thần kinh cổ[119]. Xác định các thể tích xạ trị và các cơ quan lành cần bảo vệ dựa trên hình ảnh chụp CLVT-Mô phỏng.

- **Thể tích xạ trị và hình dạng trường chiếu[87,117,118,120]:** thông thường trường chiếu phải bao phủ qua ranh giới bướu 2 cm, quá ranh giới hạch 1 cm, kể cả hạch rốn phổi cùng bên. Hạch rốn phổi đối bên không được đưa vào trường chiếu. Nếu bướu nguyên phát ở thuỳ trên phổi thì trường chiếu phải bao gồm cả hạch thượng đòn cùng bên và giới hạn dưới của trường chiếu cách cựa khí quản 5-6 cm. Nếu bướu nguyên phát ở thuỳ giữa hay thuỳ dưới và không có di căn hạch trung thất, không có di căn hạch thượng đòn, thì không cần xạ trị hạch thượng đòn. Nếu bướu nguyên phát ở thuỳ dưới, giới hạn dưới của trường chiếu phải tới cơ hoành. Sử dụng 2 trường chiếu thẳng ngực và lưng đối xứng. trường chiếu bên được sử dụng để bổ sung vào bướu nguyên phát, hạch rốn phổi hay trung thất. Thể tích bia được cụ thể hoá thành những vùng thể tích khác nhau:

+ Thể tích thô (GTV): là thể tích bướu và hạch có kích thước > 1cm trên CT. Lưu ý xác định khối bướu trên cửa sổ nhu mô phổi mới xác định đúng mức xâm lấn của bướu; xác định hạch trên cửa sổ trung thất[117,118].

+ Thể tích lâm sàng (CTV): được xác định cách mép đường biên GTV-T (bướu) là 6 mm đối với ung thư biểu mô tế bào vẩy và 8 mm đối với ung thư biểu mô tuyến[121]. Đối với hạch (CTV-N): GTV-N + 3mm nếu hạch < 20mm,

GTV-N + 8mm nếu hạch ≥ 20mm[122] hoặc GTV-N + 6/8mm tùy loại mô học (6mm ung thư biểu mô tế bào vẩy hoặc 8mm ung thư biểu mô tuyến)[117].

+ Thể tích lập kế hoạch (PTV): bao gồm CTV có tính đến sự di động của khối bướu và sự sai lệch khi đặt bệnh nhân trong quá trình xạ trị. Thông thường sự di động của khối bướu ở thuỳ trên và thuỳ dưới của phổi tương ứng là 7,8 và 12,5 mm. Sự sai lệch khi đặt bệnh nhân trong quá trình xạ trị được tính trung bình là 7 mm . PTV thường là CTV + 10-15mm (không đánh giá chuyển động bướu), cố định bằng stereotactic body frame: CTV + 9mm, dùng dụng cụ[117].

- Lập kế hoạch xạ trị trên hệ thống tính toán liều lượng xạ trị 3D trên máy vi tính. Thiết lập các trường chiếu xạ: ≥ 3 trường chiếu; các góc chiếu đi vào từ phía phổi bệnh, có kích thước nhỏ nhất, mục đích bảo tồn phổi không bệnh; ít nhất một trường chiếu không qua tủy sống; đặt wedge để tối ưu phân bố liều xạ. Kết quả của lập kế hoạch điều trị thể hiện trên bản đồ đường đồng liều và biểu đồ DVH. Dựa vào bản đồ đường đồng liều để chọn đường đồng liều thích hợp cho việc điều trị, đường đồng liều được chọn để xạ trị là > 90%. Dựa vào biểu đồ DVH để đánh giá tỉ lệ % thể tích bướu, hạch đạt liều chỉ định; liều xạ theo tỉ lệ % của thể tích các cơ quan lành, liều Max, Min, trung bình của các thể tích bị chiếu xạ[116,117,120]. Xác định liều tiêu chuẩn cho các cơ quan lành dựa vào QUANTEC[123].

Bước 4: Tiến hành cắt xốp làm khuôn, đúc chì các trường chiếu.

Bước 5: Tiến hành xạ trị bệnh nhân liên tục 5 ngày trong tuần.

Bước 6: Theo dõi, đánh giá và xử trí các tác dụng phụ nếu có.

Trong quá trình HXTĐT bệnh nhân được khám đánh giá toàn trạng, theo dõi các tác dụng phụ của hóa trị và xạ trị, phát hiện các tổn thương mới xuất hiện nếu có, thực hiện các xét nghiệm: CTM, sinh hóa máu (ure, cretinine, ALT, AST, ion đồ), chụp XQ phổi nếu có dấu hiệu tổn thương phổi, nội soi thực quản nếu có dấu hiệu tổn thương thực quản… định kỳ vào đầu

mỗi tuần xạ trị trước khi truyền hóa chất. Nếu bệnh không có diễn biến bất thường bệnh nhân sẽ được điều trị hết liệu trình được đặt ra và đánh giá lại đáp ứng sau khi kết thúc 1 tháng HXTĐT. Nếu trong quá trình HXTĐT bệnh tiến triển sẽ dừng điều trị HXTĐT, chúng tôi ghi nhận các độc tính liên quan tới hoá trị và xạ trị, bệnh nhân sẽ được điều trị theo hướng dẫn lâm sàng UTP và ghi nhận thời gian sống thêm toàn bộ.

❖ **Tiêu chuẩn giảm liều hoá trị[4,112,124]**

+ Chỉ dùng Paclitaxel khi số lượng bạch cầu trung tính ≥ 1500 tb/mm^3 và số lượng tiểu cầu ≥ 100.000tb/mm^3 . Ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính có sốt, số bạch cầu trung tính < 500 tb/mm^3 , tiểu cầu < 50.000 tb/mm^3 trong hơn 1 tuần, phản ứng da trầm trọng, bệnh thần kinh ngoại biên trầm trọng thì giảm 20% liều điều trị kế tiếp. Nếu bệnh nhân tiếp tục có các phản ứng này thì tiếp tục giảm thêm 15% ở liều điều trị kế tiếp. Sau 2 lần giảm liều đạt 35% nếu bệnh nhân vẫn tiếp tục có các tác dụng phụ độ 3-4 thì phải ngưng điều trị. Những bệnh nhân tăng men transaminase (ALT và/hoặc AST) lớn hơn 1,5 lần giới hạn trên bình thường (ULN=upper limit of the normal range) và men kiềm phosphatase lớn hơn 2,5 lần ULN thì phải giảm 20-25% liều Paclitaxel. Đối với bệnh nhân có Bilirubin huyết thanh lớn hơn ULN và/hoặc AST và ALT > 3,5 lần ULN, cùng với men kiềm phosphatase > 6 lần ULN thì phải ngưng Paclitaxel.

+ Đối với Carboplatin: Nếu tác dụng phụ trên hệ huyết học mức độ nhẹ đến vừa (Bạch cầu đa nhân trung tính 500 - 1500 tb/mm^3, tiểu cầu 50.000-100.000 tb/mm^3) liều dùng lần sau bằng liều dùng lần trước. Nếu tác dụng phụ trên hệ huyết học mức độ vừa đến nặng (Bạch cầu đa nhân trung tính <500 tb/mm^3, tiểu cầu <50.000 tb/mm^3) liều dùng lần sau giảm 25% liều dùng lần trước. Sau 2 lần giảm liều mà tác dụng phụ huyết học vẫn từ vừa đến nặng thì ngưng sử dụng carboplatin. Đối với người suy thận phải giảm liều: độ thanh thải creatinin (ml/phút): 41-59 và 16-40 thì liều khởi đầu (mg/m^2): 250 và 200.

Hóa trị liệu cảm ứng bị trì hoãn nếu bạch cầu hạt <1500 / μL hoặc tiểu cầu <100.000 / μL. Trong quá trình hóa trị đồng thời, liều paclitaxel / carboplatin giảm 50% nếu bạch cầu hạt <1500 / μL hoặc tiểu cầu <75.000 / μL, và cả hai loại thuốc đều được ngưng đối với bạch cầu hạt <1000 / μL hoặc tiểu cầu <50.000 / μL[123].

+ Viêm thực quản, viêm niêm mạc, viêm da độ 3: ngưng hoá trị, khi giảm còn độ 2 hoá trị lại với liều giảm 20-25% liều đầu.

+ Đối với bất kì loại tác dụng phụ nào thuộc độ 4: phải ngưng hoá trị, điều chỉnh rối loạn, sau đó xem xét giảm liều.

❖ **Điều chỉnh kế hoạch xạ trị[86]:**

+Độc tính huyết học: trong trường hợp bệnh nhân có sốt giảm bạch cầu hạt có kèm hoặc không kèm giảm số lượng tiểu cầu <50.000/mm^3, xạ trị sẽ được tạm dừng đến khi bệnh nhân hồi phục và không còn triệu chứng sốt[123].

+ Viêm thực quản độ 3: hoá trị sẽ trì hoãn 1 tuần, tiếp tục xạ trị. Nếu tình trạng lâm sàng không cải thiện sau 2 tuần bệnh nhân được rút khỏi nghiên cứu.

+ Viêm thực quản độ 4: ngưng hoàn toàn xạ trị.

+ Tác dụng phụ phổi độ 3 - 4 : ngưng xạ trị.

+ Đối với viêm niêm mạc, viêm da độ 3 - 4 liên quan đến xạ trị vào ngày dự kiến điều trị hóa chất, carboplatin không được giảm và paclitaxel được ngưng. Sau khi phân giải tác dụng phụ đến ≤ độ 2, paclitaxel được bắt đầu lại ở 50% liều trước đó trong thời gian điều trị còn lại[125].

Thời gian ngừng xạ trị không được vượt quá 1 tuần.

2.4.2.3. Xử lí các tác dụng phụ trong quá trình điều trị[4,86,117,124]

Trước và trong quá trình truyền hoá chất và xạ trị:

- Nếu số lượng bạch cầu < 4.000 tb/mm^3 và Bạch cầu đa nhân trung tính < 1.500 tb/mm^3 sử dụng thuốc kích bạch cầu, đến khi số lượng bạch cầu

> 4.000 tb/mm^3 và Bạch cầu đa nhân trung tính > 1.500 tb/mm^3 thì tiếp tục điều trị theo phác đồ.

- Tỉ lệ huyết sắc tố (Hgb) < 9g/L truyền hồng cầu lắng và hoặc tiêm truyền các chế phẩm Erythropoietin, khi Hgb > 9g/L thì điều trị tiếp.

- Tiểu cầu < 80.000 tb/mm^3 truyền khối tiểu cầu để dự phòng tránh xuất huyết giảm tiểu cầu.

- Nếu các xét nghiệm chức năng gan, thận vượt quá 2,5 lần chỉ số giới hạn trên bình thường, phải ngừng điều trị để xử lí. Điều trị các thuốc hạ men gan như: Fortec, Hepa-Merz, Livethine, Hepaphyl , VG-5. . .

- Khi bệnh nhân bị bội nhiễm viêm phổi cần điều trị kháng sinh, chống viêm, giảm đau.

- Truyền dịch, đạm nâng cao thể trạng bệnh nhân.

Theo dõi bệnh nhân sau điều trị

Sau khi kết thúc HXTĐT 4-6 tuần bệnh nhân được khám đánh giá đáp ứng dựa vào lâm sàng và chụp CLVT, theo dõi các tác dụng phụ. Sau đó các bệnh nhân sẽ được khám theo dõi định kỳ mỗi tháng trong năm đầu, mỗi 3 tháng trong những năm tiếp theo ghi nhận sống thêm (STTB, STBKTT) và tác dụng phụ muộn của liệu pháp điều trị. Trong trường hợp bệnh tiến triển trong hoặc sau khi kết thúc HXTĐT sẽ tiến hành đánh giá lại toàn trạng, ghi nhận tác dụng phụ và tiến hành điều trị theo hướng dẫn thực hành lâm sàng điều trị UTPKTBN tại thời điểm đó và ghi nhận thời gian sống thêm toàn bộ của đối tượng nghiên cứu cũng như tác dụng phụ muộn của phác đồ điều trị. Các bệnh nhân khi tái khám được khám lâm sàng tỉ mỉ, chụp CT lồng ngực, siêu âm ổ bụng, xét nghiệm huyết học và sinh hóa hoặc làm các xét nghiệm khác khi thấy có chỉ định nhằm đánh giá tình trạng bệnh.

2.4.3. Đánh giá kết quả điều trị

2.4.3.1. Đánh giá đáp ứng của mô thức điều trị: Đáp ứng sau điều trị được đánh giá theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng cho bướu đặc (RECIST 1.1), dựa trên khám lâm sàng và chụp CLVT so sánh với chụp CLVT trước điều trị, vào thời điểm 3 tuần sau khi kết thúc chu kỳ 2 của hóa trị trước cảm ứng và 4-6 tuần sau khi kết thúc HXTĐT[8,111,112,117]:

✓ Đáp ứng hoàn toàn: biến mất tất cả các tổn thương.

✓ Đáp ứng một phần: giảm ≥ 30% tổng đường kính lớn nhất tất cả các tổn thương.

✓ Bệnh giữ nguyên: giảm < 30% hoặc tăng < 20% tổng đường kính lớn nhất tất cả các tổn thương.

✓ Bệnh tiến triển: tăng ≥ 20% tổng đường kính lớn nhất tất cả các tổn thương hoặc xuất hiện tổn thương mới.

2.4.3.2. Đánh giá thời gian sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier: Bệnh nhân được khám lâm sàng, chụp CLVT và các xét nghiệm máu cơ bản. tái khám định kì mỗi tháng trong năm đầu, mỗi 3 tháng trong những năm tiếp theo.

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

+ *Thời điểm bắt đầu nghiên cứu*: được tính từ thời điểm bắt đầu điều trị.

+ *Thời điểm kết thúc nhận bệnh nhân vào nghiên cứu:* 01/04/2019

+ *Thời điểm kết thúc nghiên cứu bắt đầu phân tích xử lý số liệu*: 30/10/2019.

+ *Thời gian theo dõi:* từ thời điểm bắt đầu điều trị cho đến thời điểm bệnh nhân tử vong hoặc thời điểm có tin tức cuối về bệnh nhân hoặc thời điểm kết thúc nghiên cứu.

+ *Thời gian sống thêm toàn bộ:* từ thời điểm bắt đầu điều trị cho đến thời điểm bệnh nhân tử vong, thời điểm có tin tức cuối hoặc thời điểm kết thúc nghiên cứu.

+ *Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển:* áp dụng cho bệnh nhân đạt được đáp ứng, tính từ thời điểm bắt đầu điều trị cho đến thời điểm bệnh tiến triển thông qua đánh giá đáp ứng khách quan, thời điểm bệnh nhân tử vong, thời điểm có tin tức cuối hoặc thời điểm kết thúc nghiên cứu (nhưng chưa có dấu hiệu của bệnh tiến triển).

+ *Thời gian xuất hiện tái phát, di căn:* áp dụng cho bệnh nhân đạt được đáp ứng hoặc bệnh ổn định sau điều trị, tính từ thời điểm bắt đầu điều trị cho đến thời điểm bệnh tiến triển tái phát hoặc xuất hiện di căn xa.

+ *Tình trạng tái phát*: áp dụng cho bệnh nhân đạt được đáp ứng hoặc bệnh ổn định sau điều trị, sau thời gian 3 tháng bệnh phát triển trở lại tại vị trí bướu và hạch vùng.

+ *Tình trạng di căn:* áp dụng cho bệnh nhân đạt được đáp ứng hoặc bệnh ổn định sau điều trị, sau thời gian 3 tháng bệnh xuất hiện tổn thương ở các cơ quan khác như: não, xương, gan, da…

2.4.3.3. Đánh giá tác dụng phụ của điều trị[8,123]:

Ghi nhận tác dụng phụ trước mỗi chu kì hoá trị cảm ứng và đầu mỗi tuần hóa-xạ trị hoặc khi có dấu hiệu lâm sàng.

Đánh giá tác dụng phụ trên huyết học, chức năng gan, thận, tiêu hóa, tim mạch, phổi và một số tác dụng phụ khác theo tiêu chuẩn đánh giá tác dụng phụ của Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ, phiên bản 4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03 - National Cancer Institute)[8].

2.4.4. Phân tích mối liên quan giữa các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm, tỷ lệ đáp ứng, tỷ lệ tác dụng phụ, tỷ lệ tái phát, di căn.

2.5. THU THẬP SỐ LIỆU VÀ PHÂN TÍCH KẾT QUẢ

- Thu thập thông tin bệnh nhân và cách thức điều trị bằng mẫu bệnh án nghiên cứu đã thiết kế sẵn.

- Phương pháp thu thập thông tin:

+ Thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng: trong mỗi đợt khám lại theo định kỳ hoặc khi có triệu chứng bất thường. Sau khi kết thúc điều trị, BN được hẹn khám lại mỗi tháng/lần trong năm đầu và 3 tháng trong những năm tiếp theo.
+ Viết thư tìm hiểu kết quả điều trị đối với các BN không được tái khám.
+ Gọi điện thoại trao đổi trực tiếp với BN và hoặc với người thân trong trường hợp BN không được tái khám hoặc đã tử vong ngoài bệnh viện.

- Các biến số được chọn để khảo sát:
  + Tuổi: nhóm tuổi < 40, 40-49, 50-59, 60-69 và ≥ 70 tuổi. Tuổi trung bình.
  + Tình trạng bệnh nội khoa đi kèm.
  + Tình trạng hút thuốc lá, chỉ số KPS.
  + Tỷ lệ % các triệu chứng cơ năng: ho, khó thở, đau ngực, ho đàm máu...
  + Kích thước bướu: ≤ 3cm, 3cm < bướu ≤5cm, 5cm < bướu ≤7cm, >7cm, kích thước bướu trung bình.
  + Kích thước hạch trung bình, vị trí hạch.
  + Xếp giai đoạn T, N và giai đoạn bệnh theo AJCC 2010.
  + Phân loại mô bệnh học theo WHO 2015.
  + Tỷ lệ các bệnh nội khoa kèm theo.
  + Tỷ lệ % liều hóa chất sử dụng. Đặc điểm xạ trị: liều xạ 95% PTV6000, thời gian gián đoạn xạ trị, V20Gy toàn phổi, MLD toàn phổi, D33% thực quản, Dmax tủy sống, Dmax brachial plexus.
  + Đáp ứng điều trị, tỷ lệ các tác dụng phụ và phân độ tác dụng phụ.
  + Thời gian tái phát-di căn, thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại thời điểm 6 tháng, 12 tháng, 18 tháng, 24 tháng.

- Số liệu được mã hoá và phân tích với phần mềm SPSS 20.0

- Tính tỉ lệ sống thêm tích luỹ theo phương pháp Kaplan - Meier.

- Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị dựa vào các nghiên cứu trước về mô hình tiên lượng, cũng như các yếu tố được xác định là có ảnh hưởng đến kết quả điều trị và dựa vào các đặc điểm chung của bệnh nhân như: tuổi, giới, tình trạng hút thuốc, KPS, bệnh nội khoa kèm theo, giai đoạn bệnh, TNM, mô học, đặc điểm điều trị hóa chất, xạ trị (liều 95% PTV6000, V20Gy toàn phổi, MLD toàn phổi…) chúng tôi lựa chọn các yếu tố để khảo sát và tiến hành phân tích ảnh hưởng.

+ Phân tích đơn biến: sử dụng phép kiểm định Log-Rank so sánh đường cong sống thêm giữa 2 nhóm có và không có yếu tố tiên lượng.
+ Phân tích đa biến: Sử dụng mô hình hồi qui tỉ suất nguy cơ Cox để phân tích một số yếu tố có ảnh hưởng đến kết quả điều trị hay không và khảo sát các đồng biến dự báo tác động đến kết quả điều trị như: đáp ứng của bướu, tính sống thêm, tái phát, tác dụng phụ đối với các yếu tố: tuổi, giới, đặc điểm lâm sàng, giai đoạn bệnh, mô học...
+ Tính hệ số nguy cơ tương đối để tiên lượng bệnh.
+ Sử dụng phép kiểm chi bình phương, phép kiểm Fisher’s exact để kiểm định các tỉ lệ, các so sánh có ý nghĩa thống kê với $p<0.05$.
+ Xác định ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.6. CÁC TIÊU CHÍ ĐÁNH GIÁ CHO CÁC MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

2.6.1. Mục tiêu 1: Đánh giá kết quả của phác đồ

- Đánh giá khách quan: Đánh giá sự thay đổi kích thước, tính chất khối bướu, xác định các tỷ lệ đáp ứng khách quan theo RECIST. Thời điểm đánh giá: sau 2 chu kỳ hoá trị trước cảm ứng, sau HXTĐT.

- Thời gian sống thêm gồm: thời gian sống thêm bệnh không tiến triển, thời gian sống thêm toàn bộ.

- Đánh giá tác dụng phụ của phác đồ điều trị.

2.6.2. Mục tiêu 2: mô tả một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

- Các yếu tố dịch tễ, KPS, bệnh nội khoa kèm theo, giai đoạn bệnh, TNM, mô học.

- Đặc điểm điều trị hóa chất, xạ trị (liều 95% PTV6000, V20Gy toàn phổi, MLD toàn phổi…).

2.7. CÁC THUỐC VÀ THIẾT BỊ SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU

* **Paclitaxel[124]:** thuộc nhóm taxan, Paclitaxel được chiết xuất từ cây thông đỏ.

- Cơ chế tác dụng: paclitaxel gây ức chế sự phân rã mạng lưới vi thể của thoi nhiễm sắc, nó kích thích quá trình ghép các dimer của vi ống thành mạng lưới vi thể và ổn định mạng lưới vi thể bằng cách ngăn chặn quá trình tháo xoắn của chúng.

- *Chỉ định:*

- ✓ Ung thư phổi không tế bào nhỏ
- ✓ Các bệnh ung thư khác: buồng trứng, vú, đầu cổ, bàng quang, cổ tử cung, di căn chưa rõ nguyên phát.

- *Chống chỉ định:*

- ✓ Tiền sử quá mẫn với paclitaxel
- ✓ Bạch cầu đa nhân trung tính giảm nặng

- *Liều lượng và cách sử dụng:*

- ✓ Liều 135 - 225 mg/m2, truyền tĩnh mạch chậm trong 3 giờ, chu kỳ 3 tuần.
- ✓ Liều 80 - 100mg/m2, 40-45mg/m2 truyễn tĩnh mạch trong 1 giờ, hàng tuần.

- *Tác dụng không mong muốn:*

- ✓ Ức chế tuỷ xương: hay gặp giảm bạch cầu và là độc tính giới hạn liều, ngoài ra còn gây giảm tiểu cầu, hồng cầu.
- ✓ Các tác dụng phụ khác: buồn nôn, nôn, rụng tóc, viêm niêm mạc, phản ứng quá mẫn, rối loạn cảm giác, ỉa chảy, đau cơ khớp.

* **Carboplatin[124]:**

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

- *Chỉ định:*
  - ✓ Ung thư phổi.
  - ✓ Các bệnh khác: ung thư đầu cổ, ung thư buồng trứng, ung thư nội mạc tử cung, ung thư cổ tử cung, ung thư bàng quang, ung thư thực quản…
- *Chống chỉ định*:
  - ✓ Tiền sử quá mẫn với carboplatin và các hợp chất chứa platin.
  - ✓ Bạch cầu đa nhân trung tính giảm nặng
  - ✓ Suy thận
  - ✓ Phụ nữ có thai và cho con bú.
- *Liều lượng và cách sử dụng:* tính theo diện tích dưới đường cong (AUC: area under the curve). Truyền tĩnh mạch trong 15- 60 phút.
- *Tác dụng không mong muốn*
  - ✓ Ức chế tủy xương: thiếu máu, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu thường gặp và là độc tính giới hạn liều.
  - ✓ Các độc tính khác: buồn nôn, nôn (hay gặp nhưng mức độ thường nhẹ hơn cisplatin), rụng tóc, viêm niêm mạc, tăng creatinin huyết, tăng men gan, bệnh thần kinh ngoại biên.

*** Thuốc chuẩn bị trước khi truyền hóa chất và một số thuốc cấp cứu**

Dexamthasone 4mg/ống, Ondansetron 8mg/ống, Pantoprazole 40mg/lọ, Diphenhydramine 10mg/ống, hộp thuốc chống sốc theo qui định của Bộ Y Tế, NaCl 0,9% 500ml-250ml, Glucose 5% 500ml.

*** Thiết bị chẩn đoán**

Máy chụp cắt lớp vi tính 64 lát cắt (hãng Siemen); Máy chụp cộng hưởng từ 1.5 Tesla (hãng Philip); Máy SPECT 2 đầu chụp (hãng Siemen); Hệ thống nội soi phế quản CV170-Olympus; Hệ thống đo chức năng hô hấp Chest Spirometer HI-801; Kim sinh thiết Tru-cut và súng sinh thiết BAR; Hệ thống máy xét nghiệm sinh hóa, miễn dịch (Cobas 6000 - Roche); hóa mô miễn dịch (Bench Mark GX - Roche).

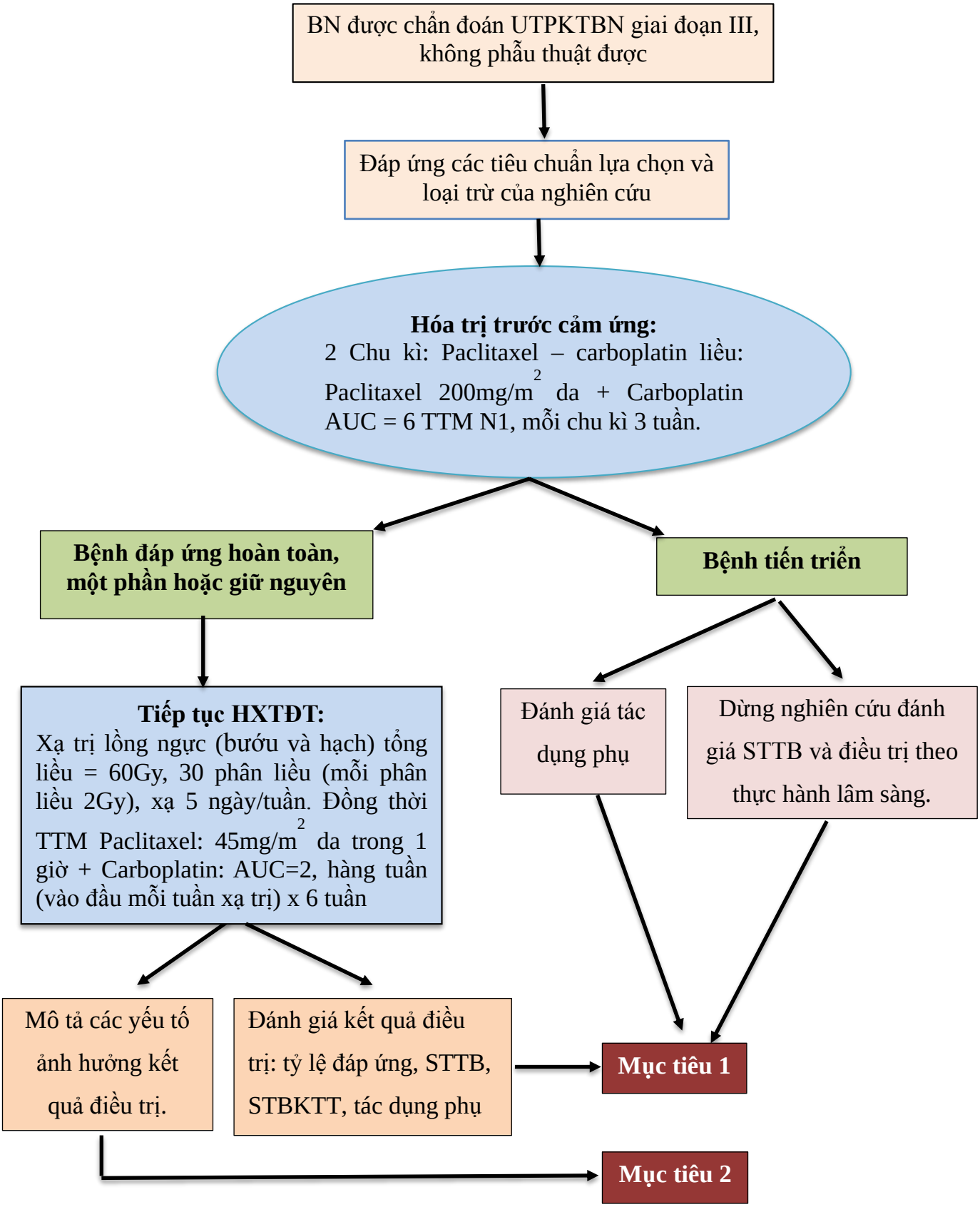
*** Thiết bị xạ trị**

Máy xạ trị gia tốc Primus Siemen, 2 mức năng lượng 6 MV và 15 MV. Hệ thống CT-Scanner Somatom Spirit Siemen mô phỏng 16 lát cắt. Phần mềm lập kế hoạch Prowess Panther 5.1.

2.8. VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Mô thức điều trị trong nghiên cứu đã được thử nghiệm lâm sàng ở nhiều trung tâm nghiên cứu trên thế giới. Nghiên cứu kết hợp giữa các phương pháp điều trị này với mục đích kiểm soát bệnh tốt, cải thiện triệu chứng, nâng cao chất lượng sống và kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III, không phẫu thuật được.

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. Trước khi đưa bệnh nhân vào nhóm nghiên cứu, tất cả các bệnh nhân được chúng tôi giải thích đầy đủ, tỉ mỉ về mục đích, yêu cầu, nội dung nghiên cứu, những lợi ích được hưởng từ nghiên cứu cũng như trách nhiệm của người tham gia nghiên cứu, giải thích những ưu điểm, nhược điểm của mô thức điều trị. Những bệnh nhân nào tự nguyện tham gia nghiên cứu, sẽ có cam kết và đưa vào nghiên cứu. Các thông tin về tình trạng bệnh, các thông tin cá nhân khác của bệnh nhân được giữ bí mật theo yêu cầu của người bệnh. Bệnh nhân có quyền rút khỏi nghiên cứu. Nếu bệnh nhân có tác dụng phụ quá nặng muốn bỏ dở điều trị thì 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 (chẳng hạn như chỉ hóa trị hoặc xạ trị đơn thuần hoặc đổi hóa chất khác hoặc sử dụng liệu pháp nhắm trúng đích nếu có các bằng chứng về xét nghiệm sinh học phân tử phù hợp). Nghiên cứu đã được Hội đồng đạo đức Y sinh, trường Đại học Y Hà Nội thông qua (QĐ 187/HĐĐĐĐHYHN, ngày 20/02/2016) và Hội đồng KH của BV Kiên Giang đồng ý cho thực hiện nghiên cứu.



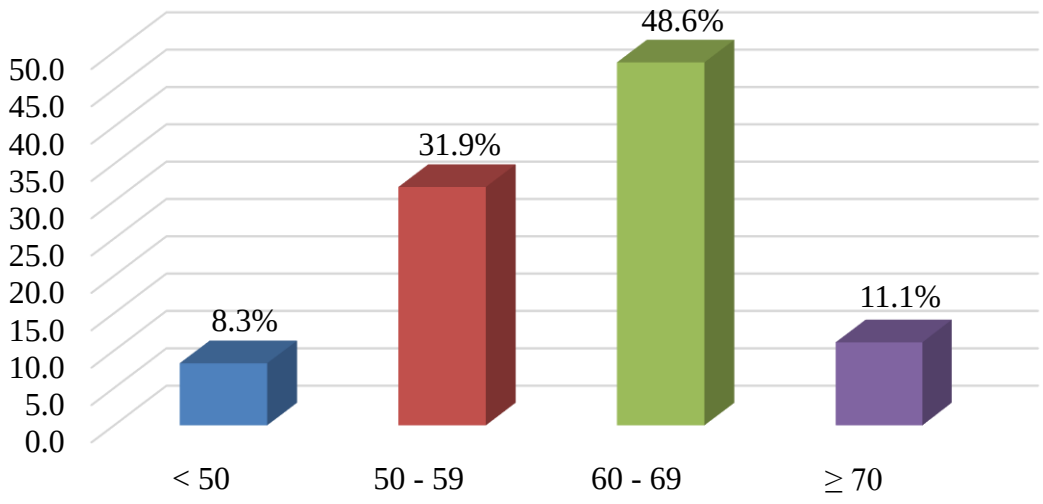
Sơ đồ 2.2. Sơ đồ nghiên cứu

CHƯƠNG 3
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 72 trường hợp ung thư phổi không tế bào nhỏ, giai đoạn III không mổ được đã được điều trị bằng phác đồ Paclitaxel - Carboplatin phối hợp hóa xạ đồng thời, chúng tôi ghi nhận kết quả như sau:

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG

3.1.1. Tuổi và giới



Biểu đồ 3.1: Phân bố tuổi

- Tuổi trung bình: 60,8 ± 8 (tuổi). Nhóm tuổi chiếm đa số là 60-69 tuổi chiếm 48,6%. Đa phần bệnh xảy ra ở tuổi 50-69 tuổi (80,5%).
- Giới tính: nam (75%), nữ (25%). Tỉ lệ nam/nữ là 3/1.

3.1.2. Dịch tễ, KPS và triệu chứng lâm sàng

Bảng 3.1: Một số đặc điểm dịch tễ, triệu chứng lâm sàng

Đặc điểm	Tần suất (n=72)	Tỷ lệ %
Hút thuốc lá		
Có	47	66,2
Không	25	33,8
KPS:		
≤80	27	37,5
>80	45	62,5
Triệu chứng lâm sàng		
Ho	63	87,5
Khó thở	30	41,7
Đau ngực	56	77,8
Sụt cân	50	69,4
Mệt, chán ăn	58	80,6
Khạc đàm	26	36,1
Ho ra máu	12	16,7
Hạch thượng đòn	20	27,8

- Tỷ lệ bệnh nhân hút thuốc lá 66,2%. Đa phần bệnh nhân có chỉ số hoạt động cơ thể khá tốt > 80, chiếm 62,5%.
- Triệu chứng lâm sàng thường gặp khi nhập viện là: ho (87,5%), mệt mỏi chán ăn (80,6%), đau ngực (77,8%), sụt cân (69,4%), khó thở (41,7%). Tỉ lệ bệnh nhân có hạch thượng đòn khi nhập viện là 27,8%.

3.1.3. Đặc điểm bướu và hạch trên CT Scan ngực

Bảng 3.2: Đặc điểm bướu trên CT Scan ngực

Đặc điểm bướu trên CT Scan ngực	Tần suất (n=72)	Tỷ lệ %
Đk trung bình bướu / CT Scan (mm)	63,0 ± 17,8	
Phân loại đk bướu		
- 31-50 mm	16	22,2
- 51-70 mm	36	50,0
- >70 mm	20	27,8
Vị trí bướu		
Bướu thuỳ trên phổi phải	31	43,1
Bướu thuỳ giữa phổi phải	20	27,8
Bướu thuỳ dưới phổi phải	2	2,8
Bướu thuỳ trên phổi trái	27	37,5
Bướu thuỳ dưới phổi trái	9	12,5

Kích thước bướu trung bình trên CT Scan ngực: 63 ± 17,8 (cm), nhóm kích thước bướu từ 51 - 70 mm chiếm đa số 50%. Vị trí bướu thường xuất hiện ở thùy trên bên phải chiếm 43,1%.

Bảng 3.3: Đặc điểm hạch trên CT Scan ngực

Đặc điểm hạch trên CT Scan ngực	**Tần suất (n=72)**	**Tỷ lệ %**
Đk trung bình hạch/ CT-scan (mm)	21,1 ± 6,5	
Số lượng hạch/ CT-scan	2,7 ± 1,1	
Vị trí hạch:		
Hạch trong phổi	13	18
Hạch rốn phổi	54	75
Hạch dưới carina	38	52,8
Hạch cạnh khí quản	10	13,9
Hạch trung thất	40	55,6
Hạch thượng đòn	20	27,8
Vị trí hạch so với bướu:		
- Cùng bên bướu	59	82
- Đối bên bướu	13	18

Kích thước hạch trung bình trên CT Scan ngực: 21,1 ± 6,5 (mm). Tỉ lệ hạch cùng bên với bướu chiếm 82%. Đa số hạch vùng rốn phổi chiếm 75% và hạch trung thất chiếm 55,6%, ngoài ra tỉ lệ di căn hạch thượng đòn: 27,8%.

Bảng 3.4: Đặc điểm xâm lấn của bướu trên CT Scan ngực

Đặc điểm xâm lấn của bướu / CT Scan ngực	**Tần suất (n=72)**	**Tỷ lệ %**
- Nằm gọn trong nhu mô	11	15,3
- Xâm lấn qua rãnh liên thuỳ	21	29,2
- Xâm lấn lá tạng màng phổi	18	25
- Xâm lấn thành ngực - cơ hoành	14	19,4
- Xâm lấn trung thất - màng tim	30	41,7
- Xâm lấn phế quản gốc cách carina ≥ 2 cm	23	31,9
- Xâm lấn phế quản gốc cách carina < 2 cm	11	15,3
- Phối hợp xẹp/viêm phổi 1 phần	27	37,5
- Nhiều nhân cùng thuỳ phổi	6	8,3

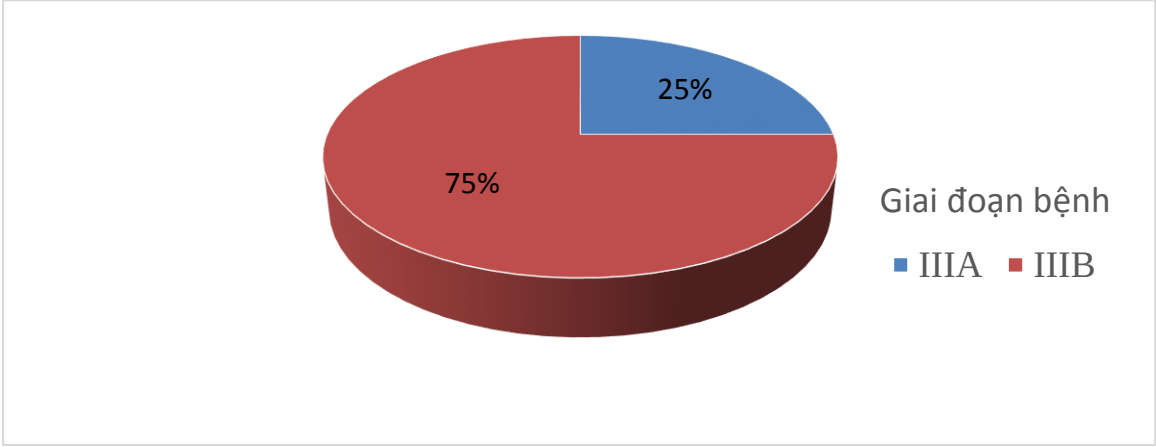
Tình trạng bướu xâm lấn trung thất, màng tim chiếm tỉ lệ cao 41,7%, ngoài ra thường gặp phối hợp xẹp/viêm phổi 1 phần chiếm 37,5% hoặc xâm lấn phế quản gốc cách carina ≥ 2 cm chiếm 31,9%.

3.1.4. Xếp loại T, N và giai đoạn bệnh

Bảng 3.5: Xếp loại T, N

Xếp loại T, N	Tần suất (n=72)	Tỷ lệ %
Xếp loại T		
- T2a	1	1,4
- T2b	5	6,9
- T3	35	48,6
- T4	31	43,1
Xếp loại N		
- N0	1	1,4
- N1	15	20,8
- N2	28	38,9
- N3	28	38,9

Đa số bướu ở giai đoạn T3 (48,6%) và T4 (43,1%). Tỉ lệ hạch ở giai đoạn N2 và N3 như nhau, chiếm 38,9%.



Biểu đồ 3.2: Phân bố giai đoạn bệnh

Bệnh thường gặp ở giai đoạn IIIB chiếm 75%. Giai đoạn IIIA chiếm 25%.

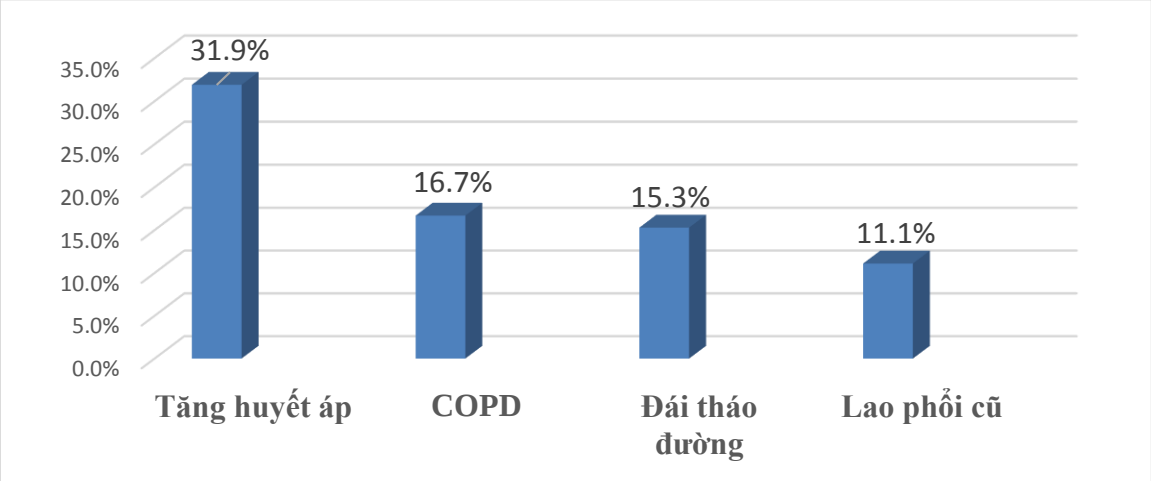
3.1.5. Phương pháp sinh thiết và chẩn đoán mô bệnh học

Bảng 3.6: Phương pháp sinh thiết và chẩn đoán mô bệnh học

Phương pháp sinh thiết, chẩn đoán mô bệnh học	Tần suất (n=72)	Tỷ lệ %
Phương pháp sinh thiết		
- Kim lõi xuyên thành ngực dưới hướng dẫn CT-scan	43	59,7
- Sinh thiết qua soi phế quản, xuyên thành phế quản	24	33,3
- Sinh thiết hạch	5	6,9
Mô bệnh học		
- Carcinoma tuyến	56	77,8
- Carcinom tế bào vẩy	16	22,2
Độ mô học		
- Độ 1	17	23,6
- Độ 2	24	33,3
- Độ 3	31	43,1

Phương pháp lấy bệnh phẩm mô chủ yếu là bằng kim lõi xuyên thành ngực dưới hướng dẫn CT-scan, chiếm 59,7%. Dạng mô học thường gặp là: carcinoma tuyến chiếm 77,8%. Đa phần có độ mô học là độ 3, chiếm 43,1%.

3.1.6. Bệnh nội khoa đi kèm và các xét nghiệm khác ở thời điểm nhập viện



Biểu đồ 3.3: Các bệnh nội khoa đi kèm

Bệnh nội khoa đi kèm 44/72 bệnh nhân, chiếm 61,1%. Trong đó, bệnh tăng huyết áp chiếm tỉ lệ cao 31,9%, kế tiếp là bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, chiếm 16,7%.

Bảng 3.7: Các xét nghiệm khác ở thời điểm nhập viện

Các xét nghiệm ở thời điểm nhập viện	Trung bình
Siêu âm tim EF (%)	67,5 ± 4,7
FEV1 (%)	63,1 ± 11,3
FEV1/FVC (%)	83,1 ± 11,3
Cyfra 21.1(ng/ml)	19,4 ± 16,1

Chỉ số phân suất tống máu của tim (EF) > 60%. Chỉ số FEV1 đạt trung bình 63,1 ± 11,3 (%). Đa số bệnh nhân đủ điều kiện để thực hiện hóa trị-xạ trị. Nồng độ Cyfra 21.1 trước điều trị tăng: 19,4 ± 16 (ng/ml). Qua nội soi phế quản phát hiện có bướu 38/72 bệnh nhân, chiếm 52,8%.

3.1.7. Mô thức điều trị

Bảng 3.8: Liều hóa chất sử dụng cho bệnh nhân so với liều chỉ định

Liều hóa chất sử dụng cho bệnh nhân	Tần suất (n=72)	Tỷ lệ %
Liều hoá chất sử dụng cho CK1, CK2 dẫn đầu		
- 100% liều chỉ định	53	73,6
- 90% liều chỉ định	17	23,6
- 80% liều chỉ định	2	2,8
Liều hoá chất sử dụng khi phối hợp hóa-xạ đồng thời		
- 100% liều chỉ định	53	73,6
- 90% liều chỉ định	17	23,6
- 80% liều chỉ định	2	2,8

Đa số bệnh nhân được sử dụng liều hóa chất bằng 100% liều chỉ định ở hai chu kì hóa trị dẫn đầu cũng như khi hóa xạ trị đồng thời, chiếm tỉ lệ 73,6%.

Bảng 3.9: Đặc điểm xạ trị

Đặc điểm xạ trị	Trung bình
Liều 95% CTV 6000 (Gy)	59,8 ± 0,4
Liều max của CTV 6000 (Gy)	65,4 ± 0,7
Liều min của CTV 6000 (Gy)	57,4 ± 0,7
Liều 95% PTV 6000 (Gy)	59,8 ± 0,4
Cold spot PTV 6000 (Gy)	57,1 ± 0,6
Hot spot PTV 6000 (Gy)	65,5 ± 0,7
Tổng thời gian xạ (ngày)	43,3 ± 1,5
Thời gian gián đoạn xạ (ngày)	1,3 ± 1,5

Liều xạ vào 95% thể tích PTV6000 trung bình: 59,8 ± 0,4 (Gy) đạt hiệu suất liều vào tổn thương bướu và hạch khá cao gần bằng liều chỉ định 60 Gy. Thời gian gián đoạn xạ trị trung bình: 1,3 ± 1,5 (ngày) trong giới hạn cho phép.

Bảng 3.10: Liều xạ trên cơ quan lành

Liều xạ trên cơ quan lành (Gy)	Trung bình
D33% thực quản	40,2 ± 7,2
V20Gy total lung	17,8 ± 2,7
MILD total lung	17,9 ± 2,5
Dmax tuỷ sống	38,3 ± 3,5
Dmax brachial plexus	50,4 ± 5,5
D33% của tim	27,7 ± 11,0

Liều bức xạ vào các cơ quan lành xung quanh như: phần nhu mô phổi còn lại của 2 phổi, thực quản, tim, tủy sống, đám rối thần kinh cổ trong giới hạn cho phép của RTOG - 1106 và QUANTEC (2010).

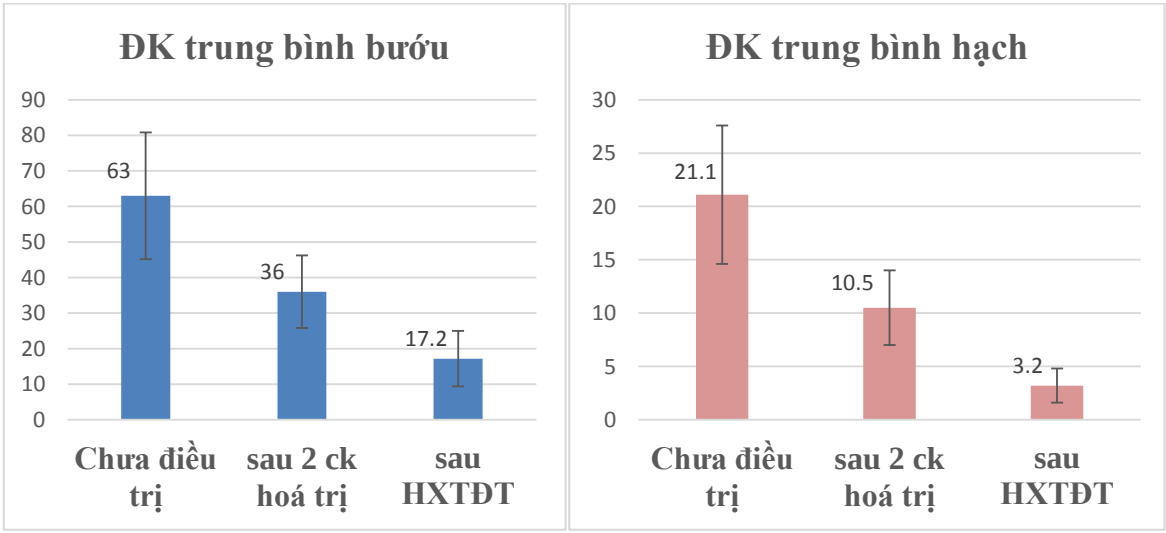
3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

3.2.1. Đáp ứng điều trị

Bảng 3.11: Đáp ứng triệu chứng lâm sàng

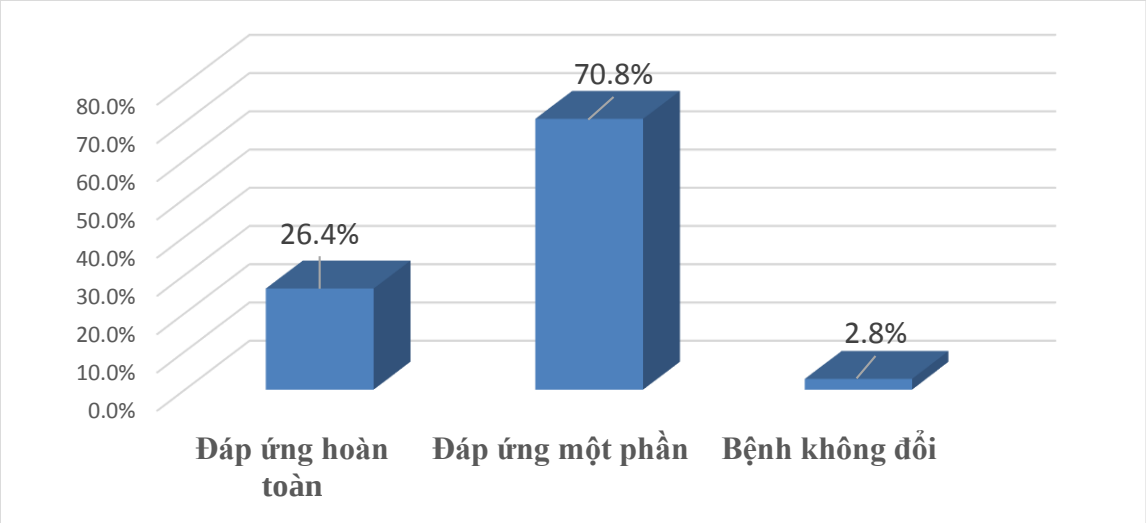
Triệu chứng lâm sàng	Mức độ đáp ứng	
	Không còn triệu chứng	**Giảm 30%-70%**
	Tần suất (%)	*Tần suất (%)*
Ho (n=65)	58 (89,2)	7 (10,8)
Ho ra máu (n=12)	8 (66,7)	4 (33,3)
Khó thở (n=30)	11 (36,7)	19 (63,3)
Đau ngực (n=55)	44 (80)	11 (20)
Mệt mỏi-sụt cân (n=60)	50 (83,3)	10 (16,7)

Tỷ lệ các triệu chứng có mức đáp ứng hoàn toàn: ho (89,2%), mệt mỏi-sụt cân (83,3%), đau ngực (80%). Triệu chứng khó thở chỉ đạt đáp ứng ở mức giảm (63,3%).



Biểu đồ 3.4: Đáp ứng kích thước bướu và hạch

- Kích thước bướu sau 2 chu kì hóa chất dẫn đầu giảm 42,9%. Sau kết thúc hóa xạ trị đồng thời giảm 72,7%.
- Kích thước hạch sau 2 chu kì hóa chất dẫn đầu giảm 50,2%. Sau kết thúc hóa xạ trị đồng thời giảm 84,8%.



Biểu đồ 3.5: Đáp ứng sau kết thúc HXTĐT

Đa số bệnh nhân có đáp ứng một phần, chiếm 70,8%. Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn chiếm 26,4%. Tỷ lệ đáp ứng chung 97,2%. Thời điểm bắt đầu có đáp ứng điều trị thường xảy ra sau 2 chu kì hóa trị dẫn đầu 58/72 bệnh nhân, chiếm 80,6%.

3.2.2. Tác dụng phụ

Bảng 3.12: Tác dụng phụ

Đặc điểm	Tần suất (n=72)	Tỷ lệ %
Tác dụng phụ		
- Không	13	18,1
- Có	59	81,9
Thời điểm bắt đầu xuất hiện tác dụng phụ		
- Sau chu kỳ 1 hóa trị dẫn đầu	4	5,4
- Sau chu kỳ 2 hóa trị dẫn đầu	48	66,7
- Sau 2 tuần HXTĐT	4	5,6
- Sau 4 tuần HXTĐT	3	4,2

Tỉ lệ bệnh nhân có tác dụng phụ là 81,9%. Đa phần bắt đầu xuất hiện sau chu kì 2 của hóa trị dẫn đầu, chiếm 66,7%.

Bảng 3.13: Tác dụng phụ trên hệ tạo huyết

Tác dụng phụ	Mọi độ		Độ 1		Độ 2		Độ 3-4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Giảm Hemoglobin	21	29,2	17	23,6	4	5,6	0	0
Giảm Bạch cầu	16	22,2	14	19,4	2	2,8	0	0
Giảm Tiểu cầu	5	6,9	5	6,9	0	0	0	0

Giảm Hemoglobin chiếm tỷ lệ cao 29,2%, chủ yếu độ 1-2. Giảm bạch cầu chiếm 22,2%, chủ yếu độ 1-2. Giảm tiểu cầu ít gặp chiếm 6,9% chủ yếu độ 1.

Bảng 3.14: Tác dụng phụ trên hệ tiêu hóa

Tác dụng phụ	Mọi độ		Độ 1		Độ 2		Độ 3-4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Viêm niêm mạc miệng	6	8,3	5	6,9	1	1,4	0	0
Nôn, buồn nôn	55	76,4	33	45,8	22	30,6	0	0
Viêm thực quản	11	15,3	11	15,3	0	0	0	0
Tăng men gan	8	11,1	7	9,7	1	1,4	0	0

Thường gặp sau hóa trị là nôn, buồn nôn chiếm 76,4%, viêm niêm mạc miệng chỉ chiếm 8,3%. Tăng men gan chiếm 11,1%, chủ yếu độ 1-2. Viêm thực quản chiếm 15,3%, chủ yếu là độ 1, viêm thực quản là tác dụng phụ có thể gặp ở hóa trị hoặc xạ trị.

Bảng 3.15: Tác dụng phụ khác

Tác dụng phụ	Mọi độ		Độ 1		Độ 2		Độ 3-4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Rụng tóc	46	63,9	33	45,8	13	18,1	0	0
Tổn thương da	4	5,6	4	5,6	0	0	0	0
Viêm phổi	15	20,8	14	19,4	1	1,4	0	0

Rụng tóc trường gặp trong hóa trị, chiếm tỷ lệ cao 63,9%. Viêm phổi do xạ chiếm 20,8%, chủ yếu độ 1-2. Viêm da vùng xạ chiếm 5,6%, chỉ xảy ra độ 1.

3.2.3. Tình trạng tái phát và di căn

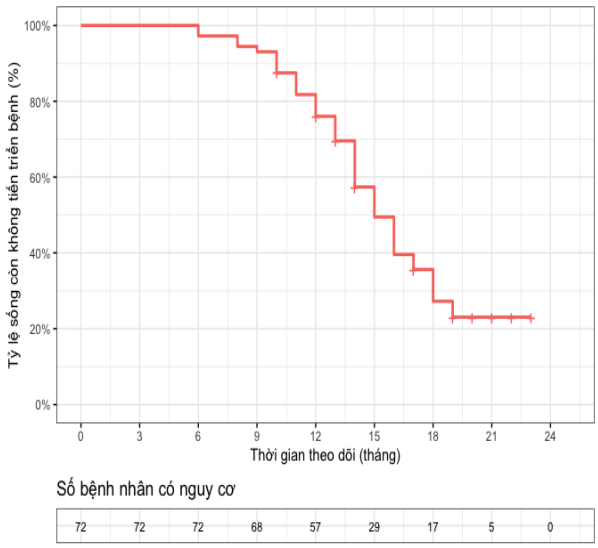
Bảng 3.16: Tình trạng di căn

Tình trạng di căn	Tần suất (n=31)	Tỷ lệ %
- Hạch thượng đòn	9	29
- Não	13	42
- Xương	7	22,6
- Gan	1	3,2
- Da	1	3,2

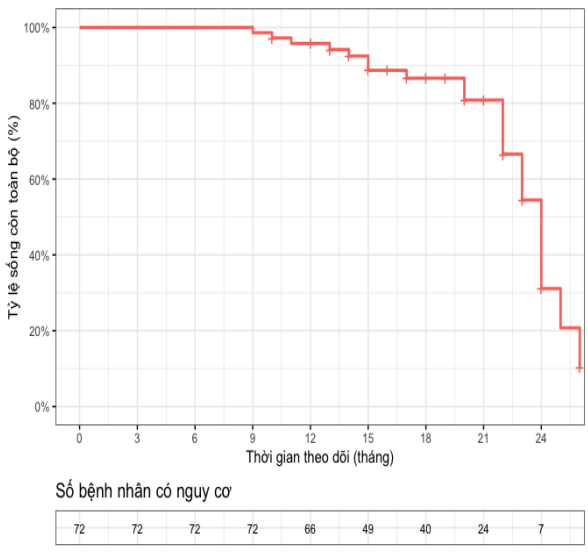
- Tỉ lệ tái phát tại phổi và hạch vùng 12/72 trường hợp (16,7%).
- Vị trí di căn thường gặp: não (42%), hạch thượng đòn (29%) và xương (22,6%).
- Thời gian xuất hiện tái phát và di căn trung bình 13,6 ± 3,3 tháng.

3.2.4. Tình trạng sống thêm

Thời gian theo dõi trung bình 17,6 ± 4,7 tháng; tỉ lệ tái khám định kỳ đều đặn 94,4%; tỉ lệ tái khám định kỳ không đều 5,6%.



Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ STBKTT



Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ STTB

Bảng 3.17: Sống thêm bệnh không tiến triển theo ước tính Kaplan-Meier

Số BN (n)	Thời gian STBKTT trung bình (tháng)	Tỷ lệ STBKTT (%)			STBKTT trung vị (tháng)
		6 tháng	12 tháng	18 tháng	
72	13,7 ± 0,5	97,2	76,0	27,2	14 ± 0,45

Tỷ lệ STBKTT vào thời điểm 12 tháng chiếm 76%, giảm vào thời điểm 18 tháng chỉ còn 27,2%. Trung vị STBKTT: 14 ± 0,45 tháng (95% CI: 13,1-14,9).

Bảng 3.18: Sống thêm toàn bộ theo ước tính Kaplan-Meier

Số BN (n)	Thời gian STTB trung bình (tháng)	Tỷ lệ STTB (%)				STTB trung vị (tháng)
		6 tháng	12 tháng	18 tháng	24 tháng	
72	22,8 ± 0,56	100,0	95,8	86,6	31,1	24 ± 0,5

Tỷ lệ STTB vào thời điểm 18 tháng đạt 86,6%, giảm vào thời điểm 24 tháng chỉ còn 31,1%. Trung vị STTB: 24 ± 0,5 tháng (95% CI: 23-24,9).

3.3. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

3.3.1. Các yếu tố ảnh hưởng tình trạng đáp ứng bướu

Bảng 3.19: Các yếu tố ảnh hưởng tình trạng đáp ứng bướu

Yếu tố	Đáp ứng hoàn toàn *n=19, (%)*	Đáp ứng 1 phần/không thay đổi *n=53, (%)*	HR	Giá trị p
Nhóm tuổi:				1,000
< 60	8 (27,6)	21 (72,4)	Ref	
≥ 60	11 (25,6)	32 (74,4)	1,11 [0,33;3,62]	
Giới tính:				1,000
Nam	14 (25,9)	40 (74,1)	Ref	
Nữ	5 (27,8)	13 (72,2)	0,91 [0,24;3,87]	
Hút thuốc lá:				0,081
Không	10 (41,7)	14 (58,3)	Ref	
Có	9 (19,1)	38 (80,9)	2,96 [0,88;10,3]	
Điểm KPS:				0,147
≤ 80	4 (14,8)	23 (85,2)	Ref	
> 80	15 (33,3)	30 (66,7)	0,35 [0,08;1,31]	
Kích thước bướu:				0,004
≤ 50 mm	9 (56,2)	7 (43,8)	Ref	
> 50 mm	10 (17,9)	46 (82,1)	5,73 [1,51;23,3]	
Giải phẫu bệnh:				1,000
Carcinoma tuyến	15 (26,8)	41 (73,2)	Ref	
Carcinom tế bào vẩy	4 (25,0)	12 (75,0)	1,10 [0,27;5,39]	
Giai đoạn T:				0,364
T2-T3	13 (31,7)	28 (68,3)	Ref	
T4	6 (19,4)	25 (80,6)	1,92 [0,57;7,13]	

Yếu tố	Đáp ứng hoàn toàn *n=19, (%)*	Đáp ứng 1 phần/không thay đổi *n=53, (%)*	HR	Giá trị p
Giai đoạn N:				<0,001
N0-N1	11 (68,8)	5 (31,2)	Ref	
N2	6 (21,4)	22 (78,6)	7,61 [1,68;41,0]	
N3	2 (7,1)	26 (92,9)	25,5 [3,98;304]	
Giai đoạn:				<0,001
IIIA	13 (72,2)	5 (27,8)	Ref	
IIIB	6 (11,1)	48 (88,9)	19,4 [4,65;98,8]	
Bệnh nội khoa kèm theo:				0,088
Không	11 (39,3)	17 (60,7)	Ref	
Có	8 (18,2)	36 (81,8)	2,87 [0,87;9,91]	
Liều hoá chất:				0,127
100%	17 (32,1)	36 (67,9)	Ref	
≤ 90%	2 (10,5)	17 (89,5)	3,95 [0,79;39,1]	
95% PTV 6000	59,9 (0,2)	59,7 (0,5)	0,11 [0,01;1,21]	0,003
95% CTV 6000	60,0 (0,1)	59,7 (0,4)	0,01 [0,00;1,01]	<0,001
MILD total lung	16,7 (2,9)	18,3 (2,3)	1,25 [1,02;1,54]	0,041
Liều max tuỷ sống	36,7 (3,7)	38,9 (3,2)	1,21 [1,03;1,41]	0,027

Phân tích đơn biến nghiên cứu chúng tôi ghi nhận các yếu tố: kích thước bướu, giai đoạn hạch, giai đoạn bệnh, liều xạ của 95% PTV6000, 95% CTV6000, liều xạ trung bình của toàn bộ phổi (MILD total lung), liều xạ tối đa của tủy sống có ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng của bệnh.

Bảng 3.20: Phân tích đa biến với kết cuộc tình trạng đáp ứng bướu

Yếu tố	HR	95% CI	Giá trị p
Hút thuốc lá			
Không	Ref		
Có	0,79	0,07; 6,26	0,83
Điểm KPS			
≤80	Ref		
>80	0,07	0,00; 1,09	0,10
Kích thước bướu			
≤50 mm	Ref		
>50 mm	33,1	1,91; 2323	0,051
Giai đoạn			
IIIA	Ref		
IIIB	34,4	4,68; 575	0,003
Liều hoá chất			
100%	Ref		
≤90%	3,02	0,10; 166	0,54
95% PTV 6000	4,86	0,02; 265	0,45
95% CTV 6000	0,00	0,00; 0,24	0,13
MILD total lung	2,69	1,04; 9,15	0,067
Liều max tuỷ sống	1,01	0,76; 1,37	0,94

Khi phân tích đa biến chúng tôi ghi nhận, chỉ có yếu tố giai đoạn bệnh có ảnh hưởng độc lập với tình trạng đáp ứng bướu, có ý nghĩa thống kê với $p \leq 0,05$.

3.3.2. Các yếu tố ảnh hưởng tác dụng phụ

Bảng 3.21: Các yếu tố ảnh hưởng tác dụng phụ

Yếu tố	Không *n=13,(%)*	Có *n=59,(%)*	HR	Giá trị p
Nhóm tuổi:				0,041
< 60	9 (31,0)	20 (69,0)	Ref	
≥ 60	4 (9,3)	39 (90,7)	4,29 [1,04;21,5]	
Hút thuốc lá:				1,000
Không	4 (16,7)	20 (83,3)	Ref	
Có	8 (17,0)	39 (83,0)	0,98 [0,19;4,20]	
Điểm KPS:				0,755
≤ 80	4 (14,8)	23 (85,2)	Ref	
> 80	9 (20,0)	36 (80,0)	0,70 [0,14;2,88]	
Giai đoạn:				0,725
IIIA	4 (22,2)	14 (77,8)	Ref	
IIIB	9 (16,7)	45 (83,3)	1,42 [0,28;6,14]	
Bệnh nội khoa kèm theo:				0,030
Không	9 (32,1)	19 (67,9)	Ref	
Có	4 (9,1)	40 (90,9)	4,63 [1,12;23,3]	
Liều hoá chất:				0,162
100%	12 (22,6)	41 (77,4)	Ref	
≤ 90%	1 (5,3)	18 (94,7)	5,18 [0,67;237]	
95% CTV 6000	59,9 (0,2)	59,8 (0,4)	0,19 [0,01;2,69]	0,048
V20Gy total lung	18,4 (0,9)	17,6 (3,0)	0,87 [0,65;1,16]	0,087
MILD total lung	18,7 (0,7)	17,7 (2,8)	0,81 [0,57;1,15]	0,024

Phân tích đơn biến nghiên cứu chúng tôi ghi nhận các yếu tố: tuổi, bệnh nội khoa đi kèm, liều xạ của 95% CTV6000, liều xạ trung bình của toàn bộ phổi (MILD total lung) có ảnh hưởng đến tác dụng phụ của điều trị.

Bảng 3.22: Phân tích đa biến với kết cuộc tác dụng phụ

Yếu tố	HR	95% CI	Giá trị p
Nhóm tuổi			
< 60	Ref		
≥ 60	0,35	0,09; 1,23	0,11
Giai đoạn T			
T2-T3	Ref		
T4	0,63	0,18; 2,00	0,44
Bệnh nội khoa kèm theo			
Không	Ref		
Có	3,25	0,89; 13,4	0,084
Liều hoá chất			
100%	Ref		
≤ 90%	2,07	0,47; 9,87	0,34
95% CTV 6000	0,52	0,09; 2,29	0,41
V20Gy total lung	1,86	1,08; 3,64	0,041
MILD total lung	0,61	0,30; 1,09	0,12

Phân tích đa biến: chỉ có yếu tố V20Gy của toàn phổi có ảnh hưởng độc lập đến tác dụng phụ, có ý nghĩa thống kê, p=0,041.

3.3.3. Các yếu tố ảnh hưởng tình trạng tái phát, di căn

Bảng 3.23: Các yếu tố ảnh hưởng tái phát, di căn

Yếu tố	Không tái phát, di căn *n=29, (%)*	Tái phát, di căn *n=43, (%)*	HR	Giá trị p
Nhóm tuổi:				0,930
< 60	11 (37,9)	18 (62,1)	Ref	
≥ 60	18 (41,9)	25 (58,1)	0,85 [0,29;2,46]	
Giải phẫu bệnh:				0,585
Carcinoma tuyến	24 (42,9)	32 (57,1)	Ref	
Carcinom tế bào vẩy	5 (31,2)	11 (68,8)	1,64 [0,45;6,85]	
Giai đoạn T:				0,632
T2-T3	18 (43,9)	23 (56,1)	Ref	
T4	11 (35,5)	20 (64,5)	1,42 [0,49;4,18]	
Giai đoạn N:				0,001
N0-N1	13 (81,2)	3 (18,8)	Ref	
N2	8 (28,6)	20 (71,4)	10,2 [2,06;70,8]	
N3	8 (28,6)	20 (71,4)	10,2 [2,06;70,8]	
Giai đoạn:				0,001
IIIA	14 (77,8)	4 (22,2)	Ref	
IIIB	15 (27,8)	39 (72,2)	8,78 [2,29;42,7]	
Bệnh nội khoa kèm theo:				0,037
Không	16 (57,1)	12 (42,9)	Ref	
Có	13 (29,5)	31 (70,5)	3,13 [1,06;9,62]	
Liều hoá chất:				0,241
100%	24 (45,3)	29 (54,7)	Ref	
≤ 90%	5 (26,3)	14 (73,7)	2,29 [0,66;9,33]	
95% PTV 6000	60,0 (0,1)	59,6 (0,5)	0,03 [0,00;0,48]	<0,001
V20Gy total lung	16,9 (3,3)	18,4 (2,1)	1,24 [1,01;1,51]	0,039
MILD total lung	17,4 (2,9)	18,2 (2,2)	1,14 [0,94;1,38]	0,198
Bạch cầu	8,6 (3,4)	6,7 (1,6)	0,73 [0,58;0,92]	0,009

Phân tích đơn biến nghiên cứu chúng tôi ghi nhận các yếu tố: giai đoạn hạch (N), giai đoạn bệnh, bệnh nội khoa đi kèm, liều xạ của 95% PTV6000, liều V20Gy toàn phổi, số lượng bạch cầu có ảnh hưởng đến tình trạng tái phát, di căn.

Bảng 3.24: Phân tích đa biến với kết cục tái phát, di căn

Yếu tố	HR	95% CI	Giá trị p
Giai đoạn			
IIIA	Ref		
IIIB	8,86	1,26; 87,0	0,037
Bệnh nội khoa kèm theo			
Không	Ref		
Có	5,12	0,97; 35,4	0,067
95% PTV 6000	0,08	0,00; 1,15	0,16
V20Gy total lung	3,86	1,69; 11,5	0,005
MILD total lung	0,24	0,07; 0,61	0,008
Bạch cầu	0,52	0,31; 0,76	0,003

Phân tích đa biến các yếu tố: giai đoạn bệnh, V20 Gy total lung, MILD total lung, Bạch cầu có ảnh hưởng độc lập đến tình trạng tái phát, di căn có ý nghĩa thống kê, p<0,05.

3.3.4. Các yếu tố ảnh hưởng sống thêm bệnh không tiến triển

Bảng 3.25: Các yếu tố ảnh hưởng sống thêm bệnh không tiến triển

Yếu tố	Sống không tiến triển *n=27, (%)*	Tử vong/tái phát *n=45, (%)*	HR	Giá trị p
Nhóm tuổi:				1,000
< 60	11 (37,9)	18 (62,1)	Ref	
≥ 60	16 (37,2)	27 (62,8)	1,03 [0,35;3,02]	
Giới tính:				1,000
Nam	20 (37,0)	34 (63,0)	Ref	
Nữ	7 (38,9)	11 (61,1)	0,93 [0,27;3,30]	
Hút thuốc lá:				0,373
Không	11 (45,8)	13 (54,2)	Ref	
Có	15 (31,9)	32 (68,1)	1,79 [0,58;5,56]	
Điểm KPS:				0,068
≤ 80	6 (22,2)	21 (77,8)	Ref	
> 80	21 (46,7)	24 (53,3)	0,33 [0,09;1,06]	
Giải phẫu bệnh:				0,380
Carcinoma tuyến	23 (41,1)	33 (58,9)	Ref	
Carcinom tế bào vẩy	4 (25,0)	12 (75,0)	2,07 [0,54;9,93]	
Giai đoạn T:				0,296
T2-T3	18 (43,9)	23 (56,1)	Ref	
T4	9 (29,0)	22 (71,0)	1,90 [0,64;5,89]	
Giai đoạn N:				<0,001
N0-N1	13 (81,2)	3 (18,8)	Ref	
N2	6 (21,4)	22 (78,6)	14,6 [2,83;107]	
N3	8 (28,6)	20 (71,4)	10,2 [2,06;70,8]	

Yếu tố	Sống không tiến triển *n=27, (%)*	Tử vong/tái phát *n=45, (%)*	HR	Giá trị p
Giai đoạn:				<0,001
IIIA	14 (77,8)	4 (22,2)	Ref	
IIIB	13 (24,1)	41 (75,9)	10,6 [2,73;52,2]	
Bệnh nội khoa kèm theo:				0,013
Không	16 (57,1)	12 (42,9)	Ref	
Có	11 (25,0)	33 (75,0)	3,92 [1,30;12,5]	
Liều hoá chất:				0,147
100%	23 (43,4)	30 (56,6)	Ref	
≤ 90%	4 (21,1)	15 (78,9)	2,84 [0,76;13,3]	
95% PTV 6000	60,0 (0,1)	59,7 (0,5)	0,04 [0,00;0,57]	<0,001
95% CTV 6000	59,9 (0,3)	59,7 (0,4)	0,11 [0,01;0,90]	0,013
V20Gy total lung	16,9 (3,3)	18,3 (2,2)	1,22 [1,01;1,48]	0,050
MILD total lung	17,3 (3,0)	18,2 (2,2)	1,15 [0,95;1,39]	0,179
Bạch cầu	8,6 (3,5)	6,8 (1,6)	0,74 [0,59;0,92]	0,012
Đáp ứng điều trị:				<0,001
Đáp ứng hoàn toàn	14 (73,7)	5 (26,3)	Ref	
Đáp ứng 1 phần/không thay đổi	13 (24,5)	40 (75,5)	8,31 [2,29;35,6]	

Phân tích đơn biến các yếu tố: giai đoạn hạch, giai đoạn bệnh, bệnh nội khoa đi kèm, liều xạ trị của 95% PTV 6000, liều xạ trị của 95% CTV 6000, liều V20Gy toàn phổi, số lượng bạch cầu, tình trạng đáp ứng điều trị là những yếu tố có ảnh hưởng đến sống thêm bệnh không tiến triển.

Bảng 3.26: Phân tích đa biến với kết cuộc sống thêm bệnh không tiến triển

Yếu tố	HR	95% CI	Giá trị p
Điểm KPS			
≤ 80	Ref		
> 80	0,70	0,10; 4,40	0,70
Giai đoạn			
IIIA	Ref		
IIIB	12,8	1,48; 170	0,029
Bệnh nội khoa kèm theo			
Không	Ref		
Có	6,35	0,76; 77,9	0,11
Liều hoá chất			
100%	Ref		
≤ 90%	1,10	0,06; 22,3	0,95
95% PTV 6000	0,09	0,00; 1,91	0,23
95% CTV 6000	0,69	0,04; 5,53	0,74
V20Gy total lung	3,16	1,30; 10,6	0,028
MILD total lung	0,30	0,08; 0,80	0,043
Bạch cầu	0,52	0,29; 0,76	0,005
Đáp ứng điều trị			
Đáp ứng hoàn toàn	Ref		
Đáp ứng 1 phần/không thay đổi	7,37	0,49; 195	0,18

Phân tích đa biến: các yếu tố giai đoạn bệnh, V20Gy total lung, MILD total lung, Bạch cầu có ảnh hưởng độc lập lên sống thêm bệnh không tiến triển ($p<0,05$).

3.3.5. Các yếu tố ảnh hưởng sống thêm toàn bộ

Bảng 3.27: Các yếu tố ảnh hưởng sống thêm toàn bộ (phân tích đơn biến)

Yếu tố	Sống *n=52, (%)*	Tử vong *n=18, (%)*	HR	Giá trị p
Nhóm tuổi:				1,000
< 60	22 (75,9)	7 (24,1)	Ref	
≥ 60	30 (73,2)	11 (26,8)	1,15 [0,34;4,10]	
Giới tính:				0,532
Nam	40 (76,9)	12 (23,1)	Ref	
Nữ	12 (66,7)	6 (33,3)	1,65 [0,42;6,12]	
Hút thuốc lá:				1,000
Không	18 (75,0)	6 (25,0)	Ref	
Có	33 (73,3)	12 (26,7)	1,09 [0,31;4,16]	
Điểm KPS:				0,237
≤ 80	16 (64,0)	9 (36,0)	Ref	
> 80	36 (80,0)	9 (20,0)	0,45 [0,13;1,54]	
Giải phẫu bệnh:				1,000
Carcinoma tuyến	41 (74,5)	14 (25,5)	Ref	
Carcinom tế bào vẩy	11 (73,3)	4 (26,7)	1,06 [0,21;4,39]	
Giai đoạn:				0,126
IIIA	16 (88,9)	2 (11,1)	Ref	
IIIB	36 (69,2)	16 (30,8)	3,50 [0,69;35,0]	
Liều hoá chất:				0,532
100%	40 (76,9)	12 (23,1)	Ref	
≤ 90%	12 (66,7)	6 (33,3)	1,65 [0,42;6,12]	
95% PTV 6000	59,9 (0,4)	59,5 (0,5)	0,19 [0,06;0,67]	0,019
95% CTV 6000	59,9 (0,3)	59,7 (0,4)	0,16 [0,03;0,76]	0,039
V20Gy total lung	17,4 (2,9)	18,9 (1,9)	1,41 [0,98;2,04]	0,018
Bạch cầu	7,7 (2,9)	6,6 (1,6)	0,80 [0,60;1,08]	0,047
Thời điểm đáp ứng:				0,016
Sau CK2 hóa trị	39 (68,4)	18 (31,6)	Ref	
Lâu hơn	13 (100,0)	0 (0,0)	0,00 [0,00;0,82]	

Phân tích đơn biến chúng tôi nhận thấy các yếu tố: liều xạ trị của 95% PTV 6000, liều xạ trị của 95% CTV 6000, liều V20Gy toàn phổi, số lượng bạch cầu, thời điểm đáp ứng sau điều trị có ảnh hưởng đến sống thêm toàn bộ.

Bảng 3.28: Phân tích đa biến với kết cuộc sống thêm toàn bộ

Yếu tố	HR	95% CI	Giá trị p
Giai đoạn			
IIIA	Ref		
IIIB	1,54	0,14; 24,6	0,74
95% PTV 6000	0,83	0,14; 5,38	0,83
95% CTV 6000	0,29	0,03; 3,16	0,30
V20Gy total lung	2,56	0,95; 8,30	0,087
Bạch cầu	0,74	0,45; 1,07	0,16

Phân tích đa biến không có yếu tố nào có ảnh hưởng độc lập lên sống thêm toàn bộ ($p>0,05$).

CHƯƠNG 4
BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG

4.1.1. Tuổi và giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi tuổi trung bình: 60,8 ± 8 (tuổi). Nhóm tuổi chiếm đa số là 60-69 tuổi chiếm 48,6%. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đây của UTPKTBN. Nghiên cứu của Nguyễn Việt Hà, tuổi trung bình 60 ± 11,06; tuổi thường gặp 50-69 chiếm tỷ lệ cao (67,3%)[126]. Theo Hồ Văn Trung, tuổi trung bình 60,25 (31-84), nhóm tuổi thường gặp 50-69 (63,5%)[127]. Theo Eng H. Tan, tuổi trung bình 60 (36-76) tuổi[128]. Qua đó, chúng tôi thấy UTPKTBN thường xảy ra ở người lớn tuổi (50-69 tuổi), chứng tỏ sống càng lâu thì khả năng tích lũy các yếu tố nguy cơ càng nhiều.

Khảo sát về giới tính, chúng tôi ghi nhận nam chiếm đa số (75%), nữ chiếm 25%, tỉ lệ nam/nữ: 3/1. 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%)[129]. Theo Lê Tuấn Anh, nam chiếm 76,7%, nữ chỉ chiếm 23,3%, tỉ lệ nam / nữ: 3,3/1[20]. So với các tác giả nước ngoài tỷ lệ nam giới của chúng tôi cao hơn, nhưng ngược lại tỷ lệ nữ giới thấp hơn. Theo Shalini K. Vinod, nam chiếm 54,9%, nữ chiếm 45,1%[130]. Theo Walter J. Curran, nam chiếm đa số 63%, nữ chiếm 37%[64]. Nhìn chung, các nghiên cứu trong và ngoài nước đều ghi nhận nam thường gặp nhiều hơn nữ. Sự khác biệt tỷ lệ ung thư phổi giữa nam và nữ theo chúng tôi liên quan đến hút thuốc lá. Tỷ lệ nam giới hút thuốc lá ở nước ta theo thống kê của WHO là 56,4%[1], do đó, nam giới có tỷ lệ ung thư phổi cao.

4.1.2. Dịch tễ, KPS và triệu chứng lâm sàng

Theo y văn, hút thuốc lá là yếu tố nguy cơ của ung thư phổi. Chúng tôi thấy tỉ lệ bệnh nhân có hút thuốc lá trong nghiên cứu 66,2%. Số gói*năm = 17,7 (mỗi ngày hút 1 gói trong 17,7 năm). Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả trong nước. Theo Nguyễn Văn Qui, tỷ lệ hút thuốc lá chiếm 65,4%, mức độ hút thuốc lá >30 gói/năm chiếm 76,5%[25]. Trong nghiên cứu của Nguyễn Hoài Nga, có 88,1% nam có tiền sử hút thuốc lá và có 2,1% nữ có tiền sử hút thuốc, tỷ lệ hút thuốc lá khá cao 90,2%, trong đó 83,4% trường hợp hút thuốc trên 1 bao (20 điếu)/ngày và thời gian hút thuốc trên 10 năm[26]. Với các chứng cứ khoa học người ta đã chứng minh được khoảng 87% UTP được nghĩ là do hút thuốc lá hoặc phơi nhiễm khói thuốc lá bị động. Mức độ tăng nguy cơ phụ thuộc vào: tuổi bắt đầu hút (hút càng sớm, nguy cơ càng cao), số bao-năm (càng lớn nguy cơ càng cao), thời gian hút (càng dài nguy cơ mắc bệnh càng lớn). Hút thuốc lá làm tăng nguy cơ ảnh hưởng đến tiên lượng. Một số nghiên cứu cho thấy hút thuốc lá làm ngăn cản hiệu quả của xạ trị và làm giảm hiệu quả của hóa trị do làm giảm hiệu quả của cơ chế điều hòa xuôi dòng của hóa trị tác động lên đường dẫn truyền tín hiệu trong liệu pháp trúng đích, như vậy ức chế sự chết tế bào theo lập trình. Hút thuốc lá có tác động mạnh mẽ một cách rõ rệt đến hiệu quả ức chế trên thụ thể tyrosin - kinase (TKIs)[4].

Khảo sát về chỉ số thể trạng, chúng tôi ghi nhận chỉ số hoạt động cơ thể (KPS) đa số là > 80, chiếm 62,5%, bệnh nhân đa phần có chỉ số hoạt động cơ thể khá tốt. Có 27 trường hợp bệnh nhân có KPS ≤ 80 chiếm 37,5%. Kết quả của chúng tôi giống với các tác giả khác trong và ngoài nước, bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III có chỉ số thể trạng khá tốt. Theo Lê Tuấn Anh, đa số bệnh nhân có chỉ số hoạt động cơ thể KPS từ 90 -100 chiếm tỉ lệ 81,4%[20]. Theo Semiha Elmaci Urvay, tại thời điểm chẩn đoán ECOG PS=0-1 chiếm đa

số (81%)[131]. Có thể đây là những nghiên cứu về hóa - xạ trị có tác động tác dụng phụ cao nên sự lựa chọn bệnh nhân có phần nào chặt chẽ hơn, chỉ số hoạt động thể trạng còn tương đối tốt.

Qua nghiên cứu chúng tôi thấy triệu chứng lâm sàng thường gặp khi nhập viện là: ho (87,5%), mệt mỏi chán ăn (80,6%), đau ngực (77,8%), sụt cân (69,4%), khó thở (41,7%). Tỉ lệ bệnh nhân có hạch thượng đòn khi nhập viện là 27,8%. Theo Nguyễn Đức Hạnh, triệu chứng lâm sàng thường gặp khi vào viện là: ho kéo dài chiếm tỷ lệ cao (86,7%), tiếp đến là triệu chứng đau ngực (83,3%) và triệu chứng sụt cân (60%), khó thở (33,3%)[132]. Theo Đỗ Quyết, ho kéo dài (86,5%), đau tức ngực và sút cân (72,7%), ho ra máu lẫn đờm (42,4%)[133]. 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.

4.1.3. Đặc điểm bướu và hạch trên CT Scan ngực

Trong chẩn đoán hình ảnh, CT Scan ngực có cản quang là phương tiện rất có giá trị trong chẩn đoán, đánh giá giai đoạn bệnh, nhất là ở các bệnh viện tuyến tỉnh. Trong nghiên cứu, chúng tôi sử dụng CT Scan ngực 64 slide giúp phát hiện bướu cũng như đánh giá giai đoạn khối bướu, tình trạng xâm lấn xung quanh, di căn hạch. Chúng tôi thấy kích thước bướu trung bình đo trên CT Scan ngực là 63 ± 17,8 (mm), nhóm kích thước bướu từ 51 - 70 mm chiếm đa số (50%). Theo Nguyễn Việt Hà, bướu có kích thước từ 50-70 mm chiếm tỷ lệ cao (63,5%), bướu >70mm chiếm 25%[126]. Trong nghiên cứu của Trần Văn Hạ, đa số bướu có kích thước lớn hơn 50 mm (79,3%), kích thước bướu trung bình 74mm ± 26 mm[134]. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với

các tác giả khác với kích thước bướu khá lớn trên 50mm. Nghiên cứu chúng tôi thấy: đa phần có một bướu chiếm 88,9%, thường gặp ở phổi bên phải (52,8%); vị trí bướu xuất hiện ở thùy trên bên phải chiếm đa số (43,1%), kế tiếp là thùy trên bên trái (37,5%). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trong và ngoài nước. 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%[25]. Theo E.C.J. Phernambucq và cs ghi nhận đa phần bướu xuất hiện ở thuỳ trên với tỉ lệ 60,6%[135]. Đánh giá về tình trạng xâm lấn của bướu trên CT-Scan, chúng tôi ghi nhận: tình trạng bướu xâm lấn trung thất, màng tim chiếm tỉ lệ cao (41,7%); ngoài ra, các biểu hiện xâm lấn khác như: bướu phối hợp xẹp/viêm phổi 1 phần chiếm tỉ lệ 37,5%, bướu xâm lấn phế quản gốc cách carina ≥2 cm chiếm tỉ lệ 31,9%. Theo Nguyễn Văn Qui, bướu xâm lấn gây tràn dịch màng phổi (42,3%), nốt di căn thùy phổi (19,2%), xẹp phổi (17,3%), UTP kèm viêm phổi (15,4%), UTP tổn thương thành ngực (7,7%)[25]. Nhìn chung, qua các nghiên cứu ghi nhận sự xâm lấn của bướu rất phong phú, tùy thuộc vào vị trí bướu khởi phát, các cấu trúc dễ bị xâm lấn là trung thất, thành ngực và màng phổi.

Qua nghiên cứu, chúng tôi thấy kích thước hạch trung bình trên CT Scan ngực: 21,1 ± 6,5 (mm), số lượng hạch trung bình: 2,7 ± 1,1 (hạch). Tỉ lệ hạch cùng bên với u (82%). Hạch vùng rốn phổi chiếm 75% và hạch trung thất chiếm 55,6%, ngoài ra di căn hạch thượng đòn (27,8%). Kết quả di căn hạch trung thất của chúng tôi cao hơn của Nguyễn Hoài Nga, di căn hạch trung thất chiếm 34,8%, hạch thượng đòn chiếm 11,8%[26]. 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[136]. 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 mắc tiền, cần có chuyên môn kỹ thuật cao, đòi hỏi cơ sở y tế phải đầu tư lớn về kinh tế và con người, nên ít được áp dụng. Nghiên cứu của C. Ceylan và cs., trên 320 bệnh nhân UTPKTBN đã được xác định có N2 hoặc N3 qua nội soi trung thất hoặc phẫu thuật lồng ngực, chụp CLVT và PET/CT được sử dụng để đánh giá giai đoạn hạch trên lâm sàng. Kết quả cho thấy PET/CT chưa đạt độ chính xác cao, nội soi trung thất vẫn là tiêu chuẩn vàng trong đánh giá hạch trung thất ở bệnh nhân UTPKTBN[137].

Việc đánh giá bướu và hạch trên CT Scan rất quan trọng. Bởi vì, ngoài việc đánh giá kích thước, độ xâm lấn của bướu, tình trạng hạch trung thất, thượng đòn, tổn thương cùng bên hay đối bên bướu mà còn liên quan nhiều đến việc thiết lập các trường chiếu và kế hoạch xạ trị.

4.1.4. Xếp loại T, N và giai đoạn bệnh

Đánh giá giai đoạn bệnh theo AJCC, chúng tôi ghi nhận đa số bướu ở giai đoạn T3, chiếm 48,6% và T4, chiếm 43,1%. Tỉ lệ hạch ở giai đoạn N2 và N3 như nhau điều chiếm 38,9%, hạch ở giai đoạn N1 chỉ chiếm 20,8%. Đa số bệnh ở giai đoạn IIIB chiếm 75%, giai đoạn IIIA chỉ chiếm 25%. Kết quả này phù hợp với các tác giả trong và ngoài nước. Theo Lê Tuấn Anh, 44,2% bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn IIIA và 55,8% bệnh nhân ở giai đoạn IIIB[20]. Theo J. Liang và cs tỉ lệ bệnh nhân giai đoạn IIIA/IIIB tương tự như chúng tôi (24%/76%)[93]. Nghiên cứu của Julian Taugner, đa số bệnh nhân ở giai đoạn IIIB (56%), T3 (30%), T4 (40%), N2 (36%), N3 (44%)[109]. Nhìn chung trong các nghiên cứu thường có xu hướng chọn bệnh nhân giai đoạn IIIB, vì đây là giai đoạn rất điển hình cho sự phối hợp 2 mô thức hoá trị và xạ trị.

4.1.5. Phương pháp sinh thiết và chẩn đoán mô bệnh học

Trong UTPKTBN có nhiều cách tiếp cận bướu làm sinh thiết. Nghiên cứu chúng tôi, phương pháp lấy bệnh phẩm mô chủ yếu là bằng kim lõi xuyên thành ngực dưới hướng dẫn CT-scan, chiếm 59,7%. Ngoài ra, sinh thiết qua soi phế quản, xuyên vách phế quản cũng thường áp dụng chiếm 33,3%. Theo Nguyễn Đức Hạnh, phương pháp lấy bệnh phẩm xét nghiệm giải phẫu bệnh thường sử dụng là sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của CT Scan (60%) và sinh thiết qua soi phế quản (40%)[132]. Hai phương pháp này khá thường qui trong sinh thiết tổn thương ở phổi có thể lấy được nhiều mẫu mô với kích thước đủ lớn để làm xét nghiệm mô học, hóa mô miễn dịch và đột biến gen. Theo Nguyễn Quang Trung, trong sinh thiết kim lõi xuyên thành ngực dưới hướng dẫn cắt lớp vi tính chẩn đoán ung thư phổi thì phần lớn sinh thiết 1 lần chiếm 92%; 7,2% sinh thiết lần 2 và 0,8% sinh thiết lần 3, không có bệnh nhân nào phải sinh thiết trên 3 lần; kết quả chẩn đoán đúng theo số lần sinh thiết: lần 1 (85,2%), lần 2 (91,4%), lần 3 (100%); tỷ lệ biến chứng 13,9% trong đó: ho ra máu (5%), tràn khí màng phổi (8%) và tụ máu dưới da (0,9%)[138]. Như vậy, sinh thiết kim lõi xuyên thành ngực dưới hướng dẫn cắt lớp vi tính thường đạt được kết quả trong lần đầu, tuy nhiên có một số trường hợp phải thực hiện lần 2 hoặc 3 kết quả đạt được cao hơn.

Về phương diện mô học, chúng tôi thấy ung thư biểu mô tuyến chiếm tỉ lệ cao nhất (77,8%), carcinom tế bào gai, chỉ chiếm 22,2%. Đa phần có độ mô học là độ 3, chiếm 43,1%. Trong các nghiên cứu trong và ngoài nước gần đây đều cho thấy ung thư biểu mô tuyến thường chiếm tỷ lệ cao hơn ung thư biểu mô tế bào vẩy. Theo Nguyễn Văn Qui, ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất (78,8%), carcinoma tế bào gai chiếm 13,5%[25]. Theo Vũ Hữu Khiêm, ung thư biểu mô tuyến chiếm 71,1%, ung thư biểu mô tế bào vẩy chiếm 23,7%[21]. Theo Thomas E. Stinchcombe, ung thư biểu mô tuyến là dạng mô học thường

gặp nhất chiếm 58%, tiếp theo là ung thư biểu mô tế bào vẩy chiếm 37%[139]. 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[4].

4.1.6. Các xét nghiệm khác và bệnh kèm theo ở thời điểm nhập viện

Nội soi phế quản là một trong những xét nghiệm thường qui đánh giá tổn thương ở phổi, cho phép quan sát tổn thương qua đó lấy được bệnh phẩm làm tế bào học, mô bệnh học và đánh giá khả năng phẫu thuật. Tuy nhiên nội soi phế quản ống mềm chỉ soi được đến nhánh phế quản thứ 6 (vùng trung tâm và vùng giữa), không thấy được tổn thương ngoại vi. Trong nghiên cứu chúng tôi, nội soi phế quản phát hiện có bướu chiếm 52,8% và tỉ lệ sinh thiết qua soi phế quản, xuyên vách phế quản là 33,3%. Điều này cho thấy nội soi phế quản là một trong những phương pháp khá thường qui giúp đánh giá tổn thương của bướu ở vùng trung tâm và chẩn đóan mô bệnh học. Ngoài ra, siêu âm tim, đo chức năng hô hấp là những xét nghiệm bắt buộc trước điều trị giúp đánh giá tình trạng tim mạch, nguyên nhân khó thở, các bệnh lí phổi tắc nghẽn mãn tính, nhằm xét chỉ định điều trị hóa xạ trị đồng thời, chúng tôi ghi nhận chỉ số FEV1 trung bình: 63,1 ± 11,3 (%), chỉ số FEV1/FVC trung bình: 83,1 ± 11,3 (%), đa số bệnh nhân có hạn chế thông khí trung bình và nhẹ, chỉ số phân suất tống máu của tim (EF) > 60% đủ điều kiện để tham gia hóa xạ trị đồng thời.

Khảo sát các marker của khối bướu, mặc dù nghiên cứu này tập trung ở nhóm bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ và kết quả mô học chủ yếu là carcinoma tuyến và carcinoma tế bào vẩy, chúng tôi thấy nồng độ Cyfra 21.1 trung bình: 19,4 ± 16,1 (ng/ml) tăng cao vào thời điểm nhập viện. Theo Điêu Thị Thúy Chuyên, nồng độ Cyfra 21-1 huyết thanh tăng ở bệnh nhân

UTPKTBN so với nhóm chứng và nhóm bệnh phổi lành tính (p<0,001). Ở nồng độ 4 ng/ml độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính và âm tính trong chẩn đoán UTPKTBN là: 59,3%; 90%; 94,3% và 40,2%[140]. Như vậy, Cyfra 21-1 là một chỉ số có giá trị trong chẩn đoán UTPKTBN.

Trong nghiên cứu chúng tôi đa phần bệnh nhân lớn tuổi (60-69 tuổi), nên thường mắc các bệnh nội khoa đi kèm, chiếm 61,1%. Trong đó, bệnh tăng huyết áp chiếm tỉ lệ cao (31,9%), kế tiếp là bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (16,7%) và đái tháo đường (15,3%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các tác giả nước ngoài, bệnh lý phổi mà người bệnh thường hay mắc trước đó là COPD. Theo E.C.J Phernambucq, bệnh nội khoa đi kèm thường gặp nhất là COPD chiếm 16,9%, kế đến là bệnh nhồi máu cơ tim (10,1%), bệnh mạch máu ngoại biên (10,1%), đái tháo đường (7,9%), bệnh lý mạch máu não (6,7%)[135]. Theo Julian Taugner**,** 39% bệnh nhân có bệnh nội khoa đi kèm là COPD[109]. Các bệnh nội khoa mắc kèm theo làm ảnh hưởng đến lựa chọn cách thức điều trị như: liều hóa chất, liều tia xạ, lập kế hoạch xạ trị, tổng thời gian xạ, các tác dụng phụ trên cơ quan lành cần bảo vệ dễ xảy ra và cuối cùng các bệnh lí đi kèm này có thể làm ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị, kết cục sống còn bệnh không tiến triển và sống còn toàn bộ. Trên bệnh nhân hóa - xạ trị đồng thời có bệnh nền tăng huyết áp đi kèm sẽ làm tăng nguy cơ rối loạn chức năng thất trái, suy tim, viêm màng ngoài tim cấp tính, tổn thương van tim, thiếu máu cục bộ cơ tim, nhồi máu cơ tim, block nhĩ thất, tăng huyết áp nặng hơn. Ở những bệnh nhân có bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính thường có chức năng hô hấp kém, dễ nhiễm trùng phổi, nên khi hóa xạ trị đồng thời dễ dẫn đến suy hô hấp, xơ phổi hoặc viêm phổi do xạ trị.

4.1.7. Mô thức điều trị

Hiện nay, hướng dẫn lâm sàng của Hiệp hội ung thư Châu Âu và NCCN điều trị UTPKTBN giai đoạn III, không mổ được chủ yếu là sự phối

hợp hóa chất và xạ trị[7,8]. Hoá trị trước cảm ứng sau đó hoá xạ trị đồng thời với bộ đôi Paclitaxel - Carboplatin trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận đa số bệnh nhân (73,6%) được dùng liều hóa chất Paclitaxel - Carboplatin đạt 100% so với liều tính toán lý thuyết. Có 2 trường hợp đạt 80% so với liều tính toán lý thuyết chiếm 2,8%.

Liều xạ vào 95% thể tích PTV6000 và 95% thể tích của CTV6000 trung bình là 59,8 ± 0,4 (Gy) đạt hiệu suất liều vào tổn thương bướu và hạch khá cao gần bằng liều chỉ định 60 Gy. Theo John Varlotto, liều tiêu chuẩn hiện nay trong xạ trị UTPKTBN giai đoạn III là 60 Gy/ 30 phân liều[114]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các tác giả trong và ngoài nước với liều xạ vào 95% PTV6000 gần bằng 60Gy. Trong nghiên cứu của E.C.J. Phernambucq, liều trung bình của 95%PTV nhận được: 59,5 Gy[135]. Theo Lê Tuấn Anh, khi điều trị: 95,3% nhận đủ liều 60 Gy và hoàn tất 6 CK hóa trị Paclitaxel + Carboplatin hàng tuần đồng thời xạ trị[20]. Trong kế hoạch xạ trị đường đồng liều (isodose curve) bao phủ ít nhất 95% PTV, không hơn 20% PTV nhận liều > 110% liều mô tả[141]. Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận liều Hot spot PTV6000 trung bình: 65,5 ± 0,7 (Gy) nhỏ hơn 66Gy (< 110% liều Hot spot).

Liều bức xạ vào các cơ quan lành xung quanh như: nhu mô phổi còn lại của 2 phổi (V20Gy toàn phổi: 17,8 ± 2,7 Gy), thực quản (D33% thực quản: 40,2 ± 7,2 Gy), tim (D33% của tim: 27,7 ± 11 Gy), tủy sống (liều max tuỷ sống: 38,3 ± 3,5 Gy), đám rối thần kinh cổ (Dmax brachial plexus: 50,4 ± 5,5 Gy) các liều trên đều trong giới hạn cho phép theo tiêu chuẩn của RTOG[119], QUANTEC[123]. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Steven E. Schild, liều tủy sống không hơn 48 Gy, không hơn 40% thể tích phổi nhận liều ≥ 20 Gy, toàn bộ chu vi của thực quản không nhận liều > 60 Gy, đám rời thần kinh cổ không nhận liều ≥ 60 Gy, một phần ba của tim không nhận liều ≥ 60

Gy, hai phần ba của tim không nhận liều ≥ 50 Gy và toàn bộ tim không nhận liều ≥ 40 Gy[141].

Thời gian gián đoạn xạ trị trung bình nghiên cứu chúng tôi ghi nhận: 1,3 ± 1,5 (ngày) trong giới hạn cho phép và ngắn hơn của tác giả Lê Tuấn Anh, thời gian gián đoạn trung bình là 4,8 ngày[20]. Điều này cho thấy bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được điều trị tuân theo lịch trình khá tốt, không bị gián đoạn lâu khi xạ trị.

Nhìn chung, nghiên cứu của chúng tôi tương tự các nghiên cứu khác: hầu hết bệnh nhân dung nạp được liều hóa chất cũng như liều xạ trị. Đa phần bệnh nhân nhận đủ liều hóa chất trong 2 chu kỳ dẫn đầu cũng như trong quá trình phối hợp với xạ trị đồng thời hàng tuần, thể tích PTV nhận đủ liều 60Gy, liều chiếu xạ vào các cơ quan lành ở mức thấp dưới tiêu chuẩn an toàn của RTOG, QUANTEC. Thời gian điều trị được đảm bảo, không bị gián đoạn quá giới hạn cho phép.

4.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

4.2.1. Đáp ứng điều trị

Cải thiện triệu chứng trong UTPKTBN, giai đoạn III, không phẫu thuật được là một trong những mục đích giúp kiểm soát bệnh và nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Đánh giá đáp ứng triệu chứng lâm sàng, chúng tôi ghi nhận mức đáp ứng hoàn toàn chiếm tỉ lệ cao ở những triệu chứng: ho (89,2%), mệt mỏi-sụt cân (83,3%), đau ngực (80%). Ngoài ra, 63,3% bệnh nhân có triệu chứng khó thở đạt đáp ứng ở mức giảm (30%-70%). Trong nghiên cứu của Hồ Văn Trung, 65,9% bệnh nhân có cải thiện triệu chứng cơ năng sau điều trị với tỷ lệ hết đau ngực, giảm khó thở, ngưng ho ra máu và giảm ho lần lượt là 73,9%; 66,7%; 43,5% và 41,5%[127]. Theo Trần Đình Thiết, nghiên cứu 33 bệnh nhân UTPKTBN, phác đồ Paclitaxel - Cisplatin phối hợp hóa xạ đồng thời. Các triệu chứng lâm sàng sau điều trị

thay đổi rõ rệt, ho ra máu hết hoàn tòan, các triệu chứng ho kéo dài và khó thở giảm từ 86,7% và 36,4% xuống còn 6,1%, đau tức ngực trước điều trị 72,7% sau điều trị giảm xuống còn 15,2%, các triệu chứng gầy sút cân, viêm phổi, khàn tiếng cũng được cải thiện tích cực so sánh với trước điều trị, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,001$)[142]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá phù hợp với các tác giả trong nước, triệu chứng ho, đau ngực, mệt mỏi sụt cân có đáp ứng tốt hơn khó thở.

Trên CT Scan phổi chúng tôi thấy: kích thước bướu sau 2 chu kì hóa trị dẫn đầu trung bình 36 ± 14,2 (mm), giảm 42,9% so trước điều trị. Sau kết thúc hóa xạ trị đồng thời trung bình 17,2 ± 14 (mm), giảm 72,7% so với trước điều trị. Kích thước hạch sau 2 chu kì hóa trị dẫn đầu trung bình 10,5 ± 6,5 (mm), giảm 50,2%. Sau kết thúc hóa xạ trị đồng thời trung bình 3,2 ± 4,6 (mm), giảm 84,8%. Tình trạng đáp ứng trên hạch tốt hơn trên bướu về mặt kích thước ở các thời điểm sau 2 chu kì hóa trị dẫn đầu và sau khi kết thúc hóa xạ trị đồng thời, có thể do kích thước hạch nhỏ, trong khi kích thước bướu thường rất lớn ở thời điểm chẩn đoán. Theo Trần Đình Thiết, đối với u tỷ lệ đáp ứng chung sau 2 và 4 chu kì hóa chất lần lượt là 60,6% và 75,7%, không đáp ứng sau 2 và 4 chu kì hóa chất lần lượt chiếm 33,3% và 15,2%; đối với hạch tỷ lệ đáp ứng chung sau 2 và 4 chu kì hóa chất là 60,6% và 72,8%, không đáp ứng sau 2 và 4 chu kì hóa chất chiếm tỷ lệ là 33,3% và 18,2[142]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng giống với các tác giả trong nước đó là có tỷ lệ cao đáp ứng bướu và hạch sau 2 chu kì hóa chất, tỉ lệ đáp ứng của bướu và hạch càng cao hơn ở thời điểm 4 chu kì hóa chất hoặc tuần thứ 4 -6 của hóa xạ đồng thời.

Chúng tôi ghi nhận thời điểm bắt đầu có đáp ứng điều trị thường xảy ra sau 2 chu kì hóa trị dẫn đầu (80,6%). Ngoài ra, có 16,7% bệnh nhân bắt đầu có đáp ứng ở thời điểm tuần thứ 6 của hóa - xạ trị đồng thời. Theo Mark A.

Socinski, sau hóa trị dẫn đầu, đáp ứng một phần (52%), bệnh ổn định (31%), bệnh tiến triển (10%)[143]. Các nghiên cứu lâm sàng gần đây cho thấy vai trò của hóa trị trước cảm ứng tạo ra một đáp ứng ban đầu trên khối bướu và hạch từ đó góp phần tạo thuận lợi và nâng cao hiệu quả của hóa-xạ trị đồng thời theo sau. Theo Jonathan D Grant, 70% bệnh nhân giảm kích thước GTV có ý nghĩa sau khi hóa trị cảm ứng dẫn đầu, 20% bệnh nhân cải thiện có ý nghĩa độ bao phủ PTV sau hóa trị dẫn đầu (PTV95% ≥ 95%), giảm có ý nghĩa liều phổi trung bình (trước hóa trị 18,2 Gy so với sau hóa trị 16,4 Gy, p=0,04) và V20Gy toàn phổi (trước hóa trị 29,3% so với sau hóa trị 26,3%, p=0,04), nhưng tăng V50Gy của thực quản (trước hóa trị 28,9% so với sau hóa trị 30,1%, p=0,02)[144]. Điều này chứng minh vai trò của hóa trị cảm ứng dẫn đầu có thể giúp việc xạ trị tiếp theo tốt hơn, PTV 95% > 95% đạt tốt hơn và liều xạ trên phổi kiểm soát tốt hơn. Nghiên cứu của Jingfang Mao, tỷ lệ co nhỏ khối u chiếm 30% sau hóa trị dẫn đầu, phân tích đa biến, sử dụng hóa trị trước xạ trị có tỷ lệ cao cải thiện DLCO (p=0,04), có xu hướng cải thiện FEV1 và FVC[145]. Theo Chien P. Chen, sau hóa trị dẫn đầu trên nền tảng có platinum thì phần trăm thể tích trung bình của khối u giảm 41% và thể tích trung bình của khối u giảm 20 ml, sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê, p=0,0002, điều này có ý nghĩa cho việc hóa xạ trị đồng thời theo sau[146]. Như vậy, hóa trị trước cảm ứng ngoài việc làm nhỏ khối bướu và hạch ban đầu, còn giúp cho xạ trị thuận lợi hơn, là yếu tố tiên lượng cải thiện chức năng phổi sau xạ trị và hạn chế viêm phổi do xạ.

Đánh giá đáp ứng theo RECIST 1.1, vào thời điểm sau khi kết thúc hóa xạ trị đồng thời trong vòng 4-6 tuần, chúng tôi ghi nhận: đa số bệnh nhân có đáp ứng một phần, chiếm 70,8%. Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 26,4%. Có 2 trường hợp bệnh không thay đổi chiếm 2,8%. Theo Francesc Casas, tỉ lệ đáp ứng chung là 72%, trong đó đáp ứng hoàn toàn (9,4%), đáp ứng một phần

(62,5%), bệnh ổn định chiếm (12,5%) và bệnh tiến triển (12,5%)[147]. Nghiên cứu tiến cứu của Swan Swan Leong và Cs trên 63 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không phẫu thuật được, tỉ lệ đáp ứng chung là 60%[98]. Thử nghiệm lâm sàng tại Châu Âu (RTOG 94-10) phối hợp hóa xạ trị trên 331 bệnh nhân UTP không thể phẫu thuật được đạt tỷ lệ đáp ứng 66,6%[64]. Mặt khác, các nghiên cứu trong nước với phác đồ chủ yếu là hóa-xạ trị đồng thời như của các tác giả Lê Tuấn Anh, Bùi Công Toàn, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ dao động từ 57,1% và 65,8%[19,20]. So sánh với các nghiên cứu trong và ngoài nước tỷ lệ đáp ứng một phần và hoàn toàn trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn. Điều này có thể do chúng tôi có sử dụng 2 chu kì hóa trị dẫn đầu với bộ đôi Paclitaxel và Carboplatin trước khi hóa xạ trị đồng thời.

4.2.2. Tác dụng phụ

Quá trình điều trị 2 chu kì dẫn đầu hóa trị và 6 tuần hóa xạ trị đồng thời chúng tôi ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân có tác dụng phụ là 81,9%. Đa phần bắt đầu xuất hiện ở chu kì 2 của hóa trị dẫn đầu, chiếm tỉ lệ 66,7%. Các tác dụng phụ thường gặp là: nôn, buồn nôn (76,4%), rụng tóc (63,9%), giảm Hemoglobin (29,2%), giảm bạch cầu (22,2%), viêm phổi (20,8%), viêm thực quản (15,3%). Ngoài ra, các tác dụng phụ ít gặp: tăng men gan (11,1%), viêm niêm mạc miệng (8,3%), giảm tiểu cầu (6,9%). Có 1 trường hợp (1,4%) nôn độ 3 được xử lí bằng thuốc chống nôn Ondansetron và Dexamethason, kết quả kiểm soát được. Nhìn chung, các tác dụng phụ xảy ra chủ yếu ở độ 1 và độ 2 theo phân loại CTCAE 4.0 và các tác dụng phụ này đều không ảnh hưởng nhiều đến liệu trình điều trị và tính mạng bệnh nhân. Tác dụng phụ nôn buồn nôn và rụng tóc là những biểu hiện thường thấy trong hóa trị liệu, tỷ lệ xuất hiện các tác dụng phụ này khá cao trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như trong các nghiên cứu khác trong và ngoài nước. Theo Trần Đình Thiết và Bùi Công Toàn, tỷ lệ buồn nôn, nôn xảy ra chủ yếu độ 1-2 chiếm 90,9% -

92,1%[19,142]. Trong nghiên cứu của Swan Swan Leong và cs, nôn và buồn nôn độ 1-2 chiếm 77,7% (4,7% nôn buồn nôn độ 3)[98]. Phác đồ Paclitaxel-Carboplatin ngoài tính hiệu quả gây độc tế bào trong UTPKTBN, phác đồ này còn có khả năng gây tác dụng phụ trên hệ tạo huyết khá mạnh, khi phối hợp với xạ trị đồng thời tác dụng phụ này càng dễ xuất hiện, trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ giảm huyết sắc tố 29,2%, giảm bạch cầu (22,2%) và giảm tiểu cầu (6,9%), chủ yếu xảy ra độ 1-2. Nghiên cứu của chúng tôi có tác dụng phụ trên hệ tạo huyết thấp hơn so với các tác giả khác xét trên cả ba thành phần: huyết sắc tố, bạch cầu, tiểu cầu. Theo Nguyễn Đức Hạnh, nhận xét về tác dụng phụ huyết học: hạ bạch cầu chủ yếu ở độ 1 và độ 2, tỷ lệ lần lượt là 23,3% và 30%, hạ bạch cầu độ 3 (6,7%), không có trường hợp nào hạ bạch cầu độ 4. Hạ huyết sắc tố chủ yếu độ 1 (60%), độ 2 (16,7%), không có độ 3,4. Hạ tiểu cầu xảy ra độ 1 chiếm tỷ lệ 20%[132]. Trong nghiên cứu của Lê Tuấn Anh, tác dụng phụ thường gặp là giảm bạch cầu (65%), giảm huyết sắc tố (61,7%)[20]. Theo Bùi Công Toàn, ghi nhận tác dụng phụ trên hệ tạo huyết: sự phối hợp hóa chất và tia xạ làm tăng ức chế tủy xương, trong đó hạ bạch cầu là phổ biến nhất. Tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính, giảm huyết sắc tố, giảm tiểu cầu độ 1-2 lần lượt là: 84,2%, 100%, 68,4%[19]. Nghiên cứu của Swan Swan Leong và cs, ghi nhận tác dụng phụ trên hệ tạo huyết: giảm bạch cầu độ 1-2 (34,9%); giảm bạch cầu độ 3-4 (37%), trong đó có 1 trường hợp chuyển sang nhiễm trùng do giảm bạch cầu; thiếu máu độ 1-2 chiếm tỉ lệ 76% (3% thiếu máu độ 3); giảm tiểu cầu chủ yếu là độ 1 (15,8%)[98]. Tuy nhiên, đa phần các nghiên cứu đều ghi nhận tác dụng phụ xảy ra chủ yếu mức độ 1-2, không ảnh hưởng đến liệu trình điều trị cũng như đe dọa mạng sống bệnh nhân. Lý giải kết quả tác dụng phụ của chúng tôi thấp hơn so với các tác giả khác có thể là do chúng tôi dùng liều hóa trị thấp (Paclitaxel: 45mg/m^2 + Carboplatin AUC=2) hàng tuần phối hợp đồng thời với xạ trị lồng ngực liều tiêu chuẩn

60Gy/30 phân liều. Xạ trị đồng thời với hóa trị vùng lồng ngực trong UTPKTBN có thể dẫn đến nguy cơ cao viêm phổi và viêm thực quản. Nguy cơ viêm phổi thường xảy ra ở những khối bướu lớn, nguy cơ viêm thực quản thường xảy ra ở những khối bướu gần vùng trung tâm, rốn phổi.Tỷ lệ viêm phổi và viêm thực quản trong nghiên cứu của chúng tôi là 20,8% và 15,3%, chủ yếu xảy ra ở độ 1-2. Theo Vũ Hữu Khiêm, tác dụng phụ trong quá trình điều trị: viêm phổi (26,5%), viêm thực quản (20,6%)[21]. Trong nghiên cứu của Nguyễn Đức Hạnh, viêm thực quản và xơ hóa phổi do xạ gặp 40%, viêm thực quản độ 2 cần phải sử dụng chế độ ăn mềm, corticoid, thuốc giảm tiết; xơ hóa phổi thường gặp sau khi kết thúc xạ trị 1-2 tháng, bệnh nhân có biểu hiện ho khan mức độ nhiều, trường hợp xơ hóa phổi diện rộng bệnh nhân có biểu hiện khó thở[132]. So với các tác giả trong nước tác dụng phụ trên phổi và thực quản trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn, có thể do chúng tôi sử dụng 2 chu kỳ hóa trị cảm ứng trước điều này làm cho khối bướu co nhỏ lại, giúp đảm bảo liều xạ vào thể tích u và kiểm soát các cơ quan lành xung quanh như phổi, thực quản, tủy sống tốt hơn khi xạ trị. Theo Jingfang Mao, tỷ lệ viêm phổi do xạ trị là 30,8% tính chung cho các phác đồ điều trị, ở nhóm có hóa trị trước cảm ứng tỷ lệ viêm phổi do xạ trị thấp (6,6%)[145]. Ngược lại, các nghiên cứu ở nước ngoài có tỷ lệ tác dụng phụ trên phổi và thực quản thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, nhưng tác dụng phụ thường nặng hơn (độ 3-4) làm ảnh hưởng đến liệu trình điều trị hoặc đe dọa mạng sống người bệnh. Theo Chandra P.Belani và cs ghi nhận các tác dụng phụ chủ yếu xảy ra ở độ 3-4: viêm thực quản (19%); viêm phổi (4%)[148]. Trong nghiên cứu của F. Oniga và cs, hầu hết tác dụng phụ nghiêm trọng xảy ra ở phần cuối của hoá xạ trị đồng thời: 27% viêm thực quản độ 3 cần phải giảm liều và 1 bệnh nhân chết do viêm phổi sau điều trị 2 tháng[149].

Như vậy, theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng như nghiên cứu tổng hợp các bài báo một cách có hệ thống các nghiên cứu về tác dụng phụ của hóa xạ trị đồng thời trong UTPKTBN nhận xét: *"nôn, buồn nôn, tác dụng phụ huyết học được ghi nhận chiếm tỷ lệ đa số, ngoài ra tác dụng phụ viêm thực quản và viêm phổi do xạ trị cũng hay xảy ra khi chiếu xạ vùng lồng ngực".* Hóa - xạ trị đồng thời đã được chứng minh mang lại lợi ích sống thêm có ý nghĩa so với các phương pháp phối hợp hóa xạ khác. Hóa xạ trị đồng thời cũng làm tăng tỷ lệ biến chứng như viêm thực quản cấp tính (nuốt nghẹn/nuốt đau), viêm phổi cấp và giảm bạch cầu, huyết sắc tố. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi đa số các tác dụng phụ này đều có thể kiểm soát được. Các trường hợp này điều được điều trị chống viêm ổn định, dùng thuốc kích thích tăng bạch cầu hạt Filgrastim và tiếp tục hóa xạ trị hết liệu trình.

Sau khi kết trúc điều trị chúng tôi ghi nhận có một số tác dụng phụ xảy ra trong vòng 3 tháng đầu: viêm phổi (12,5%), độ 1-2 (12,5%); tổn thương thần kinh (5,6%), viêm thực quản (4,2%), chủ yếu là độ 1. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Bùi Công Toàn[19] và Nguyễn Đức Hạnh[132], tác dụng phụ viêm phổi hoặc xơ phổi, viêm thực quản muộn thường xảy ra trong 3 tháng đầu sau điều trị. Các trường hợp viêm phổi thường xảy ra trên các bệnh nhân có bệnh nền COPD, điều trị kháng sinh, long đàm, dãn phế quản và corticoide khoảng 7-10 ngày, đa số bệnh nhân ổn định. Tổn thương đám rối thần kinh cổ - cánh tay gây biểu hiện đau tê bì, có khi mất cảm giác vùng cổ vai - cánh tay. Viêm thực quản độ nặng cần phải sử dụng chế độ ăn mềm, corticoid, thuốc giảm tiết.

Theo dõi các marker của khối bướu trong quá trình điều trị chúng tôi ghi nhận: nồng độ Cyfra 21.1 giảm thấp nhất vào thời điểm 1 tháng sau điều trị. Đây là một chỉ điểm đáp ứng về mặt sinh học của khối bướu. Theo Trần Đình Thiết, dấu ấn miễn dịch Cyfra 21.1 giảm dần sau 2,4 chu kì hóa xạ trị[142].

Trong nghiên cứu của Trần Văn Hạ, Cyfra 21.1 giảm ở 20/42 bệnh nhân (+) trước điều trị (47,6%)[134]. Kết quả của chúng tôi phù hợp với các tác giả trong nước, nồng độ Cyfra 21.1 giảm dần trong quá trình điều trị, có đáp ứng về mặt sinh học.

4.2.3. Tái phát và di căn

Qua nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận tỉ lệ tái phát tại phổi và hạch vùng là 16,7%. Vị trí di căn thường gặp nhất là não (42%), hạch thượng đòn (29%) và xương (22,6%). Ngoài ra, 1 trường hợp di căn gan chiếm 3,2% và 1 trường hợp di căn da chiếm 3,2%. Thời gian xuất hiện tái phát và di căn trung bình 13,6 ± 3,3 tháng. Tỷ lệ tái phát tại phổi và hạch vùng của chúng tôi thấp hơn của Semiha Elmaci Urvay (tái phát 74%)[131] và Eng H. Tan (tái phát 61%)[128]. Đồng thời, thời gian xuất hiện tái phát và di căn của chúng tôi dài hơn của Đặng Hoàng An**,** thời gian tái phát trung bình 8,05 tháng[150].

Theo Y văn, tỷ lệ di căn não chiếm 30-40%[4]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các tác giả Eng H. Tan và Steven E. Schild về vị trí di căn xa chủ yếu là di căn não (22,7%-44%)[128,141]. Đối với tái phát tại phổi (tại bướu) và hạch vùng kết quả của chúng tôi (16,7%) thấp hơn các tác giả nước ngoài. Theo Semiha Elmaci Urvay, 56% bệnh nhân có bệnh tái phát tại bướu và hoặc hạch vùng[131]. Nghiên cứu của Eng H. Tan, tỷ lệ tái phát tại phổi và hạch vùng là 61%[128]. Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ tái phát tại phổi - hạch vùng thấp hơn, thời gian xuất hiện tái phát và di căn dài hơn so với các nghiên cứu khác. Di căn não chiếm tỷ lệ cao sau điều trị đòi hỏi cần phải có liệu pháp xạ trị hoặc sinh học phân tử tiếp theo sau. Tuy nhiên, đa phần bệnh nhân già yếu nhiều bệnh nội khoa đi kèm và gia đình có kinh tế khó khăn nên việc thực hiện điều trị tiếp theo khi xuất hiện tái phát, di căn xa khó được bệnh nhân chấp nhận.

4.2.4. Tình trạng sống thêm

Với thời gian theo dõi trung bình là 17,6 ± 4,7 tháng.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển vào thời điểm 12 tháng (76%), giảm mạnh vào thời điểm 18 tháng chỉ còn 27,2%. Trung vị sống thêm bệnh không tiến triển: 14 ± 0,45 tháng (95% CI: 13,1-14,9). Kết quả của chúng tôi cao hơn các tác giả khác trong và ngoài nước. Theo Đặng Hoàng An, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình 8,05 tháng[150]. Trong nghiên cứu của F. Oniga và Cs, trung vị sống thêm bệnh không tiến triển 13 tháng, tỉ lệ sống thêm bệnh không tiến triển 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là: 50,8%, 36,3%, 12%[149]. Theo Thomas E. Stinchcombe, thời gian trung bình của sống thêm bệnh không tiến triển là 10 tháng (95%CI: 8,5-17), tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tại thời điểm 5 năm là 21% (95%CI: 12-32%)[139]. Hiện nay, có nhiều tiến bộ trong hướng dẫn chẩn đoán và điều trị (ESMO, ASCO, NCCN…) nhưng UTPKTBN giai đoạn III, không phẫu thuật được vẫn là bệnh có tiên lượng xấu, bệnh thường tiến triển nhanh, đáp ứng điều trị khó khăn, thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ngắn. Một trong những mục đích chính của điều trị trong các trường hợp này là kéo dài thời gian sống thêm bệnh không tiến triển cho người bệnh.

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ trong nghiên cứu của chúng tôi vào thời điểm 12 tháng là 95,8%; 18 tháng đạt 86,6%, giảm mạnh vào thời điểm 24 tháng chỉ còn 31,1%. Trung vị sống thêm toàn bộ: 24 ± 0,5 tháng (95% CI: 23-24,9). Đối với nhóm các tác giả trong nước chủ yếu nghiên cứu phác đồ hóa xạ đồng thời, kết quả của chúng tôi kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ và đạt tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 1 năm, 2 năm cao hơn. Theo Hồ Văn Trung, trung vị sống thêm toàn bộ là 19,43 tháng (95% CI: 18,4 - 20,5). Xác

suất sống thêm 1, 2 và 3 năm lần lượt là 81,1%, 37,8%, 16,8%[127]. Trong nghiên cứu Lê Tuấn Anh, thời gian sống còn toàn bộ là 22,4 tháng, 62,8 % đạt sống còn toàn bộ 1 năm, 36,2% bệnh nhân đạt tỷ lệ sống còn 3 năm và kết quả sống còn sau 5 năm là 19,5%[20]. Theo Nguyễn Đức Hạnh, trung bình thời gian sống thêm toàn bộ là 20,9 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 1 năm và 2 năm lần lượt là 69,3% và 35,5%[132]. Đối với các tác giả nước ngoài, sử dụng phác đồ hóa-xạ trị đồng thời phối hợp với hóa trị trước cảm ứng với bộ đôi Paclitaxel - Carboplatin nhưng kết quả về sống thêm toàn bộ vẫn thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi về thời gian sống thêm và tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 1 năm -2 năm - 3 năm. Theo F. Oniga và Cs, trung vị sống thêm toàn bộ 18,6 tháng, tỉ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là: 67,7%, 47,1%, 12,6%[149]. Nghiên cứu của Mark A. Socinski, thời gian sống còn trung bình 21 tháng, tỷ lệ sống còn tại thời điểm 1 năm, 2 năm là 69% và 45%[143]. Theo Simonida Crvenkova, trung vị sống thêm toàn bộ 19 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm lần lượt là 74% và 36%[151]. Như vậy, so với các tác giả khác trong và ngoài nước nghiên cứu của chúng tôi có kết quả sống thêm toàn bộ và sống thêm bệnh không tiến triển cao hơn. Sự khác biệt này có thể là do nghiên cứu của chúng tôi sử dụng phác đồ hóa chất với sự kết hợp bộ đôi Platinum tiêu chuẩn (Paclitaxel-Carboplatin) vào 2 chu kì hóa trị cảm ứng trước (mỗi chu kỳ cách nhau 3 tuần) và đồng thời tiếp tục sử dụng bộ đôi Platinum này với chu kì hàng tuần vào hóa xạ trị đồng thời. Hóa trị trước cảm ứng giúp gây ra đáp ứng ban đầu trên bướu, nhất là các trường hợp bướu to, xâm lấn tại vùng, từ đó tạo thuận lợi cho hóa - xạ trị đồng thời theo sau, hạn chế được liều bức xạ trên cơ quan lành như phổi, thực quản, tủy sống. Sự phối hợp này làm tăng tỷ lệ đáp ứng bệnh, tăng tỷ lệ và thời gian sống thêm toàn bộ cũng như tăng tỷ lệ và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển.

4.3. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

4.3.1. Các yếu tố ảnh hưởng tình trạng đáp ứng bướu:

Khảo sát đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng đáp ứng bướu theo phương pháp hồi qui Logistic, chúng tôi thấy:

- Kích thước bướu: những trường hợp có kích thước bướu ≤50 mm có tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 56,2% cao hơn so với kích thước bướu >50 mm (17,9%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p = 0,004.
- Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn ở bệnh nhân có nhóm hạch N1 cao nhất chiếm 66,7% và giảm dần ở các bệnh nhân có nhóm hạch N2 (21,4%), N3 (7,1%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p < 0,001.
- Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn ở giai đoạn IIIA (72,2%) cao hơn so với giai đoạn IIIB (11,1%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, p < 0,001.
- Đáp ứng hoàn toàn ở liều hóa chất 100% liều chỉ định lý thuyết là 32,1% cao hơn so với liều hóa chất 90% liều lý thuyết chỉ đạt tỉ lệ 10,5%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, p = 0,127 > 0,05.
- Liều xạ của 95% PTV6000 tăng 1 Gy khả năng đáp ứng tăng 11%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p = 0,003.
- Liều xạ trung bình của toàn bộ phổi (MILD total lung) tăng 1 Gy thì khả năng đáp ứng giảm 75%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p = 0,04.
- Liều xạ tối đa của tủy sống tăng 1 Gy thì khả năng đáp ứng giảm 79%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p = 0,027.
- Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn ở nhóm có tác dụng phụ là 25,4% thấp hơn so với nhóm không có tác dụng phụ chỉ chiếm 30,8%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, p = 0,734 > 0,05.

Phân tích đơn biến nghiên cứu chúng tôi ghi nhận các yếu tố: kích thước bướu, giai đoạn hạch, giai đoạn bệnh, liều xạ của 95% PTV6000, liều

xạ trung bình của toàn bộ phổi (MILD total lung), liều xạ tối đa của tủy sống có ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng của bệnh.

Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng đáp ứng bướu chúng tôi nhận thấy: chỉ có yếu tố giai đoạn bệnh có ảnh hưởng độc lập với tình trạng đáp ứng bướu, có ý nghĩa thống kê với $p \leq 0,05$.

Theo Bùi Công Toàn, tỷ lệ đáp ứng theo giai đoạn: T4N0/1, T4N2, N3 chiếm lần lượt là: 91,7%, 80%, 47,6%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Giai đoạn hạch càng cao thì tỷ lệ đáp ứng càng thấp[19]. Phân loại giai đoạn hạch N2, N3 dẫn đến phân loại giai đoạn bệnh khác nhau (theo AJCC 2010) vì vậy cũng ảnh hưởng đến giai đoạn bệnh. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi, giai đoạn bệnh là yếu tố ảnh hưởng quan trọng đến kết quả điều trị. Theo Lê Tuấn Anh, đánh giá tỷ lệ đáp ứng toàn bộ không khác biệt lớn trong ba phân nhóm mô học. Tỷ lệ đáp ứng ở bệnh nhân carcinom tế bào vẩy, carcinom tuyến và carcinom tiểu phế quản phế nang lần lượt là 53,5%, 57,1% và 59,4%[20], kết quả này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi loại mô học không ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng. Trong nghiên cứu của Trần Đình Thanh, các yếu tố liên quan đáp ứng: Bệnh nhân có chỉ số KPS ≥ 90 có tỷ lệ đáp ứng chung 54% cao hơn so với nhóm có KPS <90 chỉ có 24% (p=0,00); Nam có tỷ lệ đáp ứng chung là 46% cao hơn nữ chỉ có 32% (p=0,03). KPS và giới tính có liên quan đến đáp ứng điều trị có ý nghĩa thống kê[152]. Theo Hồ Văn Trung, không có mối liên quan giữa đáp ứng của bệnh với phương thức điều trị cũng như liều xạ trị[127]. So với kết quả của Trần Đình Thanh và Hồ Văn Trung kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt, chúng tôi ghi nhận yếu tố giới tính, KPS và liều hóa chất được sử dụng không ảnh hưởng đến tình trạng đáp ứng; nhưng liều xạ của 95% PTV6000, liều xạ trung bình của toàn bộ phổi (MILD total lung), liều xạ tối đa của tủy sống là những yếu tố có ảnh hưởng đến tình trạng đáp ứng bướu.

4.3.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến tác dụng phụ

Khảo sát đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến tác dụng phụ theo phương pháp hồi qui Logistic, chúng tôi thấy:

- Tỉ lệ tác dụng phụ ở nhóm bệnh nhân ≥ 60 tuổi là 90,7% cao hơn nhóm bệnh nhân < 60 tuổi chỉ chiếm 69%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p=0,041.
- Tỉ lệ tác dụng phụ ở nhóm bệnh nhân có bệnh nội khoa đi kèm là 90,9% cao hơn nhóm bệnh nhân không có bệnh nội khoa, chiếm 67,9%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p=0,03.
- Liều hóa chất sử dụng thực tế so với liều lý thuyết không ảnh hưởng đến tác dụng phụ, p=0,162.
- Liều xạ của 95% CTV6000 tăng 1 Gy thì nguy cơ có tác dụng phụ giảm 0,19 lần (giảm 81%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p=0,048.
- Liều xạ trung bình của toàn bộ phổi giảm 1 Gy thì nguy cơ tác dụng phụ giảm 0,81 lần (giảm 19%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p=0,024.

Phân tích đơn biến chúng tôi nhận thấy các yếu tố: tuổi, bệnh nội khoa đi kèm, liều xạ của 95% CTV6000, liều xạ trung bình của toàn bộ phổi có ảnh hưởng đến tác dụng phụ của điều trị.

Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến tác dụng phụ, chúng tôi nhận thấy chỉ có yếu tố V20Gy của toàn phổi có ảnh hưởng độc lập đến tác dụng phụ, khác biệt có ý nghĩa thống kê, p=0,041.

Khi chiếu xạ vào lồng ngực trong UTPKTBN hai tác dụng phụ thường gặp có thể cản trở làm chậm liệu trình điều trị hoặc có thể đe dọa đến mạng sống bệnh nhân là viêm phổi và viêm thực quản. Kiểm soát được hai tác dụng phụ này bằng cách đánh giá các yếu tố nguy cơ và phát hiện, điều trị kịp thời, đúng lúc sẽ góp phần mang lại hiệu quả điều trị chung. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ viêm phổi 20,8% và yếu tố V20Gy của toàn phổi có ảnh

hưởng độc lập đến tác dụng phụ. Theo Joseph K. Salama, tỷ lệ tác dụng phụ trên phổi ≥ độ 3 tính chung cho cả 2 nhóm điều trị có hóa trị dẫn đầu và không có hóa trị dẫn đầu sau hóa - xạ trị đồng thời là 18%, ở nhóm có hóa trị dẫn đầu tỷ lệ viêm phổi do xạ trị là 12% so với nhóm chỉ có hóa xạ trị đồng thời là 27%. Đặc biệt, trong nhóm hóa trị dẫn đầu không có trường hợp nào có tác dụng phụ trên phổi độ 5, nhưng trong nhóm hóa - xạ trị đồng thời xuất hiện 8% tác dụng phụ phổi độ 5. Các yếu tố ảnh hưởng làm tăng nguy cơ trên tác dụng phụ phổi từ độ 3 trở lên được xác định là: lớn tuổi (p=0,004), giai đoạn hạch càng cao (p=0,034), PTV càng lớn (p=0,09), V20 của phổi càng lớn (p=0,0168), liều trung bình của phổi càng lớn (p=0,097). Trong phân tích đa biến, các yếu tố: giai đoạn hạch N3 và V20 > 38% liên quan đến 80% các trường hợp có tác dụng phụ trên phổi độ 3-5, ngoài ra việc sử dụng hóa trị dẫn đầu cũng làm giảm tỷ lệ tác dụng phụ trên phổi từ độ 3 trở lên[153]. Theo David A. Palma, tỷ lệ viêm phổi do xạ trị là 29,8%, tỷ lệ tử vong do viêm phổi là 1,9%, các yếu tố tiên lượng cho triệu chứng viêm phổi là: liều thể tích phổi > 20 Gy (V20) (OR=1,03, tăng mỗi 1%, p=0,008), hóa chất paclitaxel-carboplatin (OR=3,33, p<0,001), xu hướng của tuổi (OR=1,24, mỗi 10 năm, p=0,09). Nguy cơ cao viêm phổi (>50%) là bệnh nhân > 65 tuổi được hóa trị bằng phác đồ paclitaxel-carboplatin. Ngoài ra, yếu tố tiên lượng nguy cơ tử vong do viêm phổi là liều xạ mỗi ngày > 2 Gy, V20 và vị trí bướu ở thùy dưới[154]. Các kết quả này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi, hóa trị cảm ứng trước sau đó hóa-xạ trị đồng thời nguy cơ viêm phổi 12%-29,8%, một số nghiên cứu chỉ có hóa-xạ trị đồng thời cho tỷ lệ viêm phổi cao hơn, điều đáng chú ý là việc sử dụng hóa trị dẫn đầu làm giảm tỷ lệ tác dụng phụ trên phổi từ độ 3 trở lên và thể tích của toàn bộ phổi nhận liều tối đa 20Gy càng lớn hơn 35% thì nguy cơ viêm phổi càng cao. Theo M. Guberina, sự tiến triển của bướu và viêm phổi là nguyên nhân tử vong hàng đầu chiếm tỷ lệ là 65% và 14%[155].

Viêm thực quản trong phác đồ hóa-xạ trị đồng thời trong UTPKTBN có thể xảy ra do tác dụng phụ của xạ trị lồng ngực, tuy nhiên, bản thân hóa chất cũng gây viêm niêm mạc thực quản và sự phối hợp hóa-xạ trị đồng thời càng làm tăng nguy cơ viêm thực quản hơn. Tỷ lệ viêm thực quản trong nghiên cứu chúng tôi là 15,3%. Theo Peter G. Hawkins, 126 bệnh nhân trong 4 thử nghiệm tiến cứu ghi nhận tỷ lệ viêm thực quản do xạ trị là 10,2%, liều thực quản D2cc trung bình 62,1 Gy (56-68,5 Gy), liều tương đương trung bình của thực quản (gEUD) là 46,8 Gy (39-51,7 Gy). D2cc và gEUD có liên quan đến viêm thực quản độ 3, nữ giới có nguy cơ cao viêm thực quản và bệnh nhân lớn tuổi giảm nguy cơ viêm thực quản[156]. So với kết quả nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt, chúng tôi ghi nhận bệnh nhân lớn tuổi dễ bị tác dụng phụ hơn bệnh nhân trẻ tuổi, giới tính và liều tương đương trung bình thực quản chưa ghi nhận có ảnh hưởng đến tác dụng phụ.

4.3.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng tái phát:

Khảo sát đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng tái phát theo phương pháp hồi qui Logistic, chúng tôi thấy:

- Tỉ lệ tái phát ở bệnh nhân có hạch N1 chiếm 18,8%. Tăng cao ở các bệnh nhân có hạch N2 (71,4%), N3 (71,4%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p = 0,001.
- Tỉ lệ tái phát ở giai đoạn IIIA (22,2%) thấp hơn so với giai đoạn IIIB (72,2%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p = 0,001.
- Tỉ lệ tái phát ở nhóm bệnh nhân có bệnh nội khoa đi kèm là 70,5% cao hơn nhóm không có bệnh nội khoa đi kèm, chỉ chiếm 42,9%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p=0,037.
- Liều xạ của 95% PTV6000 tăng 1 Gy khả năng tái phát giảm 97%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p < 0,001.

- Liều V20Gy toàn phổi tăng 1 Gy, nguy cơ tái phát tăng 1,24 lần (tăng 24%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p=0,039.
- Số lượng bạch cầu tăng 1 K/uL nguy cơ tái phát giảm 0,73 lần (giảm 27%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p=0,009.
- Tỉ lệ tái phát ở nhóm bệnh nhân có đáp ứng điều trị hoàn toàn là 26,3% thấp hơn nhóm bệnh nhân có đáp ứng một phần/hay không thay đổi với tỉ lệ 71,7%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p = 0,001.
- Tỉ lệ tái phát ở nhóm bệnh nhân có đáp ứng ban đầu sau 2 chu kì hóa trị dẫn đầu là 69% cao hơn so với nhóm bệnh nhân có đáp ứng ban đầu sau chu kì 2 hóa trị dẫn đầu với tỉ lệ 21,4%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p = 0,003.

Phân tích đơn biến chúng tôi thấy các yếu tố: giai đoạn bệnh, bệnh nội khoa đi kèm, liều xạ của 95% PTV6000, liều V20Gy toàn phổi, số lượng bạch cầu, tình trạng đáp ứng điều trị, thời điểm xảy ra đáp ứng có ảnh hưởng đến tái phát.

Phân tích đa biến các yếu tố: giai đoạn bệnh, V20 Gy toàn phổi, MILD toàn phổi, số lượng bạch cầu, thời điểm đáp ứng có ảnh hưởng độc lập đến tình trạng tái phát.

Theo Xueru Zhu, thời gian theo dõi trung bình 28 tháng, thấy: tỷ lệ tái phát tại chỗ (46%), di căn xa (54%). Phân tích đơn biến các yếu tố có ảnh hưởng đến tái phát: giới (p=0,035), tuổi (p=0,026) tình trạng hút thuốc (p=0,027), loại mô bệnh học (p=0,031), vị trí bướu (p=0,012) và tình trạng đột biến EGFR (p=0,018). Tác giả nghiên cứu mô hình tiên lượng tái phát gồm 9 yếu tố: tuổi, hút tuốc lá, mô bệnh học, vị trí bướu, kích thước bướu, đột biến EGFR, giai đoạn hạch trên lâm sàng, hóa trị củng cố và liều xạ trị, diện tích trung bình dưới đường cong ROC (AUC) với 5 lần kiểm tra chéo là 0,719 thì tốt hơn bất kỳ yếu tố đơn độc nào, đường cong hiệu chuẩn có liên quan thích hợp giữa tỷ lệ tiên đoán tái phát di căn xa và quan sát thực tế[157]. So sánh

với kết quả của chúng tôi các yếu tố trong mô hình tiên lượng của Xueru Zhu không có giá trị tiên lượng trong nghiên cứu của chúng tôi.

4.3.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng sống thêm

Hiện nay, nhiều nghiên cứu lâm sàng đánh giá hiệu quả điều trị UTPKTBN giai đoạn III, không phẫu thuật được với nhiều phác đồ phối hợp hóa trị và xạ trị khác nhau nhưng phần lớn cho thấy kết quả sống thêm còn thấp. Theo Simonida Crvenkova, tỷ lệ sống thêm toàn bộ ở thời điểm 1 năm, 2 năm và 3 năm là 74%, 36% và 27%[151]. Theo Zappa C. và cs, tỷ lệ sống thêm 5 năm ở giai đoạn IIIA (36%), giai đoạn IIIB (13%-26%)[5]. Các nghiên cứu lâm sàng cũng xác định hai kết cục chính cần quan tâm là sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ, đồng thời cũng xác định có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến hai kết cục trên.

4.3.4.1. Các yếu tố ảnh hưởng sống thêm bệnh không tiến triển

Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm bệnh không tiến triển theo phương pháp hồi qui Logistic, chúng tôi thấy:

- Tỉ lệ sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm có KPS > 80 chiếm 46,7% cao hơn so với nhóm có KPS ≤ 80 chỉ chiếm 22,2%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p= 0,048.
- Tỉ lệ sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm có hạch N0-1 là 81,2% cao hơn so với nhóm có hạch N2-3 (21,4% - 28,6%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p < 0,001.
- Tỉ lệ sống thêm bệnh không tiến triển ở giai đoạn IIIA là 77,8% cao hơn so với giai đoạn IIIB (24,1%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p < 0,001.
- Tỉ lệ sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm bệnh nhân có bệnh nội khoa đi kèm là 25% thấp hơn so với nhóm không có bệnh nội khoa đi kèm (57,1%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p = 0,013.

- Liều xạ trị của 95% PTV 6000 tăng 1 Gy, nguy cơ tử vong/tiến triển bệnh giảm 0,04 lần (giảm 96%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p<0,001.
- Liều V20Gy toàn phổi tăng 1 Gy, nguy cơ tử vong/tiến triển bệnh tăng 1,22 lần (tăng 22%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p=0,05.
- Số lượng bạch cầu tăng 1 K/uL nguy cơ tử vong/tiến triển bệnh giảm 0,74 lần (giảm 26%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p=0,012.
- Tỉ lệ sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm bệnh nhân có đáp ứng điều trị hoàn toàn là 73,7% cao hơn nhóm có đáp ứng một phần/hay không thay đổi (24,5%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p < 0,001.
- Tỉ lệ sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm bệnh nhân có đáp ứng ban đầu ở 2 chu kì hóa trị dẫn đầu là 29,3% thấp hơn nhóm có đáp ứng ban đầu sau chu kì 2 hóa trị dẫn đầu với tỉ lệ 71,4%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p = 0,009.

Phân tích đơn biến các yếu tố: giai đoạn hạch, giai đoạn bệnh, bệnh nội khoa đi kèm, liều xạ trị của 95% PTV 6000, liều xạ trị của 95% CTV 6000, liều V20Gy toàn phổi, số lượng bạch cầu, tình trạng đáp ứng điều trị, thời điểm đáp ứng là những yếu tố có ảnh hưởng đến sống thêm bệnh không tiến triển.

Phân tích đa biến chúng tôi nhận thấy các yếu tố: giai đoạn bệnh, V20Gy toàn phổi, MILD toàn phổi, số lượng bạch cầu có ảnh hưởng độc lập lên sống thêm bệnh không tiến triển (p<0,05).

Phân tích gộp của Auperin và cộng sự cho thấy giai đoạn và tuổi bệnh nhân có ý nghĩa tiên lượng. Trong đó tỉ số nguy cơ tử vong ưu thế ở bệnh nhân giai đoạn IIIA cả về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thời gian sống còn toàn bộ[67]. Theo Trần Đình Thiết, giai đoạn bệnh là yếu tố rất quan trọng để chỉ định điều trị và là yếu tố độc lập trong tiên lượng bệnh[142]. Nghiên cứu của Eng H. Tan và cs, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình và tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tại thời điểm 3 năm ở

nhóm giai đoạn IIIA là 11 tháng và 20%; giai đoạn IIIB là 9 tháng và 10%[128]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận giai đoạn bệnh là yếu tố tiên lượng độc lập đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển, do vậy việc xác định chính xác giai đoạn sẽ góp phần tiên lượng được hiệu quả điều trị. Ngoài ra, còn nhiều yếu tố khác như: tuổi, KPS, tình trạng hút thuốc lá, loại mô học, GTV trước điều trị, liều xạ… được xem xét ảnh hưởng đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trong các nghiên cứu lâm sàng. Tuy nhiên, đáp ứng điều trị là yếu tố thường được xác định có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển sau yếu tố giai đoạn. Theo L.Bonanno và Cs nghiên cứu 58 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III: thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình 10 tháng, đáp ứng điều trị là yếu tố tiên lượng[158]. Trong nghiên cứu của Tae Ryool Koo và cs, xác định GTV trên CT Scanner trước hóa - xạ trị đồng thời có ý nghĩa tiên lượng bệnh. Trong phân tích đa biến: GTV trước điều trị càng nhỏ thì cải thiện một cách có ý nghĩa sống thêm bệnh không tiến triển (p=0,013). GTV trước điều trị là yếu tố tiên lượng độc lập của sống còn[16]. Vì vậy, hóa trị trước cảm ứng nhằm làm giảm thể tích bướu (hay thể tích GTV/ CT Scan) trước khi hóa - xạ trị đồng thời sẽ có ý nghĩa giúp cải thiện thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trong UTPKTBN giai đoạn III, không phẫu thuật được. Nghiên cứu của chúng tôi đa phần bệnh nhân lớn tuổi, tuy nhiên tuổi không phải là yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển. Theo Mark Zaki, nghiên cứu 123 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến triển tại vùng được điều trị theo các mô thức phối hợp hóa trị và xạ trị. Không có sự khác biệt về sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm > 70 và tuổi ≤ 70 tuổi (HR=1,15, p=0,64) và (HR=1,18; p=0,65). Nghiên cứu cho thấy hiệu quả của hóa xạ trị ở bệnh nhân lớn tuổi thì tượng tự như ở bệnh nhân trẻ tuổi hơn[159].

Như vậy, so sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với các tác giả khác, chúng tôi thấy giai đoạn bệnh là yếu tố ảnh hưởng độc lập đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở hầu hết các nghiên cứu. Các yếu tố khác như: đáp ứng điều trị, tuổi, có kết quả ảnh hưởng khác nhau ở các nghiên cứu. Việc giảm thể tích bướu (GTV) trước điều trị hóa - xạ trị đồng thời có ý nghĩa cải thiện sống thêm bệnh không tiến triển, điều này làm nổi bậc vai trò của hóa trị cảm ứng trước trong UTPKTBN giai đoạn III, không phẫu thuật được. Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi còn ghi nhận thêm các yếu tố liên quan đến tác dụng phụ xạ trị như: V20Gy toàn phổi, MILD toàn phổi, số lượng bạch cầu có ảnh hưởng độc lập đến sống thêm bệnh không tiến triển mà ở các nghiên cứu khác chưa đề cập đến.

4.3.4.2. Các yếu tố ảnh hưởng sống thêm toàn bộ

Nghiên cứu phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm toàn bộ theo phương pháp hồi qui Logistic chúng tôi thấy:

- Liều xạ trị tăng 1 Gy, nguy cơ tử vong giảm 0,19 lần (giảm 81%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p=0,019.
- Liều V20Gy toàn phổi tăng 1 Gy, nguy cơ tử vong tăng 1,41 lần (tăng 41%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p=0,018.
- Liều trung bình của toàn phổi (MILD toàn phổi) tăng 1 Gy, nguy cơ tử vong tăng 1,37 lần (tăng 37%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p=0,05.
- Số lượng bạch cầu tăng 1 K/uL nguy cơ tử vong giảm 0,8 lần (giảm 20%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, p=0,047.

Phân tích đơn biến chúng tôi thấy các yếu tố: liều xạ trị của 95% PTV 6000, liều xạ trị của 95% CTV 6000, liều V20Gy toàn phổi, liều trung bình của toàn phổi (MILD toàn phổi), số lượng bạch cầu có ảnh hưởng đến sống thêm toàn bộ.

Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến sống còn toàn bộ, chúng tôi thấy không có yếu tố nào có ảnh hưởng độc lập lên sống thêm toàn bộ (p>0,05).

Theo Hồ Văn Trung, giai đoạn bệnh là yếu tố duy nhất ảnh hưởng đến sống thêm toàn bộ (p=0,02)[127]. Nghiên cứu tiến cứu của Swan Swan Leong và Cs trên 63 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không phẫu thuật được, ghi nhận trung vị sống thêm toàn bộ cho giai đoạn IIIA là 51 tháng lâu hơn rất nhiều so với IIIB (12 tháng)[98]. Nghiên cứu hồi cứu 148 bệnh nhân của Semiha Elmaci Urvay và cs, trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III, không phẫu thuật được, phân tích đơn biến và đa biến cho thấy giai đoạn bệnh là một trong những yếu tố có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ trung bình và tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 3 năm: giai đoạn IIIA (24 tháng và 37%), IIIB (14 tháng và 21%), p=0,033[131]. Trong hầu hết các nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước, giai đoạn bệnh là yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm toàn bộ, tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi giai đoạn bệnh chỉ ảnh hưởng đến sống thêm bệnh không tiến triển, còn sống thêm toàn bộ thì không bị ảnh hưởng.

Trên thực tế, mỗi nghiên cứu lâm sàng xác định được một vài yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm toàn bộ tùy vào cách thiết kế và mục tiêu của mỗi nghiên cứu. Theo Lê Tuấn Anh, đánh giá các yếu tố tiên lượng đến sống thêm toàn bộ thấy tuổi bệnh nhân (tuổi >69/<60: OR = 4,4 (1,3-14,7), p= 0,016) và chỉ số hoạt động cơ thể (KPS 100/KPS 80: OR = 0,06 (0,01-0,5), p= 0,012) là các yếu tố tiên lượng có ý nghĩa thống kê[20]. Theo Trần Đình Thanh, các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm toàn bộ là KPS, đáp ứng điều trị bước 1, giới tính (p<0,05)[152]. Theo L.Bonanno và Cs, đáp ứng điều trị là yếu tố tiên lượng độc lập với tình trạng sống thêm toàn bộ (p=0,002)[158]. Theo E.C.J. Phernambucq, khi phân tích đa biến hồi qui Cox nhận thấy chỉ có PS và PTV là hai yếu tố ảnh hưởng độc lập đến tình trạng sống còn. Chỉ số HR của PS là 2,2 (95% CI: 1,03-4,71, p=0,041) và HR của PTV mỗi 100 cm^3 tăng 1,074 (95%CI: 1,01-

1,14, p=0,022)[135]. Chỉ số PTV liên quan đến thể tích của bướu và hạch (liên quan đến giai đoạn của bướu và hạch). Theo Simonida Crvenkova, khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ trung bình: tuổi 44-55:14 tháng cao hơn tuổi 56-70: 10 tháng, p<0,05; ECOG 0: 19 tháng cao hơn ECOG 1: 10 tháng, p<0,001; tình trạng sụt cân trong vòng 3 tháng, ở nhóm sụt cân < 5%: 16 tháng cao hơn nhóm sụt cân từ 5-10%: 7 tháng, p<0,001; kích thước bướu cũng là yếu tố tiên lượng quan trọng ảnh hưởng một cách có ý nghĩa thống kê đến sống thêm, bướu < 5 cm: 20 tháng, bướu > 5cm: 13 tháng, p<0,029; tình trạng di căn hạch cũng ảnh hưởng đến sống thêm, hạch N1: 20 tháng, N2: 13 tháng, N3: 7 tháng, p< 0,001. Các yếu tố như mô học, giới, các triệu chứng lâm sàng không ảnh hưởng đến sống thêm[151]. Theo Chandra P. Belani, nghiên cứu 141 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III, không phẫu thuật được. Kết quả: thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 20,3 tháng và 14,9 tháng cho nhóm xạ trị tăng tốc phân liều cao (HART) và xạ trị một lần mỗi ngày (qdRT), tỷ lệ sống còn toàn bộ tại thời điểm 2 năm và 3 năm ở nhóm HART là 44% và 34%; ở nhóm qdRT là 24% và 14%. Như vậy, tăng phân liều xạ trị có thể ảnh hưởng đến kết quả sống thêm toàn bộ[148]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi so với các tác giả khác trong và ngoài nước không giống nhau khi xác định các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả sống thêm toàn bộ, như: tuổi, giới tính, KPS, giai đoạn bệnh, PTV, liều xạ trị, đáp ứng điều trị. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi xác định được các yếu tố: liều xạ của 95% PTV 6000, liều xạ trị của 95% CTV 6000, liều V20Gy toàn phổi, liều trung bình của toàn phổi (MILD toàn phổi), số lượng bạch cầu có ảnh hưởng đến kết quả sống thêm toàn bộ trong phân tích đơn biến, nhưng trong phân tích đa biến thì chúng tôi xác định không có yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm toàn bộ, một cách có ý nghĩa thống kê.

Ngoài ra, một số nghiên cứu còn xây dựng các mô hình tiên lượng, gôm nhiều yếu tố tiên lượng vào các nhóm nguy cơ khác nhau sau đó khảo sát sự ảnh hưởng của chúng đến sống thêm toàn bộ. Theo Thomas E. Stinchcombe, các yếu tố tiên lượng ảnh hưởng giảm thời gian sống thêm: sụt cân ≥ 5%, tuổi ≥ 70, PS=1, Hgb < 13g/dl. Bệnh nhân được chia thành 2 nhóm: nhóm 1 (n=165) có ≥ 2 yếu tố tiên lượng xấu; nhóm 2 (n= 166) có ≤ 1 yếu tố tiên lượng xấu. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình của nhóm 1 là 9 tháng (95%CI: 8-11 tháng) so với nhóm 2 là 18 tháng (95%CI: 16-24 tháng). HR của sống thêm toàn bộ ở nhóm 1 so với nhóm 2 là 1,88 (95%CI: 1,49-2,37; p<0,0001)[139]. Như vậy càng có nhiều yếu tố tiên lượng xấu thì thời gian sống thêm càng ngắn.

Nhìn chung, có rất nhiều yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị UTPKTBN giai đoạn III, không phẫu thuật được đã ghi nhận trong nhiều thiết kế nghiên cứu khác nhau. Mức độ ảnh hưởng của các yếu tố tùy thuộc vào từng loại thiết kế nghiên cứu. Từ đó, cho thấy rằng điều trị UTPKTBN giai đoạn III, không phẫu thuật được bằng phác đồ paclitaxel-carboplatin phối hợp hóa xạ đồng thời còn gặp nhiều khó khăn, hiệu quả điều trị dao động và thay đổi giữa các nghiên cứu.

Trong quá trình thực hiện nghiên cứu này chúng tôi rút ra một số thuận lợi và khó khăn như sau:

Thuận lợi: nghiên cứu thực hiện trên một bệnh có tỷ lệ mắc cao (96,8%) và tỷ lệ phát hiện UTPKTBN ở giai đoạn III, không phẫu thuật được chiếm 35%-50%. Bệnh có tiên lượng nặng phù hợp cho các thử nghiêm lâm sàng. Các trang thiết bị của cơ sở y tế đủ để đáp ứng cho công tác chẩn đoán và điều trị theo phác đồ nghiên cứu (CT Scan 64 lát cắt, máy xạ trị gia tốc Siemens 2 mức năng lượng, hóa mô miễn dịch…). Thuốc hóa chất (paclitaxel, carboplatin) được cung ứng đầy đủ. Có đội ngũ đa chuyên khoa hỗ trợ như:

chẩn đoán hình ảnh, giải phẫu bệnh, ngoại lồng ngực…Qui trình nghiên cứu được thiết kế cụ thể, rõ ràng. Kết quả điều trị bước đầu khá tốt, sau 2 chu kỳ hóa trị trước cảm ứng đã gây ra được đáp ứng ban đầu trên triệu chứng lâm sàng, bướu và hạch tạo thuận lợi cho HXTĐT tiếp theo sau. Tác dụng phụ xảy ra ở mức độ nhẹ, bệnh nhân dung nạp được phác đồ. Vì vậy, hầu như tất cả các bệnh nhân điều hoàn thiện được liệu trình điều trị đúng kế hoạch và đạt kết quả điều trị cao.

Khó khăn: cơ sở y tế còn thiếu một số trang thiết bị kỹ thuật cao như: PET/CT, xét nghiệm sinh học phân tử. Bệnh nhân trong nghiên cứu thường lớn tuổi (60-69 tuổi), có nhiều bệnh nội khoa đi kèm, phác đồ điều trị kéo dài trung bình khoảng 12-14 tuần đã góp phần khó khăn trong thực hiện nghiên cứu, tuy nhiên kết quả nghiên cứu vẫn đảm bảo tính chính xác, khoa học, phù hợp các khuyến cáo. Qua nghiên cứu nhận thấy có nhiều yếu tố ảnh hưởng lên kết quả điều trị, các thử nghiệm lâm sàng trước đây đã xác định nhiều yếu tố hoặc mô hình tiên lượng khác nhau (mỗi nghiên cứu xác định được một vài yếu tố ảnh hưởng), điều này cũng gây khó khăn trong việc lựa chọn các yếu tố ảnh hưởng để phân tích trong nghiên cứu này.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 72 trường hợp ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III, không mổ được, đã được điều trị bằng phác đồ Paclitaxel - Carboplatin phối hợp hóa xạ đồng thời, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

Đặc điểm chung:

- Tuổi trung bình: 60,8 ± 8 (tuổi). Nam/ nữ: 3/1. Triệu chứng lâm sàng thường gặp: ho (87,5%), mệt mỏi chán ăn (80,6%), đau ngực (77,8%). Kích thước bướu trung bình trên CT Scan ngực 63 ± 17,8 (cm). Giai đoạn IIIB (75%), giai đoạn IIIA (25%). Bệnh nội khoa đi kèm (61,1%). Mô học: carcinoma tuyến chiếm đa số 77,8% và carcinoma tế bào gai (22,2%).
- 73,6% bệnh nhân được sử dụng liều hóa chất bằng 100% liều chỉ định ở hai chu kì hóa trị dẫn đầu cũng như khi hóa xạ trị đồng thời. Liều xạ vào 95% thể tích PTV6000 trung bình: 59,8 ± 0,4 (Gy).

1. Kết quả điều trị:

- Tỷ lệ đáp ứng chung 97,2% (đáp ứng một phần (70,8%), đáp ứng hoàn toàn (26,4%). Thời điểm bắt đầu có đáp ứng điều trị thường xảy ra sau 2 chu kì hóa trị dẫn đầu (80,6%). Hóa trị 2 chu kỳ Paclitaxel - Carboplatin trước hóa xạ trị đồng thời làm tăng tỷ lệ đáp ứng bướu và hạch trên CT Scan. Kích thước u giảm 42,9% và kích thước hạch giảm 50,2% sau 2 chu kỳ hóa trị gây cảm ứng.
- Tỷ lệ bệnh nhân có tác dụng phụ 81,9%. Đa phần bắt đầu xuất hiện ở chu kì 2 của hóa trị dẫn đầu (66,7%). Các tác dụng phụ thường gặp: nôn, buồn nôn (76,4%), rụng tóc (63,9%), giảm Hemoglobin, giảm bạch cầu (22,2%), viêm phổi (20,8%), viêm thực quản (15,3%). Đa số tác dụng phụ xảy ra ở

mức độ 1-2 kiểm soát được không ảnh hưởng đến điều trị cũng như đe dọa sống còn của người bệnh.

- Tỷ lệ tái phát tại phổi và hạch vùng (16,7%). Vị trí di căn thường gặp: não (42%), hạch thượng đòn (29%) và xương (22,6%). Thời gian tái phát, di căn trung bình 13,6 ± 3,3 tháng.
- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ vào thời điểm 12 tháng và 18 tháng là 95,8% và 86,6%. Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển bệnh vào thời điểm 12 tháng và 18 tháng là 76% và 27,2%. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình: 22,8 ± 0,56 tháng (95% CI: 21,7-23,9). Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình: 13,7 ± 0,5 tháng (95% CI: 12,7-14,7).

2. Các yếu tố ảnh hưởng kết quả điều trị:

- Yếu tố giai đoạn bệnh có ảnh thưởng độc lập với tình trạng đáp ứng bướu, yếu tố V20Gy của toàn phổi có ảnh hưởng độc lập đến tác dụng phụ.
- Các yếu tố: giai đoạn bệnh, V20 Gy toàn phổi, MILD toàn phổi, số lượng bạch cầu, thời điểm đáp ứng có ảnh hưởng độc lập đến tình trạng tái phát và sống thêm bệnh không tiến triển.
- Phân tích đơn biến các yếu tố: liều xạ trị của 95% PTV 6000, liều xạ trị của 95% CTV 6000, liều V20Gy toàn phổi, liều trung bình của toàn phổi (MILD toàn phổi), số lượng bạch cầu có ảnh hưởng đến sống thêm toàn bộ. Nhưng khi phân tích đa biến không có yếu tố nào có ảnh hưởng độc lập lên sống thêm toàn bộ.
- Hóa trị trước cảm ứng gây ra đáp ứng ban đầu trên bướu và hạch, từ đó tạo thuận lợi cho hóa - xạ trị đồng thời tiếp theo sau, giảm liều xạ trên nhu mô phổi lành, giảm tác dụng phụ viêm phổi sau xạ trị.

KIẾN NGHỊ

Qua công trình nghiên cứu chúng tôi nhận thấy những cơ sở điều trị ung thư tuyến tỉnh có trang bị hệ thống máy xạ trị gia tốc tuyến tính thì việc ứng dụng mô thức hóa xạ trị đồng thời với phác đồ Paclitaxel - Carboplatin hàng tuần phối hợp với hai chu kỳ hóa trị Paclitaxel-Carboplatin cảm ứng trước là một giải pháp hoàn toàn có thể áp dụng được cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III, không phẫu thuật được (N2 hoặc T3 kích thước ≥ 5cm hoặc T3 bướu vị trí trung tâm hoặc xâm lấn rãnh liên thùy trên hoặc T4) và giai đoạn IIIB (AJCC 2010) với một số khuyến nghị như sau:

1. Sử dụng 2 chu kỳ hóa trị Paclitaxel-Carboplatin gây cảm ứng trước hóa - xạ trị đồng thời, cũng như sử dụng chuẩn kỹ thuật xạ trị 3D-Conformal, lưu ý liều xạ trị vào 95% thể tích PTV6000, kiểm soát kỹ liều xạ vào cơ quan lành nhất là nhu mô phổi (V20Gy của toàn phổi hoặc liều trung bình (MILD) của toàn phổi).
2. Kết quả nghiên cứu này có thể sử dụng như là số liệu tham khảo cho các nghiên cứu tương tự trong lương tai về phối hợp hóa trị với xạ trị, đặc biệt đối với phác đồ hóa trị mới và các tác nhân nhắm trúng đích cũng như với các kỹ thuật xạ trị hiện đại như IMRT, VMAT, SBRT…

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

1. Hàng Quốc Tuấn, Lê Chính Đại (2020). Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ, giai đoạn III, không mổ được, bằng phác đồ Paclitaxel-Carboplatin trong hóa xạ đồng thời. *Tạp chí ung thư học Việt Nam,* 4, 68-75.
2. Hàng Quốc Tuấn, Lê Chính Đại (2020). Các yếu tố ảnh hưởng kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III không mổ được, bằng phác đồ Paclitaxel-Carboplatin phối hợp hóa xạ đồng thời. *Tạp chí Y Dược học*, 9, 43-49.
3. Hàng Quốc Tuấn, Lê Hữu Đức, Danh Thị Kim Nguyệt (2019). Đánh giá tác dụng phụ phác đồ Paclitaxel-Carboplatin kết hợp hóa xạ đồng thời trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, giai đoạn III, không chỉ định mổ. *Tạp chí Y học lâm sàng*, 55, 45-52.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Globocan (2018). Globocan 2018: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018, < http://www.globocan.iarc.fr/.>, xem 15/6/2018
2. Casciato A. Denis and Mary C. Territo (2012). *Manual of Clinical Oncology*, 7th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
3. Jame Abraham et al (2014). *Bethesda hand book of clinical oncology*, 4th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
4. Vincent T. DeVita Jr. et al (2019). Non-Small cell lung cancer. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer principles and Practice of Oncology*, 11th edition, Wolters Kluwer Health, Philadelphia, 1162-1163.
5. Zappa C., Shaker A. Mousa (2016). Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res*, 5(3), 288-300.
6. Bezjak A, et al. (2015). Definitive and Adjuvant Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J. Clin Oncol*, 33(18), 2100-2105.
7. Postmus PE, et al. (2017). Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 28(4):iv1-iv21.
8. National comprhensive cancer network (NCCN) (2018). Non small cell lung cancer. NCCN clinical practice guidelines in oncology V1.2018**,** <http://www.NCCN.com/downloads>, đã xem 15/6/2018.
9. Zuleyha Calikusu, Pelin Altinok (2018). Treatment of locally advanced, unresectable or medically inoperable stage III non-small-cell lung cancer; the past, present and future of chemoradiotherapy. *Journal of Oncological Sciences*, 4 (2018), 49-52.

10. Rafael Santana-Davila, Kiran Devisetty, Aniko Szabo et al. (2015). Cisplatin and Etoposide Versus Carboplatin and Paclitaxel With Concurrent Radiotherapy for Stage III Non-Small- Cell Lung Cancer: An Analysis of Veterans Health Administration Data. *J Clin Oncol*, 33, 567-574.
11. Jeffrey D. Bradley, et al. (2019). Long-Term Results of NRG Oncology RTOG 0617: Standard- Versus High-Dose Chemoradiotherapy With or Without Cetuximab for Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 38(7), 706-714.
12. Carter D.L., Garfield D. (2012). A randomized phase III trial of combined paclitaxel, carboplatin, and radiation therapy followed by weekly paclitaxel or observation for patients with locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 13(3), 205-213.
13. Cortesi E, Mosceti L., Nelli F. (2007). Induction therapy with paclitaxel and carboplatin followed by hyperfractionated radiotherapy plus weekly concurrent chemotherapy and subsequent consolidation therapy in unresectable locally advanced non-small-cell lung cancer. *Tumori*, 93(2), 133-137
14. Jochen Willner, Michael Schmidt, Joachim Kirschner (2001). Sequential chemo- and radiochemotherapy with weekly paclitaxel (Taxol®) and 3D-conformal radiotherapy of stage III inoperable non-small cell lung cancer: Results of a dose escalation study. *Lung cancer J.*, 32(2), 163-171.
15. Everett E. Vokes, James E. Herndon II, Michael J. Kelley et al (2007). Induction Chemotherapy Followed by Chemoradiotherapy Compared With Chemoradiotherapy Alone for Regionally Advanced Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol*, 25, 1698-1704.
16. Tae Ryool Koo, Sung Ho Moon, Yu Jin Lim et al (2014). The effect of tumor volume and its change on survival in stage III non-small cell lung cancer treated with definitive concurrent chemoradiotherapy. *Radiation Oncology*, 9, 283.

17. Hàn Thị Thanh Bình (2014). So sánh đáp ứng và độc tính hoá chất phác đồ Paclitxel-Cisplatin và Etoposide-Cisplatin trên bệnh nhân Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển tại chỗ và di căn xa. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam***,** 2, 278-288.
18. Nguyễn Việt Long (2010). *Đánh giá kết quả hoá xạ trị đồng thời ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III tại bệnh viện K*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
19. Bùi Công Toàn, Đỗ Anh Tú (2010). Đánh giá kết quả bước đầu hoá-xạ trị đồng thời ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn IIIB tai bệnh viện K. *Tạp chí ung thư học Việt Nam,* 1, 239-244.
20. Lê Tuấn Anh và cs (2016). 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,* 1, 197-202.
21. Vũ Hữu Khiêm, Mai Trọng Khoa, Nguyễn Văn Hiếu (2015), Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng phác đồ phối hợp hóa chất và xạ trị với PET/CT mô phỏng, *Tạp chí ung thư Việt Nam*, 1, 133-139.
22. Nguyễn Việt Cồ và Đồng Khắc Hưng (2011). *Ung thư phổi*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
23. Huỳnh Quyết Thắng (2017). *Ung thư phổi*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
24. Jeffrey Crawford, Davey B. Daniel, et al (2010). *Clinical handbook in Medical Oncology*, Castle Connolly Graduate Medical Publishing, New York.
25. Nguyễn Văn Qui, Phạm Thị Thanh Hoa, Võ Văn Kha (2016). Nghiên cứu đặc điểm dịch tể 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*, 3, 308-313.
26. Nguyễn Thị Hoài Nga, Bùi Diệu, Trần Văn Thuấn (2014). Một số đặc điểm dịch tể 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*, 2, 261-267.
27. Timothy R. Church (2013). Results of Initial Low-Dose Computed Tomographic Screening for Lung Cancer. *N Engl J Med*, 368, 1980-1991.

28. Phạm Ngọc Hoa và Lê Văn Phước (2008). U phổi. *CT Ngực*, Nhà xuất bản Y học, TP.HCM, 181-191.
29. Kazushiro Yasufuku, Takashiro Nakajima (2006). Comparison of Endobronchial Ultrasound, Positron Emission Tomography, and CT for Lymph Node Staging of Lung Cancer. *Chest J.*, 130, 710-718**.**
30. Jacques Clarisse, Nguyễn Thi Hùng, Phạm Ngọc Hoa (2008). *Hình ảnh học sọ não X quang cắt lớp điện toán Cộng hưởng từ*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
31. Mai Trọng Khoa (2013). PET/CT trong chẩn đoán ung thư phổi. *Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 245-270.
32. Mai Trọng Khoa, Trần Đình Hà, Nguyễn Thành Chương (2010). Giá trị của PET/CT trong chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ. *Tạp chí ung thư Việt nam*, 1, 608-615.
33. David V. Fried, Osama Mawlawi, Lifei Zhang (2016). Stage III non-small cell lung cancer: Prognostic Value of FDG PET Quantitative Imaging Features Combined with Clinical Prognostic Factors. *Radiology J.*, 278(1), 214-222.
34. Marco Andolfi, Rossella Potenza, Rosanna Capozzi (2016). The role of bronchoscopy in the diagnosis of early lung cancer: a review. *J Thorac Dis.*, 8(11), 3329-3337.
35. Hoàng Thành Trung, Nguyễn Đức Nhật Minh, Phạm Hùng Cường (2014). Kết quả nội soi phế quản tại Bệnh viện Ung bướu TP.HCM. *Tạp chí ung thư Việt Nam*, 2, 686-689.
36. Hoàng Đình Chân và Nguyễn Khắc Kiểm (2010). Ung thư phổi nguyên phát không tế bào nhỏ. *Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 197-217.
37. Huỳnh Thị Trà My (2015). Bước đầu triển khai sinh thiết kim lõi xuyên thành ngực u phổi dưới hướng dẫn cắt lớp vi tính tại Bệnh viện ung thư Đà Nẵng. *Tạp chí ung thư Việt Nam*, 2, 177-184.

38. Wang Y. et al (2013). Computed tomography guided core needle biopsy of lung lession diagnostic yield correlation betweem factors and complication. *Oncology letters*, (7), 286-294.
39. Trần Văn Chương (2015). *Nghiên cứu ứng dụng phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô phổi theo phân loại IASLC/ATS/ERS quốc tế 2011 cho các mãnh sinh thiết nhỏ*, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, Trường Đại học Y Hà Nội.
40. William D.Travis, Elisabeth Brambilla et al (2015). The 2015 World Health Organization Classi cation of Lung Tumors - Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classi cation. *Journal of Thoracic Oncology*, 10(9), 1243-1260.
41. William D.Travis et al (2011). Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med*, 32, 669-692.
42. William D.Travis, Elisabeth Brambilla et al (2013). Diagnosis of Lung Cancer in Small Biopsies and Cytology. Implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/ American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification. *Arch Pathol Lab Med*, 137, 668-684.
43. Lê Sỹ Sâm (2015). Xác định sự tiến triển của ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng sự gia tăng tỉ lệ nồng độ CEA huyết thanh. *Tạp chí ung thư Việt Nam*, 1, 167-172.
44. Trần Bảo Ngọc, Phạm Kim Liên (2016). Một số yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ Cyfra 21.1 và CEA huyết tương ở các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Bệnh viện Đa khoa TW Thái Nguyên. *Tạp chí ung thư Việt Nam*, 1, 169-174.
45. Robert C. Black, Humera Khurshid (2015). NSCLC: An Update of Driver Mutations, Their Role in Pathogenesis and Clinical Significance. *Rhode island medical journal*, 25-28.
46. Park J, Kobayashi Y, Urayama KY (2016). Imaging Characteristics of Driver Mutations in EGFR, KRAS, and ALK among Treatment-Naïve Patients with Advanced Lung Adenocarcinoma. *PLoS One*, 11(8), 12.

47. Ngô Quí Châu, cs (2014). Dung hợp gen eml4-alk: hướng tiếp cận mới trong điều trị nhắm trúng đích với ung thư phổi không tế bào nhỏ. *Y học lâm sàng*, 77, 11-16.
48. Mai Trọng Khoa, Trần Đình Hà (2016). Xác định đột biến gen EGFR trên bệnh nhân ung thư phổi. *Tạp chí ung thư Việt Nam*, 3, 271-277.
49. Phạm Văn Luận, Nguyễn Đình Tiến (2016). Đánh giá tỉ lệ đột biến gen EGFR ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ điều trị tại Bệnh viện TWQĐ 108. *Tạp chí ung thư Việt Nam*, 3, 178-182.
50. Xu H, Sun W, Zhang G, Cheng Y (2015). Detection of epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung carcinoma using cytological and histological specimens. *J Buon*, 20(1), 142-145.
51. Wang D, Yan N, Yang X (2017). Correlation between epidermal growth factor receptor mutation and histologic subtypes or characteristics of computed tomography findings in patients with resected pulmonary adenocarcinoma. *J Cancer Res Ther,* 14(1), 240-244
52. Dario de Biase, et al.(2017). The percentage of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-mutated neoplastic cells correlates to response to tyrosine kinase inhibitors in lung adenocarcinoma.*Plos one* 12(5): e0177822. https://doi.org/10.1371/journal. pone.0177822.
53. Ivana Sullivan, David Planchard (2016). *ALK* inhibitors in non-small cell lung cancer: the latest evidence and developments. *Ther Adv Med Oncol*, 8(1) 32-47.
54. Konrad Pawelczyk, et al.(2019). Role of PD-L1 Expression in Non-Small Cell Lung Cancer and Their Prognostic Significance according to Clinicopathological Factors and Diagnostic Markers. *Int. J. Mol. Sci, 20*, 824-839.
55. Lương Ngọc Khuê và cs. (2020). *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

56. Edge SB., Byrd DR., et al (2010). *AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual*, 7th edition, Springer, New York.
57. Rami-Porta R., et al.(2017). *AJCC cancer staging manual.* 8th edition, Springer, New York.
58. T Berghmans, et al.(2004). Survival is better predicted with a new classification of stage III unresectable non-small cell lung carcinoma treated by chemotherapy and radiotherapy. *Lung Cancer*, 45(3), 339-348.
59. Nguyễn Văn Hiếu (2010). *Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư,* Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
60. Mohammed Bakir , et al, (2011). Is surgery indicated in patients with stage IIIa lung cancer and mediastinal nodal involvement?. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 13(3), 303-10.
61. Debora Brascia, et al. (2020). Resectable IIIA-N2 Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): In Search for the Proper Treatment. *Cancers J., 12*, 2050.
62. Hui Luo, et al. (2017). The effect of induction chemotherapy in patients with locally advanced nonsmall cell lung cancer who received chemoradiotherapy A systematic review and meta-analysis. *Medicine J*., 96:8.
63. O'Rourke N, et al.(2010). Concurrent chemoradiotherapy in non small cell lung cancer (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6.Art.No.:CD002140.
64. Walter J. Curran Jr, Rebecca Paulus, Corey J. Langer (2011). Sequential vs Concurrent Chemoradiation for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: Randomized Phase III Trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst*, 103, 1452-1460.
65. Liew M.S., Sia J, Starmans MH, Tafreshi A (2013). Comparison of toxicity and outcomes of concurrent radiotherapy with carboplatin/paclitaxel or cisplatin/etoposide in stage III non-small cell lung cancer. *Cancer Med*, 2(6), 916-924.

66. Shirish M Gadgeel, et al.(2011). The optimal chemotherapy for stage III non-small cell lung cancer patients. *Curr Oncol Rep*, 13(4), 272-279.
67. Anne Aup´erin , et al. (2010). Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol 28:2181-2190* .
68. Dai Y, Jiang W, Yuan J, Wei R.(2011). A randomized study on the effects of paclitaxel liposme and cisplatin induction chemotherapy followed concurrent chemoradiotherapy and sequential radiotherapy on locally advanced non-small cell lung cancer patients. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*,14(2), 137-140.
69. Ardizzoni A, S. T., Mereu C (2005). Induction chemotherapy with carboplatin-paclitaxel followed by standard radiotherapy with concurrent daily low-dose cisplatin plus weekly paclitaxel for inoperable non-small-cell lung cancer. *Am J Clin Oncol,* 28(1), 58-64.
70. Angela M. Davies, Kari Chansky, Derick H.M. Lau (2006). Phase II Study of Consolidation Paclitaxel After Concurrent Chemoradiation in Poor-Risk Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: SWOG S9712. *J Clin Oncol,* 24, 5242-5246.
71. Senan F. Cardenal, J. Vansteenkiste (2011). A randomized phase II study comparing induction or consolidation chemotherapy with cisplatin-docetaxel, plus radical concurrent chemoradiotherapy with cisplatin-docetaxel, in patients with unresectable locally advanced non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*, 22, 553-558.
72. M Cullen (2003). Lung cancer v 4: Chemotherapy for non-small cell lung cancer: the end of the beginning. *Thorax*, 58, 352-356.
73. Scagliotti G.V., De Marinis F, Rinaldi M (2002). Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 20(21), 4285-4291.

74. Fossella F., Pereira JR, von Pawel J (2003). Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol*, 21(16), 3016-3024.
75. Sorensen J., Hansen O., Vilmar A. (2009). Prospective randomized phase III trial of triplet chemotherapy with paclitaxel + gemcitabine + cisplatin compared to standard doublet chemotherapy with vinorelbine + cisplatin in advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 27(15), 8034-8036.
76. Ardizzoni A., et al.(1999). The combination of etoposide and cisplatin in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology*, 10(5), S13-S17.
77. Scinto A.F., et al.(1999). Ifosfamid, cisplatin and etoposide combination in locally advanced inoperable non small cell lung cancer: a phase II study. *British Journal of Cancer*, 81(6), 1031-1036.
78. William T. Sause, Charles Scott, Samuel Taylor (1995). Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: Preliminary Results of a Phase III Trial in Regionally Advanced, Unresectable Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst*, 87(3), 198-205.
79. Cao J.Z., Ou G.F., Liang J., Lü J.M. (2011). Therapeutic efficacy of three-dimensional conformal radiation therapy for patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 33(7), 529-534.
80. Seung-Gu Yeo, et al.(2005). Treatment Outcomes of Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Res Treat*, 37(5),273-278.
81. Jingbo Wang, et al.(2016). Intensity-Modulated Radiation therapy may improve local-regional tumor control for locally advanced non-small cell lung cancer compared with three-dimensional conformal radiation therapy. *The oncologist*, 21, 1530-1537

82. Zhi-Qin Jiang, et al.(2012). Modulated Radiotherapy for Inoperable Non-Small Cell Lung Cancer: The MD Anderson Experience. *International journal of radiation oncology*, 83(1), 332-339.
83. Nicolas Jaksic, et al.(2018). Optimized radiotherapy to improve clinical outcomes for locally advanced lung cancer. Radiation Oncology, 13, 147-155.
84. Zhang T., et al. (2019). VMAT for Unresectable Locally Advanced NSCLC Does Not Increase the Risk of Radiation Pneumonitis Compared with IMRT . *International journal radiation oncology*, 105(1), 543-550.
85. Xiao-Cang Ren, et al.(2019). Progress in image-guided radiotherapy for the treatment of non-small cell lung cancer. *World J Radiol*, 11(3), 46-54.
86. William Small Jr. and Gayle E. Woloschak (2006). *Radiation toxicity: a practical guide*. Springer Science Business Media, New York.
87. Mai Trọng Khoa và Nguyễn Xuân Cử (2012). Xạ trị 3D theo hình dạng khối u (3-D CRT). *Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 226-243.
88. Nguyễn Xuân Cử và Bùi Diệu (2011). *Cơ sở vật lý và những tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư*, Nhà xuất bản Y Học, Hà Nội.
89. Eric D. Miller, et al. (2017). The Addition of Chemotherapy to Radiation Therapy Improves Survival in Elderly Patients with Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 13(3), 426-435.
90. Banna G.L., Lipari H., Buscarino C. (2011). Induction chemotherapy with gemcitabine-carboplatin-paclitaxel (GEMCAP) in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC). *Jco,* 29(15), 7063.
91. José Belderbos, Katrien De Jaeger, et al (2007). Randomised trial of sequential versus concurrent chemo-radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972-22973). *European journal cancer*, 43(1), 114-121.

92. Ming-Szu Hung, et al (2019). Efficacy of chemoradiotherapy versus radiation alone in patients with inoperable locally advanced non-small-cell lung cancer A meta-analysis and systematic review. *Medicine J*, 98, 27.
93. Liang J., Bi N., Wu S., Chen M.(2017). Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. *Annals of Oncology*, 28(4), 777-783.
94. Wei-Hua Wang, et al.(2006). Initial outcome of induction chemotherapy with weekly paclitaxel followed by three-dimensional conformal radiotherapy and concurrent weekly paclitaxel for stage III non-small cell lung cancer. *Ai Zheng*, 25(10),1279-1283.
95. Jun Wang, et al. (2007). Weekly paclitaxel and carboplatin with concurrent three dimensional conformal radiotherapy for locally advanced non small cell lung cancer. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi, 29(10), 769-772.
96. Rosell R., Gatzemeier U., Betticher D.C. (2002). Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a cooperative multinational trial. *Annals of Oncology*, 13, 1539-1549.
97. Langer C.J, Movsas B, Hudes R, Schol J (1997). Induction paclitaxel and carboplatin followed by concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable, locally advanced non-small cell lung carcinoma: report of Fox Chase Cancer Center study 94-001. *Semin Oncol*, 24(4 Suppl 12), 89-95.
98. Swan Swan Leong, Kam Weng Fong, Yew Kwang Ong (2004). Chemo-radiotherapy for stage III unresectable non-small cell lung cancer long-term results of a prospective study. *Respiratory Medicine*, 98, 1080-86 .
99. Angela M. Davies, Kari Chansky, Derick H.M. Lau (2006). Phase II Study of Consolidation Paclitaxel After Concurrent Chemoradiation in Poor-Risk Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: SWOG S9712. *J Clin Oncol*, 24, 5242-5246.

100. Lynch T.J, Bell D.W, Sordella R, et al. (2004). Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non small cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med,* 350, 2129-2139.
101. Paez JG, Janne PA, Lee JC et al (2004). EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science,* 304, 1497-1500.
102. Komaki R.,Allen P.K., Wei X (2015). Adding Erlotinib to Chemoradiation Improves Overall Survival but Not Progression-Free Survival in Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 92(2), 317-24.
103. Darren A.E. Cross, Susan E. Ashton, Serban Ghiorghiu, et al.(2014). AZD9291, an Irreversible EGFR TKI, Overcomes T790M-Mediated Resistance to EGFR Inhibitors in Lung Cancer. *Cancer discovery,* 4(9), 1047-1061.
104. Shun L., Nash T., Saggese M., et al.(2019). Osimertinib Maintenance After Definitive Chemoradiation in Patients with Unresectable EGFRm-Positive Stage III NSCLC (LAURA). *Journal of thoracic oncology*,13(10), s497.
105. Reck M, Rodríguez-Abreu D (2016). Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med,* 10(19), 1823-1833.
106. Leena Gandhi, et al.(2018). Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer**.** *N Engl J Med*, 378:2078-2092.
107. Scott J Antonia, et al (2018). Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med,* 379(24), 2342-2350.
108. Michael D. Brundage, Diane Davies, and William J. Mackillop (2002). Prognostic Factors in Non-small Cell Lung Cancer A Decade of Progress. *Chest J.*, 122, 1037-1057.
109. Julian Taugner (2019). Survival score to characterize prognosis in inoperable stage III NSCLC after chemoradiotherapy. *Transl Lung Cancer Res,* 8(5), 593-604.

110. Yaqi Huang, Siqi Wei, Nan Jiang et al (2018). The prognostic impact of decreased pretreatment haemoglobin level on the survival of patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 18, 1235.
111. Yousry S Gouda et al (2006). Randomized study of concurrent carboplatin, paclitaxel, and radiotherapy with or without prior induction chemotherapy in patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *J Egypt Natl Canc Inst*, 18(1):73-81.
112. Hend Ahmed El-Hadaad, et al (2013). Induction chemotherapy followed by weekly paclitaxel and carboplatin with concurrent radiotherapy in inoperable stage III non-small cell lung cancers: results of a phase II trial. Chinese-German J Clin Oncol, 12(2):56-60.
113. Tien Hoang, Suzanne E. Dahlberg et al (2012). Randomized Phase III Study of Thoracic Radiation in Combination With Paclitaxel and Carboplatin With or Without Thalidomide in Patients With Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: The ECOG 3598 Study. *J Clin Oncol*, 30, 616-622.
114. John Varlotto (2017). Radiotherapy Dosing for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma: "MTD" or "ALARA"?. *Nitin Ohri,* 7, 205.
115. Pallarés C., et al. (2007). Induction chemotherapy with paclitaxel plus carboplatin followed by paclitaxel with concurrent radiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients: a phase II trial. *Lung Cancer*, 58(2), 238-245.
116. Lu J.J. and Brady W.L. (2008). Non small cell lung cancer. *Radiation Oncology An Evidence-Based Approach***,** Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 131-145.
117. Gokhan Ozyigit, et al. (2016). Guidelines for the delineation of primary tumor target volume in lung cancer. *Principles and Practice of Radiotherapy Techniques in Thoracic Malignancies*, Springer International Publishing AG Switzerland:39-47.

118. Jones D. (1994). ICRU Report 50-Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. *Medical Physics*, 21(6), 833-834.
119. Feng-Ming Kong, et al (2011). Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: Atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs and brachial plexus. *Int J Radiat Oncol Biol. Phys*, 81(5): 1442-57.
120. Anca-Ligia Grosu,et al (2015). *Target Volume Definition in Radiation Oncology*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
121. Philippe Giraud, et al (2000). Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *I. J. radiation oncology biol. Phys.*, 48(4): 1015-1024.
122. Shuanghu Yuan, et al (2007). Determining optimal clinical target volume margins on the basis of microscopic extracapsular extension of metastatic nodes in patients with non-small-cell lung cancer. *Int. j. radiation oncology biol. phys.*, 67(3): 727-734.
123. Marks L.B. et al (2010). Quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic (QUANTEC*). I.J. Radiation Oncology Biol. Phys*., 76(3).
124. Edward Chu, et al (2015). *Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2015*. Jones & Bartlett Learning, Burlington.
125. Akerley W, Herndon JE Jr, Lyss AP, et al. (2005). Induction paclitaxel/carboplatin followed by concur- rent chemoradiation therapy for unresectable stage III non-small-cell lung cancer: A limited-access study CALGB 9534. *Clin Lung Cancer*, 7, 47-53.
126. Nguyễn Việt Hà, Đặng Văn Khoa, Lã Duy Tuyến (2014). Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, Xquang, mô bệnh học và bộc lộ yếu tố tăng trưởng biểu bì trong ung thư biểu mô tuyến của phổi. *Tạp chí ung thư Việt Nam*, 3, 187-194.
127. Hồ Văn Trung, Cung Thị Tuyết Anh, Phạm Lương Giang và cộng sự (2006). Xạ trị giảm phân liều ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển tại chỗ - tại vùng. *Tạp chí Y học TP.Hồ Chí Minh*, 10(4), 339-344.

128. Eng H. Tan, Joseph Wee, Peng T. Ang et al (1999). Induction Chemotherapy Followed by ConcurrentChemoradiotherapy in Stage III UnresectableNon-small Cell Lung Cancer. *Acta Oncologica*, 38(8), 1005 - 1009.
129. Nguyễn Việt Quang, Huỳnh Quyết Thắng, Tăng Kim Sơn (2015). 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*, 4, 141-148.
130. Shalini K. Vinod, Elaine Wai, Cheryl Alexander et al (2012). Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer Population-Based Patterns of Treatment in British Columbia, Canada. *J Thorac Oncol,* 7, 1155-1163.
131. Semiha Elmaci Urvay, Birsen Yucel, Eda Erdis, et al (2016). Prognostic Factors in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*, 17 (10), 4693-4697.
132. Nguyễn Đức Hạnh, Đặng Văn Khiêm, Đinh Ngọc Việt và cộng sự (2018). 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*, 4, 196-203.
133. Đỗ Quyết, Nguyễn Kim Lưu, Trần Văn Tôn (2014). Nghiên cứu điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng phương pháp hóa xạ đồng thời. *Tạp chí ung thư Việt Nam*, 3, 181-186.
134. Trần Văn Hạ, Nguyễn Danh Thanh, Nguyễn Kim Lưu và cộng sự (2015). Đánh giá kết quả kết hợp hóa chất và xạ trị điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB và IVA tại Bệnh viện Quân Y 103. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, 4, 182-185.
135. Phernambucq E.C.J., Spoelstra F.O.B., Verbakel W.F.A.R. et al (2011). Outcomes of concurrent chemoradiotherapy in patients with stage III non-small-cell lung cancer and significant comorbidity. *Annals of Oncology,* 22, 132-138.
136. Smit E.F. (1996). New prognostic factors in resectable non small cell lung cancer. *Thorax J.*, 51, 638-646.

137. Kenan C. Ceylan, Deniz Akpinar, Ali H. Arpat (2015). Clinicopathologic comparison of computed tomography, pizitron emission tomography and mediastinoscopy for mediastinal staging. *Thoracic surgery J.*, 4(2), 233-245.
138. Nguyễn Quang Trung, Chu Văn Chiến (2015). Nhận xét vai trò của sinh thiết kim xuyên thành ngực dưới hướng dẫn cắt lớp vi tính chẩn đoán ung thư phổi. *Tạp chí ung thư Việt Nam*, 2, 124-127.
139. Thomas E. Stinchcombe, Lydia Hodgson, James E. Herndon II et al (2009). Treatment outcomes of different prognostic groups of patients on Cancer and Leukemia Group B trial 39801: Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for unresectable stage III non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 4(9), 1117-1125.
140. Điêu Thị Thúy Chuyên, Khổng Thị Hồng, Lê Thị Bích Khuê và cộng sự (2012). Một số nhận xét về độ nhạy, độ đặc hiệu của Cyfra 21-1 trong chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ. *Tạp chí ung thư Việt Nam*, 1, 296-300.
141. Steven E. Schild, Shauna L. Hillman, Angelina D. Tan et al (2017). Long-terms results of a trial of concurrent chemotherapy and escalating doses of radiation for unresectable non-small cell lung cancer: ncctg n0028 (alliance). *J Thorac Oncol*, 12(4), 697-703.
142. Trần Đình Thiết, Nguyễn Kim Lưu (2015). Nghiên cứu điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng phương pháp hóa xạ trị đồng thời. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, 2, 100-106.
143. Mark A. Socinski, Julian G. Rosenman, Michael J. Schell et al (2000). Induction Carboplatin/Paclitaxel followed by Concurrent Carboplatin/Paclitaxel and Dose- Escalating Conformal Thoracic Radiation Therapy in Unresectable Stage IIIA/B Nonsmall Cell Lung Carcinoma. *Cancer 2000*, 89, 534 - 542.
144. Jonathan D Grant, Angela Sobremonte, Evangeline Hillebrandt et al (2015). The impact of induction chemotherapy on the dosimetric parameters of subsequent radiotherapy: an investigation of 30 consecutive patients with locally-advanced non-small cell lung cancer and modern radiation planning techniques. *Radiation Oncology*, 10, 32.

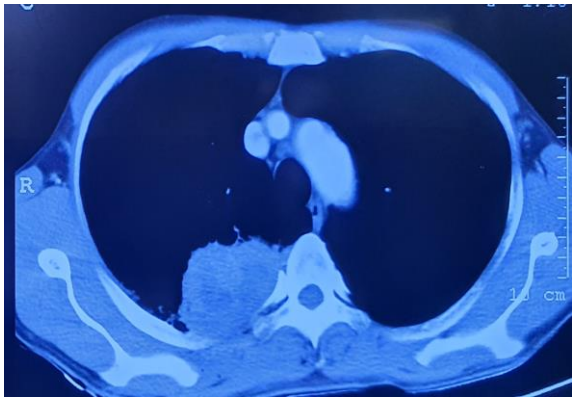
145. Jingfang Mao, Zafer Kocak, Sumin Zhou et al (2007). The impact of induction chemotherapy and the associated tumor response on subsequent radiation-related changes in lung function and tumor response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 67(5), 1360-1369.
146. Chien P. Chen, Vivian K. Weinberg, Thierry M. Jahan et al (2011). Implications of Delayed Initiation of Radiotherapy Accelerated Repopulation after Induction Chemotherapy for Stage III Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol,* 6, 1857-1864.
147. Francesc Casas (2011). Long-Term Results of a Phase II Trial of Induction Paclitaxel-Carboplatin Followed by Concurrent Radiation Therapyand Weekly Paclitaxel and Consolidation Paclitaxel-Carboplatin in Stage III Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol,* 6, 79-85.
148. Belani CP, C. H., Bonomi P, Scott C, Travis P, et al (2005). Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol*, 23(25), 5883-5891.
149. F.Oniga,A.Paccagnella,S.Fasan(2004).Inductioncarboplatin/paclitaxel/gemcitabine (CPG) followed by concurrent weekly carboplatin/paclitaxel (CP) and radiation therapy in unresectable stage III non small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology,* 22(14), 7351-7351.
150. Đặng Hoàng An, Nguyễn Thanh Ái, Phan Cảnh Duy (2012). Đánh giá kết quả xạ hóa phối hợp trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa tại bệnh viện Trung ương Huế từ 2009 đến 2011. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, 4, 153-159.
151. Simonida Crvenkova, Meri Pesevska (2015). Important prognostic factors for the long-term survival in non-small cell lung cancer patients treated with combination of chemotherapy and conformal radiotherapy. *JBUON*, 20(3), 775-781.
152. Trần Đình Thanh, Vũ Văn Vũ (2011). Chẩn đoán và điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa ở người trên 60 tuổi tại bệnh viện Phạm Ngọc Thạch 2005-2007. *Tạp chí ung thư Việt Nam*, 3, 245-253.

153. Joseph K. Salama, Thomas E. Stinchcombe, Lin Gu et al (2011). Pulmonary toxicity in stage III non-small cell lung cancer patients treated with high dose (74 Gy) 3-dimensional conformal thoracic radiotherapy and concurrent chemotherapy following induction chemotherapy: A secondary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) trial 30105. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 81(4), e269-e274.
154. David A. Palma, Suresh Senan, Kayoko Tsujino et al (2013). Predicting Radiation Pneumonitis after Chemoradiotherapy for Lung Cancer: An International Individual Patient Data Meta- analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 85(2), 444-450.
155. Guberina M., Eberhardt W., Stuschke M. et al (2017). Heart dose exposure as prognostic marker after radiotherapy for resectable stage IIIA/B non-small-cell lung cancer: secondary analysis of a randomized trial. *Annals of Oncology,* 28, 1084-1089.
156. Peter G. Hawkins, Philip S. Boonstra, Stephen T. Hobson et al (2018). Prediction of radiation esophagitis in Non-small cell lung can cer using clinical factors, Dosimetric parameters and pretreatment cytokine levels. *Translational Oncology*, 11, 102-108.
157. Xueru Zhu, Runping Hou, Xiaoyang Li et al (2020). Pre dictive model of the first failure pattern in patients receiving definitive chemoradiotherapy for inoperable locally advanced non-small cell lung cancer (LA- NSCLC). *Radiation Oncology*, 15, 43.
158. Bonanno L., Zago G., Schiavon M. (2014). Carboplatin, paclitaxel and gemcitabine as induction treatment followed by surgery and/or radiotherapy: an exploratory analysis in locally-advanced non-small cell lung cancer. *Annals of Oncology,* 25 (4), 417-425.
159. Mark Zaki, Michael Dominello, Gregory Dyson et al (2017). Outcomes of Elderly Patients Who Receive Combined Modality Therapy for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*, 18(1), e21-e26.

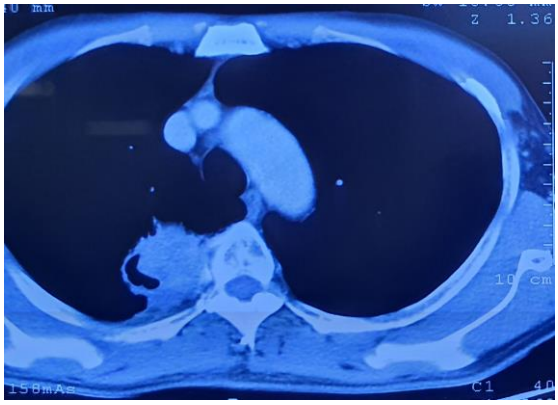
HÌNH ẢNH MINH HỌA

Bệnh nhân: Lê Thanh L., 58t. Số BA: 46628/17

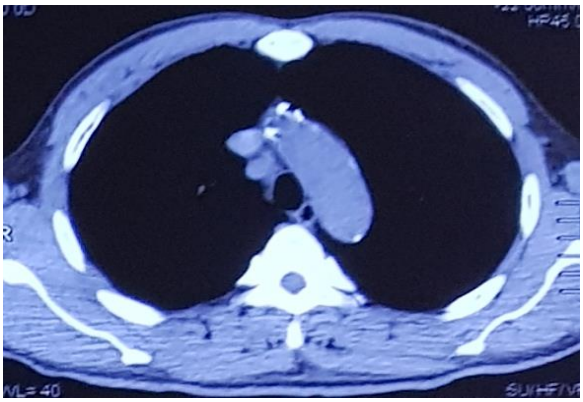
Chẩn đoán: K phổi (P) T4N1M0



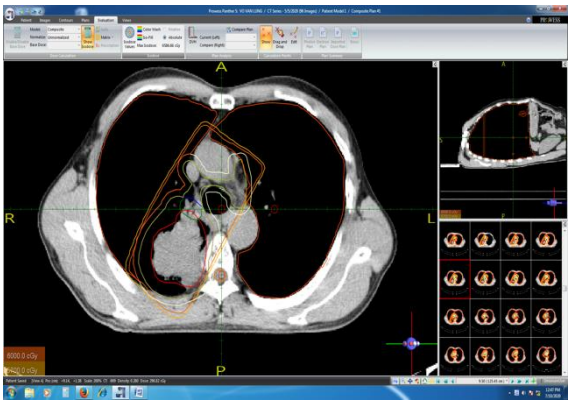
Trước điều trị



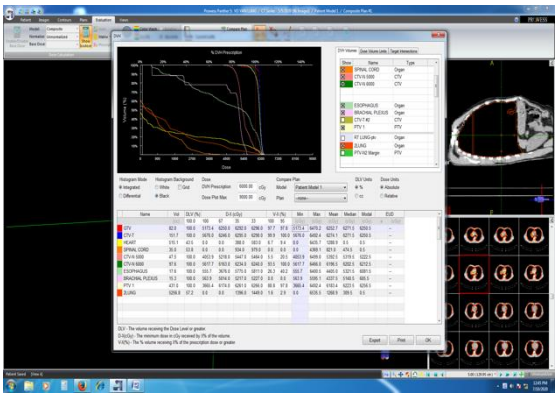
Sau 2 Chu kỳ hóa trị



1 tháng sau điều trị



Đường đồng liều

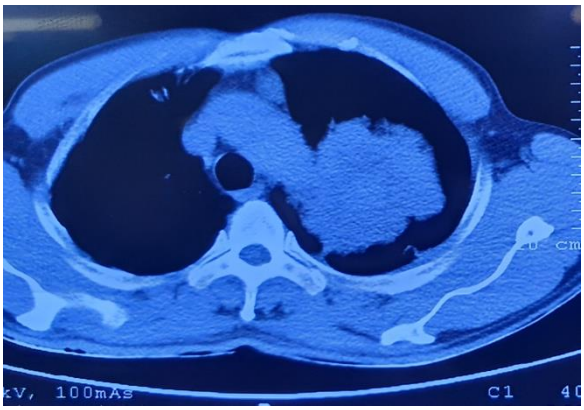


Biểu đồ DVH

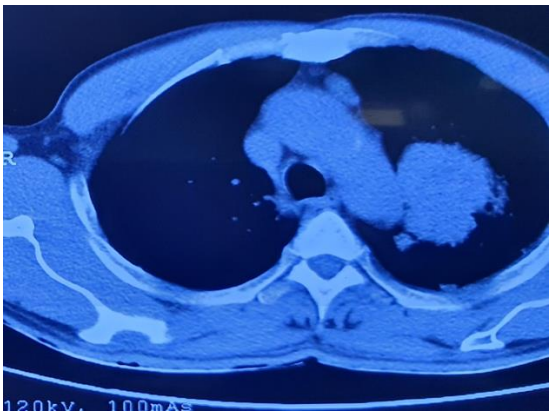
HÌNH ẢNH MINH HỌA

Bệnh nhân: Trần Văn V., 45t. Số BA: 67762/18.

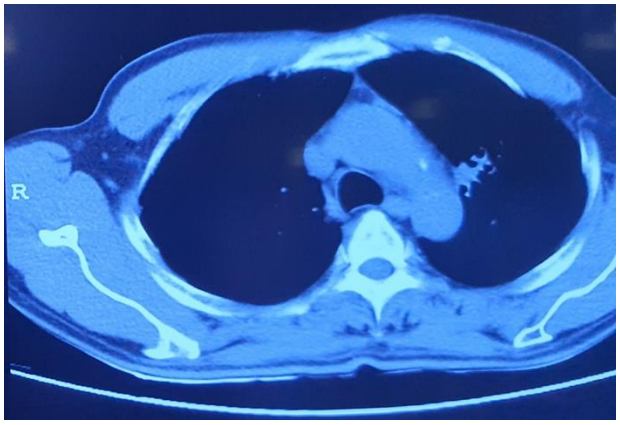
Chẩn đoán: K phổi (T) T4N2M0



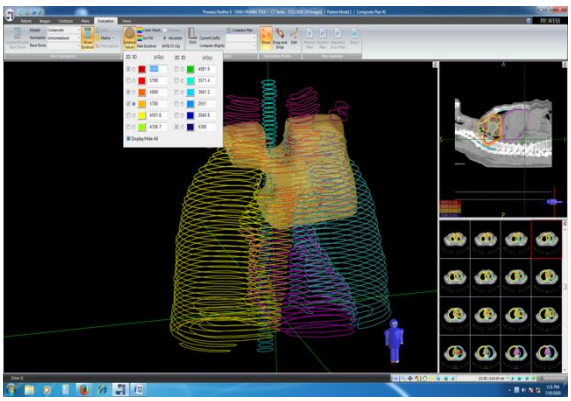
Trước điều trị



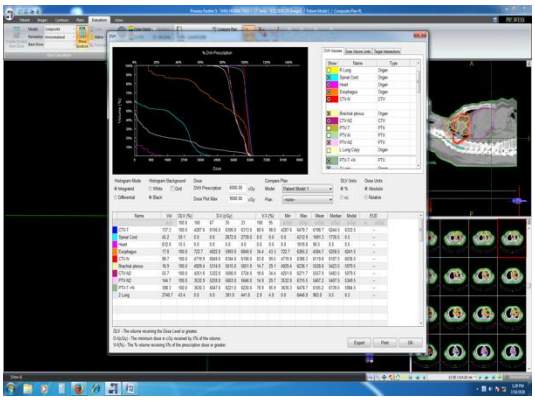
Sau 2 Chu kỳ hóa trị



1 tháng sau điều trị



Đường đồng liều



Biểu đồ DVH

ĐƠN TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

(Áp dụng cho đối tượng tình nguyện tham gia nghiên cứu không cần bí mật vô danh)

Họ và tên đối tượng: .....

Tuổi : .....

Địa chỉ : .....

Sau khi được bác sỹ thông báo về mục đích, quyền lợi, nghĩa vụ, những nguy cơ tiềm tàng và lợi ích của đối tượng tham gia vào nghiên cứu : ***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.***

Tôi (hoặc người đại diện trong gia đình) đồng ý tự nguyện tham gia vào nghiên cứu này (đồng ý lấy máu/nước tiểu, mô bệnh phẩm, … để xét nghiệm, chụp CT Scanner, MRI, SPECT, PET/CT và tham gia vào qui trình điều trị). Tôi xin tuân thủ các quy định của nghiên cứu.

Kiên Giang, ngày ..... tháng ..... năm

Họ tên của người làm chứng	**Họ tên của Đối tượng**
(Ký và ghi rõ họ tên)	*(Ký và ghi rõ họ tên)*

ĐƠN TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

(Áp dụng cho đối tượng tình nguyện tham gia nghiên cứu cần phải bí mật vô danh)

Tôi,

Xác nhận rằng

- Tôi đã đọc các thông tin đưa ra cho nghiên cứu can thiệp lâm sàng : ***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.***
- Tại :
- Phiên bản ICF ……., ngày ……/……/……, ……. Trang), và tôi đã được các cán bộ nghiên cứu giải thích về nghiên cứu này và các thủ tục đăng ký tình nguyện tham gia vào nghiên cứu.
- Tôi đã có thời gian và cơ hội được cân nhắc tham gia vào nghiên cứu này.
- Tôi hiểu rằng tôi có quyền được tiếp cận với các dữ liệu mà những người có trách nhiệm mô tả trong tờ thông tin.
- Tôi hiểu rằng tôi có quyền rút khỏi nghiên cứu vào bất cứ thời điểm nào vì bất cứ lý do gì.

Tôi đồng ý rằng các bác sỹ chăm sóc sức khỏe chính sẽ được thông báo về việc tôi tham gia trong nghiên cứu này.

Đánh dấu vào ô thích hợp (quyết định này sẽ không ảnh hưởng khả năng bạn tham gia vào nghiên cứu) :

Có	**Không**

Tôi đồng ý tham gia trong nghiên cứu này

Ký tên của người tham gia ……	Ngày / tháng / năm ……..
Nếu cần,	
* Ghi rõ họ tên và chữ ký của người làm chứng ……	Ngày / tháng / năm ……..
Ghi rõ họ tên và chữ ký của người hướng dẫn ……	Ngày / tháng / năm ……..

PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU UNG THƯ PHỔI

(Số Nghiên cứu:…….)

Họ và tên: Tuổi: Giới: 1.Nam 2.Nữ Số BA:

Dân tộc: 1. Kinh 2. Khơ me 3. Hoa 4. Khác:

Nghề nghiệp: 1. Công nhân 2. Nông dân 3. CBVC 4. Dịch vụ 5. Nhân viên Y tế
6. Già mất sức lao động 7. Khác:

Địa chỉ: 1. TP.Rạch Giá 2.Huyện nông nghiệp 3. Huyện ven biển
4. Huyện đảo

Số Điện thoại:

Thói quen hút thuốc lá: 1. có 2. không Số điếu/ngày: Thời gian(năm):

Uống rượu: 1. có 2. không Uống (ml)/ngày: Thời gian(năm):

Tiền sử bản thân:

Tiền sử gia đình:

Ngày nhập viện:……/……/…….. Ngày xuất viện:……../……/……..

1. Triệu chứng lâm sàng: KPS: Cân nặng: kg Chiều cao: m
BMI: kg/m^2 BSA: m^2

□ Ho □ Khó thở □ Đau ngực □ Sốt □ Hạch cổ

□ Sút cân □ Mệt mỏi chán ăn □ Khạc đàm □ Ho ra máu

□ Hội chứng chèn ép TMC trên □Tràn dịch màng phổi

□ Triệu chứng chèn ép thực quản □ Tràn dịch màng tim

□ Triệu chứng chèn ép thần kinh □ Hạch thượng đòn

Các dấu hiệu khác:

2. Triệu chứng cận lâm sàng:

XQ Phổi thẳng – nghiêng:

CT Scan ngực: Kích thước u: Vị trí u: Số lượng u:

Tình trạng xâm lấn của U:

Vị trí tổn thương

☐ U thùy trên phổi phải ☐ U thùy trên phổi trái

☐ U thùy giữa phổi phải ☐ U thùy dưới phổi trái

☐ U thùy dưới phổi phải

Siêu Âm bụng:

ECG:

Siêu âm tim: EF=

MRI Não, cột sống:

Xạ hình xương:

Nội soi phế quản:

Đo chức năng hô hấp: FEV1= FEV1/FVC=

CTM: HC(M/uL)= Hgb(g/dL)= TC(K/uL=

BC(K/uL)= Neu(%)= Lym(%)=

Sinh hoá: AST(U/L)= ALT(U/L)= ALP(U/L)=

Ure(mmol/L)= Creatinin(umol/L)= GFR(ml/min/1,7m^2)=

Tumor Markers (ng/ml): NSE= Cyfra 21.1= CEA= CA19.9=

GPB:

Đột biến EGFR: 1. có 2. không Chi tiết:

Phương pháp sinh thiết: 1. FNA xuyên thành ngực

2. Kim lõi xuyên thành ngực dưới hướng dẫn CT Scanner
3. Sinh thiết qua soi phế quản, xuyên thành phế quản
4. Sinh thiết qua soi màng phổi
5. Sinh thiết qua phẫu thuật mở lồng ngực
6. Sinh thiết hạch
7. XN tế bào ác tính dịch màng phổi, tim, dịch rữa phế quản, đờm

Các xét nghiệm khác:

3. Chẩn đoán giai đoạn:

T:

- Kích thước khối u lớn nhất:

1. Đường kính khối u ≤ 30mm
2. Đường kính khối u 31 - 50mm
3. Đường kính khối u 51 - 70mm
4. Đường kính khối u > 70mm

- Mức độ xâm lấn của khối u:

☐ U còn nằm gọn trong nhu mô

☐ U xâm lấn qua rãnh liên thùy

☐ U xâm lấn lá tạng màng phổi

☐ U xâm lấn thành ngực, cơ hoành

☐ U xâm lấn trung thất, màng tim

☐ U xâm lấn phế quản gốc, cách carina ≥ 2cm

☐ U nằm ở phế quản gốc cách carina < 2 cm, không xâm lấn carina

☐ U phối hợp xẹp phổi, viêm phổi tắc nghẽn một phần phổi

☐ U phối hợp xẹp phổi, viêm phổi tắc nghẽn toàn bộ phổi

☐ U + Nhiều nhân ung thư trong cùng thuỳ phổi

☐ U + Nhiều nhân ung thư rải rác ở thuỳ phổi khác cùng bên

N: 1. Nx 2. N0 3. N1 4. N2 5. N3

Kích thước hạch lớn nhất:

Số lượng hạch:

Vị trí hạch:

Vị trí hạch	**Cùng bên tổn thương**	**Đối bên tổn phương**	**ghi chú**
Hạch trong phổi			
Hạch rốn phổi			
Hạch dưới carina			
Hạch cạnh khí quản			
Hạch trung thất			
Hạch cơ bậc thang			
Hạch thượng đòn			

Giai đoạn: 1. IIIA 2. IIIB

4. Chẩn đoán bệnh lí nội khoa kèm theo: 1. Có 2. Không

☐ Tiểu đường ☐ Cao huyết áp ☐ Suy tim

☐ Bệnh mạch vành ☐ Tai biến mạch máu não ☐ Bệnh mạch máu ngoại biên

☐ COPD ☐ Lao phổi cũ ☐ Viêm phổi

☐ Suy thận mãn ☐ Viêm gan mãn ☐ Nhiễm siêu vi B, C

☐ **Các bệnh lí khác:**

5. Phác đồ điều trị:

□ **<u>Paclitaxel + Carboplatin dẫn đầu 2 CK</u>**, mỗi chu kì cách nhau 3 tuần.

Phác đồ	**100% liều CĐ**	**90% liều CĐ**	**80% liều CĐ**	**70% liều CĐ**
CKI:Paclitaxel 200mg/m2 Carboplatin AUC 6				
CKII:Paclitaxel 200mg/m2 Carboplatin AUC 6				

 Sau đó hoá xạ trị đồng thời: Paclitaxel + Carboplatin hàng tuần x 6 tuần (truyền hoá chất vào sáng thứ 2 mỗi tuần). Phối hợp với xạ trị mỗi tuần 5 phân liều (từ thứ 2 đến thứ 6)

Phác đồ hoá chất truyền hàng tuần	**100% liều CĐ**	**90% liều CĐ**	**80% liều CĐ**	**70% liều CĐ**
Paclitaxel 45mg/m2 Carboplatin AUC 2				

6. Đánh giá kế hoạch xạ trị:

- 95% PTV6000 (57-63Gy):
- Liều tối thiểu (cold spot) trong PTV600 cho một điểm kích thước 0,03cc (55,8-60Gy):
- Liều tối đa (hot spot) cho thể tích > 1cc trong PTV6000 (66-69Gy):
- Tổng thời gian xạ:
- Gián đoạn điều trị không do lí do y khoa (3-4 ngày):
- Liều u và hạch nhận được:

Các thể tích	**Liều 95% V (Gy)**	**Liều Max (Gy)**	**Liều trung bình (Gy)**	**Liều Min (Gy)**
CTV-T				
CTV-N				
CTV6000				

- **Xạ trị dự phòng hạch cổ thấp:** 1. có 2. không
- **Xạ trị toàn cổ 50 Gy + boost 10 Gy vào hạch di căn thượng đòn:** 1. có 2. không
- **Đánh giá liều xạ trên cơ quan lành:**

Cơ quan	**D100% (<45Gy)**	**D67% (<55Gy)**	**D33% (<65Gy)**	**liều max (Gy)**	**liều trung bình (MLD) (Gy)**	**Liều min (Gy)**
Thực quản						
Total lung-GTV	**V20Gy≤35%:**				**MLD≤20Gy:**	
Tuỷ sống	**liều max (≤48-50Gy):**					
Brachial plexus	**Dmax≤60Gy:**					
	D100% (≤30Gy)	**D67% (≤45Gy)**	**D33% (≤60**	**liều max (Gy)**	**liều trung bình (MLD) (Gy)**	**Liều min (Gy)**

			Gy)			
Tim						
Gan						

Các chi tiết điều trị khác:

7. Theo dõi tác dụng phụ điều trị: 1. có 2. không

Đặc điểm	**CKI**		**CKII**		**sau 2 tuần hoá xạ ĐT**		**sau 4 tuần hoá xạ ĐT**		**sau 6 tuần hoá xạ ĐT**		**sau điều trị 1 tháng**	
	K	Có, độ	K	Có, độ	K	Có, độ	K	Có, độ	K	Có, độ	K	Có, độ
Niêm mạc miệng												
Viêm thực quản												
Nôn, buồn nôn												
Ỉa chảy												
Đái máu												
Da												
Rụng tóc												
Thần kinh												
Viêm phổi do xạ												
Tim mạch												
Huyết học												
Biểu hiện khác												

Các xét nghiệm kiểm tra theo chu kỳ hoá trị : I; II và trong khi hóa xạ trị đồng thời:

Đặc điểm	**CKI**	**CKII**	**sau 2 tuần hoá xạ ĐT**	**sau 4 tuần hoá xạ ĐT**	**sau 6 tuần hoá xạ ĐT**	**sau điều trị 1 tháng**
HC(M/uL)						
Hgb(g/dL)						
BC(k/uL)						
Neu(%)						
Lym(%)						
TC(K/uL)						
AST(U/L)						
ALT(U/L)						
ALP(U/L)						
Ure(mmol/L)						

Creatinin(umol/L)						
GFR(ml/min/1,7m^2)						
Cyfra21.1(ng/mL)						
NSE(ng/mL)						
CEA(ng/mL)						

8. Đánh giá kết quả điều trị:

Đáp ứng điều trị chung: 1. hoàn toàn 2. một phần 3. không đổi 4. tiến triển

Thời điểm đánh giá có đáp ứng:

Mô tả đáp ứng các triệu chứng lâm sàng:

Triệu chứng	**Không còn TC**	**Giảm nhiều (>70%)**	**Giảm vừa (30%-70%)**	**Giảm ít (<30%), không đổi**	**Tăng thêm**
Ho, khạc đàm					
Ho ra máu					
Khó thở					
Đau ngực					
Mệt mỏi, sút cân					
Sốt					
Triệu chứng khác (vd: tràn dịch màng phổi…)					

Đánh giá kích thước, số lượng của u và hạch sau 2 CK hoá trị:

Đặc điểm	**Kích thước lớn nhất (mm)**	**Số lượng**
U		
Hạch		

Đánh giá kích thước, số lượng của u và hạch sau hoá - xạ trị đồng thời :

Đặc điểm	**Kích thước lớn nhất (mm)**	**Số lượng**
U		
Hạch		

Đánh giá đáp ứng các triệu chứng khác:

9. Theo dõi sau điều trị: thời gian theo dõi: tháng

1. Không khám định kỳ
2. Có khám định kỳ nhưng không đều
3. Có khám định kỳ đều đặn

10. Sự tái phát

1. Không tái phát
2. Có tái phát

Tại chỗ ……....

Di căn: ☐ tại phổi ☐ não ☐ xương ☐ gan ☐ da

☐ hạch thượng đòn cùng bên ☐ hạch thượng đòn đối bên

Chỗ khác:…….....

Thời gian tái phát .....

11. Theo dõi tác dụng phụ sau điều trị 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng, 18 tháng

Đặc điểm	**3 tháng**		**6 tháng**		**12 tháng**		**18 tháng**	
	K	Có, độ	K	Có, độ	K	Có, độ	K	Có, độ
Niêm mạc miệng								
Viêm thực quản								
Nôn, buồn nôn								
Ỉa chảy								
Đái máu								
Da								
Rụng tóc								
Thần kinh								
Viêm phổi do xạ								
Tim mạch								
Huyết học								
Khác								

Theo dõi các xét nghiệm sau 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng, 18 tháng

Đặc điểm	**sau điều trị 3**	**sau điều trị**	**sau điều**	**sau điều**

	tháng	**6 tháng**	**trị 12 tháng**	**trị 18 tháng**
HC(M/uL)				
Hgb(g/dL)				
BC(K/uL)				
Neu(%)				
Lym(%)				
TC(K/uL)				
AST(U/L)				
ALT(U/L)				
ALP(U/L)				
Ure(mmol/L)				
Creatinin(umol/L)				
GFR(ml/min/1,7m^2)				
Cyfra 21.1(ng/mL)				
NSE(ng/mL)				
CEA(ng/mL)				

12. Tình trạng sống còn: 1. Sống 2. Chết

3. Mất dấu (không theo dõi được)

Thời gian sống: ***tháng***

Lí do chết: 1. Chết vì ung thư phổi

2. Lí do khác:

……

13. Sức khỏe hiện tại

1. Hoạt động tốt
2. Mệt, nghỉ 50% ban ngày
3. Mệt nhiều, nghỉ > 50% ban ngày

Điểm Karnofsky .....