

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

-----***-----

LÊ THỊ YẾN

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HOÁ XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI
PHÁC ĐỒ PACLITAXEL-CARBOPLATIN TRONG
UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IIIB**

Chuyên ngành : Ung thư

Mã số : 62720149

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. Trần Văn Thuận

HÀ NỘI - 2019

LỜI CẢM ƠN

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

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

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

Tôi xin trân trọng cảm ơn PGS.TS. Lê Văn Quảng - Trưởng Bộ môn Ung thư Trường Đại Học Y Hà Nội, là người thầy đã giúp đỡ, chỉ bảo, đóng góp những ý kiến quý báu trong quá trình tôi nghiên cứu và hoàn thành luận án.

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

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

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

Hà Nội, ngày 28 tháng 1 năm 2019

Tác giả

Lê Thị Yến

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Lê Thị Yến, nghiên cứu sinh khóa 33 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 GS.TS. Trần Văn Thuấn.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

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

Hà Nội, ngày 28 tháng 1 năm 2019

Người viết cam đoan

Lê Thị Yến

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

3D CRT	: Xạ trị theo hình dạng khối u
AJCC	: Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ (American Joint Committee on Cancer)
AUC	: Diện tích dưới đường cong (Area under the Curve)
BN	: Bệnh nhân
CT	: Chụp cắt lớp vi tính (Computed Tomography)
HXTĐT	: Hoá xạ trị đồng thời
IARC	: Tổ chức nghiên cứu ung thư quốc tế (International Agency for Research on Cancer)
IGRT	: Xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh (Image-Guided Radiation Therapy)
IMRT	: Xạ trị điều biến liều (Intensity Modulated Radiation Therapy)
M	: Di căn xa (Metastase)
MRI	: Chụp cộng hưởng từ (Magnetic Resonance Imaging)
N	: Hạch vùng (Node)
PET	: Ghi hình bức xạ positron (Positron Emission Tomography)
RECIST	: Tiêu chuẩn đáp ứng của khối u đặc (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
SBRT	: Xạ trị định vị thân (Stereotatic Body Radiation Therapy)
STTB	: Sống thêm toàn bộ
STKTT	: Sống thêm không tiến triển
T	: Khối u (Tumor)
UICC	: Ủy ban phòng chống ung thư Quốc tế (Union International Cancer Control)
UTBM	: Ung thư biểu mô
UTP	: Ung thư phổi
UTPKTBN	: Ung thư phổi không tế bào nhỏ
VMAT	: Xạ trị thể tích hình cung (Volumetric Arc Therapy)
WHO	: Tổ chức Y tế thế giới (World Health Organization)

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ UNG THƯ PHỔI.....	3
1.1.1. Tỷ lệ mắc.....	3
1.1.2. Tỷ lệ tử vong	4
1.1.3. Nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ	5
1.2. CÁC PHƯƠNG PHÁP CHẨN ĐOÁN UNG THƯ PHỔI.....	6
1.2.1. Lâm sàng	6
1.2.2. Các phương pháp cận lâm sàng	7
1.2.3. Chẩn đoán xác định.....	14
1.2.4. Chẩn đoán phân biệt.....	14
1.2.5. Chẩn đoán giai đoạn bệnh.....	14
1.3. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG PHẢI TẾ BÀO NHỎ.....	16
1.3.1. Giai đoạn I.....	16
1.3.2. Giai đoạn II	17
1.3.3. Giai đoạn III	17
1.3.4. Giai đoạn IV	18
1.4. KẾT QUẢ MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG PHẢI TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IIIB	19
1.4.1. Vai trò của phẫu thuật	19
1.4.2. Vai trò của hoá xạ trị.....	21
1.4.3. Điều trị củng cố sau hóa xạ trị đồng thời.....	26
1.4.4. Vai trò của xạ trị não dự phòng sau khi kết thúc hóa xạ trị đồng thời..	28
1.4.5. Cơ sở của chọn lựa phác đồ hóa trị paclitaxel-carboplatin.....	28

1.4.6. Các tiến bộ của xạ trị trong việc phối hợp hoá xạ trị đồng thời ...	32
1.4.7. Các thuốc hoá trị và xạ trị sử dụng trong nghiên cứu.....	34
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	36
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	36
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân	36
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	36
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	36
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	36
2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu	37
2.2.3. Các bước triển khai nghiên cứu	37
2.2.4. Theo dõi bệnh nhân sau điều trị.....	43
2.2.5. Thu thập, phân tích và xử lý số liệu.....	43
2.2.6. Các tiêu chuẩn đánh giá	44
2.3. CÁC TIÊU CHÍ ĐÁNH GIÁ CHO CÁC MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU..	48
2.3.1. Mục tiêu 1	48
2.3.2. Mục tiêu 2	49
2.4. CÁC TIÊU CHUẨN ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU.....	49
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	51
3.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN.....	51
3.1.1. Đặc điểm lâm sàng.....	51
3.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng	53
3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ	54
3.2.1. Đặc điểm về liều xạ trị.....	54
3.2.2. Đặc điểm chu kỳ hoá trị.....	55
3.2.3. Kết quả điều trị.....	56
3.2.4. Đánh giá đáp ứng theo các yếu tố.....	57
3.2.5. Kết quả sống thêm toàn bộ.....	57

3.2.6. Kết quả sống thêm không tiến triển	59
3.3. PHÂN TÍCH SỐNG THÊM LIÊN QUAN TỚI CÁC YẾU TỐ	60
3.3.1. Phân tích sống thêm toàn bộ liên quan tới các yếu tố.....	60
3.3.2. Phân tích sống thêm không tiến triển liên quan tới các yếu tố	67
3.4. ĐỘC TÍNH ĐIỀU TRỊ.....	76
3.4.1. Độc tính trên hệ tạo huyết.....	76
3.4.2. Độc tính ngoài hệ tạo huyết	77
3.4.3. Các độc tính khác	78
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	79
4.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ..	79
4.1.1. Kết quả nghiên cứu	79
4.1.2. Nhận định một số yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm.....	86
4.2. BÀN LUẬN VỀ ĐỘC TÍNH CỦA PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ.....	99
4.2.1. Độc tính trên hệ huyết học; gan và thận	99
4.2.2. Độc tính ngoài hệ huyết học	101
KẾT LUẬN	110
KIẾN NGHỊ.....	112
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ	
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1:	Xếp giai đoạn ung thư phổi AJCC theo phiên bản 7	16
Bảng 1.2:	Kết quả sống thêm của hóa xạ trị đồng thời và hóa xạ trị tuần tự ..	26
Bảng 3.1:	Đặc điểm lâm sàng.....	51
Bảng 3.2:	Đặc điểm cận lâm sàng.....	53
Bảng 3.3:	Đánh giá đáp ứng theo các yếu tố.....	57
Bảng 3.4:	Kết quả sống thêm toàn bộ	58
Bảng 3.5:	Kết quả sống thêm không tiến triển.....	59
Bảng 3.6:	Kết quả sống thêm toàn bộ theo giới	60
Bảng 3.7:	Kết quả sống thêm toàn bộ theo tuổi	61
Bảng 3.8:	Kết quả sống thêm toàn bộ theo tình trạng sút cân.....	62
Bảng 3.9:	Sống thêm toàn bộ theo thể mô bệnh học.....	63
Bảng 3.10:	Sống thêm toàn bộ theo kích thước của khối u	64
Bảng 3.11:	Sống thêm toàn bộ theo liều xạ.....	65
Bảng 3.12:	Sống thêm toàn bộ theo số đợt hoá trị	66
Bảng 3.13:	Kết quả sống thêm không tiến triển theo giới	67
Bảng 3.14:	Kết quả sống thêm không tiến triển theo tuổi.....	68
Bảng 3.15:	Kết quả sống thêm không tiến triển theo tình trạng sút cân	69
Bảng 3.16:	Sống thêm không tiến triển theo thể mô bệnh học	70
Bảng 3.17:	Sống thêm không tiến triển theo kích thước khối u.....	71
Bảng 3.18:	Sống thêm không tiến triển theo liều xạ	72
Bảng 3.19:	Sống thêm không tiến triển theo số đợt hoá trị.....	73
Bảng 3.20:	Phân tích mối liên quan giữa sống thêm với phương pháp điều trị ..	74
Bảng 3.21:	Phân tích mối liên quan giữa sống thêm trong nhóm điều trị không đủ liệu trình.....	75
Bảng 3.22:	Độc tính trên hệ tạo huyết.....	76

Bảng 3.23:	Độc tính trên gan, thận.....	77
Bảng 3.24:	Các độc tính khác.....	78
Bảng 4.1:	Tỷ lệ đáp ứng của các nghiên cứu	83
Bảng 4.2:	Độc tính trên hệ tạo huyết độ 3, 4 trong các nghiên cứu hóa xạ trị đồng thời.....	101
Bảng 4.3:	Độc tính độ 3, 4 trong các nghiên cứu hóa xạ trị đồng thời ...	104

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1.	Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm I	30
Biểu đồ 1.2.	Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm II	30
Biểu đồ 1.3.	Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm III	31
Biểu đồ 3.1:	Liều xạ trị khối u.....	54
Biểu đồ 3.2:	Số chu kỳ hoá trị điều trị.....	55
Biểu đồ 3.3:	Kết quả điều trị	56
Biểu đồ 3.4:	Kết quả sống thêm toàn bộ	58
Biểu đồ 3.5:	Kết quả sống thêm không tiến triển.....	59
Biểu đồ 3.6:	Kết quả sống thêm toàn bộ theo giới	60
Biểu đồ 3.7:	Kết quả sống thêm toàn bộ theo tuổi	61
Biểu đồ 3.8:	Kết quả sống thêm toàn bộ theo tình trạng sút cân.....	62
Biểu đồ 3.9:	Sống thêm toàn bộ theo thể mô bệnh học.....	63
Biểu đồ 3.10:	Sống thêm toàn bộ theo kích thước của khối u	64
Biểu đồ 3.11:	Sống thêm toàn bộ theo liều xạ	65
Biểu đồ 3.12:	Sống thêm toàn bộ theo số đợt hoá trị	66
Biểu đồ 3.13:	Kết quả sống thêm không tiến triển theo giới	67
Biểu đồ 3.14:	Kết quả sống thêm không tiến triển theo tuổi.....	68
Biểu đồ 3.15:	Kết quả sống thêm không tiến triển theo tình trạng sút cân...	69
Biểu đồ 3.16:	Sống thêm không tiến triển theo thể mô bệnh học	70
Biểu đồ 3.17:	Sống thêm không tiến triển theo kích thước khối u	71
Biểu đồ 3.18:	Sống thêm không tiến triển theo liều xạ	72
Biểu đồ 3.19:	Sống thêm không tiến triển theo số đợt hoá trị.....	73

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1:	Bảng thống kê tỷ lệ mắc, tử vong một số ung thư hay gặp trên thế giới	5
Hình 1.2:	Khối u phổi phải trên phim chụp ngực thẳng	8
Hình 1.3:	Khối tổn thương phổi phải trên phim CT lồng ngực	8
Hình 1.4:	Hình ảnh khối tổn thương phổi phải trên phim chụp PET/CT	9
Hình 1.5:	Hình ảnh tổn thương u phế quản trên nội soi	11
Hình 1.6:	Hình ảnh mô bệnh học của ung thư phổi	13
Hình 2.1.	Các thể tích xạ trị theo ICRU	41
Sơ đồ 2.1.	Phác đồ hóa xạ trị đồng thời	38

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là bệnh ác tính phổ biến, là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các bệnh ung thư ở nam trên toàn thế giới. Tỷ lệ mắc UTP chiếm tỷ lệ 11,6% trong tổng số các loại ung thư nhưng gây tử vong đến 18,4% [1]. Theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới, UTP được chia làm hai nhóm chính dựa vào đặc điểm mô bệnh học, gồm ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm tỷ lệ 80-85% và ung thư phổi tế bào nhỏ chiếm khoảng 10-15%, mỗi nhóm có những đặc điểm lâm sàng, phương pháp điều trị và tiên lượng bệnh khác nhau [2].

Bệnh UTPKTBN giai đoạn III gặp khoảng 22% tại thời điểm chẩn đoán ban đầu và tỷ lệ sống thêm 5 năm dao động từ 5 đến 20%, kết quả này phụ thuộc vào phương pháp điều trị [3]. Phẫu thuật đóng vai trò hạn chế vì đa số các trường hợp không thể cắt bỏ triệt để. Di căn xa là thất bại thường gặp nhất đối với các nghiên cứu về xạ trị đơn thuần. Đây chính là cơ sở để tiến hành các nghiên cứu phối hợp hóa và xạ trị [4].

Hiện nay hoá xạ trị đồng thời (HXTĐT) được xem là điều trị chuẩn cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIA hoặc IIIB không phẫu thuật triệt để. HXTĐT có ưu thế về việc kiểm soát bệnh tại chỗ và di căn xa nhờ sự tương tác cùng lúc giữa hóa và xạ trị. Với nỗ lực tối ưu hóa kết quả điều trị, nghiên cứu của Kelly (2001), Schiller (2002) đã xác định sự phối hợp paclitaxel - carboplatin đồng thời với xạ trị cho kết quả sống thêm tương tự nhưng với độc tính thấp hơn phác đồ hóa chất có chứa cisplatin [5], [6]. Tiếp đến là các nghiên cứu của Belani (2005), của Vokes (2007) và của Lau (2001) cũng chứng minh điều này. Đặc biệt với kết quả thuyết phục trong nghiên cứu pha III của Yamamoto cho thấy phác đồ này được xem là một phối hợp tham khảo cho các nghiên cứu HXTĐT về sau [7], [8], [9], [10].

Tại Việt Nam, UTP có tỷ lệ mắc và chết hàng năm nhiều thứ hai, chỉ sau ung thư gan và dự đoán ngày càng tăng [11], [12]. Việc tầm soát UTP chưa được triển khai rộng rãi, đa số các bệnh nhân UTP khi đến khám đều ở giai đoạn tiến triển, ảnh hưởng tới kết quả điều trị. Các nghiên cứu điều trị HXTĐT cho UTPKTBN giai đoạn IIIB còn ít, trong đó nghiên cứu HXTĐT UTPKTBN bằng phác đồ etoposide-cisplatin cho tỷ lệ đáp ứng 55,3% [13], đặc biệt cũng ở giai đoạn III, với phương pháp điều trị HXTĐT áp dụng kỹ thuật PET/CT mô phỏng với phác đồ paclitaxel-carboplatin cho tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm tương ứng là 78,6%, 51,3% và 39,6% rất khả quan [14]. Tuy nhiên không phải tất cả các bệnh nhân đều có thể tiếp cận được với kỹ thuật PET/CT mô phỏng trước khi tiến hành điều trị. Do vậy, với mong muốn tìm kiếm phác đồ điều trị vừa đem lại hiệu quả cao, hạn chế được tác dụng phụ đồng thời cải thiện được chất lượng sống cho những bệnh nhân UTPKTBN ở giai đoạn tiến triển, và có thể áp dụng trên số đông bệnh nhân, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **“Đánh giá kết quả hoá xạ trị đồng thời phác đồ paclitaxel- carboplatin trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB tại Bệnh viện K”** trong thời gian từ 2014-2017 với hai mục tiêu:

1. *Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời phác đồ paclitaxel-carboplatin trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB.*
2. *Đánh giá một số độc tính của phác đồ này.*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ UNG THƯ PHỔI

1.1.1. Tỷ lệ mắc

Trong những năm gần đây, trên toàn thế giới, tỷ lệ mắc bệnh ung thư đã vượt qua bệnh tim mạch để trở thành căn nguyên gây tử vong hàng đầu với tỷ lệ mắc bệnh cao và độ tuổi mắc bệnh ngày càng trẻ [15]. Với tốc độ phát triển dân số và sự gia tăng tuổi thọ như hiện nay thì ước tính đến năm 2030, thế giới sẽ có thêm khoảng 26 triệu trường hợp ung thư mới mắc và khoảng 17 triệu bệnh nhân tử vong mỗi năm; trong đó UTP có tỷ lệ mắc và tử vong hàng đầu trong các loại bệnh ung thư [16].

Theo thống kê của Globocan năm 2018 về UTP, thế giới có khoảng 2.094 triệu người mới mắc, xếp thứ 1 về tỷ lệ mới mắc trong số các bệnh ung thư. Đây là một trong những nhóm bệnh ung thư phổ biến nhất, ác tính nhất và để lại hậu quả nặng nề nhất về sức khỏe, kinh tế và xã hội [1].

Tỷ lệ mới mắc của UTP cũng rất khác nhau theo giới và vùng địa lý, ở nam cao hơn nữ do liên quan đến sự phơi nhiễm yếu tố hút thuốc lá. Ở nam, UTP đứng vị trí thứ nhất về tỷ lệ mới mắc, chiếm 16,5% tổng số ung thư, nhưng ở nữ đứng vị trí thứ 4 và chiếm 8,5% [17].

Tuy nhiên, trong những năm gần đây, tỷ lệ hút thuốc lá ở nam có xu hướng giảm trong khi ở nữ có xu hướng tăng vì vậy đã làm thay đổi tỷ lệ mới mắc nên sự khác biệt này ngày càng được rút ngắn ở một số quốc gia. Ở Mỹ năm 2000, tỷ lệ mới mắc UTP ở nữ cao gấp 2 lần năm 1975, từ năm 1973 đến năm 1990 mỗi năm trung bình tỷ lệ mới mắc tăng 4,1% trong khi từ năm 1990 đến năm 2000 trung bình chỉ tăng 0,2% [17].

Trên thế giới, nam có tỷ lệ mới mắc UTP cao nhất ở vùng Bắc Mỹ, Châu Âu và đặc biệt là vùng Trung Đông. Nữ có tỷ lệ mới mắc cao nhất ở

Bắc Mỹ, Đông Á, Bắc Âu và một số nước như Trung Quốc, Nhật Bản, Singapore, Anh.

Tại Mỹ, tỷ lệ mới mắc có xu hướng giảm dần theo thời gian. Từ năm 2002 đến năm 2008, tỷ lệ mới mắc ở nam giảm trung bình 1,9%/năm, đối với nữ xu hướng giảm 1,2%/năm [18].

Tại Việt Nam, UTP có số mắc và tử vong hàng năm nhiều thứ hai, chỉ sau ung thư gan. Thực tế số ca mắc và tử vong do UTP hiện tại xấp xỉ ung thư gan, với 25.335 ca ung thư gan so với 23.887 ca UTP mới mắc mỗi năm, và số tử vong do ung thư gan là 20.920 so với 19.559 ca tử vong do UTP. Điều đáng lo ngại hơn là, trong khi tỷ lệ mắc ung thư gan nguyên phát có xu hướng giảm trong những năm qua, và dự đoán tiếp tục giảm trong những năm tới nhờ những thành công của chương trình tiêm vaccine phòng viêm gan B trong khi đó tỷ lệ mắc UTP vẫn ngày càng tăng và vẫn sẽ tiếp tục tăng [11], [12].

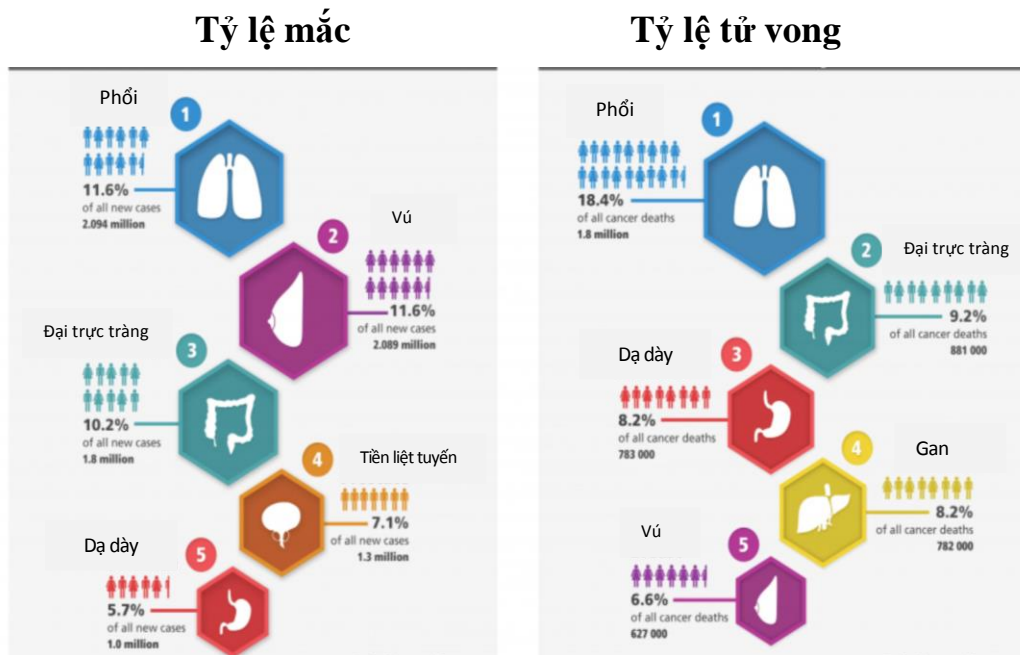
Như vậy theo thống kê tại hầu hết các nước trên thế giới thì UTP luôn có tỷ lệ mắc cao nhất ở nam giới, điều này càng khẳng định vai trò của thuốc lá góp phần làm gia tăng tỷ lệ mắc và chết hàng năm.

1.1.2. Tỷ lệ tử vong

Ung thư phổi là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở nam giới trong số các bệnh ung thư tại các nước phát triển và đang phát triển.

Theo thống kê của Globocan, năm 2002 trên thế giới có khoảng 1,2 triệu ca tử vong do UTP. Năm 2008 số ca tử vong khoảng 1,4 triệu ca chiếm 18,2% và năm 2018 gần 1,8 triệu người chết vì căn bệnh này, đứng đầu trong tổng số ca tử vong do ung thư [19]. Tỷ lệ tử vong chung ở cả 2 giới là 19,4/100.000 dân, trong đó nam là 29,4/100.000 dân đứng thứ nhất, nữ là 11,0/100.000 dân đứng thứ hai sau ung thư vú [20].

Tại Mỹ, năm 1950 UTP chỉ chiếm 3% tổng số ca tử vong ở nữ, đến năm 2000 con số này là 25%, năm 2002 có 160.000 ca tử vong [21].



Hình 1.1: Bảng thống kê tỷ lệ mắc, tử vong một số ung thư hay gặp trên thế giới [1]

1.1.3. Nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ

Về nguyên nhân, hút thuốc lá là nguyên nhân hàng đầu gây UTP. Khoảng 85 - 90% trường hợp UTP là do hút thuốc. Những người hút thuốc có nguy cơ mắc UTP cao gấp 20 - 40 lần không hút thuốc. Tỷ lệ mắc UTP tăng dần theo số lượng thuốc hút/ngày, thời gian hút thuốc ở cả người hút thuốc chủ động và thụ động. Nguy cơ phát triển UTP cho một người hút thuốc một gói mỗi ngày trong 40 năm cao hơn khoảng 20 lần so với người chưa bao giờ hút thuốc. Các yếu tố làm tăng nguy cơ phát triển UTP ở người hút thuốc bao gồm mức độ hút thuốc và tiếp xúc với chất gây ung thư khác. Hút thuốc lá kéo dài làm tăng nguy cơ mắc UTP 16 lần, và nguy cơ này tăng lên gấp đôi nếu bắt đầu hút thuốc lá trước 15 tuổi. Hít khói thuốc lá thụ động gây ra khoảng 25% trường hợp UTP ở người không hút thuốc. Vợ hoặc chồng của người nghiện thuốc lá có nguy cơ mắc UTP tăng 25% - 35%. Hít khói thuốc lá thụ động nơi làm việc làm tăng nguy cơ mắc UTP 20% [17].

Ô nhiễm không khí: chất benzopyrene, dioxit lưu huỳnh và oxit sắt.. hiện diện trong không khí ô nhiễm gây ra ung thư ở động vật. Nhiều thống kê cho

thấy tỉ lệ tử vong do UTP ở vùng thành thị cao hơn ở nông thôn. Bức xạ ion hóa trong môi trường bao gồm: uranium, khí radon 222 phân rã từ radium.... Tất cả các chất đồng vị phóng xạ này được phóng thích từ đất, đá và thậm chí từ các vật liệu xây dựng được xem như là nguyên nhân thúc đẩy hình thành nên UTP [22].

1.2. CHẨN ĐOÁN UNG THƯ PHỔI

1.2.1. Lâm sàng

- Biểu hiện lâm sàng của UTP rất khác nhau, thường diễn ra âm thầm, nghèo nàn và không đặc hiệu, vì vậy việc phát hiện sớm UTP rất khó, khoảng 15% số bệnh nhân được phát hiện khi chưa có triệu chứng lâm sàng [23].

- Các dấu hiệu lâm sàng trong UTP thường chỉ có giá trị gợi ý, ít có giá trị chẩn đoán. Hầu hết bệnh nhân khi xuất hiện triệu chứng đã vào giai đoạn tiến triển, các triệu chứng của UTP gồm:

*** Các triệu chứng cơ năng**

- Ho khan kéo dài là triệu chứng hay gặp nhất, có thể ho khan, ho khạc đờm trắng, đờm xanh, ho kéo dài khó giải thích được nguyên nhân, khi có bội nhiễm có thể ho khạc đờm có mủ trắng hoặc mủ màu socola.

- Ho khạc đờm lẫn máu hoặc đờm màu rỉ sắt hoặc đờm lờ lờ máu cá, ít khi ho ra nhiều máu, ho ra máu là dấu hiệu báo động cần phải soi phế quản để tìm tổn thương.

- Đau ngực: cảm giác đau nhói hoặc đau tức ở vị trí tương ứng với khối u, hoặc đau cả một bên ngực, đau tăng dần, do khối u xâm lấn xung quanh.

- Khó thở: thường khó thở xuất hiện tăng dần, lúc đầu khó thở ít chỉ xuất hiện khi gắng sức, sau khó thở liên tục.

Các triệu chứng trên có thể kết hợp với viêm phổi, xẹp phổi phân thùy, áp xe phổi biểu hiện trên lâm sàng như: bệnh cảnh nhiễm trùng, bệnh nhân khó thở khò khè, sốt cao, đau ngực, ho ra mủ, chất hoại tử mùi hôi thối.

*** Các triệu chứng thực thể**

Ở giai đoạn sớm, các triệu chứng thực thể thường nghèo nàn khó phát hiện thấy trên lâm sàng.

Ở giai đoạn muộn có thể gặp các hội chứng xâm lấn, có thể do khối u xâm lấn trực tiếp hoặc di căn hạch gây chèn ép như: xâm lấn, chèn ép tĩnh mạch chủ trên, hội chứng Pancost – Tobias, chèn ép các dây thần kinh giao cảm cổ, giao cảm lưng, dây thần kinh hoành, dây thần kinh thanh quản quặt ngược trái, dây thần kinh phế vị, chèn ép ống ngực gây tràn dịch đường chấp khoang màng phổi hoặc xâm lấn màng tim gây tràn dịch màng tim, nhịp tim nhanh, loạn nhịp tim...

*** Các triệu chứng toàn thân**

Gồm các triệu chứng như chán ăn, mệt mỏi, sút cân, giảm khả năng làm việc. Sốt nhẹ do tăng chuyển hóa và tiêu hao năng lượng hoặc sốt cao do bội nhiễm.

*** Các hội chứng cận ung thư**

- Các hội chứng cận u là tập hợp các triệu chứng gây ra do các chất được sinh từ khối u, chúng có thể xuất hiện sớm do biểu hiện nổi trội của bệnh lý ác tính, tuy nhiên thường xuất hiện ở giai đoạn muộn và biểu hiện ở da, hệ thần kinh và nội tiết. Khoảng 15% bệnh nhân có hội chứng cận u vào thời điểm được chẩn đoán, hội chứng cận u hay gặp ở UTP tế bào nhỏ hơn là UTP không tế bào nhỏ.

- Các hội chứng gồm: hội chứng Piere- Marie, hội chứng Schwart-Barter, hội chứng giả Cushing do khối u tiết ra peptide giống ACTH, hội chứng tăng canxi máu, hội chứng vú to ở nam giới, hội chứng cận ung thư thần kinh tự miễn (Lambert- Eaton), hội chứng sốt: có thể sốt cao liên tục hoặc sốt nhẹ do khối u tiết ra chất hoại tử u...[23].

*** Các triệu chứng di căn**

Ung thư phổi có thể di căn đến tất cả các cơ quan, tỷ lệ di căn tùy thuộc vào độ ác tính của từng nhóm mô bệnh học, tùy thuộc vào giai đoạn sớm hay muộn. Các vị trí di căn bao gồm: hạch, gan, xương, não, phổi đối bên...[24].

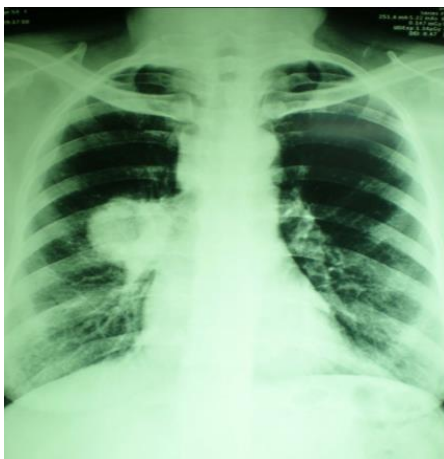
1.2.2. Các phương pháp cận lâm sàng

1.2.2.1. Chẩn đoán hình ảnh

❖ Chụp X-quang phổi thẳng- nghiêng

Đây là phương pháp được sử dụng trong chẩn đoán ban đầu. Chụp X-quang phổi giúp phát hiện tổn thương trong nhu mô phổi có kích thước từ

1cm trở lên. Hình ảnh X-quang của khối u có đường bờ không đều, nhám nhở, tua gai thường gợi ý đến ung thư. Tuy nhiên việc chẩn đoán phụ thuộc nhiều vào kinh nghiệm của bác sỹ đọc phim, nhiều khi cũng cần phải so sánh với các phim đã chụp trước đó để có thêm thông tin [25].



Hình 1.2: Khối u phổi phải trên phim chụp ngực thẳng [19]

❖ **Chụp cắt lớp vi tính (Computed Tomography - CT)**

Chụp CT có nhiều giá trị trong chẩn đoán UTP. Chụp CT khắc phục được những trường hợp X-quang chuẩn không phát hiện được hoặc không rõ ràng.

Đây là phương pháp phân tích mang tính chất giải phẫu, dựa trên kết quả CT cho phép đánh giá chính xác khối u nguyên phát, các hạch vùng di căn, và tình trạng di căn xa với độ nhạy và độ đặc hiệu cao, dựa vào phim CT giúp đánh giá khả năng phẫu thuật, giúp mô phỏng xác định trường chiếu tia xạ và tiên lượng bệnh [20].



Hình 1.3: Khối tổn thương phổi phải trên phim CT lồng ngực [26]

❖ Chụp cộng hưởng từ hạt nhân (Magnetic Resonance Imaging- MRI)

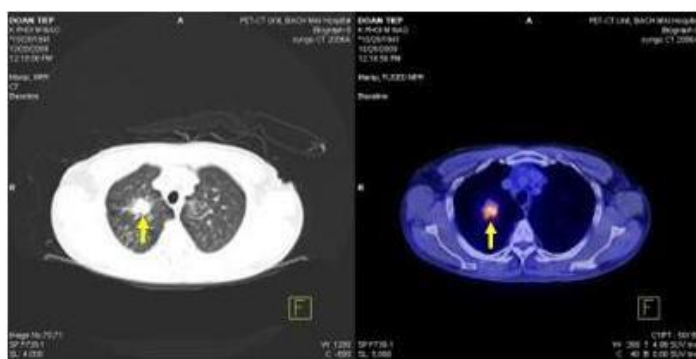
Trong UTP chụp MRI có giá trị chẩn đoán cao đặc biệt đánh giá xâm lấn thành ngực, cơ hoành, màng phổi trung thất. Tuy nhiên việc ứng dụng MRI trong chẩn đoán UTP cũng như các bệnh nhu mô phổi khác còn nhiều hạn chế do chuyển động sinh lý của phổi và hiện tượng không đồng nhất tín hiệu do các phế nang phổi chứa khí, độ phân giải không gian hạn chế, thời gian máy chụp lâu, giá thành cao hơn CT. Do vậy việc áp dụng MRI trong chẩn đoán UTP thường ít được chỉ định rộng rãi hơn so với CT, chỉ làm trong các trường hợp thăm khám đỉnh phổi, cơ hoành, cột sống, cạnh cột sống, đánh giá xâm lấn tại chỗ của khối u vào mạch máu, đánh giá di căn não...[27].

❖ Chụp PET/CT (Positron Emission Tomography/ Computed Tomography)

PET/CT là sự kết hợp giữa hai hệ thống PET và CT qua đó cùng một lúc cung cấp các thông tin về chức năng liên quan đến hoạt động chuyển hóa tế bào đồng thời cung cấp các thông tin về cấu trúc giải phẫu cơ thể. Do vậy chụp PET/CT có các ưu điểm vượt trội: cung cấp tổn thương về mặt hình thể, vị trí giải phẫu, sự liên quan với các cấu trúc xung quanh, đo được mức độ chuyển hóa tế bào tại nơi tổn thương thông qua việc bắt hoạt tính phóng xạ từ đó định hướng cho biết tổn thương đó là lành tính hay ác tính.

Chụp PET/CT giúp đánh giá di căn ngoài phổi với độ chính xác cao.

Tuy nhiên trong chẩn đoán UTP thì PET/CT khó xác định ranh giới tiếp giáp giữa khối u với các cấu trúc của vùng trung thất như tim và các mạch máu lớn, vì vậy khả năng đánh giá xâm lấn không cao. Đặc biệt đánh giá di căn não của PET/CT không cao với độ nhạy chỉ 30-50% [28], [29], [30].



Hình 1

Hình 2

Hình 1.4: Hình ảnh khối tổn thương phổi phải trên phim chụp PET/CT [28]

❖ **Xạ hình bằng máy SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)**

- Xạ hình phổi với Tc99m - MIBI giúp phát hiện các tổn thương ở phổi rất sớm nhờ việc bắt phóng xạ của khối u, với độ nhạy 85,7%, độ đặc hiệu 100% và độ chính xác 91,4%. Tuy nhiên, trên máy SPECT chỉ cung cấp một cách tương đối vị trí tổn thương và đặc điểm tổn thương [29].

- Xạ hình xương giúp phát hiện sớm các tổn thương di căn xương, kể cả những tổn thương mà trên chẩn đoán hình ảnh (X quang, CT) chưa phát hiện ra, đánh giá được toàn bộ hệ thống xương của cơ thể giúp cho việc chẩn đoán giai đoạn bệnh được chính xác, lựa chọn phác đồ điều trị thích hợp, hiệu quả [31].

1.2.2.2. Các phương pháp nội soi

❖ **Nội soi phế quản ống mềm**

Nội soi phế quản bằng ống mềm trong chẩn đoán UTP là phương pháp chẩn đoán có giá trị cao, hiện tại có các phương pháp nội soi ánh sáng trắng, nội soi ánh sáng huỳnh quang và đặc biệt trong những năm gần đây đã áp dụng nội soi ánh sáng dải tần hẹp với hai màu sắc chủ đạo là xanh lục (500-600nm) và xanh lam (400-500nm), đây là hai bước sóng đáp ứng đỉnh hấp thụ hemoglobin do vậy có khả năng xâm nhập sâu hơn, giúp phát hiện các tổn thương tiền ung thư và tổn thương ung thư đồng thời nội soi phế quản còn giúp xác định chính xác vị trí tổn thương trên cây phế quản, đánh giá được mức độ lan rộng của tổn thương.

Qua nội soi có thể tiến hành các kỹ thuật chải rửa niêm mạc phế quản lấy dịch làm chẩn đoán tế bào, sinh thiết khối u, sinh thiết kim nhỏ xuyên thành phế quản để lấy tổn thương ở rốn phổi hoặc trung thất. Từ đó bệnh phẩm được làm xét nghiệm tế bào học, mô bệnh để có chẩn đoán xác định nhóm mô bệnh học giúp cho việc lập kế hoạch điều trị, tiên lượng bệnh.

Nhược điểm của phương pháp này là với những khối u ở ngoại vi phổi thì ống soi không thể tiếp cận để quan sát và sinh thiết tổn thương được [32].



Hình 1.5: Hình ảnh tổn thương u phế quản trên nội soi [32]

❖ Nội soi trung thất

Sử dụng ống nội soi cứng vào trung thất để thăm dò lấy các hạch trung thất làm chẩn đoán mô bệnh học, xác định sự di căn của UTP vào hệ thống hạch trung thất, có thể tiếp cận được các nhóm hạch trung thất. Đây là phương pháp có giá trị chẩn đoán cao, quyết định thái độ xử trí trên lâm sàng đối với từng giai đoạn bệnh cụ thể nhưng không phải cơ sở y tế nào cũng làm được, và cũng có những chống chỉ định như phồng động mạch chủ, cắt thanh quản, hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên, tiền sử xạ trị vùng trung thất, mở khí quản, thoái hoá cột sống cổ nặng.

❖ Phẫu thuật nội soi

Là phương pháp can thiệp phẫu thuật để thăm dò khoang màng phổi và trung thất nhằm lấy bệnh phẩm chẩn đoán mô bệnh học, có thể tiếp cận được mọi tổn thương nhỏ từ 2-3 mm ở ngoại vi phổi, màng phổi và trung thất mà các phương pháp khác không làm được để phát hiện các nốt, nhân di căn nhỏ màng phổi, hạch rốn phổi và hạch trung thất...

1.2.2.3 Sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của CT

Là phương pháp có giá trị cao, có thể tiến hành được với hầu hết tất cả các khối u ở phổi, cả trung tâm và ngoại vi. Đặc biệt với các u ở ngoại vi, những vị trí mà nội soi phế quản không với tới để quan sát thấy và các trường hợp bệnh nhân yếu không thể nội soi phế quản được, sinh thiết giúp lấy bệnh phẩm tốt, có giá trị cao để làm chẩn đoán mô bệnh học và tế bào học.

1.2.2.4. Xét nghiệm tế bào học

Là phương pháp quan trọng giúp chẩn đoán UTP trong một số trường hợp không thể tiến hành sinh thiết khối u do chức năng đông máu không đảm bảo hoặc xác định nguy cơ ho ra máu cao... thì xét nghiệm tế bào học là hết sức cần thiết.

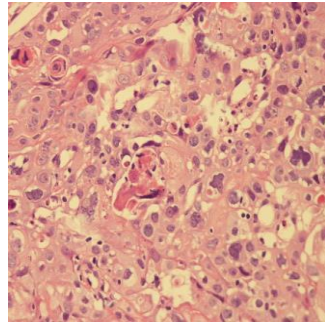
Có thể làm xét nghiệm tế bào học tại hạch thượng đòn, hạch nách, hoặc làm tiến hành kỹ thuật “khối tế bào” (cells block) giúp cho chẩn đoán xác định bệnh.

1.2.2.5. Xét nghiệm mô bệnh học

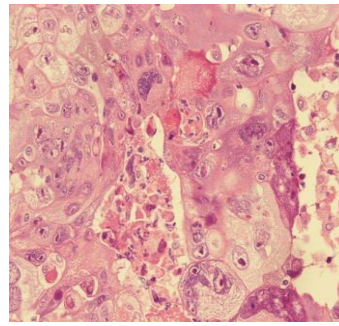
Đây là xét nghiệm cơ bản nhất, là tiêu chuẩn vàng không thể thiếu trong chẩn đoán UTP. Xét nghiệm mô bệnh học là chẩn đoán cuối cùng quyết định, có độ nhạy, độ đặc hiệu cao nhất giúp chẩn đoán chính xác. Đặc điểm mô bệnh học UTP đang có những thay đổi lớn trong những năm gần đây, với tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến ngày càng nhiều và ung thư biểu mô vảy ngày càng chiếm tỷ lệ ít đi. Cùng với những tiến bộ về sinh học phân tử và hóa mô miễn dịch, phân loại bệnh học UTP cũng có nhiều thay đổi, cung cấp những thông tin ngày càng có giá trị hơn trong thực hành điều trị và tiên lượng bệnh [33].

Phân độ mô học: mô bệnh học xác định được độ biệt hóa của khối u, từ đó phân chia độ biệt hóa để điều trị và tiên lượng bệnh. Bao gồm: Gx, G₁, G₂, G₃, G₄ được đánh giá theo mức độ biệt hoá thấp dần. 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.

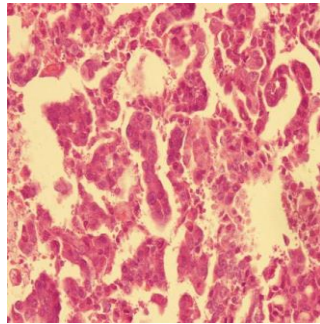
Hóa mô miễn dịch: nhuộm hóa mô miễn dịch giúp xác định rõ nhóm mô bệnh học trong một số trường hợp khó, tổn thương không điển hình như UTP thuộc nhóm mô bệnh nào, nguyên phát hay thứ phát từ nơi khác đến, khối u biểu mô hay trung mô màng phổi, u lympho ác tính ở phổi, u từ phổi hay của tuyến ức, từ đó giúp chẩn đoán chính xác để có thái độ xử lý đúng, lựa chọn phác đồ điều trị và tiên lượng bệnh.



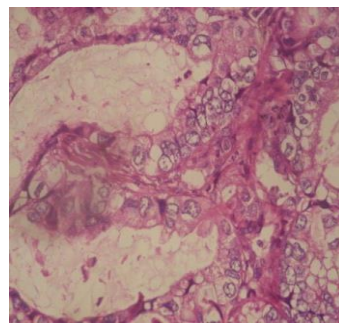
Ung thư biểu mô vảy xâm nhập



Ung thư biểu mô tế bào lớn



Ung thư biểu mô tuyến nhú



Ung thư biểu mô tuyến nhày

Hình 1.6: Hình ảnh mô bệnh học của ung thư phổi [24]

Sinh học phân tử: với những hiểu biết gần đây về đặc điểm sinh học phân tử bệnh UTP, điều trị toàn thân UTPKTBN đã có những thay đổi mạnh mẽ, với việc sử dụng các thuốc ức chế thụ thể phát triển biểu mô trong hoặc ngoài tế bào ung thư, các nhóm thuốc điều trị miễn dịch... nhưng không phải tất cả các khối u phổi đều có đáp ứng giống nhau với các thuốc điều trị đích này. Do đó, việc xác định nhóm khối u nào nhạy cảm với nhóm thuốc điều trị đích là việc cần làm trước khi quyết định điều trị. Dấu ấn sinh học có giá trị nhất trong việc dự đoán hiệu quả điều trị của các thuốc điều trị đích là các biến đổi vật liệu di truyền tại tế bào khối u, cụ thể là các đột biến tại các exon trên các gen của tế bào u. Những đột biến này có thể xảy ra tại các gen mã hóa các phân tử protein quan trọng trong quá trình tế bào u phát triển và phân chia. Hiện tại người ta càng phát hiện ra nhiều gen có vai trò dự đoán tính nhạy cảm của tế bào ung thư với điều trị đích và tiên lượng bệnh, các gen này bao gồm EGFR, ALK, PD-L1, các gen RAS, nhóm RAF, ROS, MET...[34].

1.2.2.6. Các chất chỉ điểm sinh học

Chỉ điểm khối u là những chất xuất hiện trong máu có liên quan đến sự có mặt và tiến triển của khối u, cho tới nay chưa có chất chỉ điểm khối u nào trong UTP có đủ độ nhạy để sử dụng như là một test sàng lọc ở những bệnh nhân không có triệu chứng, nhưng có giá trị như một công cụ bổ sung vào việc chẩn đoán và theo dõi sau điều trị. Hiện nay có các chất chỉ điểm khối u hay sử dụng bao gồm: CEA, Cyfra 21-1, SCC [35].

1.2.3. Chẩn đoán xác định

Để chẩn đoán UTP cần phải kết hợp nhiều phương pháp như khai thác kỹ bệnh sử, thăm khám lâm sàng một cách tỉ mỉ phối hợp với các xét nghiệm cận lâm sàng, trong đó lâm sàng chỉ có tính chất gợi ý, CT, MRI có giá trị định hướng chẩn đoán xác định và chẩn đoán giai đoạn bệnh.

Mô bệnh học có ý nghĩa chẩn đoán quyết định, bệnh phẩm lấy được qua nội soi phế quản, sinh thiết kim xuyên thành ngực hoặc mô bệnh học sau mổ.

1.2.4. Chẩn đoán phân biệt

Khi chỉ có lâm sàng và các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh, chưa có kết quả mô bệnh học khẳng định thì cần chẩn đoán phân biệt UTP với một số bệnh khác để có phác đồ điều trị cho từng bệnh cụ thể, bao gồm: Viêm phổi khối, áp xe phổi, các u lao và các tổn thương dạng lao tại phổi, các nấm phổi và các tổn thương u phổi thứ phát từ nơi khác di căn tới.

1.2.5. Chẩn đoán giai đoạn bệnh

Hệ thống xếp giai đoạn TNM trong UTPKTBN ban đầu được đề xuất bởi Bác sĩ Mountain Clifton F đã được AJCC thông qua năm 1973 dựa trên phân tích đường cong sống thêm của 2155 bệnh nhân UTP. Năm 1985 AJCC và UICC có bổ sung và sửa đổi [36].

Đánh giá giai đoạn bệnh trong UTPKTBN theo Hiệp hội phòng chống ung thư Hoa Kỳ AJCC 2010 và Tổ chức phòng chống ung thư Quốc tế (UICC), bao gồm:

U nguyên phát (T- tumor)

T_x: Có tế bào ung thư trong dịch phế quản nhưng không thể tìm được u trên các phương pháp chẩn đoán hình ảnh.

T₀: Không có khối u nguyên phát

T_{is}: Ung thư biểu mô tại chỗ

T₁: Khối u có đường kính ≤ 3 cm chưa xâm lấn màng phổi tạng và không có dấu hiệu u xâm lấn tới phế quản thùy khi thăm khám bằng soi phế quản.

T₂: Khối u có đường kính > 3 cm hoặc $u \leq 7$ cm, xâm lấn màng phổi tạng hoặc liên quan tới nhánh phế quản chính, khoảng cách tới carina ≥ 2 cm, kèm theo xẹp phổi hay viêm phổi tắc nghẽn không ảnh hưởng tới toàn bộ phổi.

T₃: Khối u > 7 cm hoặc xâm lấn trực tiếp tới màng phổi lá tạng, thành ngực, cơ hoành, màng phổi trung thất, màng ngoài tim nhưng chưa xâm lấn tới tim, các mạch máu lớn, khí quản, thực quản, thân đốt sống hoặc có nhân vệ tinh cùng thùy phổi.

T₄: U kích thước bất kỳ xâm lấn: vòm hoành, trung thất, tim, mạch máu lớn, khí quản, thực quản, thân đốt sống hoặc có những u vệ tinh ở khác thùy cùng bên với u nguyên phát.

Hạch vùng (N- node)

N_x: Hạch vùng không xác định

N₀: Không có di căn hạch vùng

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

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

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

Di căn xa (M- metastasis)

M_x: Không đánh giá được di căn xa

M₀: Không có di căn xa

M₁: Có di căn.

M1a: Nhân ở thùy phổi đối bên; khối u kèm tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng tim ác tính.

M1b: Di căn xa [37], [38].

Bảng 1.1: Xếp giai đoạn ung thư phổi AJCC theo phiên bản 7 (2010)

Giai đoạn	Giai đoạn T	Giai đoạn N	Giai đoạn M
0	Tis (tại chỗ)	N ₀	M ₀
IA	T ₁	N ₀	M ₀
IB	T _{2a}	N ₀	M ₀
IIA	T ₁ , T ₂	N ₁	M ₀
IIB	T _{2b}	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
IIIA	T ₁	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N _{1, 2}	M ₀
	T ₄	N _{0, 1}	M ₀
IIIB	T ₁ , T ₂ , T ₃	N ₃	M ₀
	T ₄	N ₂ , N ₃	M ₀
IV	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M ₁

Hiện tại tháng 1/2018 AJCC đã cập nhật phiên bản 8 của UTPKTB dựa trên phân tích thời gian sống thêm và tiên lượng bệnh của hơn 95.000 bệnh nhân UTP được điều trị ở 16 quốc gia trong thời gian từ 1999-2010. Trong phiên bản 8 này có sự thay đổi về sắp xếp kích thước khối u (T), trong đó T1 có chia nhỏ kích thước u hơn thành T1mi, T1a, T1b và T1c; T2 thay đổi kích thước từ 3-5cm thay vì từ 3-7cm như trước đây. Về hạch (N) thì phiên bản mới này không có sự thay đổi. Tuy nhiên khi tổ hợp lại các giai đoạn thì giai đoạn III có chia nhỏ thành IIIA, IIIB và IIIC, điểm này có sự khác biệt với phiên bản 7 chỉ bao gồm IIIA và IIIB. Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi tiến hành thu thập các số liệu bệnh nhân UTPKTBN được chẩn đoán và điều trị trong thời gian từ năm 2014-2017, do vậy chúng tôi vẫn sử dụng phiên bản 7 về xếp loại TNM của UTPKTBN.

1.3. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG PHẢI TẾ BÀO NHỎ

1.3.1. Giai đoạn I

Cắt thùy phổi có thể chữa khỏi được 60-80% số bệnh nhân. Khoảng 20% trong nhóm này dù có chống chỉ định phẫu thuật nhưng chức năng phổi tốt vẫn có thể điều trị bằng xạ trị đơn thuần [39]. Ở giai đoạn này xạ trị hỗ trợ

không có tác dụng. Hóa trị được chỉ định ở giai đoạn IB khi kèm theo các yếu tố nguy cơ cao như $u > 4\text{cm}$, xâm nhập bạch mạch...

Các biện pháp phẫu thuật bao gồm: 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.

1.3.2. Giai đoạn II

Phương pháp điều trị chính vẫn là phẫu thuật. Vai trò của điều trị hóa trị tân bổ trợ vẫn đang được nghiên cứu nhưng chưa có kết quả rõ ràng. Hóa trị bổ trợ được chỉ định cho giai đoạn này.

Trong phân nhóm các bệnh nhân ở giai đoạn IIB, lựa chọn điều trị có thể phụ thuộc vào vị trí khối u ban đầu, ví dụ như u ở đỉnh phổi, sát thành ngực, gần phế quản chính...đối với mỗi vị trí như vậy, các nhà phẫu thuật sẽ xác định khả năng có thể phẫu thuật được u triệt căn ngay từ đầu hay không. Trong trường hợp khối u ở đỉnh phổi, các tác giả đều thống nhất HXTĐT tiền phẫu nhằm giúp giảm kích thước khối u trước sau đó mới tiến hành phẫu thuật. Việc điều trị này giúp cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ (STTB) 2 năm lên từ 50% đến 70% [40]. Tuy nhiên, cũng khối u ở đỉnh phổi như vậy nhưng các nhà phẫu thuật đánh giá không thể phẫu thuật được thì HXTĐT triệt căn sẽ được khuyến cáo. Trong trường hợp các khối u ở vùng sát thành ngực, gần nhánh phế quản hay gần trung thất (T3, N0) thì phẫu thuật được chỉ định trước. Các lựa chọn khác sau phẫu thuật như hóa trị, xạ trị hay HXTĐT sẽ được chỉ định phụ thuộc vào kết quả mô bệnh học sau mổ [41].

1.3.3. 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 [42].

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. Hiện tại HXTĐT đem lại hiệu quả kiểm soát bệnh cao hơn so với các

biện pháp điều trị khác. Tuy nhiên, do sự đa dạng về phân nhóm lâm sàng trong giai đoạn III này nên các hướng dẫn thực hành lâm sàng hiện tại không khuyến cáo phác đồ duy nhất nào được sử dụng cho mọi bệnh nhân [43].

1.3.4. Giai đoạn IV

Ở giai đoạn muộn việc điều trị triệu chứng và chăm sóc giảm nhẹ có vai trò quan trọng, tuy nhiên cần xem xét điều trị toàn thân một cách toàn diện. Việc điều trị cần cá thể hoá, phụ thuộc vào nhiều yếu tố trong đó quan trọng nhất là thể trạng bệnh nhân, tình trạng đột biến gen: EGFR, ALK, PD-1, PD-L1... để đưa ra lựa chọn thích hợp cho từng đối tượng cụ thể để đảm bảo tối đa lợi ích điều trị và giảm tác dụng phụ.

Với các trường hợp có đột biến EGFR, lựa chọn điều trị thuốc ức chế tyrosin kinase bước một (erlotinib, gefitinib, afatinib, osimertinib) là sự lựa chọn hàng đầu giúp cải thiện thời gian sống thêm không tiến triển, cải thiện triệu chứng của bệnh, tuy nhiên chưa cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ, điều này đã được chứng minh qua các thử nghiệm lâm sàng EURTACT, IPASS, LUX-LUNG 3, 6, FLAURA... [44], [45].

Với các trường hợp có bộc lộ PD-L1 > 50% hoặc bất kỳ, lựa chọn điều trị miễn dịch bước một hoặc bước hai đơn thuần hoặc phối hợp với hoá trị giúp cải thiện thời gian sống thêm không tiến triển (STKTT) và thời gian sống thêm toàn bộ (STTB) đồng thời giúp duy trì trí nhớ miễn dịch lâu dài khi so sánh với điều trị hoá trị, điều này được chứng minh qua các thử nghiệm KEYNOTE 024, KEYNOTE 010 [46], [47].

Ngoài ra với UTPKTBN giai đoạn IV có các gen đột biến khác chiếm tỷ lệ thấp như: ALK, ROS 1, MET, BRAF, NTRK, PIK3CA, MEK1, KRAS... thì hiện tại cũng có những thuốc điều trị trúng đích, tuy nhiên hiện tại các thuốc này chưa có mặt tại Việt Nam do vậy khả năng bệnh nhân được tiếp cận với điều trị trúng đích là rất thấp, chủ yếu sẽ chuyển sang điều trị hoá chất.

Với những trường hợp không có đột biến gen, các phác đồ hoá trị kết hợp có muối platinum có thể kèm theo các thuốc ức chế tạo mạch nếu có chỉ định

giúp kéo dài thời gian sống, cải thiện triệu chứng, nâng cao chất lượng sống so với điều trị chăm sóc triệu chứng đơn thuần. Do vậy, cần cân nhắc trong từng trường hợp cụ thể để cá thể hóa điều trị nhằm đạt được mục đích điều trị cao nhất mà vẫn kiểm soát được tác dụng phụ.

1.4. KẾT QUẢ MỘT SỐ NGHIÊN CỨU VỀ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG PHẢI TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IIIB

Đối với UTPKTBN giai đoạn IIIB, cần đánh giá đúng tình trạng hạch trung thất trên các phương pháp chẩn đoán hình ảnh trước khi đưa ra quyết định điều trị. Các nghiên cứu đều chỉ ra rằng các kỹ thuật như PET-CT hay các kỹ thuật xâm nhập tối thiểu như: nội soi trung thất, sinh thiết qua siêu âm nội soi phế quản là các phương pháp có giá trị khẳng định. Tổn thương hạch trung thất trên hình ảnh CT có độ đặc hiệu khoảng 58%, độ nhạy khoảng 81% khi hạch có kích thước trên 1,5cm; trên PET-CT có độ nhạy 78%, độ đặc hiệu 80% [48]. Nội soi trung thất được xem là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán di căn hạch trung thất tuy nhiên không phải bệnh nhân nào cũng có thể áp dụng các biện pháp chẩn đoán trên. Do vậy trên lâm sàng cần phối hợp chặt chẽ giữa các nhà lâm sàng và các nhà chẩn đoán hình ảnh trong việc quyết định đánh giá giai đoạn bệnh trước khi tiến hành điều trị [28].

Việc phối hợp đánh giá giai đoạn bệnh, tổng trạng chung của bệnh nhân và các bệnh lý kèm theo trong việc lập chiến lược điều trị rất quan trọng vì bệnh nhân UTP thường có những bệnh đi kèm liên quan đến thuốc lá, chức năng hô hấp kém và chỉ số hoạt động cơ thể suy giảm. Các yếu tố này cùng với lứa tuổi mắc bệnh thường trung niên đến cao tuổi đều tác động không nhỏ đến khả năng dung nạp điều trị [49].

1.4.1. Vai trò của phẫu thuật

Đối với giai đoạn IIIB hiện tại vẫn có nhiều quan điểm tranh cãi xung quanh chiến lược điều trị cho bệnh nhân. Một số nghiên cứu lâm sàng được thực hiện để đánh giá vai trò phẫu thuật trong UTPKTBN giai đoạn IIIB như là một phần trong liệu pháp phối hợp đa mô thức.

Goldstraw và cộng sự nghiên cứu 151 bệnh nhân UTP có di căn hạch trung thất được tiến hành phẫu thuật cắt thùy phổi kết hợp với nạo vét hạch trung thất, tỷ lệ sống 3 năm đối với các trường hợp có N2 đại thể chỉ đạt 8% và các tác giả trong nhóm nghiên cứu khuyến cáo khi đã có bằng chứng di căn hạch trung thất sẽ không còn chỉ định phẫu thuật [50].

Eberhardt và cộng sự đánh giá vai trò của phẫu thuật sau khi điều trị hoá trị hoặc HXTĐT. Tuy kết quả sống thêm cho thấy rất khả quan ở nghiên cứu pha II này nhưng tỷ lệ tử vong liên quan đến phẫu thuật (hơn 5%) cao hơn hẳn tỷ lệ tử vong do phẫu thuật UTPKTBN ở giai đoạn sớm [51].

Nghiên cứu SWOG 8805 của Albain và nghiên cứu thuộc nhóm Thử nghiệm lâm sàng ung thư Tây Đức (West German Cancer Trial) trong năm 2009 đánh giá vai trò của phẫu thuật sau HXTĐT kết luận thời gian STKTT tốt hơn ở nhóm phẫu thuật (12,8 tháng so với 10,5 tháng) [52]. Tuy vậy, số lượng bệnh nhân trong các nghiên cứu này khá nhỏ và có tính chọn lọc cao, thiết kế nghiên cứu lại không phân ngẫu nhiên nên khó kết luận về vai trò đóng góp của phẫu thuật trong liệu pháp đa mô thức.

Trong một nghiên cứu của Tổ chức nghiên cứu và điều trị ung thư Châu Âu EORTC, Van Meerbeeck đã xem xét, đánh giá vai trò của phẫu thuật và xạ trị khi bệnh ở giai đoạn III, N2. Nghiên cứu tiến hành trên 579 bệnh nhân giai đoạn III được điều trị tân bổ trợ 3 đợt hóa trị có cisplatin. Trong số 332 bệnh nhân có đáp ứng với hóa trị tân bổ trợ được ngẫu nhiên chia làm 2 nhóm: nhóm phẫu thuật (167 BN) và nhóm xạ trị (165 BN). Thời gian sống thêm trung bình và tỷ lệ sống thêm 5 năm giữa nhóm phẫu thuật so với xạ trị tương ứng là 16,4 với 17,5 tháng và 15,7% với 14%. Tỷ lệ STKTT cũng tương đương giữa 2 nhóm. Các tác giả đã đi đến kết luận hóa xạ trị là phương pháp được ưu tiên hơn trong giai đoạn này vì tỷ lệ biến chứng và tử vong liên quan đến điều trị thấp hơn so với phẫu thuật [53].

Tương tự, tác giả Ziel E và cộng sự đã tiến hành thu thập 138 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III loại trừ N3, các bệnh nhân được chia làm hai

nhóm: nhóm I điều trị HXTĐT sau đó phẫu thuật; nhóm II chỉ điều trị HXTĐT. Các tác giả ghi nhận thời gian STTB trung vị cao hơn ở nhóm nhận điều trị phối hợp cả ba biện pháp điều trị (81 so với 31,8 tháng, $p = 0,0068$). Tuy nhiên, đi sâu vào phân tích thì các tác giả nhận thấy hiệu quả chỉ được ghi nhận trên bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học tại hạch trung thất, còn bệnh nhân vẫn còn tế bào u trên bệnh phẩm hạch sau phẫu thuật thì thời gian STTB ở nhóm được phẫu thuật kém hơn so với điều trị HXTĐT đơn thuần [54].

Trong một thử nghiệm tương tự pha 3 Intergroup 0139 trên các bệnh nhân UTPKTBN chia làm hai nhóm: nhóm I gồm 202 bệnh nhân điều trị HXTĐT với phác đồ etoposide-cisplatin kết hợp xạ trị 45 Gy sau đó được chuyển sang phẫu thuật nếu bệnh không tiến triển; nhóm II gồm 194 bệnh nhân được điều trị HXTĐT với phác đồ tương tự nhưng không phẫu thuật. Mặc dù kết quả thu được là thời gian SKTT ở nhóm I cao hơn nhóm II (12,8 tháng so với 10,5 tháng, $p = 0,017$) nhưng không có sự khác biệt về thời gian STTB (23,6 tháng so với 22,2 tháng, $p = 0,24$) và các tác giả cũng ghi nhận việc thực hiện phẫu thuật sau khi điều trị HXTĐT rất khó khăn do mô phổi bị xơ hoá, tỷ lệ biến chứng cũng cao hơn ở nhánh điều trị phối hợp ba liệu pháp [55].

Do vậy, trên thực tế lâm sàng khi có bằng chứng di căn hạch trung thất, phẫu thuật sẽ không được chọn lựa.

1.4.2. Vai trò của hoá xạ trị

Trước đây, xạ trị được xem là liệu pháp điều trị chuẩn đối với các bệnh nhân giai đoạn IIIA, IIIB không có khả năng phẫu thuật. Tuy nhiên, kết quả đem lại chưa khả quan. Thời gian sống thêm trung bình 9-11 tháng và tỷ lệ sống sau 2 năm là 10-20%, sau 3 năm là 5-10% và sau 5 năm dưới 5% [56]. Để nâng cao hiệu quả điều trị đã có rất nhiều thử nghiệm lâm sàng chứng tỏ có sự cải thiện thời gian sống thêm khi phối hợp thêm hoá trị. Việc phối hợp này bắt đầu từ một loạt các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng từ giữa những năm 1980. Năm 1995, một phân tích gộp tiến hành trên 3.033 bệnh nhân đã

chỉ ra việc kết hợp hoá xạ trị đem lại những lợi ích nhất định. Sự khác biệt này được ghi nhận rõ hơn trên các nhóm có sử dụng phối hợp muối platinum, với HR 0,87 ($p < 0,005$) [57].

1.4.2.1. Vai trò của xạ trị đơn thuần

Vai trò của xạ trị được nhắc đến từ những năm 1960, các tác giả đã nhận thấy vai trò của xạ trị hơn so với chăm sóc triệu chứng đơn thuần. Một thử nghiệm đa trung tâm so sánh liều xạ 40-50 Gy so với chăm sóc triệu chứng đơn thuần trên các bệnh nhân UTP tế bào nhỏ và không tế bào nhỏ, kết quả cho thấy có sự cải thiện thời gian STTB có ý nghĩa ở nhóm được điều trị bằng xạ trị (18,2 so với 13,9 tháng, $p = 0,05$) [58].

Vậy liều xạ là bao nhiêu là đủ? Đối với bệnh nhân UTP giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng, việc điều trị xạ trị cần cân nhắc đến hai vấn đề: thứ nhất là thời gian sống thêm ảnh hưởng bởi liều xạ, vấn đề thứ hai là liều xạ sẽ ảnh hưởng tới các cơ quan, cấu trúc lân cận khối u như thế nào? Trong nghiên cứu pha III RTOG so sánh liều và thời gian điều trị đối với UTPKTBN giai đoạn III trên 376 bệnh nhân với các mức liều 40, 50 và 60 Gy. Kết quả là các BN nhận được liều 60 Gy có tỷ lệ kiểm soát tổn thương tại chỗ cao hơn so với mức liều xạ khác (67% so với 58% và 56%, $p = 0,02$) và mức liều 60 Gy cũng là cơ sở để chỉ định trên lâm sàng [56].

1.4.2.2. Hoá xạ trị tuần tự so với xạ trị đơn thuần

Trong nghiên cứu CALGB 8433 của Dillman và cộng sự trên 155 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến triển được chia làm hai nhóm: nhóm I xạ trị đơn thuần 60 Gy; nhóm II được hoá xạ trị tuần tự: hoá trị phác đồ vinblastine hàng tuần trong 5 tuần, cisplatin ngày 1, 29 sau đó sẽ xạ trị 60 Gy. Kết quả là trung vị thời gian sống thêm ở nhóm điều trị tuần tự là 13,8 tháng so với 9,7 tháng ở nhóm xạ trị đơn thuần với $p = 0,0066$. Thêm nữa, tỷ lệ STTB tại thời điểm 1, 2, 3 năm cũng nghiêng về nhánh điều trị tuần tự (55%, 26% và 23% so với 40%, 13%, 11%) [59].

Kết quả này cũng được khẳng định trong thử nghiệm lâm sàng sau đó của Sause và cộng sự thuộc nhóm nghiên cứu Intergroup, trong đó 450 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III được phân ngẫu nhiên thành 3 nhóm: nhóm xạ trị phân liều chuẩn (60 Gy chia 30 phân liều hàng ngày), nhóm xạ trị đa phân liều (69,6 Gy chia 58 phân liều với phân liều 1,2 Gy, hai lần xạ mỗi ngày), và nhóm hóa trị trước với phác đồ vinblastine - cisplatin theo sau bởi xạ trị phân liều chuẩn. Thời gian sống thêm trung bình với nhóm hóa xạ trị tuần tự cao hơn một cách đáng kể so với xạ trị phân liều chuẩn và xạ trị đa phân liều (kết quả lần lượt là 13,8 tháng so với 11,4 tháng và 12,3 tháng). Mặc dù hóa xạ trị tuần tự có tỷ lệ sống thêm 2 năm là 32%, cao hơn đáng kể so với 19% ở xạ trị phân liều chuẩn và 24% ở xạ trị đa phân liều nhưng sự khác biệt này mất đi trong thời gian theo dõi những năm sau đó. Tỷ lệ sống thêm 5 năm lần lượt là 8%, 5%, và 6%, tương ứng với hóa xạ trị tuần tự, xạ trị phân liều chuẩn và xạ trị đa phân liều [60].

Một thử nghiệm khác được tiến hành bởi tác giả Le Chevalier và cộng sự trên 353 bệnh nhân, so sánh hai nhóm: nhóm điều trị hoá trị trước ba chu kỳ sau đó xạ trị và nhóm xạ trị đơn thuần. Kết quả phân tích tỷ lệ sống thêm 2 năm ghi nhận ở nhóm xạ trị đơn thuần là 14% và ở nhóm điều trị phối hợp tuần tự là 21% và các tác giả cũng ghi nhận tỷ lệ di căn xa ở nhóm điều trị phối hợp thấp hơn có ý nghĩa, với $p < 0,001$ [61].

Okawara – một tác giả Nhật bản đã tiến hành phân tích hậu kiểm nhằm so sánh hóa xạ trị tuần tự với xạ trị hoặc hóa trị đơn thuần cũng kết luận rằng thời gian sống thêm tốt hơn ở nhóm hoá xạ trị tuần tự trong một hoặc hai năm đầu, nhưng về tiên lượng lâu dài thì không chứng tỏ được sự vượt trội [2].

Trong một phân tích gộp trên 9.387 bệnh nhân từ 52 thử nghiệm, kết quả của phân tích này cho thấy việc kết hợp hoá xạ trị tuần tự làm giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ với HR = 0,87, tuy nhiên tình trạng di căn xa cải thiện không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [57].

Như vậy vai trò của phối hợp hoá xạ tuần tự đem lại hiệu quả cao hơn so với xạ trị đơn thuần được thể hiện qua kết quả của các nghiên cứu. Vậy phối hợp hoá xạ trị đồng thời so với xạ trị sẽ đem lại kết quả như thế nào?

1.4.2.3. Hoá xạ trị đồng thời so với hóa xạ trị tuần tự

Hai thập kỷ qua đã có nhiều tiến bộ đáng kể về hiệu quả điều trị của các phương pháp phối hợp hóa xạ. Hoá xạ trị tuần tự (hoá trị trước, xạ trị sau) nhằm hạn chế các độc tính chồng chéo của cả hai biện pháp. Hóa trị toàn thân trước có tác dụng điều trị sớm các ổ di căn vi thể, thu nhỏ thể tích u và hạch, do đó giúp giảm thể tích xạ trị từ đó giúp giảm độc tính do xạ. Bất lợi là thời gian điều trị kéo dài hơn, xạ trị bắt đầu muộn hơn, hơn nữa nếu hóa trị gây biến chứng thì sẽ làm trì hoãn hoặc không thể xạ trị. Về lý thuyết, bất lợi của hóa xạ trị tuần tự có thể gây ra hiện tượng tái tạo dân số tế bào kháng thuốc dẫn đến thất bại điều trị. Vấn đề này có thể tránh được nhờ việc phối hợp HXTĐT. Sự kết hợp giúp điều trị sớm những di căn vi thể và tận dụng tác động hiệp đồng giữa hóa trị và xạ trị để tăng cường điều trị khối u tại chỗ. HXTĐT còn làm tế bào u tăng nhạy cảm với tia xạ và rút ngắn thời gian điều trị so với hóa xạ trị tuần tự.

Xuất phát từ những ý tưởng như vậy mà hình thành lên những nghiên cứu phối hợp cả hai biện pháp điều trị HXTĐT có thể rút ngắn thời gian điều trị và tăng hiệu quả điều trị, dưới đây là những nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả của việc phối hợp các liệu pháp điều trị:

Năm 1982, White và cộng sự nghiên cứu phân ngẫu nhiên xạ trị phối hợp đồng thời hóa trị có platinum, kết quả là không có sự khác biệt về thời gian sống thêm. Điều này được giải thích là do phổi bị xơ, giảm sự tưới máu tới mô u [62].

Năm 1995, một phân tích gộp trên 3.033 bệnh nhân đã chỉ ra rằng việc phối hợp hoá trị và xạ trị đem lại những lợi ích có ý nghĩa thống kê. Đặc biệt là sự khác biệt có kết quả cao hơn ở các nhóm sử dụng phối hợp phác đồ có platinum, với HR 0,87 ($p < 0,05$). Từ kết quả này là tiền đề cho các nghiên cứu hoá xạ trị đồng thời sử dụng muối platinum [63].

Furuse (Nhật bản) phân ngẫu nhiên 320 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB từ 27 trung tâm thành 2 nhóm: nhóm I nhận HXTĐT (phác đồ

cisplatin, mitomycin, vindesine và xạ trị ngắt quãng - hai liệu trình 28 Gy với phân liều 2 Gy mỗi ngày, cách nhau 10 ngày) và nhóm II có cùng phác đồ hóa trị như trên phối hợp với xạ trị liên tục (56 Gy chia 28 phân liều). Kết quả cho thấy HXTĐT liên tục cải thiện tỷ lệ đáp ứng: 84% so với 66%, thời gian sống thêm trung bình 17 tháng so với 13 tháng, tỷ lệ sống thêm 2 năm 35% so với 17%, tỷ lệ sống thêm 5 năm 16% so với 9% tương ứng [64].

Thử nghiệm RTOG 9410 (Radiation Therapy Oncology Group) tiến hành trên 610 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB không mổ được, chia thành ba nhóm: nhóm I hoá xạ trị tuần tự với phác đồ hoá trị: vinblastine và cisplatin sau đó xạ trị 60 Gy; nhóm II nhận HXTĐT với phác đồ tương tự; nhóm III nhận điều trị HXTĐT với xạ trị phân liều. Kết quả cho thấy thời gian sống thêm trung bình 5 năm ở nhóm II cao hơn ở nhóm I (16,6 tháng so với 12,9 tháng, $p = 0,023$) và thời gian đến khi bệnh tiến triển cũng cải thiện hơn ở nhóm II (11,9 tháng so với 8,5 tháng, $p = 0,024$). Độc tính hạ bạch cầu độ 3, 4 cao hơn ở nhóm III. Dựa trên những kết quả của thử nghiệm này, HXTĐT đã trở thành liệu pháp điều trị chuẩn áp dụng cho các bệnh nhân thể trạng tốt ở giai đoạn tiến triển, không phẫu thuật được [65].

Từ kết quả của thử nghiệm RTOG 9410, vai trò của HXTĐT được khẳng định thông qua một vài nghiên cứu khác, bao gồm một phân tích gộp bảy thử nghiệm. HXTĐT cải thiện lợi ích về thời gian STTB 4,5% sau 5 năm, tăng tỷ lệ STTB tại thời điểm 5 năm từ 10,6% lên 15,1% ($HR = 0,84$) [66].

Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng đã ủng hộ vai trò của HXTĐT. Độc tính được ghi nhận nhiều là tăng tỷ lệ viêm thực quản, viêm phổi. Các nghiên cứu tiếp theo cố gắng thiết kế một liệu trình xạ trị phù hợp, phân bố liều xạ trị, hoá trị nhằm tăng tối đa hiệu quả điều trị đồng thời giảm tối thiểu độc tính của điều trị.

Bảng 1.2: Kết quả sống thêm của hóa xạ trị đồng thời và hóa xạ trị tuần tự

Tác giả (năm công bố)	N	Liều xạ/ phân liều (Gy)	Cách thức phối hợp	Trung vị thời gian sống thêm (tháng)	Tỷ lệ sống toàn bộ 2 năm (%)
Curran (2003) [67]	610	63/1,8-2	Đồng thời	17	37
			Tuần tự	14,6*	31
Zatloukal (2003) [68]	102	60/2	Đồng thời	16,6	35
			Tuần tự	12,9*	14
Fournel (2003) [69]	178	66/2	Đồng thời	15	35
			Tuần tự	13,8	23
Furuse (1999) [64]	314	56/2	Đồng thời	16,5	35
			Tuần tự	13,3*	27

*p < 0,05 khi so sánh hóa xạ trị đồng thời và hóa xạ trị tuần tự

Phác đồ hóa trị:

Curran: vinblastin, cisplatin

Zatlouka: cisplatin, vinorelbine

Fournel: cisplatin, vinorelbine

Furuse: mitomycin, vindesin, cisplatin.

1.4.3. Điều trị củng cố sau hóa xạ trị đồng thời

Với mong muốn cải thiện thêm hiệu quả của HXTĐT trên các đối tượng UTPKTBN giai đoạn tiên triển tại chỗ, tại vùng, các nghiên cứu đã nỗ lực tìm kiếm các phương pháp điều trị bổ trợ sau khi kết thúc HXTĐT. Bao gồm việc sử dụng hoá trị củng cố sau khi kết thúc HXTĐT hay việc phẫu thuật cắt tổn thương sau khi đạt được đáp ứng hay vai trò của điều trị thuốc đích hay thuốc miễn dịch được thể hiện qua các thử nghiệm:

- Vai trò của phẫu thuật sau khi kết thúc HXTĐT được nghiên cứu bởi tác giả Albain và cộng sự, kết quả là với các BN UTPKTBN ở giai đoạn IIIB, việc phẫu thuật sau khi HXTĐT không đem lại lợi ích về sống thêm mà còn làm tăng tai biến do phẫu thuật [52].

- Vai trò của hoá trị củng cố sau HXTĐT: Đối với các trường hợp bệnh nhân được HXTĐT bằng phác đồ etoposide-cisplatin thì việc củng cố thêm hai chu kỳ hoá trị tương tự không được khuyến cáo do không cải thiện thời gian sống thêm, tuy nhiên hai chu kỳ củng cố paclitaxel-carboplatin sau HXTĐT

với phác đồ hàng tuần được khuyến cáo. Trong một nghiên cứu từ 2001-2014 trên 101 bệnh nhân được HXTĐT phác đồ paclitaxel-carboplatin hàng tuần kết hợp liều xạ 66 Gy được củng cố bằng hai chu kỳ hoá trị paclitaxel-carboplatin, tác giả A.A.Weiner ghi nhận tại thời điểm theo dõi 17,1 tháng, thời gian sống thêm trung bình ở nhóm bệnh nhân nhận được điều trị hai chu kỳ củng cố là 31,5 tháng so với 17,7 tháng ở nhóm chỉ HXTĐT ($p = 0,026$), đồng thời tỷ lệ STKTT cũng cải thiện ở nhóm nhận được điều trị củng cố, 29,8% so với 17,9% ($p = 0,01$) [69].

- Vai trò của điều trị đích trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn di căn xa được thể hiện qua thử nghiệm RTOG 0617 tiến hành trên 544 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIA, IIIB được chia thành bốn nhóm so sánh phối hợp hoá xạ trị liều chuẩn so với xạ trị liều cao và việc phối hợp thêm cetuximab. Kết quả cho thấy liều xạ trị cao không cải thiện thời gian STTB và kết hợp HXTĐT với kháng thể cetuximab cũng không cải thiện thời gian STTB so với điều trị HXTĐT (25 so với 24 tháng, $p = 0.29$), ngoài ra việc thêm cetuximab còn làm tăng độc tính độ 3 (86% so với 70%) [70]. Các thuốc ức chế tyrosin kinase như: erlotinib, gefitinib cũng được đánh giá trong việc phối hợp HXTĐT trên các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không phẫu thuật được hoặc trong điều trị duy trì sau khi kết thúc HXTĐT như: thử nghiệm INTACT, thử nghiệm SWOG S0023 tuy nhiên kết quả mang lại chưa như mong đợi [71], [72]. Do vậy các thuốc điều trị đích hiện tại vẫn chưa được khuyến cáo sử dụng phối hợp với hoá xạ trên các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB.

- Vai trò của điều trị miễn dịch củng cố trong UTPKTBN giai đoạn IIIB đã được chứng minh thông qua thử nghiệm PACIFIC với việc duy trì durvalumab sau khi kết thúc điều trị HXTĐT UTPKTBN đạt được đáp ứng đã đem lại thời gian STKTT 16,8 tháng so với 5,6 tháng nếu chỉ điều trị HXTĐT đơn thuần và thời gian trung vị tới khi tử vong hoặc xuất hiện di căn xa là 23,2 tháng so với 14,6 tháng [73]. Và hiện tại durvalumab được cơ quan FDA của Mỹ chấp thuận trong điều trị duy trì sau HXTĐT trên các đối tượng UTPKTBN giai đoạn không phẫu thuật đã đạt được đáp ứng. Tuy nhiên trong hoàn cảnh điều kiện kinh tế của Việt Nam, để tiếp cận với phương thức điều trị miễn dịch củng cố sau HXTĐT này thì không phải bệnh nhân nào cũng có thể tiếp cận

được, phần vì vấn đề kinh tế, một phần vì sản phẩm cũng chưa có mặt tại Việt Nam. Do vậy, đối với các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB thì điều trị HXTĐT vẫn được coi là chuẩn mực nếu thể trạng bệnh nhân tốt, không có các chống chỉ định.

1.4.4. Vai trò của xạ trị não dự phòng sau khi kết thúc hóa xạ trị đồng thời

Đối với UTPKTBN giai đoạn tiến triển sẽ xuất hiện di căn não sau một thời gian điều trị và thời gian sống thêm cho các đối tượng này chỉ khoảng 3-6 tháng [74]. Tỷ lệ di căn não trong nhóm UTPKTBN giai đoạn tiến triển gần tương tự UTP tế bào nhỏ giai đoạn khu trú. Vậy đối với UTPKTBN có vai trò của xạ trị toàn não dự phòng hay không sau khi bệnh đạt được đáp ứng? Ba thử nghiệm tiền cứu được tiến hành từ năm 1970 đến 1980 nhằm đánh giá vai trò của xạ trị não dự phòng. Kết quả đã chỉ ra việc giảm nguy cơ di căn não trên các đối tượng được xạ trị não dự phòng tuy nhiên không có cải thiện về thời gian STTB. Ngoài ra độc tính trên hệ thống thần kinh ảnh hưởng lâu dài lên chất lượng sống của bệnh nhân cũng cần đặt ra trong suốt quá trình điều trị.

Trong một thử nghiệm lớn (RTOG 0214) được tiến hành trên 356 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III được xạ trị não dự phòng 30 Gy hoặc quan sát sau khi đã đạt được đáp ứng điều trị tại phổi. Tỷ lệ di căn não giảm có ý nghĩa ở nhóm có xạ trị não dự phòng (ở thời điểm 1 năm là 7,7% so với 18%), tuy nhiên thời gian STTB không có sự khác biệt (tỷ lệ 5 năm là 26% so với 25%) [75]. Do vậy, xạ trị não dự phòng không được khuyến cáo cho những bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III, ngoại trừ tham gia thử nghiệm lâm sàng.

1.4.5. Cơ sở của chọn lựa phác đồ hóa trị paclitaxel-carboplatin

Có một số quan điểm cho rằng phác đồ hoá trị bộ đôi dựa trên muối platinum trong đó cisplatin đem lại hiệu quả cao hơn carboplatin. Trong một phân tích trên 1878 bệnh nhân, tác giả Ezer Nicole và cộng sự đã phân tích hiệu quả của cisplatin so với carboplatin trên các bệnh nhân UTPKTBN trên 65 tuổi ở giai đoạn III được HXTĐT. Kết quả cho thấy về hiệu quả điều trị thì cả hai nhóm này mang lại như nhau (HR 0,98; 95% CI: 0,86-1,12) tuy nhiên về độc tính thì tỷ lệ thiếu máu, hạ tiểu cầu, hạ bạch cầu gặp nhiều ở nhóm điều trị cisplatin hơn so với nhóm điều trị carboplatin [76].

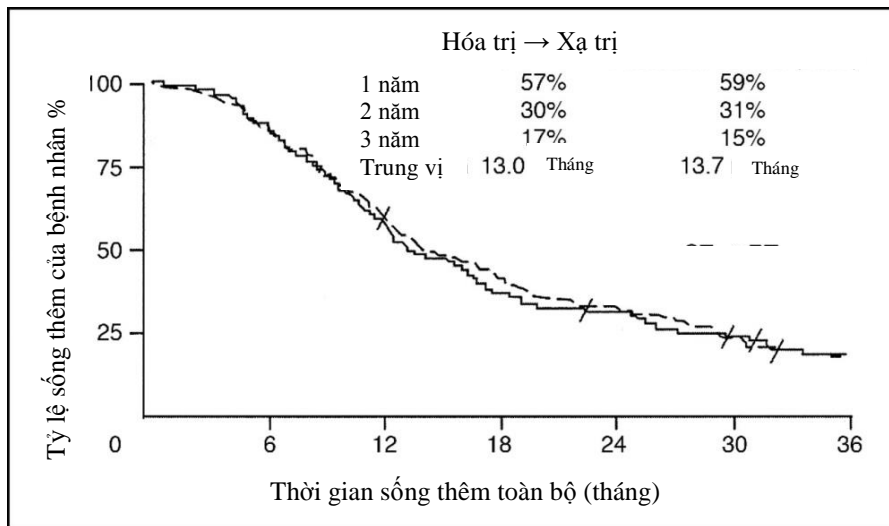
Tại Việt Nam, nghiên cứu HXTĐT trên các bệnh nhân UTPKTBN sử dụng phác đồ hoá trị paclitaxel-carboplatin chu kỳ 3 tuần phối hợp với PET/CT lập kế hoạch xạ trị mô phỏng đã ghi nhận tỷ lệ kiểm soát bệnh là 90,5% trong đó đáp ứng hoàn toàn là 28,6%, đáp ứng một phần là 59,5% [14]. Với kết quả đạt được tốt như vậy, nhưng không phải bệnh nhân nào cũng có khả năng tiếp cận với phương pháp chụp PET/CT do giá thành chi trả khá cao.

Một số các nghiên cứu khác trên thế giới: trong thời gian từ 1995 - 1996, một nghiên cứu đa trung tâm pha II của Choy và cộng sự được tiến hành tại Mỹ để đánh giá hiệu quả và độc tính của phác đồ paclitaxel-carboplatin và xạ trị đồng thời cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng. Kết quả ghi nhận tỷ lệ đáp ứng toàn bộ lên đến 82%. Các tác giả cũng đưa ra nhận định rằng việc phối hợp phác đồ này đem lại những kết quả hứa hẹn đối với UTP giai đoạn tiến triển và độc tính ở mức chấp nhận được [77].

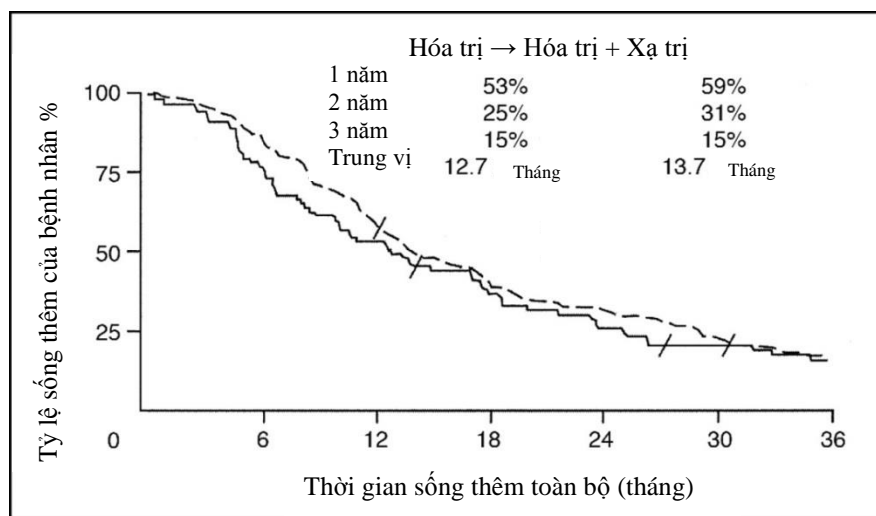
Năm 2010, Yamamoto và cộng sự thuộc nhóm nghiên cứu WJTOG (West Japan Thoracic Oncology Group) thực hiện một nghiên cứu pha III so sánh các phác đồ hóa trị (mitomycin, vindesin, cisplatin hoặc irinotecan) với paclitaxel phối hợp carboplatin kết hợp xạ trị đồng thời trong UTPKTBN giai đoạn III. Kết quả cho thấy các phác đồ phối hợp hoá trị paclitaxel – carboplatin đem lại thời gian sống thêm trung vị và tỷ lệ STTB tại thời điểm 5 năm cao hơn, tuy nhiên thời gian STTB giữa các nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa [10].

Đặc biệt, trong một thử nghiệm pha 2, tác giả Benali CP và cộng sự đã tiến hành so sánh ngẫu nhiên HXTĐT hay HXT tuần tự tốt hơn trên 276 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến triển tại 49 trung tâm ung thư ở Mỹ với phác đồ paclitaxel-carboplatin. Các bệnh nhân được chia làm ba nhóm điều trị: nhóm I được hóa trị trước sau đó xạ trị; nhóm II được hóa trị hai chu kỳ trước sau đó HXTĐT hàng tuần; và nhóm III HXTĐT hàng tuần trước sau đó hai chu kỳ hóa trị củng cố. Phác đồ hoá trị kết hợp đồng thời với xạ trị gồm: paclitaxel 45mg/m², carboplatin AUC=2, liều xạ trị là 63 Gy. Phác đồ hóa trị trước hoặc sau HXTĐT gồm paclitaxel 200mg/m², carboplatin AUC=6. Với thời gian theo dõi 39,6 tháng, các tác giả nhận thấy thời gian STTB tại thời

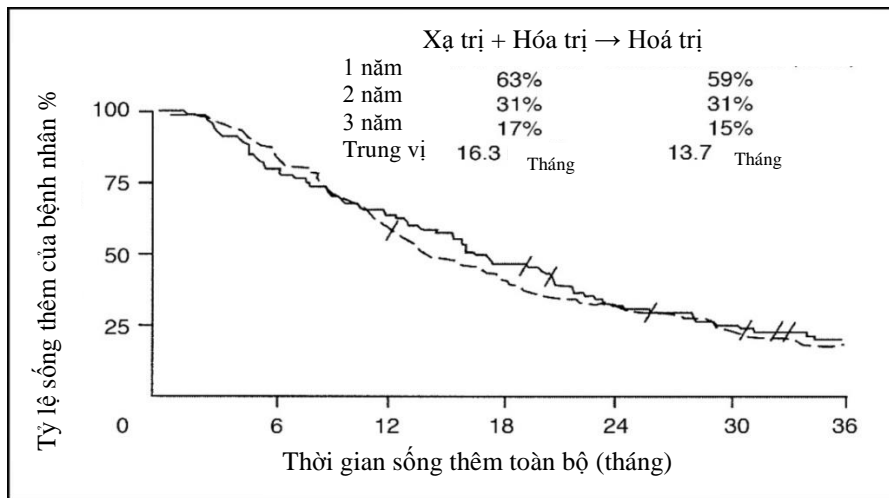
điểm 1, 2, 3 năm ở nhóm I, II, III tương ứng là 57%, 30%, 17% và 53%, 25%, 15% và 63%, 31%, 17%. Tỷ lệ bệnh tiến triển sau 1 năm tương ứng là: 54%, 46%, 46%. Độc tính hạ bạch cầu độ 3, 4 tương ứng là 32% và 38% ở nhánh I, II. Tác dụng phụ phổ biến nhất là viêm thực quản sau xạ trị, với tỷ lệ cao nhất là 28% ở nhánh III, tuy nhiên tác dụng phụ này hồi phục dần theo thời gian và ở mức chấp nhận được. Từ kết quả của nghiên cứu này, hiệu quả của HXTĐT trên các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến triển tại vùng với phác đồ paclitaxel-carboplatin đã được khẳng định [7].



Biểu đồ 1.1. Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm I [7]



Biểu đồ 1.2. Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm II [7]



Biểu đồ 1.3. Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm III [7]

Trong một nghiên cứu được tiến hành từ 2002 - 2004 tại châu Á do Wang và cộng sự đã so sánh phác đồ paclitaxel-carboplatin kết hợp đồng thời với xạ trị hoặc điều trị tuần tự hoá trị hai chu kỳ sau đó xạ trị. Kết quả của nghiên cứu cho thấy HXTĐT đem lại hiệu quả hơn điều trị tuần tự (tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn tương ứng là 9,5% so với 6,5%, tỷ lệ đáp ứng một phần là 71,4% so với 67,7%), thời gian sống thêm trung bình toàn bộ là 17,5 tháng so với 15,8 tháng [78].

Một vấn đề được đặt ra xuyên suốt quá trình điều trị là đa phần các bệnh nhân ung thư phổi đều là những bệnh nhân già, có bệnh lý phối hợp hoặc các bệnh liên quan đến hút thuốc lá, chức năng phổi phần nào bị ảnh hưởng. Vậy khả năng dung nạp của các đối tượng này với phác đồ điều trị như thế nào? Một thử nghiệm tại Nhật Bản đánh giá 200 bệnh nhân trên 70 tuổi được chẩn đoán là UTPKTBN ở giai đoạn III không phẫu thuật được. Các bệnh nhân này được HXTĐT với liều xạ trị 60 Gy kết hợp paclitaxel - carboplatin hàng tuần trong 6 tuần. Với thời gian theo dõi 19 tháng, tỷ lệ đáp ứng khách quan lên đến 90%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 95%, thời gian SKTT là 8,63 tháng, thời gian STTB là 16,1 tháng. Các tác dụng phụ ở mức độ chấp nhận được [79].

Dựa trên các kết quả được báo cáo, phác đồ phối hợp paclitaxel-carboplatin kết hợp đồng thời với xạ trị có thể dung nạp tốt, đã trở thành một trong những “phác đồ chuẩn” có thể áp dụng trên lâm sàng cho các bệnh nhân

UTPKTBN giai đoạn tại chỗ, tại vùng không thể phẫu thuật được, đó chính là cơ sở để chúng tôi thực hiện luận án này.

1.4.6. Các tiến bộ của xạ trị trong việc phối hợp hoá xạ trị đồng thời

Điều trị xạ trị trong UTP gặp rất nhiều khó khăn. *Thứ nhất*, bệnh nhân đến viện thường ở giai đoạn muộn, khi bệnh tiến triển tại chỗ, thể tích u to. Phổi là một cơ quan rất nhạy cảm đối với tia xạ, chỉ cần một liều xạ nhỏ 10-20 Gy đã có thể gây ra biến chứng viêm phổi, biến chứng này thường xảy ra sau 3-6 tuần sau điều trị và tăng lên khi liều lượng xạ trị tăng lên. *Thứ hai*, xung quanh phổi là các cơ quan nguy cấp như tim, thực quản, tụy sống hơn thế nữa phần lớn các hạch di căn của ung thư phổi nằm tại trung thất nên việc xạ trị cũng sẽ ảnh hưởng đến các cơ quan này. *Thứ ba*, phổi là cơ quan di động, khối u trong phổi cũng di động theo nhịp hô hấp chưa tính đến nhịp đập của tim... Vì vậy, để lập một kế hoạch xạ trị cho bệnh nhân UTP cần phải chấp nhận rất nhiều các biến chứng sau xạ trị vì trường chiếu xạ rộng chiếm phần lớn lồng ngực.

Chính vì điều này, việc hạn chế tối đa chiếu xạ vào nhu mô phổi lành đã được quan tâm nhưng vẫn phải đảm bảo khối u có được liều lượng là tối đa đủ để kiểm soát được sự phát triển của khối u.

Hiện nay các kỹ thuật xạ trị cũng đã có nhiều bước tiến vượt bậc. Từ xạ trị 2D với liều xạ 60-66 Gy cho kết quả kiểm soát u tại chỗ tại vùng thấp (< 50%) cho đến nay nhiều kỹ thuật xạ trị hiện đại ra đời như xạ trị điều biến liều (IMRT), xạ trị định vị thân (SBRT), xạ trị điều biến liều theo thể tích hình cung (VMAT), xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh (IGRT) và xạ trị 4D đã đem lại các kết quả cao trong việc kiểm soát tại chỗ và ít độc tính đối với các cơ quan lân cận.

Xạ trị proton có đem lại lợi ích hơn xạ trị thường quy hay không? Các dữ liệu hồi cứu gợi ý rằng xạ trị proton có thể đem lại thời gian sống thêm tốt hơn, mặc dù còn thiếu các các dữ liệu tiến cứu, ngẫu nhiên. Trong một nghiên cứu hồi cứu trên 1400 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn II, III được xạ trị đơn thuần, 193 bệnh nhân được xạ trị proton, những bệnh nhân được xạ trị đơn thuần có thời gian sống thêm thấp hơn so với nhóm xạ trị proton (HR 1,35, 95% CI 1,10-1,64) [80].

Việc sử dụng xạ trị điều biến liều (IMRT) được khuyến cáo vì làm giảm nguy cơ viêm phổi sau điều trị [81]. Tuy nhiên, bên cạnh những ưu điểm thì kỹ thuật IMRT vẫn vướng phải một số các nhược điểm như: thời gian bệnh nhân điều trị IMRT tương đối dài do số lượng trường chiếu nhiều, giảm suất liều máy tại thể tích tia và các vùng được chiếu xạ. Ngoài ra, khi mô lành tiếp xúc với tia xạ trong thời gian dài cùng với một số lượng lớn các chùm tia được hình thành trong quá trình chuyển động của các lá Collimator sẽ gây nên độ dò rỉ liều bức xạ. Chính yếu tố này làm tăng thêm mối nguy cơ như đột biến của tế bào, các yếu tố sinh ung thư hơn là ở suất liều cao. Kỹ thuật VMAT được đề cập đến để giúp giải quyết những vấn đề còn tồn tại của kỹ thuật IMRT mà vẫn giữ được yêu cầu của điều trị. Các kết quả nghiên cứu cho thấy điều trị VMAT giúp giảm thời gian điều trị. VMAT sử dụng phương pháp phát chùm tia liên tục khi quay thân máy qua một hay nhiều cung. Có thể nói xạ trị với kỹ thuật VMAT cho các bệnh nhân UTP là một kỹ thuật mang đến tỷ lệ đáp ứng cao và độc tính lên các cơ quan nguy cấp như phổi và thực quản thấp. Ứng dụng kỹ thuật này trong điều trị UTP một cách rộng rãi sẽ mang lại hiệu quả điều trị và chất lượng sống cho bệnh nhân.

Ngoài ra kỹ thuật IGRT cũng góp phần đáng kể trong điều trị bệnh. Đặc biệt khi điều trị với các khối u của phổi thường di động nhiều trong quá trình xạ trị, sự thay đổi tư thế bệnh nhân từ ngày này qua ngày khác dẫn đến phân bố liều bức xạ tại khối u sẽ sai khác. Vì vậy, kỹ thuật IGRT phát triển nhằm mục đích cải thiện độ chính xác trong phân bố các trường chiếu xạ và bảo vệ tổ chức lành. Với kỹ thuật IGRT đã hiệu chỉnh chính xác, liều hấp thụ đối với các mô lành xung quanh đã được giảm đến tối thiểu và tăng liều bức xạ tại thể tích tia, do đó tăng xác suất kiểm soát khối u. Về lợi ích lâm sàng, IGRT có khả năng đánh giá chất lượng xạ trị trên một số lượng lớn các bệnh nhân qua đó cho phép tiếp tục và củng cố hoàn thiện kỹ thuật khác. Ngoài ra, IGRT còn cho phép kiểm soát những thay đổi trên bệnh nhân và điều chỉnh kịp thời ngay trong quá trình điều trị. Với phương pháp xạ trị IGRT là một cuộc cách mạng lớn trong điều trị UTP, các phương pháp xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh vẫn tiếp tục phát triển và đang trong quá trình nghiên cứu nhằm nâng cao chất lượng điều trị đáp ứng nhu cầu của bệnh nhân. Tuy nhiên, trong điều kiện điều

trị chung của bệnh nhân, chúng tôi áp dụng kỹ thuật xạ 3D phối hợp với hoá trị cho các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB.

1.4.7. Các thuốc hoá trị và xạ trị sử dụng trong nghiên cứu

1.4.7.1. Hoá trị

* *Paclitaxel*: thuộc nhóm taxan.

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

- Chỉ định:

- Ung thư phổi không tế bào nhỏ
- Các bệnh 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 100 mg/m², truyền tĩnh mạch chậm trong 3 giờ, chu kỳ 2 tuần (điều trị sarcom Kaposi).
- Liều 80-100mg/m², 40-45mg/m² truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, hàng tuần.

- Tác dụng không mong muốn:

- Ức chế tuỷ xương: hay gặp giảm bạch cầu và là độc tính giới hạn liều, ngoài ra 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:**

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

- Chỉ định:

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

- Chống chỉ định

- Tiền sử quá mẫn với cisplatin và các hợp chất chứa platin
- Bạch cầu đa nhân trung tính giảm nặng
- Suy thận
- Phụ nữ có thai và cho con bú.

- Liều lượng và cách sử dụng

- Liều lượng tính theo diện tích dưới đường cong (AUC: area under the curve).
- 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.

1.4.7.2. Xạ trị

- Thiết bị: Máy gia tốc Siemen, năng lượng 15MV.

- Tổng liều 63 Gy, chia thành 1,8 Gy/buổi và 5 buổi/tuần.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Gồm 70 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB được điều trị tại Bệnh viện K trong thời gian từ tháng 12/2014 - 12/2017.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Các bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB nguyên phát theo phân loại của AJCC 2010.

- Chưa được điều trị đặc hiệu (phẫu thuật, xạ trị, hóa trị) ngoại trừ sinh thiết chẩn đoán.

- Không có hội chứng trung thất cần phải can thiệp bằng xạ trị gấp.

- Tuổi trên 18 và dưới 70.

- Thể trạng chung tốt: PS từ 0-1 theo thang điểm của WHO.

- Không có các bệnh lý 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.

- Không có các bất thường về giải phẫu lồng ngực ảnh hưởng tới xạ trị.

- Xét nghiệm máu trong giới hạn cho phép điều trị.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Loại trừ các bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn trên.

- Bệnh nhân từ chối hợp tác, không theo dõi được.

- Tiền sử bị ung thư khác.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả tiến cứu có theo dõi dọc.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

* Áp dụng cỡ mẫu thuận tiện, chúng tôi lấy được 70 bệnh nhân vào nghiên cứu.

2.2.3. Các bước triển khai nghiên cứu

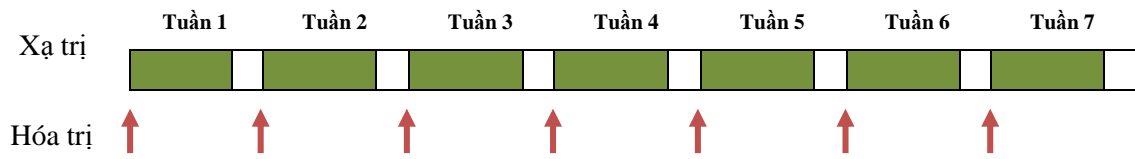
2.2.3.1. *Chẩn đoán xác định*: các bệnh nhân được xét nghiệm mô bệnh học để khẳng định là UTPKTBN qua sinh thiết xuyên thành ngực, soi phế quản đối với u trung tâm. Do vai trò của điều trị đích như: các thuốc kháng tyrosin kinase, kháng ALK... với các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB chưa được khẳng định qua các thử nghiệm lâm sàng nên các bệnh nhân của chúng tôi không làm xét nghiệm đột biến EGFR, sắp xếp lại ALK, PD-L1 ... một cách thường quy.

2.2.3.2. *Chẩn đoán giai đoạn*: kết hợp khám lâm sàng với chẩn đoán hình ảnh như chụp CT ngực, siêu âm ổ bụng (hoặc chụp CT ổ bụng), chụp MRI sọ não, chụp xạ hình xương, một số trường hợp có thể sử dụng PET/CT để bổ sung đánh giá giai đoạn bệnh trước khi tiến hành điều trị.

2.2.3.3. *Đánh giá toàn trạng bệnh nhân cùng các bệnh kèm theo*: làm các xét nghiệm đánh giá bilan trước điều trị bao gồm: chức năng gan, thận, chức năng hô hấp, xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu, nhóm máu, điện tim, siêu âm tim.

- Các bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn IIIB đáp ứng tất cả các tiêu chuẩn nghiên cứu sẽ được đưa vào điều trị hóa xạ trị đồng thời.

2.2.3.4. *Quy trình điều trị hoá xạ trị đồng thời*: gồm 7 chu kỳ paclitaxel-carboplatin tiến hành đồng thời với tia xạ, liều 63 Gy.



Sơ đồ 2.1. Phác đồ hóa xạ trị đồng thời

+ Hóa trị

- Truyền hóa trị vào ngày 1 của mỗi tuần, với liều: paclitaxel 45mg/m² da, carboplatin AUC=2, truyền tĩnh mạch, trong 7 tuần liên tục.

- Tiến hành điều trị theo các bước:

Bước 1: Sau khi đánh giá bilan bệnh đầy đủ, các bệnh nhân sẽ được giải thích về quy trình tiến hành điều trị, các tác dụng không mong muốn của điều trị, chuẩn bị các thuốc: paclitaxel, carboplatin, các loại dịch truyền; thuốc chống nôn; thuốc dự phòng và chống sốt.

Bước 2: Trước khi truyền hoá trị 30 phút:

- Dexamethason 4mg x 4 ống, tiêm tĩnh mạch
- Cimetidin 20mg x 1 ống, tiêm tĩnh mạch
- Diphenhydramine 10mg x 5 ống, tiêm bắp
- Ondansetron 8mg x 1 ống, tiêm tĩnh mạch

Bước 3: Đặt đường truyền tĩnh mạch Natriclorua 0,9% 500ml, truyền tĩnh mạch 60 giọt/phút.

Bước 4: Paclitaxel 45 mg/m², pha trong 250ml Natriclorua 0,9% truyền tĩnh mạch.

Bước 5: Carboplatin, AUC (area under the curve = 2) pha trong 250ml glucose 5%, truyền tĩnh mạch.

Bước 6: Natriclorua 0,9% 500ml tráng ven.

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

Trước mỗi chu kỳ điều trị hoá trị hàng tuần, các bệnh nhân đều được khám lâm sàng đánh giá lại toàn trạng, 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 chu kỳ hoá trị tiếp theo. Sau khi bệnh nhân truyền xong hoá trị sẽ hướng dẫn bệnh nhân di chuyển xuống máy xạ để xạ trị theo kế hoạch.

+ **Xạ trị gia tốc:** bắt đầu trong vòng 24 giờ trong ngày đầu sau hóa trị với phân liều 1,8 Gy/ngày x 5 ngày/tuần trong 7 tuần không ngắt quãng.

- Mô phỏng điều trị:

BN ở tư thế nằm ngửa, tay giơ phía đầu tối đa, hai chân duỗi ở tư thế thoải mái nhất, BN được cố định bằng túi cố định ngực hoặc túi cố định toàn thân Vag-log. 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). Chụp CT mô phỏng lập kế hoạch khoảng cách giữa các lát cắt 0,3mm, mỗi lát cắt có khoảng cách 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.

- Lập kế hoạch điều trị:

Xác định các thể tích điều trị

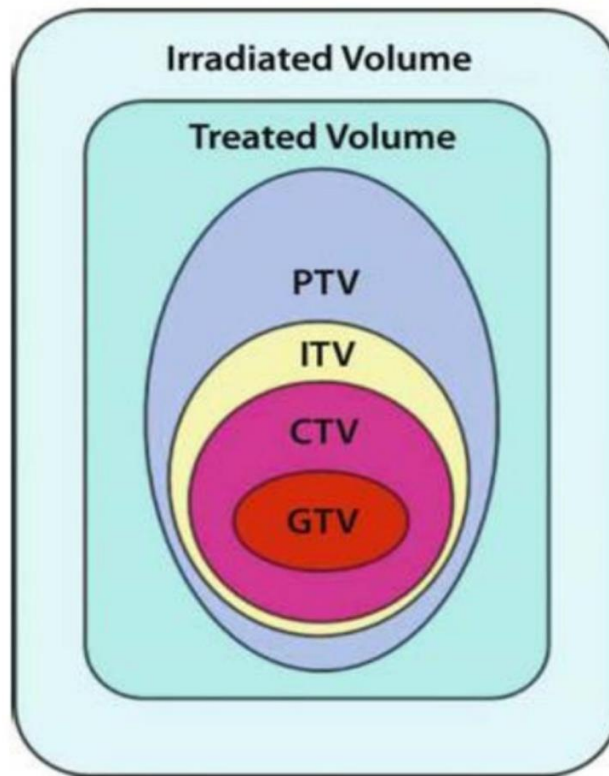
Theo khuyến cáo của Ủy ban quốc tế về đo lường và đơn vị bức xạ (International Committee on Radiological Units and Measurements - ICRU), các thể tích xạ trị được xác định như sau:

Thể tích u đại thể (Gross Tumor Volume - GTV): Bao gồm thể tích khối u nguyên phát qua các phương tiện chẩn đoán hình ảnh. Thể tích u đại thể luôn được xem là nơi có mật độ tế bào ung thư cao nhất. Thể tích u đại thể được xác định dựa trên CT ngực. Hạch bạch huyết được xem là có liên quan nếu có kích thước lớn hơn 15 mm, các hạch vùng này được xác định dựa trên hình ảnh cửa sổ trung thất có tiêm thuốc cản quang.

Thể tích bia lâm sàng (Clinical Target Volume – CTV): Gồm thể tích khối u và những tổn thương xâm lấn và di căn vi thể xung quanh. Tổn thương này không phát hiện được bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh. Thể tích bia lâm sàng được xác định bằng cách thêm biên 5 mm xung quanh thể tích u đại thể.

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

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



Hình 2.1. Các thể tích xạ trị theo ICRU [82]

Tiêu chuẩn giảm liều hóa trị: đánh giá lại thể trạng bệnh nhân, các xét nghiệm công thức máu, sinh hoá máu sau mỗi tuần điều trị, việc điều chỉnh liều hoá trị dựa trên:

- Số lượng tiểu cầu từ $50.000-75.000/\text{mm}^3$ hoặc số lượng bạch cầu trung tính từ $1.000-1.500/\text{mm}^3$: giảm 50% liều hoá trị, vẫn tiếp tục xạ trị.

- Số lượng tiểu cầu $< 50.000/\text{mm}^3$, số lượng bạch cầu đa nhân trung tính $< 1.000/\text{mm}^3$: trì hoãn hóa xạ trị.

- Đối với các độc tính ngoài huyết học độ 3, ngoại trừ các độc tính rụng tóc, buồn nôn, mệt mỏi, chán ăn: giảm liều 25%.

- Viêm thực quản, viêm niêm mạc, viêm họng, viêm da độ 3 do xạ: ngưng hóa trị 1 tuần, nếu lâm sàng không cải thiện sau 2 tuần, sẽ ngưng điều trị.

Điều chỉnh kế hoạch xạ trị

- Độc tính huyết học: trong trường hợp bệnh nhân có sốt giảm bạch cầu hạt có kèm hoặc không kèm giảm số lượng tiểu cầu $<10.000/\text{mm}^3$, xạ trị sẽ được tạm dừng đến khi bệnh nhân hồi phục và không còn triệu chứng sốt.

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

- Trong trường hợp viêm thực quản độ 4, việc điều trị nên ngưng hoàn toàn.

Trong suốt quá trình HXTĐT, bệnh nhân sẽ được khám lâm sàng, xét nghiệm máu sau mỗi tuần điều trị hoá trị và xạ trị. 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.

Sau khi kết thúc hóa xạ trị đồng thời 1 tháng bệnh nhân sẽ được đánh giá lại đáp ứng dựa trên khám lâm sàng, các xét nghiệm cận lâm sàng, nếu bệnh đạt được đáp ứng (bệnh giữ nguyên, đáp ứng một phần, đáp ứng hoàn toàn) và bệnh nhân dung nạp tốt trong suốt quá trình HXTĐT sẽ được bổ sung thêm 2 chu kỳ hóa trị:

- Paclitaxel 200mg/m² da, truyền tĩnh mạch.

- Carboplatin AUC=6, truyền tĩnh mạch.

Chu kỳ 21 ngày.

Đánh giá lại đáp ứng của bệnh nhân và ghi nhận các độc tính liên quan đến điều trị.

2.2.4. Theo dõi bệnh nhân sau điều trị

Chúng tôi bắt đầu tuyển bệnh và điều trị các bệnh nhân từ tháng 12/2014 và kết thúc 12/2017. Tháng 1/2018 chúng tôi bắt đầu phân tích và xử lý số liệu, bao gồm: đánh giá đáp ứng (bệnh đáp ứng hoàn toàn, một phần hoặc giữ nguyên, bệnh tiến triển sau điều trị), ghi nhận các độc tính liên quan đến điều trị. Các bệnh nhân sẽ được khám theo dõi định kỳ 3 tháng/lần và ghi nhận sống thêm (STTB, STKTT) và tính dụng phụ muộn của liệu pháp điều trị. Trong trường hợp bệnh tiến triển trong hoặc sau khi kết thúc hoá xạ trị đồng thời sẽ tiến hành đánh giá lại toàn trạng, ghi nhận độc tính và tiến hành điều trị theo hướng dẫn thực hành lâm sàng điều trị UTPKTBN theo hướng dẫn thực hành tại thời điểm đó và ghi nhận thời gian sống thêm toàn bộ của đối tượng nghiên cứu cũng như độc tính 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 thấy có chỉ định nhằm đánh giá tình trạng bệnh.

2.2.5. Thu thập, phân tích và xử lý số liệu

- 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 3 tháng/lần.
- 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 số liệu được mã hoá và xử lý bằng phần mềm thống kê y học SPSS 20.0.
- Ước tính tỷ lệ và thời gian sống thêm bằng phương pháp Kaplan-Meier. So sánh các đường cong sống thêm bằng kiểm định Log-rank.

2.2.6. Các tiêu chuẩn đánh giá

2.2.6.1. Đánh giá thể trạng bệnh nhân theo WHO

0: Hoạt động bình thường, có thể thực hiện được tất cả các hoạt động thông thường không hạn chế, không cần trợ giúp của thuốc giảm đau.

1: Hạn chế các hoạt động gắng sức nhưng có thể đi lại được và thực hiện được các công việc nhẹ, công việc không cần đòi hỏi đi lại nhiều. Nhóm này cũng gồm cả những bệnh nhân hoạt động bình thường như độ 0 nhưng với sự trợ giúp của thuốc giảm đau.

2: Có thể đi lại được và tự chăm sóc bản thân nhưng không thể làm việc được. Có thể ngồi hoặc đi lại khoảng > 50% thời gian thức.

3: Chỉ chăm sóc bản thân một cách hạn chế, nghỉ tại giường hoặc ghế > 50% thời gian thức.

4. Mất khả năng hoàn toàn, không thể thực hiện được bất kỳ thao tác chăm sóc bản thân nào và hoàn toàn nằm nghỉ tại giường hoặc ghế [83].

2.2.6.2. Đánh giá đáp ứng điều trị

Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn đáp ứng của khối u đặc (RECIST).

Một số quy ước:

- Tổn thương đo được: các tổn thương có thể đo được chính xác ít nhất một đường kính với đường kính lớn nhất (ĐKLN) ≥ 20 mm theo các phương pháp thông thường hoặc ≥ 10 mm bằng chụp cắt lớp xoắn ốc sẽ được xếp vào loại tổn thương đo được.

- Tồn thương không đo được: các tồn thương khác các tồn thương nói trên bao gồm các tồn thương nhỏ ($\text{ĐKLN} < 20$ mm theo các phương pháp thông thường hoặc < 10 mm bằng chụp cắt lớp xoắn ốc), cụ thể như các tồn thương xương, bệnh biểu hiện ở màng não mềm, dịch ổ bụng, dịch màng phổi/màng ngoài tim, viêm bạch huyết của da/phổi, các tồn thương nang và các khối ở bụng không thể khẳng định được.

Các tồn thương nên được đo càng gần lúc bắt đầu điều trị càng tốt.

- Tồn thương đích: tất cả các tồn thương đo được (nêu trên) với tối đa 5 tồn thương mỗi cơ quan và tổng cộng 10 tồn thương trên cơ thể và tất cả các cơ quan có tồn thương nên có đại diện. Các tồn thương này được xếp là các tồn thương đích và cần ghi lại lúc trước điều trị.
- Các tồn thương đích nên được chọn dựa trên kích thước và khả năng đo được (bằng hình ảnh hoặc lâm sàng) về sau.
- Tổng ĐKLN của các tồn thương đích nên được ghi lại lúc trước điều trị làm cơ sở để đối chiếu về sau.
- Tồn thương không phải đích: tất cả các tồn thương, vị trí bệnh còn lại được coi là các tồn thương không phải đích. Các tồn thương này không cần đo đạc nhưng cần ghi nhận có mặt hoặc không có mặt trong suốt quá trình theo dõi.
- Các chất chỉ điểm u đơn thuần không được sử dụng để đánh giá đáp ứng.

Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng u đặc (RECIST phiên bản 1.1) [84]

Đáp ứng hoàn toàn	Các tổn thương đích biến mất.
Đáp ứng một phần	Giảm ít nhất 30% tổng đường kính của các tổn thương đích
Bệnh giữ nguyên	Giảm đường kính tổn thương không đủ tiêu chuẩn đáp ứng một phần hoặc tăng đường kính không đủ tiêu chuẩn bệnh tiến triển.
Bệnh tiến triển	Tăng ít nhất 20% tổng đường kính các tổn thương đích hoặc xuất hiện một hay nhiều tổn thương mới.

2.2.6.3. *Đánh giá thời gian sống thêm theo WHO*

- Thời gian sống thêm toàn bộ (OS – Overall Survival): tính từ khi vào nghiên cứu tới khi tử vong bất kỳ nguyên nhân gì, kết thúc nghiên cứu, mất thông tin.

- Thời gian sống thêm không tiến triển (PFS - Progression Free Survival): áp dụng cho bệnh nhân đạt được đáp ứng. Tính từ khi bắt đầu điều trị đến khi tái phát, kết thúc nghiên cứu, mất thông tin.

- Xác định các mốc thời gian:

- Ngày bắt đầu hoá trị, xạ trị.
- Ngày đạt được đáp ứng, ngày xuất hiện bệnh tiến triển.
- Ngày BN tử vong.
- Ngày có thông tin cuối cùng của BN.
- Ngày kết thúc nhận bệnh nhân vào nghiên cứu.

- Ngày đánh giá kết quả nghiên cứu.

Cách tính sống thêm:

- *Sống thêm không tiến triển:*

- Đối với BN tử vong mà không có bệnh tiến triển được xem như có bệnh tiến triển tại thời điểm tử vong.
- Đối với BN mất thông tin: sử dụng thông tin ở lần theo dõi cuối cùng.
- Cách tính: Là khoảng thời gian tính từ khi bắt đầu truyền hóa trị đến khi bệnh tiến triển thông qua đánh giá đáp ứng khách quan (đối với BN tử vong hoặc mất thông tin mà không có bệnh tiến triển được xem như có bệnh tiến triển tại thời điểm tử vong hoặc mất thông tin).
- Xác định các xác suất sống thêm không tiến triển tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm sau điều trị và ước lượng thời gian sống thêm theo phương pháp Kaplan – Meier.
- Phân tích mối liên quan giữa sống thêm không tiến triển với một số yếu tố: giới, tuổi, chỉ số Karnofsky, tình trạng sút cân, tình trạng u, hạch, giai đoạn bệnh, thể mô bệnh học, liều xạ, số đợt hóa trị... sử dụng kiểm định Logrank, có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$.

- *Sống thêm toàn bộ:*

- Cách tính: Là khoảng thời gian tính từ ngày bắt đầu truyền hóa chất đến thời điểm rút khỏi nghiên cứu (ngày chết do bệnh, ngày mất theo dõi, ngày khám bệnh cuối cùng còn sống, sau đó không còn thông tin khác hay ngày chết do các nguyên nhân khác).

- Xác định các xác suất sống thêm toàn bộ tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm sau điều trị và ước lượng thời gian sống thêm theo phương pháp Kaplan – Meier.
- Phân tích mối liên quan giữa sống thêm toàn bộ với một số yếu tố: giới, tuổi, chỉ số Karnofsky, tình trạng sút cân, tình trạng u, hạch, giai đoạn bệnh, thể mô bệnh học, liều xạ trị, số đợt hóa trị... sử dụng kiểm định Logrank, có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$.

2.2.6.4. Đánh giá độc tính theo WHO [83] (phụ lục 1)

- Ghi nhận độc tính trước mỗi đợt điều trị hoặc khi có dấu hiệu lâm sàng.
- Đánh giá độc tính trên huyết học, chức năng gan, thận, tiêu hóa, tim mạch và một số độc tính khác theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính của Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ, phiên bản 4.0, xuất bản năm 2009 (Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 - National Cancer Institute).

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

2.3.1. Mục tiêu 1: Đánh giá hiệu quả của phác đồ

- Đánh giá khách quan: Đánh giá sự thay đổi kích thước, tính chất khối u, xác định các tỷ lệ đáp ứng khách quan theo RECIST. Thời điểm đánh giá: sau HXTĐT, sau 2 chu kỳ hoá trị.
- Thời gian sống thêm gồm: Thời gian sống thêm không tiến triển, thời gian sống thêm toàn bộ, liên quan thời gian sống thêm với một số yếu tố liên quan: tuổi, giới, số chu kỳ hoá trị, liều xạ trị...

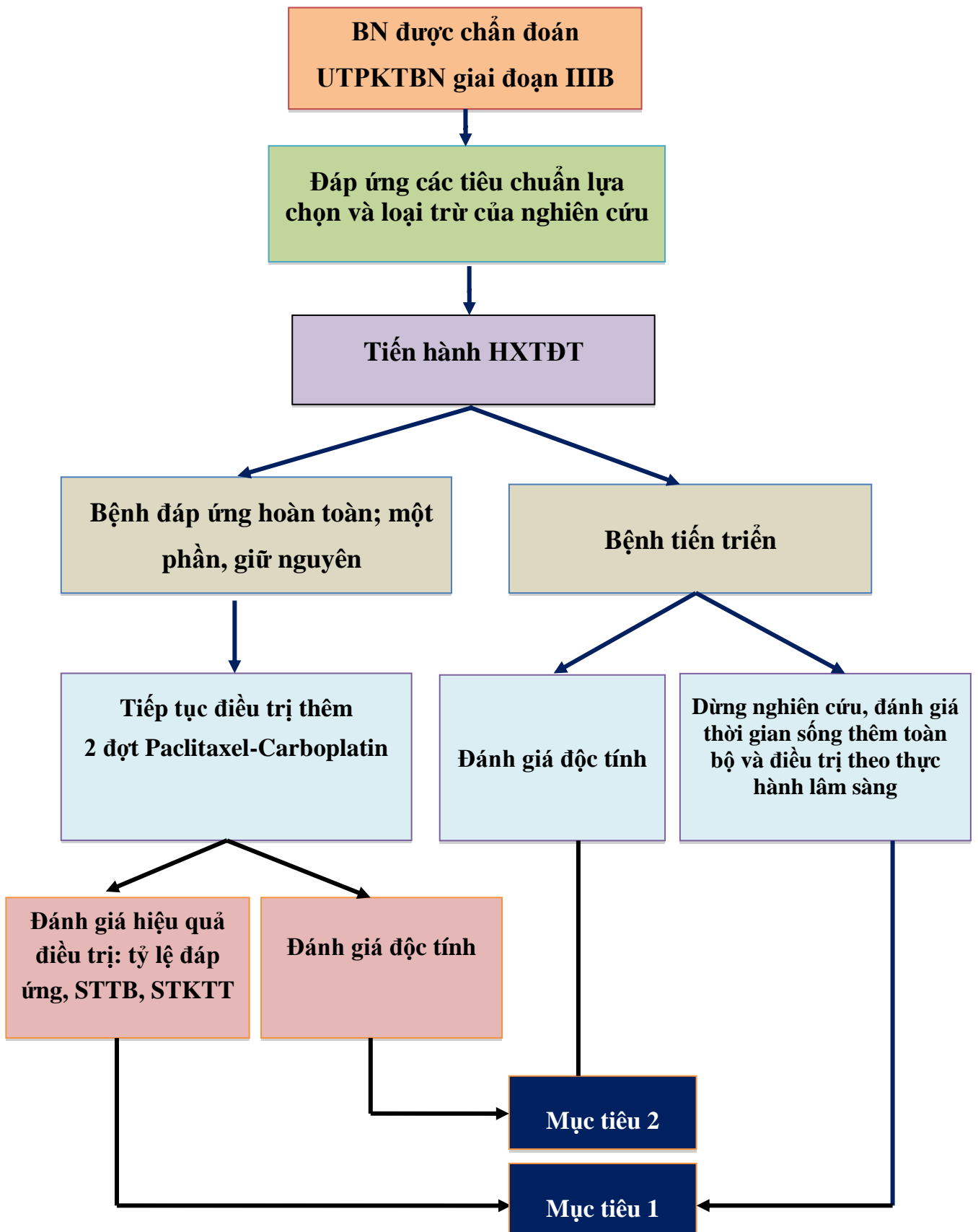
2.3.2. Mục tiêu 2: Đánh giá các tác dụng phụ không mong muốn của phác đồ điều trị

- Tác dụng không mong muốn trên huyết học.
- Tác dụng không mong muốn trên gan, thận và trên các cơ quan khác (theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính).

2.4. CÁC TIÊU CHUẨN ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

- Phương pháp HXTĐT đã được áp dụng trong các hướng dẫn thực hành ở các nước trên thế giới.
- Bệnh nhân đồng ý tự nguyện cam kết.
- Bệnh nhân có quyền được rút khỏi nghiên cứu.
- Bệnh nhân có quyền lợi được chăm sóc, điều trị khi xảy ra tai biến.
- Bệnh viện K là bệnh viện ung thư đầu ngành của cả nước, với đội ngũ thầy thuốc có chuyên môn cao, giàu kinh nghiệm cùng với hệ thống trang thiết bị đồng bộ, tiên tiến như máy xạ trị gia tốc, máy chụp MRI, CT...

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 70 BN UTPKTBN giai đoạn IIIB tại Bệnh viện K đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ được HXTĐT phác đồ paclitaxel-carboplatin kết hợp xạ trị trong thời gian từ tháng 12/2014 – tháng 12/2017, chúng tôi thu được kết quả sau:

3.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN

3.1.1. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.1: Đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm lâm sàng	Số BN	Tỷ lệ %
Tuổi		
< 40	1	1,4
40-49	19	27,1
50-59	23	32,9
60-69	27	38,6
Giới		
Nam	55	78,6
Nữ	15	21,4
Thể trạng		
PS 0	55	78,6
PS 1	15	21,4
Tình trạng hút thuốc lá		
Có	47	67,2
Không	23	32,8
Đặc điểm sút cân trước điều trị		
Sút cân trên 5%	24	34,2
Sút cân dưới 5%	46	65,8

Đặc điểm lâm sàng	Số BN	Tỷ lệ %
Triệu chứng lâm sàng		
Ho khạc đờm	47	67,1
Đau ngực	43	61,4
Ho máu	13	18,6
Khó thở	5	7,1
Khàn tiếng	5	7,1
Sốt	3	4,4
Mệt mỏi	3	4,3
Tiền sử mắc bệnh lý phối hợp		
COPD	1	1,4
Lao	1	1,4
Đái tháo đường	3	4,3
Tim mạch	3	4,3
Khác	5	7,2
Không mắc bệnh phối hợp	57	81,4

Nhận xét:

- Phần lớn BN ở lứa tuổi từ 50-69 tuổi, chiếm 71,5%. BN trẻ nhất trong nghiên cứu là 35 tuổi, lớn nhất là 68 tuổi, trong đó nam chiếm 78,6%.

- Nam hút thuốc lòn, thuốc lá chiếm tỷ lệ 67,2%, không ghi nhận trường hợp BN nữ hút thuốc lá.

- Triệu chứng ho khạc đờm chiếm tỷ lệ 67,1%, đau ngực chiếm 61,4% là các triệu chứng cơ năng chủ yếu khiến người bệnh phải đi khám bệnh.

- Có 12 (17,1%) BN không có triệu chứng cơ năng, đi khám sức khỏe định kỳ phát hiện ra bệnh.

- Phần lớn các BN không có bệnh lý phối hợp kèm theo (81,4%). Tuy nhiên, tỷ lệ sút cân 5% trọng lượng cơ thể trước điều trị chiếm 34,2%.

3.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 3.2: Đặc điểm cận lâm sàng

Đặc điểm cận lâm sàng	Số BN	Tỷ lệ %
Mô bệnh học		
UTBM tuyến	44	62,9
UTBM vảy	22	31,4
UTBM tế bào lớn	4	5,7
Đặc điểm khối u nguyên phát và hạch vùng		
T1N3	6	8,6
T2N3	9	12,8
T3N3	17	24,3
T4N2	28	40
T4N3	10	14,3
Vị trí u nguyên phát		
Trên phải	22	31,4
Giữa phải	7	10
Dưới phải	15	21,4
Trên trái	23	32,9
Dưới trái	3	4,3
Kích thước u nguyên phát		
≤ 3 cm	14	20
3-7 cm	45	64,3
≥ 7 cm	11	15,7

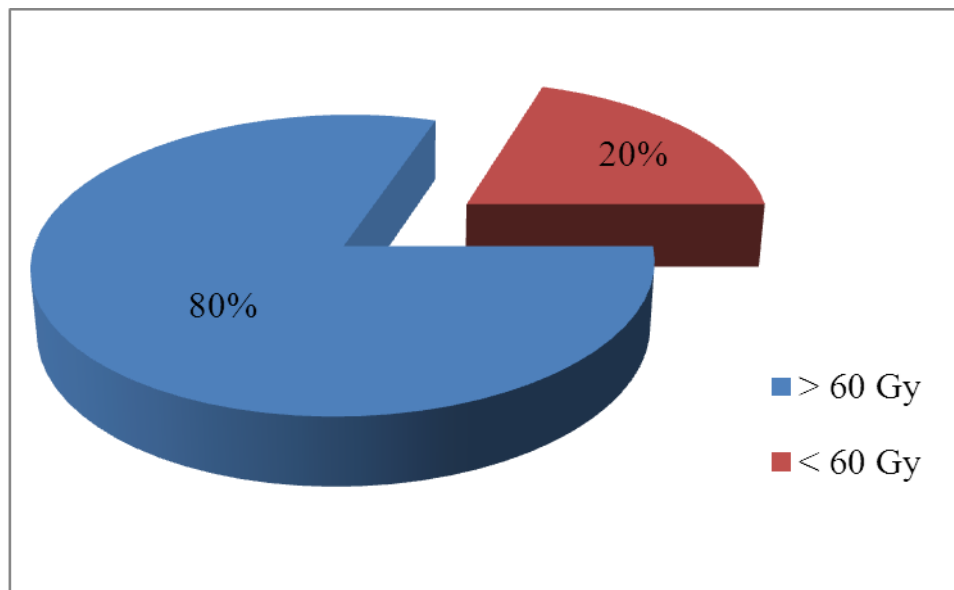
Đặc điểm cận lâm sàng	Số BN	Tỷ lệ %
Hình thái u qua nội soi		
Thâm nhiễm	12	17,1
Loét	14	20
Sùi	24	34,3
Chít hẹp	3	4,3
Xuất huyết	5	7,2
Không quan sát được	12	17,1

Nhận xét:

- Có 62,9% UTBM tuyến, 31,4% UTBM vảy và 5,7% UT tế bào lớn.
- Đặc điểm khối u tăng dần từ T1- T4 tăng dần theo tỷ lệ mắc, tuy nhiên không phụ thuộc vào kích thước u.
- U gặp nhiều ở phổi phải hơn phổi trái (52,8/47,2)

3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

3.2.1. Đặc điểm về liều xạ trị

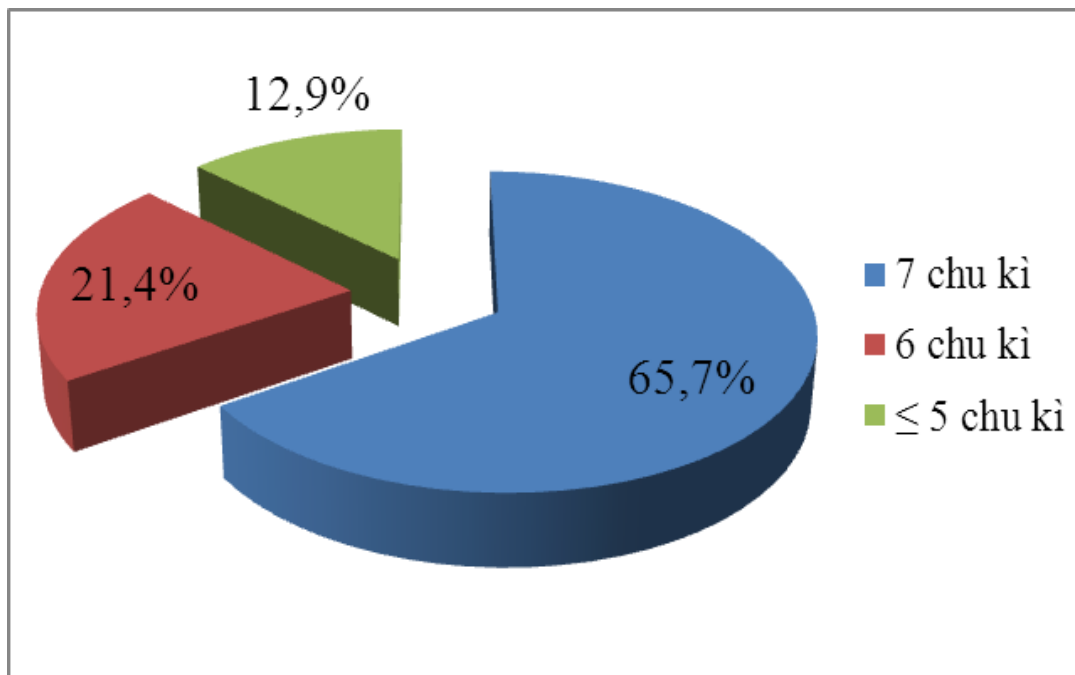


Biểu đồ 3.1: Liều xạ trị khối u

Nhận xét:

- Số bệnh nhân nhận được liều xạ > 60 Gy là 56 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 80%.
- Số bệnh nhân nhận được liều xạ < 60 Gy là 14 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 20%.

3.2.2. Đặc điểm chu kỳ hoá trị

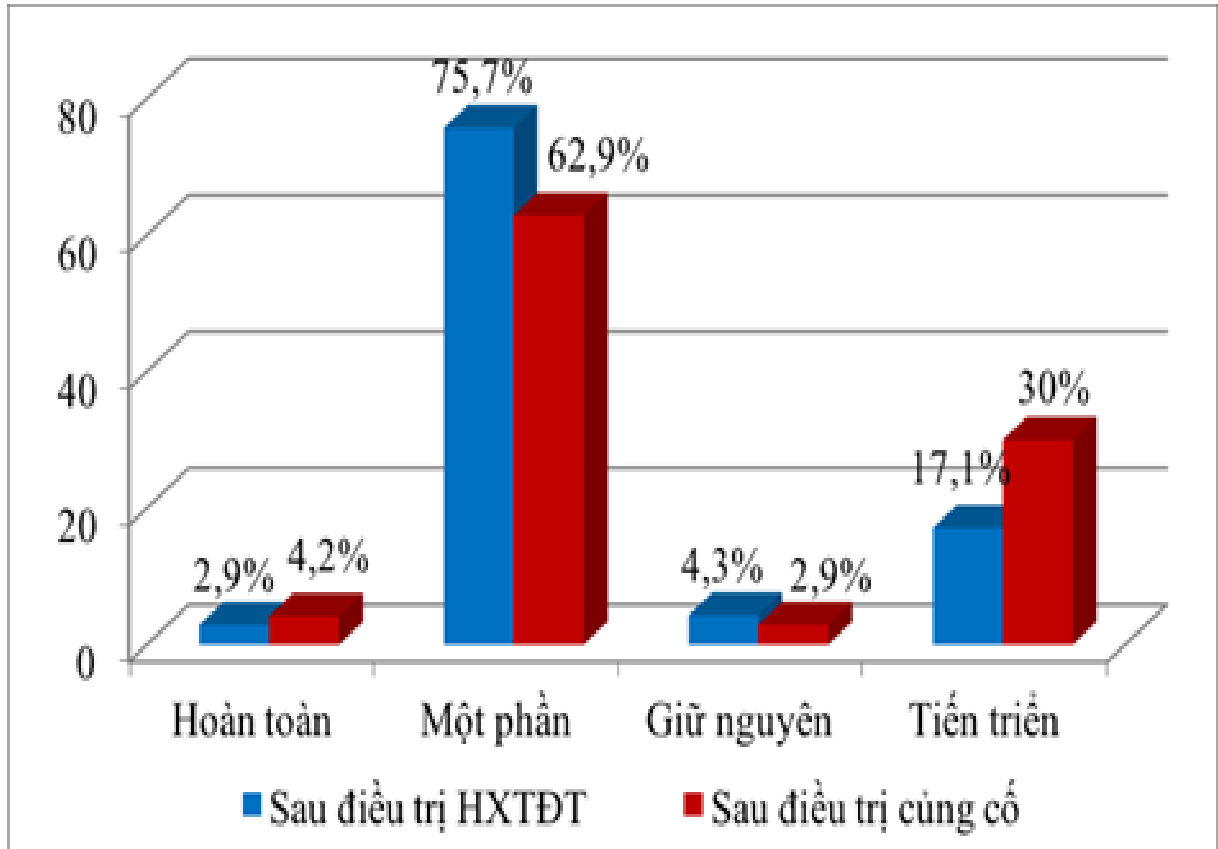


Biểu đồ 3.2: Số chu kỳ hoá trị điều trị

Nhận xét:

- Có 46 BN điều trị đủ 7 chu kỳ hoá trị, chiếm tỷ lệ 65,7%
- 21,4% BN điều trị 6 chu kỳ hoá trị.
- 12,9% BN điều trị ≤ 5 chu kỳ hoá trị.

3.2.3. Kết quả điều trị



Biểu đồ 3.3: Kết quả điều trị

Nhận xét:

- Trong tổng số 70 BN nghiên cứu có 2 BN đạt được đáp ứng hoàn toàn sau HXTĐT, chiếm tỷ lệ 2,9%.
- Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt được 82,9%.

3.2.4. Đánh giá đáp ứng theo các yếu tố

Bảng 3.3: Đánh giá đáp ứng theo các yếu tố

Các yếu tố		Có đáp ứng (Hoàn toàn + một phần)	Không đáp ứng (Giữ nguyên + tiến triển)	Tổng	P
Tuổi	< 50	16 (80%)	4 (20%)	20 (100%)	> 0,05
	≥ 50	39 (78%)	11 (22%)	50 (100%)	
Giới	Nam	43 (78,2%)	12 (21,8%)	55 (100%)	> 0,05
	Nữ	12 (80%)	3 (20%)	15 (100%)	
Sút cân	Có	20 (83,3%)	4 (16,7%)	24 (100%)	> 0,05
	Không	35 (76,1%)	11 (23,9%)	46 (100%)	
MBH	Tuyển	41 (93,2%)	3 (6,8%)	44 (100%)	< 0,05
	Không tuyển	14 (53,8%)	12 (46,2%)	26 (100%)	
Liều xạ	≥ 60Gy	45 (80,4%)	11 (19,6%)	56 (100%)	> 0,05
	< 60 Gy	10 (71,4%)	4 (28,6%)	14 (100%)	
Số chu kỳ hoá trị	7	37 (80,4%)	9 (19,6%)	46 (100%)	> 0,05
	< 7	18 (75%)	6 (25%)	24 (100%)	
N	N2	25 (89,3%)	3 (10,7%)	28 (100%)	> 0,05
	N3	30 (71,4%)	12 (28,6%)	42 (100%)	
T	T1,2	7 (46,6%)	8 (53,4%)	15 (100%)	< 0,05
	T3,4	48 (87,3%)	7 (12,7%)	55 (100%)	
Tổng		55	15	70 (100%)	

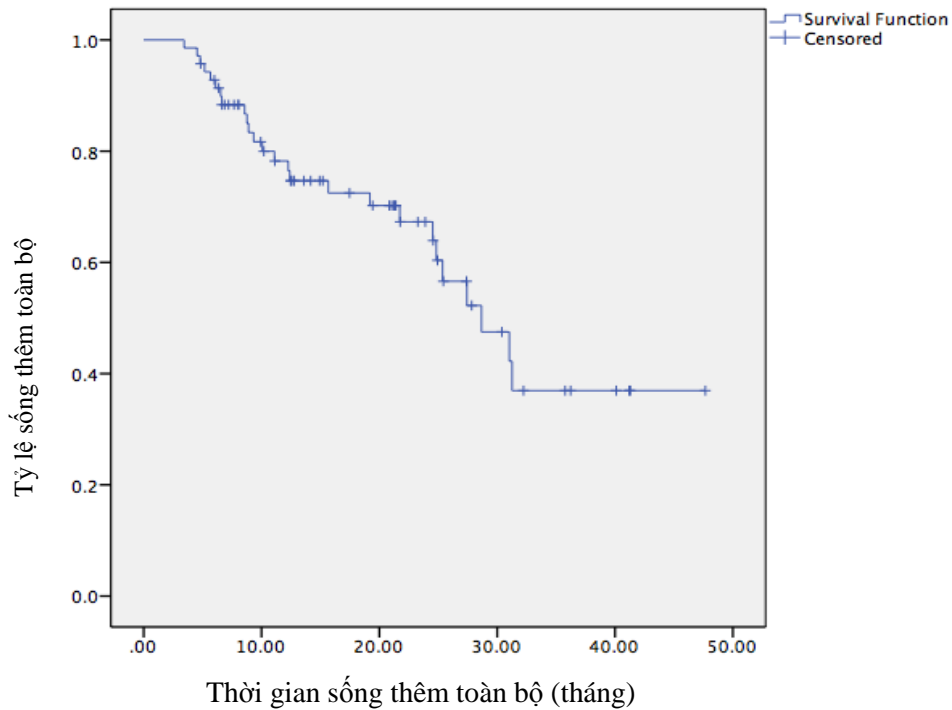
Nhận xét:

- Phân tích dưới nhóm thấy các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị bao gồm: thể mô bệnh học, kích thước khối u ban đầu. Các yếu tố không ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị bao gồm: tuổi, giới, tình trạng sút cân, liều xạ, số chu kỳ hoá trị, tình trạng hạch.

3.2.5. Kết quả sống thêm toàn bộ

Bảng 3.4: Kết quả sống thêm toàn bộ

Số BN (N)	Thời gian STTB trung bình (tháng)	Tỷ lệ STTB 12 tháng (%)	Tỷ lệ STTB 24 tháng (%)	Tỷ lệ STTB 36 tháng (%)	STTB trung vị (tháng)
70	29,5 ± 2,4	78	67	37	28,6±3,4



Biểu đồ 3.4: Kết quả sống thêm toàn bộ

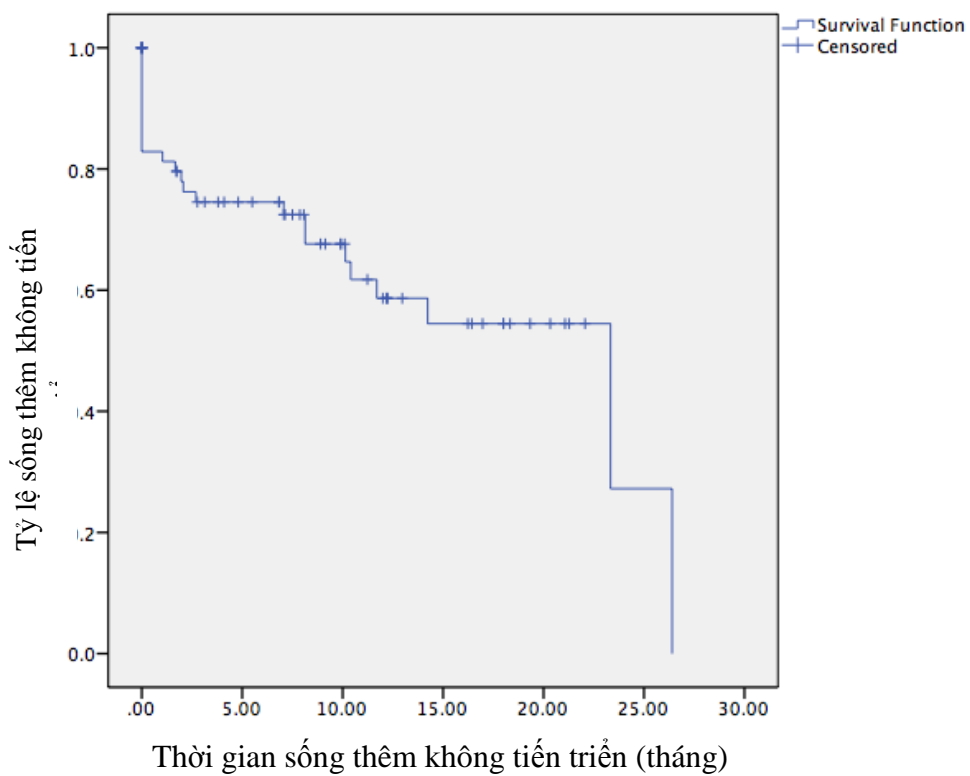
Nhận xét:

- Tỷ lệ STTB tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm tương ứng là 78%, 67% và 37%.
- Bệnh nhân sống dài nhất trong nghiên cứu là 47,6 tháng, bệnh nhân tử vong sớm nhất ở thời điểm nghiên cứu là 3,4 tháng.

3.2.6. Kết quả sống thêm không tiến triển

Bảng 3.5: Kết quả sống thêm không tiến triển

Số BN (N)	Thời gian STKTT trung bình (tháng)	Thời gian STKTT trung vị (tháng)	95%CI
70	15,8 ± 1,5	23,3 ± 7,2	9,074–37,592



Biểu đồ 3.5: Kết quả sống thêm không tiến triển

Nhận xét:

- Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là 15,8 tháng.
- Thời gian sống thêm không tiến triển trung vị là 23,3 tháng.

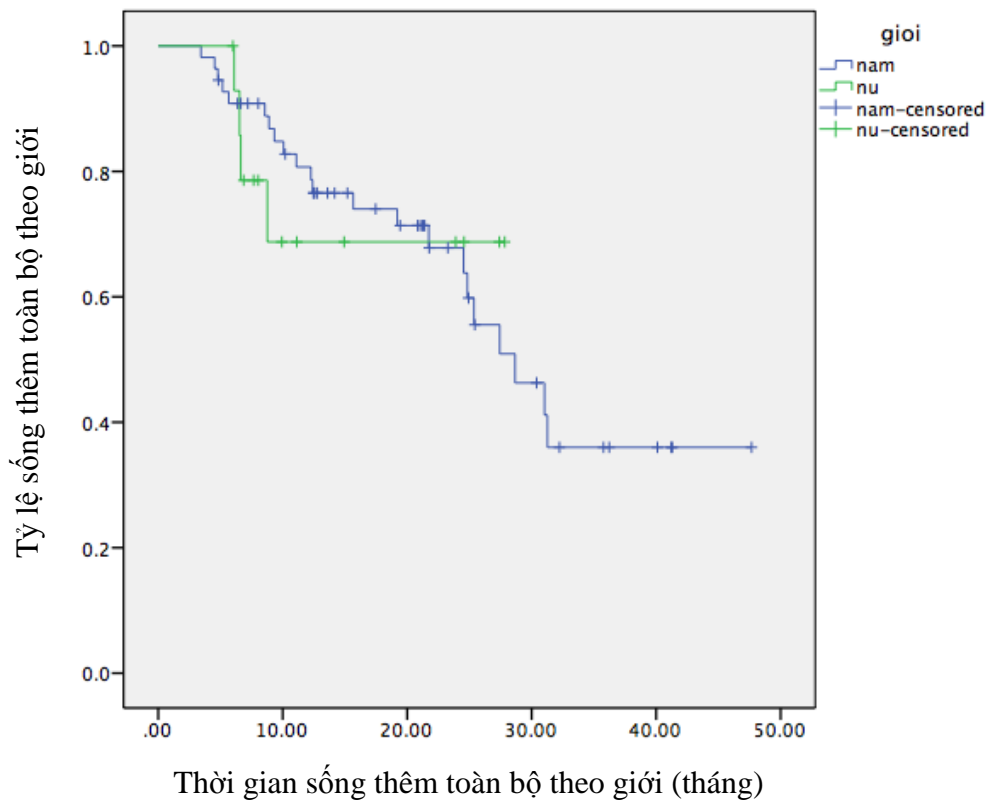
3.3. PHÂN TÍCH SỐNG THÊM LIÊN QUAN TỚI CÁC YẾU TỐ

3.3.1. Phân tích sống thêm toàn bộ liên quan tới các yếu tố

3.3.1.1. Sống thêm toàn bộ theo giới

Bảng 3.6: Kết quả sống thêm toàn bộ theo giới

Giới	Số bệnh nhân (n)	Thời gian STTB trung bình (tháng)	Thời gian STTB trung vị (tháng)	p
Nam	55	29,6 ± 2,6	28,6 ± 2,4	0,857
Nữ	15	21,3 ± 2,7	22,5 ± 2,3	
Tổng	70	29,5 ± 2,4	28,6 ± 2,1	



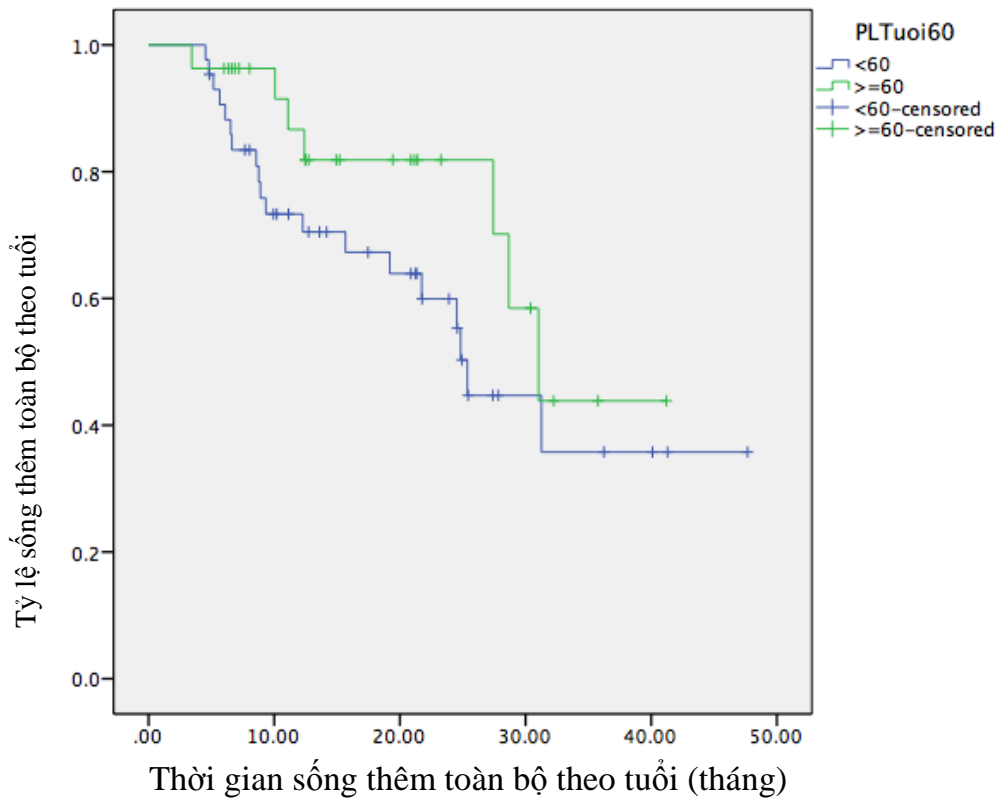
Biểu đồ 3.6: Kết quả sống thêm toàn bộ theo giới

Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ trung vị ở nam là 28,6 tháng so với nữ là 22,5 tháng, với $p = 0,857$.

3.3.1.2. Sống thêm toàn bộ theo tuổi

Bảng 3.7: Kết quả sống thêm toàn bộ theo tuổi

Nhóm	Số BN (n)	Thời gian STTB trung vị (tháng)	Thời gian STTB trung bình (tháng)	p
< 50	20	25,3 ± 2,3	27,8 ± 3,1	0,162
≥ 50	50	31,0 ± 2,1	30,9 ± 2,9	
Tổng	70	28,6 ± 1,7	29,5 ± 2,4	



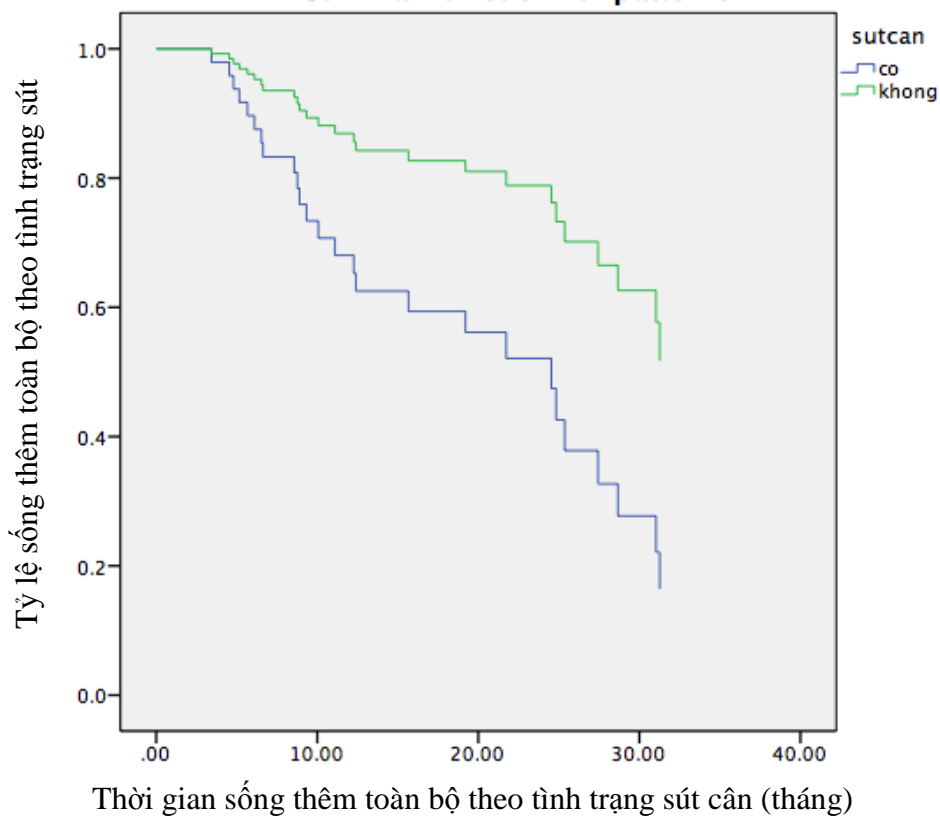
Biểu đồ 3.7: Kết quả sống thêm toàn bộ theo tuổi

Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ trung vị ở BN < 50 tuổi là 25,3 tháng dài hơn so với BN ≥ 50 là 31 tháng, $p = 0,162$ không có ý nghĩa thống kê.

3.3.1.3. Sống thêm toàn bộ theo tình trạng sút cân

Bảng 3.8: Kết quả sống thêm toàn bộ theo tình trạng sút cân

Tình trạng sút cân	Số BN (n)	Thời gian STTB trung bình (tháng)	Thời gian STTB trung vị (tháng)	p
Có sút cân	24	22,3± 3,1	21,0 ± 1,7	0,044
Không sút cân	46	33,1 ± 2,9	28,6 ± 1,3	
Tổng	70	29,5 ±2,4	28,6 ± 1,6	



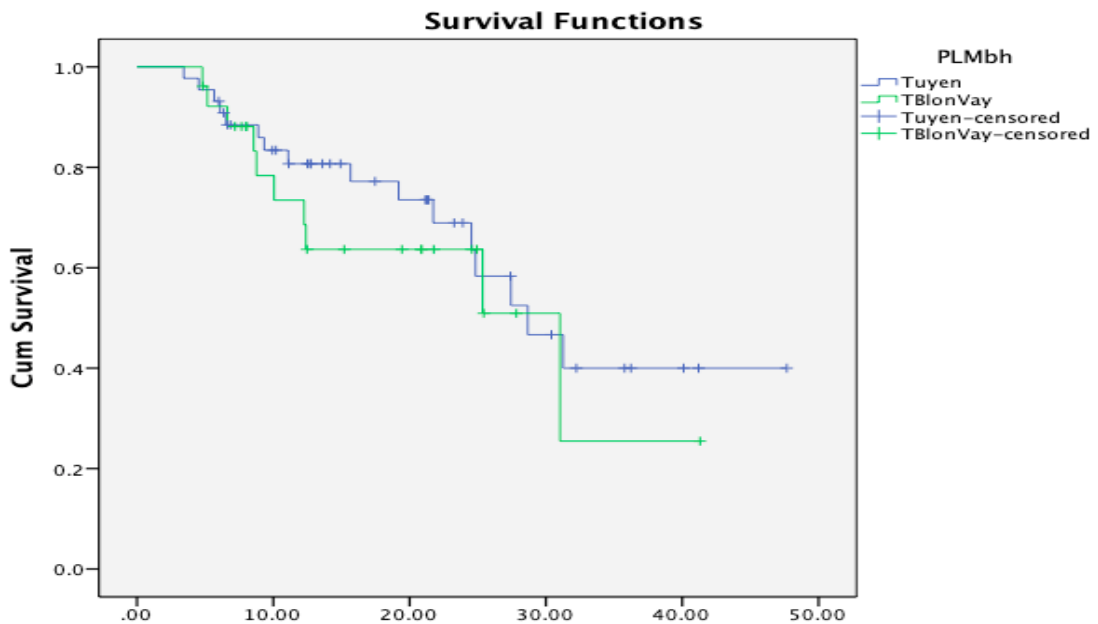
Biểu đồ 3.8: Kết quả sống thêm toàn bộ theo tình trạng sút cân

Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ trung vị ở nhóm có sút cân là 21 tháng so với nhóm không sút cân là 28,6 tháng, với $p = 0,044$.

3.3.1.4. Sống thêm toàn bộ theo thể mô bệnh học

Bảng 3.9: Sống thêm toàn bộ theo thể mô bệnh học

Thể mô bệnh học	Số BN (n)	Thời gian STTB trung bình (tháng)	Thời gian STTB trung vị (tháng)	p
Tuyến	44	30,6 ± 2,9	28,6±2,1	0,486
Vây/Tế bào lớn	26	24,8 ± 2,3	31,0±2,3	
Tổng	70	29,5 ± 2,4	28,6 ± 2,2	



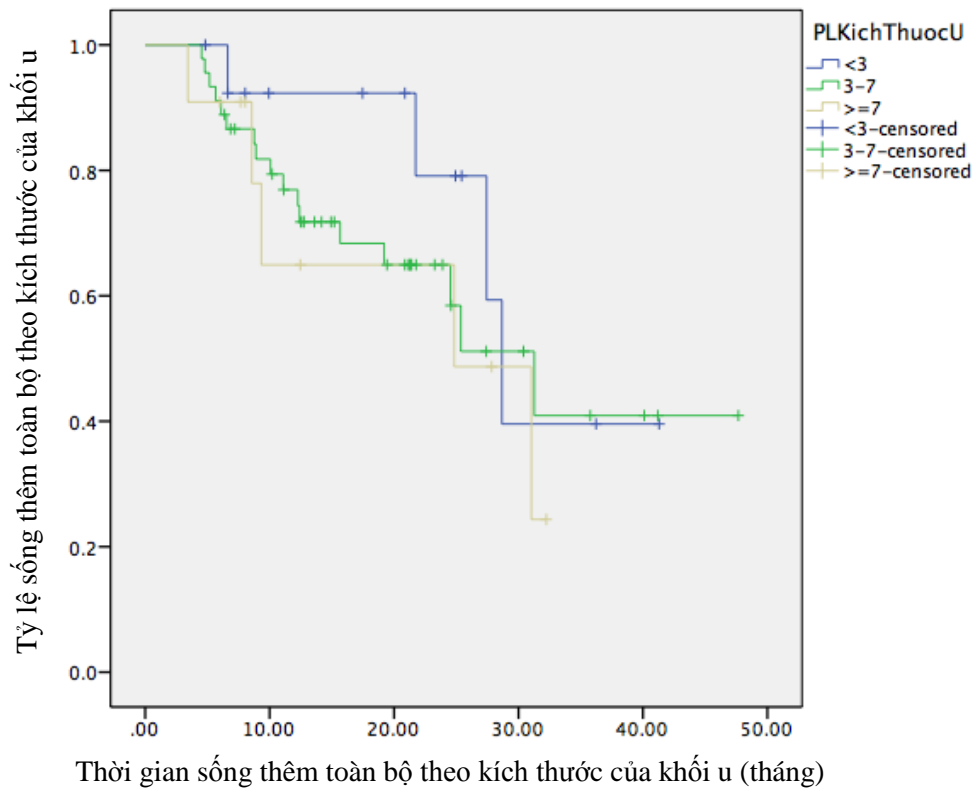
Biểu đồ 3.9: Sống thêm toàn bộ theo thể mô bệnh học

Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ trung vị ở nhóm UTBM tuyến là 28,6 tháng so với nhóm còn lại là 31 tháng, với $p = 0,486$.

3.3.1.5. Sống thêm toàn bộ theo kích thước u

Bảng 3.10: Sống thêm toàn bộ theo kích thước của khối u

Kích thước u (cm)	Số BN (n)	Thời gian STTB trung bình (tháng)	Thời gian STTB trung vị (tháng)	p
< 3	14	30,8 ± 3,6	28,6 ± 2,1	0,593
3-7	45	29,6 ± 3,2	31,2 ± 2,4	
≥ 7	11	22,0 ± 3,8	24,8 ± 1,5	
Tổng	70	29,5 ± 2,4	28,6 ± 2,4	



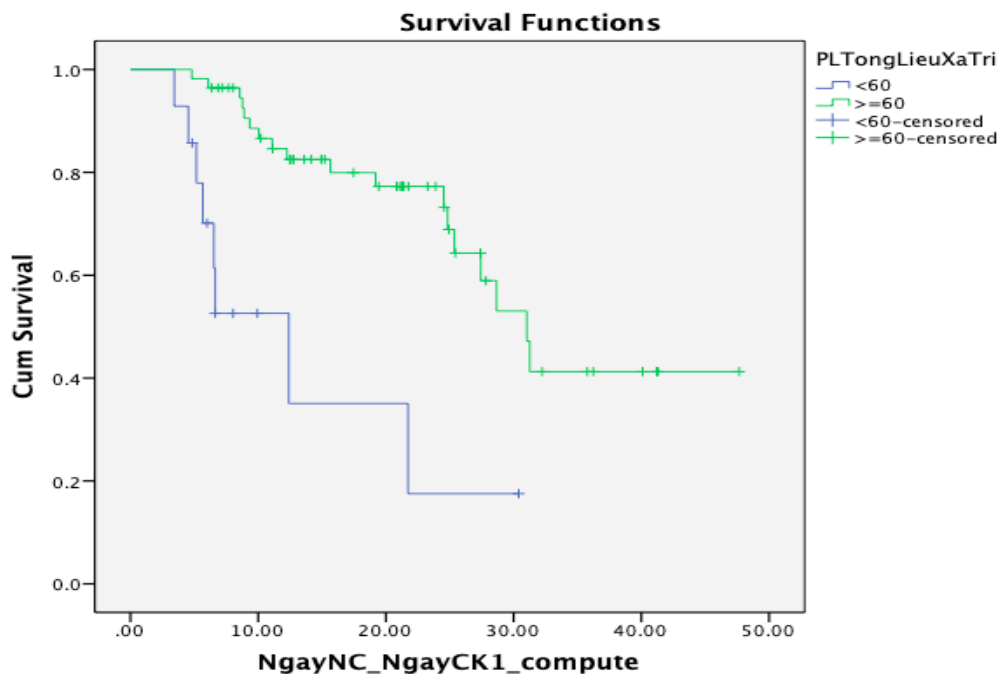
Biểu đồ 3.10: Sống thêm toàn bộ theo kích thước của khối u

Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ trung vị ở u < 3 cm là 28,6 tháng so với u từ 3-7 cm là 31,2 tháng và u ≥ 7 cm là 24,8 tháng, với p = 0,59.

3.3.1.6. Sống thêm toàn bộ theo liều xạ

Bảng 3.11: Sống thêm toàn bộ theo liều xạ

Liều xạ trị	Số BN (n)	Thời gian STTB trung bình (tháng)	Thời gian STTB trung vị (tháng)	p
< 60 Gy	14	13,8 ± 3,2	12,4 ± 3,4	
≥ 60 Gy	56	32,2 ± 2,7	31,3 ± 2,1	0,04
Tổng	70	29,5 ± 2,4	28,6 ± 2,3	



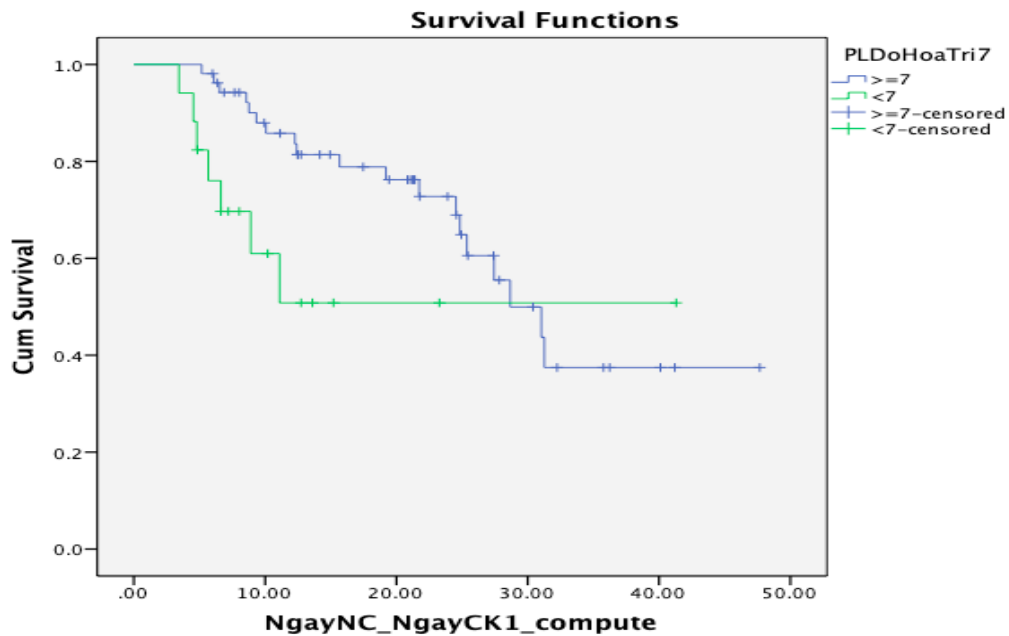
Biểu đồ 3.11: Sống thêm toàn bộ theo liều xạ

Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ trung vị ở nhóm xạ trị < 60 Gy là 12,4 tháng ngắn hơn so với nhóm xạ trị ≥ 60 Gy là 31,3 tháng với $p = 0,04$ có ý nghĩa thống kê.

3.3.1.7. Sống thêm toàn bộ theo số đợt hoá trị

Bảng 3.12: Sống thêm toàn bộ theo số đợt hoá trị

Đợt hoá trị	Số BN (n)	Thời gian STTB trung bình (tháng)	p
< 7	24	28,4 ± 3,579	0,875
7	46	28,6 ± 2,86	
Tổng	70	29,5 ± 2,47	



Biểu đồ 3.12: Sống thêm toàn bộ theo số đợt hoá trị

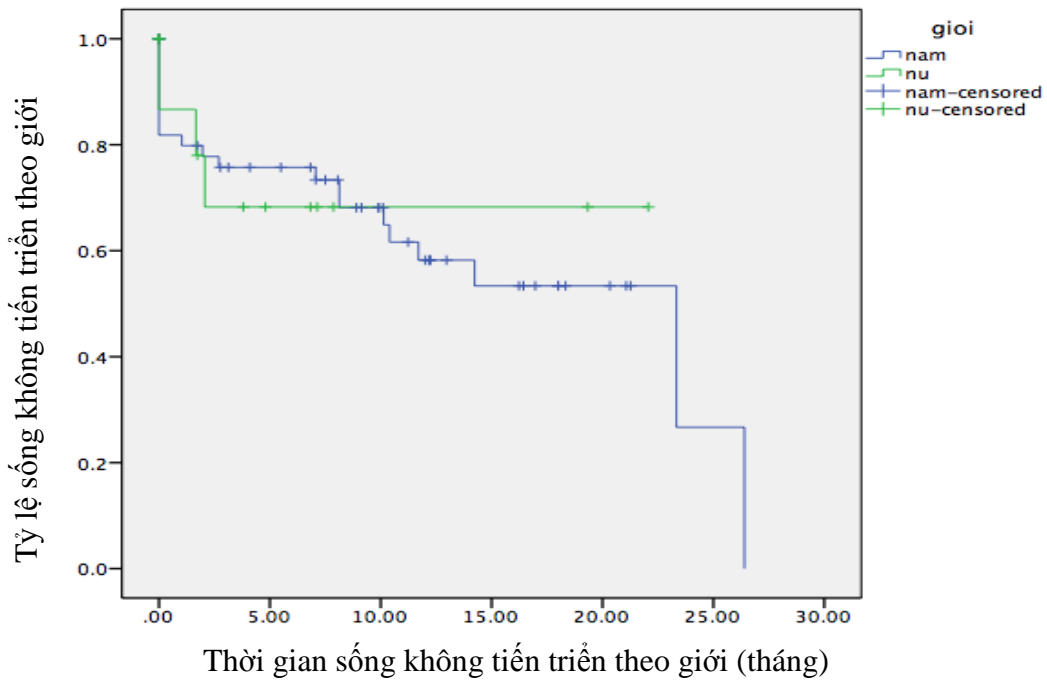
Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình ở nhóm điều trị 7 tuần hoá trị là 28,6 tháng so với nhóm điều trị dưới 7 tuần là 28,4 tháng, với $p = 0,875$.

3.3.2. Phân tích sống thêm không tiên triển liên quan tới các yếu tố

3.3.2.1. Sống thêm không tiên triển theo giới

Bảng 3.13: Kết quả sống thêm không tiên triển theo giới

Giới	Số BN (n)	Thời gian STKTT trung vị (tháng)	Thời gian STKTT trung bình (tháng)	p
Nam	55	23,3 ± 1,5	15,7 ± 1,7	0,939
Nữ	15	23,1 ± 1,7	15,4 ± 2,8	
Tổng	70	23,3 ± 1,7	29,5 ± 2,4	



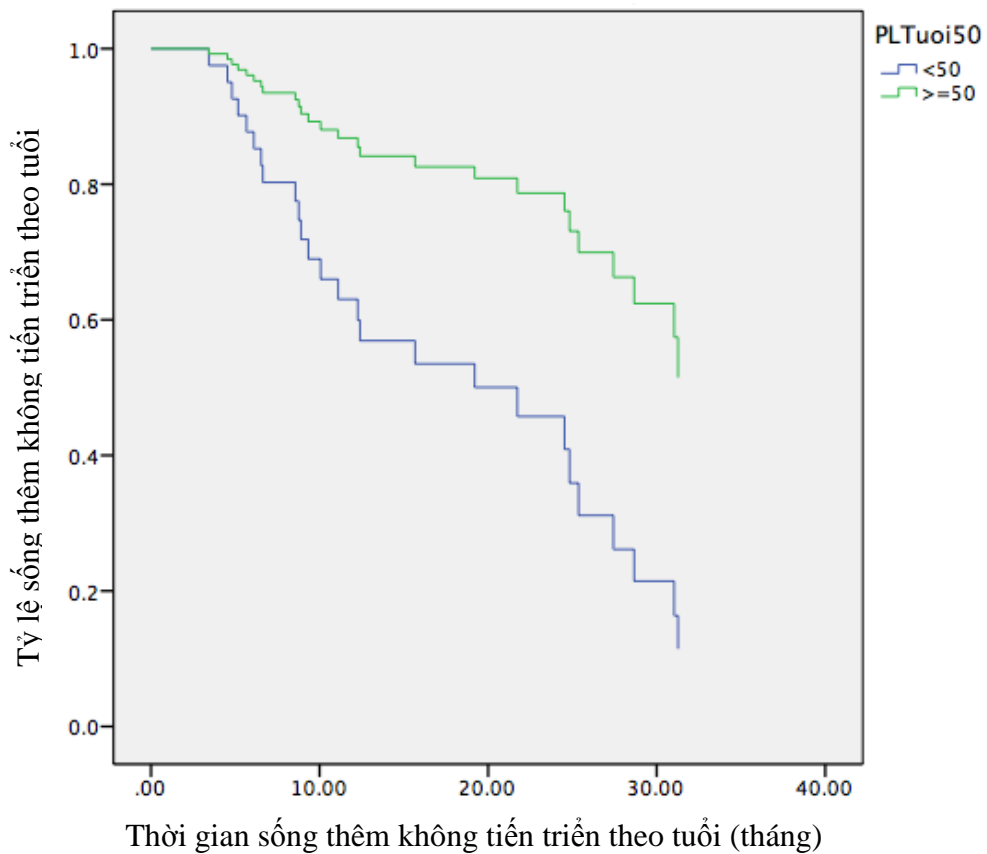
Biểu đồ 3.13: Kết quả sống thêm không tiên triển theo giới

Nhận xét: Thời gian sống thêm không tiên triển trung vị ở nam là 23,3 tháng so với nữ là 23,1 tháng, với $p = 0,939$.

3.3.2.2. Sống thêm không tiến triển theo tuổi

Bảng 3.14: Kết quả sống thêm không tiến triển theo tuổi

Nhóm	Số BN (n)	Thời gian STKTT trung bình (tháng)	Thời gian STKTT trung vị (tháng)	p
< 50	20	10,0 ± 2,2	11,7 ± 1,7	0,042
≥ 50	50	17,6 ± 1,8	23,3 ± 1,6	
Tổng	70	15,8 ± 1,5	23,3 ± 1,5	



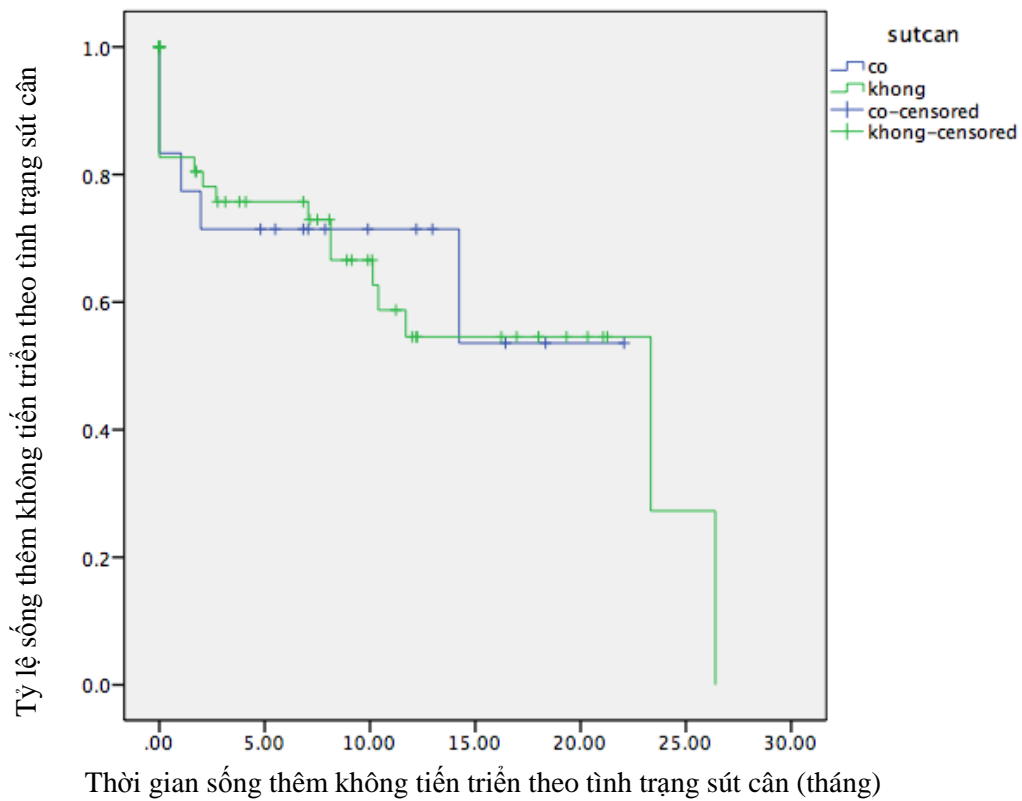
Biểu đồ 3.14: Kết quả sống thêm không tiến triển theo tuổi

Nhận xét: Thời gian sống thêm không tiến triển trung vị ở BN < 50 tuổi là 11,7 tháng so với BN ≥ 50 là 23,3 tháng, với $p = 0,042$.

3.3.2.3. Sống thêm không tiến triển theo tình trạng sút cân

Bảng 3.15: Kết quả sống thêm không tiến triển theo tình trạng sút cân

Tình trạng sút cân	Số BN (n)	Thời gian STKTT trung bình (tháng)	Thời gian STKTT trung vị (tháng)	p
Có sút cân	24	14,5 ± 2,4	21,0 ± 1,4	0,899
Không sút cân	46	15,7 ± 1,8	23,3 ± 1,6	
Tổng	70	15,8 ± 1,5	23,3 ± 2,1	



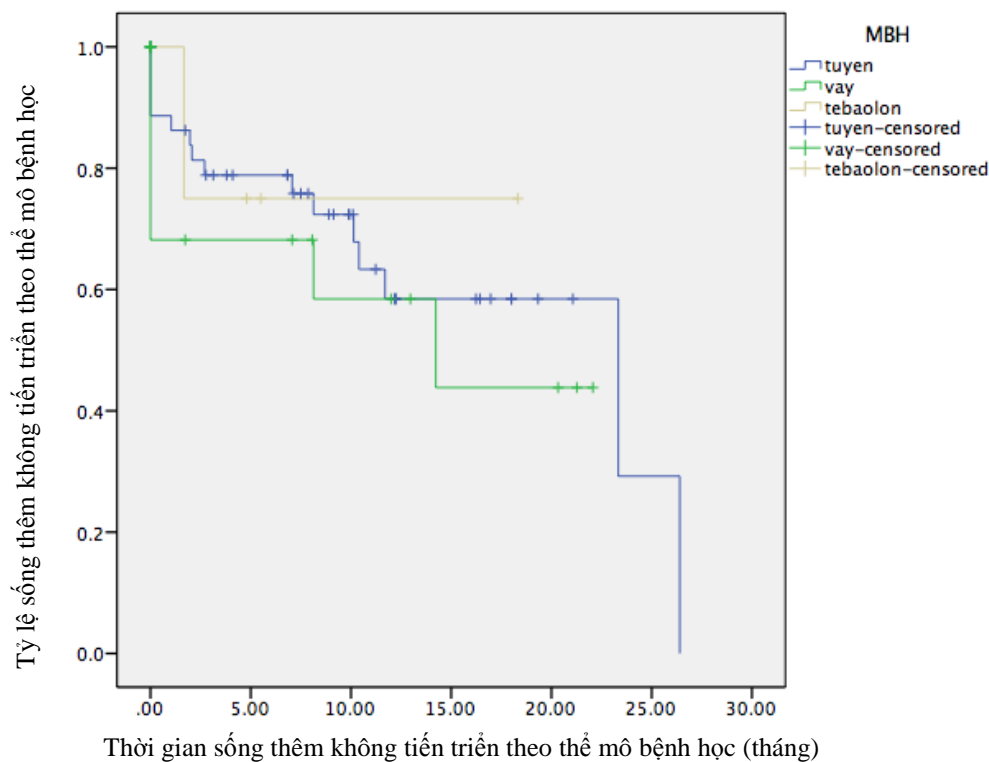
Biểu đồ 3.15: Kết quả sống thêm không tiến triển theo tình trạng sút cân

Nhận xét: Thời gian sống thêm không tiến triển trung vị ở nhóm BN có sút cân là 21 tháng so với BN không sút cân là 23,3 tháng, với $p = 0,899$.

3.3.2.4. Sống thêm không tiến triển theo thể mô bệnh học

Bảng 3.16: Sống thêm không tiến triển theo thể mô bệnh học

Thể mô bệnh học	Số BN (n)	Thời gian STKTT trung bình (tháng)	Thời gian STKTT trung vị (tháng)	p
Tuyến	44	16,7 ± 1,9	15,3 ± 2,1	0,346
Vảy/Tế bào lớn	26	12,9 ± 2,3	14,5 ± 3,2	
Tổng	70	15,8 ± 1,5	13,2 ± 3,2	



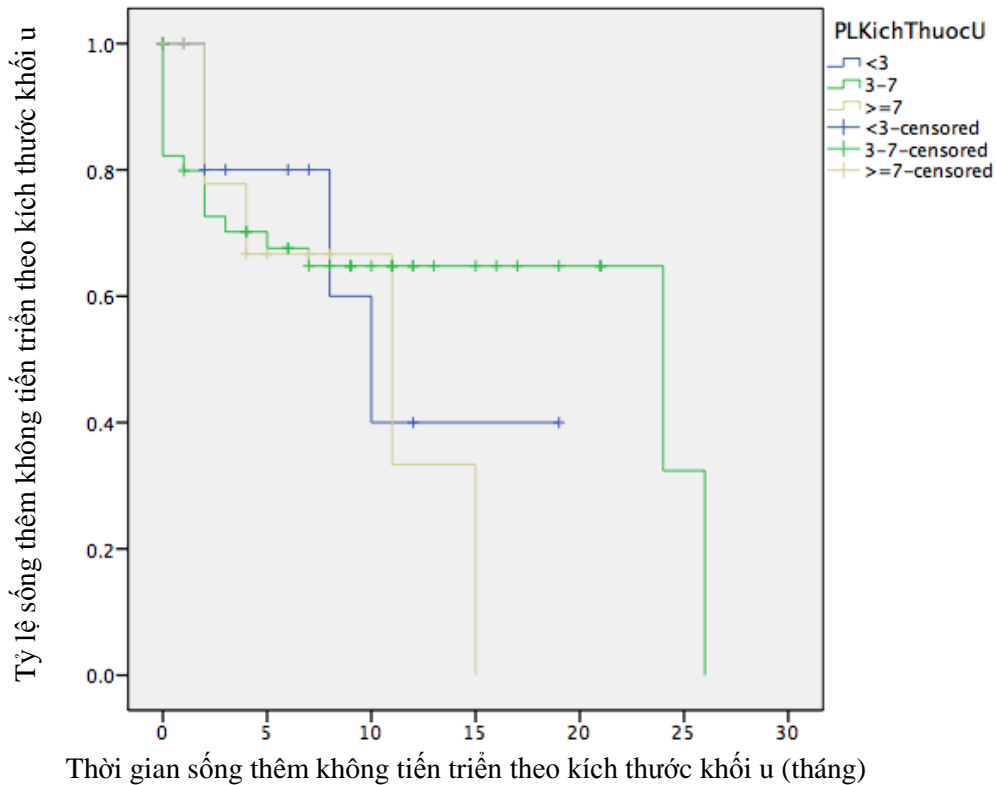
Biểu đồ 3.16: Sống thêm không tiến triển theo thể mô bệnh học

Nhận xét: Thời gian sống thêm không tiến triển trung vị ở nhóm UTBM tuyến là 15,3 tháng so với nhóm còn lại là 14,5 tháng, với $p = 0,346$.

3.3.2.5. Sống thêm không tiến triển theo kích thước u

Bảng 3.17: Sống thêm không tiến triển theo kích thước khối u

Kích thước u (cm)	Số BN (n)	Thời gian STKTT trung bình (tháng)	Thời gian STKTT trung vị (tháng)	p
< 3	14	16,6 ± 3,5	23,3 ± 1,5	0,431
3-7	45	17,0 ± 1,9	26,4 ± 2,3	
≥ 7	11	8,9 ± 2,2	11,7 ± 2,1	
Tổng	70	15,8 ± 1,5	23,3 ± 3,2	



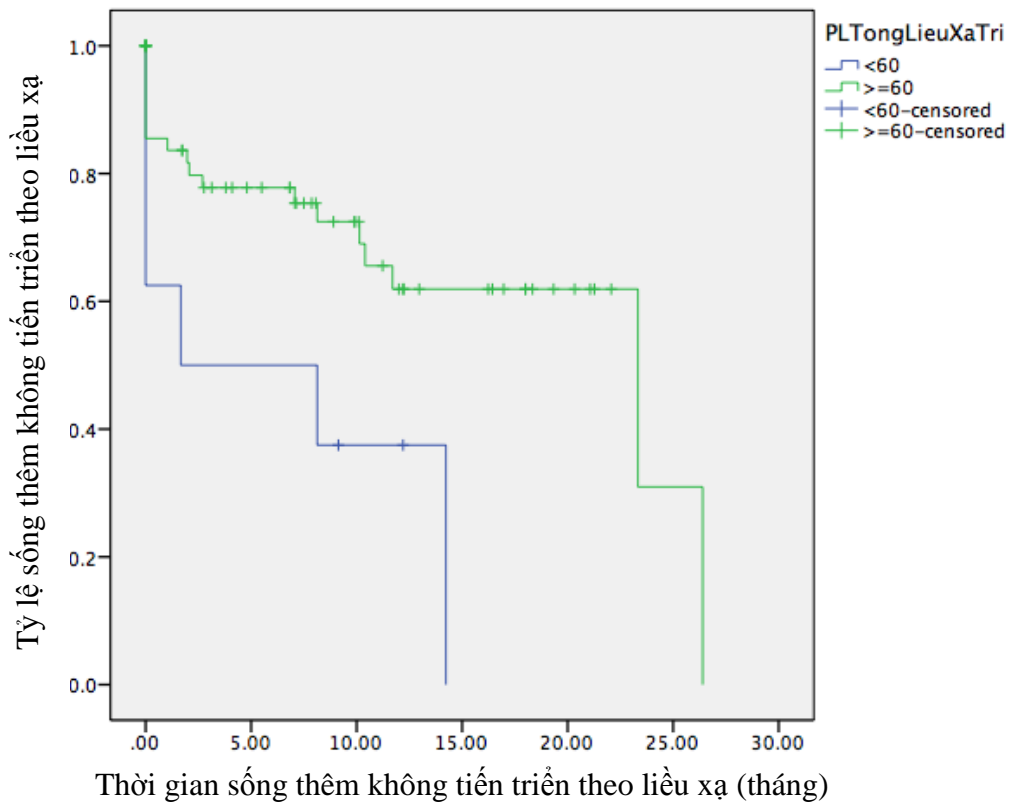
Biểu đồ 3.17: Sống thêm không tiến triển theo kích thước khối u

Nhận xét: Thời gian sống thêm không tiến triển trung vị ở $u < 3$ cm là 23,3 tháng so với u từ 3-7 cm là 26,4 tháng và $u \geq 7$ cm là 11,7 tháng, với $p = 0,431$.

3.3.2.6. Sống thêm không tiến triển theo liều xạ

Bảng 3.18: Sống thêm không tiến triển theo liều xạ

Liều xạ trị	Số BN (n)	Thời gian STKTT trung bình (tháng)	Thời gian STKTT trung vị (tháng)	p
< 60 Gy	14	6,5 ± 2,4	7,5 ± 2,1	0,017
≥ 60 Gy	56	17,0 ± 1,6	23,3 ± 3,2	
Tổng	70	15,8 ± 1,5	23,3 ± 2,1	



Biểu đồ 3.18: Sống thêm không tiến triển theo liều xạ

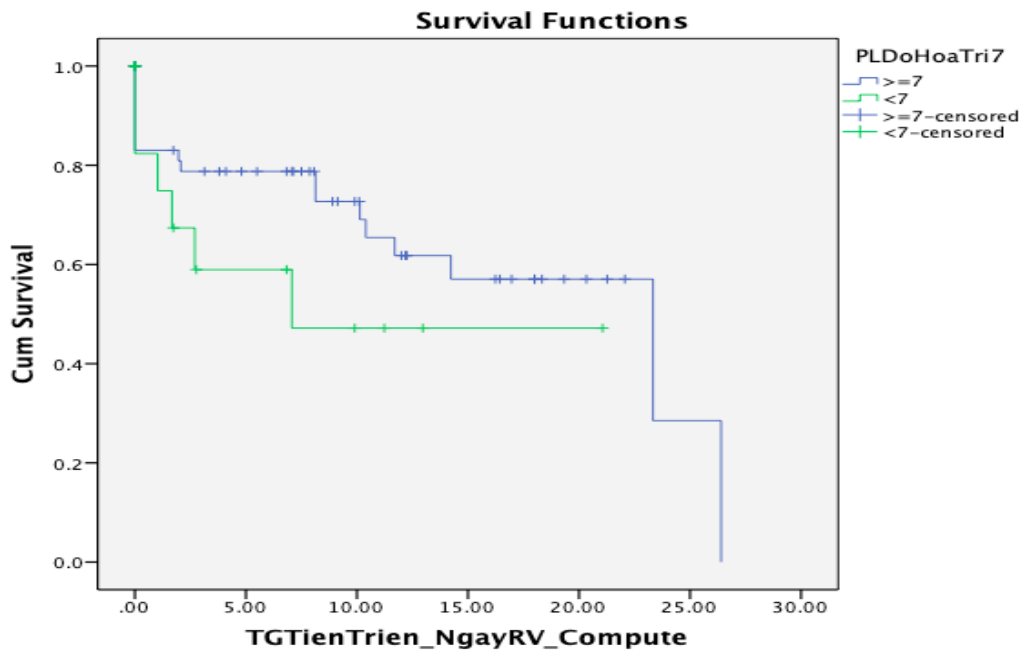
Nhận xét:

Thời gian sống thêm không tiến triển trung vị ở nhóm xạ trị < 60 Gy là 7,5 tháng so với nhóm xạ trị ≥ 60 Gy là 23,3 tháng với $p = 0,017$.

3.3.2.7. Sống thêm không tiến triển theo số đợt hoá trị

Bảng 3.19: Sống thêm không tiến triển theo số đợt hoá trị

Đợt hoá trị	Số BN (n)	Thời gian STKTT trung bình (tháng)	Thời gian STKTT trung vị (tháng)	p
7	46	15,6 ± 1,7	23,3 ± 3,4	
< 7	24	11,2 ± 2,7	7,0 ± 1,4	0,208
Tổng	70	15,8 ± 1,5	23,3 ± 4,2	



Biểu đồ 3.19: Sống thêm không tiến triển theo số đợt hoá trị

Nhận xét: Thời gian sống thêm không tiến triển trung vị ở nhóm điều trị 7 tuần hoá trị là 23,3 tháng so với nhóm điều trị dưới 7 tuần là 7 tháng, với $p = 0,208$.

Bảng 3.20. Phân tích mối liên quan giữa sống thêm với phương pháp điều trị

	Điều trị đủ HXTĐT (45 BN)	Điều trị không đủ HXTĐT (25 BN)	Tổng 70 BN	P
STTB trung bình (tháng)	32,5± 2,7	22,1±3,9	29,5±2,4	0,008
STKTT trung bình (tháng)	17,6±1,8	10,4±2,2	15,8±1,6	0,035

Nhận xét:

- Trong số 70 BN được HXTĐT có 45 nhận đủ liều hoá trị và xạ trị, thời gian STTB, STKTT trung bình cao hơn so với nhóm không nhận đủ liều điều trị, với p có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.21: Phân tích mối liên quan giữa sống thêm trong nhóm điều trị không đủ liều trình HXTĐT

	HC 7 tuần XT < 60 Gy	HC < 7 tuần XT đủ liều	Không điều trị đủ cả hoá xạ trị	Tổng	P
Số BN	8	11	6	25	
STTB trung bình (tháng)	17,2±4	30,2±5,2	5,5±0,5	29,5±2,4	0,009
STKTT trung bình (tháng)	5,2±1,5	14,5±3	1,3±0,5	15,8±1,5	0,093

Nhận xét:

- Trong nhóm BN không nhận đủ liều trình HXTĐT (25BN), nhóm nhận điều trị đủ liều xạ trị (8BN) có thời gian STTB trung bình cao hơn so với các nhóm còn lại với p có ý nghĩa thống kê.

3.4. ĐỘ TÍNH ĐIỀU TRỊ

3.4.1. Độ tính trên hệ tạo huyết

Bảng 3.22: Độ tính trên hệ tạo huyết

Độc tính	Mọi độ		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	Số BN (%)		Số BN (%)		Số BN (%)		Số BN (%)		Số BN (%)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hạ huyết sắc tố	55	78,6	52	74,2	2	2,8	1	1,4	0	0
Hạ bạch cầu	51	72,8	13	18,5	32	45,7	6	8,6	0	0
Hạ bạch cầu trung tính	35	50	19	27,2	11	15,7	5	7,1	0	0
Hạ tiểu cầu	17	24,2	15	21,4	1	1,4	0	0,0	1	1,4

Nhận xét:

- Tỷ lệ hạ huyết sắc tố chiếm 78,6%, trong đó chủ yếu là hạ độ 1 (74,2%).

- Tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính chiếm tỷ lệ 50%, không ghi nhận trường hợp nào hạ bạch cầu kèm theo sốt.

- Tỷ lệ hạ tiểu cầu là 24,2%, có 1,4% trường hợp hạ tiểu cầu độ 4, không kèm theo xuất huyết trên lâm sàng.

3.4.2. Độc tính ngoài hệ tạo huyết

Bảng 3.23: Độc tính trên gan, thận

Độc tính	Mọi độ		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	Số BN (%)		Số BN (%)		Số BN (%)		Số BN (%)		Số BN (%)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tăng AST/ALT	33	47,1	29	41,4	4	5,7	0	0,0	0	0,0
Tăng Ure	11	15,7	11	15,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Tăng Creatinine	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Nhận xét:

- Tỷ lệ tăng men gan là 47,1%, trong đó chủ yếu là tăng men gan độ 1, không gây gián đoạn điều trị.

- Không ghi nhận trường hợp nào tăng creatinine trong suốt quá trình điều trị.

3.4.3. Các độc tính khác

Bảng 3.24: Các độc tính khác

Độc tính	Mọi độ		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
Nôn	11	15,7	11	15,7	0	0	0	0	0	0
Viêm phổi	30	42,8	22	31,4	8	11,4	0	0	0	0
Viêm da	36	51,4	33	47,1	3	4,3	0	0	0	0
Chán ăn	26	37,1	25	35,7	1	1,4	0	0	0	0
Viêm thực quản	36	51,4	30	42,9	6	8,6	0	0	0	0
Sút cân	1	1,4	1	1,4	0	0	0	0	0	0

Nhận xét:

- Tỷ lệ viêm phổi liên quan đến điều trị là 42,8%, trong đó viêm phổi độ 1 chiếm 31,4%.
- Tỷ lệ viêm thực quản là 51,4%, trong đó chủ yếu là viêm độ 1 (42,9%).
- Không gặp bệnh nhân liên quan tới độc tính độ 3 trở lên.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG

4.1.1. Kết quả nghiên cứu

Trong nghiên cứu chúng tôi sử dụng bộ đôi hoá trị: paclitaxel 45mg/m² ngày 1, carboplatin AUC = 2 ngày 1, điều trị chu kỳ hàng tuần phối hợp đồng thời với xạ trị. Trong số 70 bệnh nhân nghiên cứu, có 46 bệnh nhân điều trị đủ 7 chu kỳ hoá trị, chiếm 65,7%, 24 bệnh nhân điều trị dưới 7 chu kỳ hoá trị, chiếm 34,3% trong đó 21,4% số bệnh nhân điều trị 6 chu kỳ và 12,9% điều trị 5 chu kỳ (Biểu đồ 3.2). Có tất cả 456 chu kỳ điều trị hoá trị trong tổng số 490 chu kỳ hoá trị dự kiến, tỷ lệ hoàn thành điều trị hoá trị là 93%. Không ghi nhận trường hợp BN phải giảm liều điều trị. Giải thích cho việc điều trị không đủ số chu kỳ hoá trị đặt ra do: tỷ lệ hạ tiểu cầu độ 4 là 1,4%, hạ bạch cầu trung tính độ 3 là 7,1%, viêm thực quản độ 2 là 8,6%, viêm phổi độ 2 là 11,4%, các độc tính này ảnh hưởng đến liệu trình điều trị dẫn đến các bệnh nhân bị kéo dài ngày điều trị trong khi điều trị xạ trị vẫn được chỉ định.

Trong nghiên cứu với thiết kế tương tự, Belani (2005) ghi nhận tỷ lệ hoàn thành đủ chu kỳ hoá trị là 70%, để giải thích cho lý do không hoàn thành đủ liệu trình điều trị, tác giả ghi nhận các lý do: bệnh tiến triển, thể trạng bệnh nhân kém, biến chứng liên quan đến điều trị...[7].

Tác giả Choy và cộng sự tiến hành trên 40 bệnh nhân với phác đồ tương tự ghi nhận tỷ lệ hoàn thành phác đồ hoá trị là 93,4%, tương tự kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi [77].

Trong một nghiên cứu về điều trị HXTĐT đôi với UTPKTBN với thiết kế tương tự, các tác giả Nhật Bản tiến hành trên các đối tượng bệnh nhân già với tuổi trung bình là 78 tuổi cho thấy tỷ lệ hoàn tất đủ 6 chu kỳ hoá trị là 60% và không gặp độc tính độ 4 hoặc tử vong liên quan tới điều trị.

Với thiết kế ban đầu là xạ trị sẽ được tiến hành đồng thời hoá trị, hoá trị sẽ được truyền vào ngày đầu tiên của tuần sau đó bệnh nhân sẽ được xạ trị 5 buổi/tuần trong vòng 6 tuần. Tuy nhiên, trong quá trình điều trị không phải tất cả các bệnh nhân đều đạt được liều điều trị đặt ra do phụ thuộc vào nhiều yếu tố. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 80% bệnh nhân điều trị đủ liều xạ trị ≥ 60 Gy, và có 20% bệnh nhân phải ngắt quãng quá trình điều trị xạ trị và không điều trị đủ kế hoạch xạ trị do ảnh hưởng của tác dụng phụ viêm thực độ 2 (8,6%) dẫn tới bệnh nhân ăn uống kém, thể trạng giảm sút, gây gián đoạn điều trị, hoặc do viêm phổi dẫn tới bệnh nhân phải dừng điều trị một thời gian để đợi hồi phục sau đó mới điều trị tiếp hoặc ghi nhận một số tác dụng phụ của hoá trị: hạ tiểu cầu độ 4 (1BN), tăng men gan độ 2 (4BN), hạ bạch cầu trung tính độ 3 (5 BN) gây ra gián đoạn điều trị và kết quả là liều xạ trị < 60 Gy (Biểu đồ 3.1). Ghi nhận liều xạ thấp nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là 50 Gy.

Trong nghiên cứu của Belani và cộng sự (2005) ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân điều trị đủ liều xạ trị là 81%, để giải thích lý do số bệnh nhân không hoàn thành đủ liệu trình có các nguyên nhân như: do ảnh hưởng của viêm thực quản dẫn đến bệnh nhân ăn uống kém, do viêm xơ phổi hạn chế liều xạ trị..., kết quả này tương đương trong nghiên cứu của chúng tôi [7].

Tương tự như vậy, Choy và cộng sự ghi nhận tỷ lệ hoàn thành liều xạ dự định là 92,3% [77].

Các bệnh nhân sau khi kết thúc HXTĐT với phác đồ paclitaxel-carboplatin và xạ trị diện u, hạch sẽ được đánh giá lại dựa trên: triệu chứng lâm sàng, chụp CT lồng ngực, siêu âm ổ bụng, xét nghiệm máu thường quy sau 1 tháng. Nếu trong quá trình HXTĐT có xuất hiện dấu hiệu nghi ngờ bệnh tiến triển sẽ được chỉ định chụp CT hoặc MRI sọ não, chụp xạ hình xương, chụp CT ổ bụng, ngực tìm tổn thương. Trong số 70 bệnh nhân sau khi kết thúc

HXTĐT có 2 bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn, chiếm 2,9%; 53 bệnh nhân đạt đáp ứng một phần, chiếm 75,7%; 3 bệnh nhân có bệnh giữ nguyên, chiếm 4,3% và 12 bệnh tiến triển, chiếm 17,1% (Biểu đồ 3.3). Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 82,9%. Sau khi kết thúc HXTĐT, có 58 bệnh nhân tiếp tục được điều trị thêm 2 chu kỳ hoá trị củng cố paclitaxel 200mg/m²- carboplatin AUC = 6, kết quả có 3 bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn, chiếm 4,2%, 36 bệnh nhân đạt được đáp ứng một phần, chiếm 62,9%, và 17 bệnh nhân có bệnh tiến triển, chiếm 30%, tỷ lệ kiểm soát bệnh chung là 70%. Trong điều trị UTPKTBN giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng, các hướng dẫn thực hành điều trị trên thế giới như NCCN, ESMO có một số nghiên cứu nhằm cố gắng cải thiện thêm hiệu quả điều trị khi bệnh không đạt được đáp ứng hoàn toàn sau khi HXTĐT. Tuy nhiên tại thời điểm hiện tại, chỉ có nghiên cứu về điều trị thuốc miễn dịch duvarlumab kéo dài 1 năm khi so sánh với giả dược được chứng minh có hiệu quả cải thiện STTB và STKTT qua thử nghiệm PACEFIC [73], do vậy các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi sau khi kết thúc điều trị, khi đánh giá bệnh đạt được đáp ứng sẽ được dừng điều trị và tiến hành theo dõi định kỳ, ghi nhận thời gian sống thêm và các tác dụng phụ, còn nhóm các bệnh nhân được chẩn đoán bệnh tiến triển sau khi kết thúc HXTĐT sẽ được điều trị tiếp bước 2 theo đúng hướng dẫn thực hành lâm sàng UTPKTBN và ghi nhận thời gian STTB của nhóm bệnh nhân này.

So sánh với nghiên cứu của Choy và cộng sự tiến hành nghiên cứu pha II tại Mỹ đánh giá hiệu quả và độc tính của phác đồ paclitaxel-carboplatin hàng tuần trên 40 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng cho kết quả tương đương [77]. Tác giả Lê Tuấn Anh với thiết kế nghiên cứu tương tự cho tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 5,4%, tỷ lệ đáp ứng một phần là 51,2% và tỷ lệ kiểm soát bệnh là 57,1% [82].

Trong nghiên cứu HXTĐT UTPKTBN giai đoạn III dựa trên PET/CT mô phỏng với phác đồ paclitaxel-carboplatin chu kỳ 3 tuần, Vũ Hữu Khiêm ghi

nhận tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 90,5%, trong đó tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 28,6%, đáp ứng một phần 59,5%, bệnh giữ nguyên 2,4%; có 9,5% bệnh tiến triển [14].

Trong một nghiên cứu tương tự về phác đồ điều trị các bệnh nhân trên 70 tuổi ở Nhật Bản trong thời gian từ 2004-2013, Jumpei Takeshita và cộng sự ghi nhận tỷ lệ đáp ứng khách quan là 90%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 95% và thời gian sống thêm trung bình là 16,1 tháng, STKTT 8,6 tháng [85].

Nghiên cứu HXTĐT áp dụng đối với bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB được điều trị phác đồ hoá trị etoposide-cisplatin, Trần Mai Phương ghi nhận đáp ứng một phần là 55,3%; bệnh giữ nguyên là 39,5% và 5,2% bệnh tiến triển [13]. Tương tự phương pháp điều trị như vậy, trong nghiên cứu SWOG 8805 trên 125 bệnh nhân cho thấy đáp ứng hoàn toàn, một phần, bệnh giữ nguyên, bệnh tiến triển tương ứng là 1,6%, 57,6%, 29,6% và 8% đồng thời các tác giả cũng ghi nhận tỷ lệ tử vong liên quan đến điều trị là 1,6% và 1,6% tử vong không liên quan đến điều trị [86]. Trong nghiên cứu SWOG 9504 với thiết kế tương tự cho tỷ lệ bệnh tiến triển là 6%, không có trường hợp nào tử vong liên quan đến độc tính hay bệnh tiến triển [87]. Tác giả Albain và cộng sự ghi nhận tỷ lệ sống thêm tại thời điểm 3 năm và 5 năm lần lượt là 17% và 15% [55]. Trong một nghiên cứu so sánh trực tiếp HXTĐT trên các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III được điều trị xạ trị 60 Gy kết hợp hoá trị phác đồ paclitaxel-carboplatin hoặc phác đồ etoposide – cisplatin, Mun Sem Liew nhận thấy phác đồ etoposide-cisplatin làm tăng độc tính hạ bạch cầu độ 3 (39% so với 14%), hạ tiểu cầu (10% so với 0%), tuy nhiên phác đồ paclitaxel-carboplatin lại hay gặp biến chứng viêm phổi do xạ trị (66% so với 38%). Với thời gian theo dõi 51,6 tháng các tác giả ghi nhận không có sự khác biệt về thời gian STTB và sống thêm không tái phát [88]. Tác giả Machtay và cộng sự khi nghiên cứu trên các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn

tiến triển đã đưa ra kết quả là không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng mô bệnh học và thời gian STTB khi so sánh phác đồ paclitaxel-carboplatin và etoposide-cisplatin khi điều trị phối hợp với xạ trị. Theo như Mak, sinh học khối u của quần thể người châu Á và người không phải gốc Á có sự khác biệt, đặc biệt về hoạt tính của phân tử EGFR trong mô u, và tác giả cũng nhận định sự có mặt của gen EGFR không chỉ là yếu tố thuận lợi mà còn là yếu tố tiên lượng thời gian SKTT, tăng tỷ lệ kiểm soát bệnh khi được điều trị bằng hoá trị hoặc thuốc ức chế tyrosine kinase [89].

Tóm lại, có nhiều phác đồ hóa trị sử dụng kết hợp với xạ trị, nhưng qua các nghiên cứu phân tích phác đồ paclitaxel – carboplatin cho kết quả tương đối tốt đồng thời độc tính có thể kiểm soát được.

Bảng 4.1: Tỷ lệ đáp ứng của các nghiên cứu

Tác giả	Phác đồ	Tỷ lệ đáp ứng (%)				Tỷ lệ đạt lợi ích lâm sàng (%)
		Hoàn toàn	Một phần	Giữ nguyên	Tiến triển	
Lê Tuấn Anh [92]	Paclitxel-carboplatin/60 Gy	5,4	51,7	26,8	16,1	83,9
Vũ Hữu Khiêm [93]	Paclitaxel – carboplatin/ lập kế hoạch bằng PET-CT	28,6	59,5	2,4	9,5	90,5
Trần Mai Phương [99]	Etoposide-cisplatin/ 60 Gy	0	55,3	39,5	5,2	84,2
Chúng tôi	Paclitaxel-carboplatin/ 63 Gy	2,9	75,7	4,3	17,1	82,9

Trong phân tích dưới nhóm xác định các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị, chúng tôi nhận thấy các yếu tố tuổi, giới, tình trạng sút cân trước điều trị, liều xạ trị, số chu kỳ hoá trị ảnh hưởng đến đáp ứng không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Các yếu tố như thể mô bệnh học, tình trạng u ảnh hưởng đến đáp ứng của khối u với $p < 0,05$ (Bảng 3.3).

Chúng tôi cũng ghi nhận kết quả trung vị STTB là 29,5 tháng với 78% bệnh nhân đạt được sống thêm tại thời điểm 1 năm và 67% bệnh nhân đạt tỷ lệ STTB tại thời điểm 2 năm và 37% bệnh nhân STTB tại thời điểm 3 năm. Về SKTT được tính từ khi bắt đầu điều trị tới khi xuất hiện tình trạng bệnh tái phát hoặc bệnh nhân tử vong hoặc mất thông tin ghi nhận, thì trong nghiên cứu này các bệnh nhân của chúng tôi đạt được thời gian SKTT trung bình là 15,8 tháng, thời gian SKTT trung vị là 23,3 tháng (Bảng 3.4, 3.5).

Trong nghiên cứu của Vũ Hữu Khiêm với thiết kế nghiên cứu sử dụng PET/CT mô phỏng để lập trường chiếu HXTĐT cho các BN UTPKTBN giai đoạn III ghi nhận STTB tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm tương ứng là 78,6%, 51,3%, 39,6% và 31,7%, gần tương đương kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Thời gian sống thêm trung bình là 34,1 tháng. Thời gian sống thêm trung vị là 25,0 tháng. SKTT tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm lần lượt là 61,9%, 34,7%, 18,0% và 18,0%. Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là 24,2 tháng; trung vị thời gian sống thêm không tiến triển là 17,7 tháng [14].

Vokes và cộng sự báo cáo trung vị thời gian sống thêm của phác đồ tương tự là 12 tháng. Với kết quả này các tác giả nhận định một phần nguyên nhân là do không giới hạn tiêu chuẩn tổng trạng và tình trạng sút cân của nhóm bệnh nhân trước khi tuyển chọn vào nghiên cứu [8].

Belani và cộng sự (2005) khi so sánh cùng phác đồ paclitaxel-carboplatin kết hợp xạ trị theo các phương thức điều trị khác nhau cho thấy trung vị STTB đạt được cao nhất là 16,3 tháng ở nhóm nhận được điều trị HXTĐT sau đó điều trị hoá trị củng cố [7].

Choy và cộng sự (1998) đã báo cáo kết quả trung vị sống thêm là 20,5 tháng và tỷ lệ STTB tại thời điểm 1 năm, 2 năm tương ứng là 56,3% và 38,3% và STKTT là 9 tháng với tỷ lệ STKTT tại thời điểm 1 năm, 2 năm tương ứng là 43,6% và 34,7% [77].

Huber và cộng sự sau đó cũng khẳng định ưu thế của việc phối hợp đồng thời hai biện pháp điều trị, kết quả đạt được là 18,7 tháng, phù hợp với kết quả của chúng tôi [90].

Gần đây, Lipin Liu và cộng sự nghiên cứu so sánh việc điều trị bổ trợ hoá trị sau khi kết thúc điều trị HXTĐT bằng cách chia ngẫu nhiên 2 nhóm: nhóm hóa trị củng cố sau HXTĐT (113 BN) và nhóm chỉ HXTĐT (110 BN). Kết quả cho thấy ưu thế thuộc về nhóm có hóa trị củng cố sau HXTĐT với thời gian STTB là 27 so với 16 tháng, thời gian STKTT là 16 so với 9 tháng và sống thêm 5 năm là 30,4% so với 22,5%. Trong nghiên cứu này, ở nhóm hóa trị củng cố sau HXTĐT, thời gian sống thêm toàn bộ rất cao (27 tháng), tuy nhiên đối tượng nghiên cứu gồm tất cả BN giai đoạn III (cả mổ được và không mổ được) và khi phân tích tác giả lại loại trừ các BN có bệnh tiến triển trong vòng 1 tháng sau khi kết thúc xạ trị ra khỏi nghiên cứu. Như vậy vai trò của hóa trị củng cố cũng đã phần nào được khẳng định [91].

Cũng theo Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ 2014, các dữ liệu hiện tại vẫn đang cân nhắc lợi ích của hóa trị củng cố, tuy nhiên vẫn khuyến cáo cho các đối tượng bệnh nhân kết thúc điều trị hóa xạ trị đồng thời phác đồ paclitaxel – carboplatin mà liều hoá trị chưa đủ liều chuẩn [92].

4.1.2. Nhận định một số yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm

4.1.2.1. Tuổi, giới

Tuổi là một trong những yếu tố nguy cơ mắc UTP quan trọng nhất, vì tuổi phản ánh quá trình tích lũy thời gian tiếp xúc với các yếu tố gây ung thư, đặc biệt trong các UTBM. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tuổi gặp nhiều nhất từ 50-69 chiếm tỉ lệ 71,5%, tỷ lệ nam/nữ là 11/3, tuổi cao nhất là 68 và thấp nhất là 35 (Bảng 3.1). Điều này phù hợp với báo cáo của nghiên cứu dịch tễ gần đây: tỉ lệ mới mắc UTP tăng dần ở lứa tuổi sau 40. Trong nghiên cứu tại Bệnh viện 103 trên 93 bệnh nhân UTP cho thấy tuổi trung bình là 62 tuổi và tỷ lệ nam/nữ là 79/21 [22]. Bùi Công Toàn và cộng sự (2013) ghi nhận tại Bệnh viện K thì tỷ lệ mắc bệnh trung bình khá trẻ (55,2 tuổi) với nhóm tuổi dưới 60 tuổi chiếm ưu thế (74%) [93]. Tại thành phố Hồ Chí Minh, nghiên cứu trên 1158 bệnh nhân UTP tại Bệnh viện Chợ Rẫy (2013) cho thấy tuổi mắc bệnh trung bình là 56 [94], còn Vũ Văn Vũ nghiên cứu tại Bệnh viện Ung bướu thành phố Hồ Chí Minh cho thấy tỷ lệ bệnh nhân trên 60 tuổi chiếm 51,6% [95]. Trong một nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân UTP giai đoạn IIIB tại bệnh viện Phổi trung ương trong thời gian từ 2014-2015 Đặng Văn Khiêm và cộng sự ghi nhận nhóm tuổi hay gặp nhất tương tự số liệu nghiên cứu của chúng tôi là từ 50-60 tuổi, tỷ lệ nam/nữ là 88,7/11,3 [96].

Trong khi đó, các nghiên cứu về dịch tễ học UTP tại Âu Mỹ cho thấy tuổi mắc bệnh cao hơn nhiều. Theo thống kê của Ezzati và cộng sự (2002) ghi nhận chỉ có 19% bệnh nhân dưới 54 tuổi, 25% trong khoảng tuổi 55-64 và đa số bệnh nhân trên 65 tuổi [97]. Tại Mỹ, tuổi mắc bệnh trung bình là 70 còn ở Úc là 72 [98]. Trong nghiên cứu SWOG 9504 của Gandara DR trên 83 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB điều trị bằng HXTĐT thì tuổi trung bình là 60 [99]. Như vậy, độ tuổi trong nhóm bệnh

nhân của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu nước ngoài nhưng tương đồng so với các tác giả trong nước. Sự khác biệt này có lẽ là do thể trạng chung, môi trường sống, chế độ ăn uống của người Việt Nam ảnh hưởng tới tình trạng mắc bệnh. Trong khi sự kết hợp đồng thời hai phương pháp hoá trị và xạ trị sẽ làm tăng tác dụng phụ của điều trị, đòi hỏi bệnh nhân phải có thể trạng tốt để có khả năng theo hết liệu trình điều trị. Do đó, một phần bệnh nhân nhiều tuổi hay thể trạng yếu đã bị loại ra khỏi nghiên cứu này.

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

Trung vị thời gian STTB ở nhóm dưới 50 tuổi là 25,3 tháng thấp hơn so với nhóm trên 50 tuổi là 31 tháng. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,162$ (Bảng 3.7).

Trung vị thời gian STKTT giữa hai nhóm dưới và trên 50 tuổi tương ứng là 11,7 tháng và 23,3 tháng. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,042$, điều này phản ánh phần nào diễn tiến tự nhiên của bệnh ung thư trên các đối tượng nhiều tuổi sẽ diễn biến chậm hơn so với tuổi trẻ (Bảng 3.14).

Bảng 3.6, 3.13 cho thấy STTB và STKTT theo giới là như nhau, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Theo một số nghiên cứu, giới nữ thường có tiên lượng tốt hơn, tuy nhiên đây cũng là một yếu tố tiên lượng yếu. Điều này có thể được lý giải do UTP ở nữ thường ít liên quan đến thuốc lá hơn nam giới, tỷ lệ đột biến gen EGFR cao hơn, do vậy khi bệnh xuất hiện di căn thì khả năng đáp ứng với các thuốc điều trị đích cao hơn, nên tiên lượng tốt hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có thể do cỡ mẫu còn nhỏ với số bệnh nhân nữ ít (15 bệnh nhân) do vậy kết quả của nghiên cứu chưa có ý nghĩa thống kê.

4.1.2.2. Tình trạng sút cân

Chỉ số toàn trạng của bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị phản ánh ảnh hưởng của các triệu chứng bệnh, các độc tính của phác đồ, khả năng chịu đựng của bệnh nhân đối với phác đồ đang được áp dụng. Qua đó, nó cho thấy tác động của phương pháp điều trị lên chất lượng sống của bệnh nhân. Phác đồ phối hợp HXTĐT được xem là phác đồ có hiệu quả cao hơn so với xạ trị đơn thuần hoặc hoá xạ trị tuần tự nhưng phương pháp điều trị này cũng ghi nhận nhiều tác dụng phụ hơn: bệnh nhân được nhận hiệu quả tiêu diệt tế bào ung thư của cả hai phương pháp thì cũng đồng thời chịu độc tính phối hợp của cả hai phương pháp đó. Ngoài ra, hoá trị còn có tác dụng làm tăng độ nhạy cảm của tổ chức tế bào lành và cả tế bào u với tia xạ nên kết hợp hoá trị và xạ trị sẽ làm tăng hiệu quả điều trị và đồng thời cũng làm tăng tác dụng phụ của tia xạ lên tổ chức lành.

Do các đối tượng nghiên cứu của chúng tôi đều ở giai đoạn IIIB nên các triệu chứng lâm sàng đa dạng, chiếm tỷ lệ lớn. Các triệu chứng này phần nào ảnh hưởng tới toàn trạng của bệnh nhân, từ đó ảnh hưởng tới trọng lượng của bệnh nhân trước điều trị. Tuy nhiên cũng có 12 bệnh nhân (chiếm 17,1%) không có triệu chứng lâm sàng gợi ý mà tình cờ phát hiện do khám sức khoẻ định kỳ hoặc tự sờ thấy hạch cổ mà đi khám. Trong nghiên cứu trên đối tượng BN UTPKTBN giai đoạn III, IV, tác giả Hàn Thị Thanh Bình ghi nhận tỷ lệ BN không có triệu chứng tại thời điểm đi khám bệnh là 6% [100]. Điều này giải thích phần nào lý do các triệu chứng của UTP thường kín đáo, khó phát hiện dẫn tới việc sàng lọc, phát hiện sớm bệnh không cao, ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị. Số còn lại bao gồm các triệu chứng cơ năng như: ho khạc đờm kéo dài chiếm 67,1%, đau ngực 61,4%, ho dạng dây máu chiếm 18,6%, còn lại là khó thở, sốt, mệt mỏi chiếm tỷ lệ nhỏ, dưới 10% cho mỗi nhóm triệu chứng (Bảng 3.1). Theo ghi nhận

của Jonathan D.C (2005); Spiro S.G (2007); Silvestri (2013) đều thấy các triệu chứng hô hấp là cơ bản chiếm từ 40 - 67%, đau ngực 42 - 56%, tuy nhiên nhóm BN không có triệu chứng lâm sàng là 27- 35%, tỷ lệ này được xem là tương đối cao. Điều này được lý giải bởi các BN ở các nước tiên tiến có thói quen đi khám bệnh định kỳ, vì vậy được phát hiện bệnh sớm, đây cũng là yếu tố làm tăng hiệu quả của các phương pháp điều trị [101], [102], [103].

Trong một số nghiên cứu cho thấy tổng trạng bệnh nhân là vấn đề được quan tâm trong các nghiên cứu về UTP vì có ý nghĩa tiên lượng về mặt bệnh và thái độ đưa ra chiến lược điều trị. Tổng trạng cơ thể và tình trạng sút cân trước điều trị phản ánh một phần các triệu chứng cơ năng của bệnh ảnh hưởng đến toàn trạng của bệnh nhân. Các tác giả cũng đồng thuận về các tiêu chuẩn lựa chọn điều trị bệnh nhân HXTĐT phải có chỉ số hoạt động cơ thể tương đối tốt mới đảm bảo chấp nhận được các độc tính có thể gặp của hai phương pháp điều trị. Toàn bộ các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều có chỉ số toàn trạng PS 0-1 trước điều trị (78,6% PS 0 và 21,4% PS 1) (Bảng 3.1). Kết quả này tương tự nghiên cứu của Vũ Hữu Khiêm [14]. Tác giả Huber và cộng sự tại Đức (2006) cũng nghiên cứu trên các bệnh nhân có chỉ số toàn trạng trước điều trị tốt, chiếm 70% [90]. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu của các tác giả khác như: Choy và cộng sự (1998), Vokes và cộng sự (2007), Yamamoto (2010) cho thấy chỉ số toàn trạng tốt thấp hơn, dao động từ 44,2% đến 47,5% [77], [8], [10].

Tình trạng gầy sút cân dưới 5% trọng lượng cơ thể trong vòng 3 tháng trước khi nhập viện trong nghiên cứu của chúng tôi là 65,8%, và gầy sút trên 5% trọng lượng trước điều trị là 34,2% (Bảng 3.1). Kết quả này gần tương đương với các kết quả của các tác giả Bùi Công Toàn và cộng sự (2012) là 88% [104], của tác giả Lê Tuấn Anh (2015) là 66,7% [82], tác giả

Vũ Hữu Khiêm là 66,7% [14] về tình trạng gãy sút dưới 5% trọng lượng cơ thể trước điều trị.

Bảng 3.15 cho thấy thời gian trung vị STKTT ở nhóm bệnh nhân có sút cân là 21 tháng so với ở nhóm không sút cân là 23,3 tháng, với $p=0,899$ không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên khi phân tích STTB chúng tôi ghi nhận nhóm sút cân là 21 tháng ngắn hơn so với 28,6 tháng ở nhóm không sút cân, với $p=0,044$ có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.8).

Trong các nghiên cứu, các tác giả cũng thống nhất tình trạng sút cân trước khi điều trị là một yếu tố tiên lượng độc lập. Tuy nhiên, các tác giả cũng ghi nhận tình trạng sút cân trước điều trị có liên quan phần nào đó tới tình trạng tiến triển của bệnh, để giải thích cho điều này các tác giả cho rằng sút cân liên quan tới giảm mức độ dung nạp hoá trị, tăng độc tính của liệu pháp điều trị, từ đó ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của người bệnh.

4.1.2.3. Thể mô bệnh học

Trong UTPKTBN có nhiều typ mô bệnh học khác nhau, tuy nhiên có đến 80-85% là thuộc về 3 typ chủ yếu sau: UTBM tuyến, vảy và tế bào lớn. Trong số 70 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, UTBM tuyến chiếm đa số với tỷ lệ 62,9%, UTBM vảy chiếm 31,4%, còn lại là 5,7% ung thư tế bào lớn. Kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của Vũ Hữu Khiêm với tỷ lệ tuyến/vảy/lớn là 73,8%/ 21,4%/4,8% [14].

Các nghiên cứu của các tác giả khác trong nước như: Vũ Văn Vũ và cộng sự (2005) tại Bệnh viện Ung bướu thành phố Hồ Chí Minh ghi nhận UTBM tuyến chiếm đa số 78,3%, UTBM vảy chỉ chiếm 13,8%. Tại Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch Trần Đình Thanh (2011) ghi nhận tỷ lệ UTBM tuyến là 87,9%, UTBM vảy là 9,1%. Tương tự như vậy, Nguyễn Khắc Kiểm thống kê trên 282 bệnh nhân UTP được phẫu thuật tại Bệnh viện K cũng cho kết quả tương tự với tỷ lệ tuyến, vảy, tế bào lớn là 55,6%, 27%, 11% [41], [95], [105]. Theo nghiên cứu của Vũ Hữu Khiêm thì tỷ lệ UTBM tuyến cũng chiếm ưu thế

với tỷ lệ 73,8%, UTBM vảy chiếm 21,4% [93]. Kết quả này tương tự các nghiên cứu của các tác giả Bùi Diệu, Trần Văn Thuận, Bùi Công Toàn (2011) [93].

Các nghiên cứu của các tác giả tại Nhật Bản trên 2000 bệnh nhân ghi nhận UTBM tuyến chiếm đại đa số 51%, trong đó Makitaro và cộng sự (2002) ghi nhận ở Phần Lan là UTBM vảy là 34% là loại mô bệnh học hay gặp nhất, tương tự như các nghiên cứu ở châu Âu [106]. UTBM tế bào lớn chỉ chiếm một phần nhỏ, trong nghiên cứu của chúng tôi là 5,7%, điều này cũng tương đồng so với các nghiên cứu trên thế giới, dao động từ 4-22,5%.

Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi gần tương đương với các nghiên cứu của các tác giả khác và cũng theo xu hướng tình trạng bệnh UTP trên thế giới với tỷ lệ UTBM tuyến ngày càng tăng và UTBM vảy ngày càng giảm. Lí giải cho điều này, các tác giả cho rằng hút thuốc là góp một phần quan trọng trong việc thay đổi tỷ lệ mô bệnh học, với số lượng cá thể hút thuốc lá ngày càng giảm và tỷ lệ người hút thuốc là có đầu lọc tăng nên tỷ lệ UTBM vảy có xu hướng giảm dần trong thời gian vừa qua.

Thời gian STTB trung vị của nhóm UTBM tuyến là 28,6 tháng và nhóm UTBM còn lại là 31 tháng, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,486$ (Bảng 3.9).

Thời gian SKTT trung vị của nhóm UTBM tuyến là 15,3 tháng và nhóm UTBM còn lại là 14,5 tháng, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,346$ (Bảng 3.16). Khi phân tích mối liên quan giữa thể mô bệnh học và đáp ứng điều trị, chúng tôi nhận thấy nhóm UTBM tuyến có tỷ lệ đáp ứng điều trị là 93,2% khi so với nhóm UTBM còn lại chỉ là 53,8%, với $p < 0,05$ (Bảng 3.3). Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi, thể mô bệnh học ảnh hưởng tới kết quả đáp ứng điều trị, nhưng không ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của từng nhóm bệnh nhân cụ thể.

4.1.2.4. Kích thước u và tình trạng di căn hạch

Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn tất cả các bệnh nhân đều ở giai đoạn IIIB, các bệnh nhân này đều không có khả năng phẫu thuật do hoặc là u xâm lấn rộng hoặc liên quan đến các thành phần trong trung thất và đã liên quan tới hạch trung thất cùng bên hoặc đối bên hoặc hạch thượng đòn.

U nguyên phát:

Tần suất gặp các khối u ở giai đoạn T1, T2, T3, T4 trong nghiên cứu của chúng tôi tương ứng là: 8,6%; 12,8%; 24,3% và 54,3% (Bảng 3.2). Như vậy, kích thước, độ xâm lấn ra xung quanh của khối u có xu hướng tăng dần. Theo thống kê kích thước u trung bình là 47 mm, cá biệt có trường hợp kích thước u tương đối lớn, khoảng 97 mm, điều này phản ánh việc phát hiện bệnh tương đối muộn, khi bệnh đã có các triệu chứng điển hình, ảnh hưởng đến chất lượng sống bệnh nhân mới đi đến bệnh viện khám bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi loại trừ các bệnh nhân khi có triệu chứng do khối u xâm lấn trung thất, chèn ép thần kinh như các hội chứng Pancost - Tobias; hội chứng Claude- Bernard- Horner; hội chứng xâm lấn tĩnh mạch chủ trên: phù áo khoác, tuần hoàn bàng hệ vùng cổ ngực do những trường hợp như vậy cân nhắc xạ trị chống chèn ép trước vi phạm tiêu chuẩn lựa bệnh của chúng tôi.

Các khối u nằm tại vị trí thùy trên phổi trái chiếm tỷ lệ nhiều nhất (32,9%), tiếp đến là thùy trên phổi phải (31,4%). Tuy nhiên, tỷ lệ khối u phổi phải/trái: 1,6 (Bảng 3.2).

So sánh với các nghiên cứu khác kích thước khối u tương ứng là 30-50 mm (Đỗ Quyết), 30 mm (Bùi Công Toàn), 53,5 mm (Vũ Hữu Khiêm) [25], [14], [104].

Theo tác giả Bùi Công Toàn và cộng sự (2012) ghi nhận nhiều bệnh nhân có u nguyên phát ở giai đoạn T2 và T3 hơn (42% cho mỗi nhóm) [104]. Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận xếp loại theo TNM thì T tăng dần theo tỷ lệ mắc, tuy nhiên khi phân tích theo kích thước u thì tỷ lệ u có kích

thước từ 3-7 cm lại chiếm tỷ lệ cao nhất, 64,3%. Điều này giải thích lý do có những khối u tuy kích thước nhỏ nhưng đã có dấu hiệu xâm lấn các thành phần trong trung thất được xếp vào T4, điều này phản ánh phần nào mức độ ác tính của UTP.

Theo tác giả Đặng Văn Khiêm, khối u gặp ở thùy trên phổi trái chiếm tỷ lệ cao nhất (41,5%), tiếp đến là ở vị trí thùy trên phổi phải (26,4%) [96]. Lê Tuấn Anh cũng ghi nhận tỷ lệ khối u phổi phải/ trái là 1,5/1, tương tự như kết quả của chúng tôi [82].

Tương tự, trong nghiên cứu của Nguyễn Khắc Kiêm, tỷ lệ khối u ở phổi phải gặp nhiều hơn với tỷ lệ 59,6% [41]. Theo Fraser R.G và Peter Pare J.A, các tác giả mô tả tổn thương ở phổi phải nhiều gấp 1,5 lần phổi trái, tác giả này đưa ra tỷ số 6/4 cho phổi phải/trái và tỷ lệ này ước lượng cho UTP nói chung. Để lý giải cho điều này các tác giả cho rằng phế quản phải về cấu trúc giải phẫu ngắn hơn, khẩu kính lớn hơn và có độ dốc hơn so với phế quản phổi trái, hoặc một lý giải khác là thể tích phổi phải lớn hơn (chiếm 55%) nên mức độ phơi nhiễm với dị nguyên cũng nhiều hơn do vậy mà tần số mắc bệnh cũng cao hơn phổi trái [107].

Theo các tác giả kích thước u là một yếu tố tiên lượng mạnh. Kích thước u càng lớn thì tỷ lệ di căn hạch, di căn xa càng cao. Vị trí u thường liên quan đến thể mô bệnh học: những u ở vị trí trung tâm, u phế quản lớn thường là UTBM vẩy; u vị trí ngoại biên thường là UTBM tuyến.

Hạch vùng:

Di căn hạch là biểu hiện sớm và thường xuyên của UTP. Khi di căn hạch, tiên lượng bệnh sẽ xấu hơn nhiều. Thời gian sống thêm trung bình có liên quan tỷ lệ nghịch với số lượng hạch di căn. Trong một nghiên cứu, tác giả Jonnalagadda S nhận thấy thời gian sống thêm trung bình giảm từ 8,8 năm đối với di căn 1 hạch xuống còn 3,9 năm đối với di căn từ 8 hạch trở nên. Khi UTP có di căn hạch, chiến lược điều trị sẽ trở nên phức tạp hơn, việc lập kế

hoạch xạ trị sẽ bị ảnh hưởng do thiết kế trường chiếu rộng, việc che chắn cơ quan lành khó khăn, ảnh hưởng tới việc tăng liều xạ kiểm soát khối u và hạch đồng thời tăng các biến chứng trên tổ chức lành bị chiếu xạ [108].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân di căn hạch trung thất cùng bên (N2) là 28 trường hợp, chiếm 40% và di căn hạch trung thất đối bên hoặc hạch thượng đòn (N3) là 42 trường hợp, chiếm tỷ lệ 60% (Bảng 3.2).

Trong nghiên cứu của tác giả Vũ Hữu Khiêm trên các bệnh nhân UTPKTBN dựa trên PET-CT thấy tỷ lệ di căn hạch N2, N3 tương ứng là 42,9% và 23,8% [14].

Tương tự như vậy, tác giả Bùi Công Toàn ghi nhận tỷ lệ di căn hạch N2 là 44% và di căn hạch N3 là 56% tương ứng [104].

Liên quan giữa kích thước của khối u với di căn hạch: trong nghiên cứu trên 70 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB của chúng tôi, với những khối u kích thước < 3cm (T1) di căn hạch N3 là 8,6%, với khối u từ 3-7 cm (T2) di căn hạch N3 là 12,8% và khối u T3 di căn hạch N3 là 24,3% và khối u T4 di căn hạch N2, N3 là 54,3%. Như vậy, tỷ lệ di căn hạch tăng dần theo kích thước và mức độ xâm lấn xung quanh của khối u.

Nghiên cứu của Nguyễn Khắc Kiểm cho thấy u đường kính ≤ 3 cm (T1) có tỷ lệ di căn hạch thấp (31,5%); nhóm u có đường kính từ 3 – 5 cm có tỷ lệ di căn hạch vùng cao nhất 43,2% ($p = 0,0018$) [41].

Tác giả Đài Loan Pei Ying Lin và CS (2010) đã thực hiện nghiên cứu hồi cứu trên 932 bệnh nhân UTP trong 3 năm, mục tiêu của nghiên cứu là khảo sát mối liên quan giữa kích thước khối u với di căn hạch vùng của hai loại thường gặp là UTBM tuyến và UTBM vảy. Nghiên cứu cho kết quả là khi đường kính khối u > 25 mm thì UTBM tuyến có khả năng di căn hạch là 80% trong khi nhóm UTBM vảy thì đường kính khối u > 40 mm mới tăng khả năng di căn hạch ($p = 0,001$) [109].

Nhìn chung các tác giả đều ghi nhận, kích thước khối u có liên quan đến khả năng di căn hạch, tuy nhiên kích thước khối u chưa đủ giá trị cao để tiên lượng mức độ di căn hạch, nhưng kích thước khối u (T) phản ánh một phần giai đoạn bệnh.

Khi phân tích mối liên quan giữa tình trạng hạch N2, N3 và đáp ứng điều trị, chúng tôi nhận thấy đáp ứng điều trị ở nhóm BN có hạch N2 là 89,3% cao hơn ở nhóm BN có hạch N3 là 71,4%, tuy nhiên p không có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.3). Tương tự như vậy, khi phân tích thời gian STTB và STKTT ảnh hưởng bởi kích thước u, chúng tôi cũng ghi nhận sự khác biệt không có ý nghĩa với $p > 0,05$ (Bảng 3.10; 3.17).

4.1.2.5. Theo liều xạ

Một trong những yếu tố ảnh hưởng quan trọng tới việc bệnh nhân có thể tiếp tục nhận đủ liều xạ trị như kế hoạch ban đầu hay không liên quan tới tác dụng phụ do xạ. Những tác dụng phụ này sẽ dần xuất hiện trong quá trình điều trị và tỷ lệ thuận với liều xạ trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 56 bệnh nhân nhận đủ liều xạ trị trên 60 Gy, chiếm tỷ lệ 80%, 14 (20%) bệnh nhân không hoàn thành liều xạ dự định đặt ra. Lý do cho việc không hoàn thành hết liệu trình xạ trị như đã dự kiến bao gồm những tác dụng phụ của xạ trị: viêm thực quản độ 2 (8,6%), viêm phổi độ 2 (11,4%) (Bảng 3.24), và những tác dụng phụ của điều trị hoá trị như: hạ tiểu cầu độ 4 (1,4%), hạ bạch cầu trung tính từ độ 2 (22,8%) (Bảng 3.22). Khi so sánh với các nghiên cứu nước ngoài, tác giả Belani và cộng sự với 3 cách phối hợp hoá xạ trị trên cùng một phác đồ hoá xạ trị đã báo cáo tỷ lệ 69-74% bệnh nhân hoàn thành tất cả các liệu trình hoá trị và 76-81% bệnh nhân nhận đủ liều xạ trị [7]. Trong một nghiên cứu tại Nhật Bản cũng cho kết quả tuân thủ liều xạ trị trên 60 Gy chiếm tỷ lệ 91,2%.

Trong nghiên cứu của Vũ Hữu Khiêm điều trị HXTĐT UTPKTBN giai đoạn III có sử dụng hình ảnh PET/CT mô phỏng, với thể tích xạ trị nhỏ, tỷ lệ bệnh nhân hoàn tất đủ liều xạ đã đặt ra ngay từ đầu là 60-70 Gy chiếm tỷ lệ tương đối cao, điều này được giải thích do trường chiếu nhỏ, việc này sẽ kiểm soát được những tác dụng phụ tối đa do xạ trị gây ra dẫn tới bệnh nhân có thể hoàn tất được đủ liệu trình điều trị [14].

Trong các nghiên cứu cho thấy, việc nâng liều xạ là một biện pháp quan trọng để tăng cường kiểm soát tổn thương tại chỗ, tại vùng. Bởi trong các nghiên cứu cho thấy nếu liều xạ dưới 60 Gy thì việc kiểm soát bệnh tại chỗ rất thấp. Theo Le Chevalier và cộng sự (1991) đã tiến hành một nghiên cứu về nội soi phế quản sinh thiết tổn thương sau xạ trị với liều 60 Gy đã cho thấy 80% trường hợp còn tế bào ác tính [61]. Vì vậy, đã có hàng loạt các thử nghiệm lâm sàng ra đời nghiên cứu về vấn đề phối hợp hóa xạ và nâng cao liều xạ nhằm tăng cường kiểm soát tại chỗ, tại vùng. Rengan và cộng sự khi phân tích việc tăng liều xạ đối với bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III đã nhận thấy tỷ lệ tái phát tại chỗ giảm xuống khi liều xạ trên 64 Gy, với liều xạ này vẫn đảm bảo an toàn cho cơ quan lành xung quanh đồng thời kiểm soát được khối u. Tuy nhiên, việc tăng liều xạ một cách đồng loạt đặc biệt trên những trường chiếu rộng nhiều khi không mang lại lợi ích về sống thêm do liên quan tới những tác dụng phụ của xạ trị, vấn đề viêm xơ phổi sau điều trị sẽ ảnh hưởng tới chức năng hô hấp của bệnh nhân trên nền tảng bệnh nhân ung thư phổi chức năng hô hấp đã phần nào bị hạn chế [110]. Tại hội nghị ASTRO 2011 (American Society of Therapeutic Radiology and Oncology), kết quả của thử nghiệm RTOG 0617 cũng đồng thuận với kết luận này. Các tác giả cũng thống nhất rằng liều xạ cao làm tăng khả năng kiểm soát khối u nhưng không thể cao quá 74 Gy và liều xạ phải dựa trên từng bệnh nhân cụ thể để tối đa hoá tác dụng phụ của tia xạ [70, 111].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian STTB trung vị đối với liều xạ dưới 60 Gy là 12,4 tháng và thời gian STTB kéo dài hơn ở nhóm bệnh nhân được điều trị liều xạ trên 60 Gy là 31,3 tháng, với $p = 0,04$ có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.11).

Tương tự, thời gian SKTT trung vị với liều xạ trên 60 Gy là 23,3 tháng dài hơn có ý nghĩa khi so sánh với nhóm được xạ trị dưới 60 Gy là 7,5 tháng, với $p = 0,017$ (Bảng 3.18). Điều này phần nào phản ánh vai trò quan trọng của xạ trị đủ liều có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của bệnh nhân UTPKTBN khi được điều trị HXTĐT.

4.1.2.6. Theo số chu kỳ hoá trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng phác đồ paclitaxel-carboplatin chu kỳ hàng tuần (liều paclitaxel 45mg/m², carboplatin AUC=2). Trong số 70 bệnh nhân được điều trị có 46 bệnh nhân hoàn thành đủ 7 tuần điều trị, chiếm tỷ lệ 65,7%, 15 bệnh nhân hoàn thành đủ 6 tuần điều trị hoá trị, chiếm tỷ lệ 21,4% và 9 bệnh nhân chỉ điều trị được 5 chu kỳ điều trị, chiếm tỷ lệ 12,9% (Biểu đồ 3.2). Chúng tôi không ghi nhận sự giảm liều hoá trị trong suốt quá trình điều trị. Lý giải cho việc không hoàn thành đủ các chu kỳ hoá trị như dự định liên quan đến tác dụng phụ của cả hoá trị và xạ trị.

Trong bảng 3.12 cho thấy tỷ lệ STTB trung bình cho nhóm điều trị đủ 7 chu kỳ hoá trị là 28,6 tháng, cho nhóm dưới 7 chu kỳ là 28,4 tháng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,875$.

Trong bảng 3.19 cho thấy thời gian SKTT trung vị cho nhóm điều trị đủ 7 chu kỳ là 23,3 tháng, dưới 7 chu kỳ hoá trị là 7 tháng, với $p = 0,208$ sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Trong nghiên cứu về các bệnh nhân UTPKTBN được điều trị HXTĐT phác đồ paclitaxel-carboplatin chu kỳ 3 tuần kết hợp với xạ trị dựa trên PET/CT mô phỏng, Vũ Hữu Khiêm đã ghi nhận 90,5% các bệnh nhân hoàn thành đủ số

liệu trình hoá trị trong đó tỷ lệ STTB sau 1 năm là 78,6%, với thời gian sống trung bình là 34,1 tháng, tỷ lệ SKTT tại thời điểm 1 năm là 61,9% và SKTT trung bình là 24,2 tháng. Điều này đạt được theo tác giả lý giải đó là nhờ vào sử dụng PET/CT đánh giá đúng giai đoạn, phối hợp cả hoá trị và xạ trị với trường chiếu của xạ trị tập trung chủ yếu vào khối u do vậy nâng cao hiệu quả điều trị đồng thời giảm tối đa tác dụng phụ vào các cơ quan kế cận. Tuy nhiên, khi đi sâu vào phân tích mối quan hệ giữa số chu kỳ hoá trị và thời gian sống thêm tác giả cũng không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [14].

Trong bảng 3.20 khi phân tích mối liên quan giữa thời gian sống thêm của bệnh nhân với các phương pháp điều trị, chúng tôi nhận thấy STTB và SKTT trung bình đạt được là 29,5 tháng trong toàn bộ dân số bệnh nhân điều trị. Tuy nhiên khi phân tích dưới nhóm thì nhóm nhận điều trị đủ liều hóa xạ trị có thời gian sống thêm cải thiện ở cả STTB (32,5 tháng so với 22,1 tháng) và SKTT (17,6 tháng so với 10,4 tháng) khi so với nhóm điều trị không đủ liều hoá xạ trị với p có ý nghĩa thống kê ($p=0,008$ và $p=0,035$). Khi đi sâu vào phân tích ở nhóm nhận điều trị không đủ liều hoá xạ (gồm 25 bệnh nhân), chúng tôi nhận thấy STTB ở nhóm điều trị đủ liều xạ có thời gian sống thêm dài nhất (30,2 tháng) và nhóm điều trị không đủ liều cả hoá trị và xạ trị có thời gian STTB thấp nhất (5,5 tháng), với p có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.21). Về thời gian SKTT, ở nhóm nhận được điều trị đủ liều xạ trị nhưng không đủ liều hoá trị cũng có thời gian SKTT dài hơn khi so sánh với hai nhóm điều trị còn lại, tuy nhiên p chưa có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.21). Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi phần nào cũng khẳng định vai trò của xạ trị trong việc kiểm soát khối u tại chỗ, tại vùng giúp cải thiện thời gian sống thêm cho bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị.

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

trị xạ trị đơn thuần RTOG - 9311 của Bradley và cộng sự (2005) thực hiện tăng liều xạ theo bậc thang với mục tiêu tăng kiểm soát bệnh tại chỗ tại vùng. Bệnh nhân được chia gồm 4 nhóm: 70,9 Gy; 77,4 Gy; 83,8 Gy; và 90,3 Gy. Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ tăng dần theo liều xạ. Tuy nhiên, tác giả nhận thấy liều xạ 90,3 Gy gây quá nhiều độc tính trầm trọng. Liều 83,8 Gy thì tương đối an toàn nếu V20 hai phổi (thể tích nhận liều chiếu xạ hơn 20 Gy) được kiểm soát dưới 25%. Tương tự, liều 77,4 Gy cũng an toàn nếu V20 hai phổi được kiểm soát từ 25 - 36% [112]. Tuy vậy, các nghiên cứu đều cho rằng việc tăng liều xạ phải tùy thuộc từng trường hợp cụ thể, đảm bảo liều bức xạ cho các cơ quan lành trong ngưỡng cho phép. Nếu tăng liều cao một cách đồng loạt (đặc biệt giai đoạn IIIB, có di căn hạch trung thất đối bên thì trường chiếu thường rất rộng) lại không mang đến lợi ích sống thêm, có thể do tác dụng phụ, độc tính của xạ trị lớn. Liều xạ cao 74 Gy không mang lại lợi ích hơn khi so với liều 60 Gy được công bố trong Hội nghị ASTRO 2011 [111].

4.2. BÀN LUẬN VỀ ĐỘC TÍNH CỦA PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ

Lợi ích của HXTĐT được cho là tốt hơn hoá xạ trị tuần tự và xạ trị đơn thuần nhưng tác dụng phụ lại nhiều hơn do việc sử dụng đồng thời cả hai vũ khí điều trị là hoá trị và xạ trị. Tuy nhiên, do thời gian điều trị ngắn hơn nên tác dụng phụ so với hoá xạ trị tuần tự không quá nhiều. Do đó, người ta đã tiến hành các thử nghiệm điều trị UTPKTBN giai đoạn tiến triển tại chỗ, tại vùng bằng phương pháp HXTĐT với các phác đồ hoá trị khác nhau, liều xạ và phân liều tia xạ khác nhau với mong muốn tìm ra phương pháp vừa đạt hiệu quả tốt vừa an toàn cho bệnh nhân luôn là cái đích mà các nhà nghiên cứu vươn tới.

4.2.1. Độc tính trên hệ huyết học; gan và thận

Về độc tính trên hệ tạo huyết, trong số 70 bệnh nhân trải qua 456 chu kỳ điều trị, độc tính huyết học gặp ở tất cả các độ bao gồm: giảm số lượng

bạch cầu là 72,8%, giảm huyết sắc tố là 78,6% và giảm tiểu cầu là 24,2%. Trong số 78,6% các bệnh nhân có hạ huyết sắc tố thì chủ yếu gặp là hạ độ 1, chiếm tỷ lệ 74,2%, còn lại là 2,8% và 1,4% là hạ độ 2 và 3 tương ứng, không ghi nhận trường hợp nào hạ huyết sắc tố độ 4 và cũng không ghi nhận trường hợp bệnh nhân nào cần truyền khối hồng cầu trong suốt quá trình điều trị. Liên quan tới hạ bạch cầu, đặc biệt là hạ bạch cầu trung tính, trong nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính là 50% ở mọi độ trong đó chủ yếu là độ 1, 2, chiếm tỷ lệ 27,2% và 15,7% tương ứng, không ghi nhận trường hợp nào hạ bạch cầu trung tính độ 4 cũng như sốt liên quan tới hạ bạch cầu. Chỉ có 1 trường hợp hạ tiểu cầu độ 4, chiếm tỷ lệ 1,4% nhưng không có biểu hiện xuất huyết hay phải truyền khối tiểu cầu trên lâm sàng, đồng thời cũng không có bệnh nhân nào tử vong liên quan đến độc tính huyết học được ghi nhận. Tuy nhiên các độc tính trên hệ huyết học này gây gián cách thời gian truyền giữa các chu kỳ trong khi liệu trình xạ trị vẫn được tiến hành, do vậy có một số bệnh nhân không điều trị đủ 7 tuần hoá trị như dự định.

Về liên quan tới độc tính ngoài hệ tạo huyết, trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận có 47,1% tăng men gan nhưng chủ yếu tăng ở độ 1, chiếm tỷ lệ 41,4%, và không ghi nhận trường hợp nào tăng creatinine liên quan đến điều trị, các độc tính này không ảnh hưởng đến liệu trình điều trị của bệnh nhân.

So sánh với tác giả Vũ Hữu Khiêm cho thấy, tỷ lệ giảm bạch cầu là 52,4%, giảm huyết sắc tố là 66,7%, không có trường hợp nào giảm huyết sắc tố độ 3, 4; hạ bạch cầu đa nhân trung tính độ 3, 4 chỉ chiếm 11,9%. Tác giả cũng ghi nhận có 28,6% các trường hợp có tăng men gan, nhưng chủ yếu là mức độ nhẹ, các bệnh nhân không phải bỏ dở điều trị vì tác dụng phụ [14].

Tác giả Lê Tuấn Anh ghi nhận tỷ lệ giảm bạch cầu độ 3, 4 tương đối ít gặp, giảm tiểu cầu độ 3, rối loạn chức năng gan, thận từ độ 3 trở lên không ghi nhận trường hợp nào [82].

Tác giả Mum Sem Liew ghi nhận tỷ lệ hạ từ độ 3 trở lên của bạch cầu là 14% và không có trường hợp nào hạ tiểu cầu khi áp dụng phác đồ paclitaxel-carboplatin trên các đối tượng bệnh nhân trên 75 tuổi khi phối hợp điều trị đồng thời [88].

Trong nghiên cứu tương tự, tác giả Belani (2005) ghi nhận tỷ lệ giảm bạch cầu độ 3, 4 là 51% trong đó hạ bạch cầu hạt độ 3, 4 là 26%, hạ tiểu cầu độ 3, 4 là 12% [7].

Bảng 4.2: Độ tính trên hệ tạo huyết độ 3, 4 trong các nghiên cứu hóa xạ trị đồng thời

Độc tính độ 3, 4 (%)	Choy [71] (1998)	Huber [97] (2006)	Vokes [7] (2007)	Yamamoto [10] (2010)	Lê Tuấn Anh [76] (2015)	Đặng Văn Khiêm [82] 2018
Giảm Hb	13,5	0	5	6,1	3,3	0
Giảm bạch cầu	51,3	2	36	46,9	11,7	11,9
Giảm BCĐN	37	0	15	23,1	3,3	11,9
Giảm tiểu cầu	7,7	0	-	5,4	0	0

Như vậy, so với các nghiên cứu thì tỷ lệ độc tính trên hệ tạo huyết trong nghiên cứu của chúng tôi có phần cao hơn, tuy nhiên các độc tính lại chủ yếu ở mức độ 1, 2, hiếm gặp độc tính độ 3 trở lên và đặc biệt ghi nhận không có độc tính liên quan tới tử vong do điều trị.

4.2.2. Độc tính ngoài hệ huyết học

Các độc tính ngoài hệ tạo huyết ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm: nôn chiếm tỷ lệ 15,7%, trong đó tất cả là nôn độ 1; viêm thực quản chiếm tỷ lệ 51,4% trong đó có 42,9% là viêm độ 1 và 8,6% là viêm độ 2,

không ghi nhận trường hợp bệnh nhân nào viêm thực quản độ 3 trở lên; viêm phổi chiếm tỷ lệ 42,8% trong đó 31,4% là viêm độ 1 và 11,4% là viêm độ 2 và cũng không ghi nhận trường hợp nào xuất hiện viêm phổi độ 3 trở lên; viêm da vùng xạ trị chiếm tỷ lệ 51,4%. Các độc tính khác ghi nhận với tỷ lệ thấp hơn.

4.2.2.1. Viêm thực quản

Trong các nghiên cứu về điều trị HXTĐT cho thấy viêm thực quản là một trong những tác dụng phụ gây gián đoạn quá trình xạ trị do ảnh hưởng trực tiếp lên chất lượng sống của người bệnh. Về cơ bản niêm mạc thực quản bình thường trải qua quá trình thay đổi tế bào liên tục. Viêm thực quản cấp do xạ trị gây ra lớp niêm mạc bị ảnh hưởng trong trường chiếu xạ dẫn đến tổn thương các DNA kích hoạt các con đường tín hiệu tăng tiết các cytokine tiền viêm dẫn đến chết tế bào bởi các cơ chế khác nhau dẫn đến loét niêm mạc thực quản [113]. Tuy nhiên, mức độ viêm thực quản tùy thuộc vị trí u nguyên phát, vị trí của hạch di căn có gần thực quản hay không. Hai yếu tố chính liên quan tới viêm thực quản bao gồm: liều xạ tới vị trí thực quản và thể tích xạ trị. Ngoài ra còn có các yếu tố nguy cơ khác như: giới nữ, tuổi trên 70, chỉ số toàn trạng trước điều trị thấp, liên quan tới bệnh trào ngược dạ dày-thực quản... [114], [115]. Các bệnh nhân bị viêm thực quản thường bắt đầu có triệu chứng sau khi tia xạ khoảng 30-40 Gy. Đầu tiên là nuốt vướng rồi nuốt đau nhẹ, khó nuốt thức ăn đặc sau đó có thể nặng lên bệnh nhân không nuốt được thức ăn lỏng và nuốt đau nhiều, đau dai dẳng cần thuốc giảm đau và nuôi dưỡng bằng đặt sonde dạ dày hoặc bằng đường tĩnh mạch. May mắn là độc tính này thường diễn ra trong thời gian ngắn, chủ yếu là viêm cấp trong thời gian điều trị và có xu hướng giảm dần sau khi kết thúc điều trị.

Nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ viêm thực quản là 51,4%, trong đó 42,9% trường hợp viêm thực quản độ 1, các bệnh nhân trong quá trình điều trị dần xuất hiện triệu chứng nuốt đau, trong ghi nhận tại bệnh án các bệnh nhân

này được ăn các chế độ ăn mềm, đồ lỏng và không bị gián đoạn kế hoạch xạ trị; 8,6% các trường hợp xuất hiện viêm thực quản độ 2, bệnh nhân nuốt đau, khó nuốt, cần điều trị phối hợp kháng sinh, chống viêm, thuốc chống trào ngược dạ dày-thực quản kèm theo chế độ dinh dưỡng ăn lỏng và một số bệnh nhân cần nghỉ xạ trị đợi phục hồi tổn thương sau đó mới tiếp tục điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào xuất hiện viêm thực quản độ 3, 4 và cũng không có biến chứng thủng thực quản liên quan đến điều trị. Các đối tượng nghiên cứu trong quá trình khám lại đánh giá sống thêm và các biến chứng muộn điều trị của chúng tôi cũng không ghi nhận bệnh nhân nào có triệu chứng hẹp thực quản do viêm xơ thực quản sau HXTĐT.

Theo Govindan thì tỉ lệ viêm thực quản cấp thay đổi từ 1,3% trong xạ trị đơn thuần lên 14%-52% trong hoá xạ trị đồng thời [116]. Trong một phân tích gộp từ 19 thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh tỷ lệ viêm thực quản ở nhóm xạ trị đơn thuần so với HXTĐT ghi nhận tỷ lệ viêm thực quản tăng lên từ 1,3% ở nhóm điều trị xạ trị so với 14-49% ở nhóm điều trị phối hợp [117].

Một nghiên cứu khác về hoá xạ đồng thời cho giai đoạn IIIB cho biết tỷ lệ viêm thực quản liên quan đến HXTĐT gặp khoảng 30% trong đó độ 3, 4 gặp khoảng 4% đến 18% và đây là độc tính liên quan đến liều điều trị xạ trị [3].

Nghiên cứu tại Đức cho thấy viêm thực quản độ 3 và 4 chiếm tỉ lệ 12,8% trong nhóm HXTĐT và chỉ gặp trong 6,5% bệnh nhân trong nhóm xạ trị. Belani cũng quan sát thấy viêm thực quản là độc tính tại chỗ tại vùng thường gặp nhất và ở mức độ nặng nề (chiếm tỉ lệ 28%) khi có phối hợp HXTĐT [118].

Như vậy, tỉ lệ viêm thực quản độ 3 và 4 của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu trên. Điều này có lẽ là nhờ việc khám, theo dõi và phát hiện dấu hiệu viêm kịp thời và điều trị tốt tình trạng viêm thực quản khi chưa ở mức độ nặng (độ 3,4).

Theo Govidan, tỉ lệ viêm thực quản nặng (độ 3, 4) trong một nghiên cứu phối hợp hoá chất cisplatin và gemcitabine đồng thời với tia xạ là 52%, và độc tính trên độ 3 quan sát thấy ở 9,7% bệnh nhân điều trị và dựa vào kết quả của nghiên cứu này mà gemcitabine không được khuyến cáo kết hợp xạ trị trong điều trị HXTĐT đối với UTPKTBN [116].

Bảng 4.3: Độc tính độ 3, 4 trong các nghiên cứu hóa xạ trị đồng thời

Nghiên cứu	Số BN	Tổng liều xạ (Gy)/Kỹ thuật xạ trị	Phân liều xạ trị	Phác đồ hoá trị	% độ độc tính > 2 Viêm da	Viêm phổi	Viêm thực quản
Furuse [58]	314	56/2D	2 Gy	CVM	NR	1,2	2,5
Fournel [63]	205	66/2D	2 Gy	CEt	NR	5	32
Zatloukal [62]	102	60/Cobalt	2 Gy	CVn	NR	4	18
Curran [59]	203	63/2D	1,8 Gy	CVb	NR	4	17

Trong đó:

- CVM: Cisplatin 80mg/m² ngày 1, 29; vindestin 3mg/m² ngày 1, 8, 29, 36; mitomycin 8mg/m² ngày 1, 29.

- Cet: Cisplatin 20mg/m²; etoposide 50mg/m² ngày 1-5 và 29-33.

- Cvn: Cisplatin 80mg/m² ngày 1; vinorelbin 12,5mg/m² ngày 1, 8, 15.

- CVb: Cisplatin 50mg/m² ngày 1, 8, 29; vinblastin 5mg/m² hàng tuần x 5 tuần.

- NR: Không ghi nhận

4.2.2.2. Viêm phổi

Về tác dụng phụ viêm phổi sau điều trị: cùng với viêm thực quản thì viêm phổi là một trong hai biến chứng nặng sau điều trị có thể ảnh hưởng trực tiếp tới chất lượng sống, ảnh hưởng tới liệu trình điều trị của người bệnh. Một vài yếu tố nguy cơ có thể ảnh hưởng tới quá trình xuất hiện viêm phổi trong suốt quá trình điều trị HXTĐT, bao gồm: tuổi, yếu tố gen, chỉ số toàn trạng thấp, chức năng thông khí phổi trước điều trị kém, vị trí khối u, thể tích khối u và các bệnh phổi hợp khác [3]...

Một số tác giả dùng khái niệm liều xạ phổi trung bình (Mean Lung Dose - MLD) để xác định nguy cơ viêm phổi do xạ, trong đó, nếu MLD dưới 20 Gy thì khả năng viêm phổi nặng do xạ trị rất thấp [119], [120]. Để ứng dụng lâm sàng thuận tiện hơn, Graham và cộng sự giới thiệu sự liên quan giữa khái niệm tổng thể tích hai phổi nhận liều hơn 20 Gy (V20) và nguy cơ viêm phổi do xạ liên quan đến như sau: [121]

- Tỷ lệ viêm phổi độ 2 do xạ trị là 0% nếu V20 dưới 22%.
- Tỷ lệ viêm phổi độ 2 do xạ trị là 7% nếu V20 từ 22 - 31%
- Tỷ lệ viêm phổi độ 2 do xạ trị 13% nếu V20 từ 32 - 40%
- Tỷ lệ viêm phổi độ 2 do xạ trị là 36% nếu V20 > 40%.

Vai trò của hút thuốc lá có liên quan đến viêm phổi trong quá trình điều trị có hay không vẫn còn chưa xác định rõ

Một phân tích gộp gần đây xác định các yếu tố có liên quan đến viêm phổi có triệu chứng bao gồm: phân liều xạ trị trên 2 Gy/ngày, V20, u ở thùy dưới của phổi, bệnh nhân trên 65 tuổi [122]. Về cơ chế xuất hiện viêm phổi hoặc xơ phổi theo một số nghiên cứu xác định là do sự giải phóng các cytokine từ các mô phổi bị tổn thương, do vậy mà một vài cytokine đã được xem như là các yếu tố chỉ điểm trong các tổn thương phổi có liên quan đến xạ

trị, bao gồm: các cytokine viêm như IL-1 α và IL-6. Nồng độ IL-1 α trong máu cao trong suốt quá trình điều trị được ghi nhận làm tăng nguy cơ viêm phổi liên quan đến xạ trị [123]. Thêm vào đó, việc tăng nồng độ IL-1 α , IL-6 và chất protein bề mặt D của phổi hoặc tăng kháng nguyên glycoprotein huyết thanh (KL-6) hoặc các cytokine 19 (CYFRA 21-1) có thể kết hợp với việc tăng nguy cơ viêm xơ phổi do xạ trị [124]. Việc điều trị dự phòng các tác dụng phụ liên quan đến điều trị HXTĐT đã được nghiên cứu, và hiện tại amifostine (WR-1035, có tên biệt dược là Ethyol) được sử dụng để dự phòng các tác dụng phụ của xạ trị lên các tế bào lành. Về cơ chế hoạt động thì sau khi khử phosphoryl hoá bởi các men phosphatase kiềm có nhiều hơn trong các mô bình thường, các chất chuyển hoá trong Ethyol sẽ liên kết với các gốc tự do được tạo ra bởi muối platinum và xạ trị từ đó làm giảm độc tính viêm [125]. Một vài nghiên cứu đã chỉ ra việc giảm tỷ lệ viêm phổi, viêm thực quản, viêm niêm mạc trên những bệnh nhân được điều trị bằng amifostine khi so với giả dược [126]. Tuy nhiên, trong một thử nghiệm pha 3 tiến hành trên các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III được điều trị HXTĐT, việc điều trị dự phòng amifostine 4 lần/tuần không đem lại hiệu quả có ý nghĩa thống kê [127]. Hiện tại, việc điều trị amifostine dự phòng chưa được áp dụng phối hợp với HXTĐT tại Bệnh viện K.

Khi đã xuất hiện các bằng chứng của viêm phổi, xơ phổi thì hiệu quả bảo vệ của glucocorticoide đã được chứng minh [128]. Liều prednisolone thường được chỉ định 50-60mg/ngày trong một tuần liên tục sau đó kéo dài ngắt quãng 3 đến 12 tuần đã được chứng minh cải thiện các triệu chứng lâm sàng [129].

Trên thực tế lâm sàng, vấn đề viêm phổi liên quan trực tiếp tới trường chiếu của xạ trị, liều xạ trị. Đối với các khối u có kích thước lớn, việc trường

chiếu bao phủ rộng có thể gây ảnh hưởng tới chức năng hô hấp của người bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ viêm phổi sau xạ trị chiếm tỷ lệ 42,8%, tuy nhiên không ghi nhận trường hợp nào bị viêm phổi độ 3. Tổng kết một số nghiên cứu của các tác giả trên thế giới cho thấy các độc tính này đều giới hạn ở mức độ cho phép điều trị. Độc tính viêm phổi liên quan tới điều trị, làm ảnh hưởng không chỉ tới chất lượng sống của bệnh nhân mà còn ảnh hưởng lên kế hoạch điều trị, và các độc tính này có thể kéo dài 3-6 tháng sau khi kết thúc điều trị. Do vậy mà trước khi tiến hành điều trị, chúng tôi cần nhắc kỹ các trường hợp bệnh nhân sẽ có trường chiếu xạ rộng, tổn thương có u vệt tinh hay u khác thùy (T4), bệnh nhân có bệnh phổi hợp về hô hấp kèm theo như lao phổi, hen phế quản, COPD... Khác với tổn thương viêm thực quản thường diễn ra ngay, ảnh hưởng trực tiếp tới diễn biến điều trị và khó gây tử vong thì độc tính viêm phổi này diễn tiến từ từ, tăng dần, ảnh hưởng tới bệnh nhân, nhẹ có thể biểu hiện ho khan kéo dài, nếu tổn thương nặng có thể gây suy hô hấp, thậm chí tử vong.

Trong một số các nghiên cứu, tỷ lệ viêm phổi sau xạ trị độ 3 khoảng 4%-8%. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 42,8% các trường hợp viêm ở các mức khác nhau, dần xuất hiện trong và sau quá trình điều trị trong đó viêm mức độ 1 chiếm tỷ lệ 31,4%, các bệnh nhân xuất hiện ho khan, khi bác sỹ chỉ định chụp Xquang kiểm tra hoặc chụp CT lồng ngực phát hiện ra tổn thương, tuy nhiên các trường hợp này theo ghi nhận trong bệnh án chỉ dùng tia xạ và theo dõi, khi các triệu chứng giảm trên lâm sàng lại tiếp tục phác đồ điều trị, có 11,4% trường hợp xuất hiện viêm phổi độ 2, các bệnh nhân cần điều trị phối hợp corticoid, kháng sinh một khoảng thời gian sau đó đánh giá lại tổn thương. Không gặp trường hợp nào viêm phổi do tia xạ ở độ 3, 4.

Theo Vũ Hữu Khiêm nhận định sở dĩ phác đồ HXTĐT trên các bệnh nhân UTPKTBN dựa trên mô phỏng bằng PET/CT có tỷ lệ các biến chứng thấp là do tác giả đã sử dụng kỹ thuật xạ trị IFRT tập trung vào khối u và hạch di căn, không xạ dự phòng hạch hệ thống do vậy thể tích tia xạ nhỏ, ít ảnh hưởng tổ chức lành xung quanh [14].

4.2.2.3. Viêm da

Về độc tính viêm da, trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ 51,4%, tuy nhiên chủ yếu là độ 1, các bệnh nhân đa số chỉ có dấu hiệu ban mờ đỏ hoặc nhạt tại vị trí xạ trị, sau đó xuất hiện bong tróc các lớp sừng phía trên, chỉ có 4,3% các trường hợp còn lại xuất hiện diện tia xạ bỏng đỏ, tróc da, rỉ dịch viêm ở độ 2, các bệnh nhân này được hướng dẫn chăm sóc vệ sinh vùng tia xạ hàng ngày và tạm thời dừng xạ trị, khi có dấu hiệu dần hồi phục thì chỉ định điều trị tiếp tục.

Theo tác giả Jiang, trong một phân tích hồi cứu trên các bệnh nhân UTPKTBN được điều trị bằng IMRT, tỷ lệ viêm da độ 3 trở lên là 8% [130]. Yếu tố liên quan tới viêm da tia xạ bao gồm chỉ số khối cơ thể (BMI) [131]. Giải thích cho cơ chế xuất hiện viêm da liên quan đến tia xạ, các nhà nghiên cứu cho rằng khi tia xạ liều 4-5 Gy bắt đầu có sự giảm sinh lớp tế bào màng đáy của biểu mô, ban đỏ sẽ xuất hiện, các mao mạch sẽ giãn ra và tăng tính thấm. Khi liều xạ tăng dần, các tế bào nội mô bị gián đoạn, đứt gãy, thoát mạch và cấu trúc da có sự biến đổi, dần dần thành mạn tính, mật độ tế bào xơ tăng lên, số lượng mạch máu giảm nên da sớm bị khô, xơ [132].

Các tác dụng phụ khác như: nôn, chán ăn, sút cân trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận với các tỷ lệ tương ứng 15,7%, 37,1%, 1,4%; đa số các tác dụng phụ này ở độ 1, ít ảnh hưởng tới chất lượng sống của bệnh nhân. Theo tác giả Lê Tuấn Anh ghi nhận, tỷ lệ buồn nôn, nôn gập mức độ nặng ít [82].

Trong điều trị HXTĐT phác đồ paclitaxel-carboplatin cũng như các phác đồ khác, điều ảnh hưởng chủ yếu lên chất lượng sống của bệnh nhân mà thông qua đó ảnh hưởng lên kế hoạch điều trị là các độc tính ngoài hệ huyết học như viêm thực quản, viêm phổi gây nên tình trạng hạn chế ăn uống, ho khan, khó thở từ nhẹ là vận động khi gắng sức tới mức độ nặng là khó thở thường xuyên. Để khắc phục các tác dụng phụ này đòi hỏi cần có một trường chiếu hợp lý, an toàn, vừa đảm bảo bao phủ toàn bộ khối u và hạn chế tối thiểu lên các cơ quan lân cận nhằm giảm tối thiểu tác dụng phụ của điều trị đồng thời kết hợp một quá trình thăm khám tử mĩ, thường xuyên nhằm phát hiện ra các triệu chứng từ sớm và điều trị để giúp bệnh nhân hoàn thành đầy đủ liệu trình điều trị.

Như vậy, so sánh với các tác giả khác cho thấy độc tính trong phác đồ paclitaxel-carboplatin kết hợp với xạ trị trong nghiên cứu của chúng tôi ở mức độ chấp nhận được và có thể áp dụng trên lâm sàng.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 70 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB được điều trị tại Bệnh viện K, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

1. Kết quả HXTĐT UTPKTBN giai đoạn IIIB bằng phác đồ paclitaxel-carboplatin:

– Với thời gian theo dõi từ tháng 12/2014-12/2017, thời gian STTB trung bình là 29,5 tháng, thời gian SKKTT là 15,8 tháng.

– Sau HXTĐT, đáp ứng hoàn toàn là 2,9%, đáp ứng một phần là 75,7%, bệnh giữ nguyên là 4,3% và bệnh tiến triển là 17,1%.

– Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 82,9%

– Tỷ lệ STTB tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm tương ứng 78%, 67% và 37%.

– Ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng đáp ứng và kích thước khối u, thể mô bệnh học.

– Ghi nhận mối liên quan giữa STTB với các yếu tố: sút cân, liều xạ có ý nghĩa thống kê.

– Ghi nhận mối liên quan giữa SKKTT với các yếu tố: nhóm tuổi ≥ 50 , liều xạ trị ≥ 60 Gy có ý nghĩa thống kê.

– Nhóm điều trị đủ cả hai phương pháp hoá xạ trị đem lại thời gian STTB, SKKTT dài hơn có ý nghĩa thống kê khi so sánh với các nhóm điều trị không đủ liệu trình. Trong nhóm nhận điều trị không đủ liệu trình hoá hoặc xạ trị, nhóm nhận đủ liều xạ trị có thời gian sống thêm dài hơn có ý nghĩa khi so sánh với các nhóm còn lại.

2. Các tác dụng phụ không mong muốn của phác đồ

– Tỷ lệ hoàn thành phác đồ hoá trị là 93%, không ghi nhận việc giảm liều trong các chu kỳ điều trị liên quan đến độc tính của hoá trị. Tỷ lệ hoàn thành đủ liều xạ là 88,6%.

– Các độc tính liên quan tới huyết học: tỷ lệ hạ bạch cầu là 72,8%, hạ huyết sắc tố là 78,6% và hạ tiểu cầu là 24,2% trong đó chủ yếu là hạ độ 1. Không ghi nhận trường hợp nào tử vong liên quan đến độc tính điều trị.

– Các độc tính ngoài hệ tạo huyết: viêm thực quản 51,4%, viêm phổi 42,8%, viêm da 51,4%, gặp chủ yếu là độ 1, 2.

KIẾN NGHỊ

- Bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB nên được điều trị đủ liều hoá xạ trị đồng thời; nếu không điều trị đủ liều trình vì một lý do nào đó, nếu có thể lựa chọn điều trị tiếp một trong hai phương pháp nên ưu tiên đủ liều xạ trị.

- Phương pháp điều trị HXTĐT đem lại hiệu quả, áp dụng thuận tiện trên lâm sàng, do vậy nên triển khai ở các cơ sở điều trị ung bướu có máy xạ trị.

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

1. Lê Thị Yến, Phùng Thị Huyền, Đinh Thị Lan Anh (2018), Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn IIIB tại Bệnh viện K, *Tạp chí ung thư học*, số 1/2018, 63-67.
2. Lê Thị Yến, Phùng Thị Huyền, Đinh Thị Lan Anh (2018), Đánh giá kết quả và một số yếu tố ảnh hưởng trong điều trị hóa xạ trị đồng thời phác đồ Paclitaxel-carboplatin trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB tại Bệnh viện K, *Tạp chí Y học thực hành*, số 1084, tháng 11/2018, 26-30.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cancer International Agency for Research on (2012). GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012.
2. Okawara Gordon, Mackay Jean A, Evans William K, et al. (2006). Management of unresected stage III non-small cell lung cancer: a systematic review. *Journal of Thoracic Oncology*, **1(4)**, 377-393.
3. Yazbeck Victor Y, Villaruz Liza, Haley Marsha, et al. (2013). Management of normal tissue toxicity associated with chemoradiation (primary skin, esophagus, and lung). *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*, **19(3)**, 231.
4. Lang-Lazdunski Loïc (2013). Surgery for nonsmall cell lung cancer, Eur Respiratory Soc.
5. Kelly K (1999). A randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in untreated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a Southwest Oncology Group (SWOG) trial. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 461a.
6. Schiller Joan H, Harrington David, Belani Chandra P, et al. (2002). Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, **346(2)**, 92-98.
7. Belani Chandra P, Choy Hak, Bonomi Phil, 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. *Journal of clinical oncology*, **23(25)**, 5883-5891.

8. Vokes Everett E, Herndon James E, Kelley Michael J, 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. *Journal of clinical oncology*, **25(13)**, 1698-1704.
9. Lau Derick H, Crowley John J, Gandara David R, et al. (1998). Southwest Oncology Group phase II trial of concurrent carboplatin, etoposide, and radiation for poor-risk stage III non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology*, **16(9)**, 3078-3081.
10. Yamamoto Nobuyuki, Nakagawa Kazuhiko, Nishimura Yasumasa, et al. (2010). Phase III study comparing second-and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small-cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105. *Journal of Clinical Oncology*, **28(23)**, 3739-3745.
11. Ngô Quý Châu (2008). *Ung thư phổi*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội, 28-288.
12. Bùi Diệu, Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuận (2013). Gánh nặng bệnh ung thư và chiến lược phòng chống ung thư quốc gia đến năm 2020. *Tạp chí Y học lâm sàng*, số **17**, 13-19.
13. Trần Mai Phương (2009). *Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB tại bệnh viện K Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ nội trú*, Đại học Y Hà Nội.
14. Vũ Hữu Khiêm (2017). *Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng phác đồ hóa - xạ trị với kỹ thuật PET/CT mô phỏng*, Luận án Tiến Sỹ y học, Đại học Y Hà Nội.

15. Fearlay J, Bray F, Pisani P, et al. (2010). Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Version 1.0. IARC Cancer Base No. 5, IARC Press, Lyon Lyon.
16. Thun Michael J, DeLancey John Oliver, Center Melissa M, et al. (2009). The global burden of cancer: priorities for prevention. *Carcinogenesis*, **31(1)**, 100-110.
17. Peto Richard, Darby Sarah, Deo Harz, et al. (2000). Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *Bmj*, **321(7257)**, 323-329.
18. Egleston Brian L, Meireles Sibeles I, Flieder Douglas B, et al. (2009). Population-based trends in lung cancer incidence in women. *Seminars in oncology*, Elsevier, 506-515.
19. Bùi Công Toàn, Hoàng Đình Chân (2008). *Bệnh ung thư phổi*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
20. Ferlay Jacques, Shin Hai- Rim, Bray Freddie, et al. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*, **127(12)**, 2893-2917.
21. Charatan Fred (2001). Lung cancer death rates rise 600% in US women. *BMJ: British Medical Journal*, **322(7289)**, 752.
22. Hồ Văn Trung (2005). *Xạ trị ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển tại vùng*, Luận án tốt nghiệp chuyên khoa cấp II, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
23. T.P. Thomas, P.S. Hans Skogvaard, Pappot Helle (2008). *Molecular biology of lung cancer*. 2nd edition ed, Textbook of lung cancer, Informa Healthcare, Philadelphia.
24. Tạ Văn Tờ, Lê Trung Thọ, Đặng Thế Căn (2008). *Giải phẫu bệnh ung thư phổi*, Bệnh ung thư phổi, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.

25. Đỗ Quyết, Đặng Đức Cảnh (2003). Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh ung thư phổi nguyên phát trên phim X-quang chụp cắt lớp vi tính xoắn ốc. *Tạp chí y học lâm sàng số 17*, 250-257.
26. Pass H.I., Carbone D.P., Johnson D.H., et al. (2012). *Principles and Practice of Lung Cancer: The Official Reference Text of the International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC)*, Wolters Kluwer Health.
27. Ngô Quang Định (2011). *Bước đầu nghiên cứu giá trị của chụp cộng hưởng từ toàn thân trong đánh giá giai đoạn của ung thư phổi*, Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ nội trú bệnh viện Trường Đại học Y Hà Nội.
28. Mai Trọng Khoa (2013). *Giá trị của PET/CT trong chẩn đoán ung thư phổi*, Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư.
29. Vansteenkiste Johan F, Stroobants Sigrid G, De Leyn PRea, et al. (1998). Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *Journal of Clinical Oncology*, **16(6)**, 2142-2149.
30. Trần Đình Hà, Mai Trọng Khoa, Nguyễn Thị The (2010). Giá trị của PET/CT trong ung thư phổi không tế bào nhỏ. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, **số 1**, 608-616.
31. Devita Jr Vincent T, Lawrence Theodore S, Rosenberg Steven A (2015). *DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology*, Lippincott Williams & Wilkins.
32. Nguyễn Thanh Tùng (2005). *Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và vai trò của soi phế quản ống mềm trong chỉ định phẫu thuật phổi ở bệnh nhân ung thư phế quản*, Luận văn Thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

33. Travis William D, Brambilla Elisabeth, Nicholson Andrew G, et al. (2015). The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *Journal of thoracic oncology*, **10(9)**, 1243-1260.
34. Shi Yuankai, Au Joseph Siu-Kie, Thongprasert Sumittra, et al. (2014). A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non–small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *Journal of thoracic oncology*, **9(2)**, 154-162.
35. Okamura Kyoko, Takayama Koichi, Izumi Miiru, et al. (2013). Diagnostic value of CEA and CYFRA 21-1 tumor markers in primary lung cancer. *Lung cancer*, **80(1)**, 45-49.
36. Yoh Watanabe MD (2003). TNM classification for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, **9(6)**.
37. Cancer American Joint Committee on (2012). *AJCC Cancer Staging Manual 8th edition*. 8th ed, Springer, New York.
38. Gospodarowicz Mary K, Brierley James D, Wittekind Christian (2017). *TNM classification of malignant tumours*, John Wiley & Sons.
39. Baltayiannis Nikolaos, Chandrinos Michail, Anagnostopoulos Dimitrios, et al. (2013). Lung cancer surgery: an up to date. *Journal of Thoracic Disease*, S425-S439.
40. Rusch Valerie W, Giroux Dorothy J, Kraut Michael J, et al. (2007). Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non–small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *Journal of Clinical Oncology*, **25(3)**, 313-318.

41. Nguyễn Khắc Kiểm (2016). *Nghiên cứu nạo vét hạch theo bản đồ trong phẫu thuật điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I-II-IIIa*, Luận án Tiến sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.
42. Davies Angela, Gandara David R, Lara Primo, et al. (2002). Current and future therapeutic approaches in locally advanced (stage III) non-small cell lung cancer. *Seminars in oncology*, 10-16.
43. Johnson David H, Einhorn Lawrence H, Bartolucci Alfred, et al. (1990). Thoracic radiotherapy does not prolong survival in patients with locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. *Annals of internal medicine*, **113(1)**, 33-38.
44. Rosell Rafael, Carcereny Enric, Gervais Radj, et al. (2012). Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The lancet oncology*, **13(3)**, 239-246.
45. Yi-Long WU, Da-Tong CHU, Baohui HAN, et al. (2012). Phase III, randomized, open-label, first-line study in Asia of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer: evaluation of patients recruited from mainland China. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, **8(3)**, 232-243.
46. Reck Martin, Rodríguez-Abreu Delvys, Robinson Andrew G, et al. (2016). Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, **375(19)**, 1823-1833.
47. Herbst Roy S, Baas Paul, Kim Dong-Wan, et al. (2016). Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*, **387(10027)**, 1540-1550.

48. Lu Peiou, Sun Yajuan, Sun Yanqin, et al. (2014). The role of 18F-FDG PET/CT for evaluation of metastatic mediastinal lymph nodes in patients with lung squamous-cell carcinoma or adenocarcinoma. *Lung Cancer*, **85(1)**, 53-58.
49. Silvestri Gerard A, Gould Michael K, Margolis Mitchell L, et al. (2007). Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines. *Chest*, **132(3)**, 178S-201S.
50. Goldstraw Peter, Mannam Gopi C, Kaplan David K, et al. (1994). Surgical management of non-small-cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastasis (N2 disease). *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, **107(1)**, 19-28.
51. Eberhardt W, Wilke H, Stamatis G, et al. (1998). Preoperative chemotherapy followed by concurrent chemoradiation therapy based on hyperfractionated accelerated radiotherapy and definitive surgery in locally advanced non-small-cell lung cancer: mature results of a phase II trial. *Journal of Clinical Oncology*, **16(2)**, 622-634.
52. Albain Kathy S, Rusch Valerie W, Crowley John J, et al. (1995). Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *Journal of Clinical Oncology*, **13(8)**, 1880-1892.
53. Van Meerbeeck Jan P, Kramer Gijs WPM, Van Schil Paul EY, et al. (2007). Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, **99(6)**, 442-450.

54. Ziel Ellis, Hermann Gregory, Sen Neilayan, et al. (2015). Survival benefit of surgery after chemoradiotherapy for stage III (N0–2) non-small-cell lung cancer is dependent on pathologic nodal response. *Journal of Thoracic Oncology*, **10(10)**, 1475-1480.
55. Albain KS, Swann RS, Rusch VR, et al. (2005). Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309). *Journal of Clinical Oncology*, **23(16_suppl)**, 7014-7014.
56. Perez Carlos A, Pajak Thomas F, Rubin Philip, et al. (1987). Long-term observations of the patterns of failure in patients with unresectable non-oat cell carcinoma of the lung treated with definitive radiotherapy report by the radiation therapy oncology group. *Cancer*, **59(11)**, 1874-1881.
57. Group Non-small Cell Lung Cancer Collaborative (1995). Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ: British Medical Journal*, 899-909.
58. Feliciano Josephine, Feigenberg Steven, Mehta Minesh (2013). Chemoradiation for Definitive, Pre-operative, or Post-Operative Therapy of Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)*, **19(3)**, 222.
59. Dillman Robert O, Herndon James, Seagren Stephen L, et al. (1996). Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **88(17)**, 1210-1215.

60. Sause William, Kolesar Patricia, Taylor IV Samuel, et al. (2000). Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest*, **117(2)**, 358-364.
61. Le Chevalier Thierry, Arriagada Rodrigo, Quoix Elizabeth, et al. (1991). Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **83(6)**, 417-423.
62. White Joel E, Chen Timothy, Reed Richard, et al. (1982). Limited squamous cell carcinoma of the lung: a Southwest Oncology Group randomized study of radiation with or without doxorubicin chemotherapy and with or without levamisole immunotherapy. *Cancer treatment reports*, **66(5)**, 1113-1120.
63. Cojbean I, Chevalier T Le (1995). Chemotherapy of stage IIIB and IV non-small-cell lung cancer. *Annals of oncology*, **6(suppl_3)**, S41-S44.
64. Furuse Kiyoyuki, Fukuoka Masahiro, Kawahara Masaaki, et al. (1999). Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **17(9)**, 2692-2692.
65. Curran Jr Walter J, Paulus Rebecca, Langer Corey J, et al. (2011). Sequential vs concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized Phase III trial RTOG 9410. *Journal of the National Cancer Institute*, **103(19)**, 1452-1460.

66. Aupérin Anne, Le Péchoux Cecile, Rolland Estelle, et al. (2010). Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer.
67. Curran Jr WJ (2003). Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresectable stage III NSCLC: RTOG 9410. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 621.
68. Zatloukal Petr, Petruzelka Lubos, Zemanova Milada, et al. (2004). Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study. *Lung cancer*, **46(1)**, 87-98.
69. Fournel Pierre, Robinet Gilles, Thomas Pascal, et al. (2005). Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, **23**, 5910-5917.
70. Bradley Jeffrey D, Paulus Rebecca, Komaki Ritsuko, et al. (2015). Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *The Lancet Oncology*, **16(2)**, 187-199.
71. Giaccone Giuseppe, Herbst Roy S, Manegold Christian, et al. (2004). Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 1. *Journal of Clinical Oncology*, **22(5)**, 777-784.

72. Kelly Karen, Chansky Kari, Gaspar Laurie E, et al. (2008). Phase III trial of maintenance gefitinib or placebo after concurrent chemoradiotherapy and docetaxel consolidation in inoperable stage III non–small-cell lung cancer: SWOG S0023. *Journal of clinical oncology*, **26(15)**, 2450-2456.
73. Antonia Scott J, Villegas Augusto, Daniel Davey, et al. (2017). Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non–small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, **377(20)**, 1919-1929.
74. Owen Scott, Souhami Luis (2014). The management of brain metastases in non-small cell lung cancer. *Frontiers in oncology*, **4**, 248.
75. Gore Elizabeth M, Bae Kyoungwha, Wong Stuart J, et al. (2011). Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non–small-cell lung cancer: Primary analysis of Radiation Therapy Oncology Group Study RTOG 0214. *Journal of Clinical Oncology*, **29(3)**, 272.
76. Ezer Nicole, Smith Cardinale B, Galsky Matthew D, et al. (2014). Cisplatin vs. carboplatin-based chemoradiotherapy in patients > 65 years of age with stage III non-small cell lung cancer. *Radiotherapy and Oncology*, **112(2)**, 272-278.
77. Choy H, Akerley W, Safran H, et al. (1998). Multiinstitutional phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology*, **16(10)**, 3316-3322.
78. Wang Jun, Pang QS, Wang Ping, 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 [Chinese journal of oncology]*, **29(10)**, 769-772.

79. Vokes Everett E, Herndon James E, Crawford Jeffrey, et al. (2002). Randomized phase II study of cisplatin with gemcitabine or paclitaxel or vinorelbine as induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IIIB non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B study 9431. *Journal of clinical oncology*, **20(20)**, 4191-4198.
80. Harada Hideyuki, Murayama Shigeyuki (2017). Proton beam therapy in non-small cell lung cancer: state of the art. *Lung Cancer: Targets and Therapy*, **8**, 141.
81. Selek Uğur, Bölükbaşı Yasemin, Welsh James W, et al. (2014). Intensity-modulated radiotherapy versus 3-dimensional conformal radiotherapy strategies for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Balkan medical journal*, **31(4)**, 286.
82. Lê Tuấn Anh (2015). *Hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III*, Luận án Tiến sỹ y học, Trường Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh.
83. Health US Department of, Services Human (2009). Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0. *National Institutes of Health, National Cancer Institute*, **4(03)**.
84. Eisenhauer Elizabeth A, Therasse Patrick, Bogaerts Jan, et al. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer*, **45(2)**, 228-247.
85. Takeshita Jumpei, Masago Katsuhiko, Fujita Shiro, et al. (2014). Weekly administration of paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiation in previously untreated elderly patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: A case series of 20 patients. *Molecular and clinical oncology*, **2(3)**, 454-460.

86. Albain K (1994). Concurrent cisplatin/etoposide (PE)+ chest radiation (CRT) followed by surgery for stage 3A (N2) and 3B non-small cell lung cancer: completed analysis of SWOG-8805. *Proc ASCO*, 337.
87. Gandara DR, Lovato LC, Albain KS, et al. (2000). Pathologic stage IIIb non-small cell lung cancer (NSCLC): Prolonged survival with consolidation Docetaxel following concurrent chemoradiotherapy (SWOG 9504). *Lung Cancer*, **29(1)**, 92-93.
88. Liew Mun Sem, Sia Joseph, Starmans Maud HW, et al. (2013). Comparison of toxicity and outcomes of concurrent radiotherapy with carboplatin/paclitaxel or cisplatin/etoposide in stage III non-small cell lung cancer. *Cancer medicine*, **2(6)**, 916-924.
89. Mak Raymond H, Doran Elizabeth, Muzikansky Alona, et al. (2011). Outcomes after combined modality therapy for EGFR-mutant and wild-type locally advanced NSCLC. *The oncologist*, **16(6)**, 886-895.
90. Huber Rudolf M, Flentje Michael, Schmidt Michael, et al. (2006). Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer: Study CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. *Journal of clinical oncology*, **24(27)**, 4397-4404.
91. Liu Lipin, Bi Nan, Ji Zhe, et al. (2015). Consolidation chemotherapy may improve survival for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer receiving concurrent chemoradiotherapy-retrospective analysis of 203 cases. *BMC cancer*, **15(1)**, 715.
92. Bezjak Andrea, Temin Sarah, Franklin Gregg, 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. *Journal of clinical oncology*, **33(18)**, 2100-2105.

93. Bùi Công Toàn, Trần Văn Thuấn và cộng sự (2014). Nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị trong ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng hóa xạ trị đồng thời. *Tạp chí y học thực hành*.
94. Lê Tuấn Anh, Nguyễn Ngọc Bảo Hoàng (2013). Đặc điểm lâm sàng và điều trị của 1158 bệnh nhân ung thư phổi tại trung tâm Ung bướu Chợ Rẫy. *Tạp chí y học thực hành*, **8**, 20-22.
95. Vũ Văn Vũ (2006). *Hóa liệu pháp ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa*, Luận văn Tiến sỹ y học, Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh.
96. 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 học Việt Nam*, **1**, 107-114.
97. Ezzati Majid, Lopez Alan D (2003). Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *The lancet*, **362(9387)**, 847-852.
98. Havlik Richard J, Yancik Rosemary, Long Sherrill, et al. (1994). The National Institute on Aging and the National Cancer Institute SEER collaborative study on comorbidity and early diagnosis of cancer in the elderly. *Cancer*, **74(S7)**, 2101-2106.
99. Gandara David R, Chansky Kari, Albain Kathy S, et al. (2003). Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small-cell lung cancer: Phase II Southwest Oncology Group Study S9504. *Journal of clinical oncology*, **21(10)**, 2004-2010.
100. Hàn Thị Thanh Bình (2018). *Nghiên cứu điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB, IV bằng hóa trị phác đồ cisplatin kết hợp với paclitaxel hoặc etoposide.*, Chuyên đề Luận án Tiến sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

101. D’Cunha Jonathan, Herndon II James E, Herzan Debra L, et al. (2005). Poor correspondence between clinical and pathologic staging in stage 1 non-small cell lung cancer: results from CALGB 9761, a prospective trial. *Lung Cancer*, **48(2)**, 241-246.
102. Spiro Stephen G, Gould Michael K, Colice Gene L (2007). Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines. *Chest*, **132(3)**, 149S-160S.
103. Silvestri Gerard A, Gonzalez Anne V, Jantz Michael A, et al. (2013). Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, **143(5)**, e211S-e250S.
104. Bùi Công Toàn, Nguyễn Việt Long (2012). Đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm của ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III theo phác đồ hóa xạ trị đồng thời. *Tạp chí nghiên cứu y học, phụ trương* **30**, 162-168.
105. Trần Đình Thanh, Hoàng Thị Quý (2008). Kết quả hóa trị ung thư trong lồng ngực 2005 - 2007 tại bệnh viện Phạm Ngọc Thạch. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, **12**, 212-218.
106. Mäkitalo Riitta, Pääkko P, Huhti Esko, et al. (2002). Prospective population-based study on the survival of patients with lung cancer. *European Respiratory Journal*, **19(6)**, 1087-1092.
107. Fraser Robert G, Paré JA Peter (1978). *Diagnosis of Diseases of the Chest*, 2, WB Saunders Company.

108. Jonnalagadda Sirisha, Smith Cardinale, Mhango Grace, et al. (2011). The number of lymph node metastases as a prognostic factor in patients with N1 non-small cell lung cancer. *Chest*, **140(2)**, 433-440.
109. Lin Pei-Ying, Chang Yeun-Chung, Chen Hsuan-Yu, et al. (2010). Tumor size matters differently in pulmonary adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Lung Cancer*, **67(3)**, 296-300.
110. Rengan Ramesh, Rosenzweig Kenneth E, Venkatraman Ennapadam, et al. (2004). Improved local control with higher doses of radiation in large-volume stage III non-small-cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, **60(3)**, 741-747.
111. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al. (2011). A randomized phase III comparison of standard-dose (60 Gy) versus high-dose (74 Gy) conformal chemoradiotherapy+/-cetuximab for stage IIIA/IIIB non-small cell lung cancer: preliminary findings on radiation dose in RTOG 0617. *53rd annual meeting of the American Society of Radiation Oncology*, 2-6.
112. Bradley Jeffrey, Graham Mary V, Winter Kathryn, et al. (2005). Toxicity and outcome results of RTOG 9311: A phase I-II dose-escalation study using three-dimensional conformal radiotherapy in patients with inoperable non-small-cell lung carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, **61(2)**, 318-328.
113. Dholaria Bhagirath, Dang Shyam, Arnaoutakis Konstantinos, et al. (2015). "Gastrointestinal Side Effects of Palliative Radiation Therapy Delivered via Advanced Technologies". *Palliative Radiation Therapy: Utilization of Advanced Technologies*. NOVA SCIENCE New York, 125-152.
114. Challand T, Thureau S, Dubray B, et al. (2012). Esophageal toxicity of radiation therapy: clinical risk factors and management. *Cancer radiotherapie: journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*, **16(5-6)**, 364-371.

115. Langer CJ, Hsu C, Curran W, et al. (2001). Do elderly patients (pts) with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) benefit from combined modality therapy? a secondary analysis of RTOG 94-10. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*, **51(3)**, 20-21.
116. Govindan Ramaswamy, Page Nathan, Morgensztern Daniel, et al. (2006). Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *Journal of clinical oncology*, **24(28)**, 4539-4544.
117. Byhardt RW, Scott C, Sause WT, et al. (1998). Response, toxicity, failure patterns, and survival in five Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials of sequential and/or concurrent chemotherapy and radiotherapy for locally advanced non–small-cell carcinoma of the lung. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, **42(3)**, 469-478.
118. Belani CP, Aisner J, Day R, et al. (1997). Weekly paclitaxel and carboplatin with simultaneous thoracic radiotherapy (TRT) for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): three year followup. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*, A1608.
119. Emami Bahman, Lyman J, Brown A, et al. (1991). Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, **21(1)**, 109-122.
120. Martel Mary Kaye, Ten Haken Randall K, Hazuka Mark B, et al. (1994). Dose-volume histogram and 3-D treatment planning evaluation of patients with pneumonitis. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, **28(3)**, 575-581.

121. Emami Bahman, Graham Mary V, Purdy James A (1994). Three-dimensional conformal radiotherapy in bronchogenic carcinoma: considerations for implementation. *Lung Cancer*, **11**, S117-S128.
122. Palma David A, Senan Suresh, Tsujino Kayoko, et al. (2013). Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, **85(2)**, 444-450.
123. Hart Justin P, Broadwater Gloria, Rabbani Zahid, et al. (2005). Cytokine profiling for prediction of symptomatic radiation-induced lung injury. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, **63(5)**, 1448-1454.
124. Goto Koichi, Kodama Tetsuro, Sekine Ikuo, et al. (2001). Serum levels of KL-6 are useful biomarkers for severe radiation pneumonitis. *Lung cancer*, **34(1)**, 141-148.
125. Capizzi Robert L (1999). The preclinical basis for broad-spectrum selective cytoprotection of normal tissues from cytotoxic therapies by amifostine. *Seminars in oncology*, 3-21.
126. Antonadou Dosia, Throuvalas Nikolas, Petridis Aris, et al. (2003). Effect of amifostine on toxicities associated with radiochemotherapy in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, **57(2)**, 402-408.
127. Movsas Benjamin, Scott Charles, Langer Corey, et al. (2005). Randomized trial of amifostine in locally advanced non-small-cell lung cancer patients receiving chemotherapy and hyperfractionated radiation: Radiation Therapy Oncology Group trial 98-01. *Journal of clinical oncology*, **23(10)**, 2145-2154.

128. Gross Nicholas J, Narine K Roy, Wade Randy (1988). Protective effect of corticosteroids on radiation pneumonitis in mice. *Radiation research*, **113(1)**, 112-119.
129. Bradley Jeffrey, Movsas Benjamin (2008). "Radiation pneumonitis and esophagitis in thoracic irradiation". *Radiation toxicity: a practical guide*. Springer, 43-64.
130. Jiang Zhi-Qin, Yang Kunyu, Komaki Ritsuko, et al. (2012). Long-term clinical outcome of intensity-modulated radiotherapy for inoperable non-small cell lung cancer: the MD Anderson experience. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, **83(1)**, 332-339.
131. Roy Isabelle, Fortin André, Larochelle Marie (2001). The impact of skin washing with water and soap during breast irradiation: a randomized study. *Radiotherapy and Oncology*, **58(3)**, 333-339.
132. Ang KK, Wilder RB (2003). The skin. *Radiation oncology*. St. Louis: Mosby.

PHỤ LỤC

Bảng 1: Độ tính trên hệ tạo máu

Các chỉ số	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Bạch cầu (G/L)	≥ 4	3- 3,9	2-2,9	1-1,9	$< 1,0$
Bạch cầu hạt (G/L)	≥ 2	1,5-1,9	1- 1,4	0,5- 0,9	$< 0,5$
Hemoglobin (g/L)	>125	100-124	80-99,9	65-79,9	< 65
Tiểu cầu (G/L)	150-450	75- 149	50-74,9	25-49,9	< 25

Bảng 2: Độ tính trên gan thận

Các chỉ số	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
SGOT (AST) U/L	< 40	40 -100	100,1-200	200,1-800	> 800
SGPT (ALT) U/L	< 40	40-100	100,1-200	200,1- 800	> 800
Creatinin (mmol/L)	< 120	120,1-180	180,1-360	360,1-720	$> 720,1$

Bảng 3. Một số tác dụng phụ thường gặp khác

Tác dụng phụ	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Viêm thực quản	Không thay đổi	Nuốt đau, có thể cần tê tại chỗ, giảm đau không gây ngủ, có thể cần chế độ ăn mềm.	Nuốt đau vừa phải, có thể cần giảm đau gây ngủ, chế độ ăn tinh và có dịch.	Nuốt đau nặng kèm theo mất nước hoặc sút cân (>15% so với trước điều trị) đòi hỏi phải ăn bằng sonde, truyền dịch hoặc tăng cường nuôi dưỡng.	Tắc hoàn toàn hoặc loét chảy máu hoặc thủng dò.
Da	Không tổn thương	Ban đỏ mờ hoặc nhạt, rụng lông, tróc vảy khô.	Ban đỏ rõ, da tróc vảy ướt rải rác, phù thũng vừa phải	Tróc vảy ướt liên kết chỗ nếp gấp, phù thũng thành hốc.	Loét, chảy máu, hoại tử.
Nôn	Không	Có thể ăn	Khó ăn	Không thể ăn được	
Buồn nôn	Không	1 lần/24 giờ	2-5 lần/24 giờ	6- 10 lần/24 giờ	> 10lần/24 giờ
Mệt Mỏi	Không	Nhẹ, có thể hoạt động bình thường	ảnh hưởng tới hoạt động bình thường, thời gian nằm tại giường < 50% lúc thức.	Thời gian nằm tại giường > 50% lúc thức.	Nằm tại giường, không tự chăm sóc bản thân được.
Viêm phổi tia xạ	Không	Biểu hiện trên X quang ngực nhưng chưa có triệu chứng hoặc có nhưng không cần Steroid.	Biểu hiện trên X quang ngực và cần Steroid	Biểu hiện trên phim Xquang ngực và cần thở oxy.	Biểu hiện trên phim X quang ngực và cần hô hấp hỗ trợ bằng máy.
Nhiễm trùng hô hấp.	Không	Nhẹ, không cần điều trị	Vừa, tại vùng, cần điều trị bằng kháng sinh đường uống	Nặng, hệ thống, cần nhập viện và dùng kháng sinh đường tĩnh mạch.	Sốc nhiễm khuẩn

Bảng 4. Thang điểm chỉ số Karnofsky và chỉ số PS (Performance Status)

Chỉ số Karnofsky	Mô tả	Chỉ số PS
100	Hoạt động bình thường không có triệu chứng bệnh	0
90	Hoạt động bình thường có triệu chứng bệnh nhẹ, sinh hoạt bình thường	
80	Hoạt động bình thường nhưng phải gắng sức xuất hiện vài triệu chứng nhưng cố gắng vẫn làm việc được	1
70	Không hoạt động được bình thường không gắng sức được nhưng còn khả năng tự sinh hoạt bản thân	
60	Cần sự trợ giúp nhưng còn tự phục vụ được phần lớn nhu cầu sinh hoạt bản thân	2
50	Cần có sự giúp đỡ nhiều và chăm sóc của y tế	
40	Bị tàn phế, yêu cầu phải có sự giúp đỡ và chăm sóc đặc biệt	3
30	Bị tàn phế nghiêm trọng phải vào bệnh viện	
20	Bệnh nặng, cần hồi sức tích cực	4
10	Hấp hối	
0	Tử vong	5

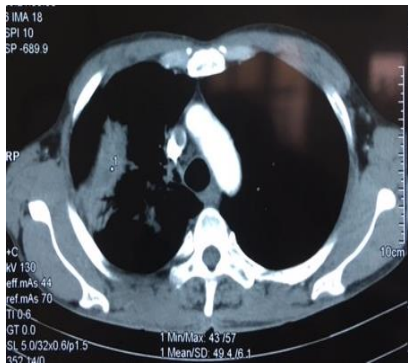
MỘT SỐ BỆNH ÁN MINH HOẠ

Ca lâm sàng 1

BN Nguyễn Phú N, nam, 57T

- Vào viện ngày 17/02/2016 do ho khan, tự sờ thấy hạch cổ phải.
- Chụp CTScan lồng ngực: khối u phổi phải, hạch thượng đòn phải.
- Mô bệnh học: ung thư biểu mô vảy.
- Chẩn đoán: Ung thư phổi phải T4N3M0.

Điều trị HXTĐT, kết thúc điều trị thêm 2 chu kỳ paclitaxel-carboplatin, đánh giá đáp ứng hoàn toàn.



Hình ảnh trước điều trị



Hình ảnh sau điều trị

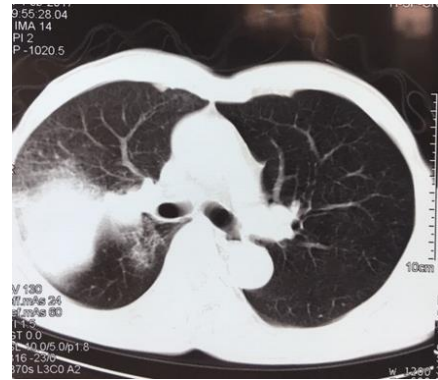
Ca lâm sàng 2

BN Nguyễn Văn H, nam, 64 T.

- Vào viện ngày 17/02/2017 do đi khám tri phát hiện tình cờ khối u ở phổi.
- Chụp CTScan lồng ngực: khối u thùy trên phổi phải kích thước 86x77mm, xâm lấn màng phổi, hạch trung thất phải.
- Mô bệnh học: ung thư biểu mô tế bào lớn.
- Đã điều trị HXTĐT, đạt đáp ứng một phần sau điều trị, được điều trị tiếp 2 chu kỳ paclitaxel-carboplatin.



Hình ảnh tổn thương trước điều trị



Hình ảnh sau điều trị

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

I. Phần hành chính

- Số hồ sơ bệnh án:
- Họ và tên bệnh nhân:
- Tuổi:
- Giới: Nam/Nữ
- Địa chỉ:
- Điện thoại liên hệ:
- Ngày vào viện:
- Ngày ra viện:

II. Phần chuyên môn

1. Lý do vào viện:

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

- Khám định kỳ
- < 3 tháng
- 3-6 tháng
- > 6 tháng

3. Các triệu chứng cơ năng:

Triệu chứng	Có	Không
Ho khan		
Ho ra máu		
Đau ngực		
Khó thở		
Sút cân		
Sốt		
Nuốt nghẹn		
Khàn tiếng		

4. Tiền sử hút thuốc lá

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

5. Khám bệnh:

- Toàn thân

Thể trạng:

Chiều cao:

Cân nặng: kg

Diện tích da.....m²

Chỉ số Karnofsky PS

6. Vị trí tổn thương

Vị trí tổn thương	Có	Kích thước
U thùy trên phổi phải		
U thùy giữa phổi phải		
U thùy dưới phổi phải		
U thùy trên phổi trái		
U thùy dưới phổi trái		

7. Tình trạng hạch

Tình trạng hạch	Có	Kích thước
N2		
N3		
Kích thước hạch		

8. Mô bệnh học khối u nguyên phát:

Mô bệnh học	Soi phế quản
Ung thư biểu mô vảy	
Ung thư biểu mô tuyến	
Ung thư biểu mô tế bào lớn	

9. Các xét nghiệm khác:

- Siêu âm ổ bụng:
- MRI sọ não:
- Xạ hình xương:
- Tình trạng viêm gan B, C, HIV:
- Siêu âm tim:

Kết quả điều trị:

Hoàn thành liều xạ	Số BN
< 60 Gy	
> 60 Gy	

Hoàn thành điều trị	Số BN
< 5 chu kỳ hoá trị	
6 chu kỳ hoá trị	
7 chu kỳ hoá trị	

Đánh giá đáp ứng	Sau điều trị HXTĐT	Sau điều trị củng cố
Đáp ứng hoàn toàn		
Đáp ứng một phần		
Bệnh giữ nguyên		
Bệnh tiến triển		

- Đánh giá đột tính

Độc tính	Sau mỗi đợt hóa trị						
	1	2	3	4	5	6	7
Giảm BC (0-4)							
Giảm BCTT (0-4)							
Giảm tiểu cầu							
Giảm Hemoglobin							
Tăng GOT							
Tăng GPT							
Tăng Creatinin							
Rụng tóc							
Chán ăn							
Buồn nôn							
Nôn							
Tiêu chảy							
Rụng tóc							
RL TK ngoại vi							
Ho (đánh theo độ từ 0-4)							

Khó thở (đánh theo độ từ 0-4)

Viêm thực quản (đánh theo độ từ 0-4)

Bỏng da (đánh theo độ từ 0-4)