

UNG THƯ PHỔI

PGS.TS. Phạm Hùng Cường

MỤC TIÊU

1. Nêu được các biểu hiện lâm sàng và các phương tiện chẩn đoán UT phổi.
2. Xếp giai đoạn chính xác bệnh nhân UT phổi sau khi mổ.
3. Nêu được bệnh sử tự nhiên của UT phổi.
4. Lý giải được các nguyên tắc điều trị của UT phổi.
5. Tư vấn được cho bệnh nhân biết về theo dõi sau điều trị, cách phòng ngừa và phát hiện sớm UT phổi.

NỘI DUNG BÀI GIẢNG

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư (UT) phổi thường được chia thành UT phổi tế bào nhỏ (UTPTBN) và UT phổi không tế bào nhỏ (UTPKTB) vì có diễn tiến và điều trị khác nhau. UT phổi là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu cho cả nam và nữ giới tại Hoa Kỳ cũng như trên toàn cầu.

Ước chừng có 226.160 ca UT phổi mới (116.470 nam và 109.690 nữ) đã được chẩn đoán tại Hoa Kỳ trong năm 2012, và 160.340 ca tử vong (87.750 nam và 72.590 nữ) được cho là do UT phổi gây ra.

Có hơn 70% bệnh nhân UTPKTBN được chẩn đoán ở giai đoạn tiến xa, không thể điều trị khỏi được. Tỉ lệ sống còn (OS) 5 năm khoảng 18,5%, có cải thiện nhưng không nhiều so với 13,7% của những năm 1970.

UTPTBN có tiên lượng rất xấu, nếu không điều trị trung vị sống còn chỉ 2-4 tháng. Tỉ lệ OS 5 năm 5-10%.

Giai đoạn bệnh lúc chẩn đoán là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất. Các yếu tố tiên lượng xấu khác là: tuổi già, nam giới.

Tại Hoa Kỳ, số ca tử vong do UT phổi gây ra bằng với tổng số ca tử vong do UT vú, thận tử cung và cổ tử cung gây ra. Sự gia tăng nguy cơ UT phổi ở phụ nữ hiện nay phản ánh những thay đổi trong thói quen hút thuốc lá trong thế kỷ XX. Từ năm 1987 UT phổi đã vượt qua UT vú, trở thành UT hàng đầu gây tử vong cho phụ nữ tại Hoa Kỳ; đó là hậu quả của sự gia tăng tàn xuất phụ nữ hút thuốc.

Tỉ lệ người hút thuốc tại Hoa Kỳ đã giảm trong thập niên qua, nhưng tại các quốc gia đang phát triển (trong đó có Việt Nam) lại ghi nhận sự gia tăng tỉ lệ hút thuốc đáng báo động.

Theo Globocan 2018, UT phổi là loại UT thường gặp hàng thứ hai tại Việt Nam, chỉ sau UT gan, với 23.667 ca mới. Theo kết quả ghi nhận UT quần thể tại TPHCM năm 2016, UT phổi là UT thường gặp hàng đầu ở nam và thứ năm ở nữ với xuất độ chuẩn-tuổi trên 100.000 dân lần lượt là 35,1 và 11,6.

2. BỆNH NGUYÊN VÀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

Đại đa số tử vong do UT phổi là do hút thuốc.

Khói thuốc chứa phức hợp nhiều các chất sinh ung có tiềm năng gây tổn hại ADN tế bào. Các hydrocarbon thơm đa vòng, các amin thơm và các nitrosamin của thuốc lá là các chất sinh ung gây đột biến chủ yếu chịu trách nhiệm tạo nên các đoạn ADN gắn với hoá chất (gọi là DNA adduct). Số các đoạn ADN gắn với hoá chất trong gen liên quan trực tiếp với số thuốc đã hút; ở người hút thuốc nhiều các đoạn ADN gắn với hoá chất có thể gây ra 100 đột biến trong hệ gen của tế bào.

So với người chưa bao giờ hút thuốc, người hút thuốc có nguy cơ bị UT phổi nhiều hơn 20 lần. Người hút thuốc nếu ngưng hút sẽ giảm khả năng bị UT phổi so với người vẫn tiếp tục hút thuốc.

Hút thuốc thụ động được cho là nguyên nhân gây tử vong của 3.000 bệnh nhân UT phổi mỗi năm tại Hoa Kỳ.

Radon, một chất đồng vị phóng xạ sản sinh từ sự phân rã của radium 226, là nguyên nhân thứ hai gây UT phổi tại Hoa Kỳ, gây tử vong của 6.000-36.000 bệnh nhân UT phổi mỗi năm. Sự phân rã của radium 226 phóng thích các hạt α , có thể gây tổn hại tế bào. Radon có thể thấy trong không khí các nhà kín, kém thông thoáng do vật liệu xây dựng có thể có radium với hàm lượng rất thấp.

Các bệnh nghề nghiệp có tiếp xúc với amiăng, arsenic, muối silicat, chlormethyl ether, nickel, các hydrocarbon thơm đa vòng, ... là nguyên nhân gây 9-15% UT phổi. Người hút thuốc có tiếp xúc với amiăng lại tăng nguy cơ bị UT phổi nhiều hơn. Khói thuốc làm bít tắc các phế quản khiến các sợi amiăng bị giữ lại lâu trong niêm mạc phổi.

Vai trò của các yếu tố di truyền trong UT phổi ít được hiểu rõ hơn các loại UT khác. Có thể là do vai trò của thuốc lá trong bệnh nguyên của UT phổi quá mạnh, khiến chứng cớ của các căn nguyên khác bị lu mờ.

3. PHÒNG NGỪA VÀ PHÁT HIỆN SỚM

3.1. Phòng ngừa

Phòng ngừa là cách tốt nhất để giảm tỉ lệ tử vong do UT phổi. Hơn 90% bệnh nhân UT phổi sẽ không phát bệnh nếu đã không hút thuốc. Những người đã hút thuốc nên được khuyến khung ngưng hút vì có thể giúp giảm nguy cơ mắc UT phổi và rất nhiều bệnh khác do khói thuốc gây ra. Các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên lớn, được báo cáo trong những năm 1990, không cho thấy hiệu quả phòng ngừa UT phổi của các chất bổ xung dinh dưỡng như betacarotene, retinoid, selenium, ...

3.2. Phát hiện sớm

+ Các thử nghiệm ngẫu nhiên tầm soát UT phổi bằng chụp x quang phổi có hoặc không kết hợp với lấy đàm thử tế bào học đã không ghi nhận hiệu quả giảm tỉ lệ tử vong liên quan đến UT phổi.

+ Tầm soát UT phổi bằng chụp CT liều thấp có thể có lợi cho các đối tượng có nguy cơ UT phổi cao. Tiềm năng gây hại, cũng như khả năng lặp lại kết quả của kỹ thuật tầm soát này vẫn còn chưa rõ.

Một thử nghiệm ngẫu nhiên tên NLST (National Lung Screening Trial) đã so sánh tầm soát hàng năm bằng chụp CT phổi liều thấp với chụp x quang phổi trong 3 năm ở các đối tượng có nguy cơ UT phổi cao (tuổi 55-74 hút thuốc tối thiểu 30 gói-năm hoặc đã ngưng hút chưa được 15 năm). Trong tổng số 53.454 người tham gia nghiên cứu, có 247 ca tử vong do UT phổi trên 100.000 ca-năm trong nhóm CT và 309 trong nhóm x quang, kết quả là: tầm soát UT phổi bằng chụp CT liều thấp giúp giảm tử vong do UT phổi 20% (KTC 95% 6,8-26,7; p=0,004). Tỉ lệ tử vong chung của nhóm CT thấp hơn nhóm x quang là 6,7% (KTC 95% 6,8-26,7; p=0,02).

+ Chương trình tầm soát UT phổi của Hoa Kỳ:

- Đối tượng tầm soát: tuổi 55-74, hút thuốc tối thiểu 30 gói-năm hoặc đã ngưng hút chưa được 15 năm.
- Phương tiện tầm soát: chụp CT liều thấp (2mSv, thấp hơn so với liều chuẩn 7mSv).
- Thời gian: hàng năm, cho đến khi 74 tuổi.

4. BỆNH HỌC VÀ BỆNH SỬ TỰ NHIÊN

Chọc hút bằng kim nhỏ (FNA) qua soi phế quản hoặc sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của CT có thể làm chẩn đoán loại mô học của bướu khó khăn và không thể làm các xét nghiệm hoá mô miễn dịch được. Sinh thiết lõi kim hoặc sinh thiết một phần sẽ cho nhiều thông tin giúp điều trị tốt hơn.

4.1. UT phổi tế bào nhỏ

UT phổi tế bào nhỏ (UTPTBN) chiếm 15% các bệnh nhân UT phổi.

Vị trí: Thường ở vị trí trung tâm, vùng rốn phổi (95%) hơn là ngoại vi.

Diễn tiến lâm sàng: Các bệnh nhân UTPTBN thường có bệnh lan tràn lúc nhập viện. Tình trạng lâm sàng xấu đi nhanh trên các bệnh nhân có khối u ở phổi thường là UTPTBN.

- Di căn xa thường đến não, xương, thượng thận, gan. Tràn dịch màng phổi cũng thường thấy.
- Tái phát sau xạ hoặc hóa trị có thể xảy ra ngay vị trí bệnh khởi đầu hoặc những vị trí mới.

Các hội chứng cận u đi kèm bao gồm: hội chứng tăng tiết hormon chống bài niệu (SIADH) thường gặp nhất, tình trạng tăng đông máu cũng thường gặp, hội chứng tăng tiết ACTH không thường gặp và hội chứng nhược cơ Eaton-Lambert hiếm gặp hơn. Tình trạng tăng canxi máu cũng hiếm gặp, ngay cả khi có di căn xương nhiều nơi.

4.2. UT phổi không tế bào nhỏ

UT phổi không tế bào nhỏ (UTPKTB) chiếm 85% các bệnh nhân UT phổi.

4.2.1. Carcinôm tế bào vảy

Carcinôm tế bào vảy chiếm 20-25% UTPKTBN.

Vị trí: Trước kia, carcinôm tuyến được cho là thường xảy ra ở vùng ngoại vi, trong khi carcinôm tế bào vảy thường xảy ra ở vùng trung tâm. Các nghiên cứu gần đây đã cho thấy thay đổi với sự phân bố vị trí tương tự nhau.

Diễn tiến lâm sàng: Carcinôm tế bào vảy thường vẫn khu trú trong giai đoạn đầu của bệnh và tái phát tại chỗ sau phẫu thuật hoặc xạ trị.

Các hội chứng cận u đi kèm bao gồm: tình trạng tăng canxi máu do tăng sản xuất peptide liên quan với hormon tuyến cận giáp thường gặp nhất, bệnh xương khớp phì đại đôi khi gặp; tình trạng tăng bạch cầu đa nhân hoặc tình trạng tăng đông cũng có thể thấy.

4.2.2. Carcinôm tuyến

Carcinôm tuyến chiếm 50-60% UTPKTBN, thường gặp ở các bệnh nhân không hút thuốc, đặc biệt là ở các phụ nữ trẻ. Tuy nhiên cũng có thể gặp ở các bệnh nhân có hút thuốc.

Vị trí: Bướu nguyên phát thường gặp ở vùng ngoại vi hơn carcinôm tế bào vảy.

Diễn tiến lâm sàng: Hơn phân nửa các bệnh nhân carcinôm tuyến có hình ảnh khỏi bướu ở ngoại vi và di căn hạch vùng. Carcinôm tuyến và carcinôm tế bào lớn có bệnh sử tự nhiên tương tự, lan tràn khỏi lòng ngực theo đường máu thường đến xương, gan, thượng thận và não.

Các hội chứng cận u đi kèm bao gồm: bệnh xương khớp phì đại, tình trạng tăng đông máu, tăng canxi máu và nồng độ protein huyết tương cao.

4.2.3. UT phổi tế bào lớn và các loại mô học khác

Các UTPKTBN còn lại là loại tế bào lớn và các loại mô học khác.

UT phổi tế bào lớn với các đặc điểm về thần kinh-nội tiết đang ngày một được chẩn đoán nhiều hơn dựa vào chẩn đoán hóa mô miễn dịch (chromogranin, enolase đặc hiệu thần kinh (NSE)).

5. SINH HỌC

UT phổi diễn tiến qua một quá trình nhiều bước từ niêm mạc phế quản bình thường thành loạn sản, rồi carcinôm tại chỗ và cuối cùng là UT xâm lấn. Những biến đổi này bao gồm kích hoạt các gen sinh ung, bất hoạt các gen đè nén bướu và mất sự ổn định của hệ gen. Những thay đổi có thể cả trong gen (mất đoạn gen hoặc đột biến) và ngoài gen (sự methyl hoá) dẫn đến thay đổi tình trạng tăng trưởng, biệt hoá tế bào và tình trạng chết tế bào theo lập trình. Các đột biến ở nhiều gen đè nén tế bào và gen sinh ung có kết hợp với sự phát triển UTPKTBN (Bảng 1). Các đột biến này là các dấu ấn sinh học phân tử giúp chọn lựa các thuốc nhắm đích thích hợp để điều trị các bệnh nhân UTPKTBN.

Bảng 1 : Tần xuất của các thay đổi mức phân tử thường gặp của UTPKTBN.

| Các thay đổi | Tỉ lệ % |
|-----------------|---------|
| Đột biến KRAS | 15-25 |
| Đột biến EGFR | 10-35 |
| Đột biến PTEN | 4-8 |
| Chuyển đoạn ALK | 3-7 |
| Đột biến HER2 | 2-4 |
| Đột biến PIK3CA | 1-3 |
| Đột biến AKT | 1-3 |
| Đột biến BRAF | 1-3 |
| Đột biến NRAS | 1 |
| Tái sắp xếp ROS | 1 |

6. TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG

Không có triệu chứng cơ năng hoặc thực thể nào đặc hiệu cho UT phổi, do vậy chẩn đoán UT phổi thường ở giai đoạn trễ. Các triệu chứng của UT phổi có thể liên quan đến bướu nguyên phát ở phổi, hoặc đến các cơ quan bị di căn, hoặc do các hội chứng cận u gây ra. Đôi khi UT phổi được phát hiện tình cờ qua chụp X quang phổi.

Các triệu chứng cơ năng và thực thể có thể gặp ở bệnh nhân UT phổi được liệt kê trong Bảng 2.

Bảng 2: Các triệu chứng cơ năng và thực thể của UT phổi.

| Bứo nguyên phát |
|---|
| Trung tâm |
| Ho Khó thở Ho ra máu Thở rít Viêm phổi, với sốt và ho có đàm (do tắc nghẽn phế quản) |
| Ngoại vi |
| Dau (do bướu xâm lấn màng phổi hoặc thành ngực) Ho Khó thở Viêm phổi |
| Hạch vùng |
| Khàn tiếng (do liệt thần kinh quặt ngược) Nuốt nghẹn (do chèn ép thực quản) Khó thở (do tràn dịch màng phổi, tắc nghẽn khí hoặc phế quản, tràn dịch màng tim, liệt thần kinh hoành, tắc mạch lymphô, chèn ép tĩnh mạch chủ trên) Hội chứng Horner (do liệt thần kinh giao cảm) |
| Di căn xa |
| Xương (đau tăng khi cử động hoặc khi mang vật nặng, thường tăng về đêm; gãy xương) Gan (đau hạ sườn phải, vàng da, lú lẩn) |

| |
|---|
| Não (lú lẫn, động kinh, giảm vận động và/hoặc cảm giác) |
| Hội chứng cận UT |
| Phì đại xương khớp |
| Tăng calci máu |
| Viêm da-cơ (hội chứng Eaton-Lambert) |
| Tình trạng tăng đông máu. |
| Nữ hoá tuyến vú |

7. CHẨN ĐOÁN

Nỗ lực chẩn đoán đầu tiên nên nhằm có giải phẫu bệnh để chẩn đoán xác định là UTPKTBN hoặc UTPTBN. Kế tiếp là chẩn đoán giai đoạn để quyết định chọn lựa vũ khí điều trị thích hợp. Các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm thường có chỉ định mổ, các bệnh nhân này cần phải làm các xét nghiệm để đánh giá khả năng có thể chịu đựng các loại phẫu thuật hay không. Các bệnh nhân không có chỉ định mổ cũng phải được làm các xét nghiệm để đánh giá khả năng chịu đựng hóa hoặc xạ trị (chức năng gan, thận, ...). Ngoài xác định loại giải phẫu bệnh, các đột biến gen và tình trạng chốt kiểm miễn dịch (immune checkpoint) của bướu cũng cần phải khảo sát để xem xét khả năng dùng các thuốc nhắm trúng đích hoặc các thuốc ức chế chốt kiểm miễn dịch ở các bệnh nhân UT phổi giai đoạn muộn.

7.1. Nốt phổi đơn độc

Nốt phổi đơn độc là một khối đơn độc, giới hạn rõ, có mô phổi bao quanh, kích thước nhỏ hơn 3cm, không có hạch trung thất hoặc hạch rốn phổi đi kèm; thường tình cờ phát hiện.

Các bất thường mạch máu hoặc các sang thương viêm nhiễm có thể có hình ảnh tương tự các sang thương ác tính. Do vậy, nếu có thể, cần xem lại các phim phổi đã chụp trước đó. Một sang thương không tăng kích thước trong thời gian 2 năm thường không phải là UT.

Cần chụp CT ngực có cản quang để khảo sát sự hiện diện của các nốt khác trong phổi, tình trạng hạch trong lồng ngực hoặc sự xâm lấn thành ngực.

PET-CT thường được chụp để đánh giá bản chất của các nốt phổi đơn độc. Kết quả dương tính giả trên PET-CT có thể xảy ra khi các sang thương là lao hoặc bệnh mô bào (histoplasmosis). Có thể gặp kết quả âm tính giả khi các sang thương có kích thước nhỏ (<1cm) hoặc các UT có chuyển hóa thấp (như UT phế quản-phế nang). PET-CT có độ nhạy và độ đặc hiệu trung bình là 96% và 75%, giá trị tiên đoán dương và âm khoảng chừng 90%. Một nốt phổi đơn độc có tăng kích thước cần phải sinh thiết để có giải phẫu bệnh. Mẫu mổ có thể có được bằng sinh thiết xuyên thành ngực bằng kim nhỏ (FNA) hoặc bằng lõi kim (core needle biopsy) hoặc phai mờ ngực. Soi phế quản óng mềm có thể tiếp cận các sang thương ở trung tâm để có chẩn đoán giải phẫu bệnh trong 97% ca bằng cách sinh thiết hoặc chải-rửa phế quản.

Theo dõi định kỳ bằng chụp CT ngực có cản quang đối với các nốt phổi đơn độc ở người có nguy cơ UT phổi thấp (người <40 tuổi và không hút thuốc), kích thước không đổi <2cm và không chuyển hóa trên phim PET-CT.

7.2. Nghi ngờ UT phổi

Hỏi bệnh sử và khám lâm sàng tỉ mỉ, thử công thức máu và các xét nghiệm sinh hoá thường quy, chụp x quang phổi, chụp CT ngực và bụng có cản quang (thấy rõ cả hai tuyến thượng thận).

Xạ hình xương và chụp x quang vùng nghi ngờ nếu có đau xương. Không cần chụp MRI não thường quy các bệnh nhân không có triệu chứng.

Nếu sang thương ở ngoại vi có thể cần làm sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của CT hoặc màn huỳnh quang.

Soi phế quản ống mềm có thể tiếp cận các sang thương ở trung tâm để có chẩn đoán giải phẫu bệnh trong 97% ca bằng cách sinh thiết hoặc chài-rửa phế quản.

Soi trung thất có thể giúp chẩn đoán giải phẫu bệnh các bướu vị trí trung tâm và các hạch trung thất để chẩn đoán chính xác giai đoạn bệnh. Kết hợp cả chụp PET-CT và soi trung thất giúp chẩn đoán giai đoạn bệnh chính xác hơn nữa.

Thể tích thở ra tối đa gắng sức trong giây đầu (FEV1) trước khi mổ nên ≥ 2 L nếu dự kiến cắt phổi, 1 L nếu dự kiến cắt thuỷ và 0,6 L nếu cắt phân thuỷ.

Dung tích sống gắng sức (FVC) trước mổ nên $\geq 1,7$ L.

Cân xác định giai đoạn dựa vào giải phẫu bệnh sau mổ pTNM để tiên lượng khả năng tái phát và xem xét các điều trị hỗ trợ tiếp theo.

8. XẾP GIAI ĐOẠN VÀ TIỀN LUỢNG

8.1. Xếp giai đoạn

Hệ thống xếp giai đoạn TNM dựa trên kích thước bướu, tình trạng di căn hạch vùng và di căn xa là hệ thống xếp giai đoạn được dùng phổ biến. Phiên bản mới nhất của hệ thống xếp giai đoạn TNM là phiên bản thứ tám, công bố năm 2017.

UTPKTB ở giai đoạn I và II khi bệnh còn khu trú ở một phổi và chưa di căn hạch trung thất hoặc di căn xa. Giai đoạn III khá đa dạng, từ bướu nhỏ ≤ 1 cm nhưng đã di căn hạch trung thất cùng bên (T1a, N2 – giai đoạn IIIA) đến bướu bất kể kích thước nhưng đã di căn hạch rốn phổi hoặc hạch trung thất đối bên (N3 – giai đoạn IIIC). Giai đoạn IV bao gồm bướu di căn phổi đối bên, hoặc có tràn dịch màng phổi (hoặc màng tim) ác tính, hoặc có di căn xa.

UTPTBN được phân làm hai giai đoạn: khu trú và lan tràn. UTPTBN ở giai đoạn khu trú khi bệnh còn ở một bên lồng ngực, trung thất và các hạch trên đòn cùng bên.

Bảng 3: Xếp hạng T, N, M UT phổi theo UICC 2017 (phiên bản 8).

| Bướu nguyên phát (T) | |
|----------------------|--|
| TX | Bướu nguyên phát không thể xác định |
| T0 | Không có bướu nguyên phát |
| Tis | Carcinom tại chỗ |
| T1 | Bướu ≤ 3 cm, chưa xâm lấn màng phổi tạng, soi phế quản thấy bướu còn ở phế quản thuỷ. |
| T1mi | Bướu ≤ 3 cm, loại carcinom tuyến xâm nhập tối thiểu |
| T1a | Bướu ≤ 1 cm, hoặc bướu chỉ ở vách phế quản |
| T1b | Bướu >1 cm nhưng ≤ 2 cm |
| T1c | Bướu >2 cm nhưng ≤ 3 cm |
| T2 | Bướu >3 cm nhưng ≤ 5 cm, hoặc: + Bướu ở phế quản gốc nhưng chưa đến carina + Xâm lấn màng phổi tạng + Có xẹp phổi hoặc viêm phổi tắc nghẽn phát triển đến rốn phổi |
| T2a | Bướu có các tiêu chuẩn trên, hoặc >3 cm nhưng ≤ 4 cm |
| T2b | Bướu >4 cm nhưng ≤ 5 cm |
| T3 | Bướu >5 cm nhưng ≤ 7 cm; hoặc xâm lấn màng phổi thành, hoặc di căn phổi trong cùng thuỷ phổi |
| T4 | Bướu >7 cm; hoặc xâm lấn một trong các cấu trúc sau: cơ hoành, trung thất, tim, mạch máu lớn, khí quản, thần kinh quặt ngược, thực quản, thận đốt sống, carina; hoặc di căn phổi ở thuỷ phổi khác cùng bên |

| Hạch vùng (N) | |
|---------------|--|
| NX | Hạch vùng không thể xác định |
| N0 | Hạch vùng không di căn |
| N1 | Di căn hạch quanh phế quản và rốn phổi cùng bên |
| N2 | Di căn hạch trung thất cùng bên hoặc hạch dưới carina |
| N3 | Di căn hạch trung thất hoặc rốn phổi đối bên; hạch cơ bậc thang hoặc hạch trên đòn |
| Di căn xa (M) | |
| M0 | Không di căn xa |
| M1a | Có bướu di căn phổi đối bên, hoặc có tràn dịch màng phổi (hoặc màng tim) ác tính |
| M1b | Di căn xa ngoài phổi đơn độc |
| M1c | Di căn xa ngoài phổi nhiều ô hoặc nhiều vị trí |

Bảng 4: Xếp giai đoạn UT phổi theo UICC 2017 (phiên bản 8) và tiên lượng.

| Giai đoạn | T | N | M | Sống còn 5 năm |
|----------------|----------|----------|-------|----------------|
| Giai đoạn 0 | Tis | N0 | M0 | 100% |
| Giai đoạn IA1 | T1mi-T1a | N0 | M0 | 92% |
| Giai đoạn IA2 | T1b | N0 | M0 | 83% |
| Giai đoạn IA3 | T1c | N0 | M0 | 77% |
| Giai đoạn IB | T2a | N0 | M0 | 68% |
| Giai đoạn IIA | T2b | N0 | M0 | 60% |
| Giai đoạn IIB | T1-2 | N1 | M0 | 53% |
| | T3 | N0 | M0 | |
| Giai đoạn IIIA | T1-2 | N2 | M0 | 36% |
| | T3-4 | N1 | M0 | |
| | T4 | N0 | M0 | |
| Giai đoạn IIIB | T3-4 | N2 | M0 | 26% |
| | T1-2 | N3 | | |
| Giai đoạn IIIC | T3-4 | N3 | M0 | 13% |
| Giai đoạn IVA | T bất kỳ | N bất kỳ | M1a-b | 10% |
| Giai đoạn IVB | T bất kỳ | N bất kỳ | M1c | 0% |

8.2. Các yếu tố tiên lượng

Bảng 5: Các yếu tố tiên lượng UTPKTBN mô cắt được.

| Yếu tố tiên lượng | Yếu tố bướu | Yếu tố bệnh nhân | Yếu tố môi trường |
|--------------------------------|---|--|--|
| Thiết yếu | Phân loại T Phân loại N Xâm lấn ngoài vỏ bao hạch | Sụt cân Tổng trạng | Ung thư còn lại sau mô: R0, R1 hoặc R2 Mức độ nạo hạch trung thất |
| Phụ trợ thêm | Loại mô học Grad mô học Xâm lấn mạch máu Kích thước bướu | Giới | |
| Mối và hứa hẹn trong tương lai | Sinh học phân tử bướu | Chất lượng sống Tình trạng hôn nhân | |

Bảng 6: Các yếu tố tiên lượng UTPKTBN giai đoạn tiến xa.

| Yếu tố tiên lượng | Yếu tố bướu | Yếu tố bệnh nhân | Yếu tố môi trường |
|-------------------|--|-----------------------|-------------------------------|
| Thiết yếu | Giai đoạn Tình trạng tác nghẽn TM chủ trên | Sụt cân Tổng trạng | Hoá trị Điều trị nhắm đích |

| | Số vị trí di căn xa | | |
|--------------------------------|---|---|--|
| Phụ trợ thêm | Tràn dịch màng phổi Di căn gan Hb LDH Albumin | Giới Gánh nặng các triệu chứng | |
| Mới và hứa hẹn trong tương lai | Sinh học phân tử bướu | Chất lượng sống Tình trạng hôn nhân Nóng nảy/trầm cảm | |

Bảng 7: Các yếu tố tiên lượng UTPTBN.

| Yếu tố tiên lượng | Yếu tố bướu | Yếu tố bệnh nhân | Yếu tố môi trường |
|--------------------------------|---|---|--|
| Thiết yếu | Giai đoạn | Tổng trạng Tuổi Các bệnh kèm theo | Hoá trị Xạ trị Xạ trị dự phòng não |
| Phụ trợ thêm | LDH Alkaline phosphatase Hội chứng Cushing Di căn hạch trung thất Số vị trí di căn xa Di căn não hoặc xương Số lượng bạch cầu, tiểu cầu | | |
| Mới và hứa hẹn trong tương lai | Sinh học phân tử bướu | | |

9. NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ

9.1. UTPKTBN giai đoạn I

Phẫu thuật hoặc xạ trị (nếu bệnh nhân không thể hoặc không muốn mổ).

9.2. UTPKTBN giai đoạn II

Phẫu thuật và hoá trị hỗ trợ.

Xạ trị, nếu bệnh nhân không thể mổ.

9.3. UTPKTBN giai đoạn IIIA

Hoá trị tiền phẫu, sau đó phẫu thuật. Nếu sau mổ mới ghi nhận giai đoạn III (pN2+), cần hoá trị hỗ trợ.

Hoá-xạ trị nếu không thể phẫu thuật. Sau hoá-xạ, nếu bệnh không tiến triển, có thể cung cấp bằng thuốc úc ché chốt kiểm miễn dịch (consolidation immunotherapy).

Xạ trị, nếu bệnh nhân không thể hoá trị.

9.4. UTPKTBN giai đoạn IIIB-C

Hoá-xạ trị đồng thời. Sau hoá-xạ, nếu bệnh không tiến triển, có thể cung cấp bằng thuốc úc ché chốt kiểm miễn dịch (consolidation immunotherapy).

Xạ trị, nếu bệnh nhân không thể hoá trị.

9.5. UTPKTBN giai đoạn IV

Hoá trị với phác đồ có platinum nếu bệnh nhân không có đột biến có thể điều trị nhắm đích. Điều trị nhắm đích nếu bệnh nhân có đột biến EGFR hoặc chuyển vị gen ALK, tái sắp xếp ROS1 hoặc đột biến NTRK.

Điều trị miễn dịch nếu bướu có biểu hiện PD-L1 >50%.

9.6. UTPTBN giai đoạn khu trú

Hoá trị với phác đồ có platinum và xạ trị đồng thời.

Xạ trị phòng ngừa vào não sau khi hoàn tất hoá trị.

9.7. UTPTBN giai đoạn lan tràn

Hoá trị platinum-etoposide.

Xạ trị phòng ngừa vào não nếu bệnh nhân có đáp ứng với hoá trị.

10. ĐIỀU TRỊ

10.1. UTPKTBN giai đoạn I và II

UTPKTNBn giai đoạn I và II được xem là UT phổi giai đoạn sớm. Hai giai đoạn này chiếm 25-30% các bệnh nhân UT phổi.

Tỉ lệ sống 5 năm là 58-73% ở giai đoạn I và 36-46% ở giai đoạn II.

Phẫu thuật là điều trị được chọn cho các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn I và II. Ở các bệnh nhân không có các bệnh lý nội khoa nặng, phẫu thuật tiêu chuẩn nên là cắt thuỷ hoặc cắt phổi (cắt phân thuỷ phổi hoặc cắt phổi hình chêm không được khuyến cáo).

Phẫu thuật nội soi được chấp nhận có hiệu quả như mở hở.

Sinh thiết hạch hoặc nạo hạch trung thất luôn phải thực hiện trong lúc mổ để xếp giai đoạn bệnh được chính xác.

Ngay cả khi đã cắt hết UT (đạt R0), khoảng phân nửa bệnh nhân vẫn sẽ tái phát, thường di căn xa gấp 2-3 lần tái phát tại chỗ tại vùng.

- Hoá trị hỗ trợ với phác đồ có cisplatin giúp tăng tỉ lệ sống đáng kể các bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ dù đã mổ triệt để (theo các thử nghiệm lâm sàng IALT, ANITA, JBR 10).
- Nghiên cứu hậu kiểm có tên LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation) xem lại năm thử nghiệm lâm sàng với 4.584 bệnh nhân có trung vị thời gian theo dõi là 5,2 năm đã ghi nhận hoá trị hỗ trợ với phác đồ có cisplatin giúp giảm nguy cơ tử vong 5 năm 5,4% so với không hoá trị (tỉ số nguy cơ [HR] 0,89; KTC 95% 0,82-0,96).

Các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm sau khi phẫu thuật triệt để, hoá trị hỗ trợ: (1) không được chỉ định cho các bệnh nhân giai đoạn I, (2) là điều trị lựa chọn cho các bệnh nhân giai đoạn II.

Các chứng cứ hiện có cho thấy xạ trị sau mổ các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn I và II đều làm giảm tỉ lệ sống còn. Tuy nhiên, các chứng cứ đều có kết quả từ các phân tích hậu kiểm các nghiên cứu đã sử dụng các kỹ thuật xạ trị cũ, không hiệu quả bằng các kỹ thuật xạ trị hiện đại.

Nếu bệnh nhân UTPKTBN không thể hoặc không đồng ý phẫu thuật, xạ trị có thể là phương pháp chọn lựa. Trong các thử nghiệm lâm sàng, xạ trị đa phân liều trong thời gian ngắn (54 Gy trong 12 ngày) có OS 4 năm tốt hơn xạ trị quy ước (60Gy trong 6 tuần). Xạ trị định vị thân (SBRT), phân bố liều xạ cao vào thể tích đích và không xạ vào mô bình thường xung quanh, có thể là chọn lựa cho các bệnh nhân có buróu <5cm.

10.2. UTPKTBN giai đoạn IIIA

Điều trị các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIA (N2) hiện là một thách thức với nhiều tranh cãi. Các bệnh nhân giai đoạn này có tỉ lệ OS 5 năm chỉ 24%.

Các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đều đề xuất điều trị đa mô thức các bệnh nhân giai đoạn IIIA. Tuy nhiên các kết quả thường không nhất quán vì bản chất đa dạng của giai đoạn IIIA.

Các bệnh nhân có chẩn đoán trước mổ là N0 hoặc N1 thường được mổ ngay với khả năng điều trị khỏi bệnh 25-50%. Tuy nhiên có thể phát hiện tình cờ hạch trung thất (N2) lúc mổ các bệnh nhân này, khi đó cần phải thực hiện nạo hạch trung thất. Các bệnh nhân giai đoạn

IIIA này có tỉ lệ tái phát cao, nên cần phải được hoá trị hỗ trợ nhằm điều trị các di căn xa vi thể.

- Thử nghiệm IALCT chia ngẫu nhiên 1.867 bệnh nhân giai đoạn IB-IIIA (39% giai đoạn IIIA) nhận 3-4 chu kỳ hoá trị có cisplatin sau mổ hoặc chỉ mổ thôi, các bệnh nhân giai đoạn IIIA cả hai nhóm đều được xạ trị hỗ trợ 60Gy. Với trung vị thời gian theo dõi 56 tháng, tỉ lệ OS cao hơn đáng kể ở nhóm hoá trị (tỉ số nguy cơ 0,86) với tỉ lệ OS 5 năm là 44,5% của nhóm hóa trị so với 40,4% của nhóm chứng; với lợi ích sống còn lớn nhất ở các bệnh nhân giai đoạn IIIA.
- Nghiên cứu ANITA chia ngẫu nhiên 840 bệnh nhân giai đoạn I-IIIA đã phẫu thuật triệt để (35% giai đoạn IIIA) nhận 4 chu kỳ hoá trị cisplatin+navelbine sau mổ hoặc chỉ theo dõi. Với trung vị thời gian theo dõi >70 tháng, tỉ lệ OS 5 năm của các bệnh nhân giai đoạn IIIA nhóm hoá trị là 42% cao hơn đáng kể so với 26% của nhóm chứng ($p=0,013$).

Xạ trị sau mổ có thể làm giảm tái phát nhưng lại không cải thiện sống còn, thậm chí còn làm giảm thời gian sống còn; do vậy không được khuyến cáo sử dụng. Tuy nhiên cần chú ý là có rất nhiều khác biệt giữa các kỹ thuật xạ trị của nhiều thử nghiệm lâm sàng trong phân tích hậu kiểm dưới đây và các kỹ thuật xạ trị hiện nay.

Phân tích hậu kiểm PORT (Post Operative Radiation Therapy) gồm 2.128 bệnh nhân được điều trị trong 9 nghiên cứu ngẫu nhiên, với trung vị thời gian theo dõi 3,9 năm, đã ghi nhận sự gia tăng đáng kể nguy cơ tử vong khi xạ trị sau mổ (nguy cơ tử vong 1,21; $p=0,001$).

Chứng cứ hiện nay chưa đủ cho việc dùng thêm xạ trị ngoài hoá trị hỗ trợ các bệnh nhân UT phổi giai đoạn IIIA đã phẫu thuật tận gốc.

Các bệnh nhân có hạch trung thất (N2) lớn hoặc hạch trung thất xác định bằng soi trung thất không nên mổ ngay vì kết quả sống còn sau mổ các bệnh nhân giai đoạn IIIA có hạch lớn thường xấu. Các bệnh nhân có hạch N2 nhỏ (<2cm) có thể mổ ngay và hoá trị hỗ trợ sau, tuy nhiên các dữ liệu ủng hộ quan điểm này vẫn cần phải được củng cố thêm.

Từ thực tế các bệnh nhân N2 nếu mổ đơn thuần, và ngay cả có hoá trị hoặc xạ trị sau mổ đều có tỉ lệ sống còn kém, đã dẫn đến việc sử dụng xạ và/hoặc hoá trị trước mổ nhằm mục đích (1) làm cho khối bướu không cắt được trở thành cắt được, và (2) cải thiện sống còn. Các ưu điểm của điều trị tân hỗ trợ gồm: bướu nhỏ đi khiến dễ mổ hơn, giảm gieo rắc tế bào bướu trong quá trình mổ, xác định khả năng đáp ứng của bướu với phác đồ hoá trị. Về nhược điểm có thể: trì hoãn cắt khối bướu, tăng tai biến và tử vong do mổ. Hoá xạ trị trước mổ làm tăng đáp ứng hoàn toàn về mặt giải phẫu bệnh cũng như giảm tỉ lệ di căn hạch trung thất, nhưng cũng đi kèm với nhiều tác dụng phụ nặng.

- Một nghiên cứu hậu kiểm đã ghi nhận xu hướng ích lợi của hoá trị tân hỗ trợ nhưng không đạt ngưỡng có ý nghĩa thống kê (tỉ số nguy cơ 0,65; KTC 95% 0,41-1,04).
- Hai thử nghiệm lâm sàng (EORTC 08941 và Intergroup 0196) không thấy có sự khác biệt đáng kể về OS giữa các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIA có hạch lớn điều trị với hoá trị tân hỗ trợ và phẫu thuật so với chỉ hoá xạ trị (không mổ).

Hiện tại, các bệnh nhân có N2 lớn được khuyên dùng hoá xạ trị đồng thời, thay vì hoá xạ trị tuần tự.

Hoá xạ trị đồng thời, sau đó cùng cố bằng hoá trị hiện nay không được coi là điều trị tiêu chuẩn.

10.3. UTPKTBN giai đoạn IIIB-C

Các bệnh nhân có N3 (di căn hạch trung thất hoặc hạch rốn phổi đối bên, hạch cơ bắc thang hoặc hạch trên đòn) hoặc T3-4N2 được xếp vào giai đoạn IIIB-C, với tỉ lệ OS 5 năm 3-7%. Điều trị tối ưu tuỳ thuộc vào mức độ lan rộng của bệnh, tuổi bệnh nhân, các bệnh lý đi kèm, toàn trạng (PS) bệnh nhân và tình trạng sụt cân.

Đa số bệnh nhân UT phổi giai đoạn IIIB-C không thể điều trị khỏi bằng phẫu thuật.

Các bệnh nhân giai đoạn IIIB-C có PS 0-1 và sụt cân ít (<5%), điều trị chọn lựa là hoá xạ trị với phác đồ có platinum, sau đó hóa trị cùng cổ.

Các hoá chất thường dùng đồng thời với xạ trị là etoposide, vinblastine và paclitaxel kết hợp với cisplatin hoặc carboplatin. Không thử nghiệm ngẫu nhiên pha III nào về hoá xạ trị đồng thời cho thấy ưu thế hơn hẳn của phác đồ nào.

Các nghiên cứu không cho thấy sự vượt trội của điều trị với hoá trị dẫn đầu và sau đó là hoá xạ trị đồng thời so với hoá xạ trị đồng thời ngay từ đầu. Bao nhiêu chu kỳ hoá trị là tối ưu trong điều trị các bệnh nhân giai đoạn IIIB-C cũng chưa được đồng thuận. Theo hướng dẫn điều trị của ASCO là 2-4 chu kỳ hoá trị, trong đó 2 chu kỳ hoá trị đồng thời với xạ trị vào lồng ngực.

10.4. UTPKTBN giai đoạn IV hoặc bệnh tái phát

Tiên lượng các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn rất xấu. Các bệnh nhân được điều trị chăm sóc giảm nhẹ có trung vị sống còn 16-17 tuần và tỉ lệ OS 1 năm 10-15%. Hoá trị giúp các bệnh nhân này có tỉ lệ OS 1 năm tăng lên >35%.

Các bệnh nhân giai đoạn IIIB-C được điều trị như bệnh nhân giai đoạn IV khi bệnh nhân có hạch trên đòn cùng bên lớn hoặc bệnh còn khu trú trong lồng ngực nhưng không thể chịu nổi các điều trị đa mô thức.

Chọn lựa điều trị cho các bệnh nhân ở giai đoạn tiến xa hoặc di căn gồm hoá trị hoặc điều trị nhắm trúng đích để giảm triệu chứng và cải thiện chất lượng sống. Tuy nhiên các điều trị toàn thân không thể điều trị khỏi bệnh, nên chăm sóc giảm nhẹ có thể là điều trị được chọn nếu bệnh nhân không thể chịu được hoá trị do tổng trạng kém hoặc do có nhiều bệnh lý nội khoa đi kèm.

Các điều trị toàn thân có thể chia thành điều trị bước một, điều trị duy trì, điều trị bước hai và điều trị bước ba.

10.4.1. Điều trị bước một

Nhiều yếu tố phải xem xét khi chọn lựa các thuốc trong điều trị bước một các bệnh nhân UTPKTBN di căn hoặc tái phát, đó là: tuổi, tổng trạng, các bệnh lý nội khoa đi kèm, các bất thường trong gen tế bào và loại mô học của bướu.

Các bệnh nhân có bướu mang các đột biến nhạy EGFR nên điều trị bằng các thuốc EGFR TKI. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy các bệnh nhân này được điều trị hiệu quả với erlotinib và gefitinib, là những phân tử nhỏ dùng đường uống, cạnh tranh ức chế các thụ thể EGFR có vùng tyrosine-kinase.

Thử nghiệm IPASS chia ngẫu nhiên 1.217 bệnh nhân UTPKTBN có khả năng có đột biến EGFR dựa trên các tiêu chuẩn lâm sàng (dân châu Á, giải phẫu bệnh là carcinom tuyến, không hoặc ít hút thuốc) dùng gefitinib (250mg uống 1 lần/ngày) hoặc hoá trị. Kết quả ghi nhận các bệnh nhân dùng gefitinib có tỉ lệ đáp ứng (43% so với 32,2%) và sống còn không tiến triển (PFS 12 tháng 25% so với 7%) tốt hơn. Phản ứng phụ thường của các EGFR TKI là nỗi ban ngoài da và tiêu chảy.

Các bệnh nhân có đột biến chuyển vị gen ALK, được khám phá bằng xét nghiệm FISH, nên điều trị bằng crizotinib, một loại phân tử nhỏ dùng đường uống.

Trong một thử nghiệm pha I, crizotinib giúp tăng tỉ lệ đáp ứng toàn bộ >50% ở những bệnh nhân UTPKTBN tiến xa, có chuyển vị ALK, đã điều trị tái phát.

Các bệnh nhân không có đột biến EGFR hoặc chuyển vị ALK nên hoá trị. Điều trị chuẩn các bệnh nhân UTPKTBN tái phát hoặc di căn có tổng trạng tốt là 4-6 chu kỳ phác đồ hai thuốc có platinum. Hoá trị giúp kéo dài sống còn và cải thiện triệu chứng nhóm bệnh nhân này. Có nhiều phác đồ hoá trị, tuy nhiên không phác đồ nào tốt hơn hẳn. Do vậy quyết định chọn phác đồ hoá trị nào tuỳ thuộc vào lợi ích và độc tính trên từng bệnh nhân.

Một nghiên cứu của ECOG phân ngẫu nhiên 1.207 bệnh nhân điều trị với bốn phác đồ hoá trị: cisplatin-paclitaxel, cisplatin-gemcitabine, cisplatin-docetaxel và carboplatin-paclitaxel đã ghi nhận hiệu quả tương đương của cả bốn phác đồ này.

Nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ đáp ứng khách quan là 19% với trung vị sống còn 7,9 tháng; tỉ lệ OS 1 năm và 2 năm lần lượt là 33% và 11%.

Loại giải phẫu bệnh là yếu tố quyết định chọn lựa loại hoá chất điều trị. Một thử nghiệm pha III so sánh cisplatin-pemetrexed và cisplatin-gemcitabine điều trị bước một 1.700 bệnh nhân tiến xa hoặc di căn cho thấy OS tương tự ở hai nhóm. Tuy nhiên, phân tích riêng về các loại giải phẫu bệnh lại thấy có sự khác biệt đáng kể.

- Ở các bệnh nhân carcinom tuyến, phác đồ cisplatin-pemetrexed giúp cải thiện OS và giảm độc tính hơn so với phác đồ cisplatin-gemcitabine. OS của nhóm có pemetrexed là 12,6 tháng so với 10,9 tháng của nhóm có gemcitabine.
- Ngược lại, các bệnh nhân carcinom tế bào vảy có OS cải thiện hơn khi điều trị với cisplatin-gemcitabine (10,8 tháng) so với cisplatin-pemetrexed (9,4 tháng).

Bevacizumab, một kháng thể đơn dòng tác dụng cạnh tranh với yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF), đã được chấp thuận điều trị các bệnh nhân giai đoạn tiến xa hoặc di căn có giải phẫu bệnh không phải là carcinom tế bào vảy cùng với hoá trị như là điều trị bước một.

- Thử nghiệm ECOG 4599 đã phân ngẫu nhiên 878 bệnh nhân UTPKTBN không phải carcinom tế bào vảy nhận hoá trị đơn thuần (carboplatin-paclitaxel) hoặc phối hợp với bevacizumab cho thấy có cải thiện đáng kể về OS (trung vị 12,3 so với 10,3 tháng), sống còn không bệnh (DFS) (trung vị 6,2 so với 4,5 tháng) và tỉ lệ đáp ứng (35% so với 15%). Nhưng nguy cơ tử vong liên quan đến điều trị ở nhóm bevacizumab có cao hơn.
- Thử nghiệm AVAiL đánh giá thêm hiệu quả của bevacizumab ở các UT loại không phải tế bào vảy bằng cách phân ngẫu nhiên các bệnh nhân điều trị với cisplatin-gemcitabine đơn thuần hoặc thêm bevacizumab với hai liều khác nhau. Thêm bevacizumab giúp kéo dài PFS nhưng không nhiều (trung vị 6,7 và 6,5 tháng với liều bevacizumab 7,5 mg/Kg và 15 mg/Kg so với 6,1 tháng khi dùng giả dược) và không giúp tăng OS. Chưa rõ là sự khác biệt về lợi ích sống còn của hai thử nghiệm trên có phải là do sự khác biệt của hai phác đồ hoá trị khác nhau hay không.

Cetuximab là một kháng thể đơn dòng nhắm vào thụ thể EGFR. Thuốc nhắm đích này được chỉ định dùng cho các bệnh nhân rất chọn lọc có tổng trạng tốt (0-1).

- Thử nghiệm pha III FLEX phân ngẫu nhiên các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa có biểu hiện EGFR nhận cetuximab và cisplatin-vinorelbine hoặc cisplatin-vinorelbine đơn thuần. Các bệnh nhân điều trị tối đa 6 chu kỳ, mỗi chu kỳ 3 tuần. Cetuximab được dùng cho đến khi bệnh tiến triển hoặc có độc tính không thể tiếp tục

điều trị. Lợi ích sống còn tuy nhỏ nhưng đáng kể được ghi nhận, bất kể loại giải phẫu bệnh với trung vị OS 11,3 tháng so với 10,1 tháng của nhóm chứng.

- Cetuximab được nghiên cứu điều trị bước một trong thử nghiệm ngẫu nhiên BMS099 so sánh paclitaxel- hoặc docetaxel-carboplatin kết hợp với cetuximab hoặc không. Điều trị được tiến hành cho đến khi bệnh tiến triển hoặc có độc tính không chịu được. Kết quả không ghi nhận sự khác biệt về đáp ứng, PFS hoặc OS giữa hai nhóm.

Thêm một hoá chất nữa vào các phác đồ hai thuốc có platinum không cho thấy có thêm lợi ích sống còn; tỉ lệ đáp ứng chỉ cải thiện khi phải liều tới mức phải chịu độc tính nặng.

Pembrolizumab, một thuốc ức chế chốt kiềm miễn dịch, mới đây đã được chấp thuận điều trị bước một các bệnh nhân có bướu biểu hiện PD-L1 >50% (phỏng chừng 1/3 các bệnh nhân).

10.4.2. Điều trị duy trì

Điều trị duy trì là điều trị toàn thân các bệnh nhân có đáp ứng hoặc không tiến triển sau điều trị bước một, cho đến khi bệnh tiến triển hoặc có độc tính không chịu được. Mục đích của điều trị nhằm trì hoãn bệnh tiến triển và kéo dài sống còn mà không làm giảm chất lượng sống của người bệnh.

Một trong những thuốc đã được dùng trong điều trị bước một (điều trị duy trì tiếp tục) hoặc có thể dùng một thuốc mới để điều trị duy trì (điều trị duy trì thuốc mới).

Pemetrexed, bevacizumab, gemcitabine hoặc cetuximab có thể được chọn để điều trị duy trì tiếp tục.

- Thủ nghiệm mù đôi có đối chứng PARAMOUNT dùng pemetrexed điều trị duy trì các bệnh nhân không phải carcinom tế bào vảy đã ghi nhận giảm 36% nguy cơ bệnh tiến triển (chi số nguy cơ 0,64; KTC 95% 0,51-0,81; p=0,00025).
- Thủ nghiệm pha III IFCT-GFPC 0502 phân ngẫu nhiên bệnh nhân duy trì với gemcitabine, erlotinib hoặc chỉ theo dõi sau khi điều trị bước đầu với cisplatin-gemcitabine. Các bệnh nhân duy trì với gemcitabine có cải thiện PFS đáng kể (chi số nguy cơ 0,51; KTC 95% 0,39-0,66). Gemcitabine có thể dùng để duy trì các bệnh nhân có giải phẫu bệnh là carcinom tế bào vảy.
- Cả cetuximab (trong thử nghiệm FLEX) và bevacizumab (thử nghiệm ECOG 4599) đều cải thiện PFS khi duy trì sau khi bệnh không tiến triển. Cetuximab có thể dùng điều trị duy trì các bệnh nhân carcinom tế bào vảy, không như bevacizumab.

Pemetrexed, docetaxel và erlotinib là các thuốc được chọn để điều trị duy trì thuốc mới.

- Một nghiên cứu pha III dùng pemetrexed điều trị duy trì các bệnh nhân có bệnh không tiến triển sau hóa trị với các phác đồ không có pemetrexed. Kết quả ghi nhận pemetrexed cải thiện đáng kể không chỉ PFS (4,3 so với 2,6 tháng; chi số nguy cơ 0,5; KTC 95% 0,42-0,61; p<0,0001) mà cả OS (13,4 so với 10,6 tháng; chi số nguy cơ 0,79; KTC 95% 0,65-0,95; p=0,012) so với giả dược.
- Điều trị duy trì với erlotinib sau khi bệnh không tiến triển với hóa trị có platinum. PFS dài hơn đáng kể so với giả dược, bất kể tình trạng đột biến EGFR (12,3 so với 11,1 tuần; p<0,0001). Tuy nhiên, các bệnh nhân có đột biến EGFR là người hưởng lợi nhiều nhất với điều trị duy trì bằng erlotinib.
- Docetaxel có thể được xem xét để điều trị duy trì các bệnh nhân carcinom tế bào vảy.

Điều trị duy trì phát huy hiệu quả tốt nhất đối với các bệnh nhân không thể theo dõi sát và các bệnh nhân có bệnh tiến triển nhanh sau khi hoàn tất điều trị bước một.

10.4.3. Điều trị bước hai

Phần lớn bệnh nhân trải qua điều trị bước một sẽ tiến triển bệnh, khi đó cần phải điều trị bước hai.

Điều trị bước hai có tác động lên sống còn và chất lượng sống của các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa. Do vậy, các bệnh nhân có tổng trạng 0-2 nên được điều trị khi có bệnh tiến triển.

Các thuốc được chấp nhận điều trị các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa tại chỗ hoặc di căn là docetaxel, pemetrexed (loại giải phẫu bệnh không phải carcinom tế bào vảy) và erlotinib.

- TAX 317, một nghiên cứu pha III, phân ngẫu nhiên 104 bệnh nhân giai đoạn tiến xa đã hoá trị phác đồ có platinum trước đó dùng docetaxel (75 mg/m^2 TM mỗi 21 ngày) hoặc không đã ghi nhận OS của các bệnh nhân nhóm docetaxel dài hơn (trung vị 7,5 tháng so với 4,6 tháng).
- Theo một thử nghiệm pha III ngẫu nhiên, nhận mờ trên 571 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa đã thất bại sau một chu trình hoá trị, pemetrexed (500 mg/m^2 TM mỗi 21 ngày) cho hiệu quả tương đương với docetaxel (trung vị OS 8,3 tháng so với 7,9 tháng) nhưng ít tác dụng phụ hơn.
- BR 21, một thử nghiệm ngẫu nhiên (2:1) mù đôi đối chứng trên 731 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa đã thất bại sau một hoặc hai chu trình hoá trị, đã ghi nhận có cải thiện OS với erlotinib (150 mg uống mỗi ngày) (6,7 tháng so với 4,3 tháng của giả dược).

Các thuốc điều trị miễn dịch, mới đây, đã được chấp thuận là thuốc điều trị bước hai. Hai thuốc úc chế chốt kiểm PD-1 (nivolumab và pembrolizumab) và một thuốc úc chế PD-L1 (atezolizumab) đã chứng minh có cải thiện sống còn và tỉ lệ đáp ứng so với docetaxel.

10.4.4. Điều trị bước ba

Erlotinib là thuốc được chấp nhận là thuốc điều trị bước ba.

Nếu bệnh tiến triển sau điều trị bước ba, các bệnh nhân có tổng trạng 0-2 nên được điều trị theo các thử nghiệm lâm sàng hoặc chăm sóc giảm nhẹ tích cực.

10.5. UTPTBN

Không có nhiều tiến bộ trong điều trị UTPTBN trong hai thập niên qua.

+ UTPTBN thường đáp ứng tốt với hoá trị. Hoá trị là điều trị chọn lựa đối với các bệnh nhân UTPTBN. Các phác đồ hoá trị có platinum được dùng cho mọi bệnh nhân, cả ở giai đoạn khu trú và lan tràn. Phác đồ cisplatin-etoposide (EP) là phác đồ thường dùng nhất trong điều trị bước một UTPTBN. Phác đồ này có tỉ lệ đáp ứng 50-70% và trung vị sống còn gần 10 tháng. Theo một nghiên cứu tại Nhật, phác đồ cisplatin-irinotecan có hiệu quả hơn phác đồ EP. Ở các bệnh nhân già hoặc yếu, carboplatin thường được dùng thay thế cho cisplatin.

Mặc dù khởi đầu nhạy với hoá trị, các bệnh nhân UTPTBN giai đoạn lan tràn sẽ tiến triển sau 4-6 tháng. Topotecan là thuốc duy nhất được chấp thuận dùng điều trị cứu vớt các bệnh nhân UTPTBN vì giúp cải thiện triệu chứng mặc dù không thấy lợi ích về sống còn. Hiệu quả của topotecan chỉ ghi nhận ở các bệnh nhân có đáp ứng với hoá trị, cụ thể là thời gian từ khi chấm dứt hoá trị đến khi bệnh tiến triển晚 hơn 60 ngày.

Các bệnh nhân không đáp ứng với hoá trị bước một nên được điều trị theo các thử nghiệm lâm sàng hoặc chăm sóc giảm nhẹ tích cực, vì chưa có cách điều trị nào hiệu quả.

+ Phẫu thuật không phải là điều trị chuẩn các bệnh nhân UTPTBN. Các bệnh nhân được xác định chẩn đoán tình cờ sau mổ, cần phải hoá trị sau mổ với phác đồ có cisplatin và xạ trị phòng ngừa vào não (25Gy trong 10 phân liều hoặc 30Gy trong 10-15 phân liều).