

ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI

Trước khi điều trị người bệnh cần có các xét nghiệm:

1. Giải phẫu bệnh hay tế bào học.
2. CTM, glycemie, SGOP, SGPT, Creatinine, Ion đồ, phosphatase kiềm.
3. CT ngực đánh giá sự xâm lấn của u nguyên phát và hạch di căn.
4. Nội soi phế quản (nếu chưa có).
5. Siêu âm bụng, siêu âm tim, ECG.

Trong những trường hợp cần thiết nên lựa chọn đánh giá thêm bằng: Xạ hình xương, CT não, MRI não hay PET-CT.

A. UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ (UTPKTBN)

Tiên lượng bệnh và chiến lược điều trị dựa vào từng giai đoạn cụ thể, cần phải:

1. Xác định TNM và giai đoạn theo Hiệp Hội Ung thư Quốc tế :

Bảng 1: tóm tắt TNM của Ung thư Phổi (phiên bản 7) 2010

(chi tiết xin xem phụ lục)

	Mô tả
TX	Chỉ có tế bào học ác tính
T1	Bướu ≤ 3cm
T1a	Bướu ≤ 2cm
T1b	Bướu trên 2cm cho tới 3cm
T2	Bướu phế quản gốc cách carina từ 2cm trở lên, xâm lấn lá tạng, xẹp một phần phổi
T2a	Bướu trên 3cm tới 5cm
T2b	Bướu trên 5cm tới 7cm
T3	Bướu lớn hơn 7cm, xâm lấn thành ngực, cơ hoành, màng tim, màng phổi trung thất, ở phế quản gốc cách carina dưới 2cm, xẹp toàn bộ phổi, nốt cùng thùy
T4	Xâm lấn trung thất, tim, mạch máu lớn, carina, khí quản, thực quản, thân đốt sống, nốt khác thùy phổi cùng bên bướu.
N1	Hạch phế quản, hạch rốn phổi cùng bên
N2	Hạch trung thất, hạch dưới carina cùng bên
N3	Hạch trung thất hay hạch rốn phổi đối bên, hạch cơ bậc thang hay hạch thượng đòn.
M1	Di căn
M1a	Di căn nốt thùy đối bên, nốt màng phổi hay tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng tim ác tính
M1b	Di căn xa

Bảng 2 xếp giai đoạn

Ung thư tiềm ẩn	TX	N0	M0
Giai đoạn 0	Tis	N0	M0
Giai đoạn IA	T1a,b	N0	M0
Giai đoạn IB	T2a	N0	M0
Giai đoạn IIA	T2b	N0	M0
	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Giai đoạn IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Giai đoạn IIIA	T1a,b; T2a,b	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
	T4	N0, N1	M0
Giai đoạn IIIb	T4	N2	M0
	Mọi T	N3	M0
Giai đoạn IV	Mọi T	Mọi N	M1

2. Các định nghĩa trong hoá trị:

- Hoá trị triệu chứng: trong giai đoạn tiến xa, tái phát hoặc di căn. Với ý nghĩa:
 - Xoa dịu triệu chứng.
 - Kéo dài thời gian sống thêm.
 - Có tính hiệu quả - chi phí: cần phải cân nhắc kỹ cho từng bệnh nhân.
- Hoá trị tân hỗ trợ: dùng trong trường hợp còn phẫu thuật mà bướu lớn phẫu thuật ngay có nguy cơ, hóa trị trước khi phẫu thuật nhằm tăng khả năng cắt rộng bướu, giảm nguy cơ tái phát và di căn xa.
- Hoá trị hỗ trợ: ở giai đoạn sớm phẫu thuật được, dùng sau phẫu thuật 20 ngày.

3. Các chỉ định điều trị:

- GD IA: (T1ab,N0):
 - Phẫu thuật:
 - Bờ diện cắt âm tính: theo dõi
 - Bờ diện cắt dương tính : phẫu thuật lại hay xạ trị.
 - Nếu có chống chỉ định phẫu thuật → Xạ trị hoặc cắt đốt cao tần ± Hoá trị.
- GD IB: (T2a,N0), GD IIA (T2bN0):
 - Phẫu thuật:
 - Bờ diện cắt âm tính theo dõi hay hóa trị nếu bệnh nhân có nguy cơ cao: giải phẫu bệnh kém biệt hóa (u nội tiết thân kinh), xâm lấn mạch máu, xâm lấn lá tạng.
 - Bờ diện cắt dương tính :
 - Phẫu thuật lại ± hóa trị

- Xạ trị hoặc cắt đốt cao tần ± hóa trị (dùng cho IIA)
 - Nếu có chống chỉ định phẫu thuật → Xạ trị hoặc cắt đốt cao tần ± Hoá trị.
- GD IIA (T1ab-T2a, N1), GD IIB (T3,N0; T2b N1), GD IIIA (T1-3, N0-1):
 - Phẫu thuật:
 - Bờ diện cắt âm → Hoá trị .
 - Bờ diện cắt dương:
 - Phẫu thuật lại + hóa trị
 - Hay hóa - xạ trị đồng thời + hóa trị
 - Không phẫu thuật được: Xạ trị ± Hoá trị.
 - Hóa xạ trị đồng thời, sau đó xét chỉ định phẫu thuật
 - Phẫu thuật được + hóa trị
 - Không phẫu thuật được: hóa trị tiếp
 - Hóa trị tân hỗ trợ 2- 3 chu kỳ: xét phẫu thuật
 - Phẫu thuật được:
 - Bờ diện cắt âm: theo dõi .
 - Bờ diện cắt dương:
 - Phẫu thuật lại
 - Hay hóa xạ trị đồng thời
 - Không phẫu thuật được: xạ trị + hóa trị cho đủ 6 chu kỳ
- GD IIIA (T1-3, N2): N2 trên CT, nên đánh giá N2 bằng PET-CT hay MRI não, soi trung thất.
 - N2 (+) và không bằng chứng M1 trên PET-CT hay MRI não:
 - Hóa xạ trị đồng thời
 - Hay hóa trị tân hỗ trợ (2chu kỳ) ± xạ trị:
 - Bệnh không tiến triển: Phẫu thuật ± hóa trị hay ± xạ trị (nếu chưa xạ trị)
 - Nếu bệnh tiến triển tại chỗ: xạ trị (nếu chưa) ± hóa trị
 - Bệnh tiến xa: điều trị như bệnh hóa trị bước 2
 - N2 (-) điều trị như giai đoạn II
- GD IIIB(T1-3,N3): làm PET-CT hay MRI não: không có bằng chứng M1→ sinh thiết hay FNA hạch N3
 - N3 âm tính: điều trị như giai đoạn I-III A
 - N3 dương tính: hóa xạ trị đồng thời, sau đó hóa trị.
- GD IIIB(T4, N2-3): làm PET-CT hay MRI não: không có bằng chứng M1→ sinh thiết hay FNA hạch N3,N2:
 - N3(-), N2(-): điều trị như IIIA

- N3(-), N2(+) hay N3(+): Hóa xạ trị đồng thời → hóa trị
- GD IVa: (tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng tim ác tính) và GDIVb nhiều nơi.
 - $KPS \geq 60\%$
 - Hoá trị triệu chứng.
 - Di căn não: chống phù não + xạ trị não.
 - Tràn dịch màng phổi tái lập hay tràn dịch màng phổi lượng nhiều: làm xơ hóa màng phổi
 - $KPS < 60\%$: điều trị nội khoa nâng đỡ.
- GD IVb di căn nốt đơn độc:
 - Di căn não đơn độc:
 - Phẫu thuật lấy nốt di căn nếu có thể sau đó xạ trị não toàn bộ, hay phẫu thuật ba chiều (stereotactic radiosurgery)
 - Hay phối hợp phẫu thuật ba chiều + xạ não.
 - Hay xạ phẫu thuật đơn thuần.
 - Di căn thượng thận: (có chẩn đoán xác định bằng sinh thiết hay phẫu thuật):
 - Điều trị sang thương thượng thận nếu tổn thương phổi có thể chữa khỏi dựa vào xếp hạng T, N.
 - Hay hóa trị.
 - Điều trị sang thương ở phổi sau xử lý nốt di căn:
 - (T1-2, N0-1), (T3,N0):
 - Phẫu thuật cắt sang thương phổi rồi hóa trị.
 - Hay xạ trị.
 - Hay hóa trị rồi phẫu thuật lấy sang thương phổi.
 - Các trường hợp còn lại hóa trị.

4. Đánh giá trước mỗi chu kỳ hóa trị:

- 4.1 Các xét nghiệm máu: CTM, glycemie, SGOP, SGPT, Creatinine máu, Ion đồ, phosphatase kiềm.
- 4.2. Dấu hiệu sinh học bướu: CEA, Cyfra 21-1.
- 4.3. X-quang phổi, siêu âm tim, ECG.

Sau 3 chu kỳ hóa trị: CT lồng ngực, siêu âm bụng. Nên làm xạ hình xương khi có triệu chứng đau nhức xương hay có tình trạng tăng calci máu.

Chú ý: trước khi truyền hoá chất nên dùng thuốc chống sốc, thuốc chống nôn trước:

- Corticoides (Dexamethasone, solumedrol) TM chậm trước 30 phút.
- Ondansetron (Emeset, Osetron) TM chậm trước 30 phút.
- Có thể dùng thêm:
 - + Dimedrol 10 mg 5 ống TB
 - + Cimetidine 300 mg TM.
- Bắt buộc phải dùng các thuốc sau đây trước truyền hóa chất họ Taxan
 - Dimedrol 10 mg 5 ống TB

- Dexamethasone 20 mg TM chậm trước 30 phút.
 - Ondansetron (Emeset, Osetron) TM chậm trước 30 phút.
 - Cimetidine 300 mg TM
- Khi dùng cisplatin phải truyền NaCl 0,9% hay G 5% (1-2 lít) một ngày trước và sau khi dùng, kèm theo thuốc lợi tiểu hay Manitol để ngừa suy thận.

5. Theo dõi, điều trị tái phát và di căn:

- Bệnh sử, khám lâm sàng và chụp CT lồng ngực có thể cần quang mỗi 6 tháng trong 2 năm đầu. Sau đó theo dõi bệnh sử và khám lâm sàng CT ngực không cần quang hàng năm
- Đánh giá tình trạng hút thuốc lá khi tái khám, tư vấn hướng dẫn cai thuốc

Trong trường hợp UTPKTBN tái phát, thể trạng bệnh nhân còn tốt (KPS \geq 60%) cần đánh giá lại toàn bộ như lúc điều trị ban đầu.

PHÁC ĐỒ HÓA TRỊ PHỐI HỢP VỚI XẠ TRỊ

Hóa - xạ trị đồng thời:

1. Cisplatin + Etoposid + xạ trị đồng thời
 - Cisplatin 50mg/m² N: 1,8,29 và 36;
 - Etoposide 50mg/m² N 1-5, 29-33;.
2. Cisplatin + Vinblastine + xạ trị đồng thời
 - Cisplatin 100mg/m² N: 1,29;
 - Vinblastine 5mg/m² tuần x 5.
3. Paclitaxel + Carboplatin + xạ trị đồng thời
 - Paclitaxel 45-50 mg/m² /tuần truyền trên 1 giờ;
 - Carboplatin AUC=2mg/ml/phút truyền trên 30 phút/tuần.

Hóa trị/ xạ trị tuần tự:

1. Cisplatin + Vinblastine + xạ trị sau khi kết thúc hóa trị
 - Cisplatin 100mg/m² N: 1,29;
 - Vinblastine 5mg/m²/tuần N: 1, 8, 15, 22, 29.
2. Paclitaxel + Carboplatin + xạ trị khi kết thúc hóa trị 2 chu kỳ 21 ngày.
 - Paclitaxel 200 mg/m²(trên 3 giờ) N1
 - Carboplatin AUC 6, N1; .

Hóa - xạ trị đồng thời tiếp theo hóa trị

1. Cisplatin + Etoposid + xạ trị đồng thời+ hóa trị tiếp 2 chu kỳ
 - Cisplatin 50mg/m² N: 1,8, 29 và 36;
 - Etoposide 50mg/m² N 1-5, 29-33;.
- Tiếp theo hóa trị Cisplatin 50mg/m² và etoposide 50mg/m² 2 chu kỳ.

2. Paclitaxel + Carboplatin + xạ trị đồng thời+ hóa trị tiếp
- Paclitaxel 45-50 mg/m² /tuần;
 - Carboplatin AUC 2
 - Tiếp theo Paclitaxel 200mg/m² và carboplatin AUC 6.

PHÁC ĐỒ HÓA TRỊ HỖ TRỢ

Phác đồ khuyến cáo dùng:

1. Cisplatin + Vinorelbine chu kỳ 28 ngày x 4 chu kỳ
 - Cisplatin 50mg/m² N: 1, 8;
 - Vinorelbine 25mg/m² N:1, 8, 15, 22.
 - Hay:
 - Cisplatin 100mg/m² N:1.
 - Vinorelbine 30mg/m² N:1, 8, 15, 22.
 - Hay: chu kỳ 21 ngày:
 - Cisplatin 75-80mg/m² N1
 - Vinorelbine 25-30mg/m² N:1, 8.
2. Cisplatin + Etoposide: chu kỳ 28 ngày x 4 chu kỳ
 - Cisplatin 100mg/m² N: 1;
 - Etoposide 100mg/m² N:1-3.
3. Cisplatin + Vinblastine: chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ
 - Cisplatin 80mg/m² N: 1, 22, 43, 64;
 - Vinblastine 4mg/m²/tuần N 1, 8, 15, 22 sau đó mỗi 2 tuần sau N43.

4. Cisplatin + Gemcitabine: chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ
 - Cisplatin 75mg/m² N1;
 - Gemcitabine 1250mg/m² N 1,8
5. Cisplatin + Docetaxel: chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ
 - Cisplatin 75mg/m²; N1
 - Docetaxel 75 mg/m², N1.
6. Cisplatin +Pemetrexed chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ
 - Pemetrexed 500mg/m² N1,
 - Cisplatin 75mg/m² N1

(dùng cho carcinôm tuyến, carcinôm tế bào lớn và UTPKTBN tại chỗ không phải loại mô học đặc biệt khác).

Có thể thay cisplatin bằng carboplatin AUC 6 trong các phác đồ trên

Phác đồ dùng cho bệnh nhân có bệnh lý kèm theo hay không dung nạp cisplatin:

- | | |
|-----------------------------------|---------------------------|
| Paclitaxel + Carboplatin | chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ |
| - Paclitaxel 200mg/m ² | N1. |
| - Carboplatin AUC 6 | N1. |

* Các phác đồ trên có thể được dùng làm hóa trị tân hỗ trợ 3 chu kỳ trước phẫu thuật

THEO DÕI SAU ĐIỀU TRỊ

Theo dõi lâu dài:

- Theo dõi ung thư:
 - Bệnh sử, khám lâm sàng và chụp CT lồng ngực có thể có cản quang mỗi 6-12 tháng trong 2 năm. Theo dõi bệnh sử và khám lâm sàng CT ngực không cản quang hàng năm
 - PET hay MRI não không có chỉ định theo dõi thường quy.
- Miễn dịch:
 - Chủng ngừa cúm hàng năm
 - Chủng ngừa phế cầu trùng và nhắc lại khi cần.
- Hướng dẫn chế độ sinh hoạt:
 - Duy trì trọng lượng cơ thể
 - Hoạt động thể lực: luyện tập thể lực vừa phải 30 phút mỗi ngày.
 - Hạn chế rượu
 - Tư vấn hướng dẫn cai thuốc lá

Bệnh tái phát tại chỗ tại vùng:

- Tắc nghẽn nội phế quản: các phương thức điều trị:
 - Xạ trị áp sát trong lòng phế quản
 - Xạ trị ngoài lồng ngực.
- Tái phát có thể phẫu thuật:
 - Phẫu thuật
 - Xạ trị ngoài lồng ngực
- Tái phát hạch trung thất: hóa xạ trị đồng thời (nếu chưa xạ trị)
- Tắc nghẽn tĩnh mạch chủ trên:
 - Hóa xạ trị đồng thời (nếu chưa xạ trị)
 - Xạ trị ngoài.
 - Đặt Stent tĩnh mạch chủ trên.
- Ho ra máu trầm trọng:
 - Xạ trị ngoài.
 - Xạ trị áp sát trong lòng phế quản.
 - Làm thuyên tắc.
 - Phẫu thuật

Sau khi điều trị bệnh tái phát tại chỗ tại vùng:

- Nếu không có bằng chứng di căn nhiều nơi: theo dõi hay hóa trị.
- Di căn nhiều nơi: xem điều trị bệnh tiến xa và di căn.

Di căn xa:

- Triệu chứng tại chỗ: xạ trị ngoài giảm nhẹ.
- Di căn não lan tỏa: xạ trị ngoài giảm nhẹ.
- Di căn xương:
 - Xạ trị ngoài giảm nhẹ, cố định chỉnh hình xương nếu nguy cơ gãy xương.
 - Liệu pháp chống hủy xương (bisphosphonate).
- Di căn đơn độc điều trị như giai đoạn IV (M1b di căn đơn độc).
- Di căn nhiều ổ: hóa trị.

ĐIỀU TRỊ TÁI PHÁT HAY DI CĂN: tùy theo loại mô học

Carcinôm tế bào gai: không khuyến cáo thường qui làm xét nghiệm đột biến EGFR.

Xem điều trị bệnh tiến xa

Carcinôm tuyến, Carcinôm tế bào lớn, UTPKTBN NOS: Làm xét nghiệm đột biến EGFR và xét nghiệm ALK.

- Đột biến EGFR (-) hay ALK (-) hay không biết: xem *điều trị bước 1*
- ALK dương tính: dùng Crizotinib nếu bệnh tiến triển *xem điều trị bước 2.*
- Đột biến EGFR (+):
 - *Có đột biến EGFR trước khi điều trị bước một:* thuốc ức chế tyrosine kinase (Erlotinib, Gefitinib), nếu bệnh tiến triển *xem điều trị bước 2.*
 - Phát hiện đột biến trong khi đang hóa trị: Bắt đầu điều trị duy trì bằng erlotinib hay có thể dùng thêm erlotinib đồng thời hóa trị. Nếu bệnh tiến triển *xem điều trị bước 2.*

CÁC LỰA CHỌN ĐIỀU TRỊ BỆNH TIẾN XA

Điều trị bước 1:

Carcinôm tế bào gai:

- KPS: 80-100:
 - Hóa trị
 - Hay Cetuximab/vinorelbine/cisplatin
- Đánh giá
 - Bướu tiến triển *điều trị bước 2*
 - Bướu đáp ứng hay ổn định: hóa trị đủ 4-6 chu kỳ, đánh giá lại.
 - Bướu tiến triển *điều trị bước 2*
 - Đáp ứng điều trị hay bệnh ổn định: điều trị duy trì hay theo dõi. Khi bệnh tiến triển *điều trị bước 2.*
- KPS: 60,70: hóa trị và tiếp tục như trên.
- KPS < 60: chăm sóc nội khoa.

Carcinôm tuyến, Carcinôm tế bào lớn, UTPKTBN NOS: không có đột biến EGFR hay không biết:

- KPS: 80-100:
 - o Hóa trị hai chất.
 - o Hay bevacizumab+ hóa trị
 - o Hay cisplatin/ pemetrexed .
 - o Cetuximab+ vinorelbine/cisplatin
- Đánh giá
 - o Bệnh tiến triển: *điều trị bước 2*
 - o Bệnh đáp ứng hay ổn định: hóa trị đủ 4-6 chu kỳ, đánh giá lại.
 - Bệnh tiến triển *điều trị bước 2*
 - Đáp ứng điều trị hay bệnh ổn định:
 - Theo dõi.
 - Hay dùng tiếp phác đồ hiện đang điều trị tới khi bệnh tiến triển.
 - Hay điều trị duy trì bằng một trong các thuốc: bevacizumab, cetuximab, pemetrexed, gemcitabine.
 - Hay điều trị duy trì chuyển đổi: pemetrexed hay erlotinib
 - Khi bệnh tiến triển: *điều trị bước 2*.
- KPS: 60, 70: hóa trị và tiếp tục như trên.
- KPS < 60: chăm sóc nội khoa.

Điều trị bước 2:

- KPS \geq 60 :
 - o Điều trị đơn chất: docetaxel, pemetrexed hay dùng thuốc ức chế tyrosine kinase (Erlotinib, Gefitinib).
 - o Hay hóa trị hai chất \pm bevacizumab (nếu erlotinib dùng bước 1 và giải phẫu bệnh không phải tế bào gai).
Nếu bệnh tiến triển \rightarrow *điều trị bước 3*.
- KPS < 60 : thuốc ức chế tyrosine kinase (Erlotinib, Gefitinib) hay chăm sóc nội khoa giảm nhẹ

Điều trị bước 3:

- KPS \geq 60: thuốc ức chế tyrosine kinase (nếu chưa dùng), nếu bệnh tiến triển chăm sóc nội khoa giảm nhẹ
- KPS < 60: thuốc ức chế tyrosine kinase hay chăm sóc nội khoa giảm nhẹ

PHỤ LỤC:

1. XÁC ĐỊNH TNM THEO HIỆP HỘI UNG THƯ QUỐC TẾ (UICC) 2010

T (Primary tumor): bứu nguyên phát

- Tx : Không phát hiện bứu nguyên phát, hay bứu được xác định có tế bào ác tính trong đàm hay dịch rửa phế quản nhưng không nhìn thấy trên hình ảnh hay nội soi phế quản.
- T0 Không có bằng chứng bứu nguyên phát.
- Tis Ung thư tại chỗ.
- T1 Bứu có đường kính lớn nhất nhỏ hơn 3cm được bao quanh bởi nhu mô phổi hay lá tạng màng phổi, qua nội soi phế quản không có bằng chứng xâm lấn hơn phế quản thùy (không xâm lấn phế quản gốc)^a.
- T1a Bứu có đường kính lớn nhất bằng hay nhỏ hơn 2cm.

- T1b Bướu có đường kính lớn nhất lớn hơn 2cm nhưng bằng hoặc nhỏ hơn 3cm
- T2 Bướu có đường kính lớn nhất lớn hơn 3cm nhưng bằng hoặc nhỏ hơn 7cm hay mọi kích thước bướu có đặc tính sau:
- Bướu là T2 (được xếp T2a khi bướu nhỏ hơn 5cm) xâm lấn tới phế quản gốc cách carina trên 2cm.
 - Bướu xâm lấn lá tạng màng phổi kèm theo xẹp phổi hay viêm phổi tắc nghẽn lan tới vùng rốn phổi nhưng không xâm lấn mô phổi lành.
- T2a : Bướu có đường kính lớn nhất lớn hơn 3cm nhưng bằng hoặc nhỏ hơn 5cm.
T2b: Bướu có đường kính lớn nhất lớn hơn 5cm nhưng bằng hoặc nhỏ hơn 7cm.
- T3 Bướu có đường kính lớn nhất lớn hơn 7cm hay bướu có một trong các trường hợp sau:
- Xâm lấn trực tiếp vào thành ngực (bao gồm hõm trên đòn), xâm lấn cơ hoành, xâm lấn thần kinh hoành, màng phổi trung thất, màng tim,
 - Bướu xâm lấn phế quản gốc cách carina dưới 2cm nhưng không xâm lấn carina.
 - hay viêm phổi tắc nghẽn của mô phổi lành.
 - hay bướu có nốt vệ tinh cùng thùy.
- T4 Bướu với mọi kích thước xâm lấn các phần sau: trung thất, tim, mạch máu lớn, khí quản, thần kinh thanh quản, thực quản, thân đốt sống, carina, bướu có nốt vệ tinh khác thùy cùng một bên phổi.
- N (Regional Lymph Nodes) hạch vùng
- Nx Không xác định có hạch vùng.
- N0 Không có hạch di căn.
- N1 Di căn hạch phế quản và hay hạch rốn phổi cùng bên và hạch trong phổi bao gồm xâm lấn trực tiếp.
- N2 Di căn hạch trung thất hay hạch dưới carina cùng bên.
- N3 Di căn các hạch trung thất, hạch rốn phổi đối bên, hạch cơ bậc thang cùng bên hay đối bên, hay hạch trên xương đòn.
- M (Distant Metastasis) di căn xa
- Mx Không thể xác định di căn xa.
- M0 Không di căn xa.
- M1 Di căn xa.
- M1a: Nốt ở phổi đối bên, nốt di căn màng phổi hay tràn dịch màng phổi ác tính.
- M1b Di căn xa.

^a Bướu lan trên bề mặt (hiếm gặp) với mọi kích thước mà sự xâm lấn giới hạn ở thành phế quản, có thể lan tới phế quản gốc cũng được xếp T1.

^b Hầu hết tràn dịch màng phổi trong ung thư phổi là do khối bướu gây ra, tuy nhiên trong một vài bệnh nhân, xét nghiệm tế bào học dịch màng phổi âm tính nhiều lần và dịch không có máu và không phải là dịch tiết. Trong các trường hợp này xác định dựa vào các tính chất và lâm sàng của dịch không có liên quan tới bướu, tràn dịch màng phổi này không được xếp như là yếu tố giai đoạn và bệnh nhân được xếp phân loại như là T1, T2, T3 hay T4.

2. Các phác đồ hóa trị khác hiện đang được sử dụng tại khoa Ung bướu.

1. Phác đồ CEP: Chu kỳ 28 ngày . Thời gian điều trị : 4 – 6 chu kỳ

Cyclophosphamide	40-50 mg/m ²	TM (10 phút)	N 1
Epirubicin	40 mg/m ²	TM (10 phút)	N 1
Carboplatine	AUC =6	TTM (30-60 phút)	N 1
Hay			
Cisplatine	75mg/ m ²	TTM (60 phút)	N 1
2. Phác đồ MIC (phối hợp với mesna) Chu kỳ 21-28 ngày. Tối đa 3- 4 chu kỳ.

Mitomycin	6 mg/m ²	TTM	N 1
Ifosfamide	3000 mg/m ²	TTM (2-3g)	N 1
Cisplatin	50 mg/m ²	TTM	N1
3. <u>Paclitaxel Polymeric Micelle</u> Chu kỳ 21 ngày. Thời gian điều trị: 4 – 6 chu kỳ.			
Paclitaxel PM	230mg/ m ²	TTM 3 giờ	N 1
Cisplatin	60mg/ m ²	TTM (60 phút)	N 1
(Hay Carboplatine	300 mg/ m ²	TTM (60 phút)	N1)
4. <u>Paclitaxel hàng tuần</u> Chu kỳ 28 ngày. Thời gian điều trị: 4 chu kỳ.			
Paclitaxel	50-60mg/ m ²	TTM	N 1,8,15
Carboplatine	300 mg/ m ²	TTM (60 phút)	N1
Hay Carboplatine	100 mg/ m ²	TTM (60 phút)	N1,8,15
5. <u>Paclitaxel đơn chất</u> Dùng 6 tuần theo dõi sau đó 2 tuần nghỉ.			
Paclitaxel	80mg/m ²	TTM 1 giờ	tuần
6. <u>Gemcitabine đơn chất:</u>			
Gemcitabine	1000mg/ m ²	TTM (30 phút)	N: 1,8
Chu kỳ 21 ngày. Thời gian điều trị: 4 – 6 chu kỳ.			
Chu kỳ 28 ngày. Thời gian điều trị: 4 – 6 chu kỳ.			N: 1,8,15
7. <u>Vinorelbine tuần :</u>			
Vinorelbine	25 - 30 mg / m ²	TTM (10 phút)	tuần x 16
Cisplatin	50 mg/ m ²	TTM (60 phút)	N 1,8
Cisplatin dùng lập lại 4 tuần . Thời gian điều trị : 4 chu kỳ.			
8. <u>Vinorelbine đơn chất :</u>			
Vinorelbine	25 - 30 mg / m ²	TTM (10 phút)	N 1,8,15
Chu kỳ 21 ngày dùng N1, N8			
Chu kỳ 28 ngày dùng N1, N8, N15.			
Thời gian điều trị : 4-6 chu kỳ.			
Hay			
Vinorelbine	60 mg / m ²	viên uống	N 1,8,15
Tiếp theo			
Vinorelbine	80 mg / m ²	viên uống	hàng tuần
Dùng cho tới khi bệnh tiến triển hay có độc tính không dung nạp được			
9. <u>Irinotecan + Cisplatin</u>			
Irinotecan	60-80mg/ m ²	TTM (60 phút)	N1, 8
Cisplatin	60-80 mg/ m ²	TTM (30-60 phút)	N 1
Chu kỳ 21 ngày .			
Chu kỳ 28 ngày thêm Irinotecan N15 .			
Thời gian điều trị : 4 – 6 chu kỳ.			
10. <u>Phác đồ NIP (VIP) Chu kỳ 21 ngày. Thời gian điều trị : 4 chu kỳ.</u>			
Vinorelbine	25 - 30 mg / m ²	TTM (10 phút)	N1,8
Ifosfamide	3000 mg/ m ²	TTM (2-3g)	N 1
(phối hợp với mesna)			
Cisplatin	80 mg/ m ²	TTM (60 phút)	N 1
11. <u>Phác đồ có thuốc nhắm trúng đích</u> Chỉ định điều trị bước 2 và 3			
1. <u>Erlotinib (viên 100mg và 150mg)</u> Uống mỗi ngày một viên			
2. <u>Gefitinib (viên 250mg)</u> Uống mỗi ngày một viên			
Dùng tới khi bệnh tiến triển hay tác dụng phụ không dung nạp được.			
3. <u>Bevacizumab</u> phối hợp với hóa trị chuẩn 6 chu kỳ và sau đó dùng tiếp cho đến khi bệnh tiến triển. (có thể dùng bước một)			
<u>Bevacizumab phối hợp Paclitaxel + Carboplatine</u>			
<u>Bevacizumab phối hợp Gemcitabine + Carboplatine</u>			

Bevacizumab 7,5 mg/kg

TTM (90 phút)

N1

B. UNG THƯ PHỔI TẾ BÀO NHỎ (UTPTBN)

- Tiên lượng xấu vì tiến triển nhanh gây di căn xa sớm và tử vong (6- 15 tuần).
- Một số có triệu chứng cận ung thư: tăng đường huyết, tăng tiết ADH....
- Tế bào ung thư nhạy với hóa trị và xạ trị, nhưng vì tiến triển nhanh, di căn xa sớm nên hóa trị đóng vai trò chủ yếu.

Đánh giá TNM tương tự như ung thư phổi không tế bào nhỏ nhưng trên lâm sàng chỉ chia làm hai giai đoạn là: khu trú và lan tràn.

1. Đánh giá giai đoạn:

- Giai đoạn khu trú: với bất kỳ T (trừ T3-4 nhiều nốt ở phổi), bất kỳ N, M0, khi tổn thương giới hạn trong lồng ngực một bên và trong giới hạn trường chiếu xạ.

2. Giai đoạn lan tràn: với bất kỳ T, bất kỳ N, M1 hay T3-4 nhiều nốt ở phổi.

3. Đánh giá trước điều trị:

Trước điều trị cần đánh giá tổng thể:

1. Giải phẫu bệnh hay tế bào học.
2. CTM, glycemie, SGOP, SGPT, Creatinine, Ion đồ, phosphatase kiềm, NSE
3. CT ngực đánh giá sự xâm lấn của u nguyên phát và hạch di căn. MRI não hay CT não đánh giá tình trạng di căn não.
4. Nội soi phế quản (nếu chưa có).
5. Siêu âm bụng, siêu âm tim, ECG, Xạ hình xương.
6. Giai đoạn khu trú T1-2, N0, M0, để xác định khả năng phẫu thuật nên làm thêm:
 - PET-CT
 - Soi trung thất đánh giá hạch trung thất.
 - Chức năng hô hấp, khí máu động mạch.
7. Sinh thiết tủy xương nếu thấy bất thường các tế bào máu ở phết máu ngoại biên.

4. Các yếu tố tiên lượng: dựa vào giai đoạn bệnh và tình trạng toàn thân.

5. Điều trị:

❖ Giai đoạn khu trú:

- T1-2, N0, M0: làm PET CT để đánh giá.
 - PET CT:T1-2, N0, M0 → soi trung thất: Hạch trung thất không phát hiện hoặc GPB (-) : cắt thùy phổi và nạo hạch
 - N0: hóa trị
 - N(+): hóa xạ trị trung thất đồng thời.
 - Có di căn hạch trung thất hay có bệnh lý đi kèm không thể phẫu thuật:
 - KPS \geq 60: hóa xạ trị đồng thời.
 - KPS <60 do bệnh ung thư gây ra: hóa trị \pm xạ trị
 - KPS <60 do bệnh lý khác gây ra: chăm sóc nội khoa.

- Giai đoạn khu trú còn lại: xử lý như hạch trung thất dương.
- ❖ Giai đoạn lan tràn:
 - Không có triệu chứng ở vị trí tại chỗ hay không di căn não:
 - $KPS \geq 60$: hóa trị kết hợp chăm sóc nội khoa.
 - $KPS < 60$: điều trị nâng đỡ nội khoa hay hóa trị
 - Có triệu chứng ở vị trí tại chỗ:
 - Hội chứng tĩnh mạch chủ trên; tắc nghẽn tại chỗ; di căn xương: Hóa trị ± xạ trị tại chỗ gây triệu chứng lâm sàng. Để điều trị tình trạng di căn xương khu trú, nên xạ trị ngoài giảm triệu chứng, hay cố định chỉnh hình tránh gãy xương.
 - Chèn ép tủy: xạ trị chèn ép trước hóa trị, ngoài trừ trường hợp cần thiết điều trị toàn thân trước.
 - Di căn não.
 - Không có triệu chứng: có thể hóa trị trước rồi xạ trị toàn bộ não.
 - Có triệu chứng: xạ trị toàn bộ não trước hóa trị, ngoài trừ cần thiết điều trị hóa trị trước.

Đánh giá đáp ứng điều trị ban đầu:

- Xquang ngực
- CT ngực /gan/thận có cản quang: bất kỳ lúc nào khi cần.
- MRI não hay CT não nếu có dự định xạ não phòng ngừa
- Khảo sát các phương tiện hình ảnh khác liên quan đánh giá vị trí ban đầu khi có chỉ định lâm sàng.
- Công thức máu, Ion đồ, chức năng hô hấp, creatine, NSE.
 - Bệnh ổn định: theo dõi sau điều trị:
 - Bệnh sử, khám lâm sàng, xquang ngực, xét nghiệm máu khi cần.
 - Thời gian theo dõi
 - 1-2 năm đầu: 3-4 tháng 1 lần
 - 3-5 năm sau: 6 tháng 1 lần.
 - Sau đó hàng năm.
 - Nốt mới ở phổi nên được xem là nguyên phát mới
 - Tham vấn vấn đề cai thuốc lá.
 - PET/CT không nên theo dõi thường qui.

Nếu thấy thất bại điều trị tiếp theo

- Bệnh đáp ứng hoàn toàn hay một phần: xạ trị não phòng ngừa. Sau đó theo dõi sau điều trị như trên.
- Bệnh tiến triển: xem điều trị tiếp theo/ chăm sóc giảm nhẹ.

ĐIỀU TRỊ TIẾP THEO/ CHĂM SÓC GIẢM NHẸ

Bệnh tái phát:

- Hóa trị tiếp theo liên tục:
 - o Đáp ứng tốt hơn thêm hai chu kỳ
 - o Bệnh tiến triển hay tăng độc tính → điều trị theo thử nghiệm lâm sàng hay chăm sóc giảm nhẹ bao gồm xạ triệu chứng tại chỗ.
- Hay thử nghiệm lâm sàng.
- Hay chăm sóc giảm nhẹ.

Bệnh tiến triển:

- Chăm sóc giảm nhẹ
- Hay thử nghiệm lâm sàng
- Hay hóa trị tiếp theo

CÁC PHÁC ĐỒ HÓA TRỊ UTPTBN

1. Giai đoạn khu trú (4-6 chu kỳ)

Phác đồ EP:

Etoposide	100- 120 mg/m ²	TTM(60 phút)	N1- 3
Cisplatine	60 - 80 mg/ m ²	TTM (60 phút)	N 1

Hay

Etoposide	100 mg/m ²	TTM(60 phút)	N1- 3
Carboplatine	AUC =5 hay 6	TTM (30-60 phút)	N 1

Hay trong khi hóa trị kết hợp xạ trị khuyến cáo dùng cisplatin/etoposide

Không khuyến cáo dùng thuốc kích tủy trong hóa xạ đồng thời.

2. Giai đoạn lan tràn (4-6 chu kỳ)

Phác đồ EP:

Etoposide	80- 100 mg/m ²	TTM(60 phút)	N1- 3
Cisplatine	75mg/ m ²	TTM (60 phút)	N 1

Hay

Etoposide	100mg/m ²	TTM(60 phút)	N1- 3
Cisplatine	25mg/ m ²	TTM (60 phút)	N 1-3.

Hay

Etoposide	100 mg/m ²	TTM(60 phút)	N1- 3
Carboplatine	AUC =5 hay 6	TTM (30-60 phút)	N 1

Phác đồ PI (irinotecan)

Cisplatine	60mg/ m ²	TTM (60 phút)	N 1
Irinotecan	60mg/ m ²	TTM (60 phút)	N 1, 8, 15.

Hay

Cisplatine	30mg/ m ²	TTM (60 phút)	N 1, 8
Irinotecan	65mg/ m ²	TTM (60 phút)	N 1, 8.

Hay

Carboplatine	AUC =5	TTM (30-60 phút)	N 1
Irinotecan	50mg/ m ²	TTM (60 phút)	N 1, 8, 15.

Hóa trị tiếp theo:

- Tham khảo thử nghiệm lâm sàng.
- Tái phát < 2-3 tháng, KPS 60-100:
 - o Paclitaxel
 - o Docetaxel
 - o Topotecan
- Tái phát từ 3 tháng tới 6 tháng:
 - o Topotecan uống, TTM
 - o Paclitaxel
 - o Docetaxel
 - o Irinotecan

- o Irinotecan
- o Ifosfamiid
- o Gemcitabine

- o Gemcitabine
- o Vinorelbine
- o Etoposide uống
- o CAV

CAV:

Cyclophosphamide	1000 mg/m ²	TTM (30 phút)	N 1
Doxorubicine	40 mg/m ²	TM (10 phút)	N 1
Vincristine	1mg/ m ² (tối đa 2mg)	TM	N1

Chu kỳ 21 ngày . Thời gian điều trị : 4 – 6 chu kỳ.

- Tái phát trên 6 tháng: điều trị ban đầu.

CHĂM SÓC HỖ TRỢ

- o Tư vấn cai thuốc lá.
- o Không nên dùng thuốc kích thích tăng hồng cầu , bạch cầu trong khi xạ trị
- o Hội chứng tăng tiết ADH không thích hợp.
 - Hạn chế nước.
 - Truyền muối cho các bệnh nhân có triệu chứng.
 - Demeclocycline.
 - Điều trị kháng bướu.
- o Hội chứng Cushing
 - Cân nhắc dùng ketoconazole
 - Cố gắng điều trị trước khi bắt đầu điều trị kháng bướu.
- o Điều trị giảm đau theo hướng dẫn bộ y tế
- o Điều trị tâm lý.

C. BƯỚU THẦN KINH NỘI TIẾT Ở PHỔI

1. Carcinôm thần kinh nội tiết grade cao (tế bào lớn) điều trị như UTPKTBN.
2. Carcinôm thần kinh nội tiết grade thấp (bướu carcinoid điển hình) và trung bình (bướu carcinoid không điển hình) đánh giá lại bằng:

- CT ngực bụng, soi phế quản
- Soi trung thất nếu hạch trung thất phì đại thấy trên CT.
- Kiểm tra octreotide.
- PET CT.

Giai đoạn I – IIIA: phẫu thuật nạo hạch:

- Loại mô học grade thấp (điển hình) theo dõi sau phẫu thuật
- Loại mô học grade trung bình (không điển hình):
 - o Giai đoạn I: theo dõi.
 - o Giai đoạn II, III: hóa trị Cisplatin/etoposide ± xạ trị

Giai đoạn IIIB, IV, hay không thể phẫu thuật

- o Điều trị toàn thân.
- o Cân nhắc octreotide nếu octreotide dương tính hay có triệu chứng của hội chứng carcinoid.

3. Giải phẫu bệnh kết hợp tế bào nhỏ và không tế bào nhỏ: điều trị như tế bào nhỏ

Bảng đánh giá chỉ số hoạt động cơ thể:

Theo Karnofsky	Chỉ số	Theo WHO, ECOG	Mức
Hoạt động bình thường không có triệu chứng, không dấu hiệu bệnh	100	Hoạt động bình thường không có triệu chứng	0
Có ít dấu hiệu hoặc triệu chứng bệnh, có thể hoạt động bình thường	90	Có triệu chứng, giảm sút ít hoạt động cơ thể, có thể tự mình đảm đương duy trì sinh hoạt hàng ngày	1
Có dấu hiệu hoặc triệu chứng bệnh cản trở gắng sức, giảm sút hoạt động bình thường	80		
Không thể hoạt động bình thường hay chủ động, tự chăm sóc được cho mình	70	Không tự làm việc, tự mình đảm bảo phần lớn sinh hoạt hàng ngày, cần trợ giúp không thường xuyên. thời gian nằm nghỉ ban ngày ít hơn 50%.	2
Cần trợ giúp không thường xuyên nhưng có thể tự thực hiện phần lớn các nhu cầu cá nhân.	60		
Cần trợ giúp săn sóc và y tế thường xuyên	50		
Không hoạt động được, cần trợ giúp chăm sóc đặc biệt	40	Không tự chăm sóc được, cần trợ giúp thường xuyên hoặc phải nằm viện, bệnh tiến triển nhanh, thời gian nằm nghỉ ban ngày trên 50%	3
Mất sức nặng, cần nằm viện và săn sóc đặc biệt	30		
Rất yếu, đòi hỏi nằm viện và săn sóc tăng cường đặc biệt.	20		
Hấp hối	10		
Tử vong	0	Tử vong	5

Tài liệu tham khảo:

1. Nguyễn Bá Đức, Hoá chất điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản y học Hà nội 2000: trang 64-74.
2. Nguyễn Chấn Hùng, Ung bướu học nội khoa. Nhà xuất bản y học 2004; trang 224-233.
3. ASTA Medica Oncology, Selected Schedules of Therapy for Malignant Tumours, 9th Update 1999, p 8-12.
4. Klaus Herdrich, Heinz Weinberger, (2010) “Lung cancer”, Selected Schedules in the Therapy for Malignant Tumours, 15th Update 2010, pp 276-298.
5. Kuhr T., Thaler J., (2007), “Chemotherapy protocols”, Caritas Chists Urget Nos, pp 56-70.
6. PreiB J. , Dornoff W., Hagmann FG., Schmieder A., Cancer therapy- Pocket Guide- Unabridged English Version of the 10th Original Edition, 68-77.
7. NCCN (2012), “Non-Small cell lung cancer”, Clinical practice guideline in oncology, v2.
8. NCCN (2012), “Small cell lung cancer”, Clinical practice guideline in oncology, v2
9. NCCN (2011), “Non-Small cell lung cancer”, Clinical practice guideline in oncology, v3
10. NCCN (2011), “ Small cell lung cancer”, Clinical practice guideline in oncology, v3
11. Sobin L.H, Gospodarowicz, Wittekind Ch. (2009)- International Union Against Cancer, “Pleural Mesothelioma”, TNM Classification of Malignant Tumours, 7th , Wiley-blakwell, pp 138-146