

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

BỘ Y TẾ



**ĐỖ TIẾN DŨNG**

**NGHIÊN CỨU SỰ THAY ĐỔI  
MỘT SỐ CHỈ SỐ HUYẾT HỌC  
Ở BỆNH NHÂN  
UNG THƯ PHỔI NGUYÊN PHÁT**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI – 2019**

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

BỘ Y TẾ

**ĐỒ TIẾN DŨNG**

**NGHIÊN CỨU SỰ THAY ĐỔI  
MỘT SỐ CHỈ SỐ HUYẾT HỌC  
Ở BỆNH NHÂN  
UNG THƯ PHỔI NGUYÊN PHÁT**

Chuyên ngành : Huyết học và Truyền máu

Mã số : 62.72.01.51

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

*Người hướng dẫn khoa học:*

**GS.TS. PHẠM QUANG VINH**

**GS.TS. MAI TRỌNG KHOA**

**HÀ NỘI - 2019**

## LỜI CẢM ƠN

Tôi xin trân trọng cảm ơn Đảng ủy, Ban Giám hiệu, Phòng Sau đại học Trường Đại học Y Hà Nội và Đảng ủy, Ban Giám đốc Bệnh viện Bạch Mai đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này.

Tôi xin cảm ơn Bộ môn Huyết học-Truyền máu Trường Đại học Y Hà Nội. Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Trung tâm Huyết học-Truyền máu Bệnh viện Bạch Mai đã tận tình giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và thực hiện đề tài.

Đặc biệt, tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc nhất tới GS.TS Phạm Quang Vinh Giám đốc Trung tâm Huyết học-Truyền máu Bệnh viện Bạch Mai, Chủ nhiệm Bộ môn Huyết học-Truyền máu Trường ĐHY Hà Nội, Phó viện trưởng Viện Huyết học-Truyền máu Trung Ương. GS.TS Mai Trọng Khoa nguyên Phó giám đốc Bệnh viện Bạch Mai, nguyên Giám đốc Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai, hai người Thầy đã tận tình chỉ bảo, đóng góp những ý kiến quý báu và tạo mọi điều kiện tốt nhất để tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới PGS. TS Vũ Minh Phương, TS Nguyễn Tuấn Tùng, BSKII Đỗ Mạnh Tuấn, BSKII Vũ Văn Trường, TS Trần Thị Kiều My, cùng toàn thể cán bộ nhân viên Trung tâm Huyết học-Truyền máu Bệnh viện Bạch Mai đã luôn quan tâm, động viên, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện đề tài.

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới Ban Lãnh đạo Trung tâm, tập thể bác sĩ, điều dưỡng và cùng toàn thể cán bộ nhân viên Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai đã hết sức tạo điều kiện thuận lợi và giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện đề tài.

Tôi xin cảm ơn các Thầy, các Cô trong và ngoài cơ sở đào tạo đã đóng góp những ý kiến quý báu cho luận án.

Tôi xin cảm ơn tất cả những người bệnh đã gửi gắm lòng tin đối với đội ngũ thầy thuốc chúng tôi.

Tôi xin chân thành cảm ơn gia đình: Bố, Mẹ, vợ, các con yêu quý, anh em bạn bè, các đồng nghiệp của tôi đã động viên, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập, và hoàn thành luận án này.

***Một lần nữa tôi xin cảm ơn tất cả!***

*Hà Nội, ngày 18 tháng 4 năm 2019*

**Nghiên cứu sinh**

**Đỗ Tiến Dũng**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Đỗ Tiến Dũng, nghiên cứu sinh khóa 32 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Huyết học - Truyền máu, xin cam đoan:

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

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

*Hà Nội, ngày 18 tháng 4 năm 2019*

**Người viết cam đoan**

**Đỗ Tiến Dũng**

## CÁC CHỮ VIẾT TẮT TRONG LUẬN ÁN

APTT	: Activated partial thromboplastin time (Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa)
AT III	: Anti thrombin III
BCTT	: Bạch cầu trung tính
CLVT	: Cắt lớp vi tính
EGFR:	: Epidermal Growth factor receptor (Thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì)
HKTM	: Huyết khối tĩnh mạch
HST	: Huyết sắc tố
KĐSL	: Kháng đông sinh lý
IASLC	: International Association for the Study of Lung Cancer (Hiệp hội quốc tế nghiên cứu về ung thư phổi)
INR	: International Normalized Ratio (Chỉ số bình thường hóa quốc tế)
LMR	: Lymphocyte/Monocyte rate (Tỷ lệ số lượng lymphô/số lượng mônô)
LWR	: Lymphocyte/White blood cell rate (Tỷ lệ số lượng lymphô/số lượng bạch cầu)
MCH	: Mean Corpuscular Hemoglobin (Số lượng trung bình của huyết sắc tố có trong một hồng cầu)
MCV	: Mean corpuscular volume (Thể tích trung bình của một hồng cầu)
MWR	: Monocyte/White blood cell rate (Tỷ lệ số lượng mônô/số lượng bạch cầu)
NLR	: Neutrophil/lymphocyte rate (Tỷ lệ số lượng bạch cầu trung tính/số lượng lymphô)
NWR	:Neutrophil/white blood cell rate

	(Tỷ lệ số lượng bạch cầu trung tính/số lượng bạch cầu)
PC	: Protein C
PLR	: Platelete/lymphocyte rate (Tỷ lệ số lượng tiểu cầu/số lượng lymphô)
PS	: Protein S
PT	: Prothrombin time (Thời gian prothrombin)
ROC	: Receiver Operating Characteristics- Đường cong ROC
SLBC	: Số lượng bạch cầu
SLHC	: Số lượng hồng cầu
SLTC	: Số lượng tiểu cầu
TBMNV	: Tế bào máu ngoại vi
TCYTTG	: Tổ chức Y tế thế giới
TF	: Tissue factor (Yếu tố tổ chức)
TGST	: Thời gian sống thêm
TGSTKTT	: Thời gian sống thêm không tiến triển
TGSTTB	: Thời gian sống thêm toàn bộ
TMN	: T: tumor; M: metastasis; N: lympho node
TNF	: Tumor necrosis factor (Yếu tố hoại tử u)
TSH	: Tiêu sợi huyết
XNĐM	: Xét nghiệm đông máu
UTBM	: Ung thư biểu mô
UTP	: Ung thư phổi
UTPKTBN	: Ung thư phổi không tế bào nhỏ
UTPTBN	: Ung thư phổi tế bào nhỏ
VEGF	: Vascular endothelial growth factor (Yếu tố tăng trưởng nội mạch)

## MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ .....	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. Đặc điểm dịch tễ, yếu tố nguy cơ và cơ chế gây ung thư phổi .....	3
1.1.1. Đặc điểm dịch tễ học ung thư phổi nguyên phát .....	3
1.1.2. Yếu tố nguy cơ và cơ chế bệnh sinh ung thư phổi.....	3
1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư phổi.....	6
1.2.1. Đặc điểm lâm sàng .....	6
1.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng.....	7
1.3. Chẩn đoán, điều trị và tiên lượng ung thư phổi.....	8
1.3.1. Chẩn đoán ung thư phổi.....	8
1.3.2. Điều trị ung thư phổi .....	12
1.3.3. Tiên lượng ung thư phổi .....	15
1.4. Thay đổi huyết học trong ung thư phổi.....	18
1.4.1. Sinh máu .....	18
1.4.2. Thay đổi tế bào máu trong ung thư phổi .....	19
1.4.3. Sinh lý đông cầm máu .....	26
1.4.4. Thay đổi đông cầm máu trong ung thư phổi. ....	29
1.5. Một số kết quả nghiên cứu về thay đổi huyết học, đông máu trong UTP....	34
1.5.1. Tình hình nghiên cứu về thay đổi huyết học trên bệnh nhân UTP. .	34
1.5.2. Tình hình nghiên cứu về đông máu trên bệnh nhân UTP. ....	35
1.6. Một số nghiên cứu ở Việt Nam.....	37
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....	38
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	38
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân .....	38
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ khỏi nghiên cứu .....	41
2.1.3. Tiêu chuẩn chọn nhóm tham chiếu .....	41
2.2. Vật liệu nghiên cứu .....	41
2.3. Phương pháp nghiên cứu .....	42
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu .....	42



2.3.2. Cỡ mẫu nghiên cứu .....	42
2.3.3. Nội dung nghiên cứu cụ thể.....	43
2.3.4. Thu thập và phương pháp xử lý thống kê.....	53
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....	56
3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu.....	56
3.1.1. Một số đặc điểm về tuổi và giới.....	56
3.1.2. Một số đặc điểm về mô bệnh học .....	57
3.1.3. Một số đặc điểm về di căn .....	57
3.1.4. Một số đặc điểm về giai đoạn theo TNM.....	59
3.1.5. Một số đặc điểm về chỉ số BMI.....	59
3.2. Một số thay đổi về tế bào máu ngoại vi và đông máu .....	60
3.2.1. Một số đặc điểm tế bào máu ngoại vi .....	60
3.2.2. Một số thay đổi về đông máu .....	66
3.2.3. Đặc điểm huyết khối ở bệnh nhân ung thư phổi.....	72
3.3. Phân tích mối liên quan giữa thay đổi một số chỉ số tế bào máu ngoại vi và xét nghiệm đông máu với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư phổi nguyên phát.....	76
3.3.1. Đặc điểm một số chỉ số TBMNV, XNĐM theo nhóm mô bệnh học	76
3.3.2. Đặc điểm của một số chỉ số TBMNV, XNĐM theo giai đoạn bệnh.....	79
3.3.3. Liên quan giữa một số chỉ số lâm sàng, TBMNV và XNĐM với kích thước khối u phổi. ....	83
3.3.4. Liên quan giữa một số chỉ số TBMNV, XNĐM với thời gian sống thêm. ....	85
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN .....	93
4.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu.....	93
4.1.1. Một số đặc điểm về tuổi và giới.....	93
4.1.2. Một số đặc điểm về mô bệnh học .....	93
4.1.3. Đặc điểm về di căn.....	94
4.1.4. Đặc điểm về giai đoạn theo TNM.....	94
4.2. Một số thay đổi về tế bào máu ngoại vi, đông máu trong ung thư phổi ...	95

4.2.1. Một số đặc điểm về tế bào máu ngoại vi.....	95
4.2.2. Một số thay đổi về xét nghiệm đông máu .....	103
4.2.3. Đặc điểm về biểu hiện huyết khối.....	111
4.3. Liên quan giữa thay đổi một số chỉ số TBMNV và XNĐM với đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng .....	116
4.3.1. Thay đổi một số chỉ số TBMNV và XNĐM theo mô bệnh học, giai đoạn bệnh và kích thước khối u.....	116
4.3.2. Mối liên quan giữa một số chỉ số tế bào máu ngoại vi và đông máu với thời gian sống thêm toàn bộ .....	127
KẾT LUẬN.....	144
KIẾN NGHỊ .....	146
CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN TÀI LIỆU THAM KHẢO PHỤ LỤC	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Phân nhóm giai đoạn bệnh theo TNM và dưới nhóm.....	11
Bảng 3.1.	Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới.....	56
Bảng 3.2.	Đặc điểm về cơ quan bị di căn.....	57
Bảng 3.3.	Số lượng cơ quan di căn.....	58
Bảng 3.4.	Phân loại giai đoạn bệnh theo phân loại TNM.....	59
Bảng 3.5.	Đặc điểm các chỉ số hồng cầu ở bệnh nhân UTP và nhóm tham chiếu.....	60
Bảng 3.6.	Một số chỉ số tế bào máu ngoại vi sau 3 và 6 đợt điều trị.....	61
Bảng 3.7.	Tỷ lệ thiếu máu qua các đợt điều trị.....	61
Bảng 3.8.	Mức độ thiếu máu trong ung thư phổi.....	62
Bảng 3.9.	Đặc điểm các chỉ số bạch cầu ở bệnh nhân UTP và nhóm tham chiếu.....	62
Bảng 3.10.	Chỉ số bạch cầu sau các đợt điều trị.....	63
Bảng 3.11.	Tỷ lệ bất thường thành phần bạch cầu sau các đợt điều trị.....	64
Bảng 3.12.	Đặc điểm số lượng tiểu cầu ở bệnh nhân UTP và nhóm tham chiếu.....	65
Bảng 3.13.	Tỷ lệ bất thường số lượng tiểu cầu sau 3 và 6 đợt điều trị.....	65
Bảng 3.14.	Đặc điểm một số chỉ số đông máu ở bệnh nhân UTP và nhóm tham chiếu.....	66
Bảng 3.15.	Hoạt tính một số chất kháng đông sinh lý ở bệnh nhân UTP và nhóm tham chiếu.....	68
Bảng 3.16.	Chỉ số của xét nghiệm INTEM ở bệnh nhân UTP và nhóm tham chiếu.....	69
Bảng 3.17.	Chỉ số của xét nghiệm EXTEM ở bệnh nhân UTP và nhóm tham chiếu.....	70
Bảng 3.18.	Chỉ số của FIBTEM ở bệnh nhân UTP và nhóm tham chiếu.....	71
Bảng 3.19.	Vị trí biểu hiện huyết khối.....	72
Bảng 3.20.	Thời gian biểu hiện huyết khối.....	72
Bảng 3.21.	Biểu hiện huyết khối theo thể mô bệnh học.....	73

Bảng 3.22.	Biểu hiện huyết khối theo giai đoạn bệnh.....	73
Bảng 3.23.	Liên quan của một số chỉ số theo mô hình Khorana và Ay với biểu hiện huyết khối .....	74
Bảng 3.24.	Một số chỉ số ROTEM theo biểu hiện huyết khối.....	75
Bảng 3.25.	Điểm nguy cơ theo Khorana và Ay với biểu hiện huyết khối.....	76
Bảng 3.26.	Đặc điểm một số chỉ số TBMNV theo nhóm mô bệnh học.....	76
Bảng 3.27.	Đặc điểm một số XNĐM theo nhóm mô bệnh học .....	78
Bảng 3.28.	Đặc điểm của một số chỉ số TBMNV theo giai đoạn bệnh.....	79
Bảng 3.29.	Tỷ lệ bất thường một số chỉ số TBMNV theo mô bệnh học.....	80
Bảng 3.30.	Đặc điểm một số XNĐM theo giai đoạn bệnh .....	81
Bảng 3.31.	Tỷ lệ bất thường một số XNĐM theo giai đoạn bệnh .....	82
Bảng 3.32.	Liên quan giữa một số chỉ lâm sàng với kích thước khối u phổi	83
Bảng 3.33.	Liên quan giữa một số chỉ số TBMNV với kích thước khối u phổi...	84
Bảng 3.34.	Liên quan giữa một số XNĐM với kích thước khối u phổi .....	85
Bảng 3.35.	Xác định ngưỡng cut off của một số chỉ số nghiên cứu .....	86
Bảng 3.36.	Sống thêm toàn bộ ở bệnh nhân UTP theo một số chỉ số TBMNV ..	88
Bảng 3.37.	Sống thêm toàn bộ ở bệnh nhân UTP theo một số XNĐM .....	89
Bảng 3.38.	Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến TGSTTB ở bệnh nhân UTP .....	90
Bảng 3.39.	Sống thêm toàn bộ ở nhóm UTPKTBN theo một số chỉ TBMNV ...	90
Bảng 3.40.	Sống thêm toàn bộ ở nhóm UTPKTBN theo một số XNĐM .....	91
Bảng 3.41.	Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến TGSTTB ở nhóm UTPKTBN .....	92
Bảng 4.1.	Tỷ lệ thiếu máu của một số nghiên cứu .....	96
Bảng 4.2.	Tỷ lệ tăng tiểu cầu của một số nghiên cứu .....	103
Bảng 4.3.	Yếu tố nguy cơ huyết khối ở bệnh nhân ung thư theo thang điểm của Khorana và Ay.....	115
Bảng 4.4.	Giá trị tiên lượng của D-dimer với TGSTTB của một số tác giả ....	142

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Đặc điểm mô bệnh học .....	57
Biểu đồ 3.2.	Đặc điểm về chỉ số BMI.....	59
Biểu đồ 3.3.	Diễn biến lượng HST qua các đợt điều trị .....	61
Biểu đồ 3.4.	Diễn biến SLBC và BCTT qua các đợt điều trị .....	63
Biểu đồ 3.5.	Tỷ lệ bất thường SLBC qua các đợt điều trị .....	64
Biểu đồ 3.6.	Tỷ lệ bất thường SLTC qua các đợt điều trị .....	65
Biểu đồ 3.7.	Diễn biến SLTC qua các đợt điều trị.....	66
Biểu đồ 3.8.	Tỷ lệ bất thường của một số xét nghiệm đông máu .....	67
Biểu đồ 3.9.	Tỷ lệ bất thường của chất kháng đông sinh lý .....	68
Biểu đồ 3.10.	Tỷ lệ bất thường của chỉ số INTEM.....	69
Biểu đồ 3.11.	Tỷ lệ bất thường của chỉ số EXTEM.....	70
Biểu đồ 3.12.	Tỷ lệ bất thường của chỉ số FIBTEM.....	71
Biểu đồ 3.13.	Tỷ lệ bất thường của một số chỉ số TBMNV theo nhóm mô bệnh học.....	77
Biểu đồ 3.14.	Tỷ lệ bất thường của một số XNĐM theo nhóm mô bệnh học.....	78
Biểu đồ 3.15.	Đường cong ROC của một số chỉ số nghiên cứu .....	87
Biểu đồ 3.16.	Thời gian sống thêm toàn bộ ở bệnh nhân UTP.....	87

## **DANH MỤC HÌNH**

Hình 1.1. Về vai trò của tiểu cầu trong tăng sinh và di căn u .....	23
Hình 2.1. Sơ đồ thiết kế các bước nghiên cứu .....	55

## **DANH MỤC SƠ ĐỒ**

Sơ đồ 1.1. Quá trình sinh sản và biệt hóa tế bào máu .....	18
Sơ đồ 1.2. Sơ đồ đông máu huyết tương dựa trên tế bào .....	27
Sơ đồ 1.3. Vai trò của BCTT với huyết khối ở bệnh nhân UTP .....	32
Sơ đồ 1.4. Cơ chế tạo huyết khối trong ung thư .....	34

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là ung thư phổ biến nhất và là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến tử vong trên toàn thế giới trong vài thập kỷ gần đây. Theo Tổ chức Y tế thế giới (TCYTTG) báo cáo năm 2012 ước khoảng 1,8 triệu người mới mắc và khoảng 1,59 triệu bệnh nhân tử vong do UTP trên toàn cầu [1]. Đến năm 2018 con số này tăng lên khoảng 2,1 triệu người mới mắc và khoảng 1,8 triệu bệnh nhân tử vong [2]. Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong điều trị và chẩn đoán UTP, nhưng tiên lượng UTP vẫn còn là vấn đề khó khăn, tỷ lệ sống thêm sau 5 năm thấp, chỉ khoảng 15% [1], [3], [4].

Hiện nay, chiến lược mới trong điều trị ung thư là tập trung vào sử dụng yếu tố tiên lượng phù hợp, để phân loại nguy cơ thích hợp cho bệnh nhân ung thư và tiếp theo là thiết kế điều trị phù hợp [5]. Tình trạng viêm và đáp ứng viêm ngày càng được quan tâm, do có liên quan chặt chẽ với UTP. Trong đó, viêm đóng vai trò quan trọng trong tạo vi môi trường u, thúc đẩy tăng sinh và tăng trưởng khối u, xâm lấn tế bào u, tăng sinh mạch, tăng tốc di căn và liên quan với thời gian sống thêm của bệnh nhân [6], [7]. Bởi vậy, dấu ấn viêm có thể trở thành yếu tố phù hợp trong tiên lượng UTP. Việc xác định các dấu ấn viêm và đáp ứng miễn dịch dễ thực hiện, với chi phí thấp và được sử dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng như: số lượng tiểu cầu (SLTC), số lượng bạch cầu (SLBC), lymphô, mônô, bạch cầu trung tính (BCTT), tỷ lệ bạch cầu trung tính/lymphô (NLR), tỷ lệ số lượng tiểu cầu/lymphô (PLR)... [4], [5], [7], [8], [9].

Bên cạnh việc phát hiện mối liên quan giữa những dấu ấn viêm với phát triển ung thư, thì gần đây cũng có một số nghiên cứu về những bất thường đông cầm máu trên bệnh nhân UTP đã được ghi nhận. Thay đổi đông cầm máu thường được phát hiện trong UTP và mức độ hoạt hóa hệ thống đông

cầm máu và tiêu sợi huyết (TSH) có liên quan đến tiến triển lâm sàng của bệnh [10]. Tế bào ung thư giải phóng các yếu tố đông cầm máu tham gia vào tạo fibrin chúng có vai trò trong đáp ứng viêm và là một dấu ấn tiên viêm quan trọng, ngưng tập tiểu cầu, tăng độ nhớt huyết tương, co mạch, giải phóng yếu tố tăng trưởng và lắng đọng fibrin có liên quan đến tăng sinh mạch, xâm lấn tế bào, tiến triển, di căn ung thư và có tiên lượng xấu [11].

Hoạt hóa hệ thống đông cầm máu và TSH ở bệnh nhân UTP có thể biểu hiện ở mức độ lâm sàng và cận lâm sàng. Nó có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của huyết khối và liên quan đến tăng trưởng khối u, di căn, điều hòa đáp ứng viêm, tăng sinh mạch, và có tiên lượng xấu [12], [13].

Bất thường đông cầm máu gặp ở khoảng 50% bệnh nhân ung thư và trên 90% bệnh nhân ung thư có biểu hiện di căn, với nhiều mức độ bất thường khác nhau [14]. Liên quan chặt chẽ giữa tăng sinh u và hoạt hóa hệ thống đông cầm máu được biết từ năm 1865 và Armand Trousseau là người đầu tiên mô tả. Hoạt hóa đông máu thường xuyên xảy ra trong ung thư, thông qua cơ chế yếu tố hoại tử u (TNF: tumor necrosis factor) và yếu tố tổ chức (TF: tissue factor) [15].

Để góp phần giúp các bác sĩ lâm sàng có thêm thông tin về vai trò của các chỉ số tế bào máu ngoại vi và đông cầm máu đến tiến triển bệnh UTP. Chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu:

- 1. Nghiên cứu sự thay đổi các chỉ số tế bào máu ngoại vi và đông máu trên bệnh nhân ung thư phổi nguyên phát.***
- 2. Phân tích mối liên quan giữa thay đổi một số chỉ số tế bào máu ngoại vi và đông máu với đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân ung thư phổi nguyên phát.***



## CHƯƠNG 1

### TỔNG QUAN TÀI LIỆU

#### **1.1. Đặc điểm dịch tễ, yếu tố nguy cơ và cơ chế gây ung thư phổi**

##### ***1.1.1. Đặc điểm dịch tễ học ung thư phổi nguyên phát***

Ung thư phổi nguyên phát là loại ung thư phổ biến nhất trên toàn thế giới trong vài thập kỷ gần đây. Theo TCYTTG năm 2018, có khoảng 2,1 triệu ca mới mắc và chiếm 11,6% toàn bộ các ca mới mắc, 58% trong số này đến từ các nước kém phát triển [2]. Tỷ lệ mới mắc chuẩn theo tuổi ở nam là 31,5/100.000 dân và ở nữ là 14,6/100.000 dân [2].

Ung thư phổi cũng là ung thư có tỷ lệ tử vong cao nhất trên toàn cầu. Theo thống kê của TCYTTG năm 2018, ước có khoảng 1,8 triệu trường hợp tử vong do UTP và chiếm 18,4% tổng số trường hợp tử vong do ung thư [2]. Ở Việt Nam, năm 2012, có trên 19.000 trường hợp tử vong do UTP, chiếm tổng số 20,6%. Tỷ lệ tử vong ở nam giới là 37,2/100.000 dân, ở nữ giới là 10,9/100.000 dân [1], [16]. Đến năm 2018 số ca tử vong do UTP là 20.710 trường hợp (chiếm 19,14%) tổng số trường hợp tử vong do ung thư (đứng hàng thứ 2 sau ung thư gan) [2].

##### ***1.1.2. Yếu tố nguy cơ và cơ chế bệnh sinh ung thư phổi***

###### ***1.1.2.1. Các yếu tố nguy cơ***

Theo TCYTTG, hút thuốc lá, thuốc lào, xì gà, tẩu hoặc các tác dụng của hút thuốc khác có đốt sợi thuốc lá (gọi chung là thuốc lá) đã gây chết 100 triệu người trên toàn thế giới [17]. Hiện nay, hàng năm hút thuốc lá giết hại khoảng 5 triệu người. Những người hút thuốc lá có tuổi thọ trung bình ngắn hơn người không hút thuốc 5-8 năm và làm tăng tỷ lệ tử vong 30-80% chủ yếu do mắc bệnh UTP [17]. Khói thuốc lá chứa hơn 7000 loại hóa chất, 200 loại có hại cho sức khỏe, khoảng 70 chất gây ung thư trong số đó có hợp chất

thơm vòng đóng như: 3-4 benzopyren, các dẫn xuất hydrocarbon đa vòng có khí nitơ, aldehyt, nitrosamin và ceton [17]. Hút thuốc lá được coi là yếu tố nguy cơ chính gây nên UTP, khoảng 80 đến 90% trong số các ca được chẩn đoán UTP trên thế giới là người hút thuốc lá [18]. Khoảng 87% UTP được nghĩ là do hút thuốc lá hoặc phơi nhiễm khói thuốc lá bị động. Các nghiên cứu ở Việt Nam cũng cho thấy kết quả tương tự. Hút thuốc làm tăng nguy cơ ung thư của các loại tế bào theo những tỷ lệ khác nhau, ung thư tế bào vảy và tế bào nhỏ tăng gấp 5-20 lần, dạng tuyến và tế bào lớn tăng gấp 2-5 lần.

Các yếu tố khác: tiếp xúc với ô nhiễm không khí, các chất bức xạ ion hóa, bức xạ ion có thể gây ung thư ở hầu như tất cả các cơ quan trong đó có UTP.

#### ***1.1.2.2. Cơ chế bệnh sinh ung thư phổi***

Ung thư phổi phát triển qua quá trình nhiều bước từ tế bào biểu mô phế quản, tiểu phế quản, phế nang hoặc các tuyến của phế nang bình thường dẫn đến loạn sản đến ung thư biểu mô tại chỗ, cuối cùng thành ung thư xâm nhập. Ở mức độ tế bào và phân tử cho thấy các tế bào ung thư có nhiều sự thay đổi cả về số lượng và cấu trúc nhiễm sắc thể (NST) không hồi phục là những chỉ điểm quan trọng của sự xuất hiện UTP, trong đó mất alen ở nhánh ngắn NST số 3 gặp nhiều nhất chiếm khoảng >90% ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN) và >70% ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN). Ít nhất có 4 vùng mất alen đã được xác định bao gồm: 3p25-p26, 3p21-22, 3p14 và 3p12 [17].

Cùng với bất thường NST là các bất thường về gen. Trong UTP các bất thường về gen thường gặp là: khuếch đại, hoạt hóa gen ung thư (khuếch đại gen MYC, hoạt hóa gen RAS) và các đột biến dẫn đến bất hoạt và mất gen kháng ung thư. Các bất thường này gây kích thích UTP phát triển và thoát khỏi sự kiểm soát chết tế bào theo chương trình. Các đột biến được nghiên cứu nhiều nhất:

- Gen p53 được mã hóa để tổng hợp lên protein p53, protein này có ở trong nhân tế bào với hàm lượng rất ít. Gen này được coi là có vai trò điều

hòa và kiểm tra việc phân chia của tế bào. Khi DNA của tế bào bị tổn thương thì gen này sẽ ngăn cản tế bào không phân chia để có thời gian tế bào "sửa chữa" DNA hoặc khi không "sửa chữa" được thì thúc đẩy tế bào chết theo chương trình. Những tế bào ung thư phân chia liên tục và không có hiện tượng chết theo chương trình. Người ta cho rằng có thể gen p53 đã bị biến đổi không "kiểm tra" được sự phân chia tế bào một cách bình thường. Từ 50% đến 70% các UTP có sự biến đổi ở gen p53 [17].

- Họ gen Ras (K-ras, Hras, Nras) là các gen tiền ung thư quan trọng trong phát triển UTP. Đột biến xảy ra khi protein do gen mã hóa đang từ dạng bị khóa trở thành mở, do vậy gây ra các dấu hiệu không phù hợp cho sự phân chia tế bào. Trong ung thư biểu mô (UTBM) tuyến đột biến gen K-ras chiếm khoảng 90% các đột biến của họ gen Ras [17], [19].

- EGFR (epidermal growth factor receptor : thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì) (HER1) là một loại của nhóm protein dẫn truyền tín hiệu xuyên tế bào gồm 4 loại: HER1 (EGFR), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3), HER4 (ErbB4). Khi các receptor này kết hợp với các yếu tố tăng trưởng peptid sẽ gây hoạt hóa các dấu hiệu truyền tin trong tế bào làm kích thích tế bào phát triển gây ung thư. Khoảng 10% người Châu Âu và 30% người Châu Á có đột biến thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì. Đột biến EGFR thường gặp trong UTBM tuyến, UTBM tiểu phế quản phế nang, nữ giới, không hút thuốc và là đột biến đáp ứng với thuốc điều trị đích [17], [20].

Nhờ sự hiểu biết về những biến đổi sinh học phân tử trong mô ung thư như: đột biến gen p53, Myc, các họ gen Ras, EGFR..., có biểu hiện tăng quá mức các yếu tố phát triển biểu mô, các yếu tố tăng sinh mạch máu. Điều này mở ra một phương pháp mới điều trị UTP đó là liệu pháp nhắm trúng đích.

## **1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư phổi**

### **1.2.1. Đặc điểm lâm sàng**

Phổi là cơ quan ở sâu, các triệu chứng thường muộn và không đặc hiệu. Vì vậy, nhiều bệnh nhân không có triệu chứng gì đặc biệt nhưng bệnh đã ở giai đoạn muộn và có di căn hoặc được phát hiện thường do tình cờ khi khám sức khỏe. Theo nghiên cứu của Buccheri G (2004) UTP không có triệu chứng được phát hiện tình cờ là 12,4% [21].

#### **1.2.1.1. Triệu chứng hô hấp**

- Ho: ho là dấu hiệu thường gặp nhất, ho kéo dài, ho khan hoặc ho có máu. Theo Buccheri G (2004) triệu chứng ho gặp 50% bệnh nhân UTP [21], Lan H (2016) là 43,1% [22].

- Khạc đờm.

- Khó thở, thường tăng dần. Buccheri G (2004) triệu chứng khó thở gặp 33,9% bệnh nhân UTP [21].

#### **1.2.1.2. Các triệu chứng chèn ép trung thất**

- Đau ngực ở vị trí tương ứng với khối u. Buccheri G (2004) triệu chứng đau ngực gặp 31,5% bệnh nhân UTP [21]. Lan H (2016) là 10,9% [22].

- Khàn tiếng do u chèn ép dây thần kinh quặt ngược.

- Phù áo khoác do chèn ép tĩnh mạch chủ trên.

- Nuốt nghẹn do chèn ép thực quản.

- Nấc do chèn ép, tổn thương dây thần kinh hoành.

#### **1.2.1.3. Các hội chứng khác**

- Hội chứng Pancoast - Tobias: do chèn ép đám rối cánh tay.

- Hội chứng Claude - Bernard - Horner: do chèn ép thần kinh giao cảm cổ.

- Hội chứng tràn dịch màng phổi.

- Các hội chứng cận u:

+ Hội chứng cận u thần kinh.

+ Hội chứng Cushing.

- + Hội chứng Pierre-Marrie.
- + Hội chứng tiết hormon chống bài niệu không phù hợp.

#### **1.2.1.4. Các triệu chứng di căn**

Tùy vị trí di căn mà có thể có hoặc không gây biểu hiện lâm sàng: xương, não, gan, hạch thượng đòn, tuyến thượng thận, màng phổi hoặc phổi đối bên...

#### **1.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng**

- Chụp X-quang phổi chuẩn: khối mờ ở phổi không đều dưới dạng u đặc có khi hoại tử ở trung tâm, bờ không đều, có hình chân cua, kèm theo bóng mờ trung thất của khối hạch di căn...

- Chụp cắt lớp vi tính (CLVT) lồng ngực.

+ Ung thư phổi điển hình trên chụp CLVT là tổn thương có tỷ trọng mô mềm giống nhu mô phổi, đôi khi xuất hiện hình ảnh kính mờ.

+ Đánh giá tình trạng u và di căn hạch góp phần vào xếp loại giai đoạn bệnh theo TNM.

- Nội soi phế quản, chải rửa phế quản, một số hình ảnh tổn thương khí phế quản của UTP thường gặp khi nội soi phế quản như:

- + Thâm nhiễm niêm mạc.
- + U sùi trong lòng phế quản.
- + Chít hẹp.
- + Bít tắc lòng phế quản...

- Chọc sinh thiết xuyên thành ngực bằng kim nhỏ dưới sự hướng dẫn của chụp CLVT để chẩn đoán tế bào học đối với các u ở ngoại vi.

- Soi trung thất sinh thiết chẩn đoán, đánh giá khả năng phẫu thuật vét hạch.

- Các xét nghiệm khác để chẩn đoán mức độ lan rộng của bệnh:

+ Siêu âm ổ bụng, chụp CLVT ổ bụng.

+ Chụp CLVT, chụp cộng hưởng từ (MRI) sọ não khi có dấu hiệu gợi ý di căn não.

+ Xạ hình xương toàn thân, SPECT (single photon emission computed tomography) xương với Tc99m-MDP khi nghi ngờ hoặc có dấu hiệu di căn xương.

+ Xạ hình, SPECT u phổi với Tc99m-MIBI hoặc 18FDG có giá trị chẩn đoán chính xác giai đoạn bệnh bao gồm giai đoạn u, hạch di căn xa và đánh giá kết quả điều trị.

+ Chụp PET/CT (positron emission tomography-PET/computed tomography-CT): chụp CLVT rất có giá trị trong đánh giá kích thước khối u, tình trạng xâm lấn tới các tổ chức bên cạnh. Kỹ thuật PET tạo ảnh chủ yếu dựa trên hoạt động chức năng của tế bào. PET/CT làm gia tăng mức độ chính xác trong chẩn đoán [23].

+ Xét nghiệm dịch màng tim, màng phổi tìm tế bào ác tính.

+ Sinh thiết hạch thượng đòn khi có chỉ định.

+ Xét nghiệm các chất chỉ điểm u: cyfra 21-1, CEA (carcinoma embryonic antigen), NSE (neuron specific enolase), proGRP (progastrin-releasing peptide).

+ Xét nghiệm sinh hóa: alkaline phosphatase, LDH (lactic acid dehydrogenase) ở giai đoạn muộn.

+ Sinh thiết tủy xương khi nghi ngờ có xâm lấn tủy.

- Các xét nghiệm thăm dò chức năng: thăm dò chức năng hô hấp, chức năng gan, thận, huyết học và tim mạch.

### **1.3. Chẩn đoán, điều trị và tiên lượng ung thư phổi**

#### ***1.3.1. Chẩn đoán ung thư phổi***

##### ***1.3.1.1. Chẩn đoán xác định***

Chẩn đoán xác định dựa trên các triệu chứng lâm sàng phối hợp với chụp X-quang phổi chuẩn, CLVT, MRI, nội soi phế quản. Kết hợp với mô bệnh học, tế bào học của bệnh phẩm lấy qua nội soi phế quản, sinh thiết xuyên thành ngực, chọc hút dịch màng phổi, hạch thượng đòn. Kết quả giải phẫu bệnh (GPB) là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định UTP.

### **1.3.1.2. Chẩn đoán mô bệnh học**

- Ung thư phổi không tế bào nhỏ gồm: UTBM dạng vảy và UTBM tuyến, UTBM không biệt hóa tế bào lớn. UTPKTBN chiếm khoảng 75-80% UTP.

- Ung thư phổi tế bào nhỏ.
- U carcinoid
- Ung thư biểu mô không xếp loại

### **1.3.1.3. Chẩn đoán giai đoạn**

\* **Xếp loại giai đoạn bệnh theo TNM** (theo AJCC năm 2017) [24], [25].

#### **T: khối u nguyên phát**

T0: không có dấu hiệu của u nguyên phát.

Tx: không xác định được u nguyên phát, chỉ có chẩn đoán tế bào ung thư trong dịch tiết hay dịch rửa phế quản nhưng không nhìn thấy u trên hình ảnh hoặc nội soi phế quản.

Tis: ung thư tại chỗ.

T1: kích thước lớn nhất của khối u  $\leq 3$ cm, xung quanh là tổ chức lành. Soi phế quản chưa thấy tổn thương phế quản cuống thùy, chỉ ở phân thùy hoặc xa hơn.

T1a (mi): ung thư biểu mô tuyến xâm lấn tối thiểu

T1a: kích thước u lớn nhất  $\leq 1$ cm.

T1b: kích thước u lớn nhất  $> 1$ cm nhưng  $\leq 2$ cm.

T1c: kích thước u lớn nhất  $> 2$ cm nhưng  $\leq 3$ cm

T2: kích thước u lớn nhất  $> 3$ cm nhưng  $\leq 5$ cm hoặc có ít nhất một trong các đặc điểm sau: xâm lấn phế quản gốc nhưng chưa xâm lấn tới carina, hoặc xâm lấn lá tạng màng phổi hoặc gây giãn phế quản hoặc viêm phổi do tắc nghẽn.

T2a: kích thước lớn nhất  $> 3\text{cm}$  nhưng  $\leq 4\text{cm}$ .

T2b: kích thước lớn nhất  $> 4\text{cm}$  nhưng  $\leq 5\text{cm}$ .

T3: kích thước lớn nhất  $> 5\text{cm}$  nhưng  $\leq 7\text{cm}$  hoặc xâm lấn một trong các thành phần sau: thành ngực, thần kinh hoành, màng tim hoặc các nốt riêng biệt trên cùng một thùy phổi.

T4: kích thước khối u  $> 7\text{cm}$  hoặc xâm lấn một trong các thành phần sau: cơ hoành, trung thất, tim, mạch máu lớn, khí quản, thực quản, thần kinh thanh quản quặt ngược, thân đốt sống, carina, hoặc các nốt riêng biệt ở thùy phổi khác cùng bên.

#### **N: hạch vùng**

Nx: hạch vùng không xác định được.

N0: không có di căn hạch vùng.

N1: di căn hạch cạnh phế quản cùng bên và/hoặc hạch rốn phổi và hạch trong phổi cùng bên, bao gồm cả sự xâm lấn trực tiếp.

N2: di căn hạch trung thất cùng bên và/hoặc hạch dưới carina.

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

#### **M: di căn xa**

M0: chưa có di căn xa.

M1a: u vệ tinh ở thùy phổi đối bên, u màng phổi, tràn dịch màng phổi hay màng tim ác tính, có tế bào ung thư.

M1b: di căn đơn ổ ở một cơ quan.

M1c: di căn đa ổ ở một hoặc nhiều cơ quan.



**Bảng 1.1. Phân nhóm giai đoạn bệnh theo TNM và dưới nhóm**

Phân nhóm giai đoạn	Ký hiệu		
	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA1	T <sub>1a,(mi)</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T <sub>2a</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
IIA	T <sub>2b</sub>	N0	M <sub>0</sub>
IIB	T <sub>1a-c</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2a</sub>	N1	M <sub>0</sub>
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T <sub>1a-c</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2a-b</sub>	N2	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T <sub>1a-c</sub>	N3	M <sub>0</sub>
	T <sub>2a-b</sub>	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M <sub>0</sub>
	T4	N3	M <sub>0</sub>
IVA	T bất kỳ	N bất kỳ	M <sub>1a,b</sub>
IVB	T bất kỳ	N bất kỳ	M <sub>1c</sub>

### ***1.3.2. Điều trị ung thư phổi***

Nguyên tắc điều trị UTP là điều trị toàn diện, phối hợp đa mô thức gồm: phẫu thuật, xạ trị, hóa trị, điều trị đích và điều trị miễn dịch. Điều trị nâng đỡ thể trạng của bệnh nhân trước và sau phẫu thuật, xạ trị, hóa trị và miễn dịch trị liệu là điều rất quan trọng ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

#### ***1.3.2.1. Phẫu thuật***

Phẫu thuật cắt bỏ khối u là biện pháp đóng vai trò quan trọng và quyết định trong điều trị UTP. Chỉ định phẫu thuật được áp dụng rộng rãi cho UTPKTBN ở giai đoạn IA, IB, IIA, IIB. Phẫu thuật thường là cắt rộng rãi, triệt để khối u 1,5cm và không nhất thiết phải điều trị bằng tia xạ và hóa chất. Giai đoạn IIIA nên hóa trị liệu trước sau đó phẫu thuật. Các bệnh nhân ở giai đoạn IIIB, IV không còn chỉ định phẫu thuật.

#### ***1.3.2.2. Xạ trị***

Tia xạ là phương pháp sử dụng các bức xạ ion hóa có năng lượng cao chiếu vào tổn thương với mục đích tiêu diệt tế bào bệnh tại khối u, hạch hoặc điều trị tạm thời giảm đau. Tùy theo tình trạng người bệnh, người ta có thể dùng tia xạ đơn thuần hay kết hợp trước, trong và sau phẫu thuật hay phối hợp với hóa chất. Xạ trị triệt căn với các u nhỏ giai đoạn sớm. Xạ trị triệu chứng với u to, xâm lấn thành ngực. Trong UTP cần phải chiếu xạ vào khối u, hạch rốn phổi.

#### ***1.3.2.3. Hóa chất***

Ung thư phổi không tế bào nhỏ chiếm khoảng 75-80% UTP, ở thời điểm chẩn đoán chỉ khoảng 30-35% bệnh nhân UTPKTBN còn khu trú (từ giai đoạn IA đến IIIA) có thể điều trị bằng phẫu thuật. Ngoài ra, khoảng 50% các bệnh nhân có biểu hiện tái phát tại chỗ không có chỉ định phẫu thuật lại hoặc đã có di căn ngoài lồng ngực. Ước tính, có khoảng 3/4 số bệnh nhân UTPKTBN có chỉ định hóa trị liệu trong quá trình tiến triển của bệnh [17].

Hóa chất có vai trò trong điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật kết hợp với xạ trị hoặc điều trị UTP giai đoạn tiến triển tại chỗ hoặc di căn. Phác đồ hóa chất bộ đôi kết hợp muối platium và thuốc thế hệ 3 (taxam, etoposide....) đã chứng minh được hiệu quả trong điều trị UTP.

#### **1.3.2.4. Điều trị đích**

Ngày nay, những nghiên cứu về sinh học ung thư ngày càng tăng lên, những phát hiện mới trong điều trị UTPKTBN đã được báo cáo và áp dụng trong thực tiễn điều trị như điều trị đích, kháng thể đơn dòng. Những biện pháp đó tác động vào thành phần tyrosine kinase của thụ thể EGFR, con đường dẫn truyền tín hiệu tế bào, kháng thể đơn dòng nhân hóa tái tổ hợp gắn chọn lọc và trung hoà hoạt tính sinh học của yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu (VEGF- Vascular Endothelial Growth Factor). Các thử nghiệm lâm sàng gần đây cho thấy điều trị bằng kháng thể đơn dòng ức chế yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu bevacizumab (Avastin) hoặc kháng thể ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì elotinib (Tarcevar), gefitinib (Iressa) kết hợp với hóa chất hoặc điều trị đơn thuần sau khi thất bại với hóa chất trước đó có tác dụng kéo dài thời gian sống thêm (TGST) có ý nghĩa ở những bệnh nhân tái phát hoặc di căn xa.

- **ALK (anaplastic lymphoma kinase):** trong UTPKTBN các dạng chuyển đoạn ALK được phát hiện dễ dàng bằng xét nghiệm hóa mô miễn dịch hoặc lai huỳnh quang tại chỗ (FISH). Các thuốc crizotinib, ceritinib, alectinib đã được FDA (Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ) phê duyệt điều trị cho bệnh nhân UTPKTBN có chuyển đoạn ALK.

- **ROS 1:** chuyển đoạn ROS 1 rất hiếm gặp, chiếm 1-2% UTPKTBN, thường gặp hơn ở phụ nữ trẻ, chưa bao giờ hút thuốc và có cả bộ 3 EGFR, ALK, Kras không đột biến. Khi ROS 1 đột biến, crizotinib có hiệu quả điều

trị cao đã được FDA phê duyệt với tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn lên tới 70% với thời gian đáp ứng tới 18 tháng.

- ***BRAF V600E***: là đột biến gặp khoảng 1-2% ở UTBM tuyến ở phổi. Đột biến gen BRAF gây ra protein (kinase) BRAF hoạt động quá mức từ đó dẫn đến tế bào ung thư mới hình thành nhanh hơn. Thuốc điều trị những bệnh nhân UTP có đột biến gen BRAF là dabrafenib, vemurafenib.

**Một số thuốc điều trị nhắm đích khác:** bệnh nhân UTP có đột biến MET có thể được điều trị bằng thuốc crizotinib. Đột biến RET được điều trị bằng thuốc nhắm đích là Vandetanib. Đột biến VEGF được điều trị bằng thuốc ramucirumab. Điều trị phối hợp giữa dabrafenib và trametinib cho bệnh nhân UTP có đột biến MEK 1 và MEK 2 và BRAF V600E [26], [27], [28].

#### ***1.3.2.5. Điều trị miễn dịch***

Liệu pháp miễn dịch là một xu hướng mới có nhiều hứa hẹn trong điều trị UTPKTBN. Nguyên lý của liệu pháp miễn dịch điều trị ung thư là: các tế bào ung thư đã tìm nhiều cách để ngăn không cho hệ miễn dịch phá hủy chúng. Một trong những cách các tế bào ung thư thực hiện việc ngăn chặn này là sản sinh ra điểm kiểm soát miễn dịch (immune checkpoint) như PD-L1 (programmed cell death ligand-1), CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4). Loại protein này liên kết với thụ thể tương ứng trên tế bào T và ức chế tế bào T. Điều này ngăn không cho hệ miễn dịch tiêu diệt các tế bào ung thư. Hiện tại, sử dụng trong liệu pháp miễn dịch điều trị UTP có hiệu quả trong việc ngăn chặn các tế bào ung thư ức chế tế bào T. Các loại thuốc được FDA cho phép dùng hoặc là nhắm tới protein PD-L1 như thuốc atezolizumab, avelumab, hoặc nhắm tới thụ thể PD-1 (programmed cell death-1) như thuốc nivolumab, pembrolizumab, nhóm ức chế CTLA-4 như ipilimumab. Chúng đều có cùng mục tiêu là ngăn chặn hoặc “ức chế” sự tiếp xúc giữa protein PD-L1 và thụ thể PD-1 trên tế bào T. Quá trình ngăn chặn này sẽ tái kích hoạt tế bào T và giúp hệ miễn dịch hoạt

động trở lại và tấn công chống lại tế bào ung thư. Các loại thuốc dùng trong phương pháp điều trị miễn dịch cho những bệnh nhân bị UTPKTBN ở giai đoạn bệnh tiến triển, tế bào ung thư di căn xa hoặc tái phát sau khi hóa trị liệu [26], [29], [30], [31].

### **1.3.3. Tiên lượng ung thư phổi**

UTP là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư ở người lớn. Kết quả điều trị còn hạn chế, các yếu tố tiên lượng vẫn đóng vai trò quan trọng trong việc giải thích kết cục của bệnh nhân. Các yếu tố tiên lượng giúp cho việc tư vấn bệnh nhân, quyết định các phương pháp điều trị và hiểu biết sâu sắc hơn về bản chất sinh học của bệnh, nhằm kéo dài thời gian sống cho người bệnh.

Theo Moutzi D (2016) các yếu tố tiên lượng UTP được chia thành 4 nhóm: nhóm các yếu tố liên quan đến bệnh nhân, khối u, điều trị và nhóm các chỉ số xét nghiệm [32].

#### **1.3.3.1. Giai đoạn và thể mô bệnh học ung thư.**

##### **\* Giai đoạn bệnh theo TNM**

Giai đoạn bệnh theo TNM vẫn là yếu tố tiên lượng có giá trị nhất đối với UTP. Ước tỷ lệ sống thêm theo các giai đoạn như sau: giai đoạn IA có TGST trên 60 tháng là 82%, giai đoạn IB có TGST trên 60 tháng là 66%, giai đoạn IIA có TGST trên 60 tháng là 52%, giai đoạn IIB có TGST trên 60 tháng là 47%, giai đoạn IIIA có TGST trên 60 tháng là 36%, giai đoạn IIIB có TGST trên 60 tháng là 19% và giai đoạn IV có TGST trên 60 tháng là 6% [33].

##### **\* Thể mô bệnh học ung thư**

Các nghiên cứu thấy UTPTBN là có tiên lượng xấu nhất, Inal S (2008) nghiên cứu trên 70 bệnh nhân UTP thấy TGST trung bình ở nhóm UTPTBN là  $1,75 \pm 0,33$  tháng và TGST trung vị là  $1,77 \pm 0,4$  tháng, trong khi đó ở nhóm UTPKTBN có TGST trung bình là  $11,17 \pm 1,01$  tháng và TGST trung vị là

11,17±1,18 tháng với  $p<0,001$ . Tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ (TGSTTB) sau 1 năm ở nhóm bệnh nhân UTPTBN là 0% so với nhóm bệnh nhân UTPKTBN là 47,61%. Tỷ lệ TGSTTB sau 2 năm ở nhóm bệnh nhân UTPTBN là 0% so với nhóm UTPKTBN là 11,86% [12]. Theo Ozyurek B.A (2017) TGST trung vị ở nhóm UTPKTBN là 25,85 tháng so với TGST trung vị ở nhóm UTPTBN là 12,95 tháng với  $p<0,001$  [34].

### 1.3.3.2. Các yếu tố khác

\* **Gen p53:** ý nghĩa tiên lượng của gen p53 trong UTP vẫn còn chưa thống nhất. Ở UTPTBN, việc nghiên cứu sẽ khó khăn vì hầu hết UTPTBN đều có đột biến gen p53. Trong khi đó ở UTPKTBN, theo kết quả nghiên cứu của Nguyễn Minh Hải (2010) thấy nhóm bệnh nhân có biểu lộ gen p53(+) có TGSTTB là 7,9±1,8 tháng, trong khi đó nhóm không có biểu lộ gen p53(-) có TGSTTB là 15,9±2,3 tháng, với  $p<0,01$  [35].

\* **Gen EGFR:** Berardi R (2016) nghiên cứu trên 401 bệnh nhân UTPKTBN thấy tình trạng đột biến gen EGFR là yếu tố có giá trị tiên lượng với phân tích đơn biến có chỉ số HR=2,32 (với  $p=0,020$ ), khi phân tích đa biến thấy tình trạng đột biến gen EGFR là yếu tố tiên lượng độc lập với TGSTTB có chỉ số HR=2,38 (với  $p=0,025$ ) [36].

\* **CEA:** Tomita M (2018) nghiên cứu trên 341 bệnh nhân UTPKTBN cho thấy CEA là yếu tố tiên lượng với TGSTTB có chỉ số HR=0,382 (với  $p<0,001$ ), khi phân tích đa biến tác giả cũng thấy CEA là yếu tố tiên lượng độc lập có chỉ số HR=0,438 (với  $p=0,001$ ) [37]. Nguyễn Minh Hải (2010) nghiên cứu 187 bệnh nhân UTPKTBN cho thấy nhóm bệnh nhân có nồng độ CEA<5ng/ml có TGSTTB là 15,2±1,7 tháng, trong khi đó ở nhóm có nồng độ CEA≥5ng/ml có TGSTTB chỉ có 8,2±0,6 tháng, với  $p<0,05$  [35].

\* **TPS:** Nguyễn Minh Hải (2010) nghiên cứu 187 bệnh nhân UTPKTBN cho thấy nhóm bệnh nhân có nồng độ TPS<80U/L có TGSTTB là 14,2±1,7 tháng, trong khi đó nhóm có nồng độ TPS≥80U/L có TGSTTB chỉ có 9,8±0,9 tháng, với  $p<0,01$ [35].

\* **Chỉ số Karnofsky:** chỉ số Karnofsky hoặc ECOG là chỉ số được sử dụng rộng rãi để đánh giá tình trạng toàn thân của bệnh nhân. Vũ Hữu Khiêm (2017) nghiên cứu trên 42 bệnh nhân UTPKTBN thấy TGSTTB trung vị của nhóm bệnh nhân có chỉ số Karnofsky 90-100 là 45,5 tháng dài hơn so với nhóm bệnh nhân có chỉ số Karnofsky 80 là 17,4 tháng, với  $p=0,016$  [38]. Phạm Văn Thái (2014) nghiên cứu trên 81 bệnh nhân UTPKTBN thấy TGSTTB trung vị ở nhóm bệnh nhân có Karnofsky $<80$  là 11 tháng ngắn hơn so với nhóm có Karnofsky $\geq 80$  là 22,6 tháng, với  $p<0,001$ [39].

\* **LDH:** Huang W (2018) nghiên cứu trên 589 bệnh nhân UTPKTBN thấy LDH (với ngưỡng cut off là 195,5U/L) có giá trị tiên lượng với thời gian sống thêm không tiến triển (TGSTKTT) có chỉ số HR=1,443 với  $p=0,003$  và TGSTTB có chỉ số HR=1,415 với  $p=0,005$  [9]. Tas F (2013) nghiên cứu 110 bệnh nhân UTP với nồng độ LDH $\leq 450$ U/L có TGSTTB trung vị là 62,1 tuần và ở nhóm có nồng độ LDH $>450$ U/L có TGSTTB trung vị là 30,8 tuần với  $p=0,001$  [40].

\* **Albumin:** Shiroyama T (2018) nghiên cứu trên 201 bệnh nhân UTPKTBN thấy Albumin huyết thanh trung vị là 3,7g/dl. Lượng albumin giảm là yếu tố tiên lượng với TGSTKTT có chỉ số HR=1,75 với  $p<0,001$ . TGSTTB có chỉ số HR=2,5 với  $p=0,003$  [41]. Lee Y.S (2017) nhóm bệnh nhân có lượng Albumin $<3,1$ g/dl có TGSTTB trung vị là 2,6 tháng so với nhóm bệnh nhân có lượng Albumin $\geq 3,1$ g/dl có TGSTTB trung vị là 9,5 tháng, với  $p<0,001$  [42].

Ngoài ra, một số nghiên cứu khác thấy các chỉ số huyết học như: SLBC, huyết sắc tố (HST), SLTC... cũng như các chỉ số đông máu như thời gian prothrombin (PT), thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (APTT), lượng fibrinogen, nồng độ D-dimer... cũng đóng vai trò quan trọng trong tiên lượng ở bệnh nhân UTP [4], [7], [10], [43], [44], [45], [46], [47].

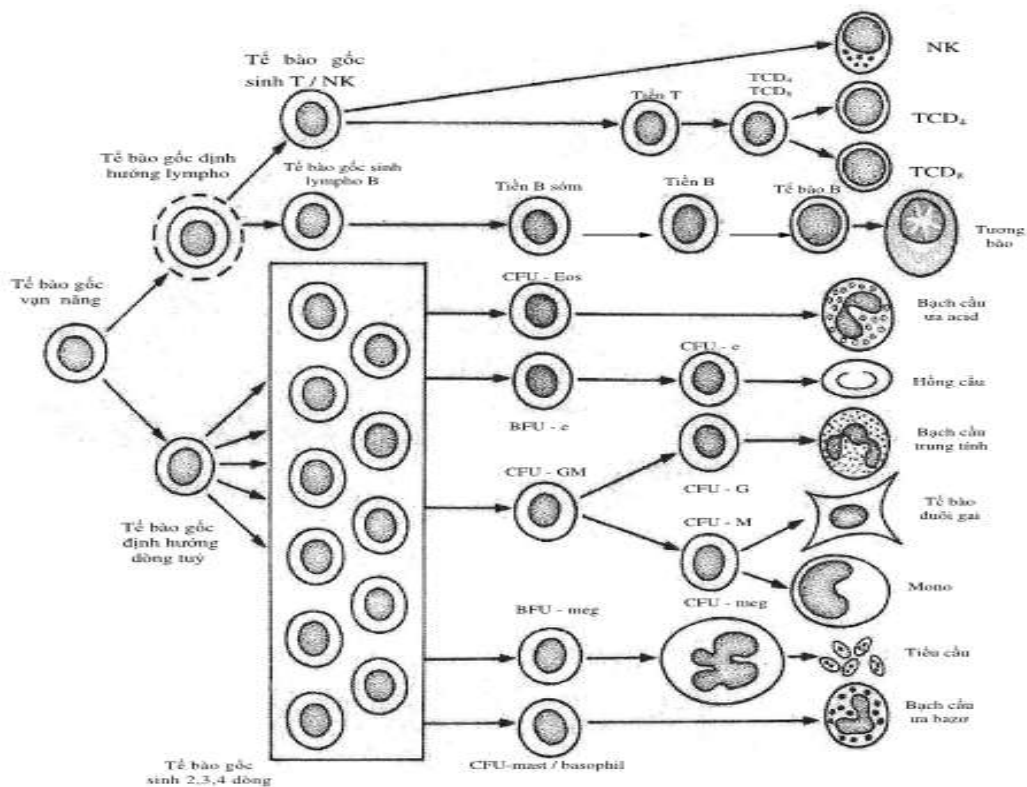
## 1.4. Thay đổi huyết học trong ung thư phổi

### 1.4.1. Sinh máu

#### 1.4.1.1. Tế bào gốc sinh máu

Tế bào máu được sản sinh qua nhiều giai đoạn khác nhau để tạo ra những tế bào máu trưởng thành. Khởi nguồn là từ tế bào gốc sinh máu vạn năng là tế bào gốc non nhất, phát triển sớm nhất, bao quát tất cả các dòng tế bào, có khả năng sống dài ngày và tái sinh sản tốt. Sau đó là tế bào gốc sinh máu đa năng, tế bào gốc có khả năng sinh 2 dòng tế bào và đến tế bào gốc chỉ có khả năng sinh ra một dòng tế bào và biệt hoá thành tế bào chín. Đó là các tế bào mẹ của dòng hồng cầu (BFU-E, CFU-E), dòng bạch cầu hạt (CFU-G), dòng bạch cầu ưa axit (CFU-Eo), bạch cầu ưa ba zơ (CFU-Ba) và tiểu cầu (CFU-Meg) [48].

#### 1.4.1.2. Quá trình tăng sinh và biệt hóa các tế bào máu



Sơ đồ 1.1. Quá trình sinh sản và biệt hóa tế bào máu [48]



### **1.4.1.3. Điều hòa sinh máu**

Thông tin điều hòa sinh máu xuất phát từ sự tiếp xúc tế bào - tế bào, từ các cytokin điều hòa sinh máu và từ chất đệm ngoài tế bào do tế bào liên kết trong vi môi trường sinh máu tiết ra. Các cytokin điều hòa sinh máu có thể tác dụng trong giới hạn hẹp như erythropoietin (EPO), thrombopoietin (TPO), yếu tố kích tạo cụm dòng hạt (CSF-G) hoặc trong một giới hạn khá rộng như Interleukin (IL) là IL-3, IL-6, SF. Tác dụng của cytokin có thể mang tính chất cộng hưởng (cùng chiều) hoặc đối kháng (ngược nhau) nhưng kết quả cuối cùng là điều hòa sinh máu có hiệu quả để đáp ứng nhu cầu của cơ thể.

Do nhu cầu cơ thể như thiếu oxy, nhiễm khuẩn, hoặc do các tác nhân gây giảm một hay nhiều thành phần tế bào máu ngoại vi, thông qua các yếu tố phát triển sẽ kích thích tăng sinh tế bào máu. Các yếu tố phát triển bao gồm toàn bộ các protein kích thích phát triển tế bào máu, chúng được sản xuất từ lymphô, mônô, đại thực bào, tế bào nội mạch, nguyên bào xơ và các tế bào khác. Các chất kích thích phát triển, kiểm soát quá trình tăng sinh và biệt hoá của tế bào gốc thành tế bào chín, ảnh hưởng đến chức năng của tế bào chín như chức năng bạch cầu trong nhiễm khuẩn, cần thiết cho sự phát triển của tế bào gốc vạn năng và tế bào đa năng dòng tủy và lymphô.

### **1.4.2. Thay đổi tế bào máu trong ung thư phổi**

#### **1.4.2.1. Thiếu máu trong bệnh nhân ung thư phổi**

Trong ung thư, tỷ lệ thiếu máu có thể gặp 30% bệnh nhân. Tuy nhiên, tỷ lệ này phụ thuộc vào từng loại ung thư. Thiếu máu trong ung thư có thể liên quan đến quá trình tự diễn biến của bệnh hoặc do điều trị như hóa trị liệu hoặc xạ trị và/hoặc phẫu thuật. Các yếu tố liên quan đến thiếu máu thường gặp là rối loạn chuyển hóa sắt, giảm số lượng tế bào đầu dòng của dòng hồng cầu trong tủy xương, tăng nồng độ các chất cytokin gây viêm, tan máu ngoài mạch, dị hóa của những bệnh nhân có gánh nặng u và liên quan đến thiếu hụt

EPO. Thiếu máu trong ung thư được xếp vào nhóm thiếu máu của bệnh mạn tính. Theo kết quả nghiên cứu của Aoe K (2005) nghiên cứu trên 611 bệnh nhân UTP thấy tỷ lệ thiếu máu là 48,8%, trong đó tỷ lệ thiếu máu trong UTPKTBN là 50,62% và tỷ lệ thiếu máu ở UTPTBN là 43,88%. Liên quan đến thiếu máu và giảm TGST đã được chứng minh, trong nghiên cứu tác giả cho thấy nhóm thiếu máu nặng có TGST trung vị là 4,4 tháng và tỷ lệ sống thêm sau 1 năm là 14,7%; trong khi đó ở nhóm thiếu máu mức độ trung bình có TGST trung vị là 7,6 tháng và tỷ lệ sống thêm sau 1 năm là 33,6%; ở nhóm thiếu máu nhẹ có TGST trung vị là 8,8 tháng và tỷ lệ sống thêm sau 1 năm là 34,4 %; và ở nhóm không thiếu máu có TGST trung vị là 11,8 tháng và tỷ lệ sống thêm sau 1 năm là 49,6%, sự khác biệt giữa các nhóm với  $p < 0,001$  [49].

#### ***1.4.2.2. Thay đổi số lượng bạch cầu, tiểu cầu trong ung thư phổi***

Tăng SLBC là triệu chứng thường gặp trong UTP hoặc là tại thời điểm chẩn đoán hoặc là trong quá trình điều trị bệnh. Nó có thể do một hoặc nhiều yếu tố như nhiễm trùng, ung thư di căn tủy xương, hoặc điều trị bằng phác đồ có sử dụng corticosteroid. Tuy nhiên, UTP thường có biểu hiện tăng SLBC mà không liên quan đến những yếu tố trên. Đó là tăng bạch cầu do khối u (tumor related leukocytosis), nguyên nhân chính là do sản xuất các cytokin kích thích sinh máu mất kiểm soát từ tế bào u. Đến nay, đã có trên 40 cytokin kích thích sinh máu khác nhau được tổng hợp từ tế bào UTP hoặc dòng tế bào u khác đã được xác định [50]. Nghiên cứu của Boddu P (2016) trên 571 bệnh nhân UTPKTBN cho thấy tăng SLBC do u không những là yếu tố tiên lượng xấu từ rất sớm mà còn có thể giúp phân biệt giữa tổn thương lành tính và tổn thương ác tính. Tỷ lệ tăng SLBC là 9,90%, tăng SLTC là 5,15% và tăng cả SLBC và SLTC là 1,98%. Liên quan đến TGST với bất thường SLBC, SLTC tác giả thấy ở nhóm tăng SLBC có TGST trung bình là  $3 \pm 0,5$  tháng, tăng SLTC có TGST trung bình là  $5 \pm 1,3$  tháng, nhóm tăng phối hợp cả số lượng

bach tiểu cầu có TGST trung bình là  $2 \pm 1,6$  tháng đều ngắn hơn so với nhóm không tăng số lượng bạch tiểu cầu có TGST trung bình là  $16 \pm 1,3$  tháng với p lần lượt là  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  và  $p = 0,2$  [45].

#### ***1.4.2.3. Tác động của ung thư lên tiểu cầu***

Ung thư có thể tác động đến SLTC như: giảm SLTC hoặc tăng SLTC và/hoặc thay đổi chất lượng tiểu cầu như hoạt hóa tiểu cầu. Tăng SLTC phản ứng thường hay gặp ở nhóm bệnh ác tính, có thể 30-60% bệnh nhân có tăng tiểu cầu phản ứng và nó cũng là một trong những bất thường huyết học hay gặp nhất ở nhóm bệnh nhân ung thư. Cơ chế của hiện tượng này có thể là do tác động của cytokin, theo kết quả nghiên cứu của Hollen C.W và CS (1991) nghiên cứu ở nhóm bệnh nhân ung thư có tăng tiểu cầu thấy nồng độ IL-6 tăng cao và tác giả đi đến kết luận chính IL-6 kích thích tăng tiểu cầu thông qua tăng sinh TPO [51].

Kết quả nghiên cứu thấy liên quan giữa tăng SLTC với giảm TGST. Vì vậy, tăng SLTC như là một yếu tố tiên lượng xấu. Sierko E (2004) thấy tăng SLTC trong ung thư là do các cytokin được tiết từ tế bào u, chẳng hạn như: IL-1, yếu tố kích thích tạo cụm dòng hạt-mônô (GM-CSF), G-CSF và IL-6 kích thích sinh tiểu cầu thông qua cơ chế phụ thuộc TPO, tác động rất lớn tới tăng trưởng và biệt hóa mẫu tiểu cầu. Mẫu tiểu cầu có khả năng tiết các cytokin gây viêm, chính cytokin được tổng hợp lại có thể tác động vào tủy xương để tăng sản sinh mẫu tiểu cầu. VEGF và b-FGF (yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi cơ bản- Basic fibroblast growth factor) cũng được giải phóng từ tiểu cầu cũng tác động đến quá trình trưởng thành và di cư của tiểu cầu [52].

#### ***\* Vai trò của tiểu cầu trong di căn và phát triển u***

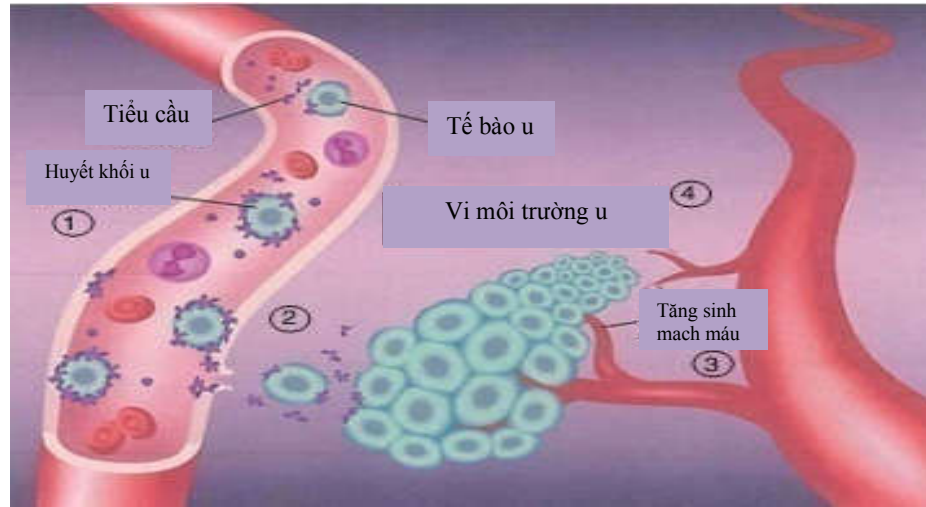
Bệnh sinh của di căn ung thư là một quá trình phức tạp, khởi đầu tách rời các tế bào u từ vị trí u nguyên phát, vào tuần hoàn, sống trong tuần hoàn và di chuyển trong hệ tuần hoàn, bám dính vào thành mạch ở vị trí mới, xâm

nhập vào vị trí mới, tăng sinh và phát triển tạo khối u thứ phát. Gasic và cs là người đầu tiên nghiên cứu về vai trò của tiểu cầu trong di căn theo đường máu trên mô hình thực nghiệm của mình [53]. Ông đã tiêm tế bào ung thư vào phía cuối của tĩnh mạch và lượng hóa khối di căn ở phổi sau khi tiêm, cũng trên mô hình đó tác giả gây giảm nặng SLTC trước khi tiêm tế bào ung thư và theo dõi không thấy hiện tượng di căn phổi trên động vật thí nghiệm. Điều này có thể được lý giải như sau:

- Kết dính tế bào u với tiểu cầu và hoạt hóa tiểu cầu là một cơ chế.
- Tiểu cầu được hoạt hóa sản sinh thrombin trên bề mặt, và chính điều này có thể kích thích kết dính tế bào u với tiểu cầu và tế bào nội mạc với tế bào u dẫn đến tăng trưởng u và di căn.
- Tiểu cầu gắn với tế bào u và kéo dài thời gian sống của tế bào u trong tuần hoàn.
- Tế bào u và tiểu cầu tạo huyết khối gây thiếu máu cục bộ, phá hủy tế bào nội mô dẫn đến tăng các phần tử kết dính của tế bào nội mô.
- Tiểu cầu hoạt hóa tiếp xúc trực tiếp với các tế bào u, sau đó tiết các chất có khả năng làm tăng tính thấm của thành mạch tạo thuận lợi cho xâm lấn của tế bào u.
- Yếu tố tăng trưởng phát sinh từ tiểu cầu có thể hỗ trợ tăng sinh u tại vị trí di căn.
- Tiểu cầu là nguồn cung cấp các yếu tố phát triển mạch máu phục vụ cho khối u mới di căn với hệ thống mạch máu mới.

Liệu pháp chống ung thư và chống di căn dựa trên nguyên lý phản ứng của tiểu cầu với tế bào u có thể là một lựa chọn phù hợp trên lâm sàng. Dựa vào kết quả thu được từ trong thí nghiệm cũng như trên lâm sàng, đi đến xác định giả thiết phản ứng giữa tế bào u với tiểu cầu đưa đến lan tràn, tăng sinh

và di căn tế bào ung thư, nó dường như là một mục tiêu hợp lý cho việc tìm kiếm điều trị đích chống ung thư và chống di căn. Các bằng chứng lâm sàng về vai trò bảo vệ của aspirin chống lại nguy cơ ung thư đại tràng đã được xác lập từ cuối những năm 1980, các nghiên cứu cũng chỉ ra việc sử dụng aspirin lâu dài làm giảm được nguy cơ ung thư đại tràng.



**Hình 1.1. Về vai trò của tiểu cầu trong tăng sinh và di căn u [54]**

**\* Vai trò của tiểu cầu trong tăng sinh mạch**

Bằng chứng về tiểu cầu có liên quan với tăng sinh mạch được tích lũy ngày càng nhiều kể từ lần đầu tiên Pinedo và Folkman đưa ra giả thiết về mối liên quan này. Tăng trưởng và di căn u phụ thuộc vào việc tạo ra mạch máu mới và cho biết với tế bào u không thể phát triển kích thước lớn hơn 2-3mm mà không cần có hệ thống mạch. Những mạch máu này không những chỉ cần cho duy trì, nuôi dưỡng tế bào u phát triển mà còn cho phép phát tán các protease và các cytokin với mục đích xâm lấn ra ngoài mạch nhiều hơn. Những protein này đã được giải phóng từ nhiều nguồn khác nhau như từ chính tế bào u và từ vi môi trường u. Vi môi trường tế bào u là bao gồm các tế bào sợi, đại thực bào, tế bào mast, tế bào đơn nhân và tiểu cầu [55], [56].

Mỗi tiểu cầu có chứa trên 30 loại protein quan trọng kiểm soát tăng sinh mạch. Ngày nay, tiểu cầu được biết như là nguồn cung cấp chính VEGF. Trong một số loại ung thư, nồng độ VEGF phát sinh từ tiểu cầu có giá trị dự đoán tăng trưởng u tốt hơn nồng độ VEGF từ huyết thanh. Tiểu cầu cũng chứa nhiều protein ức chế tăng sinh mạch bao gồm yếu tố 4 của tiểu cầu (PF-4), thrombospondin -1 (TSP-1) và endostatin [54], [57], [58].

Ở điều kiện sinh lý, tiểu cầu giải phóng các protein tăng sinh mạch để hàn gắn vết thương. Những chất trung gian tăng sinh mạch này được chứa trong những hạt alpha khác nhau và việc giải phóng chúng phải phù hợp với các receptor phù hợp. Ma và cs lần đầu tiên mô tả về khái niệm giải phóng chọn lọc các protein tăng sinh mạch của tiểu cầu bằng việc chứng minh, hoạt hóa receptor protease -1 (PAR-1) kích thích giải phóng VEGF và ức chế giải phóng endostatin, ngược lại, hoạt hóa PAR-4 ức chế giải phóng VEGF và kích thích giải phóng endostatin [59].

Các receptor ADP (adenosine diphosphate), P2Y<sub>1</sub> và P2Y<sub>12</sub> cũng đã được chứng minh là có tham gia vào điều hòa giải phóng các protein tăng sinh mạch, mặc dù con đường này hoạt hóa tiểu cầu giải phóng ít VEGF hơn là hoạt hóa tiểu cầu thông qua chất trung gian là thrombin. Hoạt hóa tiểu cầu qua trung gian là ADP ở người khỏe mạnh làm tăng cường giải phóng VEGF và không ảnh hưởng đến việc giải phóng endostatin. Giải phóng VEGF có thể bị loại bỏ bằng việc ức chế receptor P2Y<sub>12</sub> chọn lọc.

Nguồn gốc và cơ chế của các protein tăng sinh mạch phát sinh từ tiểu cầu vẫn còn đang tiếp tục được nghiên cứu cả ở trên người khỏe mạnh bình thường cả trên bệnh nhân ung thư. Gần đây, Zaslavsky và cs đã chứng minh nguồn TPS-1 của tiểu cầu là phát sinh từ mẫu tiểu cầu. Dựa vào phát hiện này, thấy giải phóng VEGF-A được điều hòa bởi IL-6 trong dòng mẫu tiểu cầu [60]. Nghiên cứu của Salgado và cs thấy nồng độ VEGF cao hơn ở bệnh

nhân ung thư có thể là hậu quả của tăng cường giải phóng VEGF-A qua trung gian IL-6 ở những tế bào đầu dòng của dòng tiểu cầu [61].

Trong thực nghiệm, tác động tăng sinh mạch của tiểu cầu được quan sát bởi Pipili-Synetos và cs, tác giả thấy tiểu cầu kích thích tăng sinh tế bào nội mô và phát triển các cấu trúc giống mao mạch. Nghiên cứu trong mô hình in vivo của tăng sinh mạch cũng thấy giảm khoảng 35-50% phân bố mạch võng mạc ở chuột do giảm tiểu cầu hoặc được dùng thuốc ức chế tiểu cầu (ức chế GPIIb-IIIa, hoặc aspirin) [62].

***\* Mối liên quan hai chiều giữa tế bào u và tiểu cầu***

Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy sự tương tác giữa tiểu cầu và các tế bào u không phải là thụ động cũng không theo một chiều. Mối liên quan phức tạp giữa cơ thể vật chủ với tế bào u và với tiểu cầu trong bệnh nhân ung thư cần phải được nghiên cứu tiếp. Từ đó, có thể ứng dụng điều trị chống ngưng tập tiểu cầu trên bệnh nhân ung thư.

Vai trò của tiểu cầu trong tiến triển của ung thư qua trung gian đông cầm máu. Tiểu cầu đóng vai trò quan trọng trong phản ứng giữa tế bào u và mô đệm u, và tham gia vào phản ứng viêm.

Nhiều chất hoạt hóa tiểu cầu theo cơ chế bệnh sinh khác nhau song có lẽ quan trọng nhất là thrombin. Thrombin có thể được sinh ra từ tế bào u do sinh tổng hợp TF từ tế bào u. Thrombin được sản sinh ra từ tế bào u hoạt hóa kết dính các tế bào u lưu hành trong tuần hoàn với tiểu cầu. Trong khi đó chúng vừa hoạt hóa tiểu cầu vừa làm tăng sinh phát triển tế bào u. TF tăng cường điều chỉnh ở những vị trí thiếu oxy chẳng hạn như trong tổ chức khối u. Chúng thúc đẩy lắng đọng fibrin và hoạt hóa tiểu cầu. Tiểu cầu cũng có thể được hoạt hóa bởi ADP, mà ADP có thể được tạo ra từ những tiểu cầu liên quan đến tế bào u hoặc trực tiếp từ tế bào u. Tiểu cầu bị hoạt hóa bởi nhiều

chất bao gồm thrombin, ADP, yếu tố von Willebrand (vWF) được giải phóng trên bề mặt tiểu cầu. Điều này cho phép giải thích tại sao có hiện tượng nồng độ hoạt tính yếu tố vWF tăng cao ở bệnh nhân ung thư. Ngoài ra còn có sự tham gia hoạt hóa tiểu cầu của các nguyên bào sợi (fibroblast).

### ***1.4.3. Sinh lý đông cầm máu***

#### ***1.4.3.1. Giai đoạn cầm máu***

Xảy ra ngay khi thành mạch bị tổn thương, lớp dưới nội mạc bị bộc lộ. Tiểu cầu dính vào lớp dưới nội mạc với sự có mặt của vWF và receptor GPIIb trên bề mặt tiểu cầu. Sau đó, chúng giải phóng ra các sản phẩm ADP, serotonin, epinephrine và các dẫn suất của prostaglandin, đặc biệt là thromboxan A<sub>2</sub>. Một số sản phẩm này thúc đẩy các tiểu cầu dính vào nhau, kết quả là hình thành nút tiểu cầu mà bắt đầu là sự kết dính tiểu cầu vào lớp dưới nội mạc. Nút tiểu cầu nhanh chóng lớn lên về mặt thể tích và sau một vài phút hoàn thành nút tiểu cầu chỗ mạch máu bị tổn thương. Đây là quá trình phức tạp với phản ứng co mạch, kết dính tiểu cầu, phản ứng giải phóng, ngưng tập tiểu cầu và làm hoạt hóa quá trình đông máu [63], [64], [65].

#### ***1.4.3.2. Giai đoạn đông máu huyết tương***

+ Giai đoạn khởi đầu trên các tế bào mang TF. Phức hợp TF/VIIa hoạt hoá một lượng nhỏ yếu tố IX và X thành IXa và Xa. Yếu tố Xa kết hợp với đồng yếu tố Va và tạo thành phức hợp prothrombinase trên bề mặt tế bào mang TF. Phức hợp này chuyển một lượng nhỏ prothrombin thành thrombin.

+ Giai đoạn khuếch đại trên bề mặt tiểu cầu: việc tạo ra một lượng nhỏ thrombin trên bề mặt tế bào mang TF sẽ gây hoạt hóa tiểu cầu, bộc lộ các receptor và gắn các yếu tố đông máu đã hoạt hoá trên bề mặt tiểu cầu. Đồng thời hoạt hoá yếu tố XI thành XIa và các đồng yếu tố V, VIII thành Va, VIIIa trên bề mặt tiểu cầu và tách yếu tố vWF ra khỏi phức hợp VIII/vWF. vWF là chất trung gian cho việc kết dính và ngưng tập tiểu cầu tại vị trí mạch tổn thương.





### ***1.4.3.3. Giai đoạn tiêu sợi huyết***

Mục đích cơ bản của giai đoạn này là làm tan fibrin trả lại sự thông thoáng của thành mạch. Quá trình tiêu fibrin xảy ra ngay khi hình thành nút cầm máu. Ở giai đoạn này, plasminogen (dạng không hoạt động) được hoạt hoá để trở thành plasmin (dạng hoạt động), nó được phóng thích từ thành mạch (hoạt hóa nội sinh) hoặc tổ chức (hoạt hóa ngoại sinh). Plasmin hình thành có khả năng phân hủy fibrinogen, fibrin và một số yếu tố đông máu khác như: V, VIII.... Phản ứng TSH sinh lý được khu trú tại nơi có nút cầm máu và hệ quả là nút cầm máu tạo nên bởi mạng fibrin của quá trình đông máu huyết tương được tiêu hủy để trả lại sự lưu thông của mạch máu tại vị trí mạch máu bị tổn thương. Quá trình TSH được kiểm soát bởi những chất có tính ức chế các yếu tố hoạt hoá plasminogen và những chất làm bất hoạt plasmin. Nhờ đó, mà ngăn ngừa được sự mất fibrinogen và những yếu tố đông máu khác [63].

### ***1.4.3.4. Các chất ức chế đông máu sinh lý***

Sự tương tác của tiểu cầu và các yếu tố đông máu nhằm mục đích cầm máu ở những vết thương thành mạch nhưng có thể gây ra tắc mạch. Sự đông máu không cần thiết trong tuần hoàn được ngăn ngừa bằng một hệ thống tự vệ: một mặt nếu các yếu tố đông máu được hoạt hóa tại chỗ sẽ bị pha loãng và bị gan đào thải, mặt khác có những chất ức chế huyết tương sẽ cản trở đông máu bằng cách bất hoạt các yếu tố đã được hoạt hóa hoặc làm thoái hóa các đồng yếu tố của phản ứng enzym. Vai trò của gan trong việc chống tắc mạch chưa được rõ ràng nhưng tầm quan trọng của một số chất ức chế sinh lý trong vấn đề này không thể phủ nhận. Có nhiều chất ức chế protease trong huyết tương, được chia làm hai nhóm chính là ức chế đường đông máu ngoại sinh đại diện là TFPI (tissue factor pathway inhibitor: chất ức chế con đường yếu tố tổ chức), và ức chế đường đông máu nội sinh gồm anti thrombin III (AT III), protein C (PC), protein S (PS). Nếu thiếu hụt AT III, PC và PS có thể gây ra tắc mạch [64], [69].

#### ***1.4.4. Thay đổi đông cầm máu trong ung thư phổi.***

##### ***1.4.4.1. Hoạt hóa đông cầm máu huyết tương trong ung thư***

Tăng đông là biểu hiện thường gặp và làm tăng nguy cơ huyết khối ở bệnh nhân ung thư. Cơ chế bệnh sinh của huyết khối trong ung thư là phức tạp, thường có liên quan đến bất thường của tam giác Virchow (tình trạng dòng chảy, tổn thương mạch máu và tăng đông). Liên quan giữa ung thư với hệ thống đông cầm máu là tác động qua lại: một mặt là, tế bào ung thư có hoạt tính tiền đông máu, có khả năng hoạt hóa tại chỗ hệ thống đông cầm máu dẫn đến bất thường đông cầm máu với biểu hiện huyết khối và/hoặc xuất huyết. Rối loạn đông cầm máu là nguyên nhân thông thường gây ra tử vong ở bệnh nhân ung thư. Mặt khác, hoạt hóa đông cầm máu kéo theo sự tham gia của tế bào ung thư và chất đệm u làm khởi động di căn tế bào ung thư theo đường máu [70]. Một số nghiên cứu mô bệnh học cho thấy có hiện tượng lắng đọng fibrin và ngưng tập tiểu cầu ở trong và xung quanh khối u, điều đó chứng tỏ có hoạt hóa đông cầm máu tại chỗ [71].

##### ***1.4.4.2. Vai trò của hệ thống tiêu sợi huyết trong ung thư***

Các thành phần của hệ thống plasminogen-plasmin đều tham gia vào nhiều quá trình sinh lý như phát triển phôi thai, hàn gắn vết thương, tăng sinh và di cư tế bào cũng như trong bệnh lý là tăng sinh, xâm lấn và di căn u thông qua tác động tăng sinh mạch và di cư tế bào. Liên quan giữa hệ thống plasminogen-plasmin và sinh học u là rất phức tạp, song có ý nghĩa trong việc tiên lượng bệnh. Toàn bộ các bước từ tăng sinh, chết tế bào theo chương trình, di cư, xâm nhập tế bào và tăng sinh mạch đều có sự tham gia của hệ thống plasminogen-plasmin.

##### ***\* Tăng sinh tế bào u và chết theo chương trình***

- Urokinase-plasminogen activator (uPA) gắn với bề mặt tế bào u qua receptor uPA (uPAR) kích thích phân bào.

- uPA hoạt động trên thành mạch khối u có khả năng tăng tân tạo mạch.

- Plasminogen Activator Inhibitor (PAI) gồm có PAI-1 và PAI-2 ngoại bào trong vi môi trường u, có khả năng ức chế chết theo chương trình của tế bào u.

- Điều hòa PAI-1 nội bào và ức chế uPA sẽ giảm khả năng tăng trưởng và di căn khối u.

**\* *Xâm lấn và di căn tế bào u***

- uPA+uPAR → plasmin → hoạt hóa metalloproteinase → tiêu chất đệm ngoại bào → di căn tế bào u.

- PAI-1, uPA, uPAR, vitronectin trong chất đệm ngoại bào → thúc đẩy kết dính tế bào và cho phép xâm lấn tế bào u.

**\* *Tăng sinh mạch khối u***

- Cytokin phát sinh từ khối u, uPA, PAI-1 kích thích tăng sinh tế bào nội mô → tăng sinh mạch [72].

**1.4.4.3. *Ung thư và huyết khối***

Huyết khối là biến chứng thường gặp trong những bệnh ác tính và nó cũng góp phần làm tăng mức độ nặng của bệnh cũng như mức độ tử vong. Huyết khối có thể biểu hiện tiên phát hoặc có thể sau phẫu thuật, sau xạ trị hoặc sau quá trình hóa trị liệu chống ung thư.

Ung thư có liên quan đến tăng tỷ lệ mắc huyết khối tĩnh mạch (HKTM) từ 4% đến 20% và huyết khối động mạch từ 2% đến 5%. Có thể do thay đổi các yếu tố đông máu, tăng kết dính tiểu cầu và giảm tiêu fibrin là những cơ chế chính có thể giải thích huyết khối liên quan đến ung thư.

Tuy nhiên, điều trị dự phòng huyết khối chưa được khuyến cáo áp dụng thống nhất ở bệnh nhân ung thư vì nguy cơ mắc huyết khối không giống nhau và bệnh nhân ung thư dễ bị chảy máu khi điều trị chống đông. Thật vậy, việc xác định các phân nhóm của bệnh nhân ung thư có lợi trong việc dự phòng huyết khối và không làm tăng nguy cơ chảy máu vẫn là một mục tiêu chính trong lĩnh vực này.

Tỷ lệ huyết khối khác nhau giữa các loại ung thư. Vì vậy, chúng được chia làm 3 nhóm dựa theo nguy cơ huyết khối: nguy cơ cao gồm (ung thư tụy, buồng trứng, não, dạ dày, phần phụ và bệnh máu ác tính), nguy cơ trung bình gồm (ung thư đại tràng và UTP), nguy cơ thấp gồm (ung thư vú và ung thư tiền liệt tuyến).

Một số thang điểm đánh giá nguy cơ huyết khối được sử dụng để xác định những bệnh nhân nguy cơ cao cũng đã được đề xuất, đó là thang điểm Khorana sử dụng nhiều thông số như vị trí khối u, tăng SLBC, tăng SLTC, bệnh nhân dùng hóa trị liệu. Thang điểm này, chia làm 3 nhóm, nhóm nguy cơ thấp (có nguy cơ huyết khối 0,3-0,8%), nhóm có nguy cơ trung bình (có nguy cơ huyết khối 1,8-2,0%), nhóm có nguy cơ cao (có nguy cơ huyết khối 6,7-7,1%). Thang điểm PROTECT sử dụng thêm thông số hóa trị liệu (cisplatin, carboplatin và gemcitabine) bổ sung cho thang điểm Khorana. Nồng độ D-dimer và P-selectin được bổ sung để mở rộng thang điểm Khorana trong nghiên cứu CATS (Vienna Cancer and Thrombosis Study) [73].

Vai trò của một số dấu ấn sinh học với huyết khối ở bệnh nhân ung thư như:

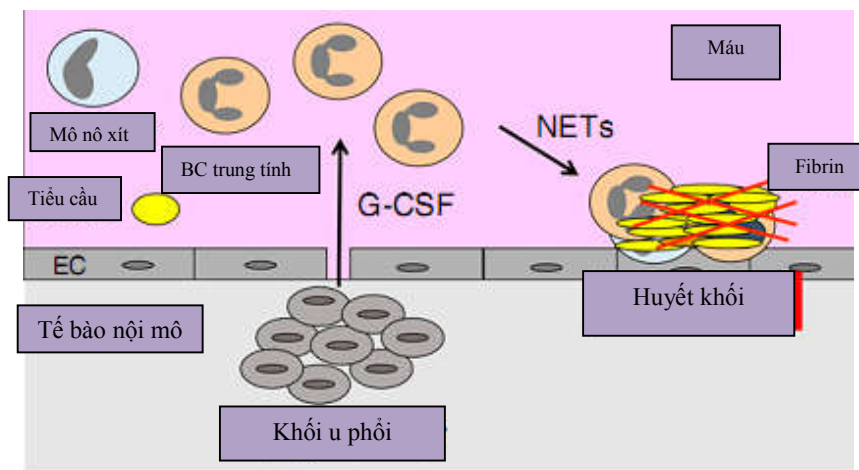
❖ ***Bạch cầu và huyết khối ở bệnh nhân ung thư***

Tăng SLBC thường thấy ở bệnh nhân UTP, đó có thể là hiện tượng tăng bạch cầu do u. Nghiên cứu thấy tăng yếu tố G-CSF, GM-CSF, IL-6 ở bệnh nhân ung thư và có thể những chất này được tiết bởi tế bào u.

Một số nghiên cứu khác thấy tăng SLBC có liên quan với tăng nguy cơ HKTM ở bệnh nhân ung thư. BCTT có thể tăng khả năng hình thành huyết khối do tạo ra những bẫy ngoại bào (neutrophil extracellular traps-NETs), trong khi mô nô có thể tiết TF.

NETs giúp giữ tiểu cầu và các túi nhỏ ổn định cục đông. Ngoài ra, NETs tăng hoạt tính TF bởi gắn với elastase và cathepsin G, phức hợp này ức chế TFPI.

Từ kết quả nghiên cứu lâm sàng cho thấy vai trò của BCTT và mô nhô trong hình thành huyết khối là rất lớn. Ức chế tiết cytokin hoặc ức chế tạo NETs có thể là chiến lược mới trong việc giảm tỷ lệ huyết khối ở bệnh nhân ung thư có tăng SLBC [73], [74].



**Sơ đồ 1.3. Vai trò của BCTT với huyết khối ở bệnh nhân UTP [73]**

❖ **Tăng SLTC và huyết khối ở bệnh nhân ung thư**

Tiểu cầu không những đóng vai trò trung tâm trong việc hình thành huyết khối động mạch mà còn cả trong HKTĐM. Tăng SLTC là một bất thường huyết học thường thấy trong bệnh nhân ung thư, đặc biệt là UTP. Những bệnh nhân có tăng SLTC trước khi phát hiện ung thư có tỷ lệ huyết khối cao hơn so với những bệnh nhân có SLTC thấp. Tương tự, ở những bệnh nhân ung thư có SLTC cao có nguy cơ huyết khối cao hơn so với nhóm có SLTC thấp.

ADP và thrombin là những chất gây ngưng tập tiểu cầu và đều được tiết bởi tế bào u. Trong đó các tế bào ung thư tiết ADP, gây ngưng tập tiểu cầu qua receptor P2Y<sub>1</sub> và P2Y<sub>12</sub>.

Cơ chế tăng SLTC ở bệnh nhân ung thư, là do IL-6 được tiết bởi tế bào u có vai trò tăng tổng hợp TPO ở gan. Bởi vậy, cắt đứt con đường tác dụng giữa IL-6 và TPO có thể làm giảm SLTC và giảm tỷ lệ huyết khối ở bệnh nhân ung thư.

Từ những kết quả nghiên cứu thu được, gợi ý rằng dùng thuốc chống ngưng tập tiểu cầu có thể là phù hợp trong việc dự phòng huyết khối ở một số loại ung thư [73], [74].

❖ ***P-selectin và huyết khối ở bệnh nhân ung thư***

Bệnh nhân ung thư có nồng độ cao P-selectin hòa tan lưu hành trong máu và có tỷ lệ HKTM cao hơn. P-selectin được tiết bởi tiểu cầu và tế bào nội mô có thể tăng khả năng hình thành huyết khối.Ức chế P-selectin làm giảm tỷ lệ huyết khối ở mô hình trên chuột thí nghiệm. Điều này gợi ý P-selectin là một đích nhắm mới trong việc dự phòng huyết khối ở bệnh nhân ung thư [73].

❖ ***Yếu tố tổ chức và huyết khối ở bệnh nhân ung thư***

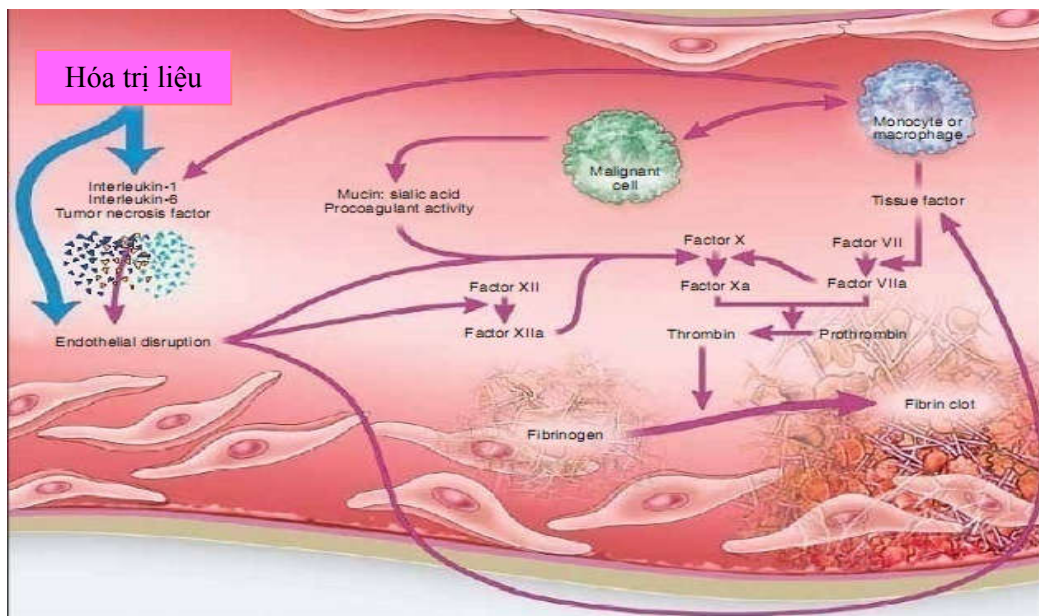
Yếu tố tổ chức là yếu tố tiền đông máu được tiết từ tế bào u đặc trưng nhất. Nó phát động con đường đông máu ngoại sinh, dẫn đến tạo nhiều thrombin, từ đó hoạt hóa tiểu cầu và tạo cục máu đông. Lượng lớn TF được tiết bởi các tế bào dưới nội mô như nguyên bào sợi, tế bào quanh mạch máu (pericyte) và các tế bào cơ trơn mạch máu (vascular smooth muscle cells) có vai trò khuếch đại đông máu khi tổn thương mạch. Ở những tổ chức ác tính bao gồm cả tế bào dưới nội mô và tế bào u đều tiết TF [73], [74].

❖ ***Vi hạt (microparticle-MP) và huyết khối ở bệnh nhân ung thư***

MP giải phóng từ các tế bào ung thư, nó có thể tham gia trực tiếp hoặc gián tiếp vào cơ chế hình thành huyết khối ở bệnh nhân ung thư. MP có đường kính khoảng 0,1-1 $\mu$ m, chúng được giải phóng từ các tế bào bình thường hoạt hóa hoặc tế bào ung thư [73].

❖ **Một số yếu tố khác và huyết khối ở bệnh nhân ung thư**

Khi các tế bào mô hoặc các đại thực bào tương tác với các tế bào u, chúng giải phóng TNF, IL-1 và IL-6, gây tổn thương nội mô và làm bong các tế bào nội mô. Sự tương tác giữa các tế bào u với đại thực bào cũng hoạt hóa tiểu cầu, yếu tố XII và yếu tố X, dẫn đến việc tạo ra thrombin và huyết khối [73]. Cytokin làm tăng khả năng gắn C4 với PS tự do và làm giảm hoạt tính PS. Không có đồng yếu tố là PS tự do, vai trò kháng đông sinh lý của PC bị suy giảm. Ngoài ra, cả hệ thống đông máu và TSH đều bị hoạt hóa bởi tế bào u. Các tế bào u vừa tiết các yếu tố tham gia hoạt hóa và các yếu tố ức chế tiêu fibrin như tPA, uPA, PAI [75].



**Sơ đồ 1.4. Cơ chế tạo huyết khối trong ung thư [76]**

**1.5. Một số kết quả nghiên cứu về thay đổi huyết học, đông máu trong UTP.**

**1.5.1. Tình hình nghiên cứu về thay đổi huyết học trên bệnh nhân UTP.**

Nghiên cứu của Liu H.B (2012) trên 833 bệnh nhân UTPKTBN thấy có liên quan giữa SLTC với tình trạng hạch. SLTC trung bình của nhóm N0 đều thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm N1, N2, N3 (với  $p < 0,05$ ); so sánh SLTC với giai đoạn bệnh thấy SLTC trung bình ở giai đoạn I thấp hơn có ý nghĩa so với



giai đoạn II, III, IV với giá trị p lần lượt là  $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$  và  $p < 0,001$ . Giá trị tiên lượng của SLTC với TGSTTB tác giả thấy TGSTTB trung bình ở 431 bệnh nhân UTPKTBN được theo dõi là 463,8 ngày. Nhóm có SLTC  $< 214,5\text{G/L}$  ( $n=216$ ) có TGSTTB là 490 ngày so với nhóm có SLTC  $\geq 214,5\text{G/L}$  ( $n=215$ ) có TGSTTB là 437,4 ngày với  $p=0,042$  [77].

Lee S và cs (2017) nghiên cứu trên 135 bệnh nhân UTPKTBN thấy tỷ lệ thiếu máu ở nam là 55,1% và ở nữ là 62,5%, tỷ lệ thiếu máu chung là 57,8%; tăng SLTC là 8,88%; tăng BCTT là 13,33%; giảm lymphô là 42,22%; tăng mônô là 9,62%. TGSTTB của nhóm thiếu máu là 9,8 tháng ngắn hơn so với nhóm không thiếu máu là 13,8 tháng với  $p=0,045$ . TGSTTB của nhóm tăng BCTT là 3,7 tháng ngắn hơn so với nhóm BCTT bình thường là 13,4 tháng với  $p < 0,001$ . TGSTTB của nhóm giảm lymphô là 9,2 tháng ngắn hơn so với nhóm tăng lymphô là 17,7 tháng với  $p=0,011$ . TGSTTB của nhóm tăng mônô là 3,5 tháng ngắn hơn so với nhóm mônô bình thường là 13,2 tháng với  $p < 0,001$  [78].

### ***1.5.2. Tình hình nghiên cứu về đông máu trên bệnh nhân UTP.***

Zhao J và CS (2012) nghiên cứu 160 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn, nghiên cứu sự thay đổi lượng fibrinogen với đặc điểm lâm sàng, đáp ứng điều trị, trước và sau điều trị hóa chất. Kết quả thấy nam chiếm 63,8% nữ chiếm 36,2%, tuổi trung bình là 57 tuổi, tuổi bé nhất là 28 tuổi lớn nhất là 77; lượng fibrinogen trung bình trước khi điều trị là  $4,72 \pm 1,46\text{g/L}$ ; lượng fibrinogen có liên quan đến giới với  $p=0,041$ , lượng fibrinogen sau điều trị có liên quan đến tuổi với  $p=0,018$  và giới (với  $p=0,023$ ). Với giá trị trung vị lượng fibrinogen là  $4,4\text{g/L}$ ; TGSTKTT ở nhóm lượng fibrinogen  $\geq 4,4\text{g/L}$  là 132 ngày so với nhóm lượng fibrinogen  $< 4,4\text{g/L}$  là 171 ngày với  $p=0,085$ ; TGSTTB ở nhóm lượng fibrinogen  $\geq 4,4\text{g/L}$  là 292 ngày so với nhóm lượng fibrinogen  $< 4,4\text{g/L}$  là 432 ngày với  $p=0,003$  [79].

Nghiên cứu về giá trị tiên lượng của nồng độ D-dimer ở bệnh nhân UTP của Komurcuoglu B và cs (2011) thấy nồng độ D-dimer trung bình là 1250 ng/dl cao hơn so với nhóm tham chiếu, bệnh nhân có TGST dài hơn khi có nồng độ D-dimer thấp và kết luận nồng độ D-dimer là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa ở bệnh nhân UTP [13].

Theo Buosi R và cs (2013) nghiên cứu trên 355 bệnh nhân UTP trong đó 307 bệnh nhân UTPKTBN và 48 bệnh nhân UTPTBN loại khỏi nghiên cứu, cho thấy tỷ lệ HKTM là 11,7% (36/307). Tỷ lệ HKTM cao hơn ở giai đoạn IIIB-IV, UTBM tuyến, và ở nhóm điều trị bằng cisplatin [80]. Chew H.K và cs (2008) nghiên cứu trên 91.933 bệnh nhân UTP mới chẩn đoán thấy tỷ lệ HKTM theo thể mô bệnh học trong 6 tháng đầu điều trị: UTBM tuyến là 9,9%/năm; UTBM vảy là 4,8%/năm; UTBM tế bào lớn là 6,6%/năm; UTBM tế bào nhỏ là 4,5%/năm [81]. Connolly G.C và cs (2012) nghiên cứu trên 6.732 bệnh nhân UTP và 17.284 bệnh nhân làm nhóm tham chiếu, thấy tỷ lệ HKTM là 13,9% ở nhóm UTP và 1,4% ở nhóm tham chiếu [82]. Nghiên cứu của Crolow C và cs (2013) trên 1.940 bệnh nhân UTP, có tỷ lệ HKTM là 9,8% [83]. Zhang Y và cs (2014) nghiên cứu 673 bệnh nhân UTP thấy tỷ lệ HKTM là 13,2% trong đó có 6,2% là HKTM sâu, 4,9% là nhồi máu phổi (NMP), và 2,1% bệnh nhân vừa bị HKTM sâu vừa bị NMP [84]. Blom W.J và cs (2004) nghiên cứu trên 537 bệnh nhân UTP thấy nguy cơ huyết khối ở bệnh nhân UTP cao hơn 20 lần so với quần thể thường, trong đó tỷ lệ huyết khối ở nhóm UTBM vảy là 10/258 (3,88%) và ở nhóm UTBM tuyến là 14/133 (10,53%). Thời gian trung vị từ khi chẩn đoán UTP đến khi biểu hiện huyết khối là 5,3 tháng (0,0-56,4 tháng). Tỷ lệ HKTM trong 6 tháng đầu sau khi chẩn đoán UTP là 112,9/1000 người/năm [85]. Walker A.J và cs (2016) nghiên cứu trên 10.598 bệnh nhân UTP thấy tỷ lệ HKTM là 364/10.598 (chiếm 3,43%) trong đó tỷ lệ HKTM ở nhóm UTPTBN là 9,1% (33/364), HKTM ở nhóm UTBM vảy là 20,3% (74/364), HKTM ở nhóm UTBM tuyến là 27,5% (100/364) còn lại là nhóm khác và không xếp loại [86].

## 1.6. Một số nghiên cứu ở Việt Nam

Nguyễn Văn Tình (2018) nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và ứng dụng phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến phế quản theo Hiệp hội ung thư phổi quốc tế năm 2011 trên 245 bệnh nhân UTP thấy số lượng hồng cầu trung bình là  $4,4 \pm 0,6$ T/L; lượng HST trung bình là  $130,2 \pm 17,3$ g/L; số lượng tiểu cầu trung bình là  $316,1 \pm 97,7$ G/L trong đó thấp nhất là 98G/L và cao nhất là 676G/L và số lượng bạch cầu trung bình là  $9,7 \pm 3,2$ G/L trong đó thấp nhất là 4,0G/L và cao nhất là 33,0G/L [87]. Đặng Thành Đô (2015) nghiên cứu hội chứng cận ung thư ở bệnh nhân ung thư phổi nguyên phát trên 77 bệnh nhân UTP thấy tăng số lượng tiểu cầu là 21% [88]. Lê Đăng Tân (2016) nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư phổi điều trị tại khoa ung bướu và chăm sóc giảm nhẹ Bệnh viện Đại học Y Hà Nội (2012-2015) trên 102 bệnh nhân thấy tỷ lệ thiếu máu là 23,2% trong đó lượng HST thấp nhất là 92g/L và cao nhất là 164g/L; tỷ lệ tăng số lượng bạch cầu là 41,1% trong đó SLBC thấp nhất là 3,84G/L và cao nhất là 32,07G/L; tỷ lệ tăng số lượng tiểu cầu là 15,8% trong đó SLTC thấp nhất là 136G/L và cao nhất là 789G/L [89].

## CHƯƠNG 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 137 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là UTP được điều trị bằng phác đồ PC và IP tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai trong thời gian từ tháng 3 năm 2014 đến tháng 12 năm 2017 và 34 người trưởng thành khỏe mạnh là nhóm tham chiếu.

##### 2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Các bệnh nhân được chẩn đoán xác định UTP nguyên phát.
- Mới điều trị lần đầu.
- Từ 16 tuổi trở lên.
- Tự nguyện tham gia vào nghiên cứu.
- Chức năng gan, thận bình thường.
- Không dùng thuốc ảnh hưởng đến tế bào máu và hệ thống đông máu như: heparin, kháng đông đường uống và thuốc chống kết dính tiểu cầu.

- Bệnh nhân được điều trị theo phác đồ PC và IP

#### + Hóa chất phác đồ PC cho UTPKTBN (n=121 bệnh nhân)

##### **Bước 1: chuẩn bị**

- Giải thích cho bệnh nhân về qui trình tiến hành điều trị, các tác dụng không mong muốn của hóa chất.

- Chuẩn bị các thuốc:

+ Paclitaxel

+ Carboplatin

+ Các loại dịch truyền, thuốc chống nôn, thuốc dự phòng và chống sốt

**Bước 2:** đặt đường truyền tĩnh mạch natri clorua 0,9% x 250ml. Truyền tĩnh mạch 60 giọt/phút.

**Bước 3:** trước khi truyền hóa chất 30 phút

- Solumedrol 40mg x1 ống hoặc dexamethason 4mg x 2 ống, tiêm tĩnh mạch
- Pantoprazole 40mg x 1 ống, tiêm tĩnh mạch
- Diphenhydramine 10mg x 2 ống, tiêm tĩnh mạch
- Ondansetron 8mg x 1 ống, tiêm tĩnh mạch

**Bước 4:** Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup>, pha trong 250ml natri clorua 0,9%, truyền tĩnh mạch trong 2 giờ.

**Bước 5:** natri clorua 0,9% x 250 ml. Truyền tĩnh mạch 60 giọt/phút để tráng dây truyền với lượng dịch 10ml.

**Bước 6:** Carboplatin 300mg/m<sup>2</sup>, pha trong 250ml natri clorua 0,9%, truyền tĩnh mạch trong 1,5-2 giờ.

**Bước 7:** truyền hết số dịch còn lại của bước 2.

Chu kỳ 21 ngày. Điều trị ít nhất 6 chu kỳ hoặc đến khi bệnh tiến triển. Nếu chưa đủ 6 chu kỳ nhưng bệnh tiến triển hoặc có độc tính trầm trọng thì dừng lại, chuyển phác đồ khác, hoặc phương pháp khác không điều trị, chỉ chăm sóc giảm nhẹ.

**Hóa chất phác đồ IP cho UTPTBN (n=16 bệnh nhân)**

**Hóa chất ngày 1:**

**Bước 1: chuẩn bị**

- Giải thích cho bệnh nhân về qui trình tiến hành điều trị, các tác dụng không mong muốn của hóa chất.

- Chuẩn bị các thuốc:

+ Irinotecan 60mg/ m<sup>2</sup>

+ Cisplatin 60mg/ m<sup>2</sup>

+ Các loại dịch truyền, thuốc chống nôn, thuốc dự phòng và chống sốc

**Bước 2:** đặt đường truyền tĩnh mạch natri clorua 0,9% x 250ml. Truyền tĩnh mạch 60 giọt/phút.

**Bước 3:** trước khi truyền hóa chất 30 phút

- Solumedrol 40mg x1 ống hoặc dexamethason 4mg x 2 ống, tiêm tĩnh mạch
- Pantoprazole 40mg x 1 ống, tiêm tĩnh mạch
- Diphenhydramine 10mg x 2 ống, tiêm tĩnh mạch
- Ondansetron 8mg x 1 ống, tiêm tĩnh mạch

**Bước 4:** Irinotecan 60mg/ m<sup>2</sup>, pha trong 250ml glucose 5%, truyền tĩnh mạch trong 2 giờ.

**Bước 5:** Osmofudin 20% x 250ml, truyền tĩnh mạch 60 giọt/phút, truyền 1/2 chai.

**Bước 6:** Cisplatin 60mg/ m<sup>2</sup>, pha trong 250ml natri clorua 0,9%, truyền tĩnh mạch trong 2 giờ.

**Bước 7:** Osmofudin 20% x 250ml, truyền tĩnh mạch 60 giọt/phút, truyền 1/2 chai.

**Bước 8:** truyền hết số dịch còn lại của bước 2.

### **Hóa chất ngày 8, 15:**

**Bước 1: chuẩn bị**

- Chuẩn bị các thuốc:
- + Irinotecan 60mg/ m<sup>2</sup>
- + Các loại dịch truyền, thuốc chống nôn, thuốc dự phòng và chống sốc

**Bước 2:** đặt đường truyền tĩnh mạch natri clorua 0,9% x 250ml. Truyền tĩnh mạch 60 giọt/phút.

**Bước 3:** trước khi truyền hóa chất 30 phút

- Solumedrol 40mg x1 ống hoặc dexamethason 4mg x 2 ống, tiêm tĩnh mạch
- Pantoprazole 40mg x 1 ống, tiêm tĩnh mạch
- Diphenhydramine 10mg x 2 ống, tiêm tĩnh mạch
- Ondansetron 8mg x 1 ống, tiêm tĩnh mạch

**Bước 4:** Irinotecan 60mg/ m<sup>2</sup>, pha trong 250ml glucose 5%, truyền tĩnh mạch trong 2 giờ.

**Bước 5:** truyền hết số dịch còn lại của bước 2.

Chu kỳ 21 ngày. Điều trị ít nhất 6 chu kỳ hoặc đến khi bệnh tiến triển. Nếu chưa đủ 6 chu kỳ nhưng bệnh tiến triển hoặc có độc tính trầm trọng thì dừng lại, chuyển phác đồ khác, hoặc phương pháp khác không điều trị, chỉ chăm sóc giảm nhẹ.

- Số bệnh nhân được điều trị hết 3 đợt là 137 bệnh nhân, đủ 6 đợt hóa chất theo phác đồ là 103 bệnh nhân.

### ***2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ khỏi nghiên cứu***

Các bệnh nhân không đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn trên và:

- Có chẩn đoán UTP thứ phát do di căn từ ung thư khác đến phổi.
- Có chống chỉ định điều trị hóa chất: suy gan, suy thận, mắc một số bệnh cấp và mạn tính trầm trọng và có nguy cơ tử vong gần.
- Phụ nữ có thai hoặc đang nuôi con bú.
- Có kết hợp với bệnh ung thư khác.
- Không đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

### ***2.1.3. Tiêu chuẩn chọn nhóm tham chiếu***

34 người trưởng thành khỏe mạnh được lựa chọn từ học viên, nhân viên, người khám sức khỏe... có tỷ lệ nam/nữ và độ tuổi tương đương nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Không có tiền sử mắc các bệnh hệ thống tạo máu, rối loạn đông cầm máu, không dùng các thuốc ảnh hưởng đến xét nghiệm tế bào máu, đông cầm máu.

## **2.2. Vật liệu nghiên cứu**

Lấy 6ml máu ngoại vi để làm các xét nghiệm:

+ Tế bào máu ngoại vi: 2ml máu xét nghiệm là máu tĩnh mạch chống đông bằng EDTA 1mg/ml (ethylen - diamin - tetra - acetic).

+ Các xét nghiệm đông máu: 3,6ml máu xét nghiệm là máu tĩnh mạch, phân phối vào 2 ống đông máu, mỗi ống có chứa 0,2ml chất chống đông bằng citrat natri 3,2% để đảm bảo tỷ lệ 1 thể tích chống đông / 9 thể tích máu toàn phần.

## 2.3. Phương pháp nghiên cứu

### 2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu mô tả tiến cứu, và có nhóm chứng.

### 2.3.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức kiểm định sự khác biệt giữa giá trị của 2 biến định lượng (công thức của TCYTTG):

$$n = \frac{2\sigma^2 (Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Trong đó :

- Mức tin cậy  $\alpha=5\%$
- Lực của test  $1-\beta=80\%$
- $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$
- $Z_{1-\beta} = 0,842$
- Độ lệch chuẩn  $\sigma = 70,9$
- Giá trị D-dimer nhóm người bình thường  $\mu_1 = 375\mu\text{g/L}$  (ngưỡng giá trị bình thường)
- Giá trị D-dimer nhóm tử vong  $\mu_2 = 406,5\mu\text{g/L}$  từ nghiên cứu của Ursavaş A và cs năm 2010 [15].

Áp dụng công thức trên, chúng tôi tính được cỡ mẫu lý thuyết là 80 bệnh nhân. Trong nghiên cứu này, chúng tôi có 137 bệnh nhân.



### **2.3.3. Nội dung nghiên cứu cụ thể**

#### **2.3.3.1. Nghiên cứu sự thay đổi một số chỉ số tế bào máu ngoại vi và đông máu trên bệnh nhân ung thư phổi nguyên phát.**

##### **a. Các thông số đánh giá thay đổi tế bào máu ngoại vi và đông máu**

###### **\* Các thông số đánh giá thay đổi tế bào máu ngoại vi**

###### **- Hồng cầu:**

- + Số lượng hồng cầu (T/L).
- + Lượng huyết sắc tố (g/L).
- + Thể tích trung bình hồng cầu (MCV) (fl).
- + Lượng huyết sắc tố trung bình hồng cầu (MCH) (pg).
- + Nồng độ huyết sắc tố trung bình hồng cầu (MCHC) (g/L)
- + Dải phân bố hồng cầu (RDW-CV%)

###### **- Bạch cầu:**

- + Số lượng bạch cầu toàn bộ (G/L).
- + Số lượng bạch cầu trung tính (G/L).
- + Số lượng lymphô (G/L).
- + Số lượng mônô (G/L).
- + Tỷ lệ số lượng bạch cầu trung tính/số lượng lymphô (NLR).
- + Tỷ lệ số lượng bạch cầu trung tính/số lượng bạch cầu (NWR).
- + Tỷ lệ số lượng lymphô/số lượng bạch cầu (LWR).
- + Tỷ lệ số lượng lymphô/số lượng mônô (LMR).
- + Tỷ lệ số lượng mônô/số lượng bạch cầu (MWR).
- + Tỷ lệ số lượng tiểu cầu/số lượng lymphô (PLR).

###### **- Số lượng tiểu cầu (G/L).**

###### **\* Các thông số đánh giá thay đổi đông máu.**

- PT (giây, INR, tỷ lệ %).
- APTT (giây, rAPTT).

- Fibrinogen (g/L).
- D-dimer (mg/L FEU).
- Anti thrombin III (%)
- Protein C (%)
- Protein S (%)
- ROTEM: INTEM (các chỉ số CT(giây), A5(mm), MCF(mm), TPI); EXTEM (các chỉ số CT(giây), A5(mm), MCF(mm), TPI); FIBTEM (các chỉ số CT(giây), A5(mm), MCF(mm)).

**\* Thời điểm lấy máu làm xét nghiệm trong nghiên cứu**

Mẫu máu làm xét nghiệm được lấy sau khi có chẩn đoán xác định và trước khi tiến hành điều trị lần đầu, và trước khi điều trị các lần tiếp theo (từ lần điều trị thứ 2 trở đi chỉ làm xét nghiệm tế bào máu ngoại vi).

**\* Các kỹ thuật xét nghiệm huyết học và tiêu chuẩn đánh giá:**

Các xét nghiệm tế bào máu ngoại vi và đông máu được thực hiện tại Trung tâm Huyết học - Truyền máu Bệnh viện Bạch Mai trong vòng 1 giờ sau khi lấy máu.

Các xét nghiệm tế bào máu được thực hiện trên máy phân tích tế bào tự động XN 3000 cùng với hoá chất của hãng Sysmex (Nhật Bản) và ống xét nghiệm của hãng BD. Chỉ số bình thường các thông số này được dựa vào Đồ Trung Phần [90].

+ Số lượng hồng cầu (T/L): bình thường: 4,3-5,8T/L với nam, 3,9-5,4T/L với nữ.

+ Lượng huyết sắc tố (g/L): bình thường 125-145g/L với nữ và 139-163g/L với nam.

+ Tiêu chuẩn thiếu máu và mức độ thiếu máu: HST từ 80 đến <120g/L: thiếu máu nhẹ.  $80 > \text{HST} \geq 60 \text{g/L}$ : thiếu máu vừa.  $\text{HST} < 60 \text{g/L}$ : thiếu máu nặng [91].

+ Thể tích trung bình hồng cầu (MCV) (fl): bình thường 80-96fl.

+ Lượng huyết sắc tố trung bình hồng cầu (MCH) (pg): bình thường 28-33pg.

- Bạch cầu:

+ Số lượng bạch cầu toàn bộ (G/L). Bình thường 4-12G/L, khi  $SLBC < 4G/L$  là giảm bạch cầu, khi  $SLBC > 12G/L$  là tăng bạch cầu.

+ Số lượng bạch cầu trung tính: bình thường 1,6-8,9 G/L. Tăng khi  $> 8,9G/L$ .

+ Số lượng lymphô: bình thường 0,8-5,9 G/L. Giảm khi  $< 0,8G/L$ , Tăng khi  $> 5,9 G/L$ .

+ Số lượng mônô: bình thường 0,1-0,6 G/L. Tăng khi  $> 0,6 G/L$ .

+ Tỷ lệ số lượng bạch cầu trung tính/số lượng lymphô (NLR).

+ Tỷ lệ số lượng bạch cầu trung tính/số lượng bạch cầu (NWR).

+ Tỷ lệ số lượng lymphô/số lượng bạch cầu (LWR).

+ Tỷ lệ số lượng lymphô/số lượng mônô (LMR).

+ Tỷ lệ số lượng mônô/số lượng bạch cầu (MWR).

+ Tỷ lệ số lượng tiểu cầu/số lượng lymphô (PLR).

- Số lượng tiểu cầu: bình thường 150-400G/L, giảm tiểu cầu khi  $SLTC < 150G/L$  [92], và tăng tiểu cầu khi  $SLTC > 400G/L$  [93], [94].

**\* Các kỹ thuật xét nghiệm đông máu và tiêu chuẩn đánh giá:**

Các xét nghiệm PT, APTT, định lượng fibrinogen, định lượng D-dimer, định lượng AT III, định lượng PC, định lượng PS được thực hiện trên máy phân tích đông máu tự động ACL top 700 (IL- Ý) và thuốc thử của IL- Ý. Sử dụng ống đông máu BD có chứa chất chống đông natri citrate 3,2%. Huyết tương nghèo tiểu cầu: là huyết tương sau khi ly tâm mẫu máu với lực ly tâm cao 2000g tương ứng với 3000 vòng/phút trong 10 phút.

- ✚ Thời gian prothrombin (Prothrombin time - PT)
  - ◇ Nguyên lý: đo thời gian đông của huyết tương được chống đông bằng natri citrate khi cho vào một lượng đầy đủ thromboplastin canxi [95].
  - ◇ Đánh giá kết quả: giá trị bình thường là nằm trong khoảng  $TB \pm 2SD$  của nhóm tham chiếu [96].
- ✚ Thời gian thromboplastin một phần hoạt hóa (Activated Partial Thromboplastin Time - APTT).
  - ◇ Nguyên lý: đo thời gian đông của huyết tương chống đông bằng natri citrate được canxi hoá sau khi thay thế phospholipid tiểu cầu (yếu tố 3 tiểu cầu) bằng cephalin và hoạt hoá tối đa giai đoạn tiếp xúc bằng kaolin [95].
  - ◇ Đánh giá: giá trị bình thường là nằm trong khoảng  $TB \pm 2SD$  của nhóm tham chiếu [96].
- ✚ Định lượng fibrinogen
  - ◇ Nguyên lý (theo phương pháp Clauss): khi cho thừa thrombin, thời gian đông của huyết tương được pha loãng thích hợp (1/10) tỉ lệ trực tiếp với nồng độ fibrinogen huyết tương [95].
  - ◇ Đánh giá kết quả: giá trị bình thường là nằm trong khoảng  $TB \pm 2SD$  của nhóm tham chiếu [96].
- ✚ Định lượng nồng độ D-dimer
  - ◇ Nguyên lý: các phân tử polystyrene gắn các kháng thể đơn dòng chống D-dimer sẽ ngưng kết khi được cho vào mẫu huyết tương có chứa D-dimer. Phản ứng ngưng kết làm tăng độ đục và được phát hiện bằng phép đo độ đục của huyết tương [95].
  - ◇ Đánh giá kết quả nồng độ D-dimer: giá trị bình thường là nằm trong khoảng  $TB \pm 2SD$  của nhóm tham chiếu [96].
- ✚ Định lượng AT III

- ◇ Nguyên lý: AT III có mặt trong huyết tương được heparin biến đổi thành một chất ức chế trực tiếp và bất hoạt thrombin được cho sẵn. Lượng thrombin còn lại được xác định bởi làm tăng mật độ quang học ở bước sóng 405 nm [95].
- ◇ Đánh giá kết quả: giá trị bình thường là nằm trong khoảng  $TB \pm 2SD$  của nhóm tham chiếu [96].

#### ✚ Định lượng hoạt tính PC

- ◇ Nguyên lý: dựa vào đo thời gian APTT phụ thuộc yếu tố V và VIII, PC được kích hoạt bởi nọc rắn đặc hiệu (chất kích hoạt PC) sẽ gây ức chế yếu tố V và VIII. Vì vậy, khi lấy huyết tương bệnh nhân được pha loãng trước (tỉ lệ 1:1) trộn với huyết tương cung cấp đủ các yếu tố đông máu cần thiết trừ PC thì thời gian đông huyết tương phụ thuộc vào hoạt tính của PC bệnh nhân. Do đó, APTT kéo dài sẽ phụ thuộc vào hoạt tính của PC [95].
- ◇ Đánh giá kết quả: giá trị bình thường là nằm trong khoảng  $TB \pm 2SD$  của nhóm tham chiếu [96].

#### ✚ Định lượng hoạt tính PS tự do

- ◇ Nguyên lý: đo thời gian đông huyết tương sau khi trộn huyết tương bệnh nhân đã được pha loãng trước với huyết tương có đủ các yếu tố đông máu cần thiết và PC trừ PS được kích hoạt bởi nọc rắn Russell (venom of Russell's viper). Như vậy, thời gian đông huyết tương phụ thuộc vào hoạt tính của PS [95].
- ◇ Đánh giá kết quả: giá trị bình thường là nằm trong khoảng  $TB \pm 2SD$  của nhóm tham chiếu [96].

#### ✚ ROTEM (rotational thromboelastometry):

- ◇ Nguyên lý: phân tích sự thay đổi dao động của trục xoay bằng cảm biến quang học.

◇ Các xét nghiệm ROTEM:

- Xét nghiệm INTEM: cho 300µl máu toàn phần được chống đông bằng natri citrate 3,2% với 20µl hóa chất startem (0,2M can xi) và 20µl hóa chất INTEM (gồm có ellagic axít và thromboplastin-phospholipid) hoạt hóa và đánh giá đông máu theo con đường nội sinh [97], [98].
- Xét nghiệm EXTEM: cho 300µl máu toàn phần được chống đông bằng natri citrate 3,2% với 20µl hóa chất startem (0,2M can xi) và 20µl hóa chất EXTEM (thromboplastin tổ chức) hoạt hóa và đánh giá đông máu theo con đường đông máu ngoại sinh [97], [98].
- Xét nghiệm FIBTEM: cho 300µl máu toàn phần được chống đông bằng natri citrate 3,2% với 20µl hòa chất EXTEM (thromboplastin tổ chức) và 20µl FIBTEM (cytochalasin D -chất ức chế tiểu cầu). Đánh giá tạo fibrin và polymer hóa fibrin mà không bị ảnh hưởng bởi tiểu cầu [98].

◇ Các chỉ số ROTEM:

- CT (clotting time: thời gian đông): CT là thời gian từ khi bắt đầu xét nghiệm bằng việc cho các chất kích hoạt cục máu đông đến khi biên độ đạt 2mm. Khởi đầu của quá trình đông máu, tạo thrombin và bắt đầu quá trình polyme hóa. Đánh giá yếu tố đông máu, chất chống đông và TF.
- Chỉ số A5: là biên độ cục đông tại thời điểm 5 phút sau CT. Thể hiện độ cứng của cục đông. Đánh giá tiểu cầu, fibrinogen, yếu tố XIII.
- Chỉ số MCF (maximum clot firmness: cục đông tối đa): là biên độ tối đa đạt được trước khi cục máu đông bị tan. Đo độ chắc cục đông, thể hiện chất lượng của cục đông. Đánh giá tương tự chỉ số A5.
- $TPI = ((100 \times MCF) / (100 - MCF)) / CFT$ .

(trong đó: TPI: thrombodynamic potential index: chỉ số dự đoán huyết khối, CFT: clot formation time-thời gian tạo cục đông)

- ◇ Đánh giá kết quả: giá trị bình thường là nằm trong khoảng  $TB \pm 2SD$  của nhóm tham chiếu.

**\* Các kỹ thuật xét nghiệm chẩn đoán huyết khối**

◇ **Chẩn đoán huyết khối tĩnh mạch sâu**

+ Siêu âm Duplex tĩnh mạch: duplex là kỹ thuật không xâm lấn thường qui, có độ nhạy tốt và đặc hiệu nhất. Chúng tôi dùng kỹ thuật này để đánh giá tĩnh mạch đùi chung và tĩnh mạch khoeo cho những bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng nghi ngờ huyết khối.

+ Chụp CLVT, MRI tĩnh mạch: chụp CLVT xoắn ốc dành cho những trường hợp nghi huyết tắc phổi.

◇ **Chẩn đoán huyết khối tĩnh mạch não**

+ Các biểu hiện lâm sàng: tăng áp lực nội sọ, đau đầu, nhìn mờ, phù gai thị, liệt dây thần kinh IV.

- Dấu hiệu thần kinh khu trú: liệt nửa người, mất ngôn ngữ, co giật

- Bệnh não lan tỏa: lú lẫn, hôn mê, co giật

- Hội chứng xoang hang: liệt dây III, IV, VI, lồi mắt

+ Chụp CLVT: sự phồng ra khu trú hay lan tỏa của tĩnh mạch; tăng đậm độ xoang tĩnh mạch và những tĩnh mạch vỏ não; những tổn thương nhu mô, thường đa ổ, các tổn thương giảm đậm độ thấp có phù và xuất huyết (đậm độ cao). Đồi thị và hạch nền bị ảnh hưởng nếu huyết khối tĩnh mạch não trong.

+ Chụp MRI: cấp tính: không có những dòng chảy trong xoang màng cứng (đồng tỉ trọng trên T1W nhưng giảm tỉ trọng trên T2W). Bán cấp: các xoang tăng tỉ trọng trên T1W và T2W. Tổn thương nhu mô là tăng tỉ trọng trên T2W/FLAIR có phù±xuất huyết±trương phòng khu trú hay lan tỏa [96], [99].

**2.3.3.2. Phân tích mối liên quan giữa thay đổi một số chỉ số tế bào máu ngoại vi và đông máu với đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân ung thư phổi nguyên phát.**

**\* Lâm sàng và cận lâm sàng**

- Mô tả đặc điểm lâm sàng cơ bản như:

+ Tuổi, giới.

+ Giai đoạn bệnh theo TNM: giai đoạn I (gồm IA, IB), giai đoạn II (gồm IIA, IIB), giai đoạn III (gồm IIIA, IIIB) là giai đoạn bệnh nhân chưa có di căn xa (M0), và giai đoạn IV là giai đoạn bệnh nhân có di căn xa (M1).

+ Tình trạng rối loạn đông máu trên lâm sàng: xuất huyết, huyết khối.

+ Vị trí di căn.

- Mô tả đặc điểm cận lâm sàng như:

+ Mô bệnh học: UTPTBN, UTPKTBN

+ Kích thước khối u phổi theo u tiên phát (T3) giữa T4 (đường kính  $U > 7\text{cm}$ ) và T3 (đường kính  $U > 5\text{cm}$  và  $\leq 7\text{cm}$ ): trong nghiên cứu này chúng tôi lấy ngưỡng là  $\leq 7\text{cm}$  và  $> 7\text{cm}$  để tìm hiểu mối liên quan. Để đánh giá được kích thước khối u phổi, chúng tôi dựa trên kết quả chụp CLVT lồng ngực.

- Xác định điểm cắt (cut off), độ nhạy, độ đặc hiệu, diện tích dưới đường cong ROC (ROC: Receiver Operating Characteristics) của các chỉ số tế bào máu ngoại vi và xét nghiệm đông máu với sự kiện sống chết sau khi kết thúc nghiên cứu dựa theo đường cong ROC. Bảng chạy đường cong ROC: giá trị ngưỡng (cut off value) là giá trị được nhiều nghiên cứu xác định để làm mốc phân biệt trong chẩn đoán và tìm các liên quan giữa các chỉ số nghiên cứu với một số yếu tố khác như đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và thời gian sống thêm. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng đường cong ROC để xác định giá trị ngưỡng tối ưu cho các chỉ số tế bào máu ngoại vi và đông máu dựa vào chỉ số You den index lớn nhất ( $\text{sensitivity} + \text{specificity} - 1$ ). So sánh giữa nhóm thấp và nhóm cao của các chỉ số tế bào máu ngoại vi và xét nghiệm đông máu sử dụng test  $\chi^2$  hoặc Fisher để tìm mối liên quan giữa các chỉ số này với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và thời gian sống thêm (*xem bảng 3.39*).

\* **Đánh giá kết quả điều trị:** bao gồm đánh giá sự thay đổi kích thước, tính chất khối u, xác định các tỷ lệ đáp ứng khách quan theo RECIST 1.1 [100].



✚ **Thời điểm đánh giá:** sau khi kết thúc hóa chất 6 chu kỳ hoặc khi có diễn biến bất thường về lâm sàng. Đối với bệnh nhân điều trị < 6 chu kỳ hóa chất. Thời điểm đánh giá là sau khi kết thúc điều trị hoặc lần đánh giá cuối cùng nếu có.

✚ **Phương tiện đánh giá:** khám lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh (chụp x-quang, siêu âm, chụp CLVT, MRI, xạ hình xương, PET/CT).

✚ **Đánh giá kết quả điều trị**

- Đáp ứng thực thể: đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST 1.1, chia làm 4 mức độ dựa vào khám lâm sàng và cận lâm sàng [100].

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

+ **Đáp ứng một phần:**

(+). Giảm  $\geq 30\%$  tổng kích thước của các tổn thương đích + tổn thương không phải đích không tiến triển.

(+). Hoặc tổn thương đích biến mất + tổn thương không đích không tan hoàn toàn, không tiến triển.

+ **Bệnh ổn định:** tổn thương đích giảm dưới 30% hoặc tăng không quá 20% tổng kích thước + tổn thương không đích không tiến triển.

+ **Bệnh tiến triển:** tăng trên 20% tổng kích thước của các tổn thương đích hoặc xuất hiện thêm tổn thương mới và hoặc tổn thương không đích tiến triển.

- Đánh giá thời gian sống thêm

Đánh giá sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier [101].

Đánh giá các mốc thời gian

+ Ngày bắt đầu điều trị hóa chất.

+ Ngày xuất hiện bệnh tiến triển khi đánh giá đáp ứng.

+ Ngày bệnh nhân tử vong

+ Ngày có thông tin cuối cùng

+ Ngày kết thúc nghiên cứu (31.12.2017)

**+ Thời gian sống thêm toàn bộ:**

- Cách tính: là khoảng thời gian tính từ ngày bắt đầu điều trị đến thời điểm theo dõi có thông tin cuối cùng hoặc bệnh nhân tử vong.
- Xác định các giá trị trung vị, các xác suất sống toàn bộ tại thời điểm 6 tháng, 1 năm, 2 năm sau điều trị.

**+ Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển:**

- Cách tính: là khoảng thời gian tính từ ngày bắt đầu điều trị đến khi bệnh tiến triển khi đánh giá.
- 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.
- Xác định các giá trị trung vị, các xác suất sống thêm không tiến triển tại thời điểm 6 tháng, 1 năm, 2 năm sau điều trị.

**\* Theo dõi thời gian sống thêm:**

- Theo dõi thời gian sống của bệnh nhân thông qua quản lý các lần khám theo hẹn, liên hệ qua điện thoại cho bệnh nhân và gia đình bệnh nhân.

- Thời gian sống thêm toàn bộ: được tính từ ngày bắt đầu điều trị hóa chất đến khi tử vong do bất cứ nguyên nhân gì, ngày có thông tin cuối cùng hoặc ngày kết thúc nghiên cứu. Trong nghiên cứu này, chúng tôi kết thúc nghiên cứu ngày 31 tháng 12 năm 2017. Đồng thời chúng tôi cũng tính tỷ lệ sống thêm tại các thời điểm 6 tháng (6th), 12 tháng (1 năm) và 24 tháng (2 năm) ở các nhóm nghiên cứu.

+ Thời gian sống thêm và tỷ lệ sống thêm tại từng thời điểm được ước lượng theo phương pháp thiết lập đường cong sống thêm của Kaplan-Meier.

+ Phương pháp Kaplan-Meier cho phép sử dụng các bộ dữ liệu không nhất thiết phải đồng bộ. Tỷ lệ sống thêm tích lũy là kết quả của tất cả các thời điểm trước đó, nó khắc phục các sai sót do thiếu thông tin của các đối tượng nghiên cứu. Phương pháp này được áp dụng rộng rãi trong các phân tích thời gian sống thêm và các yếu tố tiên lượng của bệnh nhân ung thư.

#### **2.3.4. Thu thập và phương pháp xử lý thống kê**

- Số liệu của từng bệnh nhân nghiên cứu được ghi theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất (Phụ lục 1).

- Phương pháp thu thập thông tin:

+ Thăm khám lâm sàng trước mỗi đợt điều trị và/hoặc khi có triệu chứng bất thường.

+ Đánh giá các xét nghiệm cận lâm sàng.

+ Đánh giá thời gian sống thêm.

+ Gọi điện trao đổi trực tiếp với bệnh nhân hoặc người thân bệnh nhân.

+ Lựa chọn nhóm tham chiếu, lấy mẫu, phân tích xét nghiệm theo yêu cầu.

- Các số liệu thu thập sẽ được mã hóa và xử lý, phân tích trên chương trình SPSS 16.0 tại Bộ môn Thống kê y học, trường Đại học Y Hà Nội.

- Các thuật toán thống kê:

+ Biến định lượng được tính giá trị trung bình, trung vị, độ lệch chuẩn, giá trị min, max.

+ Biến định tính được tính tỷ lệ %

+ So sánh giữa các giá trị trung bình: sử dụng kiểm định T-test,

+ So sánh các tỷ lệ: sử dụng test  $\chi^2$  các so sánh có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ . Trong trường hợp giá trị mong đợi  $< 5$  thì sử dụng test  $\chi^2$  và hiệu chỉnh Fisher.

+ Tính các giá trị sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier.

+ Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm:

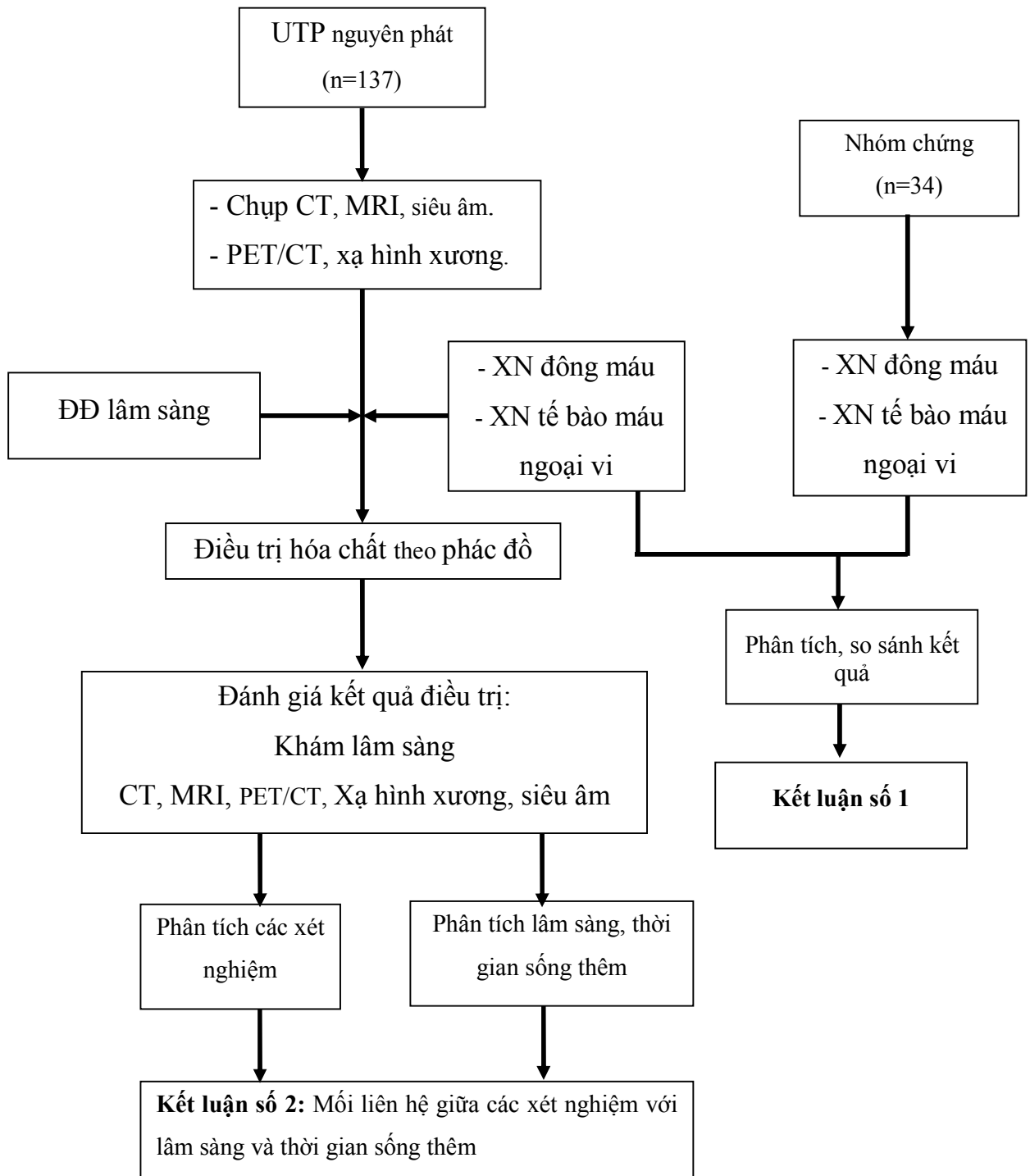
- Phân tích đơn biến: sử dụng phương pháp kiểm định Log rank để so sánh thời gian sống thêm và tỷ lệ sống thêm tại từng thời điểm giữa các phân nhóm. Thống kê Log rank tương đương phân bố  $\chi^2$ , bản chất là áp dụng kiểm định  $\chi^2$  để kiểm định vai trò của biểu thức toán học bao gồm số mất quan sát và số mất kỳ vọng.
- Phân tích đa biến: các yếu tố có ý nghĩa tiên lượng qua phân tích đơn biến được đưa vào phân tích đa biến theo mô hình hồi qui Cox regression để tìm ra các yếu tố có giá trị tiên lượng độc lập (tiên lượng không phụ thuộc). Mô hình hồi qui Cox cho ra các chỉ số sau:
  - Thống kê  $\chi^2$ : kiểm định quan hệ giữa thời gian và tất cả các đồng biến dự đoán trong mô hình.
  - Tỷ số rủi ro, khoảng tin cậy, sai số chuẩn và ý nghĩa thống kê p của từng đồng biến có vai trò đóng góp phần dự đoán thời gian sống thêm trong mô hình Cox.
  - Các biến không tham gia một cách có ý nghĩa trong mô hình Cox.

#### **2.2.5. Khía cạnh đạo đức của đề tài**

Nghiên cứu này tiến hành ở đối tượng là bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị thường quy tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai.

Thực hiện nghiên cứu khi được sự đồng ý của bệnh nhân và gia đình bệnh nhân, không can thiệp điều trị, không yêu cầu bệnh nhân chi phí, chỉ nhằm bảo vệ và nâng cao sức khỏe cho bệnh nhân, không nhằm mục đích nào khác.

## SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



*Hình 2.1. Sơ đồ thiết kế các bước nghiên cứu*

## CHƯƠNG 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 137 bệnh nhân được chẩn đoán UTP và 34 người trưởng thành khỏe mạnh, chúng tôi thu được một số kết quả sau.

#### 3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

##### 3.1.1. Một số đặc điểm về tuổi và giới

*Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới*

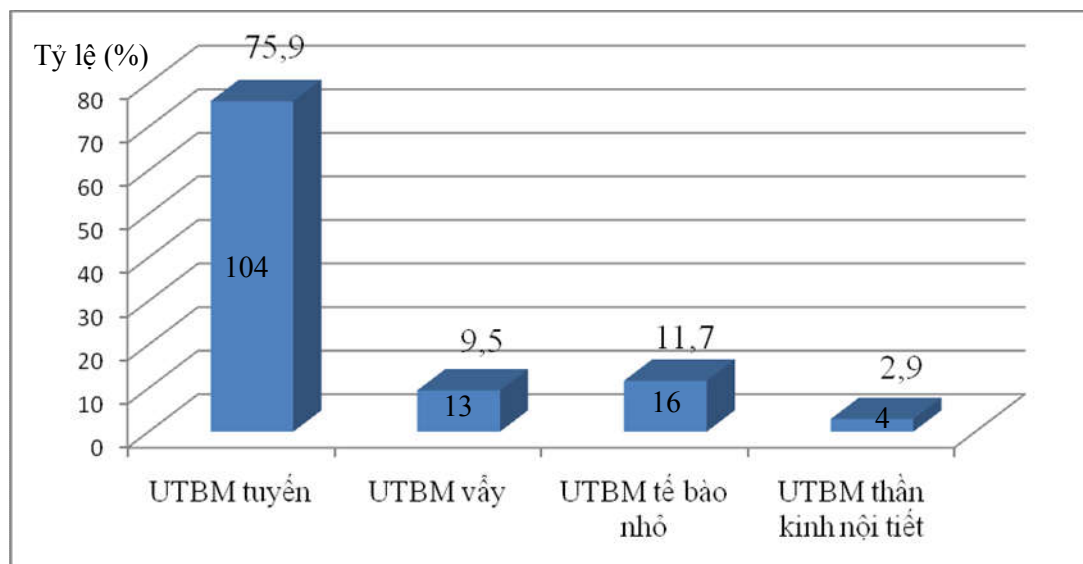
Nhóm		Bệnh nhân (n=137)	Tham chiếu (n=34)	P
Chỉ số				
Tuổi (năm)		58,6±9,0	55,0±14,6	>0,05
Nhóm tuổi	<45	13 (9,5%)	9 (26,5%)	>0,05
	45-59	57(41,6%)	11 (32,4%)	>0,05
	60-75	64 (46,7%)	13 (38,2%)	>0,05
	>75	3 (2,2%)	1 (2,9%)	>0,05
Giới	Nam	112 (81,8%)	26 (76,5%)	>0,05
	Nữ	25 (18,2%)	8 (23,5%)	>0,05
	Tỷ lệ nam/nữ	4,5	3,3	-

#### **Nhận xét:**

+ Tuổi trung bình và nhóm tuổi giữa nhóm bệnh nhân và nhóm tham chiếu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (với  $p > 0,05$ ).

+ Trong nhóm UTP, bệnh nhân nam (chiếm 81,8%), gặp nhiều hơn bệnh nhân nữ (chiếm 18,2%) và tỷ lệ nam:nữ là 4,5.

### 3.1.2. Một số đặc điểm về mô bệnh học



**Biểu đồ 3.1. Đặc điểm mô bệnh học (n=137)**

**Nhận xét:** trong số 137 bệnh nhân, có 104 bệnh nhân UTBM tuyến chiếm 75,9%; UTBM vảy 13 bệnh nhân chiếm 9,5%; 16 bệnh nhân UTBM tế bào nhỏ chiếm 11,7 và 4 bệnh nhân UTBM thần kinh nội tiết chiếm 2,9%.

### 3.1.3. Một số đặc điểm về di căn

**Bảng 3.2. Đặc điểm về cơ quan bị di căn**

Cơ bị di căn	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Xương	40	29,2
Hạch ngoại vi	32	23,4
Phổi đối bên	26	19,0
Màng phổi	25	18,2
Não	25	18,2
Tuyến thượng thận	10	7,3
Màng tim	10	7,3
Gan	7	5,1
Khác*	4	2,9

(\* 3 di căn tủy, 1 di căn da/mô mềm)

**Nhận xét:**

- Trong các cơ quan bị di căn, thường gặp nhất: xương (29,2%), hạch ngoại vi (23,4%), phổi đối bên (19,0%), màng phổi và não có tỷ lệ như nhau là 18,2%.

- Ngoài ra còn có di căn đến thượng thận, màng tim, gan, tụy, da và mô mềm với tỷ lệ thấp hơn.

**Bảng 3.3. Số lượng cơ quan di căn**

Số lượng cơ bị di căn	n	Tỷ lệ %
0	37	27,0
1	50	36,5
2	34	24,8
3	9	6,6
4	4	2,9
5	1	0,7
6	2	1,5
Tổng số	137	100,0

**Nhận xét:** đa số bệnh nhân di căn 1 cơ quan (36,5%), di căn 2 cơ quan (24,8%), và có 7 bệnh nhân di căn từ 4 cơ quan trở lên (4 bệnh nhân di căn 4 cơ quan, 1 bệnh nhân di căn 5 cơ quan và 2 bệnh nhân di căn 6 cơ quan).



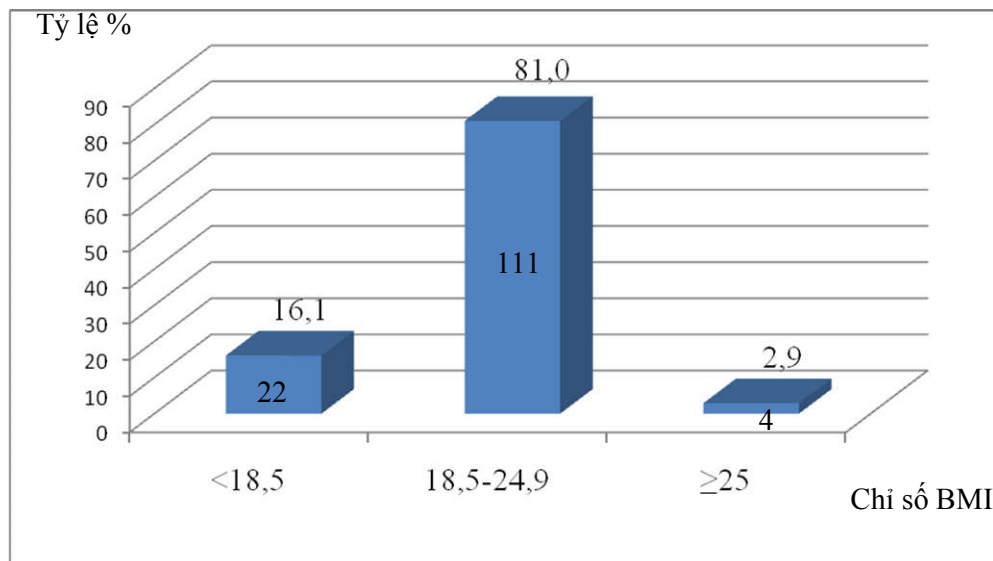
### 3.1.4. Một số đặc điểm về giai đoạn theo TNM

**Bảng 3.4. Phân loại giai đoạn bệnh theo phân loại TNM**

Giai đoạn bệnh		n	Tỷ lệ (%)
UTPKTBN	IIA	0	0,0
	IIB	3	2,2
	IIIA	12	8,8
	IIIB	17	12,4
	IV	89	65,0
UTPTBN	Khu trú	5	3,6
	Lan tràn	11	8,0
<b>Tổng số</b>		<b>137</b>	<b>100,0</b>

**Nhận xét:** chủ yếu gặp bệnh nhân ở giai đoạn muộn (giai đoạn IV) là 89/137 bệnh nhân chiếm 65,0% và giai đoạn lan tràn là 11/137 bệnh nhân chiếm 8,0%.

### 3.1.5. Một số đặc điểm về chỉ số BMI



**Biểu đồ 3.2. Đặc điểm về chỉ số BMI**

**Nhận xét:** có 16,1% bệnh nhân thấp cân (<18,5) và chỉ có 2,9% bệnh nhân có thể trạng béo (≥25).

### 3.2. Một số thay đổi về tế bào máu ngoại vi và đông máu

#### 3.2.1. Một số đặc điểm tế bào máu ngoại vi

##### a. Kết quả thay đổi về chỉ số hồng cầu

Kết quả nghiên cứu về thay đổi chỉ số hồng cầu ở bệnh nhân UTP được trình bày ở bảng 3.5 đến bảng 3.8 và biểu đồ 3.3:

**Bảng 3.5. Đặc điểm các chỉ số hồng cầu ở bệnh nhân UTP và nhóm tham chiếu**

Chỉ số	Bệnh nhân		Tham chiếu		P
	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
SLHC (T/L)	137	4,5±0,6	34	4,9±0,5	<0,01
HST (g/L)	137	133,6±17,6	34	143,4±13,5	<0,01
MCV (fl)	137	89,4±6,9	34	88,4±6,1	>0,05
MCH (pg)	137	29,7±2,6	34	29,5±2,5	>0,05
MCHC (g/L)	137	330,1±28,1	34	333,1±13,5	>0,05
RDW-CV%	137	13,7±1,3	34	12,7±0,9	<0,001

##### **Nhận xét:**

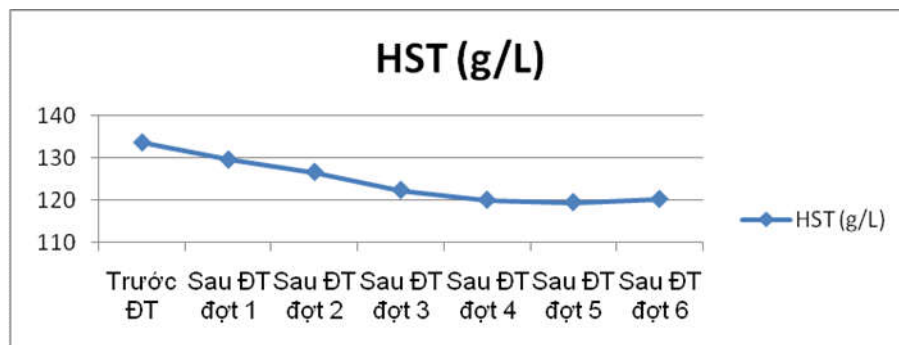
- Số lượng hồng cầu, lượng HST ở nhóm bệnh nhân UTP thấp hơn so với nhóm tham chiếu và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

- Chỉ số RDW-CV% ở nhóm UTP cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm tham chiếu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

**Bảng 3.6. Một số chỉ số tế bào máu ngoại vi sau 3 và 6 đợt điều trị**

Đợt điều trị \ Chỉ số	T1 <sub>(1)</sub> (n=137)	T2 <sub>(2)</sub> (n=137)	T3 <sub>(3)</sub> (n=103)	p
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
SLHC (T/L)	4,5±0,6	4,1±0,6	4,0±0,7	$P_{(1,2)} < 0,001$ $P_{(1,3)} < 0,001$
HST (g/L)	133,6±17,5	122,3±15,0	120,2±17,1	$P_{(1,2)} < 0,001$ $P_{(1,3)} < 0,001$

(T1: là thời điểm trước điều trị; T2 và T3: sau 3 và 6 đợt điều trị)

**Biểu đồ 3.3. Diễn biến lượng HST qua các đợt điều trị**

**Nhận xét:** lượng HST đều có xu hướng giảm sau mỗi đợt điều trị và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước điều trị.

**Bảng 3.7. Tỷ lệ thiếu máu qua các đợt điều trị**

Đợt điều trị \ Thiếu máu	T1 <sub>(1)</sub> (n=137)	T2 <sub>(2)</sub> (n=137)	T3 <sub>(3)</sub> (n=103)
n	28	47	40
Tỷ lệ	20,4	34,3	38,8

(T1: là thời điểm trước điều trị; T2: sau 3 đợt điều trị; T3: sau 6 đợt điều trị)

**Nhận xét:** tỷ lệ thiếu máu ở thời điểm trước điều trị là 20,4%, sau 3 đợt điều trị là 34,3% và tăng lên sau 6 đợt điều trị là 38,8%.

**Bảng 3.8. Mức độ thiếu máu trong ung thư phổi**

Mức độ thiếu máu	Tỷ lệ	UTP (n=137)	
		n	Tỷ lệ %
Thiếu máu nhẹ		28	20,4
Thiếu máu vừa		0	0,0
Thiếu máu nặng		0	0,0
Tổng số		28	20,4

**Nhận xét:** qua bảng trên cho thấy 100% bệnh nhân nghiên cứu bị thiếu máu là thiếu máu ở mức độ nhẹ.

**b. Kết quả thay đổi về chỉ số bạch cầu**

Kết quả nghiên cứu về thay đổi chỉ số bạch cầu ở bệnh nhân UTP được trình bày ở bảng 3.9 đến bảng 3.11 và biểu đồ 3.4 đến biểu đồ 3.5:

**Bảng 3.9. Đặc điểm các chỉ số bạch cầu ở bệnh nhân UTP và nhóm tham chiếu**

Nhóm Chỉ số bạch cầu	Bệnh nhân		Tham chiếu		P
	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
SLBC (G/L)	137	10,57±4,15	34	6,71±1,56	<0,001
BCTT (G/L)	137	7,22±3,76	34	3,77±1,18	<0,001
Lymphô (G/L)	137	2,12±0,85	34	2,25±0,72	>0,05
Mônô (G/L)	137	0,89±0,48	34	0,40±0,12	<0,001
NLR	137	3,97±3,26	34	1,78±0,70	<0,001
NWR	137	0,22±0,08	34	0,55±0,08	<0,001
LWR	137	0,22±0,08	34	0,34±0,11	<0,001
LMR	137	2,81±1,61	34	5,90±1,82	<0,001
MWR	137	0,09±0,04	34	0,06±0,01	<0,001
PLR	137	175,58±90,33	34	123,32±33,09	<0,001

**Nhận xét:**

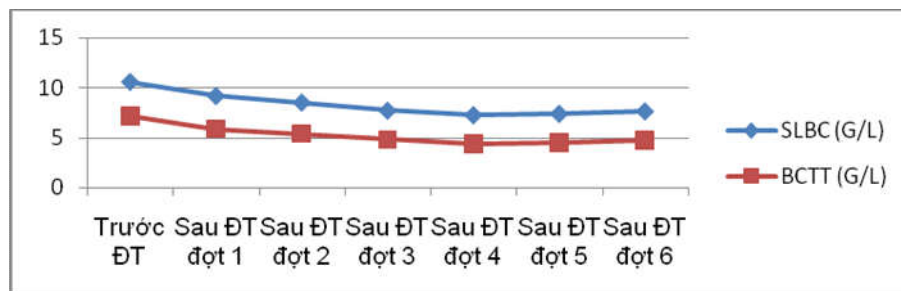
- Số lượng bạch cầu, BCTT, mônô, NLR, MWR và PLR trong nhóm UTP cao hơn so với nhóm tham chiếu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

- NWR, LWR, LMR trong nhóm UTP thấp hơn so với nhóm tham chiếu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

**Bảng 3.10. Chỉ số bạch cầu sau các đợt điều trị**

Đợt điều trị Chỉ số bạch cầu	T1 <sub>(1)</sub> (n=137)	T2 <sub>(2)</sub> (n=137)	T3 <sub>(3)</sub> (n=103)	p
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
SLBC (G/L)	10,57±4,15	7,68±3,51	7,61±3,12	<b>P(1,2)&lt;0,001</b> <b>P(1,3)&lt;0,001</b>
BCTT (G/L)	7,22±3,76	4,85±3,40	4,79±2,68	<b>P(1,2)&lt;0,001</b> <b>P(1,3)&lt;0,001</b>
Mônô (G/L)	0,89±0,48	0,79±0,39	0,76±0,34	P(1,2)>0,05 <b>P(1,3)&lt;0,05</b>
Lymphô (G/L)	2,12±0,85	1,90±0,79	1,79±0,79	P(1,2)>0,05 <b>P(1,3)&lt;0,01</b>

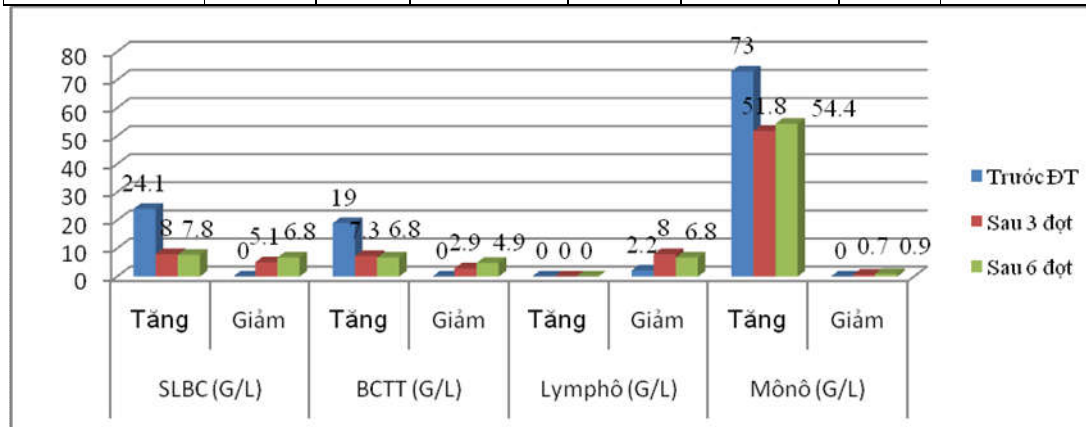
(T1: là thời điểm trước điều trị; T2 và T3: sau 3 và 6 đợt điều trị)

**Biểu đồ 3.4. Diễn biến SLBC và BCTT qua các đợt điều trị**

**Nhận xét:** các chỉ số bạch cầu đều có xu hướng giảm sau mỗi đợt điều trị và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa thời điểm trước khi điều trị và sau 3, 6 đợt điều trị, ngoại trừ số lượng mônô và lymphô sau 3 đợt điều trị với thời điểm trước khi điều trị ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.11. Tỷ lệ bất thường thành phần bạch cầu sau các đợt điều trị**

Đợt điều trị		Trước điều trị (n=137)		Sau đợt 3 (n=137)		Sau đợt 6 (n=103)	
		n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
SLBC (G/L)	<4,0	0	0,0	7	5,1	7	6,8
	>12,0	33	24,1	11	8,0	8	7,8
BCTT (G/L)	<1,6	0	0,0	4	2,9	5	4,9
	>8,9	26	19,0	10	7,3	7	6,8
Lymphô (G/L)	<0,8	3	2,2	11	8,0	7	6,8
	>5,9	0	0,0	0	0	0	0
Mônô (G/L)	<0,1	0	0,0	1	0,7	1	0,9
	>0,6	100	73,0	71	51,8	56	54,4

**Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ bất thường SLBC qua các đợt điều trị****Nhận xét:**

- Tỷ lệ bất thường cao nhất là tăng số lượng mônô (chiếm 73,0%), tiếp đến là tỷ lệ tăng SLBC là 24,1%; sau đó đến tỷ lệ tăng số lượng BCTT là 19,0%.

- Tỷ lệ giảm SLBC < 4G/L tăng lên và tỷ lệ SLBC > 12G/L cũng giảm dần sau mỗi đợt điều trị.

- Tỷ lệ giảm BCTT < 1,6G/L tăng lên và tỷ lệ BCTT > 8,9G/L cũng giảm dần sau mỗi đợt điều trị.

- Tỷ lệ tăng mônô > 0,6G/L giảm dần sau mỗi đợt điều trị.

**c. Kết quả thay đổi về số lượng tiểu cầu**

Kết quả nghiên cứu về thay đổi số lượng tiểu cầu ở bệnh nhân UTP được trình bày ở bảng 3.12, bảng 3.13 và biểu đồ 3.6, biểu đồ 3.7:

**Bảng 3.12. Đặc điểm số lượng tiểu cầu ở bệnh nhân UTP và nhóm tham chiếu**

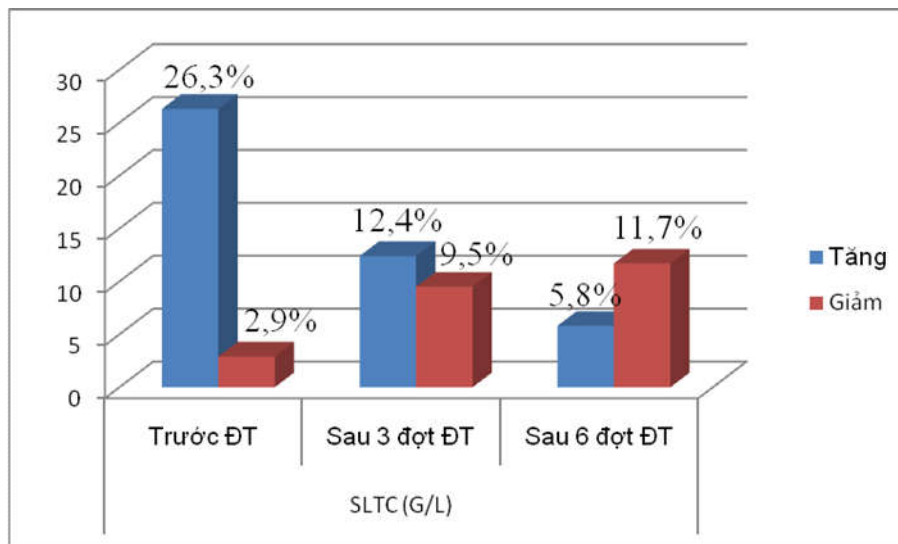
Nhóm	Bệnh nhân		Tham chiếu		P
	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
SLTC (G/L)	137	330,1±122,7	34	259,3±42,6	<0,001

**Nhận xét:** số lượng tiểu cầu trung bình của nhóm UTP cao hơn nhiều so với SLTC trung bình ở nhóm tham chiếu, sự khác biệt có ý nghĩa với  $p < 0,001$ .

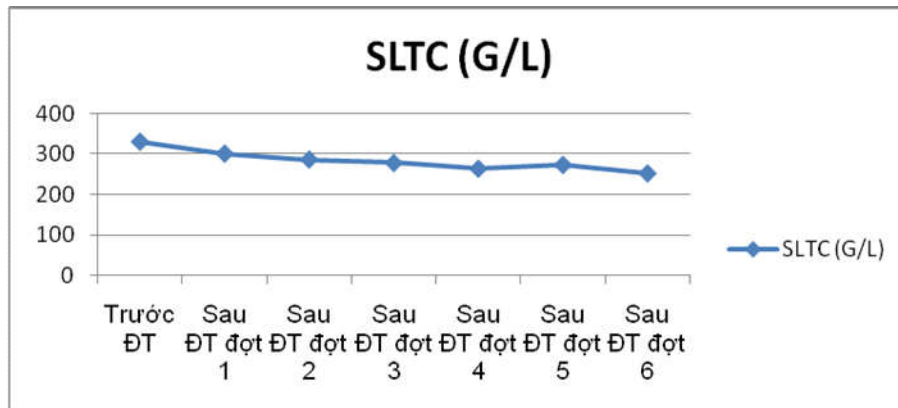
**Bảng 3.13. Tỷ lệ bất thường số lượng tiểu cầu sau 3 và 6 đợt điều trị**

SLTC	Đợt điều trị	Trước điều trị (n=137)		Sau 3 đợt (n=137)		Sau 6 đợt (n=103)	
		n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
SLTC (G/L)	<150	4	2,9	13	9,5	12	11,7
	150-400	97	70,8	107	78,1	85	82,5
	>400	36	26,3	17	12,4	6	5,8

(T1: là thời điểm trước điều trị; T2 và T3: sau 3 và 6 đợt điều trị)



**Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ bất thường SLTC qua các đợt điều trị**



**Biểu đồ 3.7. Diễn biến SLTC qua các đợt điều trị**

**Nhận xét:**

- Có 26,3% bệnh nhân UTP có tăng SLTC và 2,9% bệnh nhân có giảm SLTC <150G/L.

- Tỷ lệ bệnh nhân có SLTC giảm (<150G/L) tăng lên sau mỗi đợt điều trị.

- Tỷ lệ bệnh nhân có SLTC tăng (>400G/L) giảm dần theo điều trị.

**3.2.2. Một số thay đổi về đông máu**

**a. Kết quả thay đổi một số xét nghiệm đông máu**

Kết quả nghiên cứu về thay đổi một số xét nghiệm đông máu ở bệnh nhân UTP trước khi điều trị so với nhóm tham chiếu được trình bày ở bảng 3.14 và biểu đồ 3.8:

**Bảng 3.14. Đặc điểm một số chỉ số đông máu ở bệnh nhân UTP và nhóm tham chiếu**

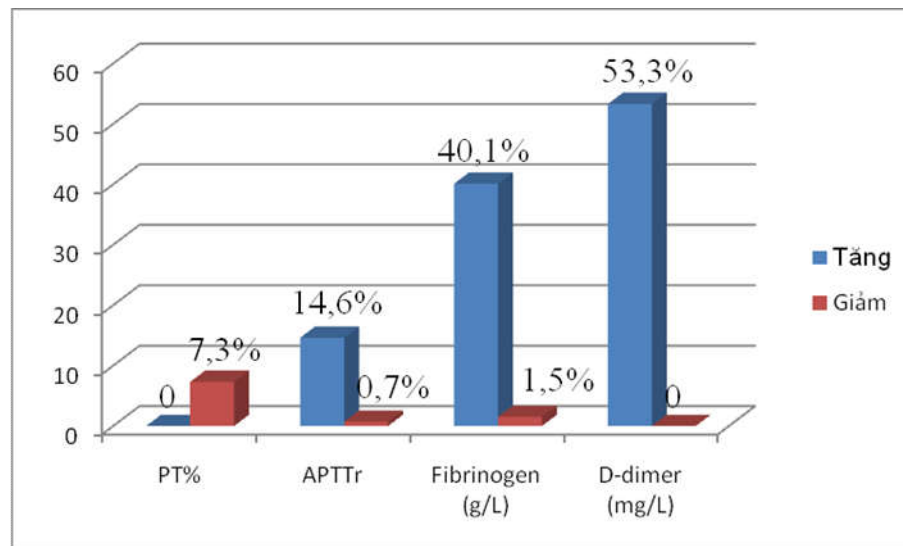
XNĐM	Nhóm	Bệnh nhân		Tham chiếu		p
	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$		
PT%	137	93,94±13,21	34	108,48±17,13	<0,001	
PT-INR	137	1,05±0,11	34	0,97±0,07	<0,001	
APTT <sub>r</sub>	137	1,04±0,15	34	0,99±0,09	<0,01	
Fibrinogen (g/L)	137	4,40±1,49	34	3,16±0,74	<0,001	
D-dimer (mg/L)	137	2,00±3,74	34	0,24±0,22	<0,001	



**Nhận xét:**

- Ở nhóm UTP có tỷ lệ PT(%) trung bình thấp hơn, chỉ số INR, lượng fibrinogen và nồng độ D-dimer trung bình cao hơn so với nhóm tham chiếu, với  $p < 0,001$ .

- APTT bệnh/chứng trung bình ở nhóm UTP lớn hơn so với nhóm tham chiếu với  $p < 0,01$ .



**Biểu đồ 3.8. Tỷ lệ bất thường của một số xét nghiệm đông máu**

**Nhận xét:** tỷ lệ bất thường lớn nhất là tăng nồng độ D-dimer gặp 53,3%, tiếp theo đến tỷ lệ bất thường lượng fibrinogen trong đó chủ yếu là tăng lượng fibrinogen gặp 40,1%.

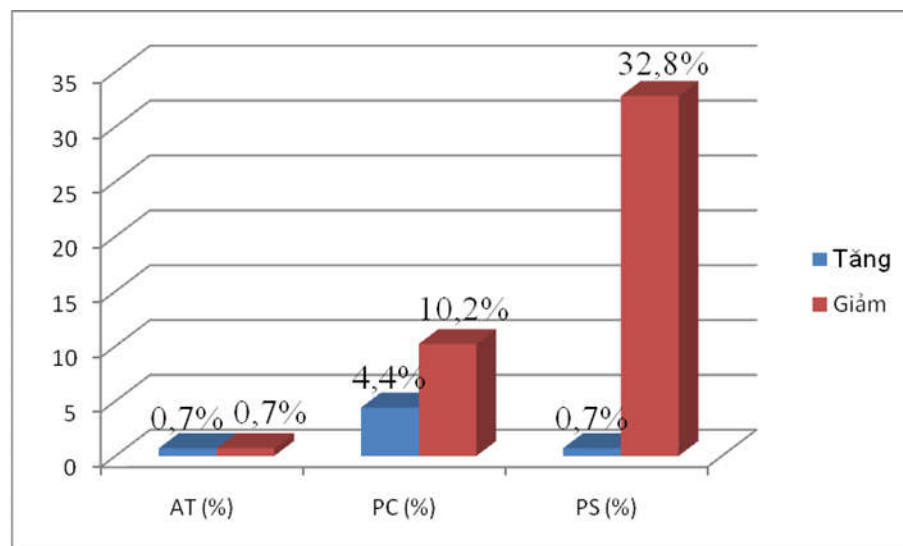
**b. Kết quả thay đổi về chất kháng đông sinh lý**

Kết quả nghiên cứu thay đổi về chất kháng đông sinh lý ở bệnh nhân UTP trước khi điều trị so với nhóm tham chiếu được trình bày ở bảng 3.15 và biểu đồ 3.9:

**Bảng 3.15. Hoạt tính một số chất kháng đông sinh lý ở bệnh nhân UTP và nhóm tham chiếu**

Chất KĐSL	Nhóm	Bệnh nhân	Tham chiếu	P	
	n	$\bar{X} \pm SD$	n		$\bar{X} \pm SD$
AT III (%)	137	103,3±22,7	34	108,9±25,0	>0,05
Protein C (%)	137	103,4±26,5	34	114,9±20,7	<0,05
Protein S tự do (%)	137	77,5±23,3	34	106,5±19,5	<0,001

**Nhận xét:** các chất kháng đông sinh lý đều giảm trong nhóm UTP. Tuy nhiên, chỉ có hoạt tính PC và PS tự do trung bình giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm tham chiếu với  $p < 0,05$ .



**Biểu đồ 3.9. Tỷ lệ bất thường của chất kháng đông sinh lý**

**Nhận xét:** bất thường hay gặp nhất của các chất KĐSL ở bệnh nhân UTP là giảm hoạt tính. Trong đó, giảm nhiều nhất là hoạt tính PS tự do, tiếp đến là hoạt tính PC.

### c. Kết quả thay đổi về xét nghiệm INTEM

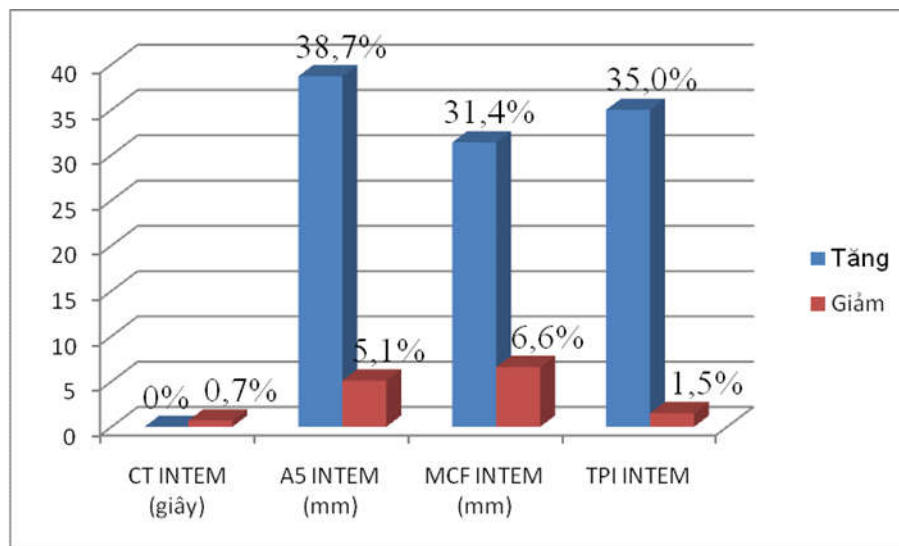
Kết quả nghiên cứu thay đổi về xét nghiệm INTEM ở bệnh nhân UTP trước khi điều trị so với nhóm tham chiếu được trình bày ở bảng 3.16 và biểu đồ 3.10:

**Bảng 3.16. Chỉ số của xét nghiệm INTEM ở bệnh nhân UTP và nhóm tham chiếu**

Chỉ số INTEM	Nhóm	Bệnh nhân		Tham chiếu		p
		n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
$CT_{INTEM}$ (giây)		137	180,8±32,3	34	187,7±57,8	>0,05
$A5_{INTEM}$ (mm)		137	50,8±9,5	34	45,4±4,2	<0,001
$MCF_{INTEM}$ (mm)		137	66,1±7,3	34	61,7±3,7	<0,001
$TPI_{INTEM}$		137	111,1±70,1	34	67,7±25,1	<0,001

**Nhận xét:**

- Thời gian  $CT_{INTEM}$  trung bình ở nhóm UTP ngắn hơn so với nhóm tham chiếu, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p>0,05$ .
- Chỉ số  $A5_{INTEM}$ ,  $MCF_{INTEM}$  và  $TPI_{INTEM}$  trung bình ở nhóm UTP cao hơn có ý nghĩa so với nhóm tham chiếu (với  $p<0,001$ ).



**Biểu đồ 3.10. Tỷ lệ bất thường của chỉ số INTEM**

**Nhận xét:** tỷ lệ bất thường hay gặp nhất là tăng ( $>\bar{X}+2SD$ ) chỉ số  $A5_{INTEM}$ ,  $TPI_{INTEM}$  và  $MCF_{INTEM}$  lần lượt là 38,7%, 35,0% và 31,4%.

**d. Kết quả thay đổi về xét nghiệm INTEM**

Kết quả nghiên cứu thay đổi về xét nghiệm EXTEM ở bệnh nhân UTP trước khi điều trị so với nhóm tham chiếu được trình bày ở bảng 3.17 và biểu đồ 3.11:

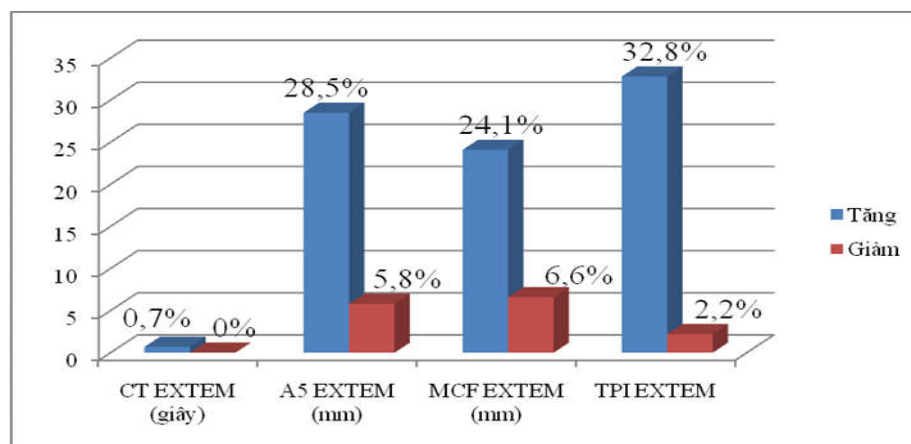
**Bảng 3.17. Chỉ số của xét nghiệm EXTEM ở bệnh nhân UTP và nhóm tham chiếu**

Chỉ số EXTEM	Nhóm Bệnh nhân		Tham chiếu		P
	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
CT <sub>EXTEM</sub> (giây)	137	61,9±14,7	34	63,7±26,6	>0,05
A5 <sub>EXTEM</sub> (mm)	137	53,0±10,5	34	47,4±5,5	<0,001
MCF <sub>EXTEM</sub> (mm)	137	67,8±7,7	34	64,0±4,2	<0,001
TPI <sub>EXTEM</sub>	137	126,5±88,5	34	76,4±29,7	<0,001

**Nhận xét:**

- Thời gian CT<sub>EXTEM</sub> trung bình ở nhóm UTP ngắn hơn so với nhóm tham chiếu, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

- Chỉ số A5<sub>EXTEM</sub>, và MCF<sub>EXTEM</sub>, TPI<sub>EXTEM</sub> trung bình ở nhóm UTP cao hơn so với nhóm tham chiếu với p<0,001.



**Biểu đồ 3.11. Tỷ lệ bất thường của chỉ số EXTEM**

**Nhận xét:** tỷ lệ bất thường hay gặp nhất là tăng ( $>\bar{X}+2SD$ ) chỉ số TPI<sub>EXTEM</sub>, A5<sub>EXTEM</sub> và MCF<sub>EXTEM</sub> lần lượt là 32,8%, 28,5% và 24,1%.

**e. Kết quả thay đổi về xét nghiệm FIBTEM**

Kết quả nghiên cứu thay đổi về xét nghiệm FIBTEM ở bệnh nhân UTP trước khi điều trị so với nhóm tham chiếu được trình bày ở bảng 3.18 và biểu đồ 3.12:

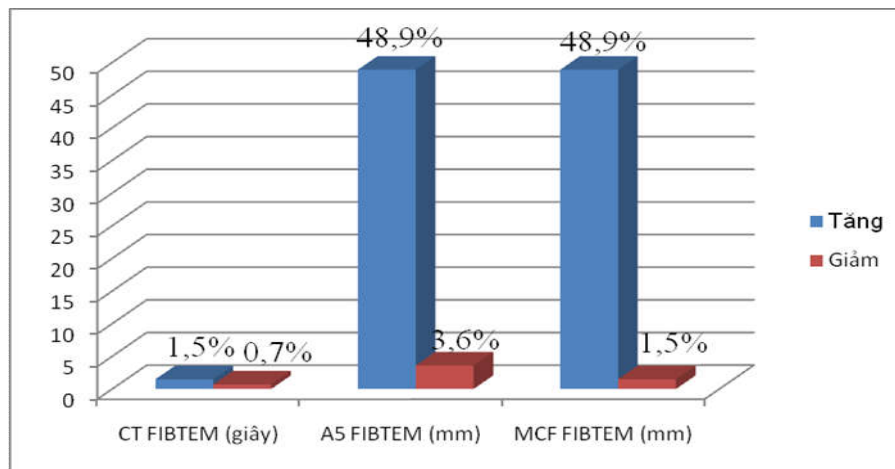
**Bảng 3.18. Chỉ số của FIBTEM ở bệnh nhân UTP và nhóm tham chiếu**

Chỉ số FIBTEM	Bệnh nhân		Tham chiếu		p
	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
CT <sub>FIBTEM</sub> (giây)	137	55,9±11,8	34	57,8±16,9	>0,05
A5 <sub>FIBTEM</sub> (mm)	137	22,0±9,6	34	13,4±3,1	<0,001
MCF <sub>FIBTEM</sub> (mm)	137	25,7±11,3	34	15,3±4,3	<0,001

**Nhận xét:**

- Thời gian CT<sub>FIBTEM</sub> trung bình ở nhóm UTP ngắn hơn so với nhóm tham chiếu, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

- Chỉ số A5<sub>FIBTEM</sub>, và MCF<sub>FIBTEM</sub> trung bình ở nhóm UTP cao hơn nhiều so với nhóm tham chiếu với  $p < 0,001$ .



**Biểu đồ 3.12. Tỷ lệ bất thường của chỉ số FIBTEM**

**Nhận xét:** tỷ lệ bất thường hay gặp nhất là tăng ( $> \bar{X} + 2SD$ ) chỉ số A5<sub>FIBTEM</sub>, và MCF<sub>FIBTEM</sub> có tỷ lệ như nhau đều là 48,9%.

### 3.2.3. Đặc điểm huyết khối ở bệnh nhân ung thư phổi.

Trong số 137 bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị, qua theo dõi, chúng tôi phát hiện được 26 bệnh nhân có huyết khối chiếm 19,0%. Một số đặc điểm huyết khối được trình bày ở các bảng từ 3.19 đến 3.25:

**Bảng 3.19. Vị trí biểu hiện huyết khối**

Tỷ lệ và vị trí huyết khối	n	Tỷ lệ (%)
Nhồi máu não	9	34,62
Xơ vữa động mạch	4	15,38
Huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới	4	15,38
Huyết khối động mạch phổi	3	11,54
Huyết khối tĩnh mạch cánh	2	7,69
Huyết khối động mạch trụ 2 bên	1	3,85
Nhồi máu lách	1	3,85
Huyết khối tĩnh mạch phổi	1	3,85
Huyết khối tĩnh mạch đùi chung	1	3,85
<b>Tổng số</b>	<b>26</b>	<b>100,00</b>

**Nhận xét:** vị trí huyết khối hay gặp nhất là nhồi máu não (34,62%), tiếp đến là HKTM sâu chi dưới và xơ vữa động mạch có tỷ lệ bằng nhau đều chiếm 15,38%. Huyết khối động mạch phổi chiếm 11,54%.

**Bảng 3.20. Thời gian biểu hiện huyết khối**

Thời gian biểu hiện huyết khối	n	Tỷ lệ (%)
Xuất hiện khi chẩn đoán UTP	16	61,5
Xuất hiện trong 6 tháng đầu sau khi chẩn đoán UTP	4	15,4
Xuất hiện từ sau 6 tháng đến 12 tháng sau chẩn đoán UTP	6	23,1
<b>Tổng số</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>

**Nhận xét:** tỷ lệ huyết khối được phát hiện cùng với thời gian làm chẩn đoán UTP chiếm chủ yếu là 61,5%.

**Bảng 3.21. Biểu hiện huyết khối theo thể mô bệnh học**

<b>Thể mô bệnh học</b>	<b>n</b>	<b>Huyết khối</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>	<b>p</b>
UTBM tuyến	104	19	18,3	>0,05
UTBM vảy	13	4	30,8	
UTBM tế bào nhỏ	16	2	12,5	
UTBM thần kinh nội tiết	4	1	25,0	
Tổng số	137	26	19,0	

**Nhận xét:** tỷ lệ huyết khối cao nhất là nhóm UTBM vảy là 4/13 bệnh nhân (chiếm 30,8%), tiếp theo là UTBM thần kinh nội tiết là 1/4 bệnh nhân (chiếm 25%) và sau đó là UTBM tuyến là 19/104 bệnh nhân (chiếm 18,3%).

**Bảng 3.22. Biểu hiện huyết khối theo giai đoạn bệnh**

<b>Giải phẫu bệnh</b>	<b>Giai đoạn</b>	<b>n</b>	<b>Huyết khối</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>	<b>P</b>
UTPKTBN	II	3	0	0,0	>0,05
	III	29	3	10,3	
	IV	89	21	23,6	
UTPTBN	Khu trú	5	0	0,0	>0,05
	Lan tràn	11	2	18,2	
Tổng số		137	26	19,0	

**Nhận xét:** tỷ lệ huyết khối gặp chủ yếu ở nhóm bệnh nhân UTP giai đoạn muộn (giai đoạn IV là 21/89 bệnh nhân chiếm 23,6% và giai đoạn lan tràn là 2/11 bệnh nhân chiếm 18,2%).

**Bảng 3.23. Liên quan của một số chỉ số theo mô hình Khorana và Ay với biểu hiện huyết khối**

Chỉ số	Nhóm	Không huyết khối (n=111)		Có huyết khối (n=26)	p
		Điểm cắt	n (%)	n (%)	
HST (g/L)*	<100	3 (2,7)	1 (3,8)	>0,05	
	≥100	108 (97,3)	25 (96,2)		
SLTC (G/L)*	<350	70 (63,1)	19 (73,1)	>0,05	
	≥350	41 (36,9)	7 (26,9)		
SLBC (G/L)*	≤11	74 (66,7)	17 (65,4)	>0,05	
	>11	37 (33,3)	9 (34,6)		
D-dimer (mg/L)*	<2,88	99 (89,2)	18 (69,2)	<0,01	
	≥2,88	12 (10,8)	8 (30,8)		
BMI**	≤20,0	49 (44,1)	6 (23,1)	<0,05	
	>20,0	62 (55,9)	20 (76,9)		

(\*): giá trị điểm cắt theo tiêu chuẩn của Khorana và Ay. (\*\*): giá trị điểm cắt của tác giả)

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ D-dimer  $\geq 2,88$ mg/L ở nhóm huyết khối là 30,8% cao hơn ở nhóm không có biểu hiện huyết khối là 10,8% và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

- Tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số BMI  $> 20$  ở nhóm huyết khối là 76,9% cao hơn ở nhóm không có biểu hiện huyết khối là 55,9% và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .



**Bảng 3.24. Một số chỉ số ROTEM theo biểu hiện huyết khối**

Chỉ số ROTEM \ Nhóm	Không huyết khối		Có huyết khối		P
	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
CT <sub>INTEM</sub> (giây)	111	181,8±33,6	26	172,0±24,6	>0,05
A5 <sub>INTEM</sub> (mm)	111	49,9±9,4	26	54,4±9,2	<0,05
MCF <sub>INTEM</sub> (mm)	111	65,4±7,3	26	69,1±6,5	<0,05
TPI <sub>INTEM</sub>	111	103,9±63,6	26	142,7±88,4	<0,05
CT <sub>EXTEM</sub> (giây)	111	62,2±15,5	26	60,7±10,3	>0,05
A5 <sub>EXTEM</sub> (mm)	111	52,4±10,6	26	55,5±10,0	>0,05
MCF <sub>EXTEM</sub> (mm)	111	67,1±7,9	26	70,7±6,5	<0,05
TPI <sub>EXTEM</sub>	111	120,0±83,4	26	154,4±104,8	>0,05
CT <sub>FIBTEM</sub> (giây)	111	55,5±12,2	26	57,5±10,0	>0,05
A5 <sub>FIBTEM</sub> (mm)	111	21,3±9,4	26	25,0±10,4	>0,05
MCF <sub>FIBTEM</sub> (mm)	111	24,7±11,0	26	29,7±12,0	<0,05
TGST (tháng)	111	16,4±8,2	26	12,1±8,7	<0,05

**Nhận xét:**

- Chỉ số A5<sub>INTEM</sub>, MCF<sub>INTEM</sub> và TPI<sub>INTEM</sub> trung bình của nhóm huyết khối cao hơn có ý nghĩa thống kê so với chỉ số A5<sub>INTEM</sub>, MCF<sub>INTEM</sub> và TPI<sub>INTEM</sub> trung bình của nhóm không có biểu hiện huyết khối và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

- Chỉ số MCF<sub>EXTEM</sub> và MCF<sub>FIBTEM</sub> trung bình của nhóm huyết khối cao hơn có ý nghĩa thống kê so với chỉ số MCF<sub>EXTEM</sub> và MCF<sub>FIBTEM</sub> trung bình của nhóm không có biểu hiện huyết khối và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

- Thời gian sống thêm trung bình ở nhóm bệnh nhân UTP không có biểu hiện huyết khối dài hơn có ý nghĩa so với nhóm có biểu hiện huyết khối với p<0,05.

**Bảng 3.25. Điểm nguy cơ theo Khorana và Ay với biểu hiện huyết khối**

Điểm \ Lâm sàng	Không huyết khối (n=111), n (%)	Có huyết khối (n=26), n (%)	P
0-1	82 (73,9)	21 (80,8)	>0,05
2-3	29 (26,1)	5 (19,2)	

**Nhận xét:** không thấy có sự khác biệt về điểm dự đoán nguy cơ huyết khối theo mô hình Khorana và Ay theo biểu hiện lâm sàng huyết khối và nhóm không có biểu hiện huyết khối.

### 3.3. Phân tích mối liên quan giữa thay đổi một số chỉ số tế bào máu ngoại vi và xét nghiệm đông máu với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư phổi nguyên phát

#### 3.3.1. Đặc điểm một số chỉ số TBMNV, XNĐM theo nhóm mô bệnh học

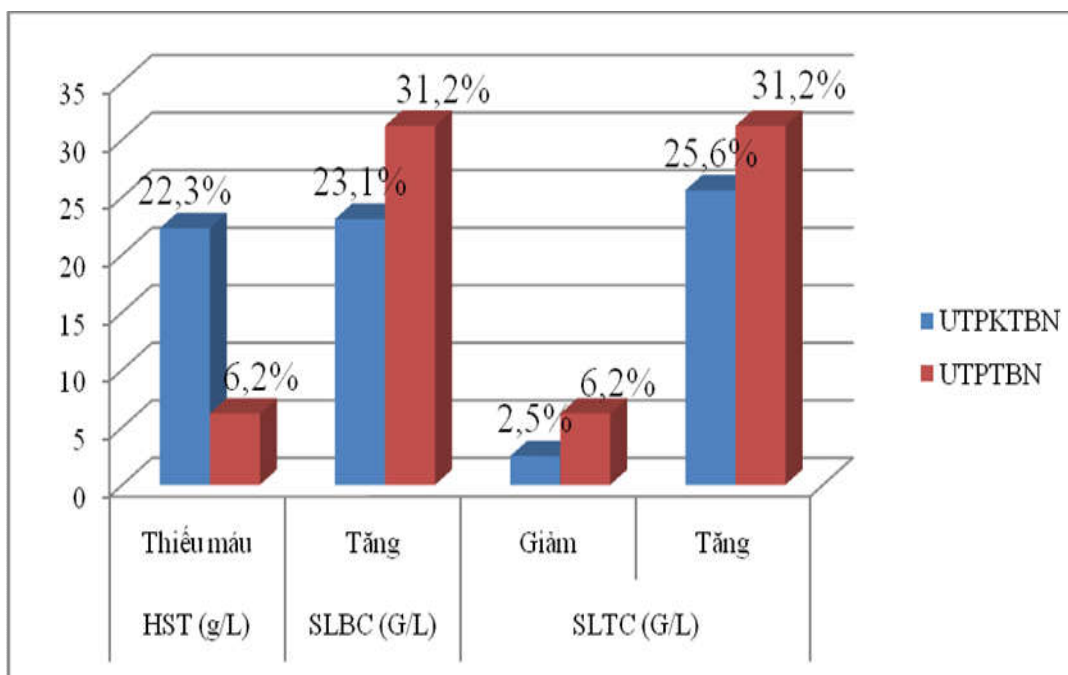
##### a. Đặc điểm một số chỉ số TBMNV theo nhóm mô bệnh học

Thay đổi về một số chỉ số tế bào máu ngoại vi theo nhóm mô bệnh học được trình bày ở bảng

**Bảng 3.26. Đặc điểm một số chỉ số TBMNV theo nhóm mô bệnh học**

Giải phẫu bệnh \ Chỉ số TBMNV	UTPKTBN		UTPTBN		P
	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
HST (g/L)	121	133,3 $\pm$ 18,1	16	135,6 $\pm$ 12,3	>0,05
SLBC (G/L)	121	10,4 $\pm$ 3,6	16	11,9 $\pm$ 6,9	>0,05
SLTC (G/L)	121	326,1 $\pm$ 121,0	16	359,9 $\pm$ 135,0	>0,05
NLR	121	3,9 $\pm$ 3,2	16	4,2 $\pm$ 3,5	>0,05
PLR	121	180,0 $\pm$ 102,6	16	180,5 $\pm$ 92,8	>0,05

**Nhận xét:** lượng HST, SLBC và SLTC trung bình ở nhóm UTPKTBN đều thấp hơn ở nhóm UTPTBN. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .



**Biểu đồ 3.13. Tỷ lệ bất thường của một số chỉ số TBMNV theo nhóm mô bệnh học**

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ thiếu máu ở nhóm UTPKTBN là 22,3% cao hơn so với ở nhóm UTPTBN là 6,2%.
- Tỷ lệ tăng SLBC ở nhóm UTPKTBN là 23,1% thấp hơn so với ở nhóm UTPTBN là 31,2%.
- Tỷ lệ tăng SLTC ở nhóm UTPKTBN là 25,6% thấp hơn so với ở nhóm UTPTBN là 31,2%.

**b. Đặc điểm một số xét nghiệm đông máu theo nhóm mô bệnh học**

Thay đổi về một số xét nghiệm đông máu theo nhóm mô bệnh học được trình bày ở bảng

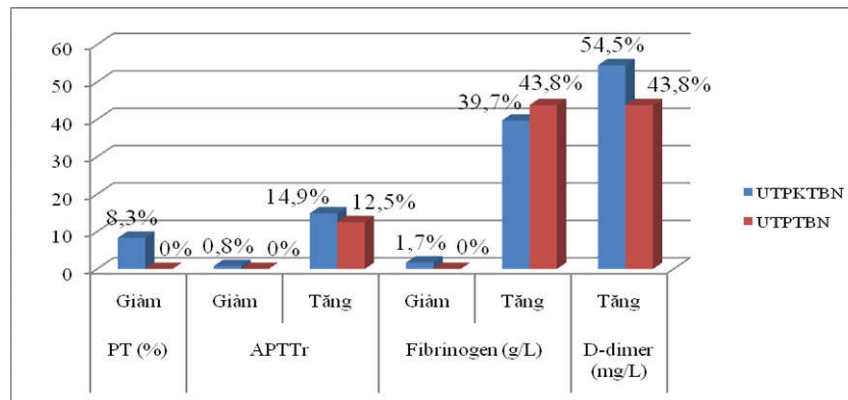
**Bảng 3.27. Đặc điểm một số XNĐM theo nhóm mô bệnh học**

Giải phẫu bệnh XNĐM	UTPKTBN		UTPTBN		p
	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
PT (%)	121	94,02±13,68	16	93,38±9,16	>0,05
APTT <sub>r</sub>	121	1,05±0,15	16	1,05±0,17	>0,05
Fibrinogen (g/L)	121	4,36±1,49	16	4,68±1,56	>0,05
D-dimer (mg/L)	121	1,95±3,69	16	2,37±4,18	>0,05

**Nhận xét:**

- PT%, APTT<sub>r</sub> trung bình ở nhóm UTPKTBN không khác biệt so với nhóm UTPTBN với p>0,05.

- Lượng fibrinogen, nồng độ D-dimer trung bình ở nhóm UTPKTBN thấp hơn so với ở nhóm UTPTBN. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa với p>0,05.



**Biểu đồ 3.14. Tỷ lệ bất thường của một số XNĐM theo nhóm mô bệnh học**

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ tăng lượng fibrinogen ở nhóm UTPKTBN là 39,7% thấp hơn ở nhóm UTPTBN là 43,8%.

- Tỷ lệ tăng nồng độ D-dimer ở nhóm UTPKTBN là 54,5% cao hơn ở nhóm UTPTBN là 43,8%.

### 3.3.2. Đặc điểm của một số chỉ số TBMNV, XNĐM theo giai đoạn bệnh.

#### 3.3.2.1. Đặc điểm của một số chỉ số TBMNV theo giai đoạn bệnh.

**Bảng 3.28. Đặc điểm của một số chỉ số TBMNV theo giai đoạn bệnh**

Giai đoạn bệnh Chỉ số TBMNV		UTPKTBN		UTPTBN	
		GĐ II-III B (n=32)	GĐ IV (n=89)	GĐ khu trú (n=5)	GĐ lan tràn (n=11)
HST (g/L)	$\bar{X} \pm SD$	135,2±16,9	132,6±18,5	134,8±11,1	136,0±13,4
	p	>0,05		>0,05	
SLBC (G/L)	$\bar{X} \pm SD$	10,1±3,2	10,5±3,8	11,3±4,5	12,3±8,0
	p	>0,05		>0,05	
SLTC (G/L)	$\bar{X} \pm SD$	285,3±95,5	340,8±126,3	465,8±97,5	311,8±124,1
	p	<0,05		<0,05	
NLR	$\bar{X} \pm SD$	3,6±1,7	4,1±3,6	3,4±1,6	4,5±4,1
	p	>0,05		>0,05	
PLR	$\bar{X} \pm SD$	156,1±82,2	188,7±108,0	231,9±144,6	157,1±51,5
	p	>0,05		>0,05	

**Nhận xét:**

- Lượng HST trung bình ở giai đoạn IV là thấp nhất, cao nhất ở giai đoạn lan tràn. Tuy nhiên, lượng HST trung bình giữa các giai đoạn ở nhóm UTPKTBN cũng như ở nhóm UTPTBN là như nhau (với  $p > 0,05$ ).

- Số lượng bạch cầu trung bình ở giai đoạn II-III B là thấp nhất, cao nhất ở giai đoạn lan tràn. Tuy nhiên, SLBC trung bình giữa các giai đoạn ở nhóm UTPKTBN cũng như ở nhóm UTPTBN là như nhau (với  $p > 0,05$ ).

- Số lượng tiểu cầu trung bình ở giai đoạn IV cao hơn có ý nghĩa so với giai đoạn II-III B ở nhóm UTPKTBN với  $p < 0,05$ . Ở nhóm UTPTBN, SLTC trung bình ở giai đoạn lan tràn cao hơn có ý nghĩa so với giai đoạn khu trú (với  $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.29. Tỷ lệ bất thường một số chỉ số TBMNV theo mô bệnh học**

Giai đoạn bệnh		UTPKTBN		UTPTBN		
		GĐ II-IIIb (n=32)	GĐ IV (n=89)	GĐ khu trú (n=5)	GĐ lan tràn (n=11)	
Thiếu máu	n	6	21	0	1	
	%	18,8	23,6	0,0	9,1	
SLBC>12G/L	n	7	21	1	4	
	%	21,9	23,6	20,0	36,4	
SLT C	<150G/L	n	3	0	0	1
		%	9,4	0,0	0,0	9,1
	>400G/L	n	4	27	3	2
		%	12,5	30,3	60,0	18,2

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ thiếu máu ở giai đoạn muộn (giai đoạn IV, giai đoạn lan tràn) cao hơn so với tỷ lệ thiếu máu ở giai đoạn sớm (giai đoạn II-IIIb và giai đoạn khu trú).

- Tỷ lệ tăng SLBC ở giai đoạn muộn (giai đoạn IV, giai đoạn lan tràn) cao hơn so với ở giai đoạn sớm (giai đoạn II-IIIb và giai đoạn khu trú).

- Tỷ lệ tăng SLTC ở giai đoạn IV cao hơn ở giai đoạn II-IIIb ở nhóm bệnh nhân UTPKTBN.

**3.3.2.2. Đặc điểm của một số xét nghiệm đông máu theo giai đoạn bệnh.**

**Bảng 3.30. Đặc điểm một số XNĐM theo giai đoạn bệnh**

Giai đoạn bệnh XNĐM		UTPKTBN		UTPTBN	
		GĐ II-III B (n=32)	GĐ IV (n=89)	GĐ khu trú (n=5)	GĐ lan tràn (n=11)
PT(%)	$\bar{X} \pm SD$	95,46±12,74	93,50±14,04	96,70±14,11	91,87±6,18
	p	>0,05		>0,05	
APTT <sub>r</sub>	$\bar{X} \pm SD$	1,10±0,20	1,03±0,12	0,98±0,14	1,07±0,18
	p	>0,05		>0,05	
Fibrinogen (g/L)	$\bar{X} \pm SD$	3,74±1,23	4,58±1,52	4,88±1,42	4,59±1,67
	p	<0,05		>0,05	
D-dimer (mg/L)	$\bar{X} \pm SD$	1,04±1,67	2,27±4,15	0,51±0,10	3,22±4,86
	p	<0,05		>0,05	

**Nhận xét:**

- PT(%) trung bình thấp hơn ở các giai đoạn muộn so với giai đoạn sớm. Trong đó thấp nhất ở giai đoạn lan tràn, tiếp theo là giai đoạn IV.

- Lượng fibrinogen và nồng độ D-dimer trung bình ở giai đoạn IV tăng cao hơn so với giai đoạn II-III B, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.31. Tỷ lệ bất thường một số XNĐM theo giai đoạn bệnh**

Giai đoạn bệnh		UTPKTBN		UTPTBN		
		GĐ II-III B (n=32)	GĐ IV (n=89)	GĐ khu trú (n=5)	GĐ lan tràn (n=11)	
Giảm PT (%) ( $<X-2SD$ )	n	3	7	0	0	
	%	9,4	7,9	0,0	0,0	
APTT <sub>r</sub>	$<X-2SD$	n	0	1	0	0
		%	0,0	1,1	0,0	0,0
	$>X+2SD$	n	7	11	0	2
		%	21,9	12,4	0,0	18,2
Fibrino gen (g/L)	$<X-2SD$	n	2	0	0	0
		%	6,2	0,0	0,0	0,0
	$>X+2SD$	n	9	39	3	4
		%	28,1	43,8	60,0	36,4
Tăng D-dimer (mg/L)	n	14	52	0	7	
	%	43,8	58,4	0,0	63,6	

**Nhận xét:**

- Tỷ lệ tăng lượng fibrinogen ở giai đoạn IV là 43,8% cao hơn so ở giai đoạn II-III B là 28,1%.

- Tỷ lệ tăng nồng độ D-dimer ở giai đoạn muộn (giai đoạn IV, giai đoạn lan tràn) cao hơn so với ở giai đoạn sớm (giai đoạn II-III B và giai đoạn khu trú).



**3.3.3. Liên quan giữa một số chỉ số lâm sàng, TBMNV và XNĐM với kích thước khối u phổi.**

**Bảng 3.32. Liên quan giữa một số chỉ số lâm sàng với kích thước khối u phổi**

Chỉ số	Điểm cắt	n	Kích thước u phổi		p
			≤7cm, n (%)	>7cm, n (%)	
			n=117	n=20	
Giới	Nam	112	93 (79,5)	19 (95,0)	>0,05
	Nữ	25	24 (20,5)	1 (5,0)	
Tuổi	65	100	84 (71,8)	16 (80,0)	>0,05
	65	37	33 (28,2)	4 (20,0)	
GPB	UTPKTBN	121	107 (91,5)	14 (70,0)	<0,01
	UTPTBN	16	10 (8,5)	6 (30,0)	
HK	Ko HK	111	98 (83,8)	13 (65,0)	<0,05
	HK	26	19 (16,2)	7 (35,0)	

(Ko HK: không có biểu hiện huyết khối, HK: có biểu hiện huyết khối)

**Nhận xét:**

- Ở nhóm bệnh nhân có kích thước khối u phổi >7cm, gặp 70,0% ở nhóm UTPKTBN cao hơn so với ở nhóm UTPTBN là 30,0% với  $p < 0,01$ .

- Ở nhóm bệnh nhân biểu hiện huyết khối, tỷ lệ bệnh nhân có kích thước khối u phổi >7cm là 35,0% cao hơn so với nhóm bệnh nhân có kích thước khối u phổi ≤ 7cm là 16,2%, và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.33. Liên quan giữa một số chỉ số TBMNV với kích thước khối u phổi**

Chỉ số	Điểm cắt	n	Kích thước u phổi		p
			≤7cm, n(%)	>7cm, n(%)	
			n=117	n=20	
HST (g/L)	<120	28	23 (19,7)	5 (25,0)	>0,05
	≥120	109	94 (80,3)	15 (75,0)	
SLTC (G/L)	≤315	73	63 (53,8)	10 (50,0)	>0,05
	>315	64	54 (46,2)	10 (50,0)	
SLBC (G/L)	≤7,3	21	18 (15,4)	3 (15,0)	>0,05
	>7,3	116	99 (84,6)	17 (85,0)	
NLR	≤3,24	70	64 (54,7)	6 (30,0)	<0,05
	>3,24	67	53 (45,3)	14 (70,0)	
PLR	≤170	77	66 (56,4)	11 (55,0)	>0,05
	>170	60	51 (43,6)	9 (45,0)	

**Nhận xét:** ở nhóm bệnh nhân UTP có kích thước khối u phổi >7cm có NLR>3,24 là 70% cao hơn so với ở nhóm bệnh nhân UTP có kích thước khối u phổi ≤7cm, có NLR >3,24 là 45,3% và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

**Bảng 3.34. Liên quan giữa một số XNĐM với kích thước khối u phổi**

Chỉ số	Điểm cắt	n	Kích thước u phổi		P
			≤7cm, n(%)	>7cm, n(%)	
			n=117	n=20	
PT (%)	≤92,55	61	48 (41,0)	13 (65,0)	<0,05
	>92,55	76	69 (59,0)	7 (35,0)	
APTT <sub>r</sub>	≤1,14	107	88 (75,2)	19 (95,0)	>0,05
	>1,14	30	29 (24,8)	1 (5,0)	
Fibinogen (g/L)	≤4,8	90	81 (69,2)	9 (45,0)	<0,05
	>4,8	47	36 (30,8)	11 (55,0)	
D-dimer (mg/L)	≤0,78	75	69 (59,0)	6 (30,0)	<0,05
	>0,78	62	48 (41,0)	14 (70,0)	

**Nhận xét:** ở nhóm bệnh nhân UTP có kích thước khối u phổi >7cm có tỷ lệ PT(%) ≤ 92,55%; lượng fibrinogen>4,8g/L và nồng độ D-dimer >0,78mg/L cao hơn so với ở nhóm bệnh nhân UTP có kích thước khối u phổi ≤7cm, và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

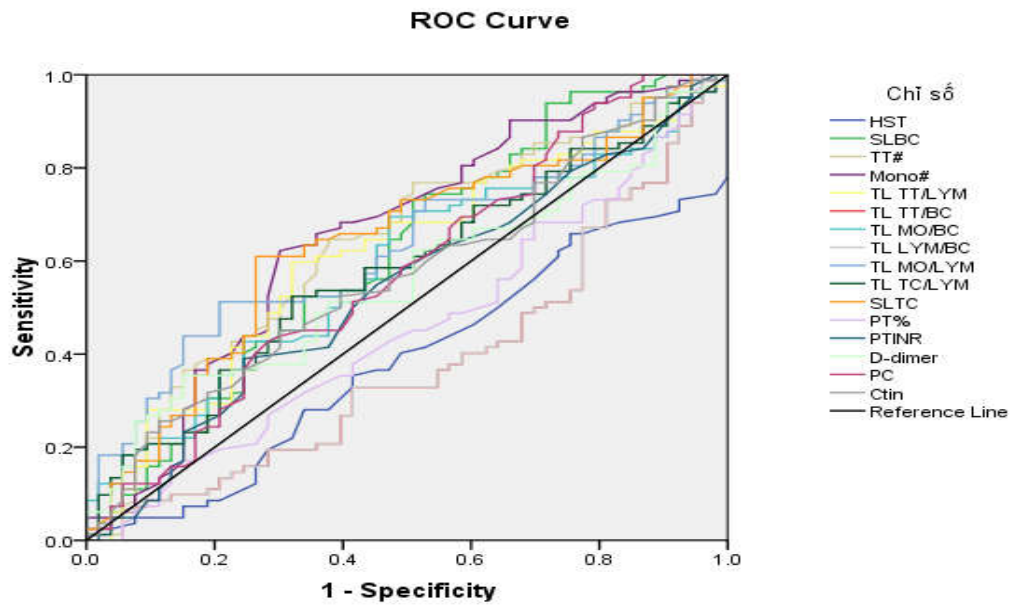
### **3.3.4. Liên quan giữa một số chỉ số TBMNV, XNĐM với thời gian sống thêm.**

#### **3.3.4.1. Xác định điểm cắt (cut off) một số chỉ số tế bào máu ngoại vi, đông máu dựa theo đường cong ROC.**

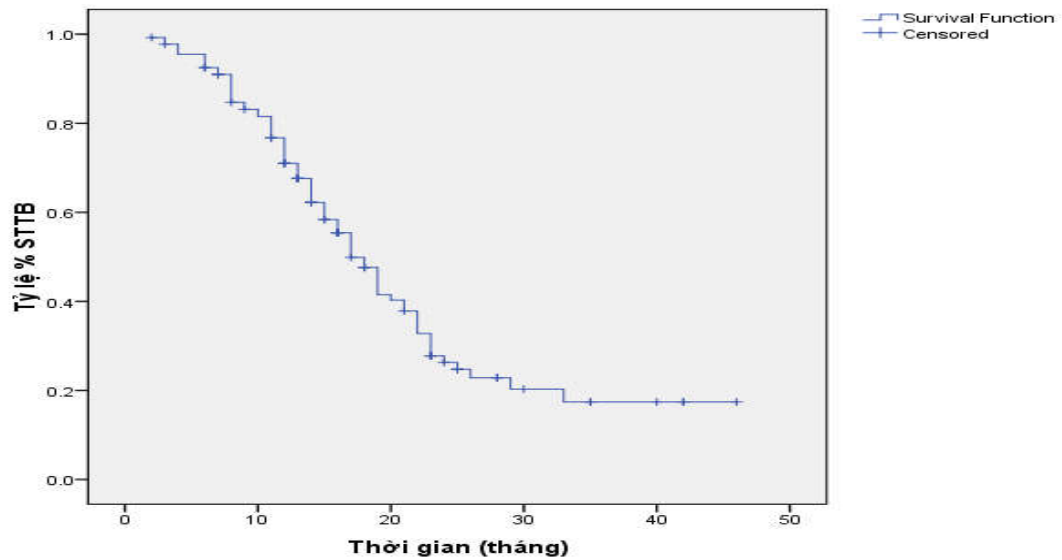
Kết quả nghiên cứu diện tích dưới đường cong ROC về liên quan với thời gian sống thêm, xác định điểm cắt tối ưu, độ nhạy và độ đặc hiệu của một số chỉ số TBMNV và XNĐM trên bệnh nhân UTP nguyên phát để dự đoán thời gian sống thêm được trình bày ở bảng 3.35.

**Bảng 3.35. Xác định ngưỡng cut off của một số chỉ số nghiên cứu**

STT	Chỉ số	Điểm cắt	AUC	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	P
1.	HST (g/L)	120	35,4	0,74	0,98	<b>&lt;0,05</b>
2.	SLBC (G/L)	7,3	61,1	0,94	0,71	<b>&lt;0,05</b>
3.	BCTT (G/L)	5,5	64,2	0,77	0,52	<b>&lt;0,05</b>
4.	Mônô (G/L)	0,8	65,1	0,62	0,29	<b>&lt;0,05</b>
5.	NLR	3,24	63,8	0,60	0,32	<b>&lt;0,05</b>
6.	NWR	0,25	35,8	0,21	0,40	<b>&lt;0,05</b>
7.	MWR	0,07	59,2	0,70	0,47	>0,05
8.	LWR	0,19	35,8	0,51	0,75	<b>&lt;0,05</b>
9.	LMR	2,26	37,0	0,49	0,79	<b>&lt;0,05</b>
10.	PLR	170	62,1	0,52	0,32	<b>&lt;0,05</b>
11.	SLTC (G/L)	315	61,1	0,61	0,26	<b>&lt;0,05</b>
12.	PT (%)	92,55	44,7	0,51	0,64	>0,05
13.	INR	1,07	54,6	0,39	0,25	>0,05
14.	D-dimer (mg/L)	0,78	56,0	0,51	0,38	>0,05
15.	Protein C (%)	109	58,1	0,71	0,64	>0,05
16.	CT <sub>INTEM</sub> (giây)	202	56,8	0,26	0,11	>0,05
17.	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20	52,0	0,55	0,21	>0,05



**Biểu đồ 3.15. Đường cong ROC của một số chỉ số nghiên cứu**



**Biểu đồ 3.16. Thời gian sống thêm toàn bộ ở bệnh nhân UTP**

**3.3.4.2. Liên quan giữa một số chỉ số tế bào máu ngoại vi, xét nghiệm đông máu với thời gian sống thêm toàn bộ.**

**Bảng 3.36. Sống thêm toàn bộ ở bệnh nhân UTP theo một số chỉ số TBMNV**

Chỉ số TBMNV		Thời gian sống thêm toàn bộ					p Logrank
		n	Trung vị (tháng)	6 tháng	12 tháng	24 tháng	
HST (g/L)	<120	28	14	90,9	63,6	9,1	<b>0,021</b>
	≥120	109	18	92,8	72,5	31,8	
SLTC (G/L)	≤315	73	19	97,2	73,0	33,4	<b>0,025</b>
	>315	64	15	87,1	68,7	19,7	
SLBC (G/L)	≤7,3	21	23	95,0	89,4	63,2	<b>0,010</b>
	>7,3	116	19	92,1	68,1	22,1	
BCTT (G/L)	≤5,5	46	23	93,2	78,8	48,3	<b>0,003</b>
	>5,5	91	17	92,2	67,3	15,6	
Mônô (G/L)	≤0,8	78	19	92,1	70,9	37,6	<b>0,024</b>
	>0,8	59	16	93,0	71,2	13,3	
NLR	≤3,24	70	20	94,1	76,9	38,5	<b>0,026</b>
	>3,24	67	15	90,8	65,1	17,1	
LMR	≤2,26	54	15	88,5	66,5	12,3	<b>0,003</b>
	>2,26	83	19	95,1	73,8	37,8	
PLR	≤170	77	18	96,0	70,5	34,6	0,093
	>170	60	17	88,1	71,8	16,8	
LWR	≤0,19	54	18	88,5	70,5	15,8	0,094
	>0,19	83	17	95,1	71,3	36,4	

**Nhận xét:** một số yếu tố như thiếu máu, SLTC, SLBC, BCTT, mônô, NLR và LMR cao trong phân tích đơn biến đều có TGSTTB trung vị ngắn hơn có ý nghĩa so với những bệnh nhân không thiếu máu, SLTC, SLBC, BCTT, mônô, NLR và LMR thấp (với  $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.37. Sống thêm toàn bộ ở bệnh nhân UTP theo một số XNĐM**

Chỉ số XNĐM		Thời gian sống thêm toàn bộ					p Logrank
		n	Trung vị (tháng)	6 tháng	12 tháng	24 tháng	
PT(%)	≤92,55	61	17	93,2	61,7	13,4	<b>0,038</b>
	>92,55	76	22	91,9	77,9	36,3	
D-dimer (mg/L)	≤0,78	75	20	95,9	76,3	38,1	<b>0,010</b>
	>0,78	62	16	88,2	64,3	9,8	
CT <sub>INTEM</sub> (giây)	≤202	110	19	94,4	76,2	29,4	<b>0,017</b>
	>202	27	13	85,2	51,9	14,9	
MCF <sub>INTEM</sub> (mm)	≤67,5	80	19	94,9	74,6	35,7	<b>=0,05</b>
	>67,5	57	17	89,1	66,0	13,7	
A5 <sub>EXTEM</sub> (mm)	≤51,5	62	22	93,5	77,8	40,2	<b>0,009</b>
	>51,5	75	17	91,7	65,2	15,1	
A5 <sub>FIBTEM</sub> (mm)	≤28,5	109	19	92,4	73,5	30,7	<b>0,006</b>
	>28,5	28	14	92,6	59,5	6,5	
MCF <sub>FIBTEM</sub> (mm)	≤32,5	109	19	93,4	73,7	31,0	<b>0,004</b>
	>32,5	28	14	88,9	59,9	6,6	
PC (%)	≤109	86	19	92,9	68,9	33,8	0,115
	>109	51	17	91,8	74,6	14,9	
PS tự do (%)	≤62	25	16	91,7	66,7	8,0	0,180
	>62	112	19	92,7	72,0	31,0	
INR	≤1,07	97	20	93,6	75,9	30,4	0,079
	>1,07	40	17	89,7	58,7	16,0	

**Nhận xét:**

- Bệnh nhân có PT≤92,55% có TGSTTB trung vị ngắn hơn có ý nghĩa so với những bệnh nhân có PT>92,55% (với p<0,05).

- Một số chỉ số đông máu khác như nồng độ D-dimer, CT<sub>INTEM</sub>, MCF<sub>INTEM</sub>, A5<sub>EXTEM</sub>, A5<sub>FIBTEM</sub> và MCF<sub>FIBTEM</sub> cao có TGSTTB trung vị ngắn hơn có ý nghĩa so với những bệnh nhân có chỉ số trên trong giới hạn thấp (với p<0,05).

**Bảng 3.38. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến TGSTTB ở bệnh nhân UTP**

Yếu tố	Hệ số $\beta$	Sai số chuẩn	p	Tỷ suất nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy (95% CI)
SLBC ( $\leq 7,3$ G/L; $> 7,3$ G/L)	1,03	0,47	<b>0,028</b>	2,81	1,119-7,030
LMR ( $\leq 2,26$ ; $> 2,26$ )	-0,67	0,23	<b>0,003</b>	0,51	0,330-0,799
PT ( $\leq 92,55\%$ ; $> 92,55\%$ )	-0,49	0,23	<b>0,033</b>	0,61	0,393-0,960
CT <sub>INTEM</sub> ( $\leq 202$ giây; $> 202$ giây)	0,71	0,26	<b>0,006</b>	2,03	1,223-3,370

**Nhận xét:** trong phân tích đa biến, có 4 yếu tố là SLBC, LMR, PT(%) và CT<sub>INTEM</sub> là các yếu tố tiên lượng độc lập TGSTTB ở bệnh nhân UTP nguyên phát (với  $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.39. Sống thêm toàn bộ ở nhóm UTPKTBN theo một số chỉ TBMNV**

Chỉ số TBMNV		Thời gian sống thêm toàn bộ					p Logrank
		n	Trung vị (tháng)	6 tháng	12 tháng	24 tháng	
HST (g/L)	$< 120$	27	14	90,9	63,6	9,1	<b>0,014</b>
	$\geq 120$	94	18	91,7	73,6	34,7	
SLTC (G/L)	$\leq 315$	66	19	95,3	74,9	36,3	<b>0,010</b>
	$> 315$	55	14	85,2	67,7	18,7	
SLBC (G/L)	$\leq 7,3$	18	23	94,4	88,1	67,2	<b>0,010</b>
	$> 7,3$	103	19	91,0	69,0	21,6	
BCTT (G/L)	$\leq 5,5$	42	23	92,7	77,2	47,3	<b>0,005</b>
	$> 5,5$	79	17	90,9	68,8	16,8	
NLR	$\leq 3,24$	61	22	93,4	86,3	41,5	<b>0,006</b>
	$> 3,24$	60	15	89,7	64,3	16,9	
PLR	$\leq 170$	66	19	95,4	72,2	39,3	<b>0,028</b>
	$> 170$	55	17	87,0	71,1	15,3	
LWR	$\leq 0,19$	48	15	87,0	68,9	15,0	<b>0,019</b>
	$> 0,19$	73	20	94,5	73,4	39,2	
LMR	$\leq 2,26$	45	14	86,4	65,0	13,5	<b>0,001</b>
	$> 2,26$	76	20	94,6	75,5	38,6	
Mônô (G/L)	$\leq 0,8$	72	19	91,5	71,3	36,3	0,054
	$> 0,8$	49	16	91,7	72,2	16,4	



**Nhận xét:**

- Một số yếu tố như thiếu máu, SLTC, SLBC, BCTT, NLR, PLR cao trong phân tích đơn biến đều có TGSTTB trung vị ngắn hơn có ý nghĩa so với những bệnh nhân không bị thiếu máu, SLTC, SLBC, BCTT, NLR, PLR thấp (với  $p < 0,05$ ).

- Thời gian sống thêm toàn bộ trung vị ở nhóm bệnh nhân có chỉ số LWR, LMR cao dài hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân có LWR, LMR thấp (với  $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.40. Sống thêm toàn bộ ở nhóm UTPKTBN theo một số XNĐM**

Chỉ số XNĐM		Thời gian sống thêm toàn bộ					
		n	Trung vị (tháng)	6 tháng	12 tháng	24 tháng	p Logrank
PT(%)	$\leq 92,55$	53	17	92,3	60,4	12,6	<b>0,019</b>
	$> 92,55$	68	22	90,9	79,9	39,0	
INR	$\leq 1,07$	85	20	96,4	77,7	32,5	<b>0,032</b>
	$> 1,07$	36	15	88,6	56,9	14,7	
D-dimer (mg/L)	$\leq 0,78$	65	20	95,4	76,1	39,9	<b>0,016</b>
	$> 0,78$	55	16	86,9	66,3	11,4	
PC(%)	$\leq 109$	76	22	96,0	70,2	38,5	<b>0,040</b>
	$> 109$	45	17	90,9	74,0	10,7	
A5 <sub>EXTEM</sub> (mm)	$\leq 51,5$	55	22	92,6	78,8	43,7	<b>0,015</b>
	$> 51,5$	66	17	90,6	65,6	14,8	
A5 <sub>FIBTEM</sub> (mm)	$\leq 28,5$	96	19	91,3	74,2	32,3	<b>0,016</b>
	$> 28,5$	25	14	92,0	60,5	7,2	
MCF <sub>FIBTEM</sub> (mm)	$\leq 32,5$	96	19	92,5	74,4	32,6	<b>0,011</b>
	$> 32,5$	25	14	88,0	61,0	7,3	
CT <sub>INTEM</sub> (giây)	$\leq 202$	99	19	93,8	74,7	29,7	0,132
	$> 202$	22	14	81,8	59,1	18,9	
MCF <sub>INTEM</sub> (mm)	$\leq 67,5$	71	19	94,2	75,7	37,0	0,086
	$> 67,5$	50	17	87,8	66,1	15,4	
PS tự do (%)	$\leq 62$	17	18	88,2	41,3	12,4	0,643
	$> 62$	104	17	92,1	71,8	30,3	

**Nhận xét:**

- Thời gian sống thêm toàn bộ trung vị ở nhóm bệnh nhân có  $PT > 92,55\%$  là 22 tháng dài hơn so với nhóm bệnh nhân có  $PT \leq 92,55\%$  là 17 tháng, sự khác biệt giữa 2 nhóm về TGSTTB trung vị và tại các thời điểm có ý nghĩa với  $p=0,019$ .

- Một số chỉ số đông máu khác như INR thấp, nồng độ D-dimer, PC,  $A5_{EXTM}$ ,  $A5_{FIBTEM}$  và  $MCF_{FIBTEM}$  thấp đều có TGSTTB trung vị dài hơn có ý nghĩa so với những bệnh nhân có chỉ số trên trong giới hạn cao (với  $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.41. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến TGSTTB ở nhóm UTPKTBN**

Yếu tố	Hệ số $\beta$	Sai số chuẩn	p	Tỷ suất nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy (95% CI)
SLBC ( $\leq 7,3G/L$ ; $> 7,3G/L$ )	1,11	0,53	<b>0,035</b>	3,04	1,082-8,522
LMR ( $\leq 2,26$ ; $> 2,26$ )	-0,69	0,24	<b>0,005</b>	0,50	0,313-0,813
SLTC ( $\leq 315G/L$ ; $> 315G/L$ )	0,45	0,25	0,069	1,57	0,966-2,543
PC ( $\leq 109\%$ ; $> 109\%$ )	0,65	0,25	<b>0,010</b>	1,91	1,165-3,128

**Nhận xét:** trong phân tích đa biến, có 3 yếu tố là SLBC, LMR và PC là các yếu tố tiên lượng độc lập TGSTTB ở bệnh nhân UTPKTBN (với  $p < 0,05$ ).

## CHƯƠNG 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

##### 4.1.1. Một số đặc điểm về tuổi và giới

Trong số 137 bệnh nhân nghiên cứu, phần lớn bệnh nhân ở nhóm tuổi từ 45-75 tuổi (88,3%), trong đó nhóm tuổi từ 45-59 tuổi, chiếm tỷ lệ 41,6% và nhóm tuổi 60-75 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 46,7%. Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là  $58,6 \pm 9,0$  tuổi, tuổi thấp nhất là 31 tuổi và tuổi lớn nhất là 79 tuổi (*bảng 3.1*). Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu trong nước về UTP. Theo Nguyễn Thị Lan Anh (2017) thấy tuổi trung bình của bệnh nhân UTP biểu mô tuyến là  $59,6 \pm 9,9$  và nhóm bệnh nhân trên 50 tuổi chiếm 85,5% [16]. Vũ Hữu Khiêm (2017) thấy tuổi trung bình của bệnh nhân UTPKTBN là 57, nhóm tuổi trên 50 tuổi gặp 83,3% [38]. Phạm Văn Thái (2015) thấy tuổi trung bình của bệnh nhân UTPKTBN là  $58,8 \pm 10,3$  và nhóm tuổi trên 50 tuổi gặp 81,6% [39]. Lê Hoàn (2010) thấy tuổi trung bình của bệnh nhân UTPKTBN là  $58,9 \pm 10,5$  [102]. Vũ Văn Thịnh (2014) thấy tuổi trung bình của bệnh nhân UTPKTBN là  $61,6 \pm 11,1$  [103].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nhóm bệnh nhân nam (81,8%) nhiều hơn nữ (18,2%) với tỷ lệ nam/nữ là 4,5 (*bảng 3.1*). Tỷ lệ này trong nghiên cứu của Vũ Văn Thịnh (2014) là 2,0 [103]. Phạm Văn Thái (2015) là 2,4 [39]. Nguyễn Thị Lan Anh (2017) là 2,53 [16]. Vũ Hữu Khiêm (2017) là 4,98 [38].

##### 4.1.2. Một số đặc điểm về mô bệnh học

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân UTPKTBN chiếm 88,3% gồm UTBM tuyến chiếm đa số với 75,9% các trường hợp, có 9,5% là UTBM vảy, UTPTBN là 11,7% và thấp nhất là 2,9% UTBM thần kinh nội tiết (*biểu*

*đồ 3.1*). Tỷ lệ này phù hợp với một số nghiên cứu khác như Ngô Quý Châu (2008) thấy trong UTP thì UTPKTBN gồm UTBM tuyến, UTBM tế bào vảy, UTBM tế bào lớn chiếm 75-80% còn lại là UTPTBN và UTP không xếp loại [17]. Latimer M.K và CS (2015) UTPKTBN là 80%, UTPTBN 15% và UTP ít gặp khác khoảng 5% như typ carcinoid [18].

#### **4.1.3. Đặc điểm về di căn**

Trong 137 bệnh nhân UTP được nghiên cứu thì có đến 100 bệnh nhân có di căn đến các vị trí khác. Trong đó, di căn xương thường gặp nhất chiếm 29,2%, tiếp theo là hạch ngoại vi (23,4%), phổi đối bên (19,0%), màng phổi và não có tỷ lệ như nhau là 18,2% (*bảng 3.2*). Số lượng cơ bị di căn trung bình là  $1,3 \pm 1,2$ ; ít nhất là 1 cơ quan và nhiều nhất là 6 cơ quan (*bảng 3.3*). Theo Nguyễn Thị Lan Anh (2017) thì cơ quan bị di căn nhiều nhất là phổi đối bên (47,1%), màng phổi (37,8%), xương (38,7%) và não (24,4%) ngoài ra cũng gặp di căn đến một số cơ quan khác có tỷ lệ thấp hơn như gan, thượng thận, màng tim, tụy. Về số cơ quan bị di căn tác giả cũng thấy cơ quan di căn ít nhất 1 và nhiều nhất là 5 cơ quan [16].

#### **4.1.4. Đặc điểm về giai đoạn theo TNM**

Trên cơ sở đánh giá đặc điểm của khối u (T), hạch vùng (N) và di căn (M) phân loại giai đoạn của UTP. Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đa phần bệnh nhân đều được chẩn đoán ở giai đoạn muộn. Cụ thể ở nhóm UTPKTBN: giai đoạn IV 65,0%, giai đoạn IIB đến giai đoạn IIIB chỉ chiếm 23,4% không gặp bệnh nhân nào thuộc giai đoạn I đến giai đoạn IIA. ở nhóm UTPTBN: giai đoạn lan tràn chiếm 8,0% và giai đoạn khu trú chiếm 3,6% (*bảng 3.4*). Kết quả này thấp hơn kết quả nghiên cứu của Vũ Văn Thịnh (2014) khi nghiên cứu trên 151 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến cho kết quả là 82,3% bệnh nhân được chẩn đoán giai đoạn IV, giai đoạn I chỉ chiếm 12,9% [103]. Nguyễn Thị Lan Anh (2017) nghiên cứu 152 bệnh nhân ung thư

biểu mô tuyến thấy 80,9% bệnh nhân ở giai đoạn IIIB và IV và 19,1% là bệnh nhân ở giai đoạn I-III A [16]. Có sự khác biệt này có thể do cỡ mẫu và đối tượng có khác nhau giữa các nghiên cứu, đối tượng nghiên cứu của các tác giả là UTP biểu mô tuyến.

Những so sánh trên cho thấy các bệnh nhân UTP trong nghiên cứu của chúng tôi có đặc điểm về tuổi, giới, thể bệnh, và giai đoạn bệnh tương tự với các nghiên cứu về UTP tại Việt Nam.

## **4.2. Một số thay đổi về tế bào máu ngoại vi, đông máu trong ung thư phổi**

### **4.2.1. Một số đặc điểm về tế bào máu ngoại vi**

#### **4.2.1.1. Thay đổi về số lượng hồng cầu và các chỉ số hồng cầu**

Theo Zhang Y.H và CS (2018) giảm lượng huyết sắc tố là một dấu hiệu thường gặp ở bệnh nhân được chẩn đoán ung thư, trong đó có ung thư phổi. Tuy nhiên, những hiểu biết về vấn đề này còn chưa thực sự đầy đủ. Song nhiều tác giả ghi nhận tình trạng giảm huyết sắc tố ở bệnh nhân UTP là do chính các tế bào ung thư tiết ra một số các phân tử hòa tan, bao gồm các IL-6 và yếu tố hoại tử khối u alpha (TNF- $\alpha$ ). Những chất này làm giảm HST do làm thay đổi vi môi trường sinh máu ở tủy xương, ức chế tủy xương sản xuất hồng cầu, và giảm đáp ứng EPO. Ngoài ra, những bệnh nhân có di căn xương, tủy xương có thể dẫn đến suy tủy xương, từ đó gây nên hiện tượng giảm huyết sắc tố ở máu ngoại vi [43].

Kết quả *bảng 3.5* cho thấy SLHC trung bình là 4,5T/L và lượng HST trung bình là 133,6g/L thấp hơn rõ rệt so với SLHC cũng như là lượng HST trung bình của nhóm tham chiếu với  $p < 0,05$ .

Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của Arslanagic S và CS (2012) thấy lượng HST ở bệnh nhân UTP giảm có ý nghĩa so với nhóm tham chiếu với  $p < 0,05$  [104].

Tỷ lệ thiếu máu ở thời điểm chẩn đoán UTP (trước khi điều trị) là 20,4%. Trong đó, tỷ lệ thiếu máu ở bệnh nhân nam là 21/113 (chiếm 18,6%) và ở bệnh nhân nữ là 7/24 (chiếm 29,2%). Tỷ lệ thiếu máu tăng dần trong các đợt điều trị, sau 3 và sau 6 đợt điều trị tỷ lệ thiếu máu lần lượt là 34,3% và 38,8% (bảng 3.7).

**Bảng 4.1. Tỷ lệ thiếu máu của một số nghiên cứu**

Tác giả-năm	n	Đối tượng	Tỷ lệ (%)
Tomita M và CS (2009)[105]	289	UTPKTBN	35,64
Sharma S và CS (2014) [106]	100	UTP	80
Hassan M.H và CS (2010) [107]	80	UTP	43,8
Davidov D.N (2012) [108]	78	UTPKTBN	34,6
Zhang Y.H và CS (2018) [43]	306	UTPKTBN	17,32
Cata J.P và CS (2016) [109]	861	UTP	21,84
Holgerson G (2012) [44]	1146	UTPKTBN	15,37
Đỗ Tiến Dũng (2019)	137	UTP	20,4

Kết quả nghiên cứu của một số tác giả nước ngoài như: Aoe K và CS (2005) nghiên cứu trên 611 bệnh nhân UTP thấy tỷ lệ thiếu máu là 48,8%, trong đó tỷ lệ thiếu máu ở bệnh nhân nam là 50%, ở bệnh nhân nữ là 44,2% [49]. Tomita M và CS (2008) nghiên cứu 240 bệnh nhân UTPKTBN thấy tỷ lệ thiếu máu là 36,67%, trong đó thiếu máu ở bệnh nhân nam là 37,58% và bệnh nhân nữ là 34,94% [110]. Chen Z và CS (2017) thấy tỷ lệ thiếu máu ở bệnh nhân nam là 39%, tỷ lệ thiếu máu ở bệnh nhân nữ là 30% [111].

Về mức độ thiếu máu, trong nghiên cứu này chúng tôi gặp 100% trường hợp thiếu máu là thiếu máu mức độ nhẹ (bảng 3.4). Davidov D.N (2012) thấy tỷ lệ thiếu máu nặng là 5,1%, thiếu máu trung bình là 15,4% và thiếu máu nhẹ là 14,1% [108]. Sharma S và CS (2014) thấy tỷ lệ thiếu máu

nặng đe dọa tính mạng là 3,0%, thiếu máu nặng là 2%, thiếu máu mức độ trung bình là 17% và 58% là thiếu máu nhẹ [106]

Sở dĩ có khác biệt về tỷ lệ thiếu máu trong UTP có thể là do không đồng đều về cỡ mẫu, đối tượng nghiên cứu như UTPKTBN và UTPTBN và do tiêu chí cũng như phân loại mức độ thiếu máu cũng có một ít khác biệt giữa một số nghiên cứu.

#### ***4.2.1.2. Thay đổi về số lượng bạch cầu và các thành phần bạch cầu***

Số lượng bạch cầu và thành phần bạch cầu là một trong những xét nghiệm thường qui trên lâm sàng. BCTT, lymphô, mônô có vai trò quan trọng trong phản ánh đáp ứng viêm và tình trạng miễn dịch của cơ thể. Ngoài ra, nhiều dấu ấn viêm khác phát sinh từ các thành phần của tế bào máu ngoại vi như NLR, LMR, PLR, MWR, NWR, LWR....gần đây được quan tâm rất nhiều. Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy, viêm có liên quan rất chặt chẽ với sự hình thành và phát triển của ung thư. Viêm có thể thúc đẩy tăng trưởng khối u, xâm lấn, tăng sinh mạch và di căn khối u. Vì vậy, dấu ấn viêm có thể là những chỉ số quan trọng trong UTP [8], [9], [101].

#### ***🚩 Thay đổi số lượng bạch cầu***

Qua *bảng 3.9* cho thấy SLBC trung bình của nhóm UTP là 10,57G/L cao hơn nhiều SLBC trung bình của nhóm tham chiếu là 6,71G/L và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Trong đó, ở thời điểm trước điều trị có SLBC thấp nhất là 4,26G/L và SLBC cao nhất là 32,10G/L.

Kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác về SLBC trong UTP như Rokicka E.W và CS (2018) nghiên cứu trên 72 bệnh nhân UTP giai đoạn muộn thấy SLBC trung vị là 10,5G/L. Trong đó thấp nhất là 3,2G/L và cao nhất là 23,0G/L [112]. Inagaki N và CS (2014) thấy SLBC trung bình ở nhóm UTP là  $8,56 \pm 4,19$ G/L ở nhóm tham chiếu là  $6,48 \pm 1,97$  với  $p < 0,0001$  [113]. Fei X và CS (2017) nghiên cứu trên 205 bệnh nhân UTPKTBN có SLBC

nhóm bệnh là 6,18G/L so với nhóm tham chiếu là 5,12G/L với  $p>0,05$  [114]. Kobayashi N và CS (2012) thấy SLBC trung bình là  $6,3\pm 1,8$ G/L [115]. Kumagai S và CS (2014) thấy SLBC trung bình là  $5,9\pm 1,7$ G/L [47]. Wang Y.Q và CS (2017) thấy SLBC trung bình là  $6,98\pm 2,94$ G/L [116].

SLBC, BCTT, mônô và lymphô đều có xu hướng giảm rõ rệt sau mỗi đợt điều trị. Sự khác biệt có ý nghĩa giữa thời điểm trước điều trị so với sau 3 và 6 đợt điều trị với  $p<0,05$ , ngoại trừ số lượng mônô và lymphô giữa trước khi điều trị và sau 3 đợt là không khác biệt với  $p>0,05$  (bảng 3.10 và biểu đồ 3.4).

Tỷ lệ bất thường về SLBC cũng thay đổi, trong đó loại bất thường tăng SLBC có xu hướng giảm dần, ngược lại giảm SLBC có xu hướng tăng dần sau mỗi đợt điều trị. Tỷ lệ tăng SLBC ( $>12$ G/L) ở thời điểm trước điều trị, sau 3 đợt và 6 đợt điều trị lần lượt là 24,1%, 8,0% và 7,8%. Ngược lại, tỷ lệ giảm SLBC ( $<4$ G/L) ở thời điểm trước điều trị là 0%, ở thời điểm sau 3 và 6 đợt điều trị lần lượt là 5,1% và 6,8% (bảng 3.11).

Kết quả của chúng tôi về tỷ lệ tăng SLBC cũng tương tự như kết quả của một số nghiên cứu khác như Boddu P và CS (2016) thấy tăng SLBC là 10,51% [45]. Ferrigno D và CS (2003) nghiên cứu trên 1201 bệnh nhân UTP thấy tăng SLBC là 32% [117]. Tomita M (2009) thấy tăng SLBC là 4,15% [105]. Kim M và CS (2014) thấy tăng SLBC là 7,54% [118]. Inal T và CS (2015) thấy tăng SLBC là 29,2% [119]. Holgersson G và CS (2017) thấy tăng SLBC là 33% [120].

#### **Thay đổi về số lượng bạch cầu trung tính (BCTT)**

Tại bảng 3.9 cho thấy BCTT trung bình của nhóm UTP là 7,22G/L cao hơn BCTT trung bình của nhóm tham chiếu là  $3,77\pm 1,18$ G/L sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p<0,001$ . Số lượng BCTT trung bình của chúng tôi cao hơn kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác như Kobayashi N và CS (2012) thấy số lượng BCTT trung bình là  $3,7\pm 1,4$ G/L [115]. Kumagai S và



CS (2014) thấy số lượng BCTT là  $3,6 \pm 1,6$  G/L [47]. Theo Xu F (2018) thấy số lượng BCTT trung vị của nhóm bệnh là 3,74 G/L (0,790-16,050) so với nhóm tham chiếu là 3,259 G/L (1,381-6,127) với  $p=0,002$  [121]

Qua phân tích chúng tôi thấy có 19% bệnh nhân có tăng BCTT (*bảng 3.11*). Kết quả này cao hơn kết quả nghiên cứu của Lee S và CS (2017), tác giả nghiên cứu trên 135 bệnh nhân UTPKTBN thấy tỷ lệ tăng BCTT là 13,33% [78].

#### **Thay đổi về số lượng lymphô**

Lymphô là một thành phần rất quan trọng của hệ thống miễn dịch và có vai trò chính trong đáp ứng viêm ở bệnh nhân ung thư. Số lượng lymphô có liên quan chặt chẽ với khả năng miễn dịch của cơ thể bởi vậy khi số lượng lymphô thấp cho thấy hệ thống miễn dịch của cơ thể có thể đã bị ức chế [122].

Qua *bảng 3.9* cho thấy lymphô ở nhóm UTP là 2,12 G/L thấp hơn so với lymphô ở nhóm tham chiếu là 2,25 G/L, tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ). Theo kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác như Kobayashi N và CS (2012) thấy số lượng lymphô trung bình là  $1,9 \pm 0,71$  G/L [115]. Hu P và CS (2014) thấy số lượng lymphô trung vị là 1,75 G/L [123]. Kumagai S và CS (2014) thấy số lượng lymphô  $1,7 \pm 0,56$  G/L [47]. Wang Y.Q và CS (2017) thấy lymphô trung bình là  $1,96 \pm 0,65$  G/L [116]. Theo Xu F (2018) nghiên cứu trên 171 bệnh nhân UTP và 105 người khỏe mạnh làm nhóm tham chiếu thấy số lượng lymphô trung vị của nhóm bệnh là 1,802 thấp hơn so với số lượng lymphô trung vị ở nhóm tham chiếu là 1,989 với  $p=0,027$  [121].

Qua phân tích chúng tôi thấy tỷ lệ giảm lymphô là 2,2% (*bảng 3.11*). Kết quả này thấp hơn rất nhiều so với kết quả nghiên cứu của Lee S và CS (2017) nghiên cứu trên 135 bệnh nhân UTPKTBN thấy tỷ lệ giảm lymphô 57,8% [78].

### **Thay đổi về số lượng mônô**

Qua *bảng 3.9* cho thấy số lượng mônô trung bình của nhóm UTP là 0,89G/L cao hơn số lượng mônô trung bình của nhóm tham chiếu là 0,40±0,12G/L và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Nghiên cứu của một số tác giả khác như Hu P và CS (2014) nghiên cứu trên 1453 bệnh nhân UTP thấy số lượng mônô trung bình là 0,46G/L [123]. Kumagai S và CS (2014) nghiên cứu trên 302 bệnh nhân UTP thấy số lượng mônô trung bình là 0,41±0,15G/L [47].

Khi phân tích chúng tôi thấy có 73% bệnh nhân tăng mônô (*bảng 3.11*). Lee S và CS (2017) nghiên cứu trên 135 bệnh nhân UTPKTBN tỷ lệ tăng mônô 9,62% [78].

### **Thay đổi về NLR**

Chỉ số NLR là biểu hiện trạng thái cân bằng giữa số lượng BCTT và bạch cầu lymphô. Chỉ số NLR càng cao thì trạng thái mất cân bằng càng rõ ràng, điều đó cho thấy phản ứng viêm càng nghiêm trọng và ức chế miễn dịch càng nặng nề. Khi NLR tăng sẽ cho thấy giảm đáp ứng chống khối u qua trung gian lymphô T và giảm giải phóng các cytokin gây viêm do BCTT từ đó có thể giúp kích hoạt vi môi trường khối u và thúc đẩy di căn khối u. Nhiều nghiên cứu ghi nhận rằng sự tiến triển của khối u ác tính đi kèm với tăng BCTT và giảm tế bào lymphô, và cho rằng NLR có thể liên quan đến tiên lượng của khối u [122].

Qua *bảng 3.9* cho thấy NLR trung bình của nhóm UTP là 3,97 cao hơn NLR trung bình của nhóm tham chiếu là 1,78 và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

Kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác về NLR như Nikolić I và CS (2016) tác giả nghiên cứu trên 388 bệnh nhân UTP và 47 người khỏe mạnh thấy NLR trung vị ở nhóm bệnh nhân là 3,63 cao hơn so với NLR trung

vị của nhóm tham chiếu là 2,07 với  $p < 0,001$  [124]. Wang X và CS (2016) nghiên cứu trên 153 bệnh nhân UTPTBN có NLR trung bình là  $3,26 \pm 1,36$  [125]. Jin F và CS (2016) nghiên cứu trên 123 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn I đánh giá trước và sau phẫu thuật kết quả thấy NLR trung vị trước mổ là 2,3 sau mổ là 3,94 và thay đổi sau mổ và trước mổ trung vị là 1,9 [126].

#### **Thay đổi về PLR**

Hầu hết các nghiên cứu cho thấy PLR có tác dụng tương tự với NLR trong việc dự đoán tiên lượng ở bệnh nhân ung thư. PLR tăng là do giảm tế bào lymphô và tăng SLTC ở bệnh nhân ung thư. Trong quá trình miễn dịch, tiểu cầu được kích hoạt và giải phóng một số yếu tố tăng trưởng có vai trò đến sự tăng sinh và bám dính của các tế bào khối u và từ đó thúc đẩy sự xâm lấn, di căn của khối u. Vì vậy, PLR càng cao thường có tiên lượng càng xấu [122].

Qua *bảng 3.9* cho thấy PLR trung bình của nhóm UTP là 175,58 cao hơn PLR trung bình của nhóm tham chiếu là 123,32 và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

Liu D (2018) nghiên cứu trên 934 bệnh nhân UTPKTBN có PLR trung bình của nhóm bệnh là  $158,55 \pm 112,22$  [6]. Lan H (2016) nghiên cứu trên 174 bệnh nhân UTPKTBN thấy PLR trung bình là  $157,11 \pm 87,95$  [22]. Theo Xu F (2018) thấy chỉ số PLR nhóm bệnh là  $135,800 \pm 4,778$  so với nhóm tham chiếu là  $112,000 \pm 5,651$  với  $p < 0,01$  [121].

#### **4.2.1.3. Thay đổi về số lượng tiểu cầu**

Một phần hoạt tính kết tập tiểu cầu có thể được bài tiết từ các tế bào ung thư, chúng có vai trò thúc đẩy ngưng tập tiểu cầu và kết dính tiểu cầu lên bề mặt tế bào ung thư, từ đó giải phóng yếu tố tăng trưởng từ tiểu cầu, chúng có vai trò thúc đẩy tăng trưởng khối u. Số lượng tiểu cầu và hoạt hóa tiểu cầu có liên quan với tình trạng di căn xa của tế bào u. Tiểu cầu hoạt hóa có thể gắn với fibrin tạo thành phức hợp tế bào u-fibrin-TCIPA (tumour cell induced

platelet aggregation-ngưng tập tiểu cầu do tế bào u). Các tế bào u không chỉ thúc đẩy ngưng tập tiểu cầu, mà còn hoạt hóa tiểu cầu thông qua giải phóng các chất thromboxan A<sub>2</sub>, ADP và các protein do khối u khác. Dưới điều kiện hoạt hóa và ngưng tập, tiểu cầu đóng vai trò là rào cản sinh lý xung quanh tế bào u để bảo vệ cho tế bào u khỏi bị phá hủy trong hệ tuần hoàn [127].

Qua *bảng 3.12* cho thấy SLTC trung bình của nhóm UTP là 330,1G/L cao hơn nhiều SLTC trung bình của nhóm tham chiếu là 259,3G/L và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . SLTC thấp nhất là 106G/L và cao nhất là 703G/L.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi gặp 4 bệnh nhân có SLTC  $< 150$ G/L nhưng vẫn trên 100G/L đó là 1 bệnh nhân có SLTC là 106G/L, 1 bệnh nhân có SLTC là 113G/L, 1 bệnh nhân có SLTC là 134G/L và bệnh nhân còn lại có SLTC là 136G/L). Cả 4 bệnh nhân đều có các xét nghiệm khác như HST, SLBC, xét nghiệm PT, APTT, lượng fibrinogen và nồng độ D-dimer đều có giá trị bình thường và lâm sàng không có biểu hiện xuất huyết.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác như: Inagaki N (2014) thấy SLTC trung bình của nhóm UTP là  $272 \pm 87$ G/L nhóm tham chiếu là  $217 \pm 55$ G/L, với  $p < 0,0001$  [113]. Tas F và CS (2013) thấy SLTC trung vị của nhóm bệnh là 289G/L cao hơn so với nhóm chứng là 201 G/L với  $p < 0,001$  [40]. Ujjan I.D và CS (2009) SLTC của nhóm bệnh là  $394 \pm 170$ G/L so với nhóm chứng là  $216 \pm 73$ G/L với  $p < 0,001$  [128]. Wang Y.Q và CS (2017) thấy SLTC trung bình là  $254,12 \pm 72,30$ G/L [116]. Yang L và CS (2018) thấy SLTC trung bình là  $305,53 \pm 141,22$ G/L [127].

Về tỷ lệ bất thường SLTC, qua nghiên cứu cho thấy 29,2% bệnh nhân có SLTC bất thường, trong đó tỷ lệ bệnh nhân bị giảm SLTC ( $< 150$ G/L) là 2,9% và bệnh nhân có tăng SLTC là 26,3%. Tỷ lệ tăng SLTC giảm dần sau 3

và 6 đợt điều trị lần lượt là 12,4% và 5,8%. Ngược lại, tỷ lệ giảm SLTC (<150G/L) lại tăng dần sau 3 đợt điều trị là 9,5% và sau 6 đợt điều trị là 11,7% (bảng 3.13 và biểu đồ 3.6).

Tomita M và CS (2008) nghiên cứu 240 bệnh nhân UTP có 5,83% bệnh nhân có tăng SLTC, trong đó tỷ lệ tăng SLTC ở bệnh nhân nam là 6,37%, ở bệnh nhân nữ 4,82%, tăng SLTC ở giai đoạn I, II là 4,74% (9/190) còn ở giai đoạn muộn là 12,2% (5/41) [110]. Ferrigno D và CS (2001) gặp 13% bệnh nhân có tăng tiểu cầu, và 3% bệnh nhân bị giảm SLTC<150G/L [129].

**Bảng 4.2. Tỷ lệ tăng tiểu cầu của một số nghiên cứu**

Tác giả-năm	n	Đối tượng	Tỷ lệ (%)
Boddu P và CS (2016) [45]	571	UTPKTBN	5,55
Kim M và CS (2014) [118]	199	UTPKTBN	7,5
Kotsori A.A và CS (2006) [93]	317	UTP	20,2
Aoe K và CS (2004) [130]	611	UTP	16
Kim K.H và CS (2014) [131]	854	UTPKTBN	6,9
Pedersen L.M và CS (1996) [132]	1115	UTP	32
Gonzalez Barcala F.J và CS (2010) [133]	481	UTP	21,9
Đỗ Tiến Dũng (2019)	137	UTP	26,3

Sở dĩ có khác biệt về tỷ lệ tăng SLTC giữa các nghiên cứu có thể là do, cỡ mẫu khác nhau, đối tượng cũng khác biệt và giá trị tiểu cầu để xác định tăng tiểu cầu cũng còn khác biệt giữa một số nghiên cứu.

#### **4.2.2. Một số thay đổi về xét nghiệm đông máu**

Ngoài những thay đổi về một số chỉ số TBMNV thì gần đây cũng có nhiều nghiên cứu cho thấy có liên quan giữa những bất thường đông máu với một số bệnh ung thư trong đó có UTP. Tình trạng tăng đông thường liên quan đến tiên lượng xấu. Bởi vì, hoạt hóa hệ thống đông máu và những thay đổi

tiền đông có liên quan đến tăng sinh mạch, xâm lấn của tế bào u, tiến triển và di căn xa của tế bào ung thư [9], [46], [134], [135].

#### **4.2.2.1. Thay đổi về xét nghiệm PT**

Qua *bảng 3.14* cho thấy tỷ lệ PT(%) trung bình của nhóm UTP là 93,94% thấp hơn so với PT(%) trung bình của nhóm tham chiếu là 108,48%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Chỉ số INR trung bình của nhóm UTP là 1,05 lớn hơn so với chỉ số INR trung bình của nhóm tham chiếu là 0,97, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Ujjan I.D và CS (2009) nghiên cứu bất thường đông máu trên 40 bệnh nhân UTP và 30 người khỏe mạnh thấy PT của nhóm bệnh là  $14,7 \pm 0,5$  giây dài hơn so với nhóm chứng là  $12,6 \pm 0,4$  với  $p = 0,026$  [128]. Inal T và CS (2015) nghiên cứu trên 72 bệnh nhân UTP và 40 người khỏe mạnh thấy PT của nhóm bệnh là 16,1 giây so với nhóm chứng là 12 giây với  $p = 0,000$ . Sau điều trị 2 chu kỳ xét nghiệm PT ở nhóm bệnh nhân đáp ứng là 14,6 giây thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân không đáp ứng là 16 giây với  $p = 0,002$ ; và sau 4 chu kỳ xét nghiệm PT ở nhóm bệnh nhân đáp ứng là 14 giây thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân không đáp ứng là 18 giây với  $p = 0,000$  [119]. Theo Komurcuoglu B và CS (2011) thấy PT (giây) trung bình ở nhóm bệnh là  $13,63 \pm 1,4$  giây dài hơn so với nhóm tham chiếu ( $n = 25$ ) là  $11,6 \pm 1,2$  giây với  $p > 0,05$ . Chỉ số INR ở nhóm bệnh là  $1,15 \pm 0,17$  cao hơn so với nhóm tham chiếu là  $0,98 \pm 0,11$  với  $p > 0,05$  [13]. Tas F và CS (2013) PT (giây) trung vị của nhóm bệnh là 14,6 giây dài hơn so với nhóm chứng là 14,2 giây với  $p < 0,05$ ; tỷ lệ PT(%) trung vị của nhóm bệnh là 81% thấp hơn so với nhóm chứng là 88,4% với  $p < 0,001$ ; chỉ số INR trung vị của nhóm bệnh là 1,10 cao hơn so với nhóm chứng là 1,01 với  $p < 0,001$  [40]. Fei X và cs (2017) thấy PT (giây) của nhóm bệnh là 11,3 giây tương tự với nhóm chứng là 11,7 giây (với  $p > 0,05$ ) [114].

Tỷ lệ bất thường của PT(%) là 7,3%. Trong đó, không gặp bệnh nhân nào tăng PT(%) mà chúng tôi chỉ gặp những bệnh nhân có PT(%) thấp (giảm đông) là 7,3% (*biểu đồ 3.8*). Theo Ferrigno D và CS (2001) nghiên cứu 343 bệnh nhân UTP thấy có 4% giảm PT<70% [129].

#### **4.2.2.2. Thay đổi về xét nghiệm APTT**

Qua *bảng 3.14* cho thấy APTT<sub>tr</sub> trung bình của nhóm UTP là 1,04 cao hơn so với nhóm tham chiếu là 0,99 sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0,003.

Kết quả này, tương tự kết quả nghiên cứu của Fei X và CS (2017) có APTT của nhóm bệnh là 28,1 giây so với nhóm chứng là 26,0 giây với p>0,05[114]. Ujjan I.D và CS (2009) thấy APTT nhóm bệnh là 41,5±6,2 giây so với nhóm chứng là 25,8±3,7 với p=0,0027[128]. Inal T và CS (2015) thấy sau điều trị 2 chu kỳ APTT ở nhóm BN đáp ứng là 23 giây ngắn hơn so với nhóm bệnh nhân không đáp ứng là 26 giây với p=0,000; và 4 chu kỳ xét nghiệm APTT ở nhóm bệnh nhân đáp ứng là 22 giây thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân không đáp ứng là 27 giây với p=0,000. Phân tích đa biến thấy APTT sau điều trị 4 đợt là yếu tố tiên lương độc lập [119]. Theo Komurcuoglu B và CS (2011) thấy thời gian APTT trung bình ở nhóm bệnh là 31,81±3,96 giây dài hơn so với nhóm tham chiếu (n=25) là 29,2±3,1 giây với p>0,05[13].

Tỷ lệ bất thường APTT<sub>tr</sub> là 15,3%. Trong đó có 0,7% bệnh nhân có APTT<sub>tr</sub> thấp (tăng đông) và 14,6% bệnh nhân có APTT<sub>tr</sub> cao (giảm đông) (*biểu đồ 3.8*). Ferrigno D và CS (2001) nghiên cứu 343 bệnh nhân UTP thấy 2% bệnh nhân có APTT>40 giây (bình thường 25-30 giây) [129].

Trousseau đã chứng minh hoạt hóa của hệ thống đông máu trong rất nhiều loại ung thư. Ông thấy PT, APTT có thể kéo dài và tăng các chất tạo ra do tác động của thrombin như fibrinogen, TAT, F1+2 và có thể được biểu

hiện trên lâm sàng là HKTM hoặc hoạt hóa hệ thống đông máu ở mức độ cận lâm sàng được phát hiện bằng XNĐM thường qui [12]. Một số nghiên cứu cho thấy xét nghiệm PT và APTT ở bệnh nhân UTP thường dài hơn so với nhóm tham chiếu, có thể là do trong bệnh nhân UTP thường xuất hiện kháng thể kháng yếu tố VIII làm cho APTT kéo dài, ngoài ra UTP thường gặp di căn gan từ đó có thể làm giảm hoạt tính các yếu tố đông máu và gây kéo dài xét nghiệm PT và APTT [136].

#### **4.2.2.3. Thay đổi lượng fibrinogen**

Fibrinogen được tổng hợp ở gan, dưới tác động của thrombin chuyển thành fibrin không hòa tan. Fibrinogen đóng vai trò quan trọng trong đông máu, TSH, đáp ứng viêm, hàn gắn vết thương và tăng sinh mạch. Fibrinogen có thể thúc đẩy việc kết dính bền vững giữa các tế bào ung thư, tiểu cầu và tế bào nội mạc. Ngoài ra, fibrinogen thúc đẩy khả năng di căn và kim hãm chết theo chương trình của các tế bào ung thư qua trung gian tế bào diệt tự nhiên (NK). Fibrinogen cũng ảnh hưởng đến nồng độ một số yếu tố phát triển như VEGF, FGF2, thúc đẩy kết dính tế bào, tăng sinh và di cư tế bào u cũng như tăng sinh mạch trong khối u. Hoạt hóa bất thường của hệ thống đông máu và TSH đã làm tăng lượng fibrinogen [46].

Qua *bảng 3.14* cho thấy lượng fibrinogen trung bình của nhóm UTP là 4,40g/L cao hơn nhiều lượng fibrinogen trung bình của nhóm tham chiếu là 3,16g/L, với  $p < 0,001$ . Lượng fibrinogen thấp nhất là 0,84g/L và lượng fibrinogen cao nhất là 10,73g/L.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ gặp 2 bệnh nhân có giảm lượng fibrinogen ( $< \bar{X} - 2SD$ ). Cụ thể lượng fibrinogen của 2 bệnh nhân này là 0,84g/L và 1,39g/L, trong khi đó bệnh nhân có fibrinogen 0,84g/L có kết quả xét nghiệm khác như PT (giây) là 11,6 giây và PT (%) là 90%, APTT bệnh/chúng là 0,83, SLTC 320G/L, nồng độ D-dimer tăng cao là 14,12mg/L.



bệnh nhân này chúng tôi không nghĩ đến DIC vì chưa đủ tiêu chuẩn (được 4 điểm) để chẩn đoán DIC theo Hiệp hội đông cầm máu và huyết khối Quốc tế đề xuất năm 2001[137].

Kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác như Chen Y.S và CS (2014) thấy lượng fibrinogen của nhóm UTP là  $4,51 \pm 1,62$ g/L so với lượng fibrinogen nhóm chứng là  $2,83 \pm 0,39$ g/L với  $p < 0,001$ [138]. Tas F và CS (2012) thấy lượng fibrinogen trung vị là 4,1g/L cao hơn so với chứng là 2,45g/L với  $p < 0,001$ [40]. Fei X và CS (2017) thấy fibrinogen nhóm bệnh là 3,99g/L so với nhóm tham chiếu là 3,01g/L với  $p < 0,01$ [114]. Sheng L (2013) lượng fibrinogen trung vị là 3,61g/L, trong đó 39,5% bệnh nhân có tăng fibrinogen [139].

Tỷ lệ fibrinogen bất thường là 41,6%. Trong đó, tỷ lệ bệnh nhân giảm lượng fibrinogen 1,5% và tỷ lệ bệnh nhân tăng fibrinogen là 40,1% (*biểu đồ 3.8*).

Kết quả của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của một số tác giả nước ngoài như Kim K.H và CS (2014) thấy có 55,2% bệnh nhân có tăng lượng fibrinogen [131]. Fan S và CS (2018) nghiên cứu 120 bệnh nhân UTPTBN thấy lượng fibrinogen trung vị trước mổ là  $3,843 \pm 1,216$ g/L và có 45,8% bệnh nhân tăng lượng fibrinogen [46]. Zhu J.F và CS (2014) thấy 41,1% bệnh nhân tăng lượng fibrinogen, fibrinogen trung vị là 3,92 g/L (0,68-9,8g/L) [140]. Ferrigno D và CS (2001) thấy có tăng fibrinogen là 42%[129].

#### **4.2.2.4. Thay đổi nồng độ D-dimer**

Trên bệnh nhân UTP có liên quan rất chặt chẽ giữa tình trạng tăng đông với tình trạng di căn xa của tế bào ung thư. Các tế bào ung thư tác động lên hệ thống đông máu bằng việc tiết các cytokin gây viêm, giải phóng protein đông máu và kết dính giữa tế bào ung thư với các tế bào bình thường. Nồng độ D-dimer là sản phẩm thoái giáng của hệ thống TSH, nó được coi là dấu ấn quan

trọng trong chẩn đoán tình trạng tăng đông. Hơn nữa tăng nồng độ D-dimer cũng đồng thời chỉ ra có tình trạng TSH thứ phát trong cơ thể [127].

Qua *bảng 3.14* cho thấy nồng độ D-dimer trung bình của nhóm UTP là 2,00mg/L cao hơn nhiều so với nồng độ D-dimer trung bình của nhóm tham chiếu là 0,24mg/L, với  $p < 0,001$ . Trong đó nồng độ D-dimer thấp nhất là 0,09mg/L và nồng độ D-dimer cao nhất là 27,24mg/L.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự một số tác giả về thay đổi nồng độ D-dimer trong UTP như Taguchi O và CS (1997) thấy nồng độ D-dimer trong nhóm bệnh là  $276,7 \pm 34,2$  ng/ml cao hơn nhóm tham chiếu là  $52,8 \pm 3,9$  ng/ml với  $p < 0,0001$  [141]. Fei X và CS (2017) thấy nồng độ D-dimer trung bình của nhóm bệnh ( $n=205$ ) là 0,79mg/L so với nhóm tham chiếu ( $n=102$ ) là 0,56 với  $p < 0,01$  [114]. Xiong W và CS (2017) nghiên cứu trên 1016 bệnh nhân UTP có NMP và 4064 UTP không có NMP tham chiếu cho thấy nồng độ D-dimer ở nhóm không có NMP là  $0,62 \pm 0,33$ mg/L [142].

Tỷ lệ bệnh nhân có tăng nồng độ D-dimer là 53,3% (*biểu đồ 3.8*). Wang Y và CS (2015) thấy 27,9% bệnh nhân có tăng nồng độ D-dimer [136]. Ferrigno D và CS (2001) thấy 55% bệnh nhân tăng nồng độ D-dimer [117]. Ujjan I.D và CS (2009) nghiên cứu 40 bệnh nhân UTP thấy tỷ lệ tăng nồng độ D-dimer là 57,5% [128]. Ay C và CS (2012) nghiên cứu trên 1178 bệnh nhân ung thư trong đó có 182 bệnh nhân UTP (15,4%), nồng độ D-dimer trung vị là 0,71  $\mu$ g/mL [143]. Theo Buccheri G và CS (2003) nghiên cứu trên 826 bệnh nhân UTP thấy tỷ lệ tăng nồng độ D-dimer là 63% [144]. Đỗ Tiến Dũng và CS nghiên cứu trên 88 bệnh nhân UTP thấy nồng độ D-dimer trung bình của nhóm UTP là  $2,01 \pm 4,14$ mg/L; trong đó có 64,77% bệnh nhân tăng nồng độ D-dimer [145].

#### 4.2.2.5. Thay đổi nồng độ các chất kháng đông máu sinh lý

Qua *bảng 3.15* cho thấy hoạt tính PC trung bình của nhóm UTP là 103,4% thấp hơn hoạt tính PC trung bình của nhóm tham chiếu là 114,9% với  $p < 0,05$ . Hoạt tính PS tự do trung bình của nhóm UTP là 77,5% thấp hơn rất nhiều so với hoạt tính PS tự do trung bình của nhóm tham chiếu là 106,5% với  $p < 0,001$ . Hoạt tính AT III trung bình của nhóm UTP là 103,3% tương tự hoạt tính AT III trung bình của nhóm tham chiếu là 108,9%. Theo nghiên cứu của Fei X (2017) trên 205 bệnh nhân UTPKTBN thấy hoạt tính AT III của nhóm bệnh là 75,1% so với nhóm chứng là 94,6% với  $p < 0,01$  [114].

*Biểu đồ 3.9* cho thấy tỷ lệ bất thường các chất kháng đông máu sinh lý cụ thể là: tỷ lệ bất thường AT III 1,4% trong đó giảm AT III chiếm 0,7% và tăng AT III là 0,7%. Tỷ lệ bất thường PC là 14,6% trong đó giảm PC là 10,2% và tăng PC là 4,4%. Tỷ lệ bất thường PS tự do là 33,5% trong đó chủ yếu là giảm PS tự do là 32,8% và tăng PS tự do chỉ chiếm 0,7%. Theo Ferrigno D (2001) nghiên cứu 343 bệnh nhân UTP thấy có tăng AT III là 28%, tăng PC là 6% [129]. Amanat S.T (2014) nghiên cứu trên 91 bệnh nhân ung thư trong đó có UTP thấy 58,2% giảm PS và 4,4% giảm PC và 53,8% bệnh nhân tăng ATIII. Giảm các chất kháng đông máu sinh lý theo giai đoạn: giai đoạn I là 2,19%; giai đoạn II là 3,29%; giai đoạn III là 6,59% và giai đoạn IV là 48,35%. Giảm nhiều PS tự do là do các cytokin được tiết ra từ tế bào ung thư làm tăng khả năng gắn PS với protein và làm giảm PS tự do [146]. PS không chỉ là đồng yếu tố của PC hoạt hóa để ức chế yếu tố Va và yếu tố VIIIa mà còn rất nhiều chức năng khác. PS không chỉ thúc đẩy thực bào của các tế bào đại thực bào và ức chế miễn dịch bởi ức chế tín hiệu NF- $\kappa$ B mà còn đóng vai trò quan trọng trong con đường truyền tín hiệu trong tăng sinh mạch, phát triển và tiến triển ung thư [147].

Theo Wojtukiewicz M.Z (2007) trong UTP có giảm AT III, và giảm AT III có liên quan đến tiến triển bệnh. Vì thrombin là chất kích thích phân bào của tế bào ung thư dẫn đến tăng sinh tế bào u, di cư và di căn ung thư. AT III là chất ức chế thrombin tạo phức hợp TAT. Trong UTP có tăng nồng độ TAT [148]. Ở bệnh nhân ung thư, người ta nghi nhận PC hoạt hóa trên bạch cầu mônô, PC hoạt hóa gắn với bạch cầu mônô sau đó ức chế tổng hợp cytokin bởi vậy nó có khả năng đáp ứng điều hòa của bạch cầu mônô ở bệnh nhân ung thư [148].

#### **4.2.2.6. Thay đổi các chỉ số ROTEM**

##### **a. Chỉ số INTEM**

Các chỉ số của xét nghiệm INTEM đều phản ánh mức độ tăng cao hơn so với nhóm tham chiếu. Cụ thể là: chỉ số  $A5_{INTEM}$ ,  $MCF_{INTEM}$ ,  $TPI_{INTEM}$  đều cao hơn có ý nghĩa so với nhóm tham chiếu với  $p < 0,001$  (bảng 3.16).

Tỷ lệ bất thường của các chỉ số  $CT_{INTEM}$ ,  $A5_{INTEM}$ ,  $MCF_{INTEM}$ ,  $TPI_{INTEM}$  lần lượt là 0,7%; 43,8%; 38,0% và 36,5%. Trong đó bất thường chủ yếu là tăng đông ( $> \bar{X} + 2SD$ ) của chỉ số  $A5_{INTEM}$ ,  $MCF_{INTEM}$  và  $TPI_{INTEM}$  lần lượt là 38,7%; 31,4% và 35%, và rút ngắn ở  $CT_{INTEM}$  ( $< \bar{X} - 2SD$ ) là 0,7% (biểu đồ 3.10).

##### **b. Chỉ số EXTEM**

Các chỉ số của xét nghiệm EXTEM đều phản ánh mức độ tăng cao hơn so với nhóm tham chiếu. Cụ thể chỉ số  $A5_{EXTEM}$ ,  $MCF_{EXTEM}$ ,  $TPI_{EXTEM}$  đều cao hơn so với nhóm tham chiếu với  $p < 0,001$  (bảng 3.17).

Tỷ lệ bất thường của các chỉ số  $CT_{EXTEM}$ ,  $A5_{EXTEM}$ ,  $MCF_{EXTEM}$ ,  $TPI_{EXTEM}$  lần lượt là 0,7%; 34,3%; 30,7% và 35%. Trong đó, bất thường chủ yếu là tăng đông ( $> \bar{X} + 2SD$ ) của các chỉ số  $A5_{EXTEM}$ ,  $MCF_{EXTEM}$  và  $TPI_{EXTEM}$  lần lượt là 28,5%; 24,1% và 32,8% (biểu đồ 3.11).

### ***c. Chỉ số FIBTEM***

Các chỉ số của xét nghiệm FIBTEM đều phản ánh mức độ tăng đông hơn so với nhóm tham chiếu. Cụ thể chỉ số  $A5_{FIBTEM}$ ,  $MCF_{FIBTEM}$  đều cao hơn so với nhóm tham chiếu với  $p < 0,001$  (bảng 3.18).

Tỷ lệ bất thường của các chỉ số  $CT_{FIBTEM}$ ,  $A5_{FIBTEM}$ ,  $MCF_{FIBTEM}$  lần lượt là 2,2%; 52,5% và 50,4%. Trong đó, gặp chủ yếu loại bất thường là tăng đông ( $> \bar{X} + 2SD$ ) của các chỉ số  $A5_{FIBTEM}$ ,  $MCF_{FIBTEM}$  lần lượt là 48,9% và 48,9% (biểu đồ 3.12).

Kết quả này cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của Davies N.A và CS (2015) nghiên cứu trên 67 bệnh nhân UTP và 47 người khỏe mạnh là nhóm tham chiếu thấy giảm chỉ số CT, tăng chỉ số MCF ở nhóm bệnh đều khác biệt so với nhóm tham chiếu ở cả xét nghiệm INTEM và EXTEM với  $p < 0,0001$ . Điều đó chứng tỏ có hiện tượng hoạt hóa đông máu huyết tương ở bệnh nhân UTP [97]. Akay O.M và CS (2009) nghiên cứu trên 78 bệnh nhân ung thư và 16 người khỏe mạnh làm nhóm tham chiếu cũng cho kết quả tương tự [98]. Tăng đông là tình trạng bất thường đông máu rất khó để phát hiện bằng những xét nghiệm đông máu cơ bản như PT, APTT ở những bệnh nhân ung thư, ngoại trừ có thể thấy tăng lượng fibrinogen, nồng độ D-dimer, SLTC. Xét nghiệm ROTEM là một xét nghiệm có độ nhạy tốt hơn trong việc phát hiện tình trạng tăng đông. Tình trạng này được chẩn đoán dựa vào các chỉ số như rút ngắn thời gian CT, tăng chỉ số A5, MCF và chỉ số TPI ở cả xét nghiệm INTEM, EXTEM và FIBTEM [98].

#### ***4.2.3. Đặc điểm về biểu hiện huyết khối***

Tỷ lệ huyết khối trong quần thể chung chiếm khoảng 1-3%, yếu tố nguy cơ huyết khối đã được xác định có thể hoặc là do bất thường di truyền, hoặc do bất thường mắc phải hoặc có thể cả hai. Trong những bất thường gây huyết khối thì ung thư là một trong những yếu tố nguy cơ rõ ràng và quan

trọng nhất, chúng có thể làm tăng nguy cơ huyết khối 2-4 lần. Có đến 18% bệnh nhân ung thư tử vong do NMP [85].

Trong 137 bệnh nhân UTP được điều trị và theo dõi tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu chúng tôi ghi nhận có 26 bệnh nhân có biểu hiện huyết khối (chiếm 19,0%).

Vị trí biểu hiện huyết khối, theo *bảng 3.19* cho thấy nhồi máu não là gặp nhiều nhất chiếm 34,62%, tiếp theo là xơ vữa động mạch và huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới đều chiếm tỷ lệ như nhau là 15,38%. Nhồi máu động mạch phổi là 11,54% và huyết khối tĩnh mạch phổi là 3,85%.

Biểu hiện huyết khối theo thời gian điều trị, kết quả cho thấy trong 26 bệnh nhân được chẩn đoán huyết khối thì có 16/26 trường hợp (chiếm 61,5%) được phát hiện tại thời điểm chẩn đoán UTP, 4/26 (chiếm 15,4%) trường hợp xuất hiện huyết khối trong 6 tháng tiếp theo và có 6/26 (chiếm 23,1%) trường hợp biểu hiện huyết khối từ tháng thứ 6 đến tháng 12 sau khi được chẩn đoán UTP (*bảng 3.20*).

Biểu hiện huyết khối theo mô bệnh học, cho thấy tỷ lệ huyết khối ở nhóm bệnh nhân UTBM vảy là 4/13 (chiếm 30,8%), UTBM thần kinh nội tiết là 1/4 (chiếm 25%), UTBM tuyến 19/104 (chiếm 18,3%) và UTBM tế bào nhỏ có 2/16 (chiếm 12,5%) (*bảng 3.21*).

Biểu hiện huyết khối theo giai đoạn bệnh, cho thấy huyết khối gặp chủ yếu ở nhóm bệnh nhân UTP giai đoạn muộn (giai đoạn IV ở nhóm UTPKTBN là 21/89 bệnh nhân chiếm 23,6%; giai đoạn lan tràn ở nhóm UTPTBN là 2/11 bệnh nhân chiếm 18,2%) (*bảng 3.22*).

Tỷ lệ huyết khối trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với tỷ lệ huyết khối của một số tác giả nước ngoài như. Blom W.J và CS (2004) gặp bệnh nhân có biểu hiện huyết khối là 39/678 (chiếm 5,75%) trong đó chủ yếu

là HKTM sâu có 17 bệnh nhân (43,6%), nhồi máu phổi 15 bệnh nhân (38,5%) và 7 bệnh nhân vừa có HKTM sâu vừa bị NMP (17,9%), tỷ lệ huyết khối cao hơn ở nhóm UTBM tuyến so với UTBM vảy (HR=3,1). Tỷ lệ huyết khối tăng lên trong giai đoạn hóa trị liệu, hoặc xạ trị hoặc khi có biểu hiện di căn xa. Tác giả cũng đề xuất nên điều trị chống đông cho bệnh nhân UTP hoặc bệnh nhân UTP có xuất hiện di căn xa để dự phòng huyết khối [85]. Theo Walker A.J và CS (2016) nghiên cứu 10.598 bệnh nhân UTP có HKTM là 364 bệnh nhân (chiếm 3,6%), trong đó tỷ lệ gặp HKTM cao nhất ở UTBM tuyến là 27,5%, UTBM vảy 20,3%, UTBM tế bào nhỏ 9,1%. Thời gian trung vị chẩn đoán huyết khối là 107 ngày, trong đó nguy cơ huyết khối trong 6 tháng đầu là 76,7/1000 người/năm và 15,8/1000 người/năm trong 1 năm đầu sau chẩn đoán. Tỷ lệ huyết khối ở UTBM tuyến cao hơn so với UTBM vảy với HR=1,9. Tỷ lệ huyết khối ở nhóm di căn xa cao hơn so với nhóm không có di căn xa với HR=1,8. Tác giả cũng thấy có liên quan giữa huyết khối với giải phẫu bệnh với  $p=0,017$  [86]. Theo nghiên cứu của Chew H.K và CS (2008) nghiên cứu trên 91.933 bệnh nhân UTP thấy khoảng 3% bệnh nhân UTP biểu hiện HKTM trong vòng 2 năm đầu [81]. Buosi R (2013) nghiên cứu trên 307 bệnh nhân UTPKTBN có biểu huyết khối là 36/307 (chiếm 11,7%) [80].

Có nhiều yếu tố nguy cơ có thể gây ra huyết khối ở bệnh nhân ung thư, chẳng hạn như bệnh nhân bị bất động, sau phẫu thuật, tăng tiết các yếu tố tiền đông từ tế bào ung thư, phá hủy tế bào nội mô do hóa trị liệu, kích thích các tế bào nội mạc để tiết các chất tiền đông máu. Một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ huyết khối cao hơn ở nhóm UTBM tuyến. Điều này có thể được lý giải là vì chất nhày ung thư có thể hoạt hóa tiểu cầu và tạo cục huyết khối nhỏ. Do đó, phản ứng giữa chất nhày ung thư với L-selectin của bạch cầu và P-selectin của tiểu cầu mà không cần tạo thrombin đi kèm [85].

Một số yếu tố nguy cơ theo thang điểm Khorana và Ay với biểu hiện huyết khối cho thấy 100% bệnh nhân đều có chỉ số BMI<35. Vì vậy, chúng tôi xác định điểm cắt tối ưu dựa vào phân tích đường cong ROC. Qua phân tích 5 yếu tố nguy cơ chúng tôi thấy có mối liên quan giữa nồng độ D-dimer và chỉ số BMI với biểu hiện huyết khối có p lần lượt là  $p<0,05$  và  $p<0,05$  (bảng 3.23).

Xét nghiệm ROTEM với biểu hiện huyết khối, qua bảng 3.24 cho thấy hình ảnh tăng đông rất rõ rệt ở nhóm bệnh nhân có biểu hiện huyết khối. Tuy nhiên, chỉ có một số chỉ như  $A5_{INTEM}$ ,  $MCF_{INTEM}$ ,  $TPI_{INTEM}$ ,  $MCF_{EXTEM}$  và  $MCF_{FIBTEM}$  là có khác biệt giữa nhóm bệnh nhân có biểu hiện huyết khối và không có biểu hiện huyết khối với  $p<0,05$ .

Các tế bào ung thư có thể tiết các yếu tố đông máu, yếu tố tổ chức, những yếu tố này tham gia vào quá trình đông máu, hoạt hóa prothrombin trở nên tăng đông, tạo thuận lợi cho tế bào ung thư phát triển và tạo huyết khối. Chính tình trạng tăng đông làm tăng khả năng kết dính giữa tế bào u với thành mạch máu của cơ quan đích, từ đó làm tăng khả năng di căn xa của tế bào ung thư [127].

Thời gian sống trung bình ở nhóm bệnh nhân huyết khối 12,1 tháng ngắn hơn có ý nghĩa so với thời gian sống trung bình của nhóm không huyết khối là 16,4 tháng với  $p<0,05$  (bảng 3.24).

Qua phân tích thang điểm Khorana và Ay với nguy cơ biểu hiện huyết khối cho thấy chưa có mối liên quan giữa thang điểm nguy cơ theo Khorana và Ay với biểu hiện huyết khối với  $p>0,05$  (bảng 3.25).



**Bảng 4.3. Yếu tố nguy cơ huyết khối ở bệnh nhân ung thư theo thang điểm của Khorana và Ay**

	Thông số			Điểm
	Khorana và CS	Vị trí ung thư	Nguy cơ rất cao	Dạ dày, tụy
Nguy cơ cao			Phổi, u lymphô, phụ khoa, mật, tinh hoàn	1
SLTC		$\geq 350$ G/L	1	
HST hoặc dùng thuốc kích sinh hồng cầu		$< 100$ g/L	1	
SLBC		$> 11$ G/L	1	
BMI		$\geq 35$ kg/m <sup>2</sup>	1	
Ay và CS	D-dimer		$\geq 1,44$ µg/ml ( $\approx 2,88$ mg/L FEU)	1
	sP-Selectin		$\geq 53,1$ ng/ml	1

Theo thang điểm này, chúng được cộng dồn và phân nhóm nguy cơ như sau: nhóm bệnh nhân có nguy cơ thấp (0 điểm) thì nguy cơ huyết khối là 0,3% trong thời gian 2,5 tháng; nhóm nguy cơ trung bình (1-2 điểm) thì nguy cơ huyết khối là 2%; nhóm nguy cơ cao ( $\geq 3$  điểm) thì nguy cơ huyết khối là 6,7% [149], [150], [151].

Từ kết quả thu được, huyết khối là một biến chứng thường gặp ở bệnh nhân UTP và thường đi kèm với tiên lượng xấu. Vì vậy, đã có khuyến cáo điều trị dự phòng chống đông ở nhóm bệnh nhân ung thư, từ đó có thể giảm được nguy cơ huyết khối và góp phần kéo dài thời gian sống thêm [149], [151] [152], [153].

### **4.3. Liên quan giữa thay đổi một số chỉ số TBMNV và XNĐM với đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng**

#### **4.3.1. Thay đổi một số chỉ số TBMNV và XNĐM theo mô bệnh học, giai đoạn bệnh và kích thước khối u**

##### **4.3.1.1. Thay đổi một số chỉ số TBMNV theo mô bệnh học, giai đoạn bệnh và kích thước khối u**

##### **🚩 Thay đổi về lượng huyết sắc tố theo mô bệnh học, giai đoạn bệnh và kích thước khối u**

Liên quan giữa lượng HST với nhóm mô bệnh học (bảng 3.26) cho thấy lượng HST trung bình ở nhóm UTPKTBN là 133,3g/L thấp hơn ở nhóm UTPTBN là 135,6g/L. Tuy nhiên, không có khác biệt về lượng HST giữa 2 nhóm với  $p>0,05$ . Tỷ lệ thiếu máu ở nhóm UTPKTBN là 22,3% cao hơn so với nhóm UTPTBN là 6,2% (biểu đồ 3.13).

Nghiên cứu về HST liên quan với thể mô bệnh học UTP có nghiên cứu của Tomita M (2008) nghiên cứu trên 240 bệnh nhân UTPKTBN thấy lượng HST thấp có khác biệt giữa các nhóm mô bệnh học. Trong đó ở nhóm UTP tế bào vảy cao hơn so với nhóm UTP biểu mô tuyến với  $p=0,039$  [154].

Tuy nhiên, một số nghiên cứu lại cho thấy không có mối liên quan nào giữa thể mô bệnh học với thay đổi lượng HST trong UTP như Aoe K và CS (2005) nghiên cứu trên 611 bệnh nhân UTP thấy tỷ lệ thiếu máu giữa nhóm bệnh nhân UTPKTBN với nhóm UTPTBN là như nhau (với  $p>0,05$ ) [49]. Arslanagic S (2012) nghiên cứu trên 239 bệnh nhân UTP cũng không thấy có sự khác biệt về nồng độ HST giữa 2 nhóm UTPKTBN và UTPTBN [104].

Lượng HST trung bình của bệnh nhân UTP theo nhóm giai đoạn (bảng 3.28) cho thấy lượng HST trung bình ở giai đoạn IV là 132,6g/L thấp nhất trong các nhóm giai đoạn. Tuy nhiên, chưa thấy có liên quan giữa lượng HST với giai đoạn bệnh (với  $p>0,05$ ).

Tỷ lệ thiếu máu gặp nhiều ở nhóm bệnh nhân thuộc giai đoạn muộn, kết quả cho thấy tỷ lệ thiếu máu ở giai đoạn II-III B là 18,8% và giai đoạn IV là 23,6% ở nhóm UTPKTBN và 9,1% bệnh nhân có thiếu máu ở giai đoạn lan tràn, và không gặp trường hợp nào bị thiếu máu ở giai đoạn khu trú ở nhóm UTPTBN (bảng 3.29). Điều đó chứng tỏ, UTP ở giai đoạn muộn thì những tác động không có lợi của ung thư lên quá trình tạo hồng cầu càng được thể hiện rõ rệt.

Chen Z (2017) nghiên cứu trên 821 bệnh nhân UTP thấy lượng huyết sắc tố có khác biệt giữa các giai đoạn T với  $p < 0,01$  [111].

Thiếu máu trong UTP thường có liên quan đến một số yếu tố rối loạn chuyển hóa sắt, giảm số lượng tế bào đầu dòng của dòng hồng cầu trong tủy xương, tăng các cytokin viêm, tan máu ngoại mạch, thiếu hụt erythropoietin [49]. Những bệnh nhân ung thư bị thiếu máu và hậu quả là giảm một phần áp lực oxy máu trong khối u từ đó có thể gây biến đổi gen và tăng cường phát triển khối u, thúc đẩy tăng sinh mạch và tăng cường di căn. Ngoài ra, giảm oxy máu có thể làm giảm đáp ứng với hóa, xạ trị thông qua cơ chế phát triển kháng đa thuốc và chống lại chết theo chương trình [110], [109], [44], [43], [155].

### **Thay đổi về số lượng bạch cầu theo mô bệnh học, giai đoạn bệnh và kích thước khối u**

#### **Số lượng bạch cầu chung**

Bảng 3.26 cho thấy SLBC trung bình ở nhóm UTPKTBN thấp so với nhóm UTPTBN. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với  $p > 0,05$ .

Tỷ lệ tăng SLBC ở nhóm UTPKTBN là 28/121 bệnh nhân (chiếm 23,1%) và ở nhóm UTPTBN là 5/16 bệnh nhân (chiếm 31,2%) (biểu đồ 3.13).

Số lượng bạch cầu trung bình ở giai đoạn lan tràn là cao nhất là 12,3G/L và thấp nhất ở giai đoạn II-III B. Tuy nhiên, chúng tôi cũng chưa thấy

có sự khác biệt về SLBC giữa các nhóm giai đoạn bệnh ở bệnh nhân UTP với  $p > 0,05$  (bảng 3.28).

Trong khi đó, tỷ lệ tăng SLBC cao nhất là ở giai đoạn lan tràn 36,4%, giai đoạn IV là 23,6% giai đoạn II-III B là 21,9% và thấp nhất là giai đoạn khu trú 20% (bảng 3.29). Điều đó chứng tỏ SLBC tăng cao hơn ở giai đoạn lan tràn của UTPTBN và cũng là nhóm UTP có độ ác tính cao. Tăng SLBC chủ yếu ở giai đoạn muộn và tăng SLBC thường là một yếu tố tiên lượng xấu.

Tăng SLBC trong ung thư có thể do tế bào u tăng tổng hợp cytokin kích thích sinh máu như G-CSF. Tương tự như vậy, thiếu máu và tăng tiểu cầu trong ung thư được coi như hiện tượng cận u, mặc dù cơ chế phát sinh bất thường tế bào máu trong UTP chưa được hiểu biết đầy đủ, nhưng những phân tử hòa tan liên quan đến tế bào u là một trong những cơ chế có thể. Những phân tử này được tiết ra từ tế bào u và kích thích cơ thể người bệnh gây tăng bạch cầu, thiếu máu và tăng tiểu cầu [105]. Tuy nhiên, số lượng tế bào máu bất thường trong bệnh nhân ung thư không phải luôn luôn do tế bào u theo Kasuga I và CS (2001) để phân biệt hiện tượng tăng bạch cầu do u với các hiện tượng khác là rất khó khăn [50]. Tomita M và CS (2009) tác giả đã phân chia bệnh nhân thành 4 nhóm theo bất thường số lượng tế bào máu, thời gian sống thêm của những bệnh nhân này đã được phân biệt rõ ràng. Vì vậy, sử dụng kết hợp bất thường số lượng tế bào máu có thể là phù hợp để phân biệt bất thường số lượng tế bào máu liên quan tới UTP với bất thường số lượng tế bào máu không liên quan tới UTP. Xét nghiệm tế bào máu là xét nghiệm với chi phí không cao và được làm thường qui. Vì vậy, nó là xét nghiệm rất có giá trị trong tiên lượng ở bệnh nhân UTP [105].

Góp phần làm tăng SLBC chung, có vai trò của tăng BCTT. BCTT là tế bào có đời sống ngắn bởi vì nó có chức năng thực bào. Tuy nhiên, những BCTT có liên quan đến khối u, có nguồn gốc từ BCTT ngoại vi đã được coi là yếu tố trung gian quan trọng trong tiến triển u bởi vì chúng gây ra những bất ổn về di truyền, thúc đẩy tăng sinh u, kích thích tăng sinh mạch, tác động đến khả năng xâm lấn của tế bào ung thư và tổng hợp chất gây viêm [7], [37], [156].

Trong UTP số lượng lymphô thường giảm như kết quả từ *bảng 3.6*. Khác với BCTT và mônô, lymphô có vai trò quyết định trong điều hòa miễn dịch qua trung gian tế bào, điều quan trọng là nó có khả năng phá hủy các tế bào ác tính còn sót lại ở vi môi trường di căn liên quan. Ngày nay, trong y văn đều ghi nhận lymphô thâm nhiễm u có liên quan với kết quả lâm sàng tốt hơn ở bệnh nhân ung thư [7], [115].

Tương tự như BCTT, số lượng mônô thường tăng từ đó góp phần làm tăng SLBC chung ở bệnh nhân UTP. Đại thực bào liên quan đến u, chúng có nguồn gốc từ các nguyên bào mônô cũng tham gia vào vai trò chính trong vi môi trường viêm của tiến triển u. Song song với BCTT liên quan đến u, các mônô có liên quan đến u có thể kích thích tăng trưởng tế bào u, thúc đẩy tăng sinh mạch, xâm lấn tế bào u và di căn bởi chúng sinh ra yếu tố tăng sinh mạch và yếu tố tăng trưởng cũng như các enzym tiêu protein [7], [47].

### ***Tỷ lệ bạch cầu trung tính/lymphô***

*Bảng 3.26* cho thấy NLR trung bình ở nhóm UTPKTBN thấp hơn so với nhóm UTPTBN. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

NLR trung bình ở các giai đoạn muộn (giai đoạn IV và giai đoạn lan tràn) đều cao hơn so với ở giai đoạn sớm (giai đoạn II-IIIb và giai đoạn khu trú). Tuy nhiên, cũng không có sự khác biệt với  $p > 0,05$  (*bảng 3.28*).

Liên quan đến kích thước khối u phổi *bảng 3.33* cho thấy ở nhóm bệnh nhân có kích thước khối u phổi  $> 7\text{cm}$  có  $\text{NLR} > 3,24$  là 70% cao hơn so với ở nhóm bệnh nhân có kích thước khối u phổi  $\leq 7\text{cm}$  có  $\text{NLR} \leq 3,24$  là 45,3% với  $p < 0,05$ .

Wang X (2016) nghiên cứu trên 153 bệnh nhân UTPTBN thấy tỷ lệ bệnh nhân có  $\text{NLR} \geq 3,2$  ở giai đoạn lan rộng là 61,4% cao hơn tỷ lệ bệnh nhân có  $\text{NLR} \geq 3,2$  ở giai đoạn khu trú là 38,6 với  $p < 0,01$  [125]. Liu D và cs (2018)

thấy NLR có liên quan với giai đoạn bệnh với  $p < 0,001$ , với típ mô bệnh học với  $p < 0,001$  [6]. Theo Scilla K. A (2017) nghiên cứu trên 276 bệnh nhân UTPKTBN thuộc giai đoạn III thấy NLR trung vị thuộc giai đoạn IIIA ( $n=149$ ) là 2,86 và NLR trung vị thuộc giai đoạn IIIB ( $n=127$ ) là 3,90 và sự khác biệt có  $p=0,001$ [157]. Theo Wang J (2016) 1245 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn I-III thấy NLR có liên quan với giai đoạn bệnh (giai đoạn I có NLR trung bình là  $3,14 \pm 0,16$ , giai đoạn II là  $3,74 \pm 0,25$  và giai đoạn III là  $3,75 \pm 0,16$ ) với  $p=0,028$  [158]. Theo Tong Y.S (2017) nghiên cứu trên 332 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III thấy NLR có liên quan với giai đoạn bệnh với  $p=0,035$ [159]. Liu D và CS (2017) nghiên cứu 139 UTPTBN thấy có liên quan giữa NLR với giai đoạn bệnh, di căn gan [160]. Theo Koh Y. W (2016) nghiên cứu trên 260 bệnh nhân UTPKTBN thấy nhóm bệnh nhân có  $NLR \geq 4,95$  có di căn não là 31,7% cao hơn so với tỷ lệ di căn não ở nhóm bệnh nhân có  $NLR < 4,95$  là 19,1% với  $p=0,026$  [161]. Liu D (2017) nghiên cứu 139 bệnh nhân UTPTBN thấy không có khác biệt về NLR giữa nhóm không có biểu hiện và có biểu hiện di căn não, di căn xương và di căn màng phổi [160]. Kết quả này cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của Phan T.T (2018) thấy NLR có liên quan đến kích thước khối u với  $p=0,005$  [162].

BCTT có thể kích thích tăng trưởng u và di căn do nó ức chế chức năng của các lymphô độc tế bào và chất đệm ngoại bào trong khối u. Số lượng BCTT tăng cùng với tăng số lượng tế bào u. Lymphô có vai trò quan trọng trong bảo vệ khối u bởi có vai trò là giảm tăng sinh tế bào và giảm di căn u. Tuy nhiên, tăng BCTT như là đáp ứng của cơ thể với sự xuất hiện của khối u, giảm vai trò độc tế bào của lymphô và các tế bào diệt tự nhiên và ức chế tăng sinh tế bào T. Bởi vậy, NLR là chỉ số viêm hệ thống quan trọng. Trong UTP, NLR là phản ánh mất cân bằng của hoạt tính kháng u và tiền u trong đáp ứng miễn dịch [6], [157].

### ***Tỷ lệ số lượng tiểu cầu/lymphô (PLR)***

*Bảng 3.26* cho thấy PLR trung bình ở nhóm UTPKTBN và nhóm UTPTBN là không khác biệt với  $p > 0,05$ .

Số lượng PLR trung bình ở giai đoạn IV cao hơn giai đoạn II-III B. PLR trung bình ở giai đoạn khu trú cao hơn ở giai đoạn lan tràn. Tuy nhiên, không có sự khác biệt về PLR giữa các giai đoạn với  $p > 0,05$  (*bảng 3.28*).

Theo kết quả nghiên cứu của Tong Y.S (2017) nghiên cứu trên 332 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III thấy  $PLR \geq 147$  ở giai đoạn III B là 52% cao hơn so với  $PLR \geq 147$  ở giai đoạn III A là 48% với  $p < 0,001$  [159]. Toda M (2018) nghiên cứu trên 327 bệnh nhân UTPKTBN thấy PLR có liên quan với giai đoạn bệnh với  $p = 0,02$  [163]. Xu F (2018) thấy chỉ số PLR tăng dần theo giai đoạn bệnh cụ thể: giai đoạn I là 106,8; giai đoạn II là 110,3; giai đoạn III là 136,1; giai đoạn IV là 139,9 và tăng cao hơn so với nhóm chứng là 103,2 với  $p < 0,0001$  [121]. Lan H (2016) nghiên cứu trên 174 bệnh nhân UTPKTBN thấy không có mối liên quan nào giữa PLR với các đặc điểm lâm sàng, ngoại trừ thể mô bệnh học với PLR ở UTBM tuyến là  $137,51 \pm 64,82$  so với UTBM vảy  $165,21 \pm 74,96$  với  $p = 0,006$  [22].

Tăng PLR chủ yếu là do tăng SLTC, chúng có vai trò trong tăng trưởng u thông qua cơ chế miễn dịch và tăng sinh mạch. Tiểu cầu kích thích tăng trưởng u bởi tăng sinh mạch qua cytokin, VEGF, PDGF. Lymphô có vai trò quan trọng trong bảo vệ khối u bởi có vai trò là giảm tăng sinh tế bào và giảm di căn u [124].

### ***Thay đổi về số lượng tiểu cầu theo mô bệnh học, giai đoạn bệnh và kích thước khối u.***

Số lượng tiểu cầu trung bình của nhóm UTPKTBN là 326,1G/L thấp hơn so với nhóm UTPTBN là 359,9G/L. Tuy nhiên, không có sự khác biệt với

$p > 0,05$  (bảng 3.26). Tỷ lệ tăng SLTC ở UTPKTBN là 23,1% và ở UTPTBN là 31,2% (biểu đồ 3.13).

Số lượng tiểu cầu theo giai đoạn bệnh (bảng 3.28) cho thấy, SLTC trung bình ở giai đoạn IV cao hơn có ý nghĩa thống kê so với giai đoạn II-III B ( $p < 0,05$ ). SLTC ở giai đoạn khu trú cao hơn có ý nghĩa so với giai đoạn lan tràn với  $p < 0,05$ . Tỷ lệ tăng SLTC ở giai đoạn IV là 30,3% cao hơn ở giai đoạn II-III B là 12,5%. Tăng SLTC ở giai đoạn lan tràn là 2/11 (18,2%), giai đoạn khu trú là 3/5 (chiếm 60%) (bảng 3.29).

Kim M (2014) nghiên cứu trên 199 bệnh nhân UTPKTBN thấy tỷ lệ tăng SLTC ở nhóm UTBM vảy cao hơn ở nhóm UTBM tuyến với  $p = 0,002$ . Tỷ lệ tăng SLTC không liên quan với giai đoạn bệnh theo TNM với  $p > 0,05$  [118]. Theo Yang L (2018) nghiên cứu mối tương quan giữa các tế bào u tuần hoàn với nồng độ D-dimer và SLTC ở nhóm bệnh nhân UTP thấy có mối liên quan giữa SLTC với giai đoạn bệnh và tình trạng di căn xa với  $p < 0,05$  [127]. Kim K.H (2014) nghiên cứu về ý nghĩa tiên lượng của fibrinogen và SLTC trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn thấy không có liên quan giữa SLTC với giai đoạn bệnh với  $p = 0,91$  [131]. Kotsori A.A (2006) nghiên cứu về tỷ lệ tăng tiểu cầu ở 317 bệnh nhân UTP nguyên phát cho thấy tỷ lệ tăng tiểu cầu ở nhóm UTPKTBN là 32,7% cao hơn ở nhóm UTPTBN là 6,6% với  $p < 0,001$  [93]. Gonzalez Barcala F.J (2010) nghiên cứu trên 481 bệnh nhân UTP thấy không có liên quan giữa SLTC với UTPTBN và KTBN với  $p > 0,05$ ; nhưng có liên quan với giai đoạn bệnh với  $p = 0,009$  [133].

Tiểu cầu và UTP, liên quan giữa SLTC và tiên lượng trong ung thư cũng đã được chú ý trong những năm gần đây, mặc dù cơ chế còn chưa rõ ràng. Người ta cho rằng tiểu cầu có vai trò quan trọng trong tăng sinh mạch của khối u, vì tiểu cầu có khả năng kết dính tế bào u vào thành mạch và giải phóng hạt có chứa những chất có tiềm năng kích thích tăng sinh mạch như



yếu tố tăng trưởng nội mạch và yếu tố tăng trưởng tế bào nội mạch phát sinh từ tiểu cầu [7]. Khi tổ chức bị tổn thương, bạch cầu và tiểu cầu di chuyển đến vùng mô bị phá hủy theo đường mạch máu. Tiểu cầu giải phóng một số yếu tố phát triển chẳng hạn như yếu tố tăng trưởng từ tiểu cầu, yếu tố 4 tiểu cầu (PF4), TGF- $\beta$ , yếu tố phát triển nội mạch và thrombospondin-1. Những yếu tố này kích thích tăng sinh, kết dính tế bào u với các tế bào khác dẫn đến xâm nhập, tăng sinh mạch và đóng vai trò quan trọng trong tăng trưởng khối u và di căn u [164]. Chỉ số hoạt hóa tiểu cầu (MPV, PCT) là dấu ấn quan trọng trong dự đoán khả năng kháng trị với hóa trị bằng gemcitabin và cisplatin cho UTPKTBN [165].

#### ***4.3.1.2. Thay đổi một số XNĐM theo mô bệnh học, giai đoạn bệnh và kích thước khối u***

##### ***🚩 Thay đổi về lượng fibrinogen theo mô bệnh học, giai đoạn bệnh và kích thước khối u***

Liên quan giữa lượng fibrinogen với mô bệnh học (*bảng 3.27*) cho thấy lượng fibrinogen trung bình ở nhóm UTPKTBN là 4,36g/L thấp hơn ở nhóm UTPTBN là 4,68g/L. Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa với  $p > 0,05$ . Tỷ lệ tăng lượng fibrinogen ở nhóm UTPKTBN là 48/121 bệnh nhân (chiếm 39,7%) và ở nhóm UTPTBN là 7/16 bệnh nhân (chiếm 43,8%) (*biểu đồ 3.14*).

Liên quan giữa lượng fibrinogen với giai đoạn bệnh *bảng 3.30* cho thấy lượng fibrinogen trung bình ở giai đoạn II-III B là 3,74g/L thấp hơn ở giai đoạn IV là 4,58g/L sự khác biệt có ý nghĩa với  $p < 0,05$ . Giai đoạn khu trú là 4,88g/L cao hơn ở giai đoạn lan tràn là 4,59g/L. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa với  $p > 0,05$ .

Tỷ lệ tăng lượng fibrinogen ở giai đoạn II-III B là 28,1%, ở giai đoạn IV là 43,8%, có 3/5 (60%) tăng ở giai đoạn khu trú, gặp 4/11 (36,4%) bệnh nhân ở nhóm lan tràn (*bảng 3.31*).

Liên quan đến kích thước khối u phổi *bảng 3.34* cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có lượng fibrinogen  $>4,8\text{g/L}$  có kích thước khối u phổi  $>7\text{cm}$  là 55% cao hơn ở nhóm có kích thước khối u phổi  $\leq 7\text{cm}$  là 30,8%, và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p<0,05$ .

Zhu J.F (2014) nghiên cứu về lượng fibrinogen và SLTC với thời gian sống thêm ở bệnh nhân UTPKTBN có di căn não cho thấy có liên quan giữa lượng fibrinogen với tình trạng hạch (N), kích thước khối u (T) với  $p<0,05$ [140]. Zhao J (2012) nghiên cứu 160 bệnh nhân UTPKTBN thấy không có liên quan giữa thay đổi lượng fibrinogen trước điều trị và sau điều trị với giải phẫu bệnh UTP và giai đoạn bệnh với  $p>0,05$ [79]. Chen YS (2014) thấy có liên quan giữa fibrinogen với thể mô bệnh học của UTP với  $p<0,001$ , liên quan với giai đoạn bệnh ở nhóm UTPKTBN với  $p<0,001$ ; không có liên quan với giai đoạn bệnh ở nhóm UTPTBN với  $p>0,05$ [138].

Kết quả nghiên cứu thấy fibrinogen và các sản phẩm thoái giáng của fibrinogen đóng vai trò sinh lý bệnh trong nhiều loại ung thư gồm cả ung thư phổi, nó không những gây biến chứng nặng nề hơn mà còn có vai trò quan trọng trong việc thúc đẩy tăng trưởng khối u, tăng sinh mạch và di căn [166].

#### **Thay đổi về nồng độ D-dimer theo mô bệnh học, giai đoạn bệnh và kích thước khối u**

Liên quan giữa nồng độ D-dimer với mô bệnh học (*bảng 3.27*) cho thấy nồng độ D-dimer trung bình ở nhóm UTPKTBN là 1,95mg/L thấp hơn ở nhóm UTPTBN là 2,37mg/L. Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa với  $p>0,05$ . Tỷ lệ tăng nồng độ D-dimer ở nhóm UTPKTBN là 54,5% và ở nhóm UTPTBN là 43,8% (*biểu đồ 3.14*).

Liên quan giữa nồng độ D-dimer với giai đoạn bệnh *bảng 3.30* cho thấy nồng độ D-dimer trung bình ở giai đoạn II-III B là 1,04mg/L thấp hơn ở giai đoạn IV là 2,27mg/L sự khác biệt có ý nghĩa với  $p<0,05$ . Giai đoạn khu trú là

0,51mg/L thấp hơn ở giai đoạn lan tràn là 3,22mg/L. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa với  $p>0,05$ .

Tỷ lệ tăng nồng độ D-dimer ở giai đoạn II-III B là 43,8%, ở giai đoạn IV là 58,4%, ở giai đoạn lan tràn là 63,6% và không gặp trường hợp nào ở giai đoạn khu trú có tăng nồng độ D-dimer (*bảng 3.31*).

Liên quan đến kích thước khối u phổi *bảng 3.34* cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ D-dimer  $>0,78\text{mg/L}$  ở nhóm kích thước khối u phổi  $>7\text{cm}$  là 70% cao hơn ở nhóm có kích thước khối u phổi  $\leq 7\text{cm}$  là 41%, với  $p<0,05$ .

Kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác về liên quan giữa nồng độ D-dimer với đặc điểm lâm sàng như Ge L.P (2015) nghiên cứu 82 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn thấy liên quan giữa nồng độ D-dimer với giai đoạn II B và giai đoạn IV trước điều trị cho thấy tỷ lệ tăng D-dimer ở giai đoạn IV là 80,6% cao hơn so với tỷ lệ tăng D-dimer ở giai đoạn II B là 50%, và sự khác biệt với  $p=0,047$ [167]. Jiang X (2017) nghiên cứu 107 bệnh nhân UTPTBN có nồng độ D-dimer trung vị là 0,59 mg/L. Nồng độ D-dimer có khác biệt giữa nhóm giai đoạn lan tràn và giai đoạn khu trú với  $p=0,02$ [10]. Yu J (2016) nghiên cứu trên 1368 bệnh nhân gồm 8 loại ung thư trong đó có 240 bệnh nhân UTP với 150 người khỏe mạnh (làm tham chiếu) thấy nồng độ D-dimer có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các giai đoạn I, II ( $n=45$  có D-dimer trung vị là 0,40) thấp hơn so với giai đoạn III và IV ( $n=195$  có D-dimer trung vị là 0,82) với  $p=0,000$  [168]. Kaseda K (2017) nghiên cứu trên 237 bệnh nhân UTPKTBN thấy nồng độ D-dimer có khác biệt giữa nhóm có kích thước khối u  $\leq 3\text{ cm}$  và  $>3\text{ cm}$  với  $p=0,023$ ; Nồng độ D-dimer có khác biệt giữa nhóm bệnh nhân ở giai đoạn I so với nhóm bệnh nhân ở giai đoạn II-III với  $p=0,003$ [169]. Theo Suega K (2011) nghiên cứu trên 77 bệnh nhân gồm ung thư vú, UTP và một số ung thư khác thấy nồng độ D-dimer tăng dần theo giai đoạn bệnh cụ thể là giai đoạn I ( $n=5$ ): 640ng/ml, giai đoạn II ( $n=13$ ):

851ng/ml, giai đoạn III (n=42): 1376ng/ml và giai đoạn IV (n=19): 1586ng/ml với  $p=0,001$ [170]. Yang L (2018) nghiên cứu 98 bệnh nhân UTP cho thấy nồng độ D-dimer trung bình ở nhóm có di căn xa là  $2,45\pm 1,13\mu\text{g/l}$  cao hơn so với nhóm không có di căn  $1,35\pm 0,78\mu\text{g/l}$  với  $p=0,038$ [171].

Hệ thống đông máu và hệ thống tiêu sợi huyết có vai trò quan trọng trong tiên lượng ở bệnh nhân UTP. Đông máu tham gia vai trò quan trọng trong nhiều khâu từ giai đoạn đầu hình thành khối u đến khi bệnh nhân chết. Mặc dù, trong nhiều trường hợp không có biểu hiện lâm sàng, nhưng hoạt hóa đông máu thường biểu hiện mức cận lâm sàng. Xét nghiệm định lượng D-dimer có thể đủ để phát hiện hoạt hóa hệ thống đông máu. D-dimer là xét nghiệm có giá trị trong xác định tình trạng bệnh hiện tại, xây dựng kế hoạch đánh giá sâu thêm và lựa chọn được phương pháp điều trị thích hợp. Nồng độ D-dimer là dấu ấn của hệ thống tiêu sợi huyết và tăng đông thường tăng cao trong giai đoạn muộn và có thời gian sống thêm ngắn.

Thay đổi hệ thống đông máu và tiêu sợi huyết ở mức độ xét nghiệm được phát hiện thường xuyên ở bệnh nhân UTP theo Ferrigno D (2001) nghiên cứu 343 bệnh nhân UTP thấy bất thường D-dimer là 55%, AT III là 28%, yếu tố VII là 27%, yếu tố X là 20% và yếu tố II là 16%[129]. Theo Lima L.G (2013) [71] khoảng trên 50% bệnh nhân ung thư và trên 90% bệnh nhân đã có di căn đều có bất thường đông máu như kéo dài và rút ngắn PT, APTT, tăng và giảm yếu tố II, V, VII, VIII, IX, X, XI, fibrinogen, AT III, sản phẩm thoái giáng của fibrin/fibrinogen. Những thay đổi này có thể được giải thích một phần bởi đáp ứng viêm do tế bào ung thư, do thay đổi tổng hợp protein và/hoặc bởi tình trạng mạch. Hoạt hóa đông máu và tiêu sợi huyết có thể đóng vai trò quan trọng trong xâm lấn ung thư. Hoạt hóa đông máu có thể bởi chính các tế bào ung thư hoặc kích thích tế bào viêm liên quan tế bào ung thư [172].

### ***4.3.2. Mối liên quan giữa một số chỉ số tế bào máu ngoại vi và đông máu với thời gian sống thêm toàn bộ***

#### ***4.3.2.1. Thời gian sống thêm toàn bộ***

Vì là đề tài nghiên cứu được thực hiện trên nhóm bệnh nhân ung thư. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, chúng tôi không đi sâu vào nghiên cứu hiệu quả của từng phương pháp điều trị mà phân tích thời gian sống thêm toàn bộ ở tất cả các đối tượng nghiên cứu.

Tất cả các bệnh nhân được theo dõi từ khi tham gia nghiên cứu đến khi tử vong hoặc kết thúc nghiên cứu. Thời gian theo dõi ngắn nhất là 3 tháng, dài nhất là 46 tháng, thời gian theo dõi trung bình là 15,5 tháng. Đến khi kết thúc nghiên cứu có 90 bệnh nhân đã tử vong (65,7%), còn sống 47 bệnh nhân (34,3%).

UTP là một gánh nặng rất lớn trong xã hội và nó là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở cả các nước đã và đang phát triển. Mặc dù trong vài thập kỷ gần đây, đã có nhiều tiến bộ trong tiếp cận chẩn đoán và điều trị. Nhưng bệnh nhân UTP vẫn là nhóm bệnh nhân có tiên lượng rất xấu do tỷ lệ tái phát tại chỗ và di căn xa còn cao. Do đó, việc xác định một dấu ấn sinh học để giúp lựa chọn phác đồ điều trị tối ưu và dự đoán tiên lượng ở bệnh nhân UTP mang tính thực tế có ý nghĩa rất lớn. Do đó, việc tìm ra các yếu tố tiên lượng nhằm giúp kéo dài thời gian sống của bệnh nhân UTP nói chung là rất cần thiết, và các chỉ số TBMNV và XNĐM đã đáp ứng được phần nào các yêu cầu trên.

Ở nghiên cứu này, chúng tôi thấy một số chỉ số TBMNV và XNĐM có giá trị tiên lượng ở nhóm bệnh nhân UTP chung và nhóm UTPKTBN, riêng nhóm UTPTBN các chỉ số này hầu như chưa có giá trị tiên lượng. Giải thích điều này có thể do số lượng bệnh nhân UTPTBN ở nghiên cứu này còn rất nhỏ so với một số nghiên cứu khác.

#### 4.3.2.2. *Mối liên quan giữa lượng huyết sắc tố với thời gian sống thêm*

Kết quả ở *bảng 3.36* cho thấy nhóm bệnh nhân UTP có HST>120g/L có TGSTTB trung vị là 18 tháng, dài hơn so với nhóm UTP có HST≤120g/L với TGSTTB trung vị là 14 tháng, sự khác biệt về thời gian sống thêm giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với p=0,021. Điều đó chứng tỏ HST là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa với TGSTTB ở bệnh nhân UTP.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu của đa số các tác giả khác như Wan S và CS (2013) nghiên cứu về sự thay đổi HST sau chẩn đoán liên quan đến TGSTTB của một số loại ung thư. Trong 6.675 bệnh nhân ung thư có 2.367 bệnh nhân UTP ở giai đoạn 0 là 0,04%; giai đoạn I là 22,52%; giai đoạn II là 6,68%; giai đoạn III là 19,65%; giai đoạn IV là 44,02% và không xác định là 7,09%; điều trị hóa trị liệu là 40,05%; xạ trị là 40,98%; phẫu thuật là 50,7%; liên quan giữa thay đổi trước và sau điều trị trong 6 tháng đầu tiên có giá trị trung vị là 26g/L, nhóm có trị tuyệt đối  $\Delta\text{Hb} \leq 26\text{g/L}$  có 756 bệnh nhân chết và 281 bệnh nhân còn sống so với nhóm có trị tuyệt đối  $\Delta\text{Hb} > 26\text{g/L}$  có 1.039 bệnh nhân chết và 291 bệnh nhân còn sống với chỉ số HR=1,32 có p=2,7x10<sup>-8</sup>; Nhóm bệnh nhân có -26g/l≤ $\Delta\text{Hb}$ ≤26g/L có 756 bệnh nhân chết và 281 bệnh nhân sống so với nhóm  $\Delta\text{Hb} < -26\text{g/L}$  (giảm HST) có 774 bệnh nhân chết và 246 bệnh nhân sống và so với nhóm  $\Delta\text{Hb} > 26\text{g/L}$  (tăng HST) có 265 bệnh nhân chết và 45 bệnh nhân sống có chỉ số HR lần lượt là 1,25 với p=3,7x10<sup>-5</sup> và 1,59 với p=1,8x10<sup>-7</sup>. Tất cả các bệnh nhân ung thư có TGSTTB trung vị ở nhóm thiếu máu là 38,2 tháng so với nhóm không thiếu máu là 89,2 tháng với p=6,2x10<sup>-30</sup>. Phân tích theo mức độ thay đổi HST trước và sau điều trị cho thấy với giá trị tuyệt đối HST≤20g/L (n=2483), TGSTTB trung vị ở nhóm không thiếu máu là 140,6 tháng so với nhóm có thiếu máu là 60,2 tháng với p=2,1x10<sup>-13</sup>, những bệnh nhân có giá trị tuyệt đối HST từ 20-40g/L (n=2719) có TGSTTB trung vị là

74,3 tháng ở nhóm không thiếu máu so với nhóm có thiếu máu là 38,9 tháng với  $p=6,3 \times 10^{-8}$ , những bệnh nhân có giá trị tuyệt đối HST  $>40\text{g/L}$  ( $n=1473$ ) có TGSTTB trung vị là 23,1 tháng ở nhóm không thiếu máu so với nhóm có thiếu máu là 24,3 tháng với  $p=0,668$ . Kết quả cho thấy HST trong bệnh nhân ung thư nên phải theo dõi sau chẩn đoán. Tác giả cũng chỉ ra cả giảm HST và tăng HST đều cho liên quan đến TGSTTB kém [173]. Holgersson G và CS (2012) nghiên cứu trên 1146 bệnh nhân UTPKTBN thấy TGSTTB trung vị của 1146 bệnh nhân là 14,7 tháng, tỷ lệ sống thêm sau 5 năm là 9,5%; trong đó nhóm bệnh nhân có  $\text{HST} < 110\text{g/L}$  có TGSTTB trung vị là 11,2 tháng so với nhóm có  $\text{HST} \geq 110\text{g/L}$  là 14,5 tháng với  $p=0,0032$  và TGSTTB sau 5 năm là 4,6% so với 7,6% [44]. Một số nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự như Ferrigno D (2003) nghiên cứu trên 1201 bệnh nhân UTP [117]. Qu X và CS (2014) nghiên cứu trên 649 bệnh nhân UTP [155]

Ở nhóm UTPKTBN: sự khác biệt về thời gian sống giữa 2 nhóm có  $\text{HST} > 120\text{g/L}$  và  $\leq 120\text{g/L}$  cũng thể hiện một cách rõ rệt (18 tháng ở nhóm  $\text{HST} > 120\text{g/L}$  và 14 tháng ở nhóm có  $\text{HST} \leq 120\text{g/L}$ ) với  $p=0,014$  (bảng 3.43). Kết quả này cho thấy HST là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa ở bệnh nhân UTPKTBN.

Theo Aoe K và CS (2005) nghiên cứu trên 611 bệnh nhân UTP thấy TGSTTB trung vị ở nhóm thiếu máu là 7,5 tháng ngắn hơn so với nhóm không thiếu máu là 11,8 tháng với  $p < 0,0001$ . Trong đó, ở nhóm UTPKTBN có TGSTTB trung vị ở nhóm thiếu máu là 6,5 tháng ngắn hơn so với nhóm không thiếu máu là 10,5 tháng với  $p=0,0002$ . Ở nhóm UTPTBN có TGSTTB trung vị ở nhóm thiếu máu là 9,2 tháng ngắn hơn so với nhóm không thiếu máu là 14,4 tháng với  $p=0,0111$ [49]. Nguyễn Minh Hải (2010) nghiên cứu trên 187 bệnh nhân UTPKTBN thấy nhóm bệnh nhân có  $\text{HST} < 120\text{g/L}$  có TGSTTB trung bình là  $7,2 \pm 0,6$  tháng ngắn hơn so với nhóm có  $\text{HST} \geq 120\text{g/L}$

có TGSTTB trung bình là  $12,6 \pm 1,1$  tháng với  $p < 0,01$  [35]. Tomita M và CS (2008) nghiên cứu trên 240 bệnh nhân UTPKTBN thấy TGSTTB sau 5 năm của nhóm bệnh nhân có HST thấp là 42,99% và ở nhóm bệnh nhân có HST bình thường là 73,47% với  $p < 0,0001$  [110].

Một số nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự như Tomita và CS (2009) nghiên cứu trên 289 UTPKTBN [105], Davidov D.N và CS (2012) nghiên cứu trên 78 bệnh nhân UTPKTBN [108], Escuín J.S và CS (2007) nghiên cứu trên 92 bệnh nhân UTPKTBN [174]. Zhang Y.H và CS (2018) [43], Huang Y và CS (2018) [175].

Nguyên nhân tiên lượng xấu ở bệnh nhân UTP có thiếu máu là vì khi tiến hành xạ trị, hóa trị trong điều kiện bão hòa oxy sẽ hiệu quả hơn trong điều kiện thiếu oxy [49], [105], [43].

#### **4.3.2.3. Mối liên quan giữa số lượng bạch cầu với thời gian sống thêm**

##### **🚩 Số lượng bạch cầu chung với thời gian sống thêm**

Số lượng bạch cầu đều có ý nghĩa tiên lượng về TGSTTB ở nhóm bệnh nhân UTP và UTPKTBN nhưng chưa có ý nghĩa tiên lượng ở nhóm UTPTBN. Ở nhóm bệnh nhân UTP và UTPKTBN có  $SLBC > 7,3G/L$  có thời gian sống thêm trung vị là 19 tháng, ngắn hơn so với nhóm UTP có  $SLBC \leq 7,3G/L$  với thời gian sống thêm là 23 tháng, sự khác biệt về thời gian sống thêm giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê đều có  $p = 0,01$  (bảng 3.36 và 3.39).

Phân tích đa biến các yếu tố tiên lượng, SLBC là yếu tố tiên lượng độc lập với thời gian sống thêm ở bệnh nhân UTP có  $HR = 2,81$  với  $p = 0,028$  (bảng 3.38), và ở bệnh nhân UTPKTBN có  $HR = 3,04$  và  $p = 0,035$  (bảng 3.41).

Kết quả này tương tự như kết quả nghiên cứu của Holgersson G (2012) nghiên cứu trên 1146 bệnh nhân UTPKTBN thấy TGSTTB trung vị của 1146 bệnh nhân là 14,7 tháng. Nhóm bệnh nhân có  $SLBC > 9,0G/L$  có TGSTTB trung vị là 11,6 tháng và tỷ lệ sống thêm sau 5 năm là 3,1% trong khi đó



nhóm bệnh nhân có SLBC 3,5-9,0 G/L có TGSTTB trung vị là 15,4 tháng và tỷ lệ sống thêm sau 5 năm là 10,4%. với  $p < 0,0001$  [44]. Liu W (2017) nghiên cứu trên 1120 bệnh nhân UTPKTBN thấy ở nhóm có  $SLBC \geq 7,8G/L$  có TGSTKTT ngắn hơn với  $HR=1,343$  với  $p < 0,001$  và TGSTTB cũng ngắn hơn so với nhóm có  $SLBC < 7,8G/L$  với  $HR=1,328$  với  $p < 0,001$  [176]. Nghiên cứu của Huang W (2018) trên 589 bệnh nhân UTPKTBN thấy  $SLBC \geq 7,805G/L$  có TGSTKTT ngắn hơn với chỉ số  $HR=1,386$  ( $p=0,007$ ) và với TGSTTB có chỉ số HR là 1,379 ( $p=0,008$ ) [9]. Tomita M và CS (2009) nghiên cứu trên 289 bệnh nhân UTPKTBN thấy tỷ lệ sống thêm sau 5 năm ở nhóm bệnh nhân có tăng SLBC là 25,0% so với nhóm bệnh nhân không có tăng SLBC là 69,1% với  $p < 0,0001$  [105]. Một số nghiên cứu khác cũng cho thấy tăng SLBC có tiên lượng xấu hơn ở bệnh nhân UTP nguyên phát [117], [120], [164].

#### **Số lượng BCTT với thời gian sống thêm**

BCTT đều có ý nghĩa tiên lượng về TGSTTB ở nhóm bệnh nhân UTP và UTPKTBN: ở nhóm bệnh nhân UTP và UTPKTBN có  $BCTT > 5,5G/L$  có TGSTTB trung vị là 17 tháng, ngắn hơn so với nhóm UTP có  $BCTT \leq 5,5G/L$  với TGSTTB là 23 tháng, sự khác biệt về thời gian sống thêm giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là  $p=0,003$  và  $p=0,005$  (bảng 3.36 và 3.39).

Kết quả này tương tự như kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác như Ferrigno D (2003) nghiên cứu trên 1201 bệnh nhân UTP cho thấy ở nhóm bệnh nhân bất thường BCTT có TGSTTB trung vị 22 tuần so với nhóm có số lượng BCTT bình thường có TGSTTB là 32 tuần với  $p < 0,0001$  [117]. Theo Kobayashi N (2012) nghiên cứu 237 bệnh nhân UTPKTBN cho thấy nhóm bệnh nhân có  $BCTT \leq 4,5G/L$  ( $n=191$ ) có tỷ lệ STTB sau 5 năm là 79,7% so với nhóm có số lượng  $BCTT > 4,5G/L$  ( $n=46$ ) là 69,5% với  $p=0,04$  [115]. Một số tác giả khác như Huang W (2018) [9], Lee S (2017) [78], Sun H (2018) [177], Li Q.Q (2014) [178] cũng cho kết quả tương tự.

Vai trò của BCTT liên quan đến khối u là rất quan trọng. chúng có 2 chức năng đối lập nhau đó là chống tạo khối u và tiền tạo khối u. Chính chức năng tiền tạo khối u dẫn đến tăng trưởng khối u và ức chế miễn dịch và khi làm giảm BCTT có thể ức chế tăng trưởng khối u. BCTT có thể tạo thúc đẩy cho kết dính tế bào u trong xoang gan và thúc đẩy di căn thông qua phản ứng giữa tế bào ung thư với tế bào Mac-1. Bởi vậy, BCTT có ý nghĩa tiên lượng trong UTP [125].

BCTT là tế bào có đời sống ngắn bởi vì nó có chức năng thực bào. Tuy nhiên, những BCTT có liên quan đến khối u, có nguồn gốc từ BCTT ngoại vi là yếu tố trung gian quan trọng trong tiến triển u bởi vì chúng gây ra những bất ổn về di truyền, thúc đẩy tăng sinh u, kích thích tăng sinh mạch và tác động đến khả năng xâm lấn của tế bào ung thư và tổng hợp chất gây viêm [7], [156].

#### **Số lượng mônô với thời gian sống thêm**

Kết quả ở *bảng 3.36* cho thấy nhóm bệnh nhân UTP có mônô  $>0,8\text{G/L}$  có TGSTTB trung vị là 16 tháng, ngắn hơn so với nhóm UTP có mônô  $\leq 0,8\text{G/L}$  với TGSTTB là 19 tháng, sự khác biệt về TGSTTB giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với  $p=0,024$ . Điều đó chứng tỏ mônô là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa với TGSTTB ở bệnh nhân UTP. Tuy nhiên, khi chúng tôi phân chia theo nhóm mô bệnh học, kết quả cho thấy số lượng mônô đều chưa có ý nghĩa tiên lượng với nhóm UTPKTBN và cả nhóm UTPTBN.

Kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác như Kumagai S (2014) nghiên cứu trên 302 bệnh nhân UTPKTBN thấy mônô  $\leq 0,43\text{G/L}$  với TGSTKTT có HR=1,886 và CI: 1,187–2,995 với  $p=0,0072$ . TGSTTB có HR=4,339 và CI: 2,032–9,263 với  $p=0,0001$ [47]. Huang W (2018) nghiên cứu 589 bệnh nhân UTPKTBN thấy TGSTKTT và TGSTTB ở nhóm có mônô  $\geq 8,97\%$  ngắn hơn (HR=0,450) so với nhóm có mônô  $<8,97\%$  với  $p=0,008$  và  $p=0,006$ [9]. Lee S (2017) nghiên cứu trên 135 bệnh nhân

UTPKTBN thấy TGSTTB của nhóm bệnh nhân có tăng mônô là 3,5 tháng ngắn hơn so với nhóm có mônô bình thường là 13,2 tháng với  $p < 0,001$  [78].

Mônô ở máu ngoại vi và các tế bào đầu dòng dòng bạch cầu sẽ trở thành các đại thực bào liên quan đến khối u khi đi vào trong khối u. Đại thực bào trong khối u, tiếp xúc với Th2 và các cytokin phát sinh từ tế bào u chẳng hạn như IL-4, IL-10, IL-13, yếu tố chuyển dạng phát triển beta hoặc prostaglandin E2 thúc đẩy nhóm đại thực bào M2. Nhóm M2 phù hợp cho phát triển khối u, bộc lộ nồng độ cao CD204, CD163 ức chế viêm qua Th1 thông qua sản xuất IL-10 và IL-1b và thúc đẩy tăng sinh mạch thông qua sản xuất yếu tố phát triển nội mạch, kích thích tăng trưởng tế bào u, thúc đẩy tăng sinh mạch, xâm lấn tế bào u và di căn. Vì vậy, tăng mônô ở máu ngoại vi là yếu tố tiên lượng xấu [7], [47], [179].

#### **NLR với thời gian sống thêm**

NLR có thể hoạt động như một dấu ấn phản ánh cân bằng giữa tình trạng viêm bảo vệ khối u và tình trạng miễn dịch chống khối u của cơ thể [126]. NLR tăng khi đáp ứng viêm phụ thuộc BCTT được tăng cường hoặc khi đáp ứng miễn dịch qua lymphô bị giảm. Liên quan giữa tăng NLR với TGSTTB ngắn, do BCTT có thể thúc đẩy phát triển, tăng sinh khối u và ức chế hoạt tính của lymphô và các tế miễn dịch khác. Lymphô có vai trò quan trọng trong bảo vệ khối u, chúng có vai trò ức chế tăng sinh và di căn tế bào u. Tuy nhiên, khi tăng cao số lượng BCTT đã ảnh hưởng đến hoạt tính độc tế bào của lymphô hoặc tế bào NK cũng như ức chế tăng sinh tế bào T [22], [180].

Kết quả ở *bảng 3.36* cho thấy nhóm bệnh nhân UTP có  $NLR > 3,24$  có TGSTTB trung vị là 15 tháng, ngắn hơn so với nhóm UTP có  $NLR \leq 3,24$  với TGSTTB là 20 tháng, sự khác biệt về TGSTTB giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,026$ . Điều đó, chứng tỏ NLR là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa với thời gian sống thêm ở bệnh nhân UTP.

Ở nhóm UTPKTBN: sự khác biệt về thời gian sống giữa 2 nhóm có  $NLR > 3,24$  và  $\leq 3,24$  cũng thể hiện một cách rõ rệt (15 tháng ở nhóm  $NLR > 3,24$  và 22 tháng ở nhóm có  $NLR \leq 3,24$ ) với  $p=0,006$  (bảng 3.39). Kết quả này cho thấy NLR là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa ở bệnh nhân UTPKTBN.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả của một số nghiên cứu khác đều thấy NLR là yếu tố tiên lượng tốt trên bệnh nhân UTP như: Yang H.B (2016) tác giả nghiên cứu phân tích gộp về vai trò của NLR gồm 80 nghiên cứu khác nhau và 5882 bệnh nhân UTP thấy tăng NLR có thời gian sống ngắn hơn so với nhóm có NLR bình thường với  $p < 0,0001$  [181]. Gu X.B (2015) tiến hành phân tích gộp từ 14 nghiên cứu có 3656 bệnh nhân UTPKTBN cho thấy ở nhóm bệnh nhân tăng NLR trước điều trị có TGSTKTT và TGSTTB ngắn hơn so với nhóm bệnh nhân có NLR bình thường với  $HR=1,7$  và  $p < 0,001$  [180]. Kiri T (2018) nghiên cứu trên 20 bệnh nhân UTPKTBN cho thấy  $NLR > 5$  có TGSTTB ngắn hơn so với  $NLR \leq 5$  với  $p=0,016$  [182]. Shiroyama T (2018) nghiên cứu trên 158 bệnh nhân UTPKTBN cho thấy ở nhóm bệnh nhân có NLR trước điều trị  $\geq 4$  có TGSTKTT là 1,5 tháng so với nhóm  $NLR < 4$  có TGSTKTT là 3,5 tháng với  $p=0,019$  [41]. Shimizu K (2015) nghiên cứu trên 334 bệnh nhân UTPKTBN cho thấy TGSTKTT sau 3 năm ở nhóm bệnh nhân có  $NLR \geq 2,5$  là 58,0% thấp hơn so với nhóm  $NLR < 2,5$  là 78,7% với  $p < 0,001$  [183]. Một số tác giả khác cũng cho kết quả tương tự như Unal D (2013) [164], Go S.I (2014) [184], Phan T.T [162].

### **PLR với thời gian sống thêm**

Giá trị tiên lượng về TGSTTB của PLR ở bệnh nhân UTP cũng còn khác biệt giữa một số nghiên cứu. Một số nghiên cứu thấy PLR không có ý nghĩa tiên lượng như Jin F (2016) nghiên cứu trên 123 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn I đánh giá trước và sau phẫu thuật liên quan đến PLR. Thấy

TGSTKTT trung vị ở nhóm có PLR trước mổ  $\leq 100$  là 69 tháng so với nhóm có PLR trước mổ  $> 100$  là 66 tháng với  $p=0,244$ ; TGSTKTT trung vị ở nhóm có PLR sau mổ  $\leq 144$  là 69 tháng so với nhóm có PLR sau mổ  $> 144$  là 63 tháng với  $p=0,291$ ; TGSTKTT trung vị ở nhóm có  $\Delta\text{PLR} \leq 24$  là 69 tháng so với nhóm có  $\Delta\text{PLR} > 24$  là 63 tháng với  $p=0,849$ ; TGSTTB trung vị ở nhóm có PLR trước mổ  $\leq 100$  là 69 tháng so với nhóm có PLR trước mổ  $> 100$  là 66 tháng với  $p=0,291$ ; TGSTTB trung vị ở nhóm có PLR sau mổ  $\leq 144$  là 69 tháng so với nhóm có tỷ lệ PLR sau mổ  $> 144$  là 66 tháng với  $p=0,268$ ; TGSTTB trung vị ở nhóm có  $\Delta\text{PLR} \leq 24$  là 69 tháng so với nhóm có  $\Delta\text{PLR} > 24$  là 66 tháng với  $p=0,931$  [126]. Kang M.H (2014) [185], Pinato D.J (2014) [186], Cihan Y.B (2014) [187] cũng chưa thấy liên quan giữa PLR với TGSTTB ở bệnh nhân UTPKTBN.

Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy PLR có ý nghĩa tiên lượng ở nhóm bệnh nhân UTPKTBN. TGSTTB trung vị ở nhóm UTPKTBN có  $\text{PLR} > 170$  là 17 tháng, ngắn hơn so với ở nhóm có  $\text{PLR} \leq 170$  có TGSTTB trung vị là 19 tháng, sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với  $p=0,028$ . Kết quả này cho thấy PLR là yếu tố tiên lượng về TGSTTB có ý nghĩa ở bệnh nhân UTPKTBN (bảng 3.39).

Kết quả này phù hợp với một số kết quả nghiên cứu của đa số tác giả khác như: Gu X (2016) nghiên cứu phân tích gộp từ 11 nghiên cứu khác nhau với 3.430 bệnh nhân UTPKTBN chỉ ra  $\text{PLR} > 180$  có TGSTTB, TGSTKTT ngắn hơn so với nhóm có  $\text{PLR} \leq 180$  với  $p$  lần lượt là  $p < 0,001$  và  $p=0,027$  [188]. Yang H.B (2016) nghiên cứu phân tích gộp về vai trò của PLR trong ung thư phổi gồm 80 nghiên cứu khác nhau và 5.882 bệnh nhân thấy tăng PLR có TGSTTB ngắn hơn so với nhóm có PLR bình thường, với  $p < 0,01$  [181]. Zhao Q.T (2016) nghiên cứu phân tích gộp từ 3.720 bệnh nhân UTPKTBN thấy tăng PLR có TGSTTB ngắn hơn so với nhóm có PLR bình

thường, với  $p < 0,001$  [189]. Qiang G (2016) phân tích gộp từ 1.554 bệnh nhân UTPKTBN cho thấy tăng PLR có TGSTTB ngắn hơn so với nhóm có PLR bình thường, với  $p < 0,001$  [190]. Zhang H (2016) phân tích gộp từ 2.889 bệnh nhân UTPKTBN thấy tăng PLR có TGSTTB ngắn hơn so với nhóm có PLR bình thường, với  $p < 0,001$  [191]. Zhou X (2014) phân tích gộp từ 13.964 bệnh nhân ung thư trong đó có UTP cũng thấy tăng PLR có TGSTTB ngắn hơn so với nhóm có PLR bình thường, với  $p < 0,001$  [192].

Chỉ số PLR có thể phản ánh đầy đủ tình trạng viêm liên quan đến ung thư và được nhiều nghiên cứu dùng như yếu tố tiên lượng trong UTP. PLR có thể phản ánh hiệu quả bảo vệ khối u và khả năng chống ung thư của cơ thể chính xác hơn. SLTC cao liên quan đến TGSTTB ngắn trong UTP. Tăng trưởng khối u phụ thuộc vào tăng sinh mạch và một số cytokin phát sinh từ tiểu cầu liên quan đến điều hòa tăng sinh mạch trong u như VEGF, bFGF và PDGF phát hiện thấy tăng trong tiểu cầu của những bệnh nhân UTP. Trái lại, giảm lymphô có tiên lượng xấu trong UTP, có thể vì do ảnh hưởng của nó trong việc phá hủy tế bào ung thư qua trung gian tế bào và ức chế sự phát triển khối u [4], [22], [188], [189].

#### **LMR với thời gian sống thêm**

Cũng tương tự như chỉ số PLR, NLR thì chỉ số LMR cũng là những chỉ số phản ánh đáp ứng viêm hệ thống của cơ thể bệnh nhân, và cũng được nhiều tác giả tập trung nghiên cứu vai trò của LMR ở nhiều loại ung thư trong đó có UTP từ vài năm trở lại đây. Trong chỉ số này, lymphô được xác định có vai trò chính trong phản ứng miễn dịch chống khối u. Vì vậy, số lượng lymphô tăng trước điều trị đã được kết luận là một dấu ấn có tiên lượng tốt ở bệnh nhân UTPKTBN. Còn mônô có thể tiết nhiều cytokin tiền viêm chẳng hạn như:  $\text{TNF-}\alpha$ , IL-1, IL-6, những chất này có liên quan đến tiên lượng xấu ở

bệnh nhân ung thư. Vì vậy, chỉ số LMR có thể là yếu tố tiên lượng ở bệnh nhân UTP.

Qua phân tích đơn biến về TGSTTB theo LMR chúng tôi thấy: nhóm bệnh nhân UTP có  $LMR > 2,26$  có TGSTTB trung vị là 19 tháng, dài hơn so với nhóm  $LMR \leq 2,26$  có TGSTTB là 15 tháng, sự khác biệt về TGSTTB giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với  $p=0,003$  (bảng 3.36). Điều đó chứng tỏ LMR là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa với TGSTTB ở bệnh nhân UTP. Trong phân tích đa biến các yếu tố tiên lượng, LMR là yếu tố tiên lượng độc lập ở nhóm UTP với  $HR=0,513$  ( $p=0,003$ ) (bảng 3.38).

Ở nhóm UTPKTBN: sự khác biệt về thời gian sống giữa 2 nhóm có  $LMR > 2,26$  và  $\leq 2,26$  cũng thể hiện một cách rõ rệt (20 tháng ở nhóm  $LMR > 2,26$  và 14 tháng ở nhóm có  $LMR \leq 2,26$ ) với  $p=0,001$  (bảng 3.39). LMR là yếu tố tiên lượng độc lập ở nhóm UTPKTBN với  $HR= 0,505$  và  $p=0,005$  (bảng 3.41).

Kết quả nghiên cứu của một số tác giả về vấn đề này như Li W (2017) phân tích gộp trên 3.954 bệnh nhân UTP ở Châu Á thấy ở nhóm bệnh nhân có tỷ lệ LMR thấp có TGSTKTT ngắn hơn so với nhóm bệnh nhân có LMR cao với  $HR=1,431$  với  $p<0,001$  và TGSTTB ngắn hơn ở nhóm có LMR thấp với  $HR=1,651$  với  $p<0,001$  [193]. Tác giả Minami S (2018) nghiên cứu trên 159 bệnh nhân UTPKTBN, Gao Y (2017) nghiên cứu trên 358 bệnh nhân UTPKTBN, Teng J.J (2016) phân tích gộp 8.377 bệnh nhân ung thư trong đó có 2.011 bệnh nhân UTP, Chen Y.M (2015) nghiên cứu trên 1.310 bệnh nhân UTP, Hu P (2014) nghiên cứu trên 1.453 bệnh nhân UTP cũng cho kết quả tương tự [194], [195], [196], [197], [198].

Vai trò tiên lượng của LMR trong UTP có thể được giải thích như sau: thứ nhất là, tế bào lymphô là thành phần quan trọng của phản ứng miễn dịch của cơ thể nó đóng vai trò quan trọng trong phản ứng miễn dịch chống ung

thư bằng cách gây chết tế bào độc và ức chế sự tăng sinh và di cư tế bào. Nghiên cứu cho thấy, các tế bào lymphô xâm nhập khối u có liên quan đến tiên lượng tốt ở nhiều loại ung thư trong đó có UTP. Các tế bào T CD4+, CD8+ xâm nhập là rất cần thiết của phản ứng miễn dịch chống ung thư và có thể gây ra chết theo chương trình tế bào khối u thông qua phản ứng giữa các tế bào với nhau. Tuy nhiên, đáp ứng viêm hệ thống từ các tế bào u có thể gây ức chế miễn dịch, qua đó các tế bào u có thể thoát được sự kiểm soát miễn dịch của cơ thể. Số lượng lymphô giảm gập ở nhiều loại ung thư, thường là có tiên lượng kém có thể dẫn đến phản ứng miễn dịch không hiệu quả do giảm lymphô. Mặt khác đại thực bào phát sinh từ mô ngoại vi có đặc trưng về kiểu hình. Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy đại thực bào liên quan đến khối u có vai trò trong tăng sinh mạch khối u, xâm lấn và tiên lượng xấu. Đại thực bào có thể tăng cường phát triển khối u và tăng sinh mạch do giải phóng các chất TNF- $\alpha$ , yếu tố phát triển nội mạch, yếu tố phát triển biểu bì. Vì vậy, LMR là kết hợp tác dụng của tế bào lymphô và mô có thể là yếu tố tiên lượng tốt hơn trên bệnh nhân UTP [196], [198], [199].

#### ***4.3.2.4. Mối liên quan giữa số lượng tiểu cầu với thời gian sống thêm***

Nguyên nhân gây thời gian sống thêm ngắn hơn ở nhóm bệnh nhân có tăng SLTC có thể là liên quan đến tỷ lệ các bệnh tim mạch như HKTM, nhồi máu cơ tim, tăng đề kháng u với hóa trị và tăng tiến triển tới giai đoạn muộn của bệnh hơn. Tiểu cầu tạo ra chất có tác dụng bảo vệ tế bào u khỏi sự tác động của cơ chế miễn dịch, làm cho tế bào diệt tự nhiên khó hoạt động hơn hoặc làm cho tế bào u tăng đề kháng với chết theo chương trình của tế bào u [133]. Tăng tiểu cầu tạo điều kiện cho xâm lấn tế bào và di căn, che chắn các tế bào u khỏi sự giám sát miễn dịch của cơ thể và tăng kết dính tế bào u lên bề mặt thành mạch máu [154].



Kết quả ở *bảng 3.36* cho thấy nhóm bệnh nhân UTP có  $SLTC > 315G/L$  có TGSTTB trung vị là 16 tháng, ngắn hơn so với nhóm UTP có  $SLTC \leq 315 G/L$  với TGSTTB là 19 tháng, sự khác biệt về TGSTTB giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với  $p=0,034$ . Điều đó chứng tỏ SLTC là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa với thời gian sống thêm ở bệnh nhân UTP.

Ở nhóm UTPKTBN: sự khác biệt về TGSTTB giữa 2 nhóm có  $SLTC > 315G/L$  và  $\leq 315G/L$  cũng thể hiện một cách rõ rệt (15 tháng ở nhóm  $SLTC > 315G/L$  và 19 tháng ở nhóm có  $SLTC \leq 315G/L$ ) với  $p=0,016$  (*bảng 3.39*). Kết quả này cho thấy SLTC là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa ở bệnh nhân UTPKTBN.

Kết quả này cũng tương tự như kết quả của một số nghiên cứu khác như Holgersson G (2012) nghiên cứu trên 1146 bệnh nhân UTPKTBN cho thấy nhóm bệnh nhân có  $SLTC > 350G/L$  có TGSTTB trung vị là 11,2 tháng và tỷ lệ sống thêm sau 5 năm là 2,1% so với nhóm bệnh nhân có SLTC từ 150-350G/L có TGSTTB trung vị là 14,9 tháng và tỷ lệ sống thêm sau 5 năm là 9,5% với  $p < 0,0001$  [44]. Kim K.H (2014) nghiên cứu trên 854 bệnh nhân UTPKTBN cho thấy nhóm BN có tăng SLTC có TGSTTB trung vị là 340,5 ngày ngắn hơn so với những bệnh nhân SLTC bình thường TGSTTB trung vị là 565,9 ngày với  $P < 0,001$  [131], Yi Z và CS (2009) nghiên cứu thay đổi số lượng hạt  $\alpha$  trên 140 bệnh nhân UTPKTBN. TGSTTB trung vị ở nhóm có số lượng hạt  $\alpha$ /tiểu cầu  $\leq 18$  là 14 tháng so với TGSTTB trung vị ở nhóm có số lượng hạt  $\alpha$ /tiểu cầu  $\geq 19$  là 10 tháng, với  $p < 0,01$  [200]. Gao L và CS (2017) tác giả nghiên cứu trên 546 bệnh nhân UTPKTBN cho thấy TGSTKTT và TGSTTB ở nhóm bệnh nhân có  $SLTC \leq 300G/L$  đều dài hơn so với ở nhóm bệnh nhân có  $SLTC > 300 G/L$  với  $p < 0,001$  [201]. Kim S.H (2016) nghiên cứu trên 202 bệnh nhân UTPKTBN cho thấy TGSTTB ở nhóm bệnh nhân có tăng SLTC là 12,7 tháng ngắn hơn so với nhóm không tăng SLTC là 79,7 tháng

với  $p < 0,001$  [202]. Ferrigno D (2003) nghiên cứu trên 1201 bệnh nhân UTP cho thấy nhóm có  $SLTC \leq 306,5 \text{G/L}$  có TGSTTB là 46 tuần so với nhóm có  $SLTC > 306,5 \text{G/L}$  có TGSTTB là 33 tuần với  $p < 0,006$  [117]. Tomita M (2009) nghiên cứu trên 289 bệnh nhân UTP cho thấy tỷ lệ sống thêm sau 5 năm ở nhóm có tăng SLTC là 42,55% so với nhóm không tăng SLTC là 69,56% với  $p < 0,0001$  [105].

#### **4.3.2.5. Mối liên quan giữa xét nghiệm đông máu với thời gian sống thêm**

##### **🚩 Xét nghiệm PT với thời gian sống thêm**

Xét nghiệm PT(%) là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa với TGSTTB ở cả nhóm bệnh nhân UTP nói chung và nhóm UTPKTBN nhưng chưa có ý nghĩa tiên lượng với UTPTBN. Nhóm bệnh nhân UTP và UTPKTBN có  $PT > 92,55\%$  có TGSTTB trung vị là 22 tháng, dài hơn so với nhóm UTP có  $PT \leq 92,55\%$  với TGSTTB là 17, sự khác biệt về TGSTTB giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là  $p = 0,038$  và  $p = 0,019$  (bảng 3.37 và bảng 3.40). Qua phân tích đa biến tìm các yếu tố tiên lượng độc lập, PT(%) là yếu tố tiên lượng độc lập với  $HR = 0,614$  và  $p = 0,033$  (bảng 3.38).

Xét nghiệm PT cho ra ít nhất là 3 chỉ số gồm PT (giây), PT(%) và PT(INR). Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng chỉ số PT(%) và chỉ số INR. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy xét nghiệm PT(%) là xét nghiệm có ý nghĩa trong tiên lượng về TGSTTB ở bệnh nhân UTP nguyên phát và nhóm UTPKTBN. Chỉ số INR cũng có ý nghĩa tiên lượng ở UTPKTBN.

Kết quả này cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của tác giả khác như: Zhu J.F (2014) nghiên cứu trên 275 bệnh nhân UTPKTBN thấy TGSTTB ở những bệnh nhân có thời gian  $PT \leq 13,5$  giây là 15,4 tháng dài hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân có thời gian  $PT > 13,5$  giây là 10,4 tháng với  $p < 0,046$  [140]. Tas F (2013) nghiên cứu trên 110 bệnh nhân UTP thấy tỷ lệ STTB sau 6 tháng ở nhóm PT(giây) bình thường là 80,7% so với nhóm PT

(giây) kéo dài là 58,8% với  $p=0,05$ ; nhóm INR bình thường là 81,7% so với nhóm INR tăng là 57,5% với  $p=0,014$  [40].

#### **🚩 Nồng độ D-dimer với thời gian sống thêm**

Nồng độ D-dimer là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa với TGSTTB ở cả nhóm bệnh nhân UTP nói chung và nhóm UTPKTBN nhưng chưa có ý nghĩa tiên lượng với UTPTBN. Nhóm bệnh nhân UTP và UTPKTBN có nồng độ D-dimer  $>0,78\text{mg/L}$  có TGSTTB trung vị là 16 tháng, ngắn hơn so với nhóm UTP có nồng độ D-dimer  $\leq 0,78\text{mg/L}$  với TGSTTB là 20 tháng, sự khác biệt về TGSTTB giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với  $p$  lần lượt là  $p=0,009$  và  $p=0,014$  (bảng 3.37 và 3.40).

Kết quả này cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác như. Fan S (2018) nghiên cứu trên 82 bệnh nhân UTPTBN thấy TGSTKT trung vị ở nhóm có nồng độ D-dimer  $\leq 0,55\text{mg/L}$  FEU là 8,0 tháng so với nhóm có nồng độ D-dimer  $>0,55\text{mg/L}$  FEU là 5,0 tháng với  $p<0,001$ . TGSTTB trung vị ở nhóm có nồng độ D-dimer  $\leq 0,55\text{mg/L}$  FEU là 17,0 tháng so với nhóm có nồng độ D-dimer  $>0,55\text{mg/L}$  FEU là 9,0 tháng với  $p<0,001$ [135]. Buccheri G và CS (2003) nghiên cứu trên 826 bệnh nhân UTP thấy TGSTTB trung vị ở nhóm có nồng độ D-dimer bình thường là 308 ngày so với ở nhóm có nồng độ D-dimer cao là 154 ngày với  $p<0,01$ . Khi phân tích sâu thêm tác giả cho thấy bệnh nhân thuộc giai đoạn IA-IIB có TGSTTB trung vị ở nhóm có nồng độ D-dimer bình thường là 1343 ngày so với nhóm có nồng độ D-dimer cao là 642 ngày với  $p<0,05$ ; bệnh nhân thuộc giai đoạn T1 có TGSTTB trung vị ở nhóm nồng độ D-dimer bình thường là 850 ngày so với nhóm nồng độ D-dimer cao là 456 ngày với  $p<0,05$ [117]. Kaseda K và CS (2017) nghiên cứu trên 237 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn I được điều trị bằng phẫu thuật cắt bỏ khối u phổi thấy TGSTKT sau 5 năm ở nhóm bệnh nhân có D-dimer  $\leq 1,0 \mu\text{g/ml}$  là 81,6% so với nhóm bệnh nhân có D-

dimer > 1,0  $\mu\text{g/ml}$  là 66,6% với  $p < 0,001$ . TGSTTB sau 5 năm ở nhóm bệnh nhân có D-dimer  $\leq 1,0 \mu\text{g/ml}$  là 93,6% so với nhóm bệnh nhân có D-dimer > 1,0  $\mu\text{g/ml}$  là 84,7% với  $p = 0,002$ . Tác giả cho rằng, nồng độ D-dimer phản ánh mức độ hoạt hóa đông máu và tiêu sợi huyết, tương quan với giai đoạn bệnh và tình trạng đáp ứng trong điều trị và có tiên lượng xấu ở những bệnh nhân tăng nồng độ D-dimer [169]. Đỗ Tiến Dũng và CS (2018) nghiên cứu trên 88 bệnh nhân UTP thấy nồng độ D-dimer là yếu tố tiên lượng độc lập với TGSTTB ở bệnh nhân UTP với HR=0,477 ( $p=0,013$ ) [203]

**Bảng 4.4. Giá trị tiên lượng của D-dimer với TGSTTB của một số tác giả**

Tác giả-năm	n	Đặc điểm bệnh nhân	Cut off	Thời gian sống thêm
Jiang X (2017) [10]	107	UTPTBN	0,55mg/L	8 tháng so với 16 tháng $p < 0,01$
Ursavaş A và CS (2010) [15]	65	UTP	375 $\mu\text{g/L}$	179 ngày so với 426 ngày với $p < 0,05$
Komurcuoglu B và CS (2011) [13]	100	UTP	500ng/dl	9 tháng so với 15 tháng với $p < 0,05$
Wang Y (2015)[136]	1931	UTPKTBN	0,5 $\mu\text{g/mL}$	8 tháng và 11,5 tháng với $p < 0,001$
Unsal E và CS (2004) [11]	58	UTP	375 $\mu\text{g/L}$	2,9 tháng so với 9,61 tháng với $p = 0,000$
Inal S và CS (2008)[12]	70	UTP	2850ng/dl	5,6 tháng so với 12,6 tháng với $p = 0,002$
Đỗ Tiến Dũng (2019)	137	UTP	0,78mg/L	16 tháng so với 20 tháng với $p = 0,009$

### **🚩 Hoạt tính chất kháng đông sinh lý với thời gian sống thêm**

Kết quả ở *bảng 3.37* cho thấy hoạt tính PC và PS tự do không có ý nghĩa tiên lượng ở nhóm bệnh nhân UTP với  $p > 0,05$ .

Ở nhóm UTPKTBN: sự khác biệt về thời gian sống giữa 2 nhóm có hoạt tính  $PC > 109\%$  và  $\leq 109\%$  là rất có ý nghĩa (17 tháng ở nhóm hoạt tính  $PC > 109\%$  và 22 tháng ở nhóm có hoạt tính  $PC \leq 109\%$ ) với  $p = 0,04$  (*bảng 3.40*). Qua phân tích đa biến cho thấy hoạt tính PC là yếu tố tiên lượng độc lập với TGSTTB ở nhóm UTPKTBN với chỉ số  $HR = 1,909$  và  $p = 0,010$  (*bảng 3.41*).

### **🚩 Xét nghiệm ROTEM với thời gian sống thêm**

Kết quả nghiên cứu cho thấy chỉ số  $CT_{INTEM}$ ,  $MCF_{INTEM}$ ,  $A5_{EXTEM}$ ,  $A5_{FIBTEM}$  và  $MCF_{FIBTEM}$  là những chỉ số có giá trị tiên lượng ở bệnh nhân UTP.

Nhóm bệnh nhân UTP có  $CT_{INTEM} > 202$  giây có TGSTTB trung vị là 13 tháng, ngắn hơn so với nhóm UTP có  $CT_{INTEM} \leq 202$  giây với TGSTTB là 19 tháng, sự khác biệt về TGSTTB giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,017$ . Điều đó chứng tỏ  $CT_{INTEM}$  là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa với TGSTTB ở bệnh nhân UTP (*bảng 3.37*).

Phân tích đa biến các yếu tố tiên lượng, chỉ số  $CT_{INTEM}$  là yếu tố tiên lượng độc lập với TGSTTB ở bệnh nhân UTP với  $HR = 2,030$  và  $p = 0,006$  (*bảng 3.38*).

Hoạt hóa hệ thống tiêu sợi huyết và đông máu là một bất thường thường gặp trên bệnh nhân UTP. Thời gian sống thêm ngắn hơn ở những Bn có hoạt hóa hệ thống đông máu mặc dù không có biểu hiện lâm sàng hoặc có biến chứng HKTM trên lâm sàng. Tỷ lệ huyết khối và tử vong sẽ giảm có ý nghĩa khi phát hiện sớm hoạt hóa đông máu và được quản lý bằng heparin trọng lượng phân tử thấp [12], [152].

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 137 bệnh nhân ung thư phổi nguyên phát tại Trung tâm YHHN và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

### 1. Có sự thay đổi một số chỉ số tế bào máu ngoại vi và đông máu ở bệnh nhân UTP

- Giảm SLHC, giảm lượng HST và tăng SLBC, SLTC (tỷ lệ thiếu máu là 20,4%, tăng SLBC là 24,1%, tăng SLTC là 26,3%).

- Chỉ số xét nghiệm đông máu thay đổi theo hướng kéo dài PT(%) là 7,3%, giảm PC là 10,2% và giảm PS tự do là 32,8%) và theo hướng tăng hoạt hóa đông máu cụ thể: tăng lượng fibrinogen là 40,1%, tăng nồng độ D-dimer là 53,3%, tăng chỉ số  $A5_{INTEM}$  là 38,7%; tăng chỉ số  $A5_{EXTEM}$  là 28,5% và tăng chỉ số  $A5_{FIBTEM}$  là 48,9%.

- Có 19,0% bệnh nhân biểu hiện huyết khối.

### 2. Có mối liên quan giữa thay đổi của một số chỉ số tế bào máu ngoại vi và đông máu với đặc điểm lâm sàng.

*\* Một số mối liên quan giữa một số chỉ số tế bào máu ngoại vi và xét nghiệm đông máu với đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh.*

- Tỷ lệ thiếu máu ở nhóm UTPKTBN cao hơn ở nhóm UTPTBN (22,3% so với 6,2%).

- Ở bệnh nhân UTP càng ở giai đoạn muộn thì tỷ lệ thiếu máu, tăng SLBC, SLTC càng cao: tỷ lệ thiếu máu, tăng SLBC, SLTC ở giai đoạn IIB-IIIB lần lượt là 18,8%; 21,9% và 12,5%; còn ở giai đoạn IV tương ứng là 23,6%; 23,6% và 30,3%.

- Bất thường xét nghiệm đông máu gặp nhiều ở bệnh nhân UTP giai đoạn muộn:

+ Lượng fibrinogen, nồng độ D-dimer trung bình ở giai đoạn IIB-IIIB lần lượt là 3,74g/L và 1,04mg/L; còn ở giai đoạn IV lần lượt là 4,58g/L và 2,27mg/L với  $p < 0,05$ .

+ Tỷ lệ bệnh nhân có tăng lượng fibrinogen, tăng nồng độ D-dimer ở giai đoạn IIB-IIIB là 28,1%; và 43,8%. Trong khi đó tỉ lệ này ở giai đoạn IV tương ứng là 43,8%; và 58,4%.

- Có liên quan thuận giữa kích thước khối u với thể mô bệnh học, NLR, PT(%), lượng fibrinogen, và nồng độ D-dimer ( $p < 0,05$ ).

**\* Liên quan giữa một số chỉ số tế bào máu ngoại vi và xét nghiệm đông máu với TGSTTB ở bệnh nhân UTP nguyên phát**

4 yếu tố SLBC, LMR, PT(%) và  $CT_{INTEM}$  có giá trị tiên lượng về TGSTTB ở bệnh nhân UTP nguyên phát đó là:

- Ở những bệnh nhân có  $SLBC > 7,3G/L$  có TGSTTB trung vị ngắn hơn so với những bệnh nhân có  $SLBC \leq 7,3G/L$  (19 tháng so với 23 tháng). Nhóm bệnh nhân có  $CT_{INTEM} > 202$ giây có TGSTTB trung vị ngắn hơn so với những bệnh nhân có  $CT_{INTEM} \leq 202$ giây (13 tháng so với 19 tháng).

- Ở những bệnh nhân có  $LMR > 2,26$  có TGSTTB trung vị dài hơn so với những bệnh nhân có  $LMR \leq 2,26$  (19 tháng so với 15 tháng). Những bệnh nhân có  $PT > 92,55\%$  có TGSTTB trung vị dài hơn so với những bệnh nhân có  $PT \leq 92,55\%$  (22 tháng so với 17 tháng).

**KIẾN NGHỊ**

1. Bác sỹ lâm sàng có thể tiến hành các xét nghiệm định lượng nồng độ D-dimer, và xét nghiệm ROTEM cho bệnh nhân UTP để có thể phát hiện một tình trạng tăng hoạt hóa đông máu huyết tương ở những bệnh nhân này.



**CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ  
ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

- 1. Đỗ Tiên Dũng, Phạm Quang Vinh, Mai Trọng Khoa (2018),** “Nghiên cứu thay đổi nồng độ D-dimer trong ung thư phổi nguyên phát tại Bệnh viện Bạch Mai”, Tạp chí Y dược lâm sàng 108, tập 13- số đặc biệt 11/2018, tr. 198-203.
- 2. Đỗ Tiên Dũng, Phạm Quang Vinh, Mai Trọng Khoa (2018),** “Vai trò tiên lượng của nồng độ D-dimer trong ung thư phổi nguyên phát tại Bệnh Viện Bạch Mai” Tạp chí Y dược lâm sàng 108, tập 13- số đặc biệt 11/2018, tr. 242-248.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **WHO** (2012). GLOBOCAL 2012 Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012, WHO, accessed 16/5-2015, from [http://globocal.iarc.fr/pages/fact\\_sheet\\_population.aspx](http://globocal.iarc.fr/pages/fact_sheet_population.aspx).
2. **Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al** (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 68(6), 394-424.
3. **Cheng T.Y, Cramb S.M, Baade P.D et al** (2016). The International Epidemiology of Lung Cancer: Latest Trends, Disparities, and Tumor Characteristics. *J Thorac Oncol*, 11(10), 1653-1671.
4. **Ding N., Pang Z., Shen H., et al** (2016). The Prognostic Value of PLR in Lung Cancer, a Meta-analysis Based on Results from a Large Consecutive Cohort. *Sci Rep*, 6, 1-9.
5. **Soyano A.E., Dholaria B., Marin-Acevedo J. A., et al** (2018). Peripheral blood biomarkers correlate with outcomes in advanced non-small cell lung Cancer patients treated with anti-PD-1 antibodies. *J Immunother Cancer*, 6(129), 1-9.
6. **Liu D, Jin J, Zhang L et al** (2018). The Neutrophil to Lymphocyte Ratio May Predict Benefit from Chemotherapy in Lung Cancer. *Cell Physiol Biochem*, 46(4), 1595-1605.
7. **Yuan C, Li N, Mao X et al** (2017). Elevated pretreatment neutrophil/white blood cell ratio and monocyte/lymphocyte ratio predict poor survival in patients with curatively resected non-small cell lung cancer: Results from a large cohort. *Thorac Cancer*, 8(4), 350-358.
8. **Liu H, Wu Y, Wang Z et al** (2013). Pretreatment platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as a predictor of response to first-line platinum-based chemotherapy and prognosis for patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*, 5(6), 783-789.
9. **Huang W, Wang S, Zhang H et al** (2018). Prognostic significance of combined fibrinogen concentration and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with resectable non-small cell lung cancer. *Cancer Biol Med*, 15(1), 88-96.

10. **Jiang X, Mei X, Wu H et al** (2017). D-dimer level is related to the prognosis of patients with small cell lung cancer. *Ann Transl Med*, 5(20), 1-7.
11. **Ünsal E, Atalay F, Atikcan S et al** (2004). Prognostic significance of hemostatic parameters in patients with lung cancer. *Respiratory Medicine*, 98(2), 93-98.
12. **Inal S, Tasci C, Nuri K et al** (2008). The Association of D-Dimer Levels with Other prognostic factors in Lung cancer. *Turk J Med Sci*, 38(3), 209-217.
13. **Komurcuoglu B, Ulusoy S, Gayaf M et al** (2011). Prognostic value of plasma D-dimer levels in lung carcinoma. *Tumori*, 97, 743-748.
14. **Lee S.H., Suh I.B., Lee E.J., et al** (2013). Relationships of coagulation factor XIII activity with cell-type and stage of non-small cell lung cancer. *Yonsei Med J*, 54(6), 1394-1399.
15. **Ursavaş A, Karadag M, Uzaslan E et al** (2010). Prognostic Significance of Plasma D-Dimer Levels in Patients with Lung Cancer. *Eur J Gen Med*, 7(2), 155-160.
16. **Nguyễn Thị Lan Anh**(2017). *Nghiên cứu đặc điểm đột biến gen EGFR và mối liên quan với lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ung thư phổi biểu mô*. Luận án tiến sĩ Y học, Học viện Quân Y.
17. **Ngô Quý Châu** (2008). *Ung thư phổi*. Nhà xuất bản Y Học, Hà Nội, 28-289.
18. **Latimer M.K, Mott T.F** (2015). Lung Cancer: Diagnosis, Treatment Principles, and Screening. *American Family Physician*, 91(4), 250-257.
19. **Peter M, Westcott K, Minh D To** (2013). The genetics and biology of KRAS in lung cancer. *Chin J Cancer*, 32(2), 63-69.
20. **Prabhakar C.N** (2015). Epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*, 4(2), 110-118.
21. **Buccheri G, Ferrigno D** (2004). Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. *Eur Respir J*, 24(6), 898-904.
22. **Lan H., Zhou L., Chi D et al** (2016). Preoperative platelet to lymphocyte and neutrophil to lymphocyte ratios are independent prognostic factors for patients undergoing lung cancer radical surgery: A single institutional cohort study. *Oncotarget*, 1-11.

23. **Mai Trọng Khoa** (2013). PET/CT trong chẩn đoán ung thư phổi. Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư. *Nhà xuất bản Y Học, Hà Nội*, 245-272.
24. **Conway E.M., Pikor L.A, Kung S.H et al** (2016). Macrophages, Inflammation, and Lung Cancer. *Am J Respir Crit Care Med*, 193(2), 116-130.
25. **Van Schil P.E., Rami-Porta R, Asamura H** (2018). The 8(th) TNM edition for lung cancer: a critical analysis. *Ann Transl Med*, 6(5), 87.
26. **Tu Nguyen Ngoc, Reck M, Tan Daniel S.W et al** (2017). Immunotherapy and Targeted Therapies in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer. *European Oncology & Haematology*, 13(01), 35-52.
27. **Forde P.M, Ettinger D.S** (2013). Targeted therapy for non-small-cell lung cancer: past, present and future. *Expert Rev Anticancer Ther*, 13(6), 745-758.
28. **Mai Trọng Khoa** (2016). *Điều trị đích trong bệnh ung thư phổi*. Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị ung thư, 188-211.
29. **Barrera L, Rodriguez A.Ó.A** (2014). Immunotherapy in Lung Cancer: Evolution and Future Perspectives. *Journal of Cancerology*, 1, 23-31.
30. **Domagala-Kulawik J, Raniszewska A.** (2017). How to evaluate the immune status of lung cancer patients before immunotherapy. *Breathe (Sheff)*, 13(4), 291-296.
31. **Kargl J, Busch S.E, Yang G.H.Y et al** (2017). Neutrophils dominate the immune cell composition in non-small cell lung cancer. *Nat Commun*, 8, 1-11.
32. **Moumtzi D, Lampaki S, Zarogoulidis P et al** (2016). Prognostic factors for long term survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med*, 4(9), 1-12.
33. **Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al** (2016). The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 11(1), 39-51.
34. **Ozyurek B.A, Ozdemirel T.S, Ozden S.B et al** (2017). Prognostic Value of the Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) in Lung Cancer Cases. *Asian Pac J Cancer Prev*, 18(5), 1417-1421.

35. **Nguyễn Minh Hải** (2010). *Nghiên cứu giá trị của CEA, TPS, P53, EGFR trong định hướng chẩn đoán và tiên lượng ung thư phổi không tế bào nhỏ*, Luận án tiến sĩ Y học, Học Viện Quân Y.
36. **Berardi R, Rinaldi S, Santoni M et al** (2016). Prognostic models to predict survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with first-line chemo- or targeted therapy. *Oncotarget*, 7(18), 26916-26924.
37. **Tomita M., Ayabe T., Maeda R., et al** (2018). Systemic Immune-inflammation Index Predicts Survival of Patients After Curative Resection for Non-small Cell Lung Cancer. *In Vivo*, 32(3), 663-667.
38. **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 sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
39. **Phạm Văn Thái** (2014). *Nghiên cứu điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não bằng hóa xạ trị*, Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
40. **Tas F, Kilic L, Serilmez M et al** (2013). Clinical and prognostic significance of coagulation assays in lung cancer. *Respir Med*, 107(3), 451-457.
41. **Shiroyama T., Suzuki H., Tamiya M., et al** (2018). Pretreatment advanced lung cancer inflammation index (ALI) for predicting early progression in nivolumab-treated patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Med*, 7(1), 13-20.
42. **Lee Y.S, Nam H.S, Lim J.H et al** (2017). Prognostic impact of a new score using neutrophil-to-lymphocyte ratios in the serum and malignant pleural effusion in lung cancer patients. *BMC Cancer*, 17(1), 1-8.
43. **Zhang Y.H, Lu Y, Lu H et al** (2018). Pretreatment Hemoglobin Level Is an Independent Prognostic Factor in Patients with Lung Adenocarcinoma. *Can Respir J*, 2018, 1-6.
44. **Holgersson G, Sandelin M, Hoyer E et al** (2012). Swedish lung cancer radiation study group: the prognostic value of anaemia, thrombocytosis and leukocytosis at time of diagnosis in patients with non-small cell lung cancer. *Med Oncol*, 29, 3176-31822.

45. **Boddu P, Villines D, Aklilu M** (2016). Paraneoplastic Leukocytosis and Thrombocytosis as Prognostic Biomarkers in Non-small Cell Lung Cancer. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 19(11), 725-730.
46. **Fan S, Guan Y, Zhao G et al** (2018). Association between plasma fibrinogen and survival in patients with small-cell lung carcinoma. *Thorac Cancer*, 9(1), 146-151.
47. **Kumagai S, Marumo S, Shoji T et al** (2014). Prognostic impact of preoperative monocyte counts in patients with resected lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*, 85(3), 457-464.
48. **Đỗ Trung Phần** (2003). *Bệnh lý tế bào nguồn tạo máu*. Nhà xuất bản Y Học, Hà Nội, 11-45.
49. **Aoe K, Hiraki A, Maeda T et al** (2005). Serum Hemoglobin Level Determined at the First Presentation is a Poor Prognostic Indicator in Patients with Lung Cancer. *Internal Medicine*, 44, 800-804.
50. **Kasuga I, Makino S, Kiyokawa H et al** (2001). Tumor-Related Leukocytosis Is Linked with Poor Prognosis in Patients with Lung Carcinoma. *Cancer*, 92, 2399-2405.
51. **Hollen C.W, Henthorn J, Koziol J.A et al** (1991). Elevated serum interleukin-6 levels in patients with reactive thrombocytosis. *Br J Haematol*, 79(2), 286-290..
52. **Sierko E, Wojtukiewicz M.Z** (2004). Platelets and angiogenesis in malignancy. *Semin Thromb Hemost*, 30(1), 95-108.
53. **Gasic GJ, Gasic TB, Galanti N et al** (1973). Platelet-tumor-cell interactions in mice. The role of platelets in the spread of malignant disease. *Int J Cancer* 11, 704-718.
54. **Bambace N.M, Holmes C.E** (2011). The platelet contribution to cancer progression. *J Thromb Haemost*, 9(2), 237-249.
55. **Pinedo HM, Verheul HM, Amato RJ et al** (1998). Involvement of platelets in tumour angiogenesis? *Lancet*, 352, 1775-1777.
56. **Folkman J** (1971). Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *NEnglJ Med Oncol*, 285, 1182-1186.

57. **Sabrkhany S, Griffioen A.W, Oude Egbrink M.G** (2011). The role of blood platelets in tumor angiogenesis. *Biochim Biophys Acta*, 1815(2), 189-196.
58. **Pucci F, Rickelt S, Newton A.P et al** (2016). PF4 Promotes Platelet Production and Lung Cancer Growth. *Cell Rep*, 17(7), 1764-1772.
59. **Ma L, Perini R, McKnight W et al** (2005). Proteinase-activated receptors 1 and 4 counter-regulate endostatin and VEGF release from human platelets. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105, 216-220.
60. **Zaslavsky A, Baek KH, Lynch RC et al** (2010). Platelet-derived hrombospondin-1 is a critical negative regulator and potential biomarker of angiogenesis. *Blood*. 115, 4605-46013.
61. **Salgado R, Benoy I, Weytjens R et al** (2002). Arterio-venous gradients of IL-6, plasma and serum VEGF and D-dimers in human cancer. *Br J Cancer*, 87, 1437-1444.
62. **Pipili-Synetos E, Papadimitriou E, Maragoudakis ME** (1998). Evidence that platelets promote tube formation by endothelial cells on matrigel. *Br J Pharmacol*, 125, 1252-1257.
63. **Cung Thị Tý** (2014). Cơ chế đông-cầm máu và các xét nghiệm thăm dò. Bài giảng Huyết học-Truyền máu. Sau đại học. *Nhà xuất bản Y Học, Hà Nội*, 247-255.
64. **Nguyễn Ngọc Minh** (2007). *Cầm máu và huyết khối*. Bài giảng Huyết học -Truyền máu sau đại học. Nhà xuất bản Y Học, Hà Nội, 403-658.
65. **Nguyễn Anh Trí** (2002). *Đông máu ứng dụng trong lâm sàng*. Nhà xuất bản Y Học, Hà Nội, 7-221.
66. **Nisman B, Biran H, Ramu N et al** (2009). The Diagnostic and Prognostic Value of ProGRP in Lung Cancer. *ANTICANCER RESEARCH*, 29, 4827-4832.
67. **Hoffman M, Monroe D.M** (2001). A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*, 85, 958–9655.

68. **Nguyễn Ngọc Minh** (2009). Duyệt xét lại các thuyết đông máu trên cơ sở những tiến bộ gần đây trong cầm máu và huyết khối. Chuyên đề: Hemophilia và đông máu ứng dụng. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2(355), 23-35.
69. **Nguyễn Thị Nữ** (2014). Tăng đông và huyết khối. Bài giảng Huyết học-Truyền máu, Sau đại học. *Nhà xuất bản Y Học, Hà Nội*, 262-270.
70. **Rickles F.R, Falanga A** (2009). Activation of Clotting Factors in Cancer. Chapter 3, Coagulation in Cancer. *Springer Science & Business Media*, 31-42.
71. **Lima L.G. Monterio R.Q** (2013). Activation of blood coagulation in cancer: implications for tumour progression. *Biosci Rep*, 33(5), 701-710.
72. **Hau C.K, McMahon B** (2009). The Role of Plasminogen-Plasmin System in Cancer. Chapter 4, Coagulation in Cancer. *Springer Science & Business Media*, 43-66.
73. **Hisada Y and Mackman N** (2017). Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis. *Blood*, 130 (13), 1499-1506.
74. **Abdol Razak N. B., Jones G., Bhandari M et al** (2018). Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment. *Cancers (Basel)*, 10 (10), 1-21.
75. **Green D and Hau C.K** (2009). Coagulation in Cancer. Part II Thrombotic Disorders Associated with Cancer, 83-279.
76. **Bick R.L** (2003). Cancer-Associated Thrombosis. *The New England Journal of Medicine*, 349(2), 109-111.
77. **Liu H.B, Gu X.L, Ma X.Q et al** (2012). Preoperative platelet count in predicting lymph node metastasis and prognosis in patients with non-small cell lung cancer. 1-10.
78. **Lee S, Eo W, Jeon H et al** (2017). Prognostic Significance of Host-related Biomarkers for Survival in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Cancer*, 8(15), 2974-29833.
79. **Zhao J, Zhao M, Jin B et al** (2012). Tumor response and survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer: the predictive value of chemotherapy-induced changes in fibrinogen. *BMC Cancer*, 12(330), 2-9.



80. **Buosi R, Borra G, Oscar A et al** (2013). Venous thromboembolism in non-small cell lung cancer patients: retrospective analysis of cases treated at the Oncology Day Hospital of Novara, Italy. *Italian Journal of Medicine*, 7(2), 113-117.
81. **Chew H.K, Davies A.M, Wun T et al** (2008). The incidence of venous thromboembolism among patients with primary lung cancer. *J Thromb Haemost*, 6(4), 601-608.
82. **Connolly G.C, Dalal M, Lin J et al** (2012). Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory patients with lung cancer. *Lung Cancer*, 78(3), 253-258.
83. **Crolow C, Samulowski M, Blum T et al** (2013). Frequency of thromboembolic complications in patients with lung cancer. *Pneumologie*, 67(8), 442-447.
84. **Zhang Y, Yang Y, Chen W et al** (2014). Prevalence and associations of VTE in patients with newly diagnosed lung cancer. *Chest*, 146(3), 650-658.
85. **Blom J.M, Osanto S, Rosendaal F.R** (2004). The risk of a venous thrombotic event in lung cancer patients: higher risk for adenocarcinoma than squamous cell carcinoma. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2, 1760-1765.
86. **Walker A.J, Baldwin D.R, Card T.R et al** (2016). Risk of venous thromboembolism in people with lung cancer: a cohort study using linked UK healthcare data. *Br J Cancer*, 115(1), 115-121.
87. **Nguyễn Văn Tinh** (2018). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và ứng dụng phân loại mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến phế quản theo Hiệp hội ung thư phổi quốc tế năm 2011. *Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội*.
88. **Đặng Thành Đô** (2015). Nghiên cứu hội chứng cận ung thư ở bệnh nhân ung thư phổi nguyên phát. *Khóa luận Bác sĩ đa khoa, Đại học Y Hà Nội*.
89. **Lê Đăng Tân** (2016). Nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư phổi điều trị tại khoa ung bướu và chăm sóc giảm nhẹ Bệnh viện Đại học Y Hà Nội (2012-2015) *Khóa luận Bác sĩ đa khoa, Đại học Y Hà Nội*.

90. **Đỗ Trung Phần** (2014). Một số chỉ số huyết học người Việt Nam bình thường giai đoạn 1995-2000. *Bài giảng Huyết học - Truyền máu Sau đại học*, Nhà Xuất bản Y học, Hà Nội.
91. **Trần Thị Kiều My** (2012). Nghiên cứu hiệu quả của phác đồ sử dụng ALL-Trans retinoic acid phối hợp hóa chất trong điều trị lơ xê mi cấp tiền tủy bào. *Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội*.
92. **Thomas L** (1998). Hematology. Clinical Laboratory Diagnostics. Use and assement of clinical laboratory result. First Edition. *TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, Germany*, 470-517.
93. **Kotsori A.A, Vaslamatzis M.M, Alexopoulos C.G** (2006). Thrombocytosis in primary lung cancer. *Hospital Chronicles*, 1(3), 32-37.
94. **Sylman J.L, Boyce H.B, Mitrugno A et al** (2018). A Temporal Examination of Platelet Counts as a Predictor of Prognosis in Lung, Prostate, and Colon Cancer Patients. *Sci Rep*, 8(1), 1-11.
95. **Nguyễn Tuấn Tùng** (2011). Nghiên cứu một số đặc điểm tế bào và đông máu trên bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn được lọc máu liên tục. *Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội*.
96. **Trần Thanh Tùng** (2015). Nghiên cứu hoạt tính một số yếu tố đông máu và kháng đông sinh lý trên bệnh nhân huyết khối tĩnh mạch sâu. *Luận án tiến sĩ Y học.. Trường Đại học Y Hà Nội*.
97. **Davies N. A., Harrison N. K., Sabra A., et al** (2015). Application of ROTEM to assess hypercoagulability in patients with lung cancer. *Thromb Res*, 135 (6), 1075-1080.
98. **Akay O. M., Ustuner Z., Canturk Z., et al** (2009). Laboratory investigation of hypercoagulability in cancer patients using rotation thrombelastography. *Med Oncol*, 26 (3), 358-364.
99. **Nguyễn Quốc Anh, Ngô Quý Châu và CS** (2012). Huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới. *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội khoa*. tr 318-322.
100. **Eisenhauer E.A, Therasse P, Bogaerts J et al** (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 45(2), 228-247.

101. **Zhang Y., Feng Y. C., Zhu H. G et al** (2018). The peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic predictor for survival of EGFR-mutant nonsmall cell lung cancer patients treated with EGFR-TKIs. *Medicine (Baltimore)*, 97 (30), e11648.
102. **Lê Hoàn** (2010). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và bước đầu áp dụng phân loại TNM 2009 cho ung thư phổi nguyên phát tại Khoa Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai*, Luận văn Bác sĩ nội trú, Đại học Y Hà Nội.
103. **Vũ Văn Thịnh** (2014). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư phổi typ biểu mô tuyến điều trị tại Trung tâm Hô Hấp Bệnh viện Bạch Mai*, Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ đa khoa, Đại học Y Hà Nội.
104. **Arslanagic S, Arslanagic R, Zutic H et al** (2012). Hemoglobin Levels as a component of the paraneoplastic syndrome in lung cancer. *Originalni nauni rad*, 7(2), 85–90.
105. **Tomita M., Shimizu T, Hara M et al** (2008). Impact of Preoperative Hemoglobin Level on Survival of Non-small Cell Lung Cancer Patients. *ANTICANCER RESEARCH*, 28, 1947-1950.
106. **Sharma S., Shrivastav B.R., Shrivastav A et al** (2014). Frequency of ABO Blood Group and Decreased Level of Hemoglobin in Lung Cancer Patients. *Advances in Cancer Research & Therapy*, 1 (1), 1-6.
107. **Hassan F.M., Weeda E.A** (2010). Anemia in Elderly Sudanese Lung Cancer Patients Treated with Chemotherapy. *The Open Lung Cancer Journal*, 3, 34-37.
108. **Davidov D.N** (2012). The Hemoglobin Level as a Prognostic Factor in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Gemcitabine and cis-Platinum. *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers)*, 18, 1(2012), 209-212.
109. **Cata J.P, Gutierrez C, Mehran R.J et al** (2016). Preoperative anemia, blood transfusion, and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with stage i non-small cell lung cancer. *Cancer Cell Microenviron*, 3(1), 1-18.

110. **Tomita M., Shimizu T, Hara M et al** (2008). Impact of Preoperative Hemoglobin Level on Survival of Non-small Cell Lung Cancer Patients. *ANTICANCER RESEARCH*, 28, 1947-1950.
111. **Chen Z, Zhu B, Ou C et al** (2017). Serum ferritin and primary lung cancer. *Oncotarget*, 8(54), 92643-92651.
112. **Wolny-Rokicka E., Brzezniakiewicz-Janus K., Wydmanski J., et al** (2018). Analysis of haemostasis biomarkers in patients with advanced stage lung cancer during hypofractionated radiotherapy treatment. *J Int Med Res*, 46(5), 1876-188.
113. **Inagaki N, Kibata K, Tamaki T et al** (2014). Prognostic impact of the mean platelet volume/platelet count ratio in terms of survival in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 83(1), 97-101.
114. **Fei X, Wang H, Jiang L et al** (2017). Clinical and Prognostic Significance of Lupus Anticoagulant Measurement in Patients With Lung Cancer. *Technol Cancer Res Treat*, 1006-1013.
115. **Kobayashi N, Usui S, Kikuchi S et al** (2012). Preoperative lymphocyte count is an independent prognostic factor in node-negative non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 75(2), 223-227.
116. **Wang Y.Q, Zhi Q.J, Wang X.Y et al** (2017). Prognostic value of combined platelet, fibrinogen, neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with lung adenosquamous cancer. *Oncol Lett*, 14(4), 4331-4338.
117. **Ferrigno D, Buccheri G** (2003). Hematologic counts and clinical correlates in 1201 newly diagnosed lung cancer patients. *Monaldi Arch Chest Dis*, 59(3), 193-198.
118. **Kim M., Chang H., Yang H.C et al** (2014). Preoperative thrombocytosis is a significant unfavorable prognostic factor for patients with resectable non-small cell lung cancer. *World J Surg Oncol*, 12 (37), 1-6.
119. **Inal T, Anar C, Polat G et al** (2015). The prognostic value of D-dimer in lung cancer. *Clin Respir J*, 9(3), 305-313.

120. **Holgersson G, Bergqvist M, Nilsson J et al** (2017). The Prognostic Value of Pre-Treatment Leukocytosis in Patients with Previously Treated, Stage IIIB/IV Non-Small Cell Lung Cancer Treated with the IGF-1R Pathway Modulator AXL1717 or Docetaxel; a Retrospective Analysis of a Phase II Trial. *Asian Pac J Cancer Prev*, 18(6), 1555-1560.
121. **Xu F, Xu P, Cui W et al** (2018). Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios may aid in identifying patients with non-small cell lung cancer and predicting Tumor-Node-Metastasis stages. *Oncol Lett*, 16(1), 483-490.
122. **Song X., Chen D., Yuan M. et al** (2018). Total lymphocyte count, neutrophil-lymphocyte ratio, and platelet-lymphocyte ratio as prognostic factors in advanced non-small cell lung cancer with chemoradiotherapy. *Cancer Manag Res*, 10, 6677-6683.
123. **Hu P., Shen H., Wang G et al** (2014). Prognostic Significance of Systemic Inflammation-Based Lymphocyte- Monocyte Ratio in Patients with Lung Cancer: Based on a Large Cohort Study. *journal.pone.*, 9 (10), 1-6.
124. **Nikolić I, Kukulj S, Samaržija M et al** (2016). Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio help identify patients with lung cancer, but do not differentiate between lung cancer subtypes. *Croatian Medical Journal*, 57(3), 287-292.
125. **Wang X, Teng F, Kong L et al** (2016). Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a survival predictor for small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther*, 9, 5761-5770.
126. **Jin F, Han A, Shi F et al** (2016). The postoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and changes in this ratio predict survival after the complete resection of stage I non-small cell lung cancer. *Onco Targets Ther*, 9, 6529-6537.
127. **Yang L., Dong H., Li Z et al** (2018). Correlation between circulating tumor cells and D-D and platelet in patients with pulmonary malignancies. *Oncol Lett*, 15(2), 2169-2172.

128. **Ujjan I.D, Khokhar N.A, Shaikh M.A et al** (2009). Evaluation of Coagulation Abnormalities in Lung Cancer Patients. *Jlums may*, 8(2), 118-120.
129. **Ferrigno D, Buccheri G, Ricca I** (2001). Prognostic significance of blood coagulation tests in lung cancer. *European Respiratory Journal*, 17,667-673.
130. **Aoe K, Hiraki A, Ueoka H et al** (2004). Thrombocytosis as a useful prognostic indicator in patients with lung cancer. *Respiration*, 71(2), 170-173.
131. **Kim K.H, Park T.Y, Lee J.Y et al** (2014). Prognostic significance of initial platelet counts and fibrinogen level in advanced non-small cell lung cancer. *J Korean Med Sci*, 29(4), 507-511.
132. **Pedersen L.M, Milman N** (1996). Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *European Respiratory Journal*, 9(9), 1826-1830.
133. **Gonzalez Barcala F.J, Garcia Prim J.M, Moldes Rodriguez M et al** (2010). Platelet count: association with prognosis in lung cancer. *Med Oncol*, 27(2), 357-362.
134. **Li W., Tang Y., Song Y et al** (2018). Prognostic Role of Pretreatment Plasma D-Dimer in Patients with Solid Tumors: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Cell Physiol Biochem*, 45 (4), 1663-1676.
135. **Fan S., Zhao G., An G** (2018). High pretreatment plasma D-dimer levels are associated with shorter overall survival in patients with small cell lung cancer. *J Int Med Res*, 0(0), 1-10.
136. **Wang Y và Wang Z** (2015). Predictive value of plasma D-dimer levels in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Onco Targets Ther*, 8, 805-808.
137. **Toh. C.H., Hoots.W.K.** (2007). The scoring system of the Scientific and Standardisation Committee on Disseminated Intravascular Coagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: a 5-year overview. *J Thromb Haemost*, 5, 064-6.
138. **Chen YS, Zeng DH, Li HR et al** (2014). Clinical and prognostic significance of plasma fibrinogen in lung cancer. *Journal of Cancer Research & Therapy*, 2(1), 14-21.

139. **Sheng L, Luo M, Sun X et al** (2013). Serum fibrinogen is an independent prognostic factor in operable nonsmall cell lung cancer. *Int J Cancer*, 133(11), 2720-2725.
140. **Zhu J.F, Cai L, Zhang X.W et al** (2014). High plasma fibrinogen concentration and platelet count unfavorably impact survival in non-small cell lung cancer patients with brain metastases. *Chin J Cancer*, 33(2), 96-104.
141. **Taguchi O, Gabazza E.C, Yasui H et al** (1997). Prognostic significance of plasma d-dimer levels in patients with lung cancer. *Thorax*, 52, 563-565.
142. **Xiong W, Zhao Y, Xu M et al** (2017). The relationship between tumor markers and pulmonary embolism in lung cancer. *Oncotarget*, 8(25), 41412-41421.
143. **Ay C, Pirker D, Thaler R et al** (2012). High D-dimer levels are associated with poor prognosis in cancer patients. *Haematologica*, 97(8), 1158-1164.
144. **Buccheri G, Torchio P, Ferrigno D** (2003). Plasma levels of D-dimer in lung carcinoma: clinical and prognostic significance. *Cancer*, 97(12), 3044-3052.
145. **Đỗ Tiến Dũng, Phạm Quang Vinh, Mai Trọng Khoa** (2018). Nghiên cứu thay đổi nồng độ D-dimer trong ung thư phổi nguyên phát tại Bệnh viện Bạch Mai. *Tạp chí Y dược lâm sàng 108*, tập 13- số đặc biệt 11/2018, 198-203.
146. **Amanat S.T, Raza M, Shakoore H.A et al** (2014). Levels of Natural Anticoagulants Protein C, Protein S and Antithrombin III in Patients with Solid Malignancies. *Journal of Rawalpindi Medical College (JRMC)*, 18(1), 7-10.
147. **Suleiman L, Negrier C, Boukerche H** (2013). Protein S: A multifunctional anticoagulant vitamin K-dependent protein at the crossroads of coagulation, inflammation, angiogenesis, and cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 88(3), 637-654.
148. **Wojtukiewicz M.Z, Sierko E, Kisiel W** (2007). The role of hemostatic system inhibitors in malignancy. *Semin Thromb Hemost*, 33(7), 621-642.

149. **Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E et al** (2008). Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*, 111 (10), 4902-4907.
150. **Ay C., Dunkler D., Marosi C et al** (2010). Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*, 116 (24), 5377-5382.
151. **Ay C and Pabinger I** (2015). VTE risk assessment in cancer. Who needs prophylaxis and who does not? *Hamostaseologie*, 35 (4), 319-324.
152. **Griffiths G., Burns O., Noble S., et al** (2009). FRAGMATIC: a randomised phase III clinical trial investigating the effect of fragmin added to standard therapy in patients with lung cancer. *BMC Cancer*, 9, 1-9.
153. **Kuderer N.M and Lyman G.H** (2014). Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer. *Thrombosis Research*, 133, S122-S127.
154. **Tomita M., Shimizu T., Hara M. et al**(2008). Prognostic impact of thrombocytosis in resectable non-small cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 7(4), 613-615.
155. **Qu X, Zhang T, Ma H et al** (2014). Lower mean corpuscular hemoglobin concentration is associated with unfavorable prognosis of resected lung cancer. *Future Oncol*, 10(14), 2149-2159..
156. **Hattar K, Franz K, Ludwig M et al** (2014). Interactions between neutrophils and non-small cell lung cancer cells: enhancement of tumor proliferation and inflammatory mediator synthesis. *Cancer Immunol Immunother*, 63(12), 1297-1306.
157. **Scilla K.A, Bentzen S.M, Lam V.K et al** (2017). Neutrophil-Lymphocyte Ratio Is a Prognostic Marker in Patients with Locally Advanced (Stage IIIA and IIIB) Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Combined Modality Therapy. *Oncologist*, 22(6), 737-742.
158. **Wang J, Kalhor N, Hu J et al** (2016). Pretreatment Neutrophil to Lymphocyte Ratio Is Associated with Poor Survival in Patients with Stage I-III Non-Small Cell Lung Cancer. *PLoS One*, 11(10), 1-16.



159. **Tong Y.S, Tan J, Zhou X.L et al** (2017). Systemic immune-inflammation index predicting chemoradiation resistance and poor outcome in patients with stage III non-small cell lung cancer. *J Transl Med*, 15(1), 1-10.
160. **Liu D, Huang Y, Li L et al** (2017). High neutrophil-to-lymphocyte ratios confer poor prognoses in patients with small cell lung cancer. *BMC Cancer*, 17(1), 1-8.
161. **Koh Y.W, Choi J.H, Ahn M.S et al** (2016). Baseline neutrophil-lymphocyte ratio is associated with baseline and subsequent presence of brain metastases in advanced non-small-cell lung cancer. *Sci Rep*, 6, 1-7.
162. **Phan T.T., Ho T.T., Nguyen H.T., et al** (2018). The prognostic impact of neutrophil to lymphocyte ratio in advanced non-small cell lung cancer patients treated with EGFR TKI. *Int J Gen Med*, 11, 423-430.
163. **Toda M, Tsukioka T, Izumi N et al** (2018). Platelet-to-lymphocyte ratio predicts the prognosis of patients with non-small cell lung cancer treated with surgery and postoperative adjuvant chemotherapy. *Thorac Cancer*, 9(1), 112-119.
164. **Unal D, Eroglu C, Kurtul N et al** (2013). Are Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Rates in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Associated with Treatment Response and Prognosis? *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14(9), 5237-5242.
165. **Shi L., Li Y., Yu T., et al** (2018). Predictable Resistance and Overall Survival of Gemcitabine/Cisplatin by Platelet Activation Index in Non-Small Cell Lung Cancer. *Med Sci Monit*, 24, 8655-8668.
166. **Kolodziejczyk J., Ponczek M.B** (2013). The role of fibrinogen, fibrin and fibrin(ogen) degradation products (FDPs) in tumor progression. *Contemp Oncol (Pozn)*, 17(2), 113-119.
167. **Ge L.P., Li J., Bao Q.L et al** (2015). Prognostic and predictive value of plasma D-dimer in advanced non-small cell lung cancer patients undergoing first-line chemotherapy. *Clin Transl Oncol*, 17(1), 57-64.

168. **Yu J., Li D., Lei D et al** (2016). Tumor-Specific D-Dimer Concentration Ranges and Influencing Factors: A Cross-Sectional Study. *PLoS One*, 11 (11), 1-12.
169. **Kaseda K., Asakura K., Kazama A. et al** (2017). Prognostic significance of preoperative plasma D-dimer level in patients with surgically resected clinical stage I non-small cell lung cancer: a retrospective cohort study. *J Cardiothorac Surg*, 12(1), 1-8.
170. **Suega K, Bakta M** (2011). Correlation Between Clinical Stage of Solid Tumor and D Dimer as a Marker of Coagulation Activation. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med*, 43(3), 162-16.
171. **Yang L, Dong H, Li Z et al** (2018). Correlation between circulating tumor cells and D-D and platelet in patients with pulmonary malignancies. *ONCOLOGY LETTERS*, 15, 2169-2172.
172. **Andrade Marinho F.C, Takagaki T.Y** (2008). Hypercoagulability and lung cancer. *J Bras Pneumol*, 34(5), 312-322.
173. **Wan S, Lai Y, Myers R.E et al** (2013). Post-diagnosis hemoglobin change associates with overall survival of multiple malignancies – results from a 14-year hospital-based cohort of lung, breast, colorectal, and liver cancers. *BMC Cancer*, 13(340), 1-11.
174. **Escuín J.S.C, Delgado I.U, Rodríguez J.C et al** (2007). Stage IIIA and IIIB Non-Small Cell Lung Cancer: Results of Chemotherapy Combined With Radiation Therapy and Analysis of Prognostic Factors. *Arch Bronconeumol*, 43(7), 358-365.
175. **Huang Y., Wei S., Jiang N., et al** (2018). The prognostic impact of decreased pretreatment haemoglobin level on the survival of patients with lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 18(1), 1-15.
176. **Liu W, Ha M, Yin N** (2017). Combination of platelet count and lymphocyte to monocyte ratio is a prognostic factor in patients undergoing surgery for non-small cell lung cancer. *Oncotarget*, 8(42), 73198-73207.

177. **Sun H, Hu P, Du J et al** (2018). Predictive value of inflammatory indexes on the chemotherapeutic response in patients with unresectable lung cancer: A retrospective study. *Oncol Lett*, 15(3), 4017-4025.
178. **Li Q.Q, Lu Z.H, Yang L et al** (2014). Neutrophil Count and the Inflammation-based Glasgow Prognostic Score Predict Survival in Patients with Advanced Gastric Cancer Receiving First-line Chemotherapy. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(2), 945-950.
179. **Hai Y., Chen N., Wu W., et al** (2018). High postoperative monocyte indicates inferior Clinicopathological characteristics and worse prognosis in lung adenocarcinoma or squamous cell carcinoma after lobectomy. *BMC Cancer*, 18(1), 1-13.
180. **Gu X.B, Tian T, Tian X.J et al** (2015). Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Sci Rep*, 5, 1-9.
181. **Yang H.B, Xing M, Ma L.N et al** (2016). Prognostic significance of neutrophil–lymphocyte ratio platelet– lymphocyte ratio in lung cancers a meta-analysis. *Oncotarget*, 7(47), 76769-76778.
182. **Kiriū T, Yamamoto M, Nagano T et al** (2018). The time-series behavior of neutrophil-to-lymphocyte ratio is useful as a predictive marker in non-small cell lung cancer. *PLoS One*, 13(2), 1-13.
183. **Shimizu K, Okita R, Saisho S et al** (2015). Preoperative neutrophil/lymphocyte ratio and prognostic nutritional index predict survival in patients with non-small cell lung cancer. *World J Surg Oncol*, 13, 2-8.
184. **Go S.I, Lee A, Choi U.S et al** (2014). Clinical significance of the neutrophil-lymphocyte ratio in venous thromboembolism patients with lung cancer. *Lung Cancer*, 84(1), 79-8.
185. **Kang M.H, Go S.I, Song H.N et al** (2014). The prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer*, 111(3), 452-460.

186. **Pinato D.J, Shiner R.J, Seckl M.J et al** (2014). Prognostic performance of inflammation-based prognostic indices in primary operable non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*, 110(8), 1930-1935.
187. **Cihan C.Y, Ozturk A, Mutlu H** (2014). Relationship Between Prognosis and Neutrophil: Lymphocyte and Platelet:Lymphocyte Ratios in Patients with Malignant Pleural Mesotheliomas. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(5), 2061-2067.
188. **Gu X., Sun S., Gao X.S et al** (2016). Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: evidence from 3,430 patients. *Sci Rep*, 6, 1-7.
189. **Zhao Q.T, Yuan Z, Zhang H et al** (2016). Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancers: A meta-analysis including 3,720 patients. *Int J Cancer*, 139(1), 164-170.
190. **Qiang G, Liang C, Xiao F et al** (2016). Prognostic significance of platelet-to-lymphocyte ratio in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Onco Targets Ther*, 9, 869-87.
191. **Zhang H, Gao L, Zhang B et al** (2016). Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*, 6, 1-6.
192. **Zhou X, Du Y, Huang Z et al** (2014). Prognostic Value of PLR in Various Cancers: A Meta-Analysis. *PLoS One*, 9(6), 1-8.
193. **Li W, Ma G, Wu Q et al** (2017). Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio among Asian lung cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 8(66), 110606-110613.
194. **Minami S, Ihara S, Kim S.H et al** (2018). Lymphocyte to Monocyte Ratio and Modified Glasgow Prognostic Score Predict Prognosis of Lung Adenocarcinoma Without Driver Mutation. *World J Oncol*, 9(1), 13-20.
195. **Gao Y, Zhang H, Li Y et al** (2017). Preoperative pulmonary function correlates with systemic inflammatory response and prognosis in patients with non-small cell lung cancer: results of a single-institution retrospective study *Oncotarget*, 8(16), 27489-27501.

196. **Teng J.J, Zhang J, Zhang T.Y et al** (2016). Prognostic value of peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with solid tumors: a meta-analysis. *Onco Targets Ther*, 9, 37-47.
197. **Chen Y.M, Lai C.H, Chang H.C et al** (2015). Baseline and Trend of Lymphocyte-to-Monocyte Ratio as Prognostic Factors in Epidermal Growth Factor Receptor Mutant Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with First-Line Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors. *PLoS One*, 10(8), 1-13.
198. **Hu P., Shen H., Wang G et al** (2014). Prognostic significance of systemic inflammation-based lymphocyte- monocyte ratio in patients with lung cancer: based on a large cohort study. *PLoS One*, 9(9), 1-6.
199. **Li W., Ma G., Wu Q et al** (2017). Prognostic value of lymphocyte-to-monocyte ratio among Asian lung cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 8 (66), 110606-110613.
200. **Yi Z, Ying Z.J, Die Y.G et al** (2009). Activated changes of platelet ultra microstructure and plasma granule membrane protein 140 in patients with non-small cell lung cancer. *Chin Med J*, 122(9), 1026-1031.
201. **Gao L, Zhang H, Zhang B et al** (2017). Prognostic value of combination of preoperative platelet count and mean platelet volume in patients with resectable non-small cell lung cancer. *Oncotarget*, 8(9), 15632-15641.
202. **Kim S.H, Lee H.W, Go S.I et al** (2016). Clinical significance of the preoperative platelet count and platelet-to-lymphocyte ratio (PLT-PLR) in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *Oncotarget*, 7(24), 36198-36206.
203. **Đỗ Tiến Dũng, Phạm Quang Vinh, Mai Trọng Khoa** (2018). Vai trò tiên lượng của nồng độ D-dimer trong ung thư phổi nguyên phát tại Bệnh Viện Bạch Mai. *Tạp chí Y dược lâm sàng 108*, Tập 13- số đặc biệt 11/ 2018, 242-248.



- Xuất huyết tiêu hoá
- Xuất huyết tiết niệu
- Xuất huyết não-màng não

**+ Huyết khối**  Có  Không

- HK tĩnh mạch sâu
- Huyết khối mạch não
- Nhồi máu phổi
- HK các vị trí khác:

#### 4. Khám bệnh:

##### 4.1. Triệu chứng toàn thân

- Không có  Mệt mỏi, chán ăn
- Sốt (>38 độ C)  Sụt cân (.....kg/.....)
- Khác:

Chiều cao.....cm. Cân nặng:.....kg. Diện tích da:.....m<sup>2</sup>

##### 4.2. Triệu chứng cơ năng hô hấp

- Không có  Ho khan  Ho có đờm
- Ho ra máu  Khó thở  Đau ngực
- Khác:

##### 4.3. Triệu chứng thực thể hô hấp

- Không có  Hội chứng đông đặc  Hội chứng ba giảm

##### 4.4. Triệu chứng ung thư lan rộng tại chỗ

- Không có  Tràn dịch màng phổi
- Tràn dịch màng tim  Chèn ép tĩnh mạch chủ trên
- Khác:

##### 4.5. Triệu chứng di căn

- Không có  Có:

Đau đầu       Đau xương       Hạch ngoại biên    Khác:

## 5. Chẩn đoán hình ảnh

### 5.1. Chụp XQ thường:

### 5.2. Siêu âm:

### 5.3. Chụp cắt lớp vi tính:

- Vị trí:  Phổi phải:       Thùy trên       Thùy giữa       Thùy dưới

Phổi trái:       Thùy trên       Thùy dưới

Trung thất

- Số lượng khối u:

- Kích thước khối u lớn nhất (ghi cụ thể):.....Cm

Hình thái tổn thương:       Đám mờ dạng tròn

Thê xẹp phổi       Thê viêm phổi

Thê tràn dịch màng phổi       Thê xâm lấn

Thê khác:

### 5.4. Chụp PET/CT:

Max SUV khối u lớn nhất:

Max SUV hạch

Max SUV cơ quan có di căn

Max SUV tại xương

Max SUV tại não

### 5.5. Chụp MRI sọ não

Không tổn thương

Có tổn thương

## 6. Xạ hình xương:

Không tổn thương

Có tổn thương

## 7. Di căn ung thư:

Không

Có:



- Phổi                       Màng phổi                       Xương                       Não  
 Màng tim                       Tụy                       Gan                       Da/mô mềm  
 Tuyến thượng thận                       Hạch ngoại vi                       Khác:

## 8. Xét nghiệm:

### 8.1. Xét nghiệm sinh hóa

- CEA:                       Cyfra 21-1:                       Albumin:

### 8.2. Chẩn đoán giải phẫu bệnh:

- UTPKTBN  
 UTPTBN

### 8.3. Xét nghiệm tế bào máu ngoại vi

STT	Xét nghiệm	Giá trị	STT	Xét nghiệm	Giá trị
1	SLHC (T/L)		8	SLTC (G/L)	
2	HST (g/L)		9	MPV (fL)	
3	HCT (L/L)		10	SLBC (G/L)	
4	MCV (fL)		11	BCTT (G/L)	
5	MCH (pg)		12	BC axit (G/L)	
6	MCHC (g/L)		13	BC bazơ (G/L)	
7	RDW (CV%)		14	BC lympho (G/L)	
			15	BC Mono (G/L)	

### 8.4. Xét nghiệm đông máu

STT	Xét nghiệm	Giá trị	STT	Xét nghiệm	Giá trị
1	PT	Giây	3	Fibrinogen (g/L)	
		%	4	D-dimer (mg/L)	
		INR	5	AT III (%)	
2	APTT	Giây	6	Protein C (%)	
		B/C	7	Protein S (%)	

### 8.5. Xét nghiệm ROTEM

STT	Xét nghiệm	Chỉ số	Giá trị
1	INTEM	CT	
		A5	
		MCF	
		TPI	
2	EXTEM	CT	
		A5	
		MCF	
		TPI	
3	FIBTEM	CT	
		A5	
		MCF	

### 9. Phân loại theo TNM:

- Khối u nguyên phát

- |                             |                              |
|-----------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> T0 | <input type="checkbox"/> Tis |
| <input type="checkbox"/> T1 | <input type="checkbox"/> T2  |
| <input type="checkbox"/> T3 | <input type="checkbox"/> T4  |

- Hạch lympho vùng

- |                             |                             |
|-----------------------------|-----------------------------|
| <input type="checkbox"/> N0 | <input type="checkbox"/> N1 |
| <input type="checkbox"/> N2 | <input type="checkbox"/> N3 |

- Di căn xa

- |                             |                             |
|-----------------------------|-----------------------------|
| <input type="checkbox"/> M0 | <input type="checkbox"/> M1 |
|-----------------------------|-----------------------------|

### 11. Phân loại giai đoạn

- |                              |                              |
|------------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> IA  | <input type="checkbox"/> IB  |
| <input type="checkbox"/> IIA | <input type="checkbox"/> IIB |

IIIA

IIIB

IV

### III. Phương thức điều trị

1. Phác đồ:.....
2. Liều lượng:.....
3. Thời gian bắt đầu điều trị:...../...../.....

### IV. Đánh giá hiệu quả điều trị

1. Số đợt:.....
2. Đáp ứng:  Có  Không  
Mức độ đáp ứng:  Hoàn toàn  Một phần  Ổn định  Tiến triển
3. Bỏ điều trị:  Có  Không
4. Tử vong:  Có  Không
5. Ngày tháng năm tử vong:.....
6. Nguyên nhân tử vong:.....

**DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU UTP  
TẠI TRUNG TÂM Y HỌC HẠT NHÂN VÀ UNG BƯỚU  
BỆNH VIỆN BẠCH MAI**

STT	Họ và tên	Tuổi	Ngày vào viện	Ngày ra viện	Mã số bệnh án
1	Đặng X	54	15.03.2014	11.06.2014	C34/1729
2	Cung Văn S	68	07.06.2016	20.06.206	C34/1200
3	Lưu Đình Th	56	14.09.2015	26.10.2015	C34/3088
4	Cần Văn Đ	44	08.12.2015	07.01.2016	C34/3
5	Nguyễn Xuân M	68	17.07.2015	21.08.2015	C34/2052
6	Lưu Việt B	59	26/1/2015	09.02.2015	C34/1353
7	Chu Minh Th	55	05.10.2015	10.21.2015	C34/2770
8	Nguyễn Phúc H	62	22.07.2014	08.08.2014	C34/1182
9	Vũ Xuân H	62	05.10.2016	24.10.2016	C34/2236
10	Vũ Văn T	58	10.11.2016	26.12.2016	C34/2361
11	Vũ Trọng B	59	18.10.2016	03.11.2016	C34/2814
12	Đặng Thị V	52	12.01.2015	27.01.2015	C34/1007
13	Đặng Xuân C	61	15.05.2014	28.05.2014	C34/463
14	Đình Công Q	61	21.07.2015	17.08.2015	C34/1928
15	Đình Thị B	75	28.01.2015	09.02.2015	C34/921
16	Đình Văn M	58	16.12.2015	01.02.2016	C34/138
17	Đỗ Thị Ph	58	07.11.2015	01.12.2015	C34/2600
18	Đỗ Văn Ch	53	14.01.2016	28.01.2016	C34/346
19	Dương Duy Đ	61	18.05.2015	29.06.205	C34/411
20	Dương Văn Tr	67	15.12.2015	11.01.2016	C34/1
21	Giáp Ngọc Đ	60	03.03.2016	05.05.2016	C34/1536
22	Giáp Văn H	79	17.03.2016	25.05.2016	C34/1392
23	Hoàng Thanh H	52	04.03.2016	22.03.2016	C34/555
24	Lã Quý Th	68	11.07.2015	20.08.2015	C34/1618
25	Lã Văn Th	48	15.07.2015	06.08.2015	C34/1083
26	Lại Năng S	64	09.04.2016	04.05.2016	C34/748
27	Ngô Đình N	67	21.07.2016	19.08.2016	C34/1722
28	Lê Thị Th	55	09.12.2015	30.12.2015	C34/2316
29	Ngô Thị B	59	07.08.2015	25.08.2015	C34/1624
30	Ngô Văn T	65	17.11.2016	30.12.2016	C34/2973
31	Nguyễn Cảnh S	68	01.10.2014	10.11.2014	C34/2376
32	Nguyễn Đình T	61	18.06.2015	09.07.2015	C34/1826

33	Nguyễn Đức Ph	58	19.09.2016	01.11.2016	C34/2006
34	Lê Xuân S	53	03.08.2015	04.09.2015	C34/2294
35	Nguyễn Thành C	53	15.12.2015	31.12.2015	C34/2779
36	Nguyễn Thị H	63	06.09.2016	25.11.2016	C34/2620
37	Nguyễn Thị T	62	21.11.2016	30.12.2016	C34/2684
38	Nguyễn Trọng Q	62	11.03.2015	10.04.2015	C34/313
39	Nguyễn Trọng S	65	18.05.2015	15.06.2015	C34/2276
40	Nguyễn Văn S	55	04.08.2015	27.08.2015	C34/1582
41	Nguyễn Văn Th	59	12.12.2016	10.01.2017	C34/105
42	Phạm Bá D	52	13.03.2015	15.04.2015	C34/1997
43	Phạm Thị M	61	03.09.2015	29.09.2015	C34/1592
44	Phạm Thị Nh	64	08.12.2015	28.12.2015	C34/2950
45	Phạm Văn T	66	20.09.2016	18.11.2016	C34/2374
46	Tạ Đăng H	65	05.01.2015	26.01.2015	C34/37
47	Tạ Văn H	57	27.06.2016	08.07.2016	C34/1610
48	Trần Đình H	56	19.10.2015	20.11.2015	C34/3005
49	Vũ Thị Ch	60	08.10.2015	15.10.2015	C34/2509
50	Bùi Ngọc K	70	28.10.2015	16.11.2015	C34/2820
51	Vũ Văn Th	64	26/11/2015	30.12.2015	C34/3215
52	Bùi Đức H	70	12.10.2015	18.11.2015	C34/3261
53	Nguyễn Văn T	55	20.05.2015	11.06.2015	C34/2022
54	Nguyễn Văn Ph	72	19.03.2015	10.04.2015	C34/507
55	Nguyễn Văn H	55	08.06.2016	08.07.2016	C34/1287
56	Nguyễn Thị Thu H	54	30.12.2015	19.01.2015	C34/41
57	Lê Văn H	51	10.06.2015	30.06.2015	C34/224
58	Lương Thanh A	60	21.09.2016	12.10.2016	C34/2248
59	Bùi Hữu Th	77	22.09.2015	28.10.2015	C34/2640
60	Trần Ngọc B	66	24.08.2015	02.10.2015	C34/1107
61	Vũ Đình Th	71	22.09.2015	12.10.2015	C34/2387
62	Trần văn L	41	30.12.2015	11.01.2016	C34/23
63	Phạm Văn Th	48	10.02.2015	10.03.2015	C34/823
64	Vũ Công Tr	57	15.08.2016	27.09.2016	C34/1865
65	Lê Thị Tr	66	30.03.2016	06.07.2016	C34/1944
66	Đỗ Đình Đ	72	08.06.2015	27.07.2015	C34/2190
67	Viêm Quốc Ph	44	25.06.2015	29.06.2015	C34/1404
68	Phạm Văn Ch	64	20.01.2015	06.02.2015	C34/599
69	Nguyễn Hữu Th	63	15.07.2016	13.08.2016	C34/2466
70	Tạ Quang H	43	02.03.2106	11.03.2016	C34/1327
71	Nguyễn Văn Ng	62	14.10.2015	24.11.2015	C34/2700

72	Trần Đức Ch	65	24.09.2015	04.11.2015	C34/3245
73	Trần Hữu Đ	63	29.12.2015	04.01.2015	C34/97
74	Luyện Văn Q	66	09.08.2016	08.09.2016	C34/1963
75	Trịnh Đình Du	54	27.06.2016	04.07.2016	C34/1205
76	Lưu Xuân Th	65	02.03.2015	13.03.2015	C34/47
77	Hoàng Thị Bích L	57	15.11.2016	30.11.2016	C34/2718
78	Vũ Văn S	77	05.01.2017	06.02.2017	C34/46
79	Vũ Tiến D	50	30.06.2016	14.07.2016	C34/502
80	Trần Thị Ch	56	26.08.2016	09.09.2016	C34/1768
81	Đỗ Văn Th	54	20.11.2015	21.12.2015	C34/3237
82	Bùi Xuân C	60	15.07.2014	15.08.2015	C34/1286
83	Nguyễn Đình Ng	60	03.07.2015	31.07.2015	C34/1081
84	Nguyễn Minh H	58	25.08.2016	01.11.2016	C34/2399
85	Lê Thị Kim G	32	15.01.2016	01.02.2016	C34/862
86	Nguyễn Văn L	61	14.01.2016	19.01.2016	C34/122
87	Nguyễn Văn Tr	55	04.08.2015	14.10.2015	C34/2305
88	Nguyễn Duy T	57	17.06.2016	28.07.2016	C34/7691
89	Nguyễn Văn L	59	06.01.2015	23.01.2015	C34/41
90	Hoàng Văn Đ	54	28.07.2016	15.08.2016	C34/1572
91	Nguyễn Đình L	51	28.10.2015	16.11.2015	C34/2802
92	Nguyễn Đức Thanh	61	22.04.2015	08.06.2015	C34/48
93	Nguyễn Thị Bé	60	14.10.2014	10.11.2014	C34/2475
94	Phạm Văn N	58	20.02.2014	02.06.2014	C34/376
95	Lê Trung C	51	29.08.2016	26.09.2016	C34/1907
96	Lê Văn T	71	03.10.2015	26.11.2015	C34/2562
97	Lưu T	71	31.07.2015	01.09.2015	C34/2090
98	Nguyễn Danh T	67	06.10.2016	14.10.2016	C34/2194
99	Nguyễn Văn Doan	56	30.11.2016	22.12.2016	C34/2769
100	Trần Thị Hồng Ng	37	10.08.2016	20.10.2016	C34/2994
101	Hà Văn T	60	17.10.2016	10.11.2016	C34/2296
102	Mai Anh T	43	02.02.2016	09.03.2016	C34/1483
103	Nguyễn Mạnh Khang	57	02.08.2016	05.09.2016	C34/1765
104	Nguyễn Minh H	56	25.08.2016	01.11.2016	C34/2399
105	Nguyễn Năng Nh	65	12.01.2016	01.03.2016	C34/949
106	Trần Đình Ch	68	07.09.2016	19.09.2016	C34/1733
107	Trần Văn Th	60	22.02.2017	26.05.2017	C34/3486
108	Mai Văn Hòa	57	08.11.2016	09.12.2016	C34/2501
109	Hoàng Thị Nh	45	06.05.2017	08.07.2017	C34/1952
110	Trần Quang Tr	54	01.09.2017	22.09.2017	C34/2158

111	Vi Văn D	52	20.11.2016	05.12.2016	C34/2452
112	Nguyễn Đình D	65	24.05.2017	28.09.2017	C34/2186
113	Trịnh Quang Đ	58	16.05.2017	30.05.2017	C34/1029
114	Lại Thị V	56	22.12.2016	16.01.2017	C34/700
115	Bùi Văn T	54	20.02.2017	14.03.2017	C34/711
116	Vũ Văn B	60	11.08.2017	30.08.2017	C34/2365
117	Nguyễn Trọng Ng	69	25.08.2017	06.10.2017	C34/2507
118	Nguyễn Sỹ A	40	27.02.2017	28.03.2017	C34/578
119	Nguyễn Quang Ch	73	27.09.2017	23.10.2017	C34/2527
120	Vũ Tiên M	61	18.09.2017	02.10.2017	C34/2518
121	Hồ Anh D	48	02.02.2017	02.04.2017	C34/1137
122	Vũ Văn Th	53	11.01.2017	24.01.2017	C34/684
123	Nguyễn Công Q	64	22.07.2016	19.08.2016	C34/1372
124	Dương Thị H	51	23.08.2017	13.09.2017	C34/548
125	Nguyễn Thị H	37	31.03.2017	25.04.2017	C34/3499
126	Nguyễn Thị A	66	08.05.2015	19.05.2015	C34/519
127	Nguyễn Văn Th	70	20.07.2017	10.08.2017	C34/1806
128	Trương Đình Tr	72	28.09.2016	12.10.2016	C34/2025
129	Tăng Công L	32	30.03.2016	16.05.2016	C34/1107
130	Phùng Văn S	57	23.03.2015	06.04.2015	C34/1248
131	Phạm Văn B	58	20.07.2015	07.08.2015	C34/2260
132	Phạm Thị H	39	23.03.2015	03.04.2015	C34/2113
133	Nguyễn Thế Nh	66	13.06.2014	20.06.2014	C34/369
134	Nguyễn Thị Phương Th	31	12.08.2015	21.09.2015	C34/1835
135	Nguyễn Thị Q	67	17.02.2014	20.02.2014	C34/2475
136	Nguyễn Trung Y	57	18.03.2015	30.03.2015	C34/688
137	Nguyễn Văn Th	66	28.05.2014	25.06.2014	C34/1620

**Xác nhận của tổ lưu trữ hồ sơ**

**Phòng KHTH Bệnh viện Bạch Mai**