

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

**BỘ Y TẾ**



**HÀN THỊ THANH BÌNH**

**NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ UNG THƯ  
PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI  
ĐOẠN IIIB,IV BẰNG HÓA TRỊ PHÁC  
ĐỒ CISPLATIN KẾT HỢP VỚI  
PACLITAXEL HOẶC ETOPOSIDE**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2018**

**BỘ GIÁO DỤC - ĐÀO TẠO  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**BỘ Y TẾ**

**HÀN THỊ THANH BÌNH**

**NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ UNG THƯ  
PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI  
ĐOẠN IIIB,IV BẰNG HÓA TRỊ PHÁC  
ĐỒ CISPLATIN KẾT HỢP VỚI  
PACLITAXEL HOẶC ETOPOSIDE**

**Chuyên ngành : Ung thư**

**Mã số : 62720149**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

*Người hướng dẫn khoa học:*

- 1. GS.TS. NGUYỄN BÁ ĐỨC**
- 2. GS.TS. TRẦN VĂN THUẤN**

**HÀ NỘI - 2018**

## LỜI CẢM ƠN

*Luận án này được hoàn thành bằng sự cố gắng nỗ lực của tôi cùng với sự giúp đỡ của nhiều cá nhân và tập thể. Nhân dịp luận án được hoàn thành tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc nhất tới:*

*GS.TS. Nguyễn Bá Đức - Nguyên Giám đốc Bệnh viện K, nguyên chủ tịch hội Ung thư Việt Nam đã tận tình hướng dẫn chỉ bảo, đóng góp nhiều ý kiến quý báu và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận án.*

*GS.TS. Trần Văn Thuán - Giám đốc Bệnh viện K, phó Chủ nhiệm Bộ môn Ung thư Trường Đại học Y Hà Nội đã tận tình hướng dẫn chỉ bảo, đóng góp nhiều ý kiến quý báu và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận án.*

*PGS.TS. Nguyễn Văn Hiếu - Nguyên Phó Giám đốc Bệnh viện K, nguyên Chủ nhiệm Bộ môn Ung thư Trường Đại học Y Hà Nội, đã tận tình hướng dẫn và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.*

*PGS. TS. Lê Văn Quảng - Phó Giám đốc Bệnh viện K, Chủ nhiệm Bộ môn Ung thư Trường Đại học Y Hà Nội, Trưởng khoa Ngoại Đầu cổ Bệnh viện K, đã tận tình hướng dẫn chi tiết, góp nhiều ý kiến quan trọng và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập nghiên cứu và hoàn thành bản luận án này.*

*Tôi xin trân trọng cảm ơn tới:*

*- Ban Giám đốc Bệnh viện K, Ban lãnh đạo và toàn thể cán bộ Khoa Nội 5, các khoa lâm sàng, cận lâm sàng của Bệnh viện K cùng các Thầy Cô giáo trong Bộ môn Ung thư Trường Đại học Y Hà Nội đã giúp đỡ và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi học tập, nghiên cứu để hoàn thành bản luận án này.*

*- Ban Giám hiệu Trường Đại học Y Hà Nội, Phòng Quản lý đào tạo Sau đại học và các Bộ môn của Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi học tập và nghiên cứu.*

*Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn của tôi đến các bệnh nhân, gia đình bệnh nhân đã tin tưởng tôi, giúp đỡ tôi, cho tôi cơ hội, điều kiện để thực hiện luận án này.*

*Tôi xin trân trọng cảm ơn các bạn bè đồng nghiệp và những người thân trong gia đình đã luôn ở bên tôi những lúc khó khăn nhất, chia sẻ động viên khích lệ tôi trong suốt những năm tháng học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này.*

*Hà Nội, ngày 20 tháng 04 năm 2018*

**Hàn Thị Thanh Bình**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Hàn Thị Thanh Bình, nghiên cứu sinh khoá 29 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ung thư, xin cam đoan:

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

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

*Hà Nội, ngày 20 tháng 04 năm 2018*

**Người viết cam đoan**

**Hàn Thị Thanh Bình**

## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ.....</b>	<b>1</b>
<b>CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN.....</b>	<b>3</b>
1.1. Tình hình mắc bệnh và tử vong của ung thư phổi.....	3
1.1.1. Trên thế giới.....	3
1.1.2. Tại Việt Nam.....	4
1.3. Chẩn đoán ung thư phổi.....	8
1.3.1. Lâm sàng.....	8
1.3.2. Các phương pháp cận lâm sàng.....	12
1.3.3. Chẩn đoán xác định ung thư phổi.....	21
1.3.4. Chẩn đoán giai đoạn ung thư phổi.....	21
1.4. Điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ.....	23
1.4.1. Các phương pháp điều trị.....	23
1.4.2. Điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ theo giai đoạn.....	27
1.5. Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV.....	28
1.5.1. Có đột biến gen.....	29
1.5.2. Không có đột biến gen nhưng có receptor PD - 1 và PD - L1 dương tính.....	31
1.5.3. Không có đột biến gen.....	32
1.6. Điều trị duy trì và bước 2, 3.....	32
1.7. Lịch sử hóa trị ung thư phổi giai đoạn IIIB, IV trên thế giới.....	33
1.8. Hóa trị ung thư phổi giai đoạn IIIB, IV tại Việt Nam.....	36
1.9. Thuốc sử dụng trong nghiên cứu.....	37
1.9.1. Paclitaxel.....	37
1.9.2. Cisplatin.....	38
1.9.3. Etoposide.....	39
<b>CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>42</b>
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	42
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân.....	42
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	43

2.2. Phương pháp nghiên cứu .....	43
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Sử dụng mô hình nghiên cứu hồi cứu và tiền cứu, can thiệp mô tả có đối chứng, theo dõi dọc. ....	43
2.2.2. Phương tiện nghiên cứu .....	44
2.2.3. Các bước tiến hành .....	45
2.2.4. Các tiêu chí đánh giá cho các mục tiêu nghiên cứu .....	55
2.3. Phân tích và xử lý số liệu.....	55
2.4. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu .....	57
<b>CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>59</b>
3.1. Đặc điểm bệnh nhân hai nhóm nghiên cứu .....	59
3.1.1. Tuổi .....	59
3.1.2. Giới .....	60
3.1.3. Tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào .....	61
3.1.4. Tiền sử mắc các bệnh nội khoa .....	61
3.1.5. Tiền sử gia đình .....	62
3.1.6. Thời gian khởi phát bệnh .....	62
3.1.7. Triệu chứng khởi phát.....	63
3.1.8. Triệu chứng, hội chứng lâm sàng.....	64
3.1.9. Chỉ số toàn trạng và chỉ số khối cơ thể.....	65
3.1.10. Giai đoạn .....	66
3.1.11. Vị trí tổn thương phổi .....	67
3.1.12. Vị trí di căn.....	67
3.1.13. Mô bệnh học .....	68
3.2. Kết quả điều trị.....	68
3.2.1. Đặc điểm phương pháp điều trị.....	68
3.2.2. Đáp ứng điều trị.....	71
3.2.3. Sống thêm không tiến triển .....	78
3.2.4. Sống thêm toàn bộ .....	80
3.2.5. Tác dụng phụ không mong muốn.....	93
<b>CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....</b>	<b>97</b>
4.1. Đặc điểm bệnh nhân hai nhóm nghiên cứu .....	97

4.1.1. Tuổi và giới .....	97
4.1.2. Tình trạng hút thuốc lá.....	99
4.1.3. Tiền sử mắc các bệnh lý nội khoa .....	101
4.1.4. Tiền sử gia đình .....	102
4.1.5. Thời gian khởi phát bệnh .....	102
4.1.6. Triệu chứng khởi phát.....	103
4.1.7. Triệu chứng lâm sàng .....	104
4.1.8. Tổn thương di căn.....	108
4.1.9. Giai đoạn và mô bệnh học.....	109
4.2. Kết quả đáp ứng điều trị .....	111
4.3. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh.....	115
4.4. Thời gian sống thêm toàn bộ .....	117
4.5. Độc tính.....	125
<b>KẾT LUẬN.....</b>	<b>130</b>
<b>KIẾN NGHỊ.....</b>	<b>132</b>
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ</b>	
<b>CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	



## DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AJCC	: Tổ chức chống ung thư Hoa Kỳ (American Joint Committee on Cancer)
BN	: Bệnh nhân
CLS	: Cận lâm sàng
CLVT	: Cắt lớp vi tính (Computed Tomography - CT)
CHT	: Cộng hưởng từ hạt nhân (Magnetic Resonance Imaging - IRM)
MRS	: Cộng hưởng từ phổ (Magnetic Resonance Spectroscopy)
DWI	: Cộng hưởng từ khuếch tán (Diffusion Weighted Imaging)
ĐK (đk)	: Đường kính
ĐM	: Động mạch
IARC	: Cơ quan nghiên cứu Ung thư quốc tế (International Agency for Research on Cancer)
LCSG	: Nhóm nghiên cứu Ung thư phổi Bắc Mỹ (Lung cancer Study Group)
LS	: Lâm sàng
MBH	: Mô bệnh học
NCCN	: Mạng lưới ung thư toàn diện Quốc gia Hoa Kỳ (National Comprehensive Cancer Networks)
PET/CT	: Chụp xạ hình cắt lớp bức xạ điện tử dương (Positron Emission Tomography/ CT)
PQ	: Phế quản

SEER	: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program Chương trình Theo dõi, Dịch tễ và Kết quả của Viện Ung thư Quốc gia Hoa kỳ.
TCLS	: Triệu chứng lâm sàng
TGST	: Thời gian sống thêm
TK	: Thần kinh
TKI	: Thuốc ức chế Tyrosine Kinase (Tyrosine Kinase Inhibitor)
TM	: Tĩnh mạch
UICC	: Tổ chức chống ung thư Thế giới (Union International Cancer Control)
UTBM	: Ung thư biểu mô
UTP	: Ung thư phổi
UTPKTBN	: Ung thư phổi không tế bào nhỏ
UTPNP	: Ung thư phổi nguyên phát
WHO	: Tổ chức Y tế thế giới (World Health Organization)
UNL	: Giới hạn cao của giá trị bình thường (Upper Limits of Normal)

## DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1.	Xếp giai đoạn UTP theo hệ thống TNM của UICC - AJCC 2009 ...	23
Bảng 2.1.	Bảng đánh giá đáp ứng chủ quan.....	50
Bảng 2.2.	Bảng đánh giá đáp ứng tổng thể .....	53
Bảng 3.1.	Phân bố tuổi hai nhóm nghiên cứu.....	60
Bảng 3.2.	Phân bố giới tính hai nhóm NC .....	60
Bảng 3.3.	Tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào hai nhóm NC.....	61
Bảng 3.4.	Tiền sử mắc bệnh nội khoa hai nhóm nghiên cứu .....	61
Bảng 3.5.	Tiền sử mắc ung thư trong gia đình hai nhóm nghiên cứu .....	62
Bảng 3.6.	Thời gian khởi phát bệnh hai nhóm nghiên cứu.....	62
Bảng 3.7.	Triệu chứng khởi phát bệnh hai nhóm nghiên cứu .....	63
Bảng 3.8.	Triệu chứng, hội chứng lâm sàng trước điều trị hai nhóm nghiên cứu .....	64
Bảng 3.9.	Chỉ số toàn trạng ECOG hai nhóm nghiên cứu .....	65
Bảng 3.10.	Chỉ số khối cơ thể (BMI) hai nhóm nghiên cứu.....	66
Bảng 3.11.	Giai đoạn hai nhóm nghiên cứu .....	66
Bảng 3.12.	Vị trí tổn thương phổi hai nhóm nghiên cứu .....	67
Bảng 3.13.	Vị trí di căn 2 nhóm NC .....	67
Bảng 3.14.	Mô bệnh học hai nhóm nghiên cứu.....	68
Bảng 3.15.	Số đợt hóa trị của hai nhóm nghiên cứu.....	69
Bảng 3.16.	Xạ trị triệu chứng phối hợp GD IIIB hai nhóm nghiên cứu.....	69
Bảng 3.17.	Xạ trị triệu chứng giai đoạn IV của hai nhóm nghiên cứu.....	70
Bảng 3.18.	Điều trị thuốc ức chế hủy xương hai nhóm nghiên cứu.....	71
Bảng 3.19.	Đáp ứng chủ quan hai nhóm nghiên cứu.....	71
Bảng 3.20.	Tỷ lệ đáp ứng khách quan hai nhóm nghiên cứu.....	72
Bảng 3.21.	Tỷ lệ đáp ứng theo tuổi của hai nhóm nghiên cứu.....	73
Bảng 3.22.	Tỷ lệ đáp ứng theo giới của hai nhóm nghiên cứu .....	74
Bảng 3.23.	Tỷ lệ đáp ứng theo toàn trạng của hai nhóm .....	75
Bảng 3.24.	Tỷ lệ đáp ứng theo giai đoạn của hai nhóm nghiên cứu .....	76
Bảng 3.25.	Tỷ lệ đáp ứng theo MBH của hai nhóm nghiên cứu.....	77
Bảng 3.26.	Sống thêm không tiến triển hai nhóm nghiên cứu.....	78

Bảng 3.27. Bảng phân tích đa biến các yếu tố liên quan STKTT hai nhóm nghiên cứu.....	79
Bảng 3.28. Sống thêm toàn bộ hai nhóm nghiên cứu.....	80
Bảng 3.29. Tỷ lệ STTB theo độ tuổi của hai nhóm nghiên cứu.....	82
Bảng 3.30. Tỷ lệ STTB theo giới của hai nhóm nghiên cứu.....	84
Bảng 3.31. Tỷ lệ STTB theo toàn trạng của hai nhóm nghiên cứu.....	85
Bảng 3.32. Tỷ lệ STTB theo tình trạng cân nặng của hai nhóm nghiên cứu.....	87
Bảng 3.33. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo giai đoạn của hai nhóm nghiên cứu ...	88
Bảng 3.34. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo MBH của hai nhóm nghiên cứu.....	90
Bảng 3.35. Tỷ lệ STTB theo đáp ứng khối u của hai nhóm nghiên cứu.....	91
Bảng 3.36. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan STTB hai nhóm nghiên cứu.....	92
Bảng 3.37. Độc tính giảm bạch cầu.....	93
Bảng 3.38. Độc tính giảm bạch cầu đa nhân trung tính.....	93
Bảng 3.39. Độc tính thiếu máu.....	94
Bảng 3.40. Độc tính giảm tiểu cầu.....	94
Bảng 3.41. Độc tính gan.....	95
Bảng 3.42. Độc tính thận.....	95
Bảng 3.43. Độc tính ngoài hệ huyết học.....	96
Bảng 4.1: Thời gian sống thêm toàn bộ của một số tác giả.....	121

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Trung vị tuổi của hai nhóm nghiên cứu .....	59
Biểu đồ 3.2.	Biểu đồ SKTT hai nhóm nghiên cứu .....	78
Biểu đồ 3.3.	Thời gian sống thêm toàn bộ hai nhóm PC và EP .....	80
Biểu đồ 3.4.	Thời gian STTB theo độ tuổi nhóm PC.....	81
Biểu đồ 3.5.	Thời gian STTB theo độ tuổi nhóm EP.....	82
Biểu đồ 3.6.	Thời gian STTB theo giới nhóm PC .....	83
Biểu đồ 3.7.	Thời gian STTB theo giới nhóm EP .....	83
Biểu đồ 3.8.	Thời gian STTB theo toàn trạng nhóm PC.....	84
Biểu đồ 3.9.	Thời gian STTB theo toàn trạng nhóm EP .....	85
Biểu đồ 3.10.	Thời gian STTB theo cân nặng nhóm PC .....	86
Biểu đồ 3.11.	Thời gian STTB theo tình trạng cân nặng nhóm EP.....	86
Biểu đồ 3.12.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn nhóm PC .....	87
Biểu đồ 3.13.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn nhóm EP .....	88
Biểu đồ 3.14.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo MBH nhóm PC .....	89
Biểu đồ 3.15.	Thời gian sống thêm toàn bộ theo mô bệnh học nhóm EP ....	89
Biểu đồ 3.16.	Thời gian STTB theo đáp ứng khối u nhóm PC .....	90
Biểu đồ 3.17.	Thời gian STTB theo đáp ứng khối u nhóm EP .....	91

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là bệnh ung thư phổ biến và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Theo thống kê năm 2012, trên toàn thế giới, tổng số người mới mắc các bệnh ung thư nói chung khoảng 14,1 triệu thì ung thư phổi chiếm 1,8 triệu (13%), số bệnh nhân tử vong hàng năm do các bệnh ung thư là 8,2 triệu thì UTP chiếm 1,6 triệu (19,4%). Tiên lượng sống của ung thư phổi rất xấu, tỷ lệ sống thêm toàn bộ cho các giai đoạn sau 5 năm chỉ khoảng 18%. Với tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong cao, cho đến nay ung thư phổi vẫn luôn là thách thức lớn, là vấn đề sức khỏe đáng quan tâm của hầu hết các quốc gia trên thế giới [1],[2],[3].

Về thực hành lâm sàng, UTP chia làm 2 nhóm chính là ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN) chiếm khoảng 15% và ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm khoảng 85%. Hai nhóm bệnh này có tiên lượng và phương pháp điều trị khác nhau. UTPKTBN có tiên lượng tốt hơn và có nhiều lựa chọn điều trị hơn [4], [5], [6].

Điều trị UTPKTBN là tổng hợp của các phương pháp bao gồm: phẫu thuật, xạ trị, liệu pháp toàn thân (hóa trị, điều trị đích, điều trị miễn dịch), chăm sóc triệu chứng. Việc điều trị này tùy thuộc vào các giai đoạn và thể trạng chung của người bệnh [7],[8],[9].

Cho đến nay với UTPKTBN giai đoạn IV và giai đoạn IIIB không có chỉ định hóa xạ trị triệt căn thì tùy vào tình trạng toàn thân, thể giải phẫu bệnh, kết quả đột biến gen, phương pháp điều trị bước đầu có thể là hóa trị, điều trị đích hoặc miễn dịch. Với những tiến bộ không ngừng về sinh học phân tử các phương pháp điều trị đích, điều trị miễn dịch ngày càng chứng minh được tính ưu việt về kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ cũng như sống thêm không tiến triển cho các bệnh nhân giai đoạn muộn mà độc tính thường ít gặp hơn so với hóa trị. Tuy nhiên, các phương pháp này chỉ có thể áp dụng trên một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân với những chỉ định cụ thể: Thuốc kháng TKI như erlotinib,

gefitinif chỉ định cho những bệnh nhân có đột biến gen EGFR, thể trạng già yếu PS 2, crizotinib chỉ định cho đột biến ALK dương tính hay kháng thể kháng PD - 1 và PD - L1 ở những bệnh nhân có PD L1  $\geq$  50%, thuốc kháng sinh mạch bevacizumab chỉ định cho thể mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến. Ngoài ra, chi phí điều trị bằng những phương pháp này còn khá cao so với thu nhập của người Việt Nam. Vì vậy, hóa trị toàn thân cho đến nay vẫn là lựa chọn chính trong điều trị bước đầu cho bệnh nhân này. Hóa chất điều trị cho giai đoạn này là các phác đồ phối hợp có platinum. Trước đây phác đồ cisplatin - etoposide được coi là phác đồ chuẩn trong điều trị cho UTPKTBN giai đoạn muộn. Tuy nhiên kể từ những năm 2000, một số hoạt chất mới ra đời cho hiệu quả cao hơn, tăng tỷ lệ đáp ứng và kéo dài thời gian sống thêm khi phối hợp với platinum như paclitaxel, docetaxel, gemcitabin, vinorelbine và pemetrexed [10], [11], [12].

Tại Việt Nam phác đồ paclitaxel - cisplatin là một trong số các phác đồ đã được đưa vào sử dụng trên lâm sàng. Với ưu điểm chu kỳ điều trị mỗi 3 tuần 1 lần so với các phác đồ khác 1 tuần 1 lần, do vậy rất thuận tiện cho những bệnh nhân ở xa bệnh viện có thể giảm bớt các chi phí về đi lại, ăn ở. Mặc dù vậy, hiệu quả điều trị và độc tính của phác đồ này trên bệnh nhân Việt Nam cho đến nay vẫn chưa được tác giả nào trong nước nghiên cứu và đánh giá. Xuất phát từ thực tế lâm sàng đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **“Nghiên cứu điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB, IV bằng hóa trị phác đồ cisplatin kết hợp với paclitaxel hoặc etoposide”** với hai mục tiêu sau:

- 1. Đánh giá kết quả điều trị hóa chất phác đồ cisplatin kết hợp với paclitaxel hoặc etoposide trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB, IV tại Bệnh viện K trung ương giai đoạn 2009 - 2013.*
- 2. Đánh giá tác dụng không mong muốn của hai phác đồ trên.*

## CHƯƠNG 1

### TỔNG QUAN

#### 1.1. Tình hình mắc bệnh và tử vong của ung thư phổi

##### 1.1.1. Trên thế giới

Ung thư phổi là ung thư phổ biến nhất trên thế giới trong các thập niên vừa qua. Theo ghi nhận của Globocan, năm 2012, ước đoán số ca mới mắc trên toàn thế giới là 1,8 triệu ca chiếm 12,9% tổng số ca mắc do ung thư, 58% bệnh xuất hiện tại những nước kém phát triển [2],[13],[14].

Tỷ lệ mới mắc chuẩn theo tuổi cao nhất ở Trung và Đông Âu 53,5/100.000 và Đông Á là 50,4/100.000. Tỷ lệ thấp được ghi nhận ở Trung và Tây Phi (2,0 và 1,7/100.000) [2],[13],[15].

Đây cũng là bệnh phổ biến nhất ở nam giới (1,2 triệu ca, chiếm 16,7% tổng số các ca ung thư). Ở phụ nữ, tỷ lệ mắc nhìn chung thấp hơn nam giới và có sự khác biệt ít về vùng địa lý, chủ yếu do yếu tố phơi nhiễm với khói thuốc lá. Tuy vậy, tỷ lệ mới mắc cao nhất ở Bắc Mỹ 33,8/100.000 và Bắc Âu 23,7/100.000. Tỷ lệ tương đối cao gặp ở Đông Á (19,2/100.000) và tỷ lệ thấp nhất gặp Tây và Trung Phi (1,1/100.000 và 0,8/100.000) [2],[13],[15].

Ung thư phổi là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do các bệnh ung thư trên thế giới [16]. Cũng theo báo cáo Globocan, năm 2012 có 1,59 triệu ca tử vong do ung thư phổi trên toàn cầu chiếm 19,4% tổng số ca tử vong do ung thư [2]. Ở Mỹ, năm 2017, ước tính có 225,500 ca mới mắc (116,990 nam giới và 105,510 nữ giới) và 155.870 ca tử vong (84.590 nam giới và 71.280 nữ giới).

Theo thống kê của SEER (Chương trình theo dõi, dịch tễ và kết quả của Viện Ung thư Quốc gia Hoa kỳ) thì chỉ 18% bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi sống quá 5 năm [3].



### **1.1.2. Tại Việt Nam**

Tại Việt Nam theo ghi nhận ung thư giai đoạn 2001 - 2004, tỷ lệ mới mắc chuẩn theo tuổi ở nam giới tại Hà Nội là 40,2/100.000 và ở nữ giới là 10,6/100.000. Giai đoạn 2004 - 2008, tỷ lệ này ở nam là 39,9/100.000 và nữ là 13,2/100.000 [17], [18].

Ung thư phổi ngày càng tăng, năm 2012, theo ghi nhận của Globocan, ở Việt Nam, ung thư phổi là bệnh đứng đầu cho cả hai giới. Tổng số bệnh nhân mắc mới 125.000 ca (nam giới chiếm 70.6000 ca và nữ giới chiếm 54.500 ca), tử vong 97.000 ca. Ung thư phổi mắc hàng thứ nhất đối với nam giới, tỷ lệ mới mắc chuẩn theo tuổi là 41,1/100.000 và xếp thứ hai đối với nữ giới sau ung thư vú với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 12,2/100.000 [19], [20].

Tỷ lệ mới mắc ung thư phổi tăng dần theo tuổi. Tuổi thường gặp từ 40 - 79 tuổi, nhóm tuổi mắc cao nhất 50 - 69 tuổi chiếm tỷ lệ hơn 50% [17],[18],[19].

## **1.2. Nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ**

### **1.2.1. Hút thuốc lá**

Là nguyên nhân quan trọng nhất gây ung thư phổi, ước đoán 90% bệnh nhân bị ung thư phổi nguyên nhân do hút thuốc lá. Nguy cơ phát triển thành ung thư phổi ở người hút thuốc lá 1 bao/ ngày trong 40 năm cao gấp 20 lần người không hút thuốc lá. Yếu tố này làm tăng nguy cơ ung thư phổi nếu kéo dài thời gian hút thuốc và kết hợp với những yếu tố nguy cơ khác như yếu tố gen sinh ung thư, asbetose [21].

### **1.2.2. Các yếu tố nguy cơ khác**

#### **Điều trị tia xạ**

Xạ trị có thể làm tăng nguy cơ ung thư phổi thứ phát trên bệnh nhân đã được điều trị bệnh ung thư khác. Nguy cơ tăng này gặp trong một số bệnh như u lympho ác tính Hodgkin và ung thư vú.

Lorigan P và cộng sự đã có một báo cáo hệ thống về các nghiên cứu biến chứng kéo dài sau điều trị của u lympho ác tính Hodgkin xuất bản tại Anh từ năm 1985. Những nghiên cứu này đã chỉ ra tăng nguy cơ ung thư phổi có ý nghĩa ở những bệnh nhân được điều trị bệnh u lympho ác tính Hodgkin với chỉ số nguy cơ tương đối 2,6 - 7.0 và nguy cơ này có thể tăng chậm sau 20-25 năm. Cả hóa trị và xạ trị đều góp phần làm tăng nguy cơ, không những thế còn cộng hưởng khi phối hợp hai phương pháp điều trị này với nhau.

Trong một nghiên cứu thuần tập quan sát trên 7408 bệnh nhân ung thư vú trong đó 5695 bệnh nhân xạ trị và 1713 bệnh nhân không xạ trị. Nhóm bệnh nhân xạ trị có 2,25% bệnh nhân có ung thư phổi và nhóm không xạ trị có 0,23% phát triển ung thư phổi. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [22].

### ***Các chất độc từ môi trường***

Các yếu tố từ môi trường bao gồm phơi nhiễm với hút thuốc lá thụ động, asbestos, radon, kim loại (arsenic, chromium, nickel), phóng xạ ion hóa, hydrocarbon thơm đa vòng làm tăng nguy cơ phát triển ung thư phổi.

### ***Xơ phổi***

Xơ phổi không rõ căn nguyên được coi là nguyên nhân gây tăng ung thư phổi gấp bảy lần so với bệnh nhân không có bệnh này. Điều này được chỉ ra trong nghiên cứu của tác giả Hubbarb R (2000) khi tiến hành nghiên cứu thuần tập trên 890 bệnh nhân có bệnh xơ phổi không rõ căn nguyên so sánh với 5884 bệnh nhân nhóm chứng được rút hồ sơ từ Cơ quan lưu trữ dữ liệu thực hành nghiên cứu Anh quốc (United Kingdom General Practice Research Database). Thấy rằng tăng ung thư phổi ở những bệnh nhân xơ phổi viêm phế nang không rõ căn nguyên. Và cũng qua nghiên cứu này thấy rằng 2 yếu tố hút thuốc lá và xơ phổi viêm phế nang không rõ nguyên phát là 2 yếu tố nguy cơ độc lập nhau trong mối liên quan với ung thư phổi [23].

### ***Nhiễm HIV***

Tỷ lệ mắc ung thư phổi ở những người mắc HIV cao hơn nhóm chứng không mắc HIV. Theo một nghiên cứu hồi cứu ca bệnh trên 75 bệnh nhân nhiễm HIV mắc ung thư phổi cho thấy bệnh nhân trẻ mắc cao hơn so với bệnh nhân mắc ung thư phổi không có HIV. Ngoài ra, các đặc điểm khác như giai đoạn và phân loại mô bệnh học không có sự khác biệt [24].

### ***Các yếu tố về gia đình, gen***

Cho đến nay yếu tố về gen di truyền vẫn chưa được tìm hiểu hết trong ung thư phổi. Tuy nhiên, qua một phân tích tổng hợp 28 nghiên cứu bệnh chứng và 17 nghiên cứu thuần tập quan sát người ta đã nhận thấy có sự liên quan giữa yếu tố gia đình và ung thư phổi. Yếu tố nguy cơ này được cho là lớn nhất ở những bệnh nhân trẻ mắc ung thư phổi có tiền sử gia đình bị ung thư [25], [26].

### ***Nghiện rượu***

Các dữ kiện liên quan đến rượu làm tăng nguy cơ ung thư phổi hiện vẫn chưa rõ ràng. Kể từ khi người ta thấy tác hại của sự kết hợp của rượu và thuốc lá trở nên mạnh mẽ hơn bao giờ hết trên toàn cầu, các nghiên cứu đã lưu ý hơn việc nghiên cứu tác động của rượu lên ung thư phổi chứ không chỉ có riêng thuốc lá. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng với những người chỉ uống lượng nhỏ hàng ngày (dưới 1 cốc) thì không làm tăng nguy cơ ung thư phổi. Ngược lại những người uống lượng rượu lớn trong một ngày (> 2000 gram/tháng tương đương một lượng năm hoặc sáu thậm chí hơn bảy cốc/ ngày) thì sẽ tăng nguy cơ ung thư phổi. Rượu cũng có liên quan đến các thể mô bệnh học ung thư phổi, hay gặp ung thư biểu mô tuyến hơn ung thư biểu mô vảy ở bệnh nhân nghiện rượu [27],[28].

### ***Chế độ ăn***

Chế độ ăn khác nhau cũng là một trong những lý do lý giải cho tính đa dạng của ung thư phổi ngoài những yếu tố phơi nhiễm chung giống nhau như hút thuốc lá hoặc các nguyên nhân khác. Beta- caroten là thực phẩm bổ sung được cho là có tác dụng phòng ngừa chất hóa học, tăng cường thị lực, tuy nhiên, với liều cao thì làm tăng nguy cơ ung thư phổi ở những người nghiện thuốc lá. Điều này được rút ra từ một nghiên cứu tổng hợp 109.394 bệnh nhân sử dụng 20-30 mg beta- carotene / ngày [29].

### ***Virus sinh ung thư***

Virus sinh ung thư không phải chắc chắn đóng vai trò là yếu tố bệnh sinh ung thư phổi. Tuy vậy, virus gây u nhú ở người (HPV- human papillomavirus) lại là nguyên nhân gây bệnh tiềm tàng cho nhiều ung thư biểu mô vảy của cổ tử cung, hậu môn trực tràng, da, thực quản và đường hô hấp trên. Do vậy mà giả thuyết gây ung thư phổi tế bào vảy luôn là sự quan tâm của các nhà nghiên cứu. Báo cáo tổng hợp dựa trên 53 nghiên cứu đã được công bố với 4058 bệnh nhân, cho thấy tỷ lệ mắc HPV chung trong ung thư phổi là 24,5%. Một số vùng như Okinawa (Nhật bản), Taichung (Đài Loan) tỷ lệ mắc rất cao lên đến 80%. Các phân nhóm mô bệnh học đặc biệt là ung thư biểu mô vảy đều có liên quan tới HPV cả những chủng nguy cơ cao như 16, 18, 31 và 33 cũng như những chủng nguy cơ thấp như 6, 11. Với các dữ liệu trên HPV hiện được xem như là nguyên nhân gây ung thư phổi quan trọng thứ hai sau hút thuốc lá [30].

### ***Yếu tố nội tiết***

Tác động của nội tiết tố estrogen và progesteron lên nguy cơ và lịch sử tự nhiên của ung thư phổi hiện có nhiều ý kiến trái chiều. Một số nghiên cứu ban đầu cho rằng các hormon không ảnh hưởng đến nguy cơ UTP, nhưng

những nghiên cứu ngẫu nhiên lớn gần đây chỉ ra điều trị estrogen và progestin lại phối hợp cùng nguy cơ UTP [31].

### **1.3. Chẩn đoán ung thư phổi**

#### **1.3.1. Lâm sàng**

##### **a. Triệu chứng cơ năng**

Các triệu chứng chính hay gặp bao gồm [1],[17],[20]:

**Ho:** Là triệu chứng hay gặp ở bệnh nhân UTP. Khoảng trên 50% bệnh nhân vào thời điểm ban đầu có triệu chứng ho, về sau ho gặp ở hầu hết các bệnh nhân. Ho trong UTP có thể do: khối u trung tâm, viêm phổi tắc nghẽn, di căn đa ổ hoặc tràn dịch màng phổi. Nhiều bệnh nhân có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD - Chronic Obstructive Pulmonary Disease) nên có thể có ho mãn tính từ trước. Một số trường hợp hút thuốc lá trước đó cũng có ho kéo dài. Với những trường hợp này nếu thấy thay đổi về tình trạng ho kéo dài hoặc nặng lên, không đáp ứng với điều trị cần được chụp phim X quang lồng ngực hay chụp CT lồng ngực để chẩn đoán. Điều trị đặc hiệu khối u sẽ có thể giảm được ho. Ở bệnh nhân đường thở bị khối u xâm lấn, có thể dùng thêm thuốc đồng vận Beta2 như Albuterol. Các thuốc chứa thuốc phiện (opioid) sử dụng có hiệu quả trong trường hợp ho do UTP.

**Ho máu:** Chiếm khoảng 25- 50% các trường hợp. Ho ra máu trong ung thư phổi có nhiều mức độ khác nhau nhưng thường bao gồm đờm có vệt máu. Bệnh nhân thường bị ho ra đờm lẫn máu trong vài ngày liên tiếp. Mức độ nghi ngờ do UTP tăng lên nếu các triệu chứng xuất hiện dai dẳng hoặc tái diễn, đặc biệt ở những bệnh nhân có tiền sử hút thuốc lá. Nên bắt đầu kiểm tra ngay những bệnh nhân trên 40 tuổi, có tiền sử hút thuốc lá mà có biểu hiện ho ra máu. Chụp X quang ngực thường phát hiện thấy bất thường ở những bệnh nhân này. Tuy nhiên, một số có thể bình thường. Trong trường hợp đó cần cân nhắc làm thêm các xét nghiệm chẩn đoán khác như: tế bào học đờm, soi

phế quản và chụp CT lồng ngực. Ho ra máu với số lượng lớn trong UTP có thể gây tử vong nhanh trong nhiều trường hợp.

**Khó thở:** Là triệu chứng khá thường gặp trong UTP, chiếm khoảng 25% các trường hợp. Khó thở có thể do nhiều nguyên nhân khác nhau bao gồm do khối u hoặc bệnh phổi mạn tính kèm theo và có thể do nhiều yếu tố kết hợp khác gây khó thở như: Mất khoảng không của phế nang do khối u lan rộng, xẹp phổi/ tắc nghẽn, viêm bạch mạch lan rộng, tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng tim, viêm phổi, ho ra máu và hít vào, co thắt phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), suy tim, tắc mạch phổi. Ngoài ra các biến chứng của xạ trị cũng là nguyên nhân gây khó thở.

**Đau ngực:** Là triệu chứng thường gặp, khoảng 20% UTP có triệu chứng này. Đau ngực có thể xảy ra ở bệnh nhân UTP giai đoạn rất sớm mà không có xâm lấn màng phổi, thành ngực hoặc trung thất. Nguồn gốc của đau không rõ ràng bởi nhu mô phổi không được cung cấp các sợi cảm giác đau. Đau không phải là dấu hiệu tiên lượng xấu và thường đáp ứng tốt với việc quản lý khối u. Cần giảm đau thích hợp bao gồm cả các thuốc giảm đau gây nghiện cùng với điều trị đặc hiệu chống u. Đôi khi cần phân biệt với đau của bệnh mạch vành. Bệnh mạch vành cũng xảy ra ở những người hút thuốc, nên có thể phát hiện bệnh nhân ung thư phổi do chụp X quang phổi trước và sau phẫu thuật nối tắt động mạch vành.

#### **b. Triệu chứng thực thể**

Bao gồm các triệu chứng, hội chứng do khối u lan rộng gây xâm lấn xung quanh hoặc di căn xa [1],[17],[20].

***Hội chứng, triệu chứng do bệnh tiến triển tại chỗ, tại vùng của khối u:***

- Khàn tiếng: Thường do khối u xâm lấn hoặc hạch cửa sổ chủ - phổi chèn ép gây tổn thương dây thần kinh quặt ngược trái dẫn đến liệt dây thanh âm trái.

- Hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên: Là một biến chứng tương đối thường gặp của UTP. Nguyên nhân tắc nghẽn tĩnh mạch chủ trên là do các hạch cạnh khí quản ở bên phải to lên hoặc do khối u nguyên phát ở thùy trên phải lan rộng về trung tâm. Triệu chứng: sưng nề mặt, đỏ mặt, ho, các tĩnh mạch cổ và ngực giãn. Mức độ nặng của các triệu chứng phụ thuộc chủ yếu vào tốc độ tiến triển của tắc nghẽn, tốc độ và mức độ phát triển của tuần hoàn bàng hệ. Nguy hiểm nhất khi sự tắc nghẽn tiến triển nhanh có thể dẫn đến các triệu chứng thần kinh trung ương, hôn mê và tử vong. Nhiều trường hợp, bệnh khởi phát âm ỉ với sưng nề dần vùng mặt, chi trên và ngực làm cho bệnh nhân đi khám.

- Hội chứng Pancoast Tobias: Do khối u chèn ép vào đám rối thần kinh cánh tay, từ C7-D1-D2, gây ra các triệu chứng đau vai, cổ lan ra mặt trong cánh tay, kèm rối loạn cảm giác, thường gặp ở BN có khối u vùng đỉnh phổi.

- Hội chứng Claud Bernard Horner: Triệu chứng sụp mi cùng bên, co đồng tử, thụt nhãn cầu và giảm tiết mồ hôi nửa mặt cùng bên do sự tổn thương của hạch thần kinh cổ trên. Thường phối hợp cùng hội chứng Pancoast Tobias.

- Tràn dịch màng phổi: Khoảng 15% bệnh nhân UTP có tràn dịch màng phổi vào lúc chẩn đoán. Hầu hết sau đó được xác định là ác tính. Khám có hội chứng ba giảm đáy phổi.

- Tràn dịch màng tim: Tỷ lệ gặp 5 - 10%. Triệu chứng đầu tiên thường khó thở, đặc biệt khi nằm. Các dấu hiệu khác như lo âu, cảm giác bó chặt ngực dưới xương ức, giãn tĩnh mạch cổ, gan to. Tràn dịch màng tim gây ép tim dễ bị bỏ sót ở một phần ba số bệnh nhân. Khi BN có biểu hiện ép tim cần can thiệp bằng mở màng tim dưới mũi ức hoặc chọc tháo dịch màng tim.

- Viêm phổi, nhiễm trùng phế quản cấp: Là những triệu chứng thường gặp trong UTP do khối u làm tắc các phế quản gây ra. Một số bệnh nhân có thể không có các triệu chứng kinh điển của viêm phổi như sốt cao, đau ngực, ho, khó thở nhưng có thể có nhiều triệu chứng toàn thân hơn như mệt mỏi. Chụp X quang ngực đánh giá có thể phát hiện đông đặc thùy hoặc xẹp phổi.

- Nuốt nghẹn do khối u chèn ép vào thực quản.
- Nấc do khối u xâm lấn gây tổn thương thần kinh hoành.

***Hội chứng, triệu chứng do di căn xa:***

- Đau do di căn xương: ung thư phổi có thể di căn đến bất cứ xương nào trong đó các xương trục (xương sọ, cột sống) và các xương dài hay bị di căn nhất.

- Gan to: là dấu hiệu của di căn gan. Trên lâm sàng, bệnh nhân di căn gan thường có các triệu chứng khác kèm theo như mệt, sút cân, khó chịu vùng thượng vị, hay đau tức vùng hạ sườn phải, nôn và buồn nôn, vàng da.

- Hội chứng não, màng não do khối u di căn: Bệnh nhân có biểu hiện đau đầu, nôn, buồn nôn, kém tập trung, co giật, lú lẫn, thất điều hoặc rối loạn về thị lực hoặc có liệt dây thần kinh sọ, liệt nửa người.

***Hội chứng cận u [7],[8],[9]:***

- Hội chứng nội tiết: hội chứng tiết hormon chống bài niệu không phù hợp ADH (SIADH), hội chứng tăng tiết ACTH, tăng calci huyết, tăng sinh các hormon khác: calcitonin, prolactin, insulin...

- Các hội chứng thần kinh: hội chứng Lambert – Eaton.
- Hội chứng Pierre – Marie: to đầu chi, đau nhức, phì đại xương khớp.
- Các hội chứng cận u biểu hiện ở da.
- Các biểu hiện ở tm mạch, huyết học.
- Các biểu hiện ở thận: viêm cầu thận màng và các hội chứng về thận.

***Triệu chứng toàn thân:***

Chán ăn, mệt mỏi, thể chất suy giảm, giảm cân, thiếu máu, sốt kéo dài.



### **1.3.2. Các phương pháp cận lâm sàng**

#### **1.3.2.1. Chẩn đoán hình ảnh**

##### **a. Chụp X - quang lồng ngực thẳng, nghiêng**

X quang lồng ngực là xét nghiệm thường quy được sử dụng trong chẩn đoán UTP. Cho phép biết được hình ảnh, vị trí của khối u phổi. Ngoài ra còn cho biết tổn thương đó có thể đã xâm lấn vào trung thất, màng phổi, màng tim gây tràn dịch các tạng này, di căn hạch rốn phổi hai bên và trung thất, tổn thương là một khối hay nhiều khối, một bên hay cả hai bên phổi, tổn thương các xương lồng ngực bao gồm các xương sườn, các xương đốt sống, xương ức.

Chụp X quang lồng ngực thông thường, đủ tiêu chuẩn có thể phát hiện các tổn thương dạng khối đơn độc trong nhu mô phổi có kích thước từ 1 cm trở lên, nếu có kèm theo các triệu chứng lâm sàng và cơ năng tại phổi thì tổn thương này rất có khả năng ác tính và thường là nguyên phát. Tổn thương thứ phát do di căn ít khi là một khối đơn độc lại kèm thêm triệu chứng lâm sàng và cơ năng ở phổi. Tổn thương lớn trên 4 cm có nguy cơ UTP rất cao và thường thấy rõ trên phim X quang.

Tổn thương X quang của khối u phổi ác tính có đường bờ không đều, có thể có dạng hang, hốc. Với các khối u kích thước lớn thì dễ chẩn đoán hơn còn những tổn thương dưới 1,5 cm khó chẩn đoán bằng X quang đơn thuần. Trường hợp khối u nhỏ nghi ngờ có bờ không rõ ràng cần chụp CT để xác chẩn thêm. X - quang lồng ngực chẩn đoán UTP có độ nhạy 58,5% đối với UTBM tuyến ngoại vi và 78,6% với các thể khác, tỷ lệ dương tính giả khoảng 5% [32],[33],[34],[35].

##### **b. Chụp cắt lớp vi tính (Computed Tomography - CT)**

Chụp cắt lớp vi tính nhằm đánh giá khối u nguyên phát (T), mức độ di căn hạch (N) và tình trạng di căn xa (M). Phương pháp chụp CT với các lớp cắt

mỏng trên các máy được trang bị đa dãy đầu dò (64 -128 - 256 dãy). Phân tích mang tính chất giải phẫu dựa trên kết quả CT xoắn ốc, mỗi lớp cắt dày 5mm thậm chí 3mm, tái tạo 2mm với bước nhảy di chuyển bàn qua vùng khối u và các vùng lân cận cho phép phát hiện tổn thương có kích thước từ 3mm trở lên. Chụp CT có giá trị chẩn đoán với độ nhạy 92%, độ đặc hiệu 99% và độ chính xác 98%, CT có ý nghĩa quan trọng giúp đánh giá khả năng phẫu thuật.

*Giá trị của CT đánh giá khối u nguyên phát:* Xác định kích thước, vị trí, mật độ và tính chất ngấm thuốc cản quang của khối u. Chẩn đoán chính xác khối u có đường kính  $\leq 3$ cm với độ tin cậy 80 - 96%. Đánh giá xâm lấn trung thất với khả năng đạt 56 - 89%, đánh giá xâm lấn thành ngực T3 với độ nhạy độ đặc hiệu từ 40 - 90%, từ đó phân loại khối u T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>.

*Giá trị của CT đánh giá di căn hạch:* Quan sát được kích thước, vị trí hạch, tính chất ngấm thuốc cản quang, biết được khả năng di căn của từng nhóm hạch với độ nhạy từ 50 - 75%, độ đặc hiệu 77 - 90%.

*CT đánh giá di căn xa:* Như di căn tại phổi biểu hiện bằng các nốt cùng bên hoặc đối bên, di căn ngoài phổi như não, gan, thượng thận, xương... [32],[36],[37],[38].

### ***c. Chụp cộng hưởng từ hạt nhân (MRI - Magnetic Resonance Imaging)***

MRI đóng vai trò quan trọng trong các tổn thương ở lồng ngực, với ưu điểm vượt trội là độ tương phản cao trong đánh giá mô mềm với hình ảnh đa diện, đánh giá mạch máu mà không bị ảnh hưởng của bức xạ ion hóa.

Trong UTP, MRI có giá trị chẩn đoán cao đặc biệt đánh giá xâm lấn, xác định các di căn xa như gan, tuyến thượng thận với giá trị cao hơn CLVT với độ nhạy 88%, độ đặc hiệu 93%. Đánh giá di căn não với độ nhạy 92%, độ đặc hiệu 99%. Tuy nhiên MRI trong các bệnh lý nhu mô phổi còn nhiều hạn chế do chuyển động sinh lý của phổi và hiện tượng không đồng nhất tín hiệu do các phế nang phổi chứa khí, độ phân giải không gian hạn chế.

Hiện nay với cộng hưởng từ quang phổ MRS (Magnetic Resonance Spectroscopy) và CHT khuếch tán (DWI) có giá trị cao tương đương với PET [38],[39].

### ***c. Chụp PET/CT (Positron Emission Tomography/ CT)***

Chụp CLVT chỉ cung cấp hình ảnh cấu trúc giải phẫu (Structure Image) nhưng không đánh giá được hoặc cho rất ít thông tin về hoạt động chức năng và trạng thái của các cơ quan. Khác với CT, ảnh PET là hình ảnh chức năng (Functional Image) cho phép đánh giá trạng thái hoạt động chức năng, hình ảnh chuyển hóa của cơ quan cần chụp. Hình ảnh nhận được cho thấy đồng thời cấu trúc giải phẫu của CT và hình ảnh chức năng cơ quan cần thăm khám của PET. Các dược chất phóng xạ được sử dụng với một lượng vừa đủ sẽ tập trung về các cơ quan cần ghi hình tuân theo các đặc điểm sinh lý và bệnh lý của nó nên hình ảnh thu được cho ta thông tin về chức năng của cơ quan muốn thăm khám.

Với ưu thế vượt trội trên, PET/CT được chỉ định rộng rãi trong chẩn đoán bệnh lý, thăm dò hình thể và chức năng của các hệ thống thần kinh, tim mạch, nội tiết... Đặc biệt trong chuyên ngành Ung bướu, PET/CT giúp phát hiện tế bào ung thư ở những giai đoạn rất sớm ngay khi mới chỉ có sự rối loạn nhỏ nhất của tế bào, tầm soát, đánh giá và phát hiện di căn của khối u. Ghi hình khối u bằng PET có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn hẳn so với các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác, đặc biệt là khả năng phát hiện các khối u ở giai đoạn rất sớm khi mà các phương pháp chẩn đoán khác chưa thấy. Điều này khác biệt so với chụp hình bằng CT, MRI... là tổ chức ung thư phải có kích thước đủ lớn và cấu trúc cơ quan đã bị phá hủy thì các thiết bị này mới phát hiện được. Do đó ghi hình PET/CT giúp chẩn đoán sớm ung thư, phân loại giai đoạn ung thư, phát hiện và đánh giá tái phát, di căn, đánh giá hiệu quả và mức độ đáp ứng của các phương pháp điều trị, giúp đề ra

hoặc thay đổi các quyết định điều trị hợp lý và chính xác nhất sau khi được làm PET. Đây là một trong những thiết bị hiện đại và đặc biệt cần thiết cho chẩn đoán và điều trị ung thư, cụ thể là:

- Phân loại giai đoạn ung thư một cách chính xác để lựa chọn phương thức pháp điều trị tối ưu cũng như tiên lượng bệnh.
- Theo dõi, tiên đoán đáp ứng và đánh giá hiệu quả các phương pháp điều trị.
- Phân biệt mô sẹo hay mô tái phát sau điều trị phẫu thuật, tia xạ, hoá chất
- Phát hiện và đánh giá tái phát, di căn ung thư sau điều trị
- Đặc biệt gần đây, lập kế hoạch xạ trị với hình ảnh PET/CT mô phỏng giúp xác định sớm, chính xác, không bỏ sót tổn thương mang lại hiệu quả điều trị cao.

Chụp PET/CT với  $^{18}\text{F}$ FDG trong chẩn đoán UTP dựa trên nguyên lý chung là tế bào ung thư tăng hấp thu chuyển hóa Glucose hơn so với tế bào lành do vậy khối u UTP nguyên phát cũng như các tổn thương di căn sẽ tăng tập trung hoạt độ phóng xạ cao hơn tổ chức mô xung quanh, biểu hiện qua giá trị hấp thu chuẩn maxSUV.

PET/CT dương tính (hướng tới u ác tính) với giá trị maxSUV của u  $\geq 2,5$ .

PET/CT âm tính (hướng tới u lành tính) với giá trị maxSUV  $< 2,5$ .

Theo một số nghiên cứu của các tác giả nước ngoài thì độ nhạy của PET/CT trong chẩn đoán UTPKTBN đạt từ 93-95%. PET/CT có độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác cao hơn CT và MRI đơn thuần trong chẩn đoán u phổi và hạch di căn. Tuy nhiên cần lưu ý rằng PET/CT có thể cho kết quả âm tính giả đối với ung thư phổi dạng ung thư biểu mô tiểu phế quản phế nang, ung thư biểu mô tuyến chế nhầy do chúng có mức độ hấp thu FDG thấp hoặc tổn thương u kích thước nhỏ (dưới 2cm).

*Kích thước khối u và giá trị max SUV của u phổi nguyên phát:*

Giá trị max SUV tỷ lệ thuận với kích thước khối u, đường kính tổn thương càng lớn thì mức độ hấp thu FDG càng cao. Theo Mai Trọng Khoa và CS, các u phổi có đường kính là  $4,03 \pm 2,36$  có giá trị max SUV là  $9,17 \pm 4,01$ . Khối u nhỏ có đường kính 1,2 cm giá trị max SUV  $< 2,5$  [16]. Đối với những tổn thương di căn phổi đường kính  $< 1$ cm, thì mức độ hấp thu FDG thấp, vì vậy phải chú trọng đến CT để không bỏ sót tổn thương.

*Giá trị của PET/CT phát hiện di căn hạch vùng trong UTPKTBN*

Ung thư phổi KTBN di căn hạch trung thất có tỷ lệ cao nhất 62%, tiếp đến là hạch hạch thượng đòn 36%, rốn phổi 34% và hạch cổ 18%.

PET/CT rất nhạy trong việc phát hiện các di căn hạch vùng và di căn xa của ung thư phổi. Độ nhạy của PET/CT trong phát hiện hạch di căn theo Rankin (2008) là 95-99%. Độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác của PET/CT đều cao hơn so với CT đơn thuần, xấp xỉ 20%.

Mặc dù 18FDG-PET đã trở thành một phương pháp không xâm lấn không thể thiếu được cho việc đánh giá di căn hạch trung thất, tuy nhiên FDG-PET vẫn có âm tính giả có thể lên tới 25% đối với những hạch di căn kích thước nhỏ dưới 1 cm.

*Giá trị của PET/CT phát hiện di căn xa trong UTPKTBN*

PET/CT rất nhạy trong việc phát hiện các di căn hạch vùng và di căn xa của ung thư phổi. Độ nhạy của PET/CT trong phát hiện hạch di căn theo Rankin năm 2000 là 95-99%. Theo Songa và cộng sự (2009), độ nhạy của PET/CT phát hiện di căn xương là 94,3% so với 74% của xạ hình xương bằng máy SPECT với Tc-99m-MDP.

### ***e. Xạ hình bằng máy SPECT***

Xạ hình phổi với Tc99m - MIBI giúp phát hiện các tổn thương ở phổi từ rất sớm nhờ việc bắt phóng xạ của khối u với độ chính xác 91,4%. Xạ hình xương giúp đánh giá được toàn bộ hệ thống xương của cơ thể [36],[40].

**f. Siêu âm tổng quát:** Siêu âm ổ bụng giúp chẩn đoán phát hiện tổn thương di căn gan, hạch ổ bụng, tuyến thượng thận... [36],[40].

### ***1.3.2.2. Các phương pháp thăm dò xâm nhập lấy bệnh phẩm***

#### ***a. Nội soi phế quản ống mềm***

Nội soi PQ bằng ống mềm dưới ánh sáng trắng hoặc ánh sáng huỳnh quang quan sát trực tiếp được tổn thương, xác định được vị trí tổn thương trên cây PQ dưới dạng u sùi hoặc loét, thâm nhiễm, chít hẹp... Qua nội soi, tiến hành các kỹ thuật chải rửa niêm mạc PQ, sinh thiết khối u, sinh thiết kim nhỏ xuyên thành PQ, làm chẩn đoán tế bào học, mô bệnh học với độ nhạy độ đặc hiệu cao hơn chụp CLVT [35],[36],[41].

Nội soi PQ sử dụng Video scope phóng đại, nhuộm màu giúp quan sát dễ hơn, nhờ vậy phát hiện tổn thương từ rất sớm với độ chính xác 95% [39],[42],[43].

Nhược điểm của nội soi PQ là với những khối u ở ngoại vi phổi thì ống soi không thể tiếp cận được, giá trị chẩn đoán thấp chỉ đạt 50 - 60% [44],[45].

#### ***b. Nội soi phế quản ảo bằng CT đa đầu dò (Virtual bronchoscopy)***

Bao gồm chụp CT lồng ngực bằng máy đa đầu dò với các lớp cắt mỏng, sau đó tái tạo lại hình ảnh 3D mô phỏng chi tiết từng nhánh của cây PQ và nhớ chính xác vị trí khối u nằm ở nhánh PQ nào.

Siêu âm nội soi PQ: Sử dụng đầu dò siêu âm trong đường thở để thăm khám cấu trúc tổn thương qua đó có thể sinh thiết.

Kết hợp CT đa đầu dò dẫn đường để siêu âm nội soi đưa đầu dò đến sinh thiết xuyên thành PQ lấy bệnh phẩm [36].

### ***c. Phẫu thuật nội soi chẩn đoán***

Là phương pháp can thiệp phẫu thuật nội soi để thăm dò khoang màng phổi và trung thất [36],[46].

### ***d. Nội soi trung thất***

Sử dụng ống nội soi cứng qua hõm ức vào thăm dò hệ thống hạch trung thất, có thể tiếp cận được các hạch trung thất từ nhóm 1 - 9, có thể lấy được cả hạch nhóm 10, là phương pháp có giá trị chẩn đoán cao [36],[46].

### ***e. Sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của chụp CLVT***

Có thể tiến hành được với hầu hết các khối u ở phổi, đặc biệt ưu thế với các khối u ở ngoại vi, những vị trí mà nội soi PQ không với tới, sinh thiết lấy bệnh phẩm làm mô bệnh học, tế bào học, sinh học phân tử, có giá trị chẩn đoán cao với độ chính xác 96,7% [36],[47],[46].

### ***1.3.2.3. Xét nghiệm tế bào học và mô bệnh học***

- Chọc hút kim nhỏ tại khối u, hạch thượng đòn, hạch nách, dịch màng phổi, màng tim, tại các vị trí di căn khác như: Gan, xương, mô mềm...

- Tế bào học khi lấy bệnh phẩm bằng bàn chải và dịch rửa PQ qua nội soi có độ nhạy khoảng 70%.

- Trong một số trường hợp tiến hành kỹ thuật "khối tế bào" (cells block) từ dịch màng phổi, dịch phế quản, giúp tăng độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác của chẩn đoán.

- Mô bệnh học là chẩn đoán quyết định, có độ nhạy, độ đặc hiệu cao với ưu thế có cả tế bào, cấu trúc mô, giúp chẩn đoán chính xác trên 98% [46].

***Phân loại mô bệnh học:*** Đây là xét nghiệm có giá trị quyết định chẩn đoán. Theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) năm 2004, UTP bao gồm ung thư biểu mô tế bào nhỏ và ung thư biểu mô không phải tế bào nhỏ. Ung thư biểu mô không phải tế bào nhỏ bao gồm 4 loại mô bệnh học chính sau [48], [49], [50]:

- Ung thư biểu mô vảy.
- Ung thư biểu mô tuyến. Các loại:
  - Ung thư biểu mô tuyến thứ tít hỗn hợp
  - Ung thư biểu mô tuyến nang
  - Ung thư biểu mô tuyến nhú
  - Ung thư biểu mô tiểu phế quản phế nang. Bao gồm các loại: không nhày; nhày; hỗn hợp hoặc trung gian.
  - Ung thư biểu mô tuyến đặc chế nhày. Bao gồm các loại: tuyến bào thai; nhày (dạng keo); tuyến nang nhày; tế bào nhẵn; tế bào sáng [51],[52],[53].
- Ung thư biểu mô tế bào lớn. Các loại:
  - Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết tế bào lớn
  - Ung thư biểu mô thần kinh nội tiết tế bào lớn tổ hợp
  - Ung thư biểu mô dạng đáy
  - Ung thư biểu mô dạng biểu mô lympho
  - Ung thư biểu mô tế bào sáng
  - Ung thư biểu mô tế bào lớn với phenotype dạng cơ vân
- Ung thư biểu mô tuyến vảy.
- Ngoài ra các loại khác: ung thư biểu mô dạng saccôm; u carcinoid; u tuyến nước bọt.

***Xếp độ mô học:***

- Gx: Không đánh giá được độ mô học
- G1: Biệt hoá cao
- G2: Biệt hoá trung bình
- G3: Biệt hoá kém
- G4: Không biệt hoá



**Hóa mô miễn dịch:** Kỹ thuật nhuộm hóa mô miễn dịch giúp phân biệt xác định rõ tít mô bệnh học trong một số trường hợp tổn thương không điển hình hoặc khó xác định tít [54],[55],[56]. Ngoài ra hóa mô miễn dịch thường được sử dụng để chẩn đoán phân biệt ung thư phổi với những loại ung thư biệt hóa kém khác. Trong UTP sử dụng một số loại dấu ấn sau:

- Ung thư biểu mô tuyến: Dương tính với TTF-1, napsin-A, CK7, mucicarmin, PSA-D.

- Ung thư biểu mô tế bào vảy: Dương tính với p40, p63, CK5/6, desmoglein . Âm tính với CK7 (thường xuyên).

#### **1.3.2.4. Sinh học phân tử**

+ Có hai loại đột biến gen phổ biến được biết tới cho đến nay và được biết đến trong điều trị đích đó là đột biến gen EGFR (Epithelial grow factor receptor), và đột biến gen ALK (Anaplastic lymphoma kinase). Ung thư biểu mô tuyến hoặc tế bào lớn xác định đột biến gen EGFR có tỷ lệ dương tính cao từ 25 - 62%. Ung thư biểu mô vảy tỷ lệ đột biến gen EGFR thấp khoảng 5,4% [55],[57],[58]. Đột biến ALK có tỷ lệ thấp khoảng 5 - 8%. Các kỹ thuật được sử dụng: phản ứng khuếch đại chuỗi (Polymerase Chain Reaction - PCR); giải trình tự chuỗi DNA (DNA sequencing); Pyrosequencing; Scorpions ARM [59].

+ Ngoài ra còn một số loại đột biến gen khác như ROS1, BRAF, Her2, MET, RET, RAS, MEK, PIK3CA, AKT1, PTEN đang được nghiên cứu [59].

+ Phát hiện chất gắn đặc hiệu ức chế điểm kiểm soát miễn dịch tế bào PD -1 là PD - L1, PD - L2 của tế bào ung thư [59].

#### **1.3.2.5. Các chất chỉ điểm sinh học và xét nghiệm khác**

- CEA (Carcino Embryonic Antigen): trong UTP, CEA thường tăng có ý nghĩa, nghiên cứu của Tomita M và CS (2005) cho thấy hàm lượng CEA tăng có sự khác biệt giữa giai đoạn I và III, những BN có nồng độ CEA tăng cao trước phẫu thuật thì có tiên lượng xấu, đặc biệt là UTBM tuyến.

- SCC (Squamous Cell Carcinoma): độ nhạy của SCC trong UTP không cao, từ 25 - 60% và rất thấp ở UTBM tuyến của phổi < 5%.

- Cyfra 21 - 1 (Fragments of Cytokeratin 19): tăng trong UTP, ung thư bàng quang xâm lấn tiên triển. Độ nhạy của Cyfra 21 - 1 đạt từ 55 - 83% tùy theo từng tít mô bệnh học và kích thước khối u [60],[61].

### ***1.3.3. Chẩn đoán xác định ung thư phổi***

Chẩn đoán UTP cần phải thăm khám lâm sàng một cách tỉ mỉ phối hợp với cận lâm sàng, trong đó lâm sàng có tính chất gợi ý, chụp CLVT, MRI có giá trị định hướng chẩn đoán xác định và chẩn đoán giai đoạn bệnh.

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

### ***1.3.4. Chẩn đoán giai đoạn ung thư phổi***

Hệ thống phân loại giai đoạn TNM (u, hạch và di căn) trong ung thư phổi là hệ thống phân loại quốc tế được chấp nhận rộng rãi nhằm đánh giá sự lan tràn của bệnh. Hệ thống này ban đầu được đề xuất bởi Bác sĩ Mountain Clifton F đã được AJCC thông qua năm 1973, UICC - 1974. Hội nghiên cứu ung thư phổi quốc tế (IASLC- International Association for the Study of Lung Cancer) đã dựa trên các dữ kiện 95.000 bệnh nhân của 16 nước từ 1999 - 2010 và đưa ra phân loại mới nhất là phân loại lần thứ 8. Phân loại này đã được Hiệp hội phòng chống ung thư quốc tế (UICC – Union for International Cancer Control) chấp thuận bắt đầu thay thế Phân loại lần thứ 7 ngoài Mỹ từ tháng 1 năm 2017 và được Hiệp hội Phòng chống ung thư Hoa Kỳ (AJCC) cho phép áp dụng tại Mỹ từ 1 tháng 1 năm 2018 [62],[63]. Trong nghiên cứu của chúng tôi hiện vẫn đang áp dụng phân loại TNM lần thứ 7 xuất bản năm 2009 [64],[65],[66].

**U nguyên phát (T - tumor)**

T<sub>x</sub>: Có tế bào ung thư trong dịch PQ nhưng không thể tìm được u.

T<sub>0</sub>: Không có khối u nguyên phát.

T<sub>is</sub>: Ung thư tại chỗ.

T<sub>1</sub>: Khối u có đường kính  $\leq 3$ cm chưa xâm lấn màng phổi tạng và không có dấu hiệu xâm lấn tới PQ thùy khi nội soi PQ.

T<sub>2</sub>: Khối u có đường kính  $> 3$ cm hoặc u với mọi kích thước nhưng xâm lấn màng phổi tạng hoặc gây viêm phổi, xẹp thùy phổi. Nội soi PQ khối u xâm lấn giới hạn ở PQ thùy hoặc PQ gốc nhưng cách Carina  $> 2$ cm, xẹp phổi và viêm phổi tắc nghẽn khu trú không ảnh hưởng tới toàn bộ phổi.

T<sub>3</sub>: Khối u với mọi kích thước xâm lấn trực tiếp thành ngực, cơ hoành, màng phổi trung thất, màng ngoài tim nhưng chưa xâm lấn vào trung thất. Nội soi PQ u xâm lấn PQ gốc cách Carina  $< 2$ cm nhưng chưa xâm lấn tới Carina.

T<sub>4</sub>: Khối u với mọi kích thước xâm lấn trung thất, tim, mạch máu lớn, khí quản, thực quản, thân đốt sống hoặc xâm lấn tới Carina hoặc có tế bào ác tính trong dịch màng tim, dịch màng phổi, hoặc có u vệ tinh ở cùng thùy.

**Hạch vùng (N - node)**

N<sub>0</sub>: Không có di căn hạch vùng.

N<sub>1</sub>: Di căn hạch PQ thùy hoặc hạch rốn phổi cùng bên, bao gồm cả sự xâm lấn trực tiếp của u nguyên phát vào các hạch này.

N<sub>2</sub>: Di căn hạch trung thất cùng bên hoặc hạch dưới Carina hoặc cả hai.

N<sub>3</sub>: Di căn hạch trung thất đối bên, hạch rốn phổi đối bên, hạch cơ bậc thang cùng hoặc đối bên, hoặc hạch thượng đòn.

**Di căn xa (M - metastasis)**

M<sub>x</sub>: Không đánh giá được di căn xa.

M<sub>0</sub>: Không có di căn xa.

M<sub>1</sub>: Có di căn xa bao gồm cả nhân di căn khác thùy với u nguyên phát.

**Bảng 1.1. Xếp giai đoạn UTP theo hệ thống TNM của UICC - AJCC 2009**

<b>Giai đoạn</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
0	Tis (tại chỗ)	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
IA	T <sub>1a,b</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
IB	T <sub>2a</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
IIA	T <sub>2b</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1a,b</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2a</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
IIB	T <sub>2b</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
IIIA	T <sub>3</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1-2-3</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4</sub>	N <sub>0-1</sub>	M <sub>0</sub>
IIIB	T <sub>4</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>1-2-3-4</sub>	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
IV	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M <sub>1a,b</sub>

#### **1.4. Điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ**

##### **1.4.1. Các phương pháp điều trị**

###### **Phẫu thuật**

Áp dụng phác đồ điều trị của NCCN và UICC, phẫu thuật là phương pháp được lựa chọn đầu tiên và cơ bản, thực hiện ở giai đoạn sớm (gđ I, II, IIIA). Phẫu thuật chuẩn được khuyến cáo là cắt thùy phổi nạo vét hạch vùng hệ thống theo bản đồ ở các chặng N<sub>1</sub>, N<sub>2</sub>. Mục đích là loại bỏ triệt để khối u và các hạch di căn trong lồng ngực, ngăn chặn xâm nhiễm cục bộ và di căn xa, làm giảm bớt hoặc mất các triệu chứng lâm sàng phát sinh do khối u gây ra, tạo điều kiện thuận lợi cho các phương pháp điều trị bổ trợ khác [67],[68].

Các phương pháp phẫu thuật: Cắt phổi theo giải phẫu chuẩn, cắt phổi không theo giải phẫu chuẩn (cắt không điển hình) hay phẫu thuật nội soi lồng ngực cắt thùy phổi nạo vét hạch [69], [70], [71], [72], [73].

### ***Hóa trị***

Chiến lược lựa chọn phác đồ điều trị là rất cần thiết dựa vào từng giai đoạn bệnh, tít mô bệnh học và thể trạng bệnh nhân. Hóa trị toàn thân với thuốc căn bản là platinum kết hợp với các nhân tố mới như docetaxel, paclitaxel, gemcitabine, pemetrexed, vinorelbine... đã góp phần đáng kể cải thiện kết quả điều trị UTPKTBN hiện nay [74].

Hóa trị có thể phối hợp với phẫu thuật và xạ trị trong điều trị triệt căn UTP giai đoạn IB, IIA,IIB, IIIA, làm giảm tỷ lệ tái phát và kéo dài thời gian sống thêm [93],[94], [95]. Việc điều trị tiền phẫu bằng hóa chất phác đồ có cisplatin, carboplatin sẽ đưa số bệnh nhân mổ được lên 65 - 75%. Nếu hạch N<sub>2</sub> còn tồn tại dai dẳng sau hóa trị thì không phẫu thuật được thường có tiên lượng xấu, tỷ lệ sống thêm 3 năm chỉ khoảng 2 - 5% [75],[76],[77].

Đối với giai đoạn tiến triển tại vùng, di căn xa và tái phát (giai đoạn IIIB, IV) hóa trị cho đến nay vẫn đóng vai trò chủ chốt làm kéo dài thời gian sống và cải thiện chất lượng sống cho BN. Các tổ hợp thuốc với platinum cho kết quả khả quan với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ khoảng 25 - 35%, sống thêm trung bình 8 - 11 tháng, tỷ lệ sống thêm 1 năm 30 - 40%, tỷ lệ sống thêm 2 năm 10 - 15% [78], [79], [80].

Ở các giai đoạn muộn phẫu thuật không còn được chỉ định, hóa xạ trị có vai trò cơ bản, có thể hóa trị đơn thuần hoặc kết hợp với xạ trị hoặc kết hợp với điều trị đích. Hóa trị có thể điều trị tạm thời, mang tính triệu chứng và chăm sóc giảm nhẹ [81],[82],[83].

### ***Xạ trị***

Xạ trị đóng một vai trò quan trọng trong điều trị UTPKTBN. Xạ trị bao gồm xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật với trường hợp diện cắt (+), hạch (+) [84], [85],[86]; xạ trị tiên phẫu làm giảm giai đoạn bệnh, hoặc xạ trị triệt căn phối hợp với hoá chất [87],[88],[89],[90].

+ Xạ trị tiên phẫu: Liều 40 Gy cho u + hạch rốn phổi + hạch trung thất [91],[92],[93].

+ Xạ trị hậu phẫu: Liều 60 Gy cho diện u + hạch rốn phổi + hạch trung thất [94].

+ Hoá xạ trị đồng thời triệt căn [95],[96],[97].

Xạ trị có thể là xạ trị theo hình dạng khối u (3D), xạ trị điều biến liều (IMRT), xạ trị theo hướng dẫn hình ảnh (Image Guided Radiation Therapy) [98],[99].

+ Xạ trị triệt căn đơn thuần: Áp dụng cho trường hợp bệnh còn ở giai đoạn khu trú, bệnh nhân từ chối hoặc không thể gây mê hồi sức, phẫu thuật và điều trị hóa chất phối hợp. Liều xạ 65 – 70 Gy.

+ Xạ trị chống chèn ép, chống chảy máu, giảm đau: 3 Gy/ngày x 10 ngày, hoặc 4 Gy/ngày x 5 ngày.

+ Xạ trị não trong trường hợp di căn não nhiều ổ: Xạ toàn não 2 Gy/ ngày x 20 ngày hoặc 3 Gy/ngày x 10 ngày, hoặc 4 Gy/ngày x 5 ngày [100],[101].

+ Xạ phẫu dao Gamma trong trường hợp di căn ít ổ (nhỏ hơn 3 ổ, kích thước nhỏ hơn 3 cm) đạt tỷ lệ kiểm soát bệnh cao trên 90%, ít biến chứng, kéo dài thời gian sống thêm và nâng cao chất lượng cuộc sống.

+ Xạ trị định vị phân liều cao (SBRT: Stereotatic Body Radiation Therapy): Áp dụng cho trường hợp u nhỏ T1 chưa di căn hạch, bệnh nhân từ chối hoặc có chống chỉ định phẫu thuật, gây mê hồi sức. Nhiều nghiên cứu cho thấy kỹ thuật này mang lại kết quả tương đương với phẫu thuật [102],[103].

+ Một số kỹ thuật mới làm tăng phân liều chính xác hơn và an toàn hơn. Các kỹ thuật này như 4D – CT, PET/CT mô phỏng, IMRT/VMAT, IGRT, kiểm soát di động khối u và xạ trị hạt nặng [99],[104],[105].

### ***Điều trị đích trong ung thư phổi***

Điều trị đích là phương pháp tác động vào các phân tử đặc hiệu (phân tử đích) cần thiết cho quá trình sinh ung thư và phát triển của tế bào UT. Với cơ chế phân tử của các thuốc nhắm trúng đích, thì các tế bào lành không mang các đích sẽ không bị ảnh hưởng. Hầu hết các thuốc trong nhóm này không gây chết tế bào UT một cách cấp tính mà làm cho chúng bị ức chế phát triển tự phát hoặc chuyển dạng sang tình trạng yên lặng. Có nhiều loại thuốc tác động vào đích, vào các quá trình khác nhau, có thể phân nhóm theo cơ chế tác dụng chính như sau:

- Nhóm ức chế các đến kích thích tế bào phát triển: EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) là một yếu tố phát triển biểu bì bộc lộ quá mức trong UTP, một số thuốc ức chế EGFR có kết quả rất tốt trên lâm sàng là erlotinib (Tarceva) và gefitinib (Iressa), crizotinib (Xalkori) chỉ định cho UTP giai đoạn tiến xa có đột biến ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) (+).

- Nhóm ức chế tăng sinh mạch máu: Kháng thể kháng yếu tố phát triển nội mạch VEGF bevacizumab (Avastin), Cetuximab (Erbix) kết hợp với hóa trị đã cho những kết quả khả quan với UTP giai đoạn tiến xa và di căn.

- Nhóm tác động theo cơ chế miễn dịch: Liệu pháp miễn dịch gắn liền với hệ thống miễn dịch tự thân. Phương pháp này sẽ gây ức chế một hay nhiều yếu tố gây kìm hãm hệ thống miễn dịch tự nhiên của cơ thể chống lại tế bào ung thư. Liệu pháp miễn dịch thành công sẽ giải phóng đáp ứng miễn dịch để hoàn thành chu trình chết tế bào. Ức chế “trạm kiểm soát” trên tế bào T, điều hòa đáp ứng miễn dịch, nhờ đó khôi phục đáp ứng miễn dịch đối với tế bào ung thư bao gồm kháng thể kháng thụ thể chết theo chương trình - 1

(PD - 1), kháng thể kháng với các yếu tố thúc đẩy chết theo chương trình (PD L - 1) và kháng thể kháng với CTLA4 trên bề mặt tế bào T. Các thuốc ức chế PD - 1 và PD L - 1 được sử dụng trong điều trị UTPKTBN là nivolumab và pembrolizumab.

#### **1.4.2. Điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ theo giai đoạn**

##### **Giai đoạn I**

Phẫu thuật và vét hạch trung thất. Bỏ trợ hóa chất hoặc xạ trị [106],[107].

##### **Giai đoạn II**

Phẫu thuật nếu có thể [108],[109],[110].

Nếu chưa phẫu thuật được ngay hóa trị và xạ trị đồng thời tiền phẫu.

Sau phẫu thuật: Nếu rìa diện cắt (-): hóa trị + xạ trị. Nếu rìa diện cắt (+) thì phẫu thuật lại + hóa trị hoặc hóa xạ trị đồng thời [74],[95],[96],[97].

##### **Giai đoạn IIIA**

- Nếu có khả năng phẫu thuật được ngay: Phẫu thuật (T4 u vệ tinh cùng thùy hoặc khác thùy, N0; T1 - 3, M2: soi trung thất chẩn đoán xác định N (-) [74],[95].
- Nếu có khả năng phẫu thuật được nhưng chưa phẫu thuật được ngay (u phổi thùy trên, xâm lấn trung thất, N2 (+): Hóa trị dẫn đầu hay hóa xạ trị tiền phẫu [76],[77],[91],[92],[93].
- Nếu không thể phẫu thuật được: kể cả sau điều trị ban đầu bằng hóa trị hay hóa xạ trị đồng thời: Hóa xạ trị đồng thời triệt căn. Trường hợp hai khối u thì cùng lúc điều trị như 2 u nguyên phát [81],[82],[83].

##### **Giai đoạn IIIB (T1 - 3, N3 và T4, N2 - 3)**

Cần xác định xâm lấn hạch bằng giải phẫu bệnh và kiểm tra bệnh nhân toàn diện xác định di căn xa.

Nếu N3 (-): điều trị như giai đoạn IIIA (T4, N0 - 1).



Nếu N3 (+): Hóa xạ trị triệt căn + hóa trị [81],[82],[83].

#### ***Giai đoạn IV***

- Trường hợp không có đột biến gen: Hóa trị, hoặc hóa trị + bevacizumab cho những trường hợp ung thư biểu mô tuyến.
- Trường hợp có đột biến gen: điều trị nhắm trúng đích đem lại hiệu quả cao hơn. Các thuốc đang sử dụng rộng rãi là: EGFR TKIs (erlotinib, gefitinib, afatinib) nếu có đột biến gen EGFR. Crizotinib nếu có chuyển đoạn, đảo đoạn gen ALK...
- Điều trị nhắm trúng đích miễn dịch: pembrolizumab là thuốc ức chế PDL - 1 được chấp nhận cho điều trị bước 1 UTPKTBN tiến xa có PDL - 1 dương tính.
- Điều trị triệu chứng tùy theo vị trí di căn:
  - M1A: Dịch màng phổi có tế bào ung thư: điều trị toàn thân + chọc hút dịch.
  - M não: Xạ phẫu + xạ toàn não, kèm điều trị u nguyên phát.
  - M thượng thận: Nên sinh thiết khi có hình ảnh u thượng thận trên CT để loại trừ adenoma thượng thận.
  - M xương: Sử dụng các thuốc chống di căn xương: zoledronic, denosumab, xạ trị giảm đau [111].
- Điều trị duy trì: Bằng đơn hóa chất như: pemetrexed, docetaxel, gemcitabin hay bằng bevacizumab hoặc ức chế TKIs (gefitinif, enortinib)
- Điều trị bước 2,3 cho UTPKTBN giai đoạn muộn: Nếu bệnh nhân có đột biến gen thì điều trị với các thuốc nhắm trúng đích phân tử. Nếu bệnh nhân không có đột biến gen thì điều trị hóa chất, kết hợp với điều trị triệu chứng.

#### **1.5. Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV**

Là phương pháp điều trị toàn thân. Phụ thuộc vào thể mô bệnh học (không phải tế bào vảy và tế bào vảy), các đặc tính phân tử (có đột biến gen hay không đột biến gen), thể trạng chung của người bệnh. Chia 3 nhóm lớn [112]:

### ***1.5.1. Có đột biến gen***

Cho tới nay các có 2 loại đột biến gen được áp dụng thuốc điều trị kháng bước một trên thế giới đó là đột biến EGFR và đột biến ALK. Ngoài ra các đột biến gen còn lại như ROS-1, BRAF, MET, KRAS... hiện mới chỉ có các nghiên cứu về thuốc điều trị và chưa ứng dụng rộng rãi. Tại Việt nam hiện mới chỉ có thuốc kháng TKIs EGFR mà chưa có thuốc kháng ALK, tuy nhiên giá thành của thuốc kháng TKIs EGFR rất cao, với những bệnh nhân có bảo hiểm thì cũng chỉ được chi trả tối đa 50%, số tiền còn lại lên tới hai chục triệu đồng cho một tháng điều trị, còn những bệnh nhân không mua bảo hiểm sẽ chi trả lên đến hơn bốn mươi triệu đồng cho một tháng điều trị bệnh. Với số tiền lớn như vậy thì chỉ có một số ít bệnh nhân Việt nam là có thể chi trả được.

**\*Đột biến EGFR:** Đột biến EGFR chiếm khoảng 15% bệnh nhân UTKTBN thể biểu mô tuyến, gặp nhiều hơn ở phụ nữ và những người không hút thuốc. Ở bệnh nhân ung thư biểu mô vảy có chừng 5% bệnh nhân có đột biến EGFR. Ở quần thể châu Á tỷ lệ này cao hơn. Nghiên cứu PIONNER phân tích 1428 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến trong 7 nước châu Á (Trung Quốc, Ấn Độ, Việt Nam, Philipine, Hồng Kong, Đài Loan, Thái Lan). Tỷ lệ đột biến EGFR 22% - 62%. Tỷ lệ hay gặp ở người hút thuốc hơn nhưng ở người hút thuốc tỷ lệ cũng là 37% [113]. Các thuốc ức chế TKIs EGFR như erlotinib, gefitinib, afatinib kéo dài sống thêm không tiến triển cao hơn có ý nghĩa khi so sánh với phác đồ phối hợp có platinum ở bệnh nhân UTPKPTBN giai đoạn tiến xa và di căn [114], [115]. Dữ liệu nghiên cứu tổng hợp từ 13 thử nghiệm lâm sàng pha 3 so sánh các thuốc kháng EGFR và phác đồ phối hợp có platinum trên 2620 BN (1475 bệnh nhân có đột biến EGFR dương tính, 1145 bệnh nhân đột

biến âm tính). Thời gian sống thêm không tiến triển kéo dài có ý nghĩa thống kê HR 0,43; 95% CI 0,38 - 0,49. Tuy nhiên không quan sát thấy hiệu quả cao hơn về sống thêm toàn bộ HR 1,01; 95% CI 0,87 - 1,18 [116].

Các thử nghiệm OPTIMAL (2011), EURTAC (2012), ENSURE (2015) nghiên cứu so sánh hiệu quả phác đồ điều trị erlotinib với erlotinib phối hợp phác đồ hóa chất kết hợp chứa platinum, cho thấy kéo dài thời gian sống thêm không tiến triển có ý nghĩa thống kê và kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ nhưng không có ý nghĩa thống kê trong nhóm erlotinib phối hợp hóa chất hơn điều trị erlotinib đơn thuần [116],[117],[118],[119].

**\*Đột biến ALK:** Khoảng 5% bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ có đột biến gen ALK (Anaplastic lymphoma kinase) [120]. Trong thử nghiệm lâm sàng pha 3 của Solomon BJ và cộng sự đã so sánh hiệu quả điều trị của crizotinib với hóa chất điều trị chuẩn bước một cho ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa trên 343 bệnh nhân có đột biến gen ALK và ung thư biểu mô không phải tế bào vảy. Kết quả thời gian sống thêm không tiến triển dài hơn có ý nghĩa khi được điều trị bằng crizotinib so với điều trị hóa chất. Trung vị sống thêm không tiến triển là 10,9 tháng so với 7,0 tháng; HR 0,45; 95% CI 0,35 - 0,6;  $p < 0,001$ . Tỷ lệ đáp ứng khách quan là 74% và 45% ( $p < 0,001$ ). Trung vị sống thêm toàn bộ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê; HR 0,82; 95% CI 0,54 - 1,26;  $p = 0,36$ . Sống thêm 1 năm 84% trong nhóm điều trị crizotinib và 79% trong nhóm điều trị hóa chất. Tác dụng phụ của crizotinib là rối loạn thị giác, tiêu chảy, nôn mửa và phù. Tác dụng phụ của hóa chất chủ yếu mệt, nôn, buồn nôn, ăn mất ngon [121].

**Đột biến gen ROS:** C - ros oncogene 1 (ROS1) mã hóa một thụ thể tyrosine kinase từ gia đình thụ thể insulin. ROS1 được kích hoạt bằng cách sắp xếp lại nhiễm sắc thể trong một số bệnh ung thư, bao gồm UTPKTBN, ung thư đường mật, ung thư dạ dày, ung thư buồng trứng. Tái sắp xếp ROS 1 lần đầu tiên được phát hiện năm 2007 với khoảng 1 - 2% UTPKTBN. Tương tự ALK,

tái sắp xếp ROS1 thường gặp ở BN không hút thuốc hoặc tiền sử ít hút thuốc và ung thư biểu mô tuyến. Khoảng 50% trình tự là tương đồng giữa ROS1 và ALK. Các chất ức chế ALK như crizotinib và có thể làm ức chế cả hai Kinase. Crizotinib (Xalkori) được FDA phê duyệt cho điều trị UTPKTBN di căn có ROS - 1 (+) từ tháng 3/2016 [120],[122],[123].

**\*Đột biến gen BRAF:** Là 1 serine - threonine kinase thuộc họ gia đình RAF, nằm dưới con đường tín hiệu KRAS và trực tiếp tương tác với dòng tín hiệu MEK - ERK. Xảy ra ở khoảng ~ 50% ở u hắc tố, sau đó, đột biến BRAF cũng được phát hiện thấy ở ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến giáp dạng nhú và các ung thư khác. Các chất ức chế tyrosin kinase của BRAF (dabrafenib, vemurafenib) được phê duyệt trong điều trị u hắc tố ác tính có đột biến BRAF. Hiện nghiên cứu pha II phối hợp ức chế BRAF và MEK, dabrafenib và trametinib ở BN UTPKTBN giai đoạn IV đang thực hiện [124].

**\*Đột biến gen MET:** Chiếm khoảng 3% bệnh nhân UTPKPTBN, tiên lượng xấu cho các BN giai đoạn IV. Các nghiên cứu chỉ ra thuốc ức chế TKI MET có thể kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ cho những bệnh nhân này lên tới 24,6 tháng so với 8,1 tháng nếu không được điều trị. Tại ASCO 2017, MET được khuyến cáo thực hiện cho các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV đã làm các test gen khác mà âm tính. như EGFR, KRAS, ALK, ROS1, BRAF [125].

### ***1.5.2. Không có đột biến gen nhưng có receptor PD - 1 và PD - L1 dương tính***

Với những bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV không có đột biến gen nhưng có receptor PD-1 và PD – L1 dương tính thì hiện nay theo hướng dẫn thực hành của Hoa kỳ có thể điều trị bước một bằng các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch. Số tiền chi trả cho một đợt điều trị lên đến hơn một trăm triệu đồng. Tuy nhiên hiện vẫn chưa có thuốc tại Việt nam [112].

**\*Kháng thể kháng PD - 1 và PD - L1:** Là thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch. Bình thường tế bào lympho T có các receptor trên bề mặt được gọi PD - 1, giúp tế bào lympho T nhận diện và tiêu diệt tế bào ung thư. Tuy nhiên tế

bào ung thư lại giải phóng các chất gắn đặc hiệu PD - L1 và PD - L2, kết hợp với các receptor PD - 1. Do đó, làm kìm chế hoạt động của tế bào lympho T với tế bào ung thư. Các thuốc kháng thể kháng PD - 1 và PD - L1 sẽ gắn với PD - 1 và PD - L1, cản trở sự kết hợp của PD - 1 và PD - L1, từ đó kích hoạt tế bào lympho T hoạt động tiêu diệt tế bào ung thư.

+ Có 2 kháng thể kháng PD - 1 (như nivolumab) và kháng PD - L1 (như pembrolizumab, atezolizumab) hiện đã chứng minh hiệu quả trong điều trị bước đầu cho UTPKTBN giai đoạn tiến triển, di căn xa có PD - L1  $\geq 50\%$  và đã được đưa vào các sách hướng dẫn thực hành điều trị ung thư trên thế giới.

+ Reck M và cộng sự, trong một thử nghiệm lâm sàng pha 3, nhãn mở, đã tiến hành nghiên cứu trên 305 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến triển chưa điều trị gì trước đó. Bất thăm ngẫu nhiên chia 2 nhóm, một nhóm điều trị pembrolizumab và một nhóm điều trị bằng phác đồ hóa chất phối hợp 2 thuốc có platinum. Kết quả trung vị sống thêm không tiến triển là 10,3 tháng so với 6 tháng, HR0,5; 95% CI 0,37 - 0,68;  $p < 0,001$ . Ước đoán tỷ lệ sống thêm toàn bộ vào thời điểm 6 tháng là 80,2% trong nhóm pembrolizumab và 72,4% trong nhóm điều trị hóa chất, HR 0,6; 95% CI 0,41 - 0,89;  $p = 0,005$ . Ít tác dụng phụ hơn trong nhóm dùng pembrolizumab so với điều trị hóa chất [126],[127].

### **1.5.3. Không có đột biến gen**

Hóa trị hoặc hóa trị kết hợp với kháng tăng sinh mạch bevacizumab nếu là ung thư biểu mô không phải tế bào vảy.

### **1.6. Điều trị duy trì và bước 2, 3**

Là điều trị sau khi bệnh nhân giai đoạn tiến triển đã điều trị 4 - 6 đợt hóa trị, không có dấu hiệu bệnh tiến triển nữa. Có thể điều trị đến khi bệnh tiến triển trở lại hoặc khi không chịu được tác dụng phụ của hóa trị. Các bệnh nhân có thể được điều trị duy trì với đơn chất (hoặc là hóa chất, sinh học, điều trị đích). Điều trị duy trì bằng kéo dài hóa trị sau bước đầu phối hợp platinum

cho các bệnh nhân giai đoạn tiến triển quá 4 - 6 chu kỳ không được khuyến cáo. Trong phân tích tổng hợp dựa trên 5 thử nghiệm so sánh 6 chu kỳ với 3 chu kỳ. Có 4 thử nghiệm lâm sàng chỉ ra không cải thiện sống thêm toàn bộ có ý nghĩa thống kê (9,5 so với 8,7 tháng) tuy nhiên sống thêm không bệnh cao hơn có ý nghĩa thống kê trong nhóm bệnh nhân kéo dài đến 6 chu kỳ (6,1 so với 5,3 tháng) [128],[129].

Mặc dù kéo dài phác đồ điều trị không được khuyến cáo, nhưng điều trị duy trì bằng đơn hóa chất như: pemetrexed, docetaxel, gemcitabin hay bằng bevacizumab hoặc ức chế TKIs (gefitinif, enortinib) cho thấy tăng sống thêm không tiến triển, có thể cải thiện sống thêm toàn bộ [130],[131],[132],[133],[134],[135],[136].

Bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB - IV hoặc tái phát di căn tiến triển sau điều trị bước 1 sẽ được điều trị bước 2 và bước 3. Mục tiêu của điều trị bước 2 là cải thiện chất lượng sống nhờ thuyên giảm triệu chứng, kéo dài thời gian sống. Nếu bệnh nhân có đột biến gen: Điều trị với các thuốc nhắm trúng đích phân tử. Nếu có triệu chứng thì kết hợp với điều trị tại chỗ. Nếu bệnh nhân không có đột biến gen: Đã được điều trị hóa chất bước 1 tiến triển: docetaxel, pemetrexed, gemcitabin và erlotinib là những thuốc được chỉ định điều trị tiếp theo sau hay có PS 0 – 2 [112].

### **1.7. Lịch sử hóa trị ung thư phổi giai đoạn IIIB, IV trên thế giới**

Lịch sử điều trị hóa chất cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn được nghiên cứu và áp dụng từ đầu những năm 1980. Có hơn 50 hóa chất được nghiên cứu cho điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn trong thời gian này. Tuy nhiên, chỉ có vài tác nhân cho kết quả kháng u trên 15%, đó là: cisplatin, ifosphamide, mytomycinC, vindesin và vinblastin. Tiếp sau, etoposide cho tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 11% (dao động 3 - 21%) được bổ sung thêm vào danh sách này. Trong số đó đơn chất platinum cho sống thêm toàn bộ trung vị 6 - 8 tháng.

Hiệp hội ung thư Mỹ (ASCO) chấp nhận điều trị này cho UTPKTBN giai đoạn muộn [137]. Nhóm hợp tác phân tích đa trung tâm UTPKTBN (2008) đã dựa trên dữ kiện gồm 2714 bệnh nhân trong 16 thử nghiệm lâm sàng đã chỉ ra lợi ích của hóa trị so với chăm sóc triệu chứng đơn thuần cho giai đoạn muộn có ý nghĩa thống kê (HR, 0.77; 95% CI, 0.71 to 0.83;  $P < 0.0001$ ), tăng sống thêm từ 20% lên 29% tại thời điểm 1 năm. Lợi ích sống thêm này không phụ thuộc vào loại mô bệnh học, chỉ số toàn trạng và tuổi (kết quả này được thực hiện trên quần thể không chọn lọc về đột biến gen) [138]. Một nghiên cứu phân tích khác cho thấy sử dụng phác đồ phối hợp với cisplatin làm giảm 27% tỷ lệ tử vong trong năm đầu và tăng 10% tỷ lệ sống thêm 1 năm so với nhóm điều trị triệu chứng đơn thuần từ 16% lên 26% và thời gian sống thêm toàn bộ trung bình tăng từ 6 đến 8 tháng [128].

Bước sang thập niên 90, nhiều tác nhân chống ung thư mới được phát hiện như taxans (docetaxel, paclitaxel), vinorelbin, gemcitabine. Phác đồ phối hợp hai thuốc được chứng minh tốt hơn phác đồ đơn chất về cải thiện tỷ lệ đáp ứng, sống thêm tuy nhiên độc tính tăng hơn. Các phác đồ phối hợp hai thuốc cũng tốt hơn ba thuốc vì nhiều độc tính hơn và hiệu quả cũng không hơn [139],[140].

Phác đồ điều trị phối hợp platinum với một trong số tác nhân mới là xu hướng chủ đạo cho thời kỳ này giúp kéo dài sống thêm toàn bộ với trung vị 8 - 10 tháng. Không chứng minh được sự khác biệt về hiệu quả giữa các tác nhân mới này khi phối hợp cùng platinum. Các phác đồ phối hợp này cho hiệu quả cao hơn phác đồ cổ điển platinum - etoposide về cả đáp ứng khối u cũng như thời gian sống thêm, ngoài ra giúp cải thiện chất lượng sống trong nhiều nghiên cứu [141],[142],[143],[144].

Carboplatin là đồng phân cisplatin được sử dụng thay thế cho cisplatin với độc tính ít hơn [145]. Vào những năm 2000, pemetrexed kết hợp với

platin trên bệnh nhân ung thư biểu mô không phải tế bào vảy cho kết quả cao hơn hẳn phác đồ vẫn sử dụng trước đó với trung vị sống thêm toàn bộ lên tới 11 tháng [146].

Hiện nay ung thư biểu mô không phải tế bào vảy hiệu quả điều trị sẽ cao hơn khi được phối hợp hóa trị với thuốc điều trị đích kháng tăng sinh mạch như bevacizumab, cetuximab [147]. Và trong một số thử nghiệm khác nữa đã chỉ ra lợi ích sống thêm cao hơn nữa khi điều trị duy trì đơn hóa chất hoặc điều trị đích sau khi dùng tổ hợp hóa chất có platinum điều trị trước đó [132],[133].

\*Chống tăng sinh mạch VGFR:

+ *Bevacizumab (Avastin)*: Là kháng thể đơn dòng chống tăng sinh mạch máu, thuốc chỉ định cho UTPKTBN là loại UTBM tuyến giai đoạn tiến triển hoặc tái phát. Bevacizumab nên được duy trì đến tận khi bệnh tiến triển. Bevacizumab được thêm vào các phác đồ hóa chất phối hợp với trường hợp mô bệnh học không phải tế bào vảy, thể trạng bệnh nhân tốt, cho kết quả tỷ lệ đáp ứng cao hơn, sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ kéo dài hơn so với điều trị hóa chất đơn thuần. Một số thử nghiệm ban đầu chỉ thực hiện trên bệnh nhân có PS 0 - 1, không di căn não, không ho ra máu. Tuy nhiên trong những thử nghiệm mới đây cho thấy bevacizumab an toàn cả trên những bệnh nhân di căn não trước đó cũng như đang dùng các thuốc chống đông. Thử nghiệm E4599 của ECOG (Nhóm nghiên cứu ung thư châu âu). So sánh 2 nhóm điều trị hóa chất phác đồ paclitaxel - carboplatin và paclitaxel - carboplatin - bevacizumab. Kết quả, tăng có ý nghĩa thống kê tỷ lệ đáp ứng khách quan 35% so với 15%, trung vị sống thêm toàn bộ 12,3% so với 10,3 tháng, sống thêm không tiến triển 6,2 so với 4,5 tháng trong nhóm thêm bevacizumab [148].

+ *Cetuximab (Erbix)*: là kháng thể đơn dòng chống yếu tố phát triển biểu mô, có thể kết hợp với hóa chất platinum hoặc kết hợp với vinorelbin



(Navelbine) chỉ định cho những bệnh nhân thể trạng PS 0 - 2, giai đoạn tiến triển hoặc là tái phát.

Bonomi (2000) thực hiện nghiên cứu so sánh thời gian sống thêm và chất lượng sống của UTPKTBN giai đoạn tiến triển di căn xa được điều trị bằng phác đồ paclitaxel với 2 liều cao, thấp kết hợp cisplatin so với phác đồ etoposide với cisplatin. Kết quả trung vị sống thêm nhóm phối hợp paclitaxel – cisplatin 9,9 tháng, tỷ lệ sống thêm 1 năm 39% cao hơn nhóm etoposide - cisplatin 7,6 tháng và 31,8% với  $p = 0,048 < 0,05$ , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [149].

### **1.8. Hóa trị ung thư phổi giai đoạn IIIB, IV tại Việt Nam**

Hiện nay điều trị UTPKTBN giai đoạn IIIB, IV liên tục nhận được những thành tựu mới bởi các thuốc điều trị đích, ức chế miễn dịch điểm kiểm soát cho kết quả điều trị cao hơn về sống thêm toàn bộ cũng như hạn chế bớt các tác dụng phụ, giúp cải thiện chất lượng sống tốt hơn cho bệnh nhân so với hóa trị. Tuy nhiên, tại Việt nam không phải tất cả bệnh nhân đều có cơ hội điều trị bằng các phương pháp này vì giá thành quá cao mà bảo hiểm chỉ chi trả một phần cho bệnh nhân. Thêm nữa số bệnh nhân có đột biến gen chiếm tỷ lệ thấp trong tổng số bệnh nhân. Do đó hóa trị cho đến nay vẫn đóng một vai trò không thể thiếu trong các phương pháp điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn. Phác đồ phổ biến vẫn là kết hợp 2 hóa chất có chứa platinum hoặc đơn chất nếu thể trạng yếu. Một số nghiên cứu về UTPKTBN giai đoạn IIIB, IV tại Việt Nam như sau:

Tác giả Vũ Văn Vũ (2006) nghiên cứu trên 124 bệnh nhân được điều trị hóa chất tại Bệnh viện Ung bướu TPHCM từ 2001 - 2006, hầu hết bệnh nhân (96,3%) được dùng hóa liệu pháp phối hợp bước một và chỉ có 3,7% bệnh nhân được dùng hóa liệu pháp đơn chất. Các phác đồ phối hợp chủ yếu cisplatin/ etoposide và carboplatin/ etoposide là 67,7%. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 32,2%. Trong đó tỷ lệ đáp ứng phác đồ cũ 30,7% và phác đồ mới 36,3%. Có

60 - 80% bệnh nhân giảm được các triệu chứng ho, khó thở, đau ngực, khó chịu nhờ điều trị hóa chất. Trung vị sống thêm toàn bộ 9,87 tháng, sống thêm 1 năm 25% [150].

Bùi Quang Huy (2008) nghiên cứu phác đồ Gemcitabin/Cisplatin trên 45 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB, IV điều trị tại Bệnh viện K giai đoạn 2001 - 2006, cho tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 39,9%, tỷ lệ này cao hơn ở nhóm giai đoạn IIIB so với giai đoạn IV xong không có ý nghĩa thống kê. Thời gian sống thêm trung bình 8,9 tháng. Sống thêm trung bình 2 năm 4,4% [151].

Lê Thu Hà (2009) nghiên cứu 45 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB, IV điều trị phác đồ paclitaxel - carboplatin tại Bệnh viện Ung bướu Hà nội giai đoạn 2006 - 2009. Tỷ lệ đáp ứng là 31,1%, không có đáp ứng toàn bộ. Thời gian sống trung bình 10,65 tháng. Sống thêm toàn bộ 2 năm 6,9% [152].

Nguyễn Thị Thanh Huyền (2007) nghiên cứu 65 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB, IV điều trị phác đồ Docetaxel – Carboplatin cho tỷ lệ đáp ứng chung 41,5%, trong đó đáp ứng hoàn toàn 1,5%. Đáp ứng cơ năng đạt 69%. Thời gian sống thêm trung bình  $11 \pm 0,9$  tháng. Tỷ lệ sống thêm 1 năm, 2 năm lần lượt là 34,6% và 4,2% [153].

## **1.9. Thuốc sử dụng trong nghiên cứu**

### ***1.9.1. Paclitaxel***

***Công thức hóa học:*** Công thức phân tử: [C<sub>47</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>14</sub>]. Trọng lượng phân tử: 853.906 g/ mol.

***Cơ chế tác dụng:*** Paclitaxel là thuốc chống tạo các vi thể quản do làm tăng quá trình trùng hợp các dimer tubulin của các vi thể quản, ổn định chúng do ngăn cản quá trình giải trùng hợp, do đó, ức chế sự tái tổ chức lại bình thường của mạng vi thể quản, một hiện tượng thiết yếu trong quá trình phân bào.

***Dược động học:*** Thời gian tác dụng từ 3 đến 24 giờ. Thời gian bán hủy từ 5,3 đến 17,4 giờ. Tỷ lệ gắn với protein huyết tương khoảng 89%. Thuốc chủ yếu

được chuyển hóa bởi gan và thanh thải qua mật, một phần thải trừ qua nước tiểu (1,9% - 12,7%).

**Chỉ định:** Ung thư phụ khoa (buồng trứng, cổ tử cung, vú...), ung thư phổi, ung thư đầu mặt cổ. U hắc tố ác tính. Saccom Kaposi ở bệnh nhân AIDS.

**Liều lượng và cách dùng:**

- Liều lượng: 175 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch chậm trong 3 giờ, chu kỳ 21 ngày.

- Cách dùng: Dùng kèm với corticoid (dexamethason uống và tiêm trước khi dùng thuốc) và thuốc kháng histamin H1 (ranitidin hoặc cimetidin) và thuốc kháng histamin H2 (diphenhidramin).

**Tác dụng không mong muốn:** Ức chế tủy xương: chủ yếu làm giảm bạch cầu trung tính; Phản ứng quá mẫn: khó thở, nóng đỏ bừng, đau ngực, tăng nhịp tim và giảm huyết áp, co thắt phế quản, mề đay...; Tim mạch: có thể gây giảm huyết áp, chậm nhịp tim, bất thường trên điện tim; Các tác dụng không mong muốn khác có thể gặp: rối loạn cảm giác, rối loạn chức năng gan (hiếm gặp), đôi khi gây tiêu chảy nhẹ hoặc trung bình, đau cơ, khớp, động kinh... [154],[155].

**1.9.2. Cisplatin**

**Công thức hóa học:** Công thức phân tử: [Pt (NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>]. Trọng lượng phân tử: 300.01 g/mol

**Cơ chế tác dụng:** Cisplatin có tác dụng độc với tế bào, chống u và có đặc tính sinh hóa giống các hợp chất thuộc nhóm alkyl hóa do tạo thành các liên kết chéo bên trong và giữa các sợi AND, làm thay đổi cấu trúc của ADN và ức chế tổng hợp ADN. Ngoài ra, cisplatin còn ức chế tổng hợp protein và ARN.

**Được động học:** Thời gian bán hủy khoảng 30 phút. Trên 90% lượng platin trong máu liên kết đồng hóa trị với huyết tương. Thải trừ qua thận là chủ yếu.

**Tác dụng không mong muốn:** Độc tính trên thận. Bệnh lý thần kinh: dị cảm, mất phản xạ và mất khả năng cảm nhận.... Độc tính trên thính giác. Dị ứng thuốc: có thể xảy ra phản ứng quá mẫn. Chức năng gan: Tăng men gan và

tăng bilirubin. Độc tính huyết học: Giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, thiếu máu...  
 Phản ứng tại vị trí tiêm: Viêm mô tế bào xơ hóa và hoại tử, đau, phù, ban đỏ...  
 Gây ung thư: có thể gây bạch cầu cấp khi dùng cisplatin. Buồn nôn, nôn và tiêu chảy: Thường xuyên xảy ra sau khi sử dụng cisplatin.

**Chỉ định:** Ung thư tế bào mầm không phải dòng tinh di căn. Ung thư buồng trứng di căn. Ung thư bàng quang tiến triển và dai dẳng. Ung thư phổi giai đoạn muộn. Ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ.

**Chống chỉ định:**

- Mẫn cảm với cisplatin hoặc các sản phẩm có chứa platin.
- Phụ nữ có thai và cho con bú.
- Suy giảm chức năng thận.

**Liều lượng và cách dùng:**

- *Liều lượng:* 50 - 100 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch, chu kỳ 3 - 4 tuần.
- *Cách dùng:* Pha loãng thêm trong dung dịch NaCl 0,9% để đạt nồng độ tối thiểu 1 mg/ml. Bệnh nhân cần được cung cấp đủ nước trước khi truyền từ 2 đến 12 giờ và sau khi truyền cisplatin ít nhất 6 giờ. Tiêm trực tiếp dung dịch manitol 20% trước khi truyền cisplatin thời gian ngắn hoặc truyền thêm dịch tinh thể và truyền manitol 20% khi truyền nhiều giờ [156],[157].

**1.9.3. Etoposide**

**Công thức hóa học:** Công thức phân tử: [C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>O<sub>13</sub>]. Trọng lượng phân tử: 588,557 g/mol.

**Cơ chế tác dụng:** Etoposide gây ức chế Topoisomerase II, là enzym gây đứt gãy chuỗi xoắn kép AND trong quá trình nhân bản, sao chép và sửa chữa. Etoposide làm ổn định phức hợp được tạo bởi sự tiếp cận của đơn vị protein của enzyme tới nhóm 5 - phosphate của phân đoạn ADN tách ra. Sau đó, khả năng sửa chữa của các phân tử đoạn ADN bị giảm bớt.

**Dược động học:** Thuốc liên kết với protein huyết tương 94 - 98% và được chuyển hóa tại gan và được bài tiết qua nước tiểu, 52% dưới dạng không đổi.

**Tác dụng không mong muốn:**

- Úc chế tủy xương mức độ nặng.
- Độc tính dạ dày ruột: Gây nôn mức độ thấp ở người lớn và mức độ vừa ở trẻ em.
- Phản ứng quá mẫn.
- Hạ huyết áp: Xuất hiện do việc truyền thuốc quá nhanh.
- Gây ung thư: Có thể gây bệnh bạch cầu cấp thứ phát.
- Các tác dụng không mong muốn khác: Có thể gây suy gan, hạ albumin máu, suy thận, rụng tóc, viêm thần kinh, gây buồn ngủ, mệt mỏi, phát ban da, ngứa, tăng sắc tố da, chứng khó nuốt, mù thoáng qua, viêm tĩnh mạch.

**Chỉ định điều trị:**

- Ung thư phổi.
- U nguyên bào tinh hoàn.
- Bệnh bạch cầu cấp tính.
- Bệnh u lympho ác tính không Hodgkin.

**Chống chỉ định:**

- Mẫn cảm với etoposide.
- Suy gan nặng.
- Úc chế tủy xương nặng.
- Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

**Liều lượng và cách dùng:**

- Liều lượng: 50 - 100 mg/m<sup>2</sup>, truyền tĩnh mạch trong 1 - 5 ngày liên tục. Tổng liều không vượt qua 400 mg/m<sup>2</sup> cho cả đợt điều trị.

- Cách dùng: Dung dịch được pha loãng với 250 ml NaCl 0,9% hoặc Glucose 5%. Nồng độ dịch truyền không quá 0,25 mg/ml để tránh kết tủa. Thời gian truyền 30 - 60 phút [158],[159].

## CHƯƠNG 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

168 Bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB, IV hóa trị tại Bệnh viện K Trung ương bằng phác đồ paclitaxel - cisplatin (viết tắt là nhóm PC) hoặc phác đồ etoposide - cisplatin (viết tắt là nhóm EP) từ năm 2009 đến 2013.

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

- BN được chẩn đoán xác định UTPKTBN dựa Theo phân loại MBH của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) năm 2004. Kết quả đọc GPB tại Bệnh viện K.

- Giai đoạn bệnh IIIB, IV theo phân loại TNM lần thứ 7 xuất bản năm 2009 của UICC – AJCC.

- Bệnh nhân giai đoạn IIIB là những BN không có chỉ định điều trị hóa xạ trị đồng thời triệt căn hoặc từ chối hóa xạ trị đồng thời.

- Tuổi  $\geq 18$  tuổi.

- Thể trạng ECOG 0,1.

- BN phải có các tổn thương đích để đánh giá mức độ đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

- Không có tổn thương di căn não.

- Xét nghiệm huyết học, chức năng gan thận, tim mạch trong giới hạn bình thường.

- BN không có bệnh ung thư thứ hai kèm theo.

- BN chưa được hóa trị trước đó.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

- BN có đầy đủ thông tin về hành chính, tiền sử, bệnh sử, khám lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng và được lưu trữ trong hồ sơ bệnh án.

### **2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ**

- Mắc các bệnh phối hợp: Bệnh nhiễm trùng đang hoạt động, ĐTĐ típ II chưa kiểm soát được Glucose máu, tăng huyết áp không kiểm soát, đau thắt ngực không ổn định, suy tim ứ huyết, tiền sử nhồi máu cơ tim, bệnh thần kinh ngoại vi, suy gan, suy thận nặng, viêm gan virus B hoạt động.

- BN bỏ dở điều trị không vì lý do chuyên môn (khi bệnh chưa tiến triển và không có tác dụng không mong muốn trầm trọng) hay từ chối hợp tác, không theo dõi được.

## **2.2. Phương pháp nghiên cứu**

**2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:** Sử dụng mô hình nghiên cứu hồi cứu và tiến cứu, can thiệp mô tả có đối chứng, theo dõi dọc.

Thu thập bệnh nhân từ tháng 1/2009 đến tháng 06/2013.

### **\*Phương pháp chọn mẫu**

Bệnh nhân trong nghiên cứu được chia thành 2 nhóm: Nhóm PC là những bệnh nhân được điều trị bằng hóa chất kết hợp paclitaxel - cisplatin; nhóm EP là những bệnh nhân được điều trị bằng hóa chất kết hợp etoposide - cisplatin.

### **\*Cách tính cỡ mẫu**

Tính cỡ mẫu theo phương pháp ngẫu nhiên đơn:

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

Trong đó:

n là cỡ mẫu nghiên cứu.



$Z_{1-\alpha/2}^2$ : Là mức ý nghĩa, lấy mức ý nghĩa 95% thì  $Z_{1-\alpha/2}^2 = 1,96$

p là tỷ lệ người mắc bệnh hoặc có tình trạng sức khỏe cần quan tâm nghiên cứu, thường dựa vào số liệu từ các nghiên cứu trước hoặc có thể đưa ra con số ước tính nếu không có số liệu đó.

$$q = 1 - p$$

d: Là độ sai khác trong chọn mẫu, giá trị của d nằm trong khoảng từ 0 - 1 và có thể ước tính giá trị này.

Áp dụng trong nghiên cứu này:

Lấy mức ý nghĩa 95% thì  $Z_{1-\alpha/2}^2 = 1,96$

p = 0,07 (có 7% người bị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn IIIB, IV sống thêm 2 năm sau điều trị theo kết quả nghiên cứu của Lê Thu Hà năm 2009).

$$q = 1 - p = 0,93$$

d = 0,05 (độ sai khác trong chọn mẫu)

$$\text{ta có: } n = 1,96 (0,07 \times 0,93) / 0,05^2$$

$$n = 51$$

Theo công thức trên cỡ mẫu lý thuyết cần cho nghiên cứu là 102 bệnh nhân

Nhóm PC: 22 hồi cứu, 62 tiền cứu. Nhóm EP: 48 hồi cứu, 36 tiền cứu

### **2.2.2. Phương tiện nghiên cứu**

#### **Các thuốc dùng trong nghiên cứu**

- **Paclitaxel** (Biệt dược: Anzatax, Paclitaxel Actavis, Paclitaxel Stragen)

Hàm lượng: Lọ 100 mg, 150 mg, 30 mg, 300 mg

Dây truyền có gắn màng vi lọc với đường kính lỗ lọc  $\leq 0,22\mu\text{m}$ .

- **Cisplatin** (Biệt dược: Cisplatin Ebewe)

Hàm lượng: Lọ 50 mg, 10 mg

- **Etoposide**: (Biệt dược: Etoposide Ebewe)

Hàm lượng: Lọ 100 mg, 50 mg

### **2.2.3. Các bước tiến hành**

#### **2.2.3.1. Thu thập thông tin chẩn đoán và phương pháp điều trị trước đó**

- Chẩn đoán mô bệnh học là ung thư phổi không phải tế bào nhỏ. Với các mẫu mô từ các cơ sở y tế khác đều được hội chẩn lại tại Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện K Trung ương.

- Tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào.
- Tiền sử gia đình mắc bệnh ung thư.
- Xạ trị triệu chứng cho giai đoạn IIIB.
- Xạ trị triệu chứng cho giai đoạn IV chống chèn ép, giảm đau.
- Phẫu thuật trước đó.
- Bệnh nội khoa mắc phải, điều trị phối hợp.
- Tác dụng phụ sau điều trị xạ trị.

#### **2.2.3.2. Thu thập thông tin trước điều trị hóa chất**

##### **• Lâm sàng**

- Tuổi, giới.
- Toàn trạng.
- Chiều cao, cân nặng.
- Đánh giá chỉ số toàn trạng ECOG PS theo tiêu chuẩn (Phụ lục 5).
- Tính chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index: BMI) (Phụ lục 5).
- Triệu chứng cơ năng: Ho, khó thở, đau ngực,...
- Triệu chứng thực thể: Hạch ngoại biên, hội chứng hô hấp, hội chứng chèn ép, các hội chứng cận u, triệu chứng di căn xa...

##### **• Cận lâm sàng**

##### **- Chẩn đoán hình ảnh**

+ Xác định các tổn thương tái phát, di căn, tiên tri: vị trí, kích thước, số lượng tổn thương.

+ CT lồng ngực, CT ổ bụng, IRM sọ não, xạ hình xương, siêu âm ổ bụng, siêu âm màng ngoài tim, PET - CT.

- **Xét nghiệm đánh giá chức năng gan, thận, tim mạch... trước điều trị.**

+ Xét nghiệm máu thường qui trước điều trị: Công thức máu, sinh hóa máu (ALT, AST, ure, glucose, bilirubin...).

+ Xét nghiệm chỉ điểm khối u: CEA, Cyfra 21 - 1, SCC.

### **2.2.3.3. Điều trị hóa chất**

- Giải thích cho BN và gia đình người bệnh về tình trạng bệnh tật và phương pháp điều trị sắp tới.

- Giải thích, hướng dẫn cho BN và gia đình về các tai biến, tác dụng không mong muốn của thuốc hóa chất xảy ra trong quá trình điều trị. Các theo dõi lâm sàng, cận lâm sàng sau điều trị theo chỉ định của thầy thuốc.

- Bệnh nhân và người nhà ký cam kết lựa chọn phương pháp điều trị, cũng như rủi ro gặp phải trong quá trình điều trị.

- Phác đồ điều trị (2 nhóm)

○ Phác đồ paclitaxel - cisplatin (Nhóm PC): paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, ngày thứ 1, cisplatin 75 mg/ m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, ngày 2. Chu kỳ mỗi 3 tuần.

○ Phác đồ etoposide - cisplatin (Nhóm EC): etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch từ ngày 1 đến ngày 3, cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, ngày 1. Chu kỳ mỗi 3 tuần.

- Nhóm PC: Bệnh nhân truyền hóa chất phác đồ paclitaxel - cisplatin

+ Chuẩn bị bệnh nhân trước khi bắt đầu dùng thuốc, mọi bệnh nhân phải dùng trước một số thuốc gồm: Glucocorticoid (dexamethason 20 mg uống trước truyền paclitaxel 12 giờ và 6 giờ); kháng histamin H1 (50 mg diphenhydramin hoặc 10 mg chlorpheniramin tiêm tĩnh mạch) và kháng

histamin H2 (50 mg ranitidin hoặc 300 mg cimetidin tiêm tĩnh mạch trước truyền paclitaxel 30 đến 60 phút).

+ Chỉ dùng paclitaxel khi số lượng bạch cầu trung tính  $\geq 1,5G/l$  và số lượng tiểu cầu  $\geq 100 G/l$ . Những bệnh nhân bị giảm bạch cầu trung tính nặng (bạch cầu trung tính  $< 0,5G/l$  trong 7 ngày hoặc hơn) hoặc bị bệnh lý thần kinh ngoại biên nặng, liều phải được giảm 20% trong các lần điều trị tiếp theo.

+ Paclitaxel phải được truyền bằng dây truyền có gắn màng vi lọc với đường kính lỗ lọc  $\leq 0,22\mu m$ .

+ Phác đồ có cisplatin: Bệnh nhân cần được cung cấp đủ nước trước khi truyền từ 2 đến 12 giờ và sau khi truyền cisplatin ít nhất 6 giờ. Chính vì lý do này, khuyến cáo truyền dung dịch NaCl 0,9% hoặc dung dịch 0,45% và Glucose 5% với tốc độ truyền khoảng 200 ml/ giờ. Cần phải truyền manitol nếu ít nước tiểu. Bệnh nhân cần uống nhiều nước trong vòng 24 giờ sau khi truyền thuốc để đảm bảo nước tiểu đạt từ 100 - 200 ml/ giờ.

- Nhóm EP: Bệnh nhân truyền hóa chất phác đồ etoposide - cisplatin

+ Không cần dùng thuốc chống dị ứng giống như phác đồ có paclitaxel.

+ Chuẩn bị bệnh nhân cho phác đồ dùng cisplatin giống như ngày truyền thứ 2 của nhóm PC.

- Chuẩn bị hóa chất:

o Paclitaxel: Pha chế trong dung dịch NaCl 0,9% hoặc Glucose 5% 500ml, truyền tĩnh mạch trong 3 giờ. Sử dụng ngay sau pha chế.

o Cisplatin: Dung dịch sau pha chế có thể hòa loãng thêm trong dung dịch nước muối đẳng trương 0,9% từ 50 - 250 ml. Đạt nồng độ tối thiểu 1 mg/ml. Không nên dùng truyền tĩnh mạch trực tiếp dung dịch chưa pha loãng.

o Etoposide: Dung dịch được pha loãng với 250 ml NaCl 0,9% hoặc Glucose 5%. Dung dịch ngay sau khi pha loãng được dùng truyền tĩnh mạch.

Nồng độ dịch truyền không quá 0,25 mg/ml để tránh kết tủa. Thời gian truyền 30 - 60 phút.

#### **2.2.3.4. Theo dõi tác dụng không mong muốn**

+ Theo dõi ngay trong lúc truyền: Phát hiện và xử lý kịp thời những trường hợp sốc phản vệ, phản ứng quá mẫn với thuốc...

+ Theo dõi sau truyền: Phản ứng quá mẫn muộn, giữ nước sau truyền, suy thận cấp,...

+ Theo dõi sau mỗi đợt điều trị (3 tuần): Lâm sàng, dung nạp thuốc, xét nghiệm công thức máu, chức năng gan thận đánh giá độc tính của thuốc sau mỗi đợt điều trị.

+ Điều trị giảm bạch cầu, giảm bạch cầu có sốt: Yếu tố kích thích tăng trưởng bạch cầu hạt (GCSF) 300 Mcg/ngày, tiêm dưới da khi bạch cầu đa nhân trung tính giảm <1,5G/l. Kháng sinh tiêm khi có sốt, dấu hiệu nhiễm trùng.

+ Điều trị dự phòng sốt giảm bạch cầu: Với BN có sốt giảm bạch cầu đa nhân trung tính độ III, IV có thể tiêm dự phòng GCSF 300 Mcg/ngày sau truyền hóa chất 24 giờ x 3 - 5 ngày.

#### **2.2.3.5. Điều trị phối hợp trong quá trình điều trị hóa chất**

- Điều trị thuốc phối hợp ngăn ngừa, hỗ trợ nhằm giảm tác dụng không mong muốn của thuốc: Chống nôn odansetron 8 mg x 2 lần/ ngày, chống tiêu chảy, chống viêm...

- Điều trị nội khoa phối hợp: Nâng cao thể trạng, điều trị triệu chứng, giảm đau...

- Thuốc ức chế hủy xương trong trường hợp di căn xương.

- Xạ trị phối hợp giảm đau, chống chèn ép cho giai đoạn IV.

- Xạ trị cho những trường hợp giai đoạn IIIB không còn chỉ định xạ triệt căn, trước hoặc sau hóa trị.

### 2.2.3.6. *Đánh giá đáp ứng điều trị*

- **Đánh giá đáp ứng chủ quan**

- Đánh giá đáp ứng chủ quan với các triệu chứng hô hấp thường gặp như ho, khó thở, đau ngực, lượng hóa theo bộ câu hỏi EORTC QOL - C30 và EORTC QOL - LC 13 cho bệnh nhân ung thư phổi [160], [161] (Phụ lục 2).

- Thời điểm đánh giá: Trước điều trị, sau mỗi 3 tuần tại các thời điểm thăm khám trước đợt hóa trị.

- Cách đánh giá: Với từng triệu chứng, tại bất cứ thời điểm đánh giá nào giá trị tính được sẽ so sánh với lần đánh giá trước hay ban đầu. Đánh giá mức độ đáp ứng chủ quan tính trên lần đánh giá có giá trị cao nhất (VD: lần 1: giữ nguyên, lần 2: cải thiện, lần 3: xấu đi thì đáp ứng chủ quan được tính là cải thiện).

- Tiêu chuẩn về mức độ đáp ứng: Có 3 mức độ:

- Cải thiện: Giảm ít nhất 10 điểm so với lần đánh giá trước hay giảm hơn ban đầu tại bất kỳ thời điểm nào.

- Ổn định: Thay đổi dưới 10 điểm.

- Xấu đi: Tăng từ 10 điểm trở lên.

Tiêu chuẩn triệu chứng nặng lên trầm trọng: Bệnh nhân được coi là có triệu chứng nặng lên trầm trọng khi tăng từ 10 điểm trở lên ở bất kỳ thời điểm đánh giá nào so với thời điểm ban đầu.

- Các biến số cần đánh giá:

- Mức độ đáp ứng: Cải thiện, ổn định hay xấu đi.

- Thời gian ghi nhận xuất hiện đáp ứng.

- Thời gian dẫn tới triệu chứng trầm trọng hơn (khoảng thời gian tính từ thời điểm đánh giá là có đáp ứng tới ngày đầu tiên xuất hiện triệu chứng tăng nặng hơn. Những trường hợp không có dấu hiệu bệnh tăng nặng thêm trong suốt quá trình điều trị thì sẽ lấy điểm đánh giá vào thời điểm đánh giá cuối).

- Công thức tính điểm và đánh giá theo bộ câu hỏi.

- Đối với mỗi bệnh nhân ở mỗi thời điểm đánh giá và mỗi tiêu chí đánh giá

○ Tính số điểm thô (Raw Score): kí hiệu RS

RawScore = RS = (tổng số điểm của tiêu chí)/ số câu hỏi của tiêu chí.

○ Tính điểm số đánh giá: kí hiệu S (Score).

○ Đối với tiêu chí triệu chứng.

Score = [(RS - 1)/ số khoảng cách mức độ] x 100

○ Các thông số sử dụng

**Bảng 2.1. Bảng đánh giá đáp ứng chủ quan**

<b>Triệu chứng</b>	<b>Số câu hỏi</b>	<b>Khoảng giá trị</b>	<b>EORTC - C30</b>	<b>EORTC - LC 13</b>
Đau ngực	4	4	9,19	10
Khó thở	3	4		3,4,5
Ho	2	3	8	1

• **Đánh giá đáp ứng khách quan**

- Bao gồm: Đánh giá sự thay đổi kích thước, tính chất khối u; xác định các tỷ lệ đáp ứng khách quan theo RECIST và mối liên quan giữa đáp ứng với một số yếu tố.

- Thời điểm đánh giá: Sau mỗi 3 chu kỳ hóa chất hoặc khi có diễn biến bất thường trên lâm sàng.

- Phương pháp đánh giá: Thu thập thông tin lâm sàng, cận lâm sàng như trước điều trị. Các tổn thương đích được đo với cùng phương pháp và so sánh trước điều trị.

- Các mức độ: Theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng với tổn thương đích RECIST 1.1 - WHO (2009) [162]. Đây là hệ thống đánh giá mới nhất và áp

dụng phổ biến trong các nghiên cứu, thử nghiệm lâm sàng với BN ung thư trên toàn thế giới hiện nay. Gồm 4 mức độ: đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh giữ nguyên và bệnh tiến triển.

- Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn + tỷ lệ đáp ứng một phần
- Tỷ lệ kiểm soát bệnh = Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn + tỷ lệ đáp ứng một phần + tỷ lệ bệnh giữ nguyên.

### **Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng theo RECIST**

#### **\*Một số quy ước:**

- *Tổn thương đo được*: Là tổn thương có thể đo được chính xác ít nhất một đường kính với đường kính lớn nhất  $\geq 20$  mm theo các phương pháp thông thường hoặc  $\geq 10$  mm bằng chụp CT.

- *Tổn thương không đo được*: Là các tổn thương khác các tổn thương nói trên gồm các tổn thương nhỏ (đường kính lớn nhất  $< 20$  mm theo các phương pháp thông thường hoặc  $< 10$  mm bằng chụp CT).

- *Tổn thương đích*: Là tổn thương đo được trên lâm sàng hoặc trên chẩn đoán hình ảnh, mỗi tổn thương có kích thước tối thiểu  $\geq 20$  mm bằng các phương pháp thông thường hoặc trên 10 mm bằng chụp CT xoắn ốc, mỗi cơ quan lấy tối đa 5 tổn thương là tổn thương đích, tổng cộng 10 tổn thương trên cơ thể và tất cả các cơ quan có tổn thương có đại diện, lấy tổng đường kính của các tổn thương chọn làm tổn thương đích để làm cơ sở đánh giá đáp ứng, các tổn thương đã được tia xạ trước đó không được xem là tổn thương đích. Các tổn thương này được ghi lại lúc trước điều trị.

- *Tổn thương không phải đích*: Tất cả các tổn thương, vị trí bệnh còn lại được coi là các tổn thương không phải đích. Các tổn thương này không cần đo đạc nhưng ghi nhận có hoặc không trong suốt quá trình theo dõi.

- Các chất chỉ điểm u đơn thuần không được sử dụng để đánh giá đáp ứng.



**\*Đánh giá các tổn thương đích:**

- Đáp ứng hoàn toàn: Biến mất các tổn thương đích ít nhất kéo dài trong 4 tuần, không xuất hiện tổn thương mới.
- Đáp ứng một phần: Giảm ít nhất trên 30% tổng đường kính lớn nhất các tổn thương đích so với tổng đường kính lớn nhất ban đầu trong thời gian ít nhất 4 tuần, không xuất hiện tổn thương di căn mới, không có tổn thương tiến triển ở bất kỳ vị trí nào.
- Bệnh giữ nguyên: Tổng đường kính lớn nhất các tổn thương đích không giảm đủ để đánh giá đáp ứng một phần và cũng không tăng đủ để đánh giá bệnh tiến triển so với tổng đường kính lớn nhất lúc nhỏ nhất kể từ lúc bắt đầu điều trị trong thời gian ít nhất 4 tuần và không xuất hiện tổn thương mới.
- Bệnh tiến triển: Tăng ít nhất 20% tổng đường kính lớn nhất của các tổn thương đích so với tổng đường kính lớn nhất lúc nhỏ nhất kể từ lúc bắt đầu điều trị hoặc xuất hiện một hoặc nhiều tổn thương mới.

**\*Đánh giá các tổn thương không phải đích**

- Đáp ứng hoàn toàn: Biến mất tất cả các tổn thương không phải là đích và chất chỉ điểm u trở về bình thường.
- ĐUMP/BGN: Vẫn tồn tại một hoặc nhiều tổn thương không phải đích hoặc/ và các chất chỉ điểm u vẫn cao hơn giới hạn bình thường.
- BTT: Xuất hiện một hoặc nhiều tổn thương mới hoặc/ và các tổn thương không phải đích vốn có trước đó tiến triển rõ ràng.

**\*Đánh giá đáp ứng tổng thể**

**Bảng 2.2. Bảng đánh giá đáp ứng tổng thể**

<b>Tổn thương đích</b>	<b>Các tổn thương không phải đích</b>	<b>Tổn thương mới</b>	<b>Đáp ứng tổng thể</b>
ĐUHT	ĐUHT	Không	ĐUHT
ĐUHT	ĐUMP/BGN	Không	ĐUMP
ĐUMP	BGN	Không	ĐUMP
BGN	BGN	Không	BGN
BTT	Bất kỳ	Có/Không	BTT
Bất kỳ	BTT	Có/Không	BTT
Bất kỳ	Bất kỳ	Có	BTT

**2.2.3.7. Đánh giá thời gian sống thêm**

\* **Đánh giá thời gian sống thêm bao gồm:** Sống thêm không tiến triển (STKTT), sống thêm toàn bộ (STTB) tính bằng tháng, liên quan thời gian sống thêm với một số yếu tố.

\* **Xác định mốc thời gian**

- Ngày bắt đầu điều trị với hóa chất phác đồ PC hoặc EP.
- Ngày xuất hiện bệnh tiến triển khi đánh giá khách quan.
- Ngày BN tử vong.
- Ngày có thông tin cuối.
- Ngày kết thúc nghiên cứu (30/06/2013).

\* **Phương pháp đánh giá:**

- Đánh giá sống thêm theo phương pháp Kaplan - Meier (phương pháp ước tính xác suất chuyên biệt, áp dụng cho các dữ liệu quan sát chưa hoàn tất).

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

+ Phân tích đơn biến: Sử dụng test Log - rank khi so sánh sự khác biệt về khả năng sống thêm với một số yếu tố.

+ Phân tích đa biến: Sử dụng mô hình hồi qui Cox với độ tin cậy 95% ( $p = 0,05$ ).

**\* Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (SKTT)**

- Cách tính: Là khoảng thời gian tính từ khi bắt đầu truyền hóa chất đến khi bệnh tiến triển qua đánh giá đáp ứng khách quan (đối với BN tử vong hoặc mất thông tin mà không có bệnh tiến triển được xem như có bệnh tiến triển tại thời điểm tử vong hoặc mất thông tin).

- Công thức: (SKTT) (tháng) = (ngày có thông tin cuối, ngày bệnh tiến triển - ngày bắt đầu điều trị hóa chất) / 30,42.

- Xác định các giá trị trung vị, các xác suất sống thêm không tiến triển vào thời điểm 3 tháng; 6 tháng; 12 tháng (1 năm) sau điều trị.

- Phân tích mối liên quan giữa sống thêm không tiến triển với một số yếu tố: giới, tuổi, chỉ số toàn trạng, tình trạng mất cân, mô bệnh học, giai đoạn.

**\* Thời gian sống thêm toàn bộ (STTB)**

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

- Công thức: (STTB) (tháng) = (ngày có thông tin cuối, ngày chết - ngày bắt đầu điều trị hóa chất) / 30,42.

- Xác định các giá trị trung vị, các xác suất sống còn toàn bộ tại thời điểm 6 tháng, 12 tháng (1 năm), 24 tháng (2 năm), 36 tháng (3 năm) sau điều trị.

- Phân tích mối liên quan giữa sống thêm toàn bộ với một số yếu tố: giới, tuổi, mất cân, toàn trạng, giai đoạn, mô bệnh học...

### **2.2.3.8. Đánh giá độc tính phác đồ**

- Ghi nhận độc tính trước mỗi đợt điều trị hoặc khi có dấu hiệu lâm sàng.
- Đánh giá độc tính trên huyết học, chức năng gan, thận, tiêu hóa, tim mạch và một số độc tính khác trên các cơ quan ngoài hệ huyết học theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính của Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ, phiên bản 4.0, xuất bản năm 2009 (Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 - National Cancer Institute), (Phụ lục 5) [163].

### **2.2.4. Các tiêu chí đánh giá cho các mục tiêu nghiên cứu**

\* **Mục tiêu 1:** Đánh giá hiệu quả điều trị của 2 phác đồ

- Đánh giá đáp ứng chủ quan của bệnh nhân đối với các triệu chứng hô hấp thường gặp: Ho, khó thở, đau ngực... (Lượng giá theo bộ câu hỏi EORTC QOL - C30 và EORTC QOL - LC 13 cho bệnh nhân ung thư phổi). Thời điểm đánh giá: trước khi điều trị, sau mỗi 3 tuần tại các lần thăm khám.

- Đánh giá khách quan: Đánh giá sự thay đổi kích thước, tính chất khối u, xác định các tỷ lệ đáp ứng khách quan theo RECIST. Thời điểm đánh giá: sau mỗi 3 đợt điều trị hoặc khi có diễn biến lâm sàng bất thường.

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

\* **Mục tiêu 2:** Đánh giá các tác dụng không mong muốn của hai phác đồ

- Tác dụng không mong muốn trên huyết học.

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

## **2.3. Phân tích và xử lý số liệu**

Các thông tin được thu thập chi tiết lưu vào mẫu bệnh án nghiên cứu đã được thiết kế sẵn.

- Phương pháp thu thập thông tin:

- + Trực tiếp khám bệnh nhân khi họ quay lại khám định kỳ.
- + Gọi điện thoại hỏi trao đổi trực tiếp với BN hoặc người thân.
- + Viết thư tìm hiểu kết quả điều trị theo mẫu thư lập sẵn.

- Các số liệu nghiên cứu được mã hóa phân tích và xử lý trên máy tính bằng phần mềm SPSS 16.0.

- Kiểm định T với mẫu độc lập (Independent - samples T Test) được sử dụng để đánh giá sự khác biệt giá trị trung bình của cùng 1 thông số giữa các nhóm.

- Kiểm định T với mẫu cặp (Paired - samples T Test) được sử dụng để đánh giá sự thay đổi của các thông số sau điều trị so với trước điều trị.

- Kiểm định T với một mẫu (One - sample T Test) được sử dụng để xem xét có sự khác biệt giữa một số trung bình của nghiên cứu so với một số trung bình lý thuyết hoặc của một nghiên cứu khác trong lịch sử.

- Phân tích phương sai (Analysis of variance = ANOVA) được sử dụng để so sánh trung bình của các biến định lượng khi số mẫu lớn hơn 2.

- Kiểm định Khi bình phương ( $\chi^2$  Test) được sử dụng để đánh giá sự khác biệt về tỷ lệ của một thông số giữa các phân nhóm.

- Kiểm định tương quan nhị biến Pearson (Pearson bivariate correlation Test) được sử dụng để đánh giá mối tương quan giữa 2 thông số định lượng.

- Tỷ suất chênh (Odds ratio = OR) được sử dụng để đánh giá khác biệt về ảnh hưởng đến kết quả điều trị giữa hai nhóm của 1 biến số.

- Thời gian sống và tỷ lệ sống ở từng thời điểm được tính theo phương pháp thiết lập đường cong sống của Kaplan - Meier (Kaplan - Meier survival curve).

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

+ Phân tích đơn biến: Sử dụng test Log - rank khi so sánh tỷ lệ sống thêm giữa các nhóm.

+ Phân tích đa biến: Sử dụng phương pháp hồi qui Cox với độ tin cậy 95% ( $p = 0,05$ ).

- Kết quả kiểm định được coi là có ý nghĩa thống kê với giá trị  $p < 0,05$ .

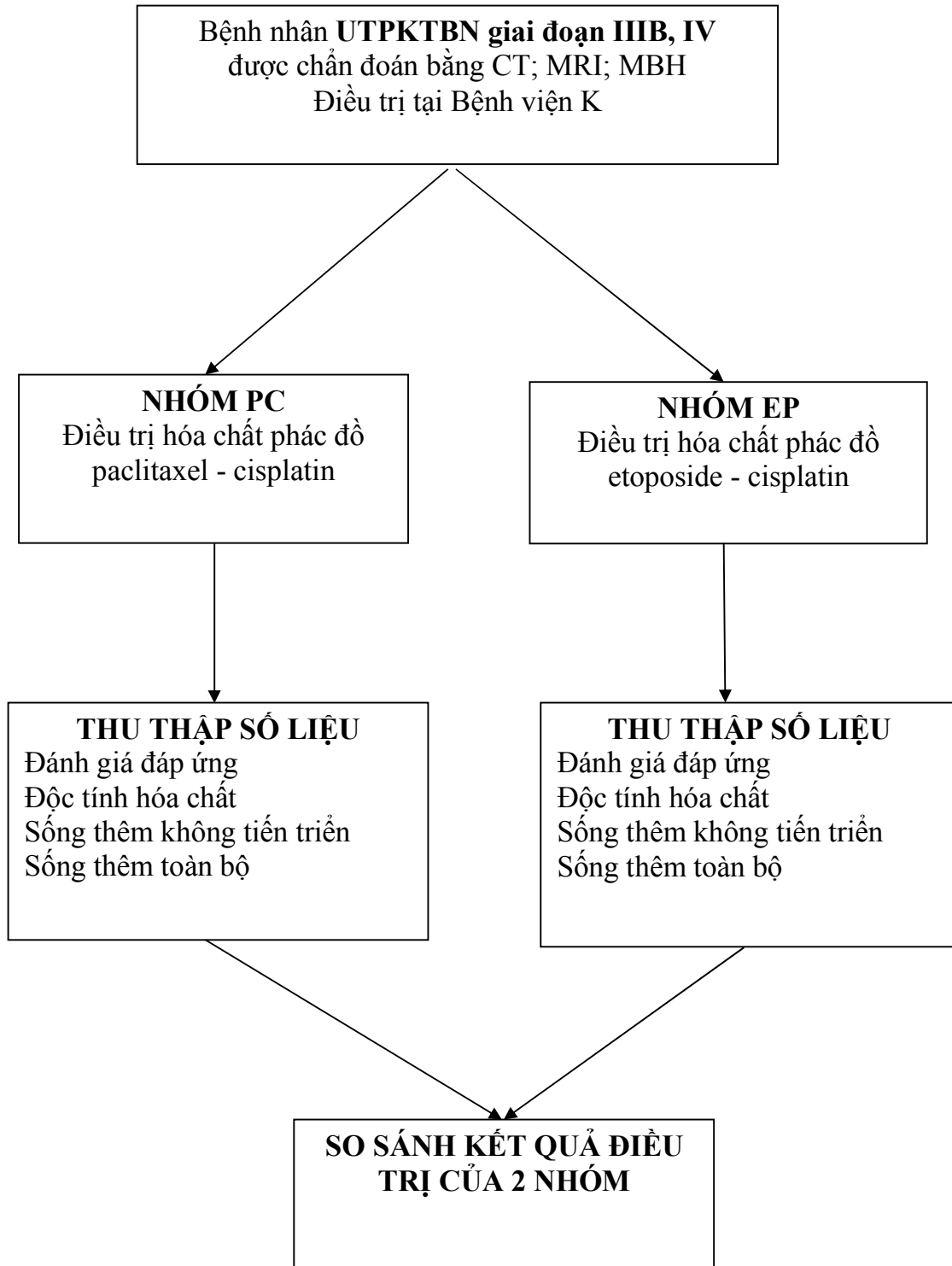
#### **2.4. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu**

Các phác đồ điều trị trong nghiên cứu đã được áp dụng tại các trung tâm lớn ở nhiều nước trên thế giới cho thấy tính hiệu quả cao và đã được đưa vào Hướng dẫn thực hành điều trị của Mỹ cũng như nhiều nước trên thế giới. Nghiên cứu nhằm đánh giá kết quả điều trị trên bệnh nhân ung thư phổi tại Việt Nam, làm giảm tỷ lệ tái phát, cải thiện triệu chứng, nâng cao chất lượng sống và kéo dài thời gian sống thêm cho BN.

Tất cả các BN trong nghiên cứu đều được giải thích đầy đủ, rõ ràng về qui trình điều trị, các ưu nhược điểm của phương pháp và rủi ro có thể xảy ra, được BN và gia đình đồng ý trước khi điều trị. Các thông tin cá nhân của BN được bảo mật thông qua việc mã hóa các số liệu trên máy tính.

Các phác đồ điều trị đã được thông qua Hội đồng Khoa học của Bệnh viện K trung ương.

Đề cương nghiên cứu được thông qua Hội đồng Khoa học của Trường Đại học Y Hà Nội.

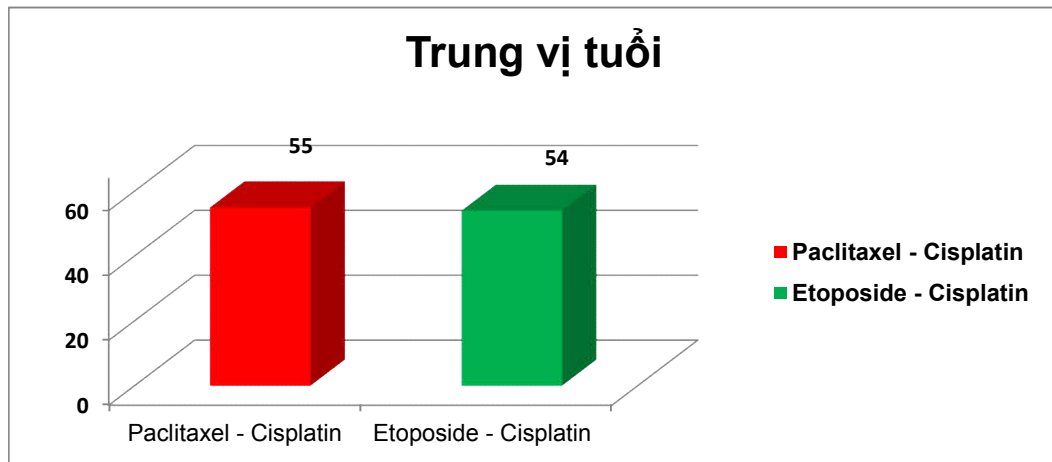
*\*Sơ đồ thiết kế nghiên cứu***SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU**

## CHƯƠNG 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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

##### 3.1.1. Tuổi



***Biểu đồ 3.1. Trung vị tuổi của hai nhóm nghiên cứu***

##### **Nhận xét:**

- Tuổi trung bình nhóm PC là  $53,71 \pm 8,12$ ; trung vị là 55 tuổi, tuổi thấp nhất là 30 và cao nhất là 68 tuổi. Tuổi trung bình nhóm EP là  $53,87 \pm 8,01$ ; trung vị là 54 tuổi, tuổi thấp nhất là 31 tuổi, cao nhất là 69 tuổi.

- So sánh trung bình tuổi của 2 nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

- Lứa tuổi gặp nhiều nhất 51 - 60 tuổi với tỷ lệ 48,8% và 44,1% lần lượt cho 2 nhóm PC và EP. So sánh phân bố các nhóm tuổi của 2 nhóm NC không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .



**Bảng 3.1. Phân bố tuổi hai nhóm nghiên cứu**

Nhóm tuổi (tuổi)		Nhóm PC (n = 84)	Nhóm EP (n = 84)	p
≤ 40	n	5	6	> 0,05
	%	6,0%	7,1%	
41 - 50	n	21	21	> 0,05
	%	25,0%	25,0%	
51 - 60	n	<b>41</b>	<b>37</b>	> 0,05
	%	<b>48,8%</b>	<b>44,1%</b>	
≥ 61	n	17	20	> 0,05
	%	20,2%	23,8%	

**3.1.2. Giới****Bảng 3.2. Phân bố giới tính hai nhóm NC**

Giới		Nhóm PC (n = 84)	Nhóm EP (n = 84)	p
Nam	n	<b>59</b>	<b>66</b>	> 0,05
	%	<b>70,2%</b>	<b>78,6%</b>	
Nữ	n	25	18	> 0,05
	%	29,8%	21,4%	

**Nhận xét:**

▪ Nam giới chiếm tỷ lệ chủ yếu trong cả 2 nhóm. Phân bố giới tính nhóm PC như sau: tỷ lệ nam 70,2% , nữ 29,8%, tỷ lệ nam/nữ là 2,36/1. Nhóm EP: tỷ lệ nam 78,6%, nữ 21,4%, tỷ lệ nam/nữ là 3,66/1. So sánh sự phân bố giới tính giữa 2 nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.1.3. Tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào

**Bảng 3.3. Tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào hai nhóm NC**

Tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào		Nhóm PC (n = 84)	Nhóm EP (n = 84)	p
Không hút thuốc	n	34	32	> 0,05
	%	40,5%	38,1%	
Hút thuốc	n	50	52	> 0,05
	%	59,5%	61,9%	

**Nhận xét:** Tỷ lệ hút thuốc 2 nhóm PC và EP chiếm 59,5% và 61,9%, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm với  $p > 0,05$ .

### 3.1.4. Tiền sử mắc các bệnh nội khoa

**Bảng 3.4. Tiền sử mắc bệnh nội khoa hai nhóm nghiên cứu**

Tiền sử mắc bệnh nội khoa		Nhóm PC (n = 84)	Nhóm EP (n = 84)	p
Không mắc	n	59	60	> 0,05
	%	70,2%	71,4%	
Mắc bệnh	n	25	24	> 0,05
	%	29,8%	28,6%	

**Nhận xét:** Các bệnh thường gặp: viêm loét dạ dày, viêm gan virus B không ở thể hoạt động, cao huyết áp kiểm soát được bằng thuốc, dị ứng thời tiết... Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về việc phân bố tình trạng mắc các bệnh lý nội khoa trong 2 nhóm NC với  $p > 0,05$ .

### 3.1.5. Tiền sử gia đình

**Bảng 3.5. Tiền sử mắc ung thư trong gia đình hai nhóm nghiên cứu**

Tiền sử gia đình		Nhóm PC (n = 84)	Nhóm EP (n = 84)	p
Không mắc ung thư	n	79	75	> 0,05
	%	94,0%	89,3%	
Mắc ung thư	n	5	9	> 0,05
	%	6,0%	10,7%	

**Nhận xét:** Có 6% BN nhóm PC và 10,7% BN nhóm EP có tiền sử gia đình có người mắc bệnh ung thư,  $p > 0,05$ .

### 3.1.6. Thời gian khởi phát bệnh

**Bảng 3.6. Thời gian khởi phát bệnh hai nhóm nghiên cứu**

Thời gian khởi phát		Nhóm PC (n = 84)	Nhóm EP (n = 84)	p
< 1 tháng	n	15	16	> 0,05
	%	17,9%	19,0%	
1 - 2 tháng	n	25	23	> 0,05
	%	29,8%	27,4 %	
2 - 3 tháng	n	16	15	> 0,05
	%	19,0%	17,9%	
3 - 4 tháng	n	13	15	> 0,05
	%	15,5%	17,9%	
4 - 5 tháng	n	7	6	> 0,05
	%	8,3%	7,1%	
5 - 6 tháng	n	5	4	> 0,05
	%	6,0%	4,8%	
> 6 tháng	n	3	5	> 0,05
	%	3,6%	6 %	

**Nhận xét:** Thời gian bệnh khởi phát hay gặp nhất trong khoảng 1 - 2 tháng chiếm 29,8% nhóm PC và 27,4% nhóm EP.

### 3.1.7. Triệu chứng khởi phát

**Bảng 3.7. Triệu chứng khởi phát bệnh hai nhóm nghiên cứu**

Triệu chứng khởi phát		Nhóm PC (n = 84)	Nhóm EP (n = 84)	p
Tình cờ	n	5	3	> 0,05
	%	6,0%	3,6 %	
Ho khan, đờm	n	<b>40</b>	<b>38</b>	> 0,05
	%	<b>47,6 %</b>	<b>45,2 %</b>	
Ho đờm lẫn máu	n	7	8	> 0,05
	%	8,3 %	9,5 %	
Đau ngực	n	<b>19</b>	<b>22</b>	> 0,05
	%	<b>22,6 %</b>	<b>26,2 %</b>	
Khó thở	n	5	4	> 0,05
	%	6,0 %	4,8 %	
Khàn tiếng	n	1	1	> 0,05
	%	1,2 %	1,2 %	
Nổi hạch	n	3	2	> 0,05
	%	3,6%	2,4 %	
Sưng đau các khớp	n	2	3	> 0,05
	%	2,4%	3,6%	
Đau vai	n	2	3	> 0,05
	%	2,4%	3,6%	

**Nhận xét:** Triệu chứng khởi phát hay gặp nhất là ho khan, ho đờm chiếm 47,6% nhóm PC và 45,2% nhóm EP. Đau ngực chiếm 22,6% nhóm PC và 26,2% nhóm EP. Các triệu chứng khác ít gặp hơn như ho đờm lẫn máu, khó thở, nổi hạch, .... Các triệu chứng khởi phát phân bố như nhau trong 2 nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.1.8. Triệu chứng, hội chứng lâm sàng

**Bảng 3.8. Triệu chứng, hội chứng lâm sàng trước điều trị hai nhóm nghiên cứu**

Triệu chứng, hội chứng lâm sàng			Nhóm PC (n = 84)	Nhóm EP (n = 84)	p
<b>Hô hấp</b>	Ho khan, đờm	n	67	66	> 0,05
		%	79,8%	78,6 %	
	Ho máu	n	22	17	> 0,05
		%	26,2%	20,2%	
	Khó thở	n	44	47	> 0,05
		%	52,4 %	56,0 %	
<b>Chèn ép, xâm lấn xung quanh, trong trung thất</b>	Đau ngực	n	46	40	> 0,05
		%	54,8%	47,6 %	
	Khàn tiếng	n	3	2	> 0,05
		%	3,6 %	2,4 %	
	Pancoast Tobias	n	2	3	> 0,05
		%	2,4%	3,6 %	
<b>Di căn</b>	TDMP	n	4	3	> 0,05
		%	4,8%	3,6%	
	Đau di căn xương	n	17	14	> 0,05
		%	20,2%	16,7%	
<b>Toàn thân</b>	Sốt	n	19	18	> 0,05
		%	22,6%	21,4%	
	Gầy sút	n	64	62	> 0,05
		%	76,2%	73,8%	
	Mệt mỏi, chán ăn	n	65	67	> 0,05
		%	77,4%	79,8%	

**Nhận xét:**

▪ Các triệu chứng lâm sàng hay gặp bao gồm ho khan, đờm; khó thở; đau ngực chiếm tỷ lệ lần lượt 79,8%; 52,4%; 54,8% trong nhóm PC và tỷ lệ này lần lượt là 78,6%; 56,0%; 47,6% trong nhóm EP.

▪ Các triệu chứng lâm sàng khác ít gặp hơn bao gồm ho máu, đau do di căn xương chiếm tỷ lệ lần lượt 26,2%; 20,2% trong nhóm PC và tỷ lệ này lần lượt 20,2%; 16,7% trong nhóm EP.

▪ Các triệu chứng toàn thân chiếm tỷ lệ cao bao gồm mệt mỏi, gầy sút cân, sốt với các tỷ lệ 77,4%; 76,2%; 22,6% nhóm PC và 79,8%; 73,8%; 21,4% ở nhóm EP.

**3.1.9. Chỉ số toàn trạng và chỉ số khối cơ thể****Bảng 3.9. Chỉ số toàn trạng ECOG hai nhóm nghiên cứu**

Toàn trạng ECOG		Nhóm PC (n = 84)	Nhóm EP (n = 84)	P
PS0	n	23	22	> 0,05
	%	27,4%	26,2%	
PS1	n	61	62	> 0,05
	%	72,6%	73,8 %	

**Bảng 3.10. Chỉ số khối cơ thể (BMI) hai nhóm nghiên cứu**

Chỉ số khối cơ thể (BMI)		Nhóm PC (n = 84)	Nhóm EP (n = 84)	p
BMI < 18,5 (Thiếu cân)	n	27	23	> 0,05
	%	32,1%	27,4%	
BMI 18,5-24,9 (Bình thường)	n	57	61	> 0,05
	%	67,9%	72,6%	
BMI ≥ 25 (Thừa cân)	n	0	0	> 0,05
	%	0%	0%	

**Nhận xét:**

▪ Chỉ số toàn trạng ECOG của 2 nhóm chủ yếu là PS1 chiếm 72,6% ở nhóm PC và 72,6% ở nhóm EP. Sự khác biệt về tỷ lệ này không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

▪ Hầu hết các BN mất cân tuy nhiên chỉ số BMI vẫn trong giới hạn bình thường. Số BN thiếu cân (BMI <18,5) chiếm tỷ lệ 32,1% trong nhóm PC và 27,4% nhóm EP.

**3.1.10. Giai đoạn****Bảng 3.11. Giai đoạn hai nhóm nghiên cứu**

Giai đoạn		Nhóm PC (n = 84)	Nhóm EP (n = 84)	p
IIIB	n	31	34	> 0,05
	%	36,9%	40,5%	
IV	n	53	50	> 0,05
	%	63,1%	59,5%	

**Nhận xét:** Tỷ lệ BN giai đoạn IIIB, IV trong nhóm PC là 36,9% và 63,1%. Tỷ lệ này trong nhóm EP là 40,5% và 59,5%,  $p > 0,05$ .

### 3.1.11. Vị trí tổn thương phổi

**Bảng 3.12. Vị trí tổn thương phổi hai nhóm nghiên cứu**

Vị trí phổi		Nhóm PC (n = 84)	Nhóm EP (n = 84)	p
Phổi phải	n	48	44	> 0,05
	%	57,1%	52,4 %	
Phổi trái	n	36	40	> 0,05
	%	42,9%	47,6%	

**Nhận xét:** Tổn thương ung thư hay gặp phổi phải nhiều hơn phổi trái chiếm tỷ lệ 57,1% ở nhóm PC và 52,4% nhóm EP,  $p > 0,05$ .

### 3.1.12. Vị trí di căn

**Bảng 3.13. Vị trí di căn 2 nhóm NC**

Vị trí di căn		Nhóm PC (n = 84)	Nhóm EP (n = 84)	p
Xương	n	26	24	> 0,05
	%	31,0%	28,6 %	
Phổi đối bên	n	25	23	> 0,05
	%	29,8%	27,4 %	
Di căn màng phổi	n	4	3	> 0,05
	%	4,8%	3,6%	
Tuyến thượng thận	n	8	7	> 0,05
	%	9,6%	8,3%	
Hạch thượng đòn	n	30	33	> 0,05
	%	35,7%	39,3%	
Gan	n	5	4	> 0,05
	%	6,0%	4,8%	

**Nhận xét:** Di căn hạch thượng đòn, xương và phổi đối bên là hay gặp nhất. Tỷ lệ này lần lượt của nhóm PC là 35,7%, 31,0%, 29,8% và nhóm EP là 39,3%; 28,6%; 27,4%. Một số vị trí di căn khác ít gặp hơn như gan, tuyến thượng thận, màng phổi. Phân bố tỷ lệ của các vị trí di căn trong 2 nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .



### 3.1.13. Mô bệnh học

**Bảng 3.14. Mô bệnh học hai nhóm nghiên cứu**

Mô bệnh học		Nhóm PC (n = 84)	Nhóm EP (n = 84)	p
UTBM tuyến	n	52	48	> 0,05
	%	61,9%	57,1%	
UTBM vẩy	n	27	28	> 0,05
	%	32,1%	33,3 %	
UTBM tế bào lớn	n	3	7	> 0,05
	%	3,6%	8,3 %	
UTBM tuyến vẩy	n	2	1	> 0,05
	%	2,4 %	1,2 %	

**Nhận xét:** Tỷ lệ UTBM tuyến, không phải UTBM tuyến trong nhóm PC là 61,9%; 38,1% và trong nhóm EP là 57,1%; 42,9%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm với  $p > 0,05$ .

## 3.2. Kết quả điều trị

### 3.2.1. Đặc điểm phương pháp điều trị

#### 3.2.1.1. Số chu kỳ điều trị trung bình 2 nhóm nghiên cứu

Tổng số chu kỳ hóa chất điều trị trong nhóm PC là 446 chu kỳ. Trung bình mỗi bệnh nhân điều trị  $5,31 \pm 0,94$ . Tổng số chu kỳ hóa chất điều trị trong nhóm EP là 440 chu kỳ. Trung bình mỗi bệnh nhân nhận được  $5,24 \pm 0,94$ . Số chu kỳ tối thiểu là 3 chu kỳ, tối đa là 6 chu kỳ. Không có bệnh nhân nào kéo dài điều trị trên 6 chu kỳ. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về trung bình số đợt hóa trị giữa 2 nhóm với  $p = 0,624 > 0,05$ .

**Bảng 3.15. Số đợt hóa trị của hai nhóm nghiên cứu**

Số đợt hóa trị (chu kỳ)		Nhóm PC (n = 84)	Nhóm EP (n = 84)	p
3	n	6	6	> 0,05
	%	7,1%	7,1%	
4	n	10	11	> 0,05
	%	11,9%	13,1%	
5	n	20	24	> 0,05
	%	23,8%	28,6%	
6	n	48	43	> 0,05
	%	57,1%	51,2%	

**3.2.1.2. Xạ trị phối hợp****Bảng 3.16. Xạ trị triệu chứng phối hợp GD IIIB hai nhóm nghiên cứu**

Xạ trị triệu chứng	Nhóm PC (n = 31)	Nhóm EP (n = 34)	p
Trước hóa trị (IIIB)	19	20	> 0,05
	61,3%	58,8%	
Sau hóa trị (IIIB)	6	7	> 0,05
	19,4%	20,6%	
Không xạ trị (IIIB)	6	7	> 0,05
	19,4	20,6	

**Bảng 3.17. Xạ trị triệu chứng giai đoạn IV của hai nhóm nghiên cứu**

<b>Xạ trị TC</b>	<b>Nhóm PC (n = 53)</b>	<b>Nhóm EP (n = 50)</b>	<b>p</b>
<b>Không xạ trị</b>	39	38	> 0,05
	73,6%	76,0%	
<b>Có xạ trị</b>	14	12	> 0,05
	26,4%	24,0 %	

**Nhận xét:**

▪ Nhóm bệnh nhân giai đoạn IIIB, là những BN không còn chỉ định hóa XT triệt căn, do đó các BN được XT liều điều trị triệu chứng 20 - 30 Gy nhằm mục đích giảm đau, chống chèn ép.... Việc xạ trị có thể thực hiện trước hay sau hóa trị, tuy nhiên vẫn có một số ít BN từ chối xạ trị. Số bệnh nhân xạ trị trước, xạ trị sau hóa chất và không xạ trị của hai nhóm lần lượt là: Nhóm PC gồm 61,3% (19/31BN), 19,4% (6/31BN), 19,4% (6/31 BN) và nhóm EP gồm 58,8% (20/34BN), 20,6% (7/34 BN), 20,6% (7/34 BN). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

▪ Nhóm BN giai đoạn IV, sự phân bố XT triệu chứng của 2 nhóm như sau. Nhóm PC có 26,4% (14/53 BN) xạ trị và 73,6% (39/53 BN) không XT triệu chứng. Nhóm EP có 24% (12/50 BN) XT triệu chứng và 76,0% (38/50 BN) không XT triệu chứng. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm với  $p = 0,778$ .

### 3.2.1.3. Điều trị thuốc ức chế hủy xương

**Bảng 3.18. Điều trị thuốc ức chế hủy xương hai nhóm nghiên cứu**

Thuốc ức chế hủy xương	Nhóm PC (n = 26)	Nhóm EP (n = 24)	P
Không điều trị	0	0	> 0,05
	0%	0%	
Điều trị	26	24	> 0,05
	100%	100 %	

**Nhận xét:** Tất cả các bệnh nhân GD IV có di căn xương ở 2 nhóm NC đều được sử dụng thuốc ức chế hủy xương trong quá trình điều trị theo phác đồ.

### 3.2.2. Đáp ứng điều trị

#### \* Đáp ứng chủ quan

**Bảng 3.19. Đáp ứng chủ quan hai nhóm nghiên cứu**

Cải thiện triệu chứng	Nhóm PC		Nhóm EP		P
	n	%	n	%	
Ho	46/67	68,7%	34/66	51,5%	< 0,05
Khó thở	29/44	65,9%	21/47	44,7%	
Đau ngực	34/46	73,9%	23/40	57,5%	

#### **Nhận xét:**

- Hóa trị phác đồ PC và EP đều cho kết quả về đáp ứng chủ quan, cải thiện hầu hết các triệu chứng như ho, khó thở, đau ngực. Tỷ lệ cải thiện các triệu chứng nhóm PC là: ho 68,7% (46/67 BN); khó thở 65,9% (29/44 BN); đau ngực 73,9% (34/46) và nhóm EP là ho 51,5% (34/66 BN); khó thở 44,7% (21/47 BN); đau ngực 57,5% (23/40 BN).

- Tỷ lệ đáp ứng chủ quan với các triệu chứng ho, khó thở, đau ngực nhóm PC cao hơn nhóm EP có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

\* *Đáp ứng khách quan***Bảng 3.20. Tỷ lệ đáp ứng khách quan hai nhóm nghiên cứu**

<b>Đáp ứng</b>	<b>Nhóm PC (n = 84)</b>	<b>Nhóm EP (n = 84)</b>	<b>P</b>
<b>Hoàn toàn</b>	2	1	< 0,05
	2,4%	1,2%	
<b>Một phần</b>	24	15	
	28,6%	17,9%	
<b>Bệnh giữ nguyên</b>	46	37	< 0,05
	54,8%	44,0%	
<b>Bệnh tiến triển</b>	12	31	
	14,3%	36,9%	

**Nhận xét:**

▪ Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (Đáp ứng hoàn toàn + Đáp ứng một phần) trong nhóm PC là 30,9% (26/84 BN) cao hơn nhóm EP là 19,1% (16/84 BN). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,008 < 0,05$ . Tỷ lệ bệnh giữ nguyên và tiến triển (Không đáp ứng) trong nhóm PC là 54,8% (46/84 BN); 14,3% (12/84 BN) và nhóm EP là 44,0% (37/84 BN); 36,9% (31/84 BN).

### 3.2.2.1. Đáp ứng điều trị theo tuổi

**Bảng 3.21. Tỷ lệ đáp ứng theo tuổi của hai nhóm nghiên cứu**

Tuổi	Đáp ứng khối u		Nhóm PC	Nhóm EP
			(n = 84)	(n = 84)
< 61 tuổi	ĐÚTB	n	21	13
		%	31,34%	20,31%
	Không đáp ứng	n	46	51
		%	68,66%	79,69%
	Tổng	n	67	64
		%	100%	100%
≥ 61 tuổi	ĐÚTB	n	5	3
		%	29,41%	15%
	Không đáp ứng	n	12	17
		%	70,59%	85%
	Tổng	n	17	20
		%	100%	100%

**Nhận xét:**

▪ Nhóm PC: Tỷ lệ ĐÚTB nhóm < 61 tuổi và ≥ 61 tuổi là 31,34% (21/67 BN) và 29,41% (5/17 BN). Không có mối liên quan giữa đáp ứng khối u và yếu tố tuổi trong nhóm PC, với  $p > 0,05$ .

▪ Nhóm EP: Tỷ lệ ĐÚTB nhóm < 61 tuổi và ≥ 61 tuổi là 20,31% (13/64 BN) và 15% (3/20 BN). Không có mối liên quan giữa đáp ứng khối u và yếu tố tuổi trong nhóm EP, với  $p > 0,05$ .

### 3.2.2.2. Đáp ứng điều trị theo giới

**Bảng 3.22. Tỷ lệ đáp ứng theo giới của hai nhóm nghiên cứu**

Giới	Đáp ứng khối u		Nhóm PC	Nhóm EP
			(n = 84)	(n = 84)
Nam	ĐÚTB	n	17	11
		%	28,81%	16,67%
	Không đáp ứng	n	42	55
		%	71,19%	83,33%
	Tổng	n	59	66
		%	100%	100%
Nữ	ĐÚTB	n	9	5
		%	36,0%	27,78%
	Không đáp ứng	n	16	13
		%	64,0%	72,22%
	Tổng	n	25	18
		%	100%	100%

**Nhận xét:**

▪ Nhóm PC: Tỷ lệ ĐÚTB nhóm Nam giới và Nữ giới là 28,81% (17/59 BN) và 36,0% (9/25 BN). Không có mối liên quan giữa đáp ứng khối u và yếu tố giới trong nhóm PC, với  $p > 0,05$ .

▪ Nhóm EP: Tỷ lệ ĐÚTB nhóm Nam giới và Nữ giới là 16,67% (11/66 BN) và 27,78% (5/18 BN). Không có mối liên quan giữa đáp ứng khối u và yếu tố giới trong nhóm EP, với  $p > 0,05$ .

### 3.2.2.3. Đáp ứng điều trị theo toàn trạng

**Bảng 3.23. Tỷ lệ đáp ứng theo toàn trạng của hai nhóm**

Toàn trạng	Đáp ứng khối u		Nhóm PC (n = 84)	Nhóm EP (n = 84)
PS 0	ĐÚTB	n	14	10
		%	58,33%	45,45%
	Không đáp ứng	n	10	12
		%	41,67%	54,54%
	Tổng	n	24	22
		%	100%	100%
PS 1	ĐÚTB	n	12	6
		%	20,0%	9,68%
	Không đáp ứng	n	48	56
		%	80,0%	90,32%
	Tổng	n	60	62
		%	100%	100%

#### **Nhận xét:**

▪ Nhóm PC: Tỷ lệ ĐÚTB ở BN có PS 0 là 58,33% (14/24 BN) cao hơn hẳn PS 1 là 20,0% (12/60). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ .

▪ Nhóm EP: Tỷ lệ ĐÚTB ở BN có PS 0 là 45,45% (10/22 BN) cao hơn hẳn PS 1 là 9,68% (6/62). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ .



### 3.2.2.4. Đáp ứng điều trị theo giai đoạn

**Bảng 3.24. Tỷ lệ đáp ứng theo giai đoạn của hai nhóm nghiên cứu**

Giai đoạn	Đáp ứng khối u		Nhóm PC (n = 84)	Nhóm EP (n = 84)
IIIB	ĐÚTB	n	20	12
		%	64,5%	35,29%
	Không đáp ứng	n	11	22
		%	35,5%	64,71%
	Tổng	n	31	34
		%	100%	100%
IV	ĐÚTB	n	6	4
		%	11,32%	8,0%
	Không đáp ứng	n	47	46
		%	88,68%	92,0%
	Tổng	n	53	50
		%	100%	100%

**Nhận xét:**

▪ Nhóm PC: Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ ở BN giai đoạn IIIB là 64,5% (20/31 BN) cao hơn hẳn giai đoạn IV là 11,32% (6/53 BN). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ .

▪ Nhóm EP: Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ ở BN giai đoạn IIIB là 35,29% (12/34 BN) cao hơn hẳn giai đoạn IV là 8,0% (4/50). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$ .

▪ Tỷ lệ đáp ứng khối u của nhóm PC cao hơn nhóm EP có ý nghĩa thống kê trong phân nhóm giai đoạn IIIB, với  $p = 0,012 < 0,05$ . Không có ý nghĩa trong phân nhóm giai đoạn IV.

### 3.2.2.5. Đáp ứng điều trị theo mô bệnh học

**Bảng 3.25. Tỷ lệ đáp ứng theo MBH của hai nhóm nghiên cứu**

MBH	Đáp ứng khối u		Nhóm PC	Nhóm EP
			(n = 84)	(n = 84)
Tuyến	ĐÚTB	n	17	10
		%	32,69%	20,83%
	Không đáp ứng	n	35	38
		%	67,31%	79,17%
	Tổng	n	52	48
		%	100%	100%
Không phải BM tuyến	ĐÚTB	n	9	6
		%	28,13%	16,67%
	Không đáp ứng	n	23	30
		%	71,87%	83,33%
	Tổng	n	32	36
		%	100%	100%

**Nhận xét:**

▪ Nhóm PC: Tỷ lệ ĐÚTB ở BN ung thư BM tuyến là 32,69% (17/52 BN) và không phải BM tuyến là 28,13% (9/32 BN). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

▪ Nhóm EP: Tỷ lệ ĐÚTB ở BN ung thư BM tuyến là 20,83% (10/48 BN) và không phải BM tuyến 16,67% (4/50). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.2.3. Sống thêm không tiến triển

#### 3.2.3.1. Thời gian sống thêm không tiến triển

**Bảng 3.26. Sống thêm không tiến triển hai nhóm nghiên cứu**

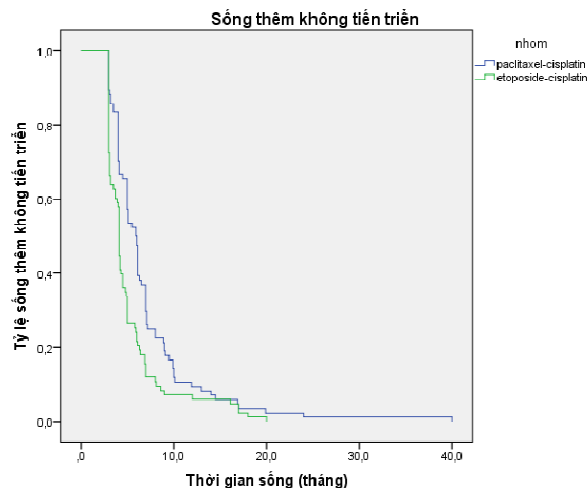
Các chỉ số	Nhóm PC (n = 84)	Nhóm EP (n = 84)	P
Trung bình (tháng)	7,05	5,23	<b>0,002</b>
Trung vị	5,95	4,10	
Độ lệch chuẩn	5,35	3,58	
Min	3,0	3,0	
Max	40,0	20	

#### Nhận xét:

▪ Nhóm PC: Thời gian trung bình sống thêm không tiến triển là 7,05 tháng. Tối thiểu là 3 tháng, tối đa là 40 tháng. Trung vị sống thêm không tiến triển là  $5,95 \pm 5,35$ .

▪ Nhóm EP: Thời gian trung bình sống thêm không tiến triển là 5,23 tháng. Tối thiểu là 3 tháng, tối đa là 20 tháng. Trung vị sống thêm không tiến triển là  $4,1 \pm 3,58$ .

▪ Sử dụng kiểm định Log Rank cho Khi bình phương 9,64 tương ứng  $p = 0,002 < 0,005$ . Như vậy thời gian STKTT nhóm PC dài hơn nhóm EP có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95%.



**Biểu đồ 3.2. Biểu đồ STKTT hai nhóm nghiên cứu**

### 3.2.3.2. Thời gian STKTT với một số yếu tố liên quan

**Bảng 3.27. Bảng phân tích đa biến các yếu tố liên quan STKTT hai nhóm nghiên cứu**

	Hệ số $\beta$	Sai số chuẩn	Khi bình phương	Bậc tự do	p	Tỷ số nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy 95,0% của HR	
							Thấp	Cao
<b>Nhóm (PC - EP)</b>	<b>-,694</b>	<b>0,168</b>	<b>16,961</b>	<b>1</b>	<b>0,000</b>	<b>0,500</b>	<b>0,359</b>	<b>0,695</b>
<b>Tuổi (&lt;61, <math>\geq</math> 61)</b>	0,092	0,191	0,233	1	0,629	1,097	0,754	1,595
<b>Toàn trạng (PS0 - PS1)</b>	0,310	0,274	1,285	1	0,257	1,364	0,797	2,333
<b>Giới (Nam -Nữ)</b>	- ,077	0,187	0,170	1	0,680	0,926	0,642	1,335
<b>Giai đoạn (IIB - IV)</b>	<b>1,304</b>	<b>0,305</b>	<b>18,279</b>	<b>1</b>	<b>0,000</b>	<b>3,682</b>	<b>2,026</b>	<b>6,693</b>
<b>MBH</b>	0,099	0,121	0,667	1	0,414	1,104	0,871	1,398
<b>Mất cân</b>	0,546	0,412	1,384	1	0,430	1,236	0,757	2,331
<b>Đáp ứng</b>	<b>0,749</b>	<b>0,259</b>	<b>8,353</b>	<b>1</b>	<b>0,004</b>	<b>2,115</b>	<b>1,273</b>	<b>3,514</b>

**Nhận xét:**

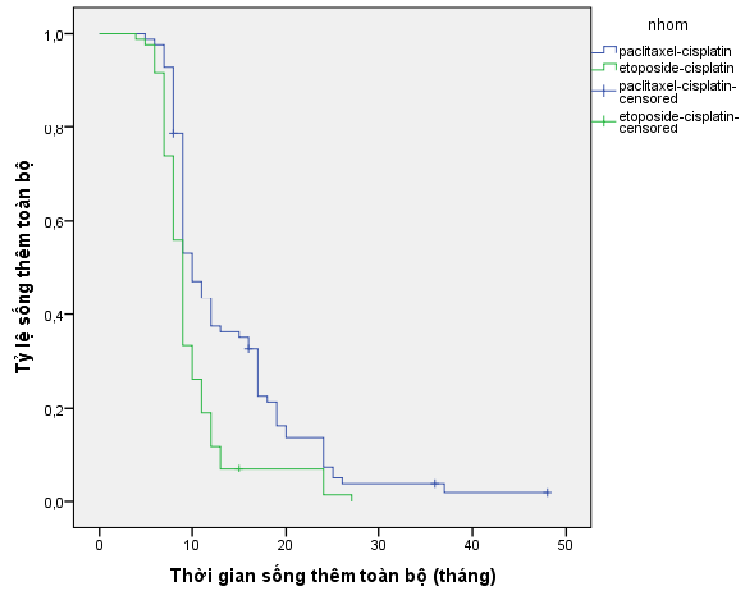
- Sử dụng phương pháp phân tích đa biến tìm mối tương quan giữa thời gian STKTT của 2 nhóm PC và EP với các biến tuổi, toàn trạng, giới tính, tình trạng mất cân nặng, giai đoạn, mô bệnh học và đáp ứng khối u.

- Các biến có liên quan đến thời gian STKTT như: giai đoạn  $p < 0,0001$ ; đáp ứng khối u  $p = 0,004 < 0,005$ .

- Các biến khác như tuổi, toàn trạng, giới, mô bệnh học không có liên quan đến thời gian STKTT với  $p > 0,05$ .

### 3.2.4. Sống thêm toàn bộ

#### 3.2.4.1. Sống thêm toàn bộ hai nhóm nghiên cứu



**Biểu đồ 3.3. Thời gian sống thêm toàn bộ hai nhóm PC và EP**

**Bảng 3.28. Sống thêm toàn bộ hai nhóm nghiên cứu**

<b>Nhóm PC (n = 84)</b>					
<b>Trung vị (tháng)</b> 95% CI	<b>Min</b> (tháng)	<b>Max</b> (tháng)	<b>1 năm</b>	<b>2 năm</b>	<b>3 năm</b>
10,3 (9,081 - 10,919)	5	48	39,3%	9,5%	3,6%
<b>Nhóm EP (n = 84)</b>					
<b>Trung vị (tháng)</b> 95% CI	<b>Min</b> (tháng)	<b>Max</b> (tháng)	<b>1 năm</b>	<b>2 năm</b>	<b>3 năm</b>
8,7 tháng (8,554 - 9,446)	4	27	17,9%	4,8%	0%
Kiểm định Log Rank, bậc tự do = 1 Khi bình phương 16,005 <b><i>P &lt; 0,0001</i></b>					

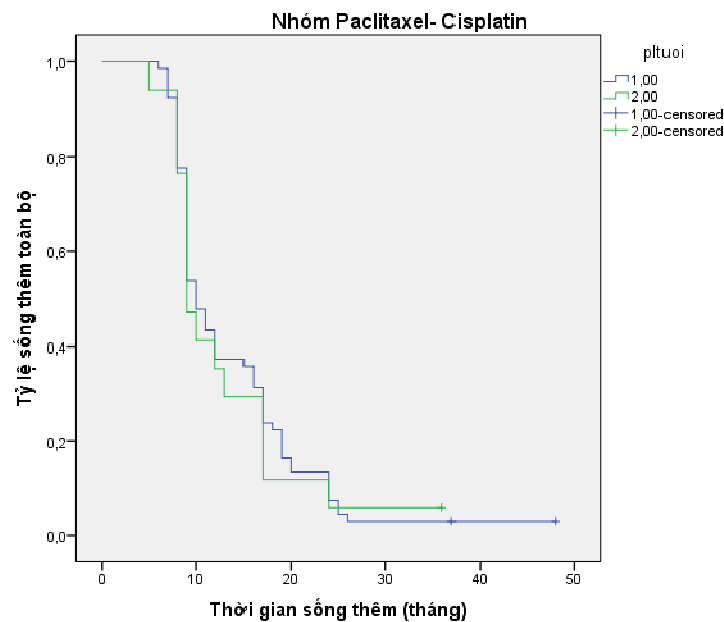
**Nhận xét:**

▪ Thời gian theo dõi đến 50 tháng sau kết thúc thu tuyển bệnh nhân chung cho cả 2 nhóm.

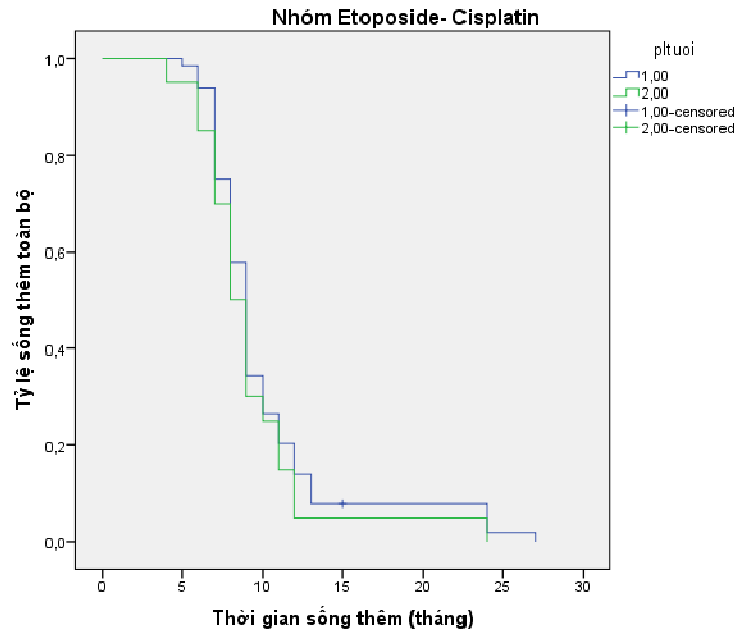
▪ Nhóm PC: Thời gian sống thêm trung bình  $13,55 \pm 7,58$  tháng. Thời gian ngắn nhất 5 tháng, thời gian dài nhất 48 tháng. Trung vị thời gian STTB là 10,3 tháng (CI 95% 9,081 - 10,919). Có 4 bệnh nhân bỏ cuộc. Tỷ lệ STTB 1 năm, 2 năm, 3 năm nhóm PC lần lượt là 39,3% (33/84 BN), 13,1% (11/84 BN) và 3,6% (3/84 BN).

▪ Nhóm EP: Thời gian sống thêm trung bình  $9,8 \pm 4,24$  tháng. Thời gian ngắn nhất 4 tháng, thời gian dài nhất 27 tháng. Trung vị thời gian STTB là 8,7 tháng (CI 95% 8,55 - 9,45). Có 1 bệnh nhân bỏ cuộc tại thời điểm 12 tháng. Tỷ lệ STTB 1 năm, 2 năm, 3 năm nhóm EP lần lượt là 17,9% (15/84 BN), 4,8% (4/84 BN) và 0% (0/84 BN).

▪ Sử dụng Test Log rank so sánh thời gian STTB của 2 nhóm cho thấy thời gian STTB nhóm PC cao hơn hẳn so với nhóm EP, với  $p < 0,0001$ , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, độ tin cậy 95%.

**3.2.4.2. Một số yếu tố liên quan đến thời gian STTB của hai nhóm nghiên cứu****a. Thời gian STTB theo độ tuổi**

**Biểu đồ 3.4. Thời gian STTB theo độ tuổi nhóm PC**



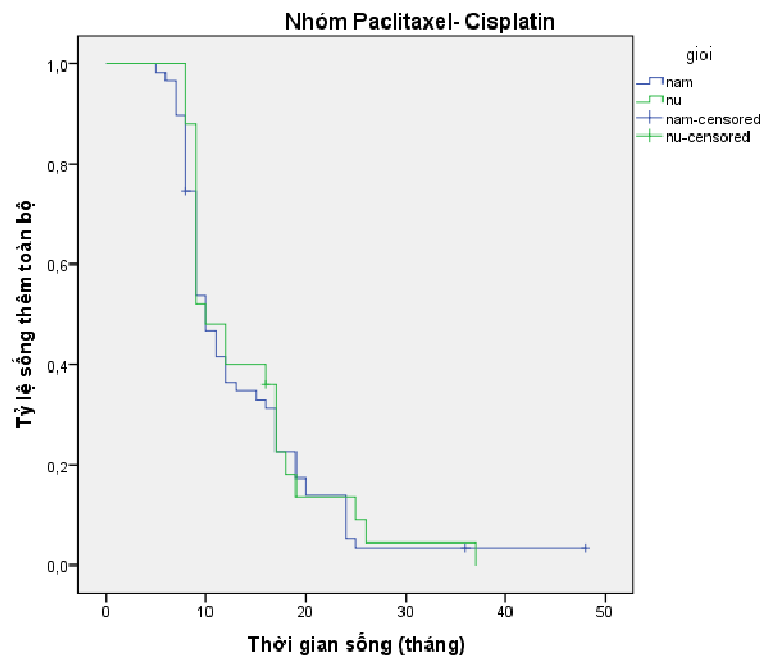
**Biểu đồ 3.5. Thời gian STTB theo độ tuổi nhóm EP**

**Bảng 3.29. Tỷ lệ STTB theo độ tuổi của hai nhóm nghiên cứu**

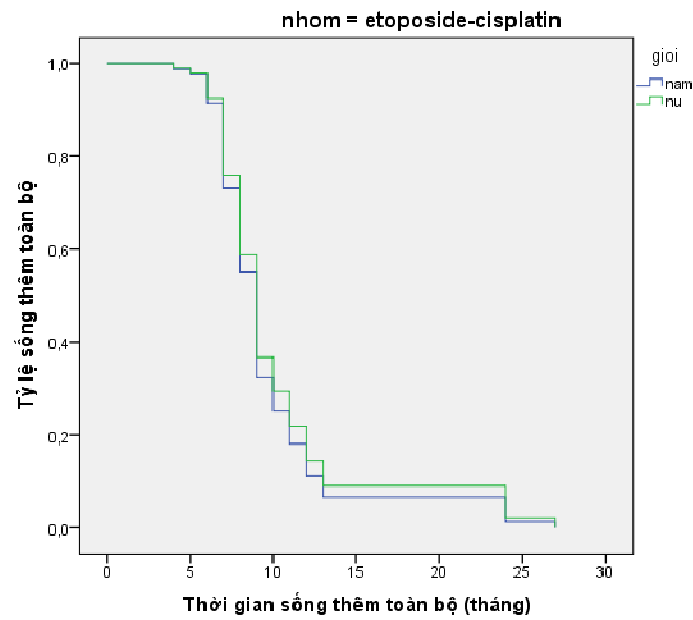
Nhóm	Phân loại độ tuổi (tuổi)	Trung vị	Tỷ lệ sống tại thời điểm			p
			1 năm	2 năm	3 năm	
Nhóm PC	<61 (n = 76)	10 (8,955 - 11,045)	40,3	13,4	3	<b>0,814</b>
	≥ 61 (n = 17)	9 7,655 - 10,345	41,2	11,8	5,9	
Nhóm EP	< 61 (n = 64)	9 (8,504 - 9,496)	18,8%	4,7%	0%	<b>0,398</b>
	≥ 61 (n = 20)	8 6,904 - 9,096	15%	5%	0%	

**Nhận xét:** Trung vị thời gian STTB và tỷ lệ sống tại các thời điểm của bệnh nhân 2 nhóm tuổi < 61 tuổi và ≥ 61 tuổi không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,814$  ở nhóm PC và  $p = 0,398$  ở nhóm EP.

### b. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giới



***Biểu đồ 3.6. Thời gian STTB theo giới nhóm PC***



***Biểu đồ 3.7. Thời gian STTB theo giới nhóm EP***

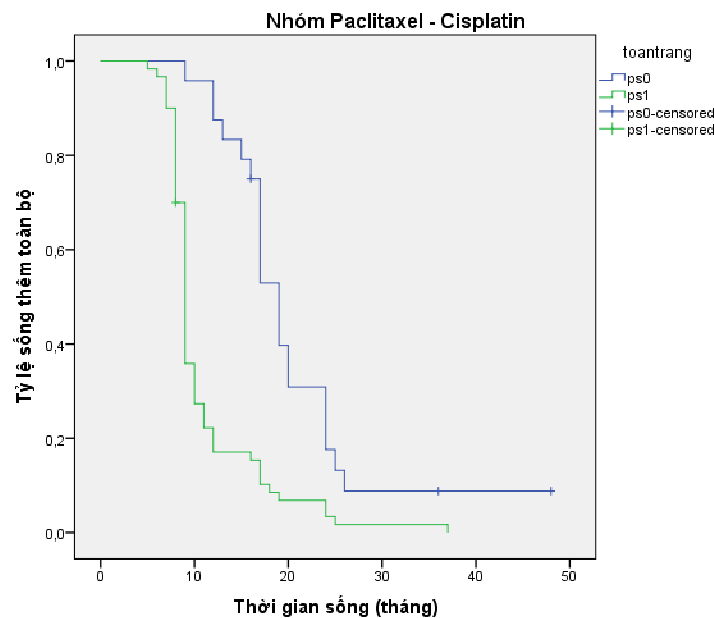


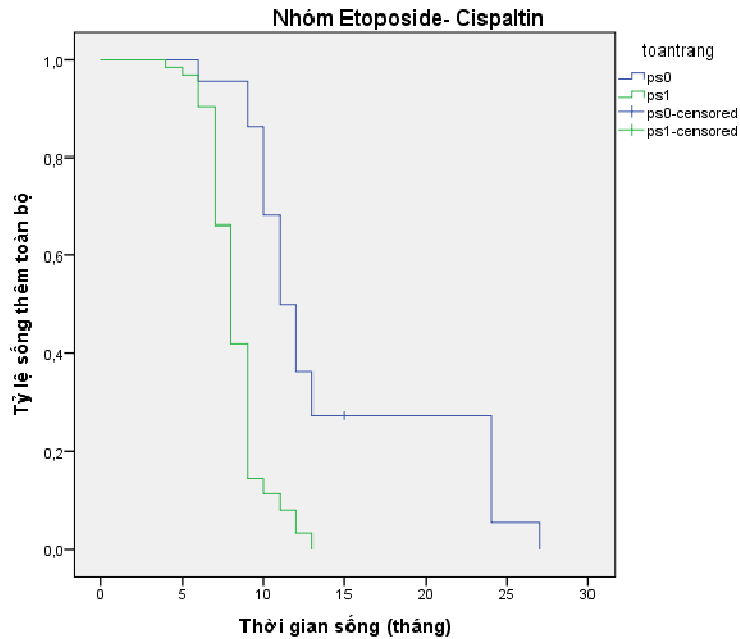
**Bảng 3.30. Tỷ lệ STTB theo giới của hai nhóm nghiên cứu**

Nhóm	Giới	Trung vị	Tỷ lệ sống tại thời điểm			p
			1 năm	2 năm	3 năm	
Nhóm PC	Nam (n = 59)	10 (8,831 - 11,169)	40,7%	13,6%	3,4%	0,651
	Nữ (n = 25)	10 (8,368 - 11,632)	40%	12%	4%	
Nhóm EP	Nam (n = 66)	9 (8,437 - 9,563)	16,7%	6,1%	0%	0,527
	Nữ (n = 18)	9 (7,967 - 10,033)	22,2%	0%	0%	

**Nhận xét:** Trung vị thời gian STTB và tỷ lệ sống tại các thời điểm của bệnh nhân 2 nhóm giới nam và nữ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,651$  ở nhóm PC và  $p = 0,572$  ở nhóm EP.

### c. Thời gian sống thêm toàn bộ theo toàn trạng

**Biểu đồ 3.8. Thời gian STTB theo toàn trạng nhóm PC**



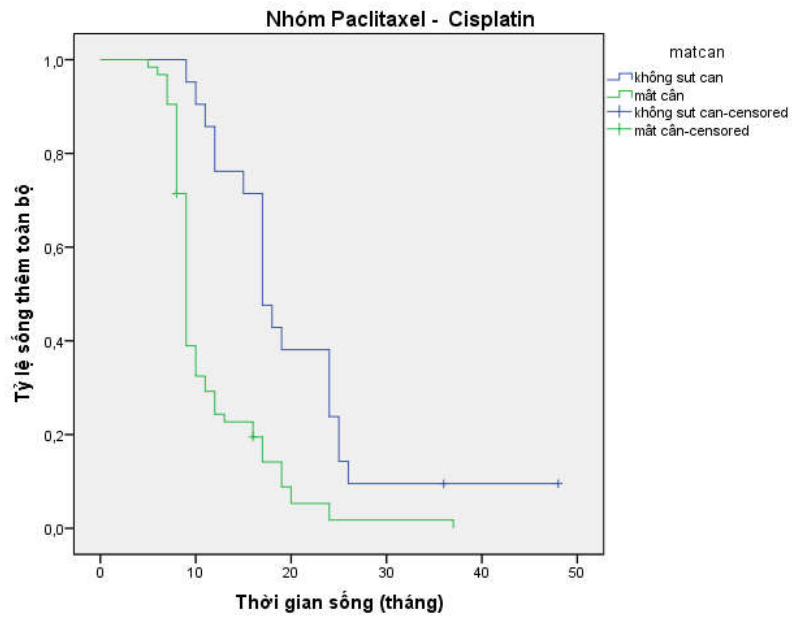
**Biểu đồ 3.9. Thời gian STTB theo toàn trạng nhóm EP**

**Bảng 3.31. Tỷ lệ STTB theo toàn trạng của hai nhóm nghiên cứu**

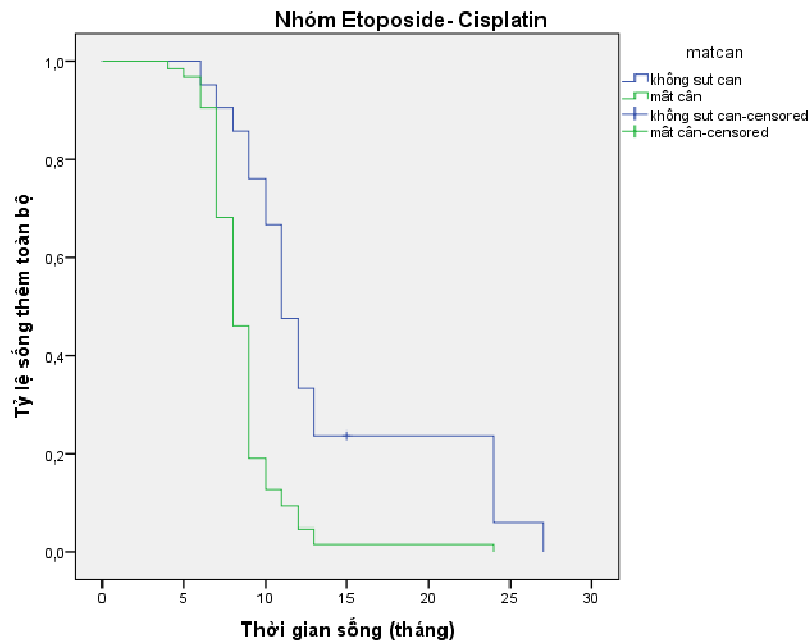
Nhóm	Toàn trạng	Trung vị	Tỷ lệ sống tại thời điểm			p
			1 năm	2 năm	3 năm	
Nhóm PC	PS 0 (n = 24)	19 (17,298 - 20,702)	91,7%	29,2%	8,3%	< 0,0001
	PS = 1 (N = 60)	9 (8,641 - 9,359)	20%	6,7%	1,7%	
Nhóm EP	PS 0 (n = 22)	19 (17,298 - 20,702)	45,5%	18,2%	0%	< 0,0001
	PS = 1 (N = 62)	9 (8,641 - 9,359)	8,1%	0%	0%	

**Nhận xét:** Thời gian STTB ở những BN có PS 0 kéo dài hơn PS 1 có ý nghĩa thống kê trong cả 2 nhóm PC và EP với  $p < 0,0001$ .

**d. Thời gian STTB theo tình trạng mất cân nặng (BMI <18,5)**



**Biểu đồ 3.10. Thời gian STTB theo cân nặng nhóm PC**



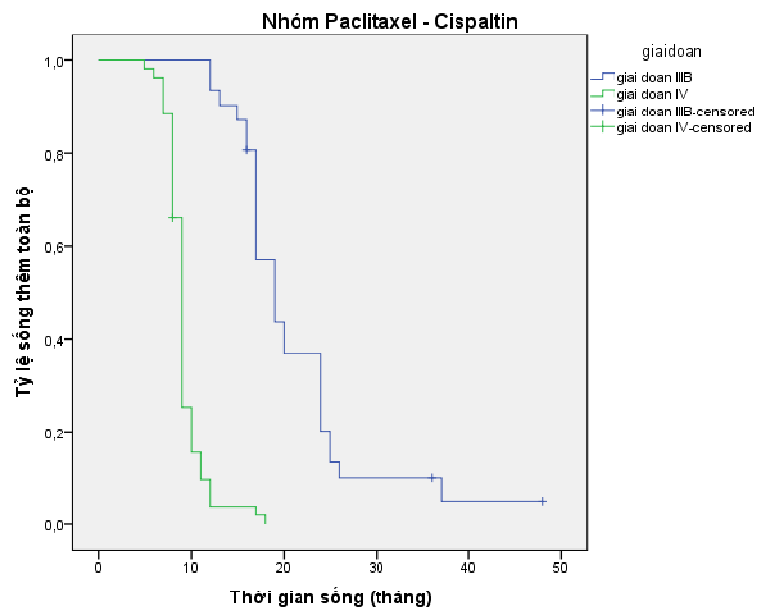
**Biểu đồ 3.11. Thời gian STTB theo tình trạng cân nặng nhóm EP**

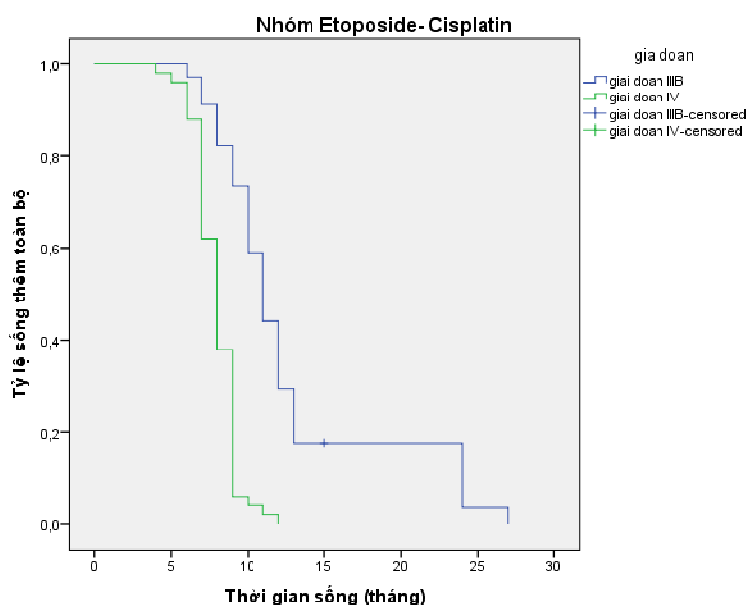
**Bảng 3.32. Tỷ lệ STTB theo tình trạng cân nặng của hai nhóm nghiên cứu**

Nhóm	BMI	Trung vị	Tỷ lệ sống tại thời điểm			p
			1 năm	2 năm	3 năm	
Nhóm PC	Không sút cân (n = 57)	17 (14,757 - 19,243)	71,4%	38,1%	4,5%	< 0,0001
	Mất cân (N = 27)	9 (8,626 - 9,347)	30,2%	4,8%	1,6%	
Nhóm EP	Không sút cân ( n = 61)	11 (9,718 - 12,282)	42,9%	14,3%	0%	< 0,0001
	Mất cân (n = 23)	8 (7,500 - 8,500)	9,5%	1,6%	0%	

**Nhận xét:** Thời gian STTB ở những BN không mất cân ( $BMI \geq 18,5$ ) dài hơn có ý nghĩa thống kê so với những BN mất cân ( $BMI < 18,5$ ), trong cả 2 nhóm PC và EP với  $p < 0,0001$ .

#### e. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn

**Biểu đồ 3.12. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn nhóm PC**



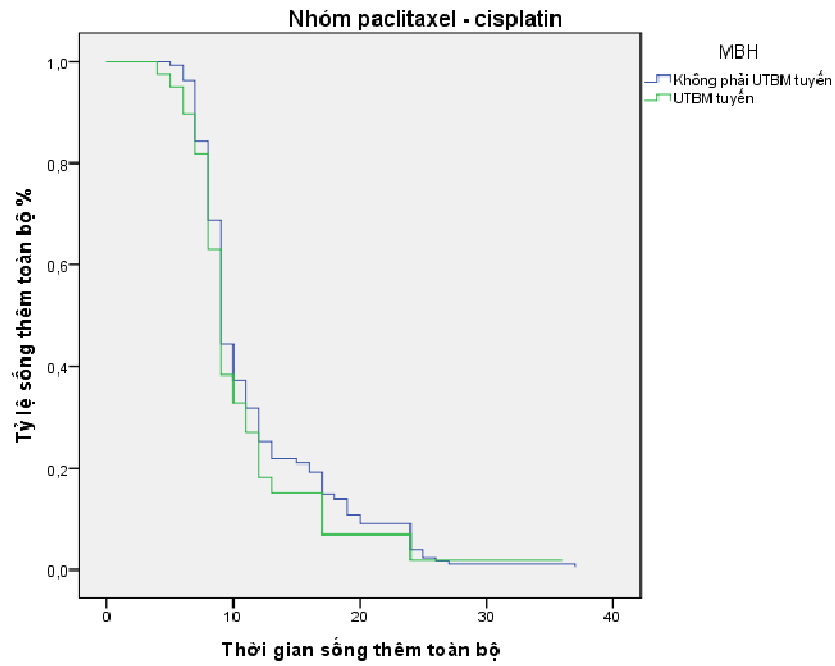
**Biểu đồ 3.13. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn nhóm EP**

**Bảng 3.33. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo giai đoạn của hai nhóm nghiên cứu**

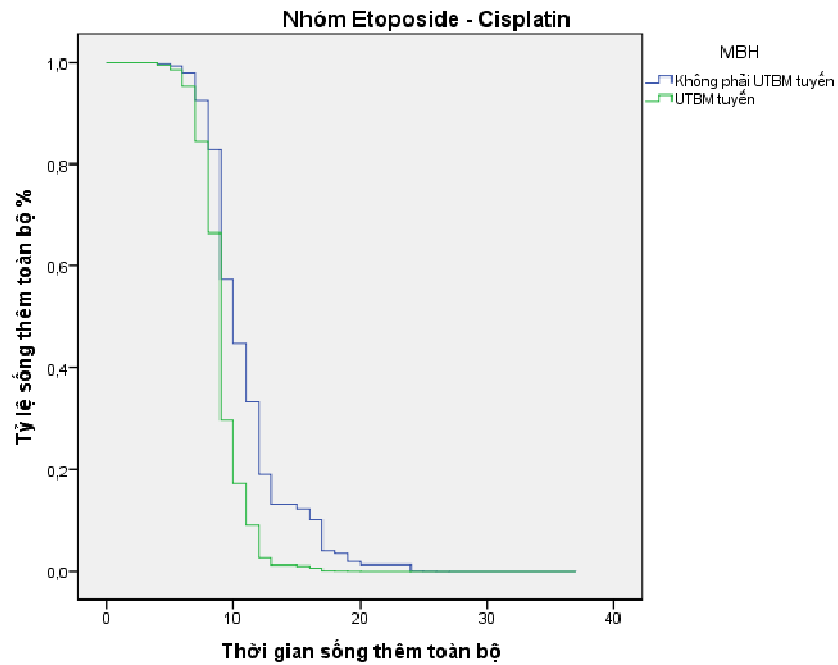
Nhóm	Giai đoạn	Trung vị	Tỷ lệ sống tại thời điểm			p
			1 năm	2 năm	3 năm	
Nhóm PC	<b>GĐ IIIb</b> (n = 31)	19 (16,358 - 21,642)	96,8%	35,5%	9,7%	<b>&lt; 0,0001</b>
	<b>GĐ IV</b> (N = 53)	9 (8,710 - 9,290)	7,5%	0%	0%	
Nhóm EP	<b>GĐ IIIb</b> (n = 34)	11 (9,865 - 12,135)	41,2%	11,8%	0%	<b>&lt; 0,0001</b>
	<b>GĐ IV</b> (n = 50)	8 (7,439 - 8,561)	2,0%	0%	0%	

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm toàn bộ giai đoạn IIIb kéo dài hơn có ý nghĩa thống kê so với giai đoạn IV trong cả 2 nhóm PC và EP với  $p < 0,0001$ .

### f. Sống thêm toàn bộ theo mô bệnh học



**Biểu đồ 3.14. Thời gian sống thêm toàn bộ theo MBH nhóm PC**



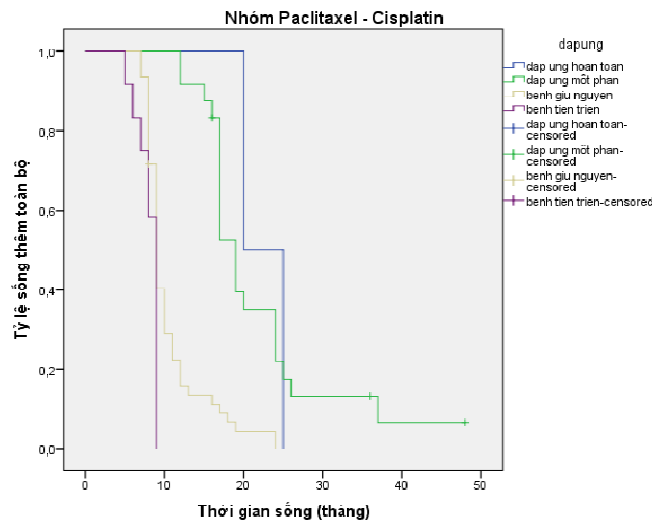
**Biểu đồ 3.15. Thời gian sống thêm toàn bộ theo mô bệnh học nhóm EP**

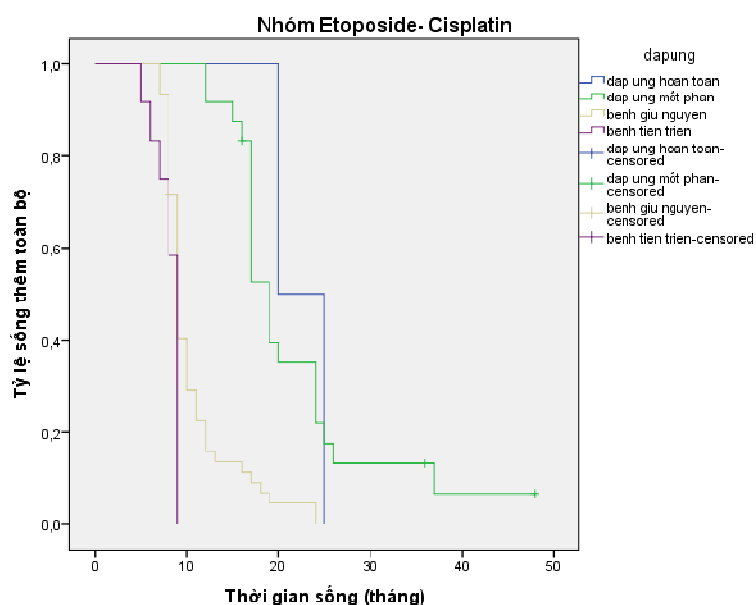
**Bảng 3.34. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ theo MBH của hai nhóm nghiên cứu**

Nhóm	MBH	Trung vị	Tỷ lệ sống tại thời điểm			p
			1 năm	2 năm	3 năm	
Nhóm PC	UTBM tuyển (n = 53)	9 (8,298 - 9,702)	32,1%	11,3%	0,0%	<b>0,590</b>
	Không phải UTBM tuyển (n = 31)	11 (7,252 -14,748)	51,6%	19,2%	10,3%	
Nhóm EP	UTBM tuyển (n = 48)	9 (8,410 - 9,590)	18,8%	2,1%	0,0%	<b>0,016</b>
	Không phải UTBM tuyển (n = 28)	8 (6,704 - 9,296)	21,4%	10,7%	0,00%	

**Nhận xét:**

- Nhóm PC: Thời gian STTB 2 nhóm MBH là UTBM tuyển và nhóm không phải UTBM tuyển không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,590$ .
- Nhóm EC: Thời gian STTB 2 nhóm MBH là UTBM tuyển và nhóm không phải UTBM tuyển có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,016$ .

**g. Sống thêm toàn bộ theo đáp ứng khối u****Biểu đồ 3.16. Thời gian STTB theo đáp ứng khối u nhóm PC**



**Biểu đồ 3.17. Thời gian STTB theo đáp ứng khối u nhóm EP**

**Bảng 3.35. Tỷ lệ STTB theo đáp ứng khối u của hai nhóm nghiên cứu**

Nhóm	Đáp ứng khối u	Trung vị	Tỷ lệ sống tại thời điểm			p
			1 năm	2 năm	3 năm	
Nhóm PC	ĐUHT (n = 2)	20 (17,60 - 27,40)	100%	50,0%	0,0%	< 0,0001
	ĐUMP (N = 24)	19 (17,63 - 20,37)	87,5%	33,3%	12,5%	
	Bệnh giữ nguyên (n = 46)	9 (8,54 - 9,46)	23,9%	4,3%	0,0%	
	Bệnh tiến triển (n = 12)	9 (7,303 - 8,864)	0,0%	0,0%	0,0%	
Nhóm EP	ĐUHT (n = 1)	24 (24,0 - 24,0)	100%	100%	0,0%	< 0,0001
	ĐUMP (n = 15)	12 (10,94 - 13,06)	46,7%	13,3%	0,0%	
	Bệnh giữ nguyên (n = 37)	9 (8,46 - 9,54)	18,9%	2,7%	0,0%	
	Bệnh tiến triển (n = 31)	8 (7,25 - 8,75)	0,0%	0,0%	0,0%	

**Nhận xét:** Thời gian STTB nhóm PC, EC có liên quan tới tình trạng đáp ứng khối u với  $p < 0,0001$ .



### h. Phân tích đa biến một số yếu tố liên quan tới STTB hai nhóm nghiên cứu

**Bảng 3.36. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan STTB hai nhóm nghiên cứu**

Yếu tố liên quan	Hệ số $\beta$	Sai số chuẩn	Khi bình phương	Bậc tự do	p	Tỷ số nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy 95,0% của HR	
							Thấp	Cao
<b>Tuổi (&lt;61, ≥61)</b>	0,015	0,193	0,006	1	0,938	1,015	0,695	1,483
<b>Nhóm (PC - EP)</b>	<b>- ,641</b>	<b>0,173</b>	<b>13,729</b>	<b>1</b>	<b>0,000</b>	<b>,527</b>	<b>0,376</b>	<b>0,740</b>
<b>Toàn trạng (PS0 - PS1)</b>	0,332	0,276	1,452	1	0,228	1,394	0,812	2,394
<b>Giới (Nam-Nữ)</b>	- ,069	0,187	0,136	1	0,712	,933	0,647	1,347
<b>Mất cân (BMI)</b>	<b>0,741</b>	<b>0,222</b>	<b>11,159</b>	<b>1</b>	<b>0,001</b>	<b>2,098</b>	<b>1,358</b>	<b>3,241</b>
<b>Giai đoạn (IIIB - IV)</b>	<b>1,305</b>	<b>0,293</b>	<b>19,855</b>	<b>1</b>	<b>0,000</b>	<b>3,688</b>	<b>2,077</b>	<b>6,549</b>
<b>MBH</b>	0,087	0,124	0,501	1	0,479	1,091	0,857	1,390
<b>Đáp ứng</b>	<b>0,594</b>	<b>0,153</b>	<b>15,173</b>	<b>1</b>	<b>0,000</b>	<b>1,812</b>	<b>1,344</b>	<b>2,444</b>

**Nhận xét:** Sử dụng phân tích hồi qui Cox's, phân tích đa biến so sánh thời gian STTB 2 nhóm với một số biến. Thời gian STTB nhóm PC kéo dài hơn nhóm EP có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,0001$ , độ tin cậy 95%. Các yếu tố tình trạng mất cân, giai đoạn, đáp ứng điều trị là những yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ,  $p < 0,001$ . Các yếu tố không ảnh hưởng đến sự khác biệt của thời gian sống thêm toàn bộ như độ tuổi, giới, mô bệnh học và toàn trạng,  $p > 0,05$ .

### 3.2.5. Tác dụng phụ không mong muốn

#### 3.2.5.1. Độ tính giảm bạch cầu

**Bảng 3.37. Độ tính giảm bạch cầu**

Giảm BC	Nhóm PC (n = 84)		Nhóm EP (n = 84)		p
	n	%	n	%	
<b>Độ 0</b>	3	3,6%	3	3,6%	< 0,05
<b>Độ I</b>	12	14,3%	9	10,7%	
<b>Độ II</b>	9	10,7%	34	40,5%	
<b>Độ III</b>	32	38,1%	21	25,0%	
<b>Độ IV</b>	22	26,2%	15	17,9%	

**Nhận xét:** Giảm bạch cầu độ III, IV trong nhóm PC cao hơn nhóm EP, lần lượt là: 64,3% (54/84 BN) và 42,9% (36/84 BN). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

#### 3.2.5.2. Giảm bạch cầu hạt trung tính

**Bảng 3.38. Độ tính giảm bạch cầu đa nhân trung tính**

Giảm BCĐNTT	Nhóm PC (n = 84)		Nhóm EP (n = 84)		p
	n	%	n	%	
<b>Độ 0</b>	6	7 %	9	10,8%	< 0,05
<b>Độ I</b>	18	21,4%	16	19,0%	
<b>Độ II</b>	11	13,2 %	27	32,1%	
<b>Độ III</b>	24	28,6%	17	20,2%	
<b>Độ IV</b>	25	29,8%	15	17,9%	
<b>Độ III,IV có sốt</b>	10	11,9%	3	3,6%	

**Nhận xét:** Giảm BCĐNTT độ III, IV trong nhóm PC cao hơn nhóm EP, với tỷ lệ lần lượt là 58,4% (49/84 BN) so với 38,1% (32/84 BN). Giảm BC đa nhân trung tính độ III, IV có sốt chiếm tỷ lệ 11,9% (10/84 BN) trong nhóm PC, còn chiếm 3,6% (3/84 BN) trong nhóm EP. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,002$ .

### 3.2.5.3. Thiếu máu

**Bảng 3.39. Độ tính thiếu máu (giảm huyết sắc tố)**

Giảm HST	Nhóm PC (n = 84)		Nhóm EP (n = 84)		p
	n	%			
<b>Độ 0</b>	5	6,0%	4	4,8%	> 0,05
<b>Độ I</b>	20	23,8%	23	27,4%	
<b>Độ II</b>	39	46,4%	35	41,7%	
<b>Độ III</b>	14	16,7%	15	17,9%	
<b>Độ IV</b>	6	7,1%	7	8,3%	

**Nhận xét:** Thiếu máu độ 0, I, II, III và IV trong nhóm PC lần lượt là: 6,0%; 23,8%; 46,4%; 16,7%; 7,1% và trong nhóm EP là 4,8%; 27,4%; 41,7%; 17,9%; 8,3%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm với  $p = 0,958$ .

### 3.2.5.4. Giảm tiểu cầu

**Bảng 3.40. Độ tính giảm tiểu cầu**

Giảm tiểu cầu	Nhóm PC (n = 84)		Nhóm EP (n = 84)		p
	n	%	n	%	
<b>Độ 0</b>	62	73,8%	60	71,4%	> 0,05
<b>Độ I</b>	7	8,3%	10	11,9%	
<b>Độ II</b>	9	10,7%	8	9,5%	
<b>Độ III</b>	4	4,8%	5	6,0%	
<b>Độ IV</b>	2	2,4%	1	1,2%	

**Nhận xét:** Giảm tiểu cầu độ III và IV ít gặp. Chiếm tỷ lệ trong 2 nhóm lần lượt là 4,8% (4/84 BN); 2,4% (2/84 BN) và 6,0% (5/84 BN); 1,3 (1/84 BN). Chủ yếu gặp giảm tiểu cầu độ I và II. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm với  $p = 0,9 > 0,05$ .

3.2.5.5. *Độc tính gan***Bảng 3.41. Độc tính gan**

SGOT/SGPT	Nhóm PC (n = 84)		Nhóm EP (n = 84)		p
	<b>Độ 0</b>	71	84,5%	70	
<b>Độ I</b>	9	10,7%	11	13,1%	
<b>Độ II</b>	4	4,8%	3	3,6%	
<b>Độ III+ IV</b>	0	0,0%	0	0,0%	

**Nhận xét:** Tăng men gan gặp chủ yếu độ I và độ II chiếm tỷ lệ lần lượt trong nhóm PC và EP là 10,7%; 4,8% và 13,1%; 3,6%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm, p = 0,839.

3.2.5.6. *Độc tính thận***Bảng 3.42. Độc tính thận**

Creatinin	Nhóm PC (n = 84)		Nhóm EP (n = 84)		p
	<b>Độ 0</b>	75	89,3%	77	
<b>Độ I</b>	9	10,7%	7	8,3%	
<b>Độ II, III, IV</b>	0	0%	0	0%	

**Nhận xét:** Gặp suy thận độ I trong cả hai nhóm. Nhóm PC là 10,7% (9/84 BN), nhóm EP là 8,3% (7/84 BN). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm với p > 0,05.

### 3.2.5.7. Một số độc tính ngoài hệ huyết học

**Bảng 3.43. Độc tính ngoài hệ huyết học**

Độc tính	Nhóm PC (n = 84)		Nhóm EP (n = 84)		p
	n	%	n	%	
<b>Nôn, buồn nôn độ III, IV</b>	<b>21</b>	<b>25%</b>	<b>11</b>	<b>13,1%</b>	<b>&lt; 0,05</b>
<b>Rụng tóc</b>	84	100%	84	100%	> 0,05
<b>Đau cơ</b>	7	8,3%	0	0,00%	<b>&lt; 0,05</b>
<b>Tim mạch</b>	0	0,00%	0	0,00%	>0,05
<b>Thần kinh</b>	<b>32</b>	<b>38,1%</b>	<b>14</b>	<b>16,7%</b>	<b>&lt; 0,05</b>
<b>Mệt mỏi</b>	79	94%	75	89,3%	> 0,05
<b>Thính lực</b>	0	0,00%	0	0,00%	> 0,05

**Nhận xét:** Các độc tính ngoài hệ huyết học hay gặp như buồn nôn, nôn độ III, IV trong nhóm PC cao hơn nhóm EP, tỷ lệ 25 % so với 13,1%,  $p = 0,049 < 0,05$ . Rụng tóc gặp trên tất cả bệnh nhân ở cả hai nhóm. Đau cơ gặp ở nhóm PC nhiều hơn tỷ lệ 8,3% so với 0%,  $p = 0,007 < 0,05$ . Không ghi nhận biến chứng tim mạch nào trên cả hai nhóm. Độc tính thần kinh cũng nhận thấy cao hơn ở nhóm PC, tỷ lệ 38,1% so với 16,7%,  $p < 0,05$ . Một số độc tính khác như mệt mỏi gặp hầu hết ở 2 nhóm, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

## CHƯƠNG 4

### BÀN LUẬN

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

##### 4.1.1. Tuổi và giới

###### Tuổi

Toàn bộ nghiên cứu có 168 BN chia làm hai nhóm, mỗi nhóm có 84 BN (*Biểu đồ 3.1*). Tuổi trung bình của BN nhóm paclitaxel - cisplatin là  $53,71 \pm 8,12$ ; tuổi thấp nhất 30 tuổi và tuổi cao nhất là 68 tuổi. Tuổi trung bình nhóm etoposide - cisplatin là  $53,87 \pm 8,01$ ; tuổi thấp nhất 31 tuổi, tuổi cao nhất 69 tuổi. Phân bố các nhóm lứa tuổi trong NC này (*Bảng 3.1*) cho thấy tỷ lệ BN nhóm 51 - 60 tuổi cao nhất chiếm 41% ở phác đồ PC và 37% ở phác đồ EP. Hai nhóm tuổi khác là 41 - 50 và  $\geq 61$  tuổi cũng chiếm tỷ lệ khá lớn, phân bố đồng đều trong NC, với phác đồ PC tỷ lệ này lần lượt là 25% và 20,2%; và phác đồ EP là 25% và 23,8%. Số BN trẻ tuổi dưới 40 tuổi trong NC này chiếm tỷ lệ rất thấp 6,0% ở nhóm PC và 7,1% trong nhóm EP. Sự phân bố về tuổi trong NC giữa 2 nhóm là không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,910 > 0.05$ .

Theo nghiên cứu hồi cứu mô tả của Nguyễn Thị Hoài Nga, Bùi Diệu, Trần Văn Thuấn, Bùi Công Toàn (2011) khảo sát trên 11.555 BN chẩn đoán UTP và điều trị tại Bệnh viện K Trung ương trong 10 năm trước đó, nhóm tuổi hay gặp nhất là 50 - 59 tuổi chiếm tỷ lệ 27,7% [19]. Điều này phù hợp với lứa tuổi BN được thu nạp vào trong NC của chúng tôi. Tuy nhiên, nghiên cứu này cũng chỉ ra sự phân bố lứa tuổi trên 60 tuổi chiếm tỷ lệ rất cao 52,96% nhưng trong NC chúng tôi thì chỉ có khoảng trên 20%, lý do được

cho là những BN già yếu thường không phải là đối tượng ưu tiên lựa chọn cho phác đồ hóa trị mạnh như 2 phác đồ trong NC này.

Một số tác giả khác trong nước cũng cho các báo cáo tương tự về độ tuổi hay gặp trong các nghiên cứu điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn như Lê Thu Hà (2017), tuổi trung bình  $58,8 \pm 8,6$ ; Trần Đình Hà, Mai Trọng Khoa (2010) với 123 BN UTP thấy tỷ lệ mắc cao nhất ở nhóm tuổi 40 - 60 (91,7%); Bùi Quang Huy (2008) độ tuổi gặp nhiều nhất 50 - 59 chiếm 42,2%; Nguyễn Thị Thanh Huyền (2007) tuổi trung bình  $51,9 \pm 8,8$  [164],[165],[151],[153].

Với các NC nước ngoài tuổi trung bình của BN thường cao hơn, có thể vì yếu tố dịch tễ, nhưng cũng có thể về yếu tố thể chất người nước ngoài thường khỏe mạnh hơn người Việt Nam nên việc lựa chọn điều trị hóa chất phác đồ mạnh dễ được chấp thuận hơn. Tác giả Bonomi P (2000), thực hiện NC trên 599 BN UTPKTBN giai đoạn muộn hóa trị phác đồ chứa platinum với trung vị tuổi là 61,8. Tác giả Belani P (2005) cũng thực hiện NC tương tự trên 369 BN với độ tuổi trung bình 2 nhóm NC là 60,7 tuổi (35 - 79) và 61,3 tuổi (28 - 80) [149],[78].

### **Giới**

Về giới (*bảng 3.2*) cho thấy trong NC này tỷ lệ nam giới gặp nhiều hơn nữ giới. Nhóm paclitaxel - cisplatin tỷ lệ nam giới chiếm 70,2%; nữ giới 29,8%; tỷ lệ nam/nữ là 2,36/1 nhóm etoposide - cisplatin tỷ lệ nam giới là 78,6%; nữ giới 21,4%; tỷ lệ nam/nữ là 3,66/1. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ nam/nữ giữa 2 nhóm với  $p = 0,216 > 0,05$ .

Tỷ lệ này khá tương đồng với các tác giả khác như Lê Tuấn Anh (2012) nghiên cứu 112 BN tỷ lệ nam/nữ là 3,5/1 [55]; Nguyễn Văn Hiếu (2010) [166]; Nguyễn Bá Đức (2010) đều cho thấy tỷ lệ nam/nữ  $\approx 4/1$  [18]. Nguyễn Thị Hoài Nga và cộng sự (2011) tỷ lệ nam/ nữ 3,93/1 [19].

Trong khi đó theo một số nghiên cứu trước đây thì tỷ lệ nữ giới mắc UTP thấp hơn so với hiện nay như Nguyễn Đình Kim (1990) nam/nữ = 5,5/1 [167]; Hoàng Đình Chân (2004) nam/nữ = 6,6/1 [168].

Điều này cho thấy UTP đang có chiều hướng gia tăng ở nữ giới, phù hợp với ghi nhận của AJCC (2012) thống kê tại Mỹ năm 2007 có khoảng 114.760 ca UTP ở nam giới và 98.620 ca ở nữ giới được phát hiện (1,2/1) thì đến năm 2017 số ca mắc mới là 222.500 trong đó 116.990 nam giới và 105.510 nữ giới (1,1/1). Nguyên nhân của sự thay đổi tỷ lệ mắc theo giới được cho là do sự thay đổi về tỷ lệ hút thuốc lá ở nữ giới tăng lên [13], [3].

#### **4.1.2. Tình trạng hút thuốc lá**

Thuốc lá là nguyên nhân chính gây UTP đã được chứng minh, tỷ lệ nam giới Việt nam hút thuốc lá thường cao hơn phụ nữ rất nhiều do thói quen, phong tục nên phụ nữ ít khi hút thuốc lá, thuốc lào. Trong nghiên cứu của chúng tôi (*bảng 3.3*) ghi nhận chung tình trạng nghiện hút thuốc lá, thuốc lào của cả 2 giới như sau: Nhóm paclitaxel - cisplatin tỷ lệ nghiện hút thuốc lá, thuốc lào là 59,5%. Trong số 50 BN nghiện hút thuốc lá, thuốc lào chiếm 47 BN (94%) là nam giới và 3 BN (6%) là nữ giới. Tỷ lệ nghiện hút thuốc lá, thuốc lào ở nam giới là 55,95% (47/84 BN), tỷ lệ này ở nữ là rất thấp 3,57% (3/84 BN). Nhóm etoposide - cisplatin tỷ lệ nghiện hút thuốc lá, thuốc lào 61,9% (52/84 BN). Trong đó có 51 BN nam giới chiếm 98,1% và 1 BN là nữ giới chiếm 1,9%. Tỷ lệ nghiện hút thuốc lá, thuốc lào ở giới nam là 60,71% (51/84 BN) Sự phân bố về tình trạng nghiện hút thuốc lá, thuốc lào trong 2 nhóm NC là như nhau, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,752 > 0,05$ .

Một số tác giả cho kết quả về tỷ lệ nghiện hút thuốc lá, thuốc lào tương tự như nghiên cứu của chúng tôi hoặc thấp hơn như Vũ Văn Vũ (1999) tỷ lệ



nghiện thuốc lá, thuốc lào 58,6%, tỷ lệ nam giới nghiện thuốc lá thuốc lào 77%, nữ giới nghiện 9,3 [169]; Lê Thu Hà (2017) là 43,3% , tỷ lệ hút thuốc lá ở nam giới 83,3%, 100% bệnh nhân nữ không hút thuốc lá [165].

Trong một số nghiên cứu khác lại cho tỷ lệ nghiện thuốc lá, thuốc lào khá cao như Bùi Quang Huy (2008) tỷ lệ hút thuốc lá, lào 71,2%, tỷ lệ nam giới hút thuốc lá rất cao 88,89%, không có phụ nữ hút thuốc lá [151], Nguyễn Hoài Nga và CS (2014) tỷ lệ hút thuốc lào 90,2%, tỷ lệ nghiện hút thuốc lá ở nam giới là 88,1% và nữ giới 2,1% [20].

Shi Y và CS (2014) tổng kết từ 1482 BN ung thư biểu mô tuyến của phổi với 7 quốc gia và vùng lãnh thổ Châu Á cho thấy tỷ lệ nghiện thuốc lá ở cả hai giới thấp chỉ chiếm 47,2%, nhưng ở nam giới vẫn cao 70,4% trong đó nghiện nhẹ 45,7%, chủ yếu là nghiện nặng > 50 bao/năm [57].

Thói quen hút thuốc lá là khác nhau giữa hai giới nam và nữ, giữa các nền văn hóa và vùng lãnh thổ, trước kia tỷ lệ nghiện thuốc lá cao ở Mỹ và các nước Bắc Âu với 51% ở nam và 12% ở nữ, thì nay có xu hướng giảm và bắt đầu tăng ở các nước đang phát triển đặc biệt là nữ giới. Theo kết quả của Hội Ung thư Mỹ cho thấy việc giảm hút thuốc bằng tăng cảnh báo và chương trình tuyên truyền về tác hại của thuốc lá lên sức khỏe cũng như nhờ việc phát hiện sớm và điều trị đúng cách đã giúp giảm tỷ lệ bệnh nhân ung thư phổi qua 2 thập kỷ vừa qua của Mỹ. Đặc biệt tỷ lệ chết do ung thư phổi giảm 43% từ năm 1990 đến 2014 ở nam giới và 17% từ 2000 đến 2014 ở nữ giới [3].

Tình trạng hít thuốc lá thụ động cũng được báo cáo trong NC của Nguyễn Hoài Nga và cộng sự trên 1534 BN có tiền sử hút thuốc lá thụ động thì có đến 90,4% bệnh nhân là nữ giới đã từng sống và làm việc trong môi trường có khói thuốc nhiều năm [19]. Tiếc là trong nghiên cứu này chúng tôi không ghi nhận được thông tin đó.

#### ***4.1.3. Tiền sử mắc các bệnh lý nội khoa***

Đối với BN ung thư, bệnh lý toàn thân phối hợp là một trong những yếu tố tiên lượng cũng như là tiêu chí cho việc lựa chọn các phương án điều trị phù hợp. Trong NC này đa phần các BN không mắc các bệnh lý nội khoa khác kèm theo chiếm 70,2% (59/84 BN) ở nhóm paclitaxel - cisplatin và 71,4% (60/84 BN) ở nhóm etoposide – cisplatin (Bảng 3.5). Tỷ lệ mắc bệnh lý nội khoa kèm theo trong 2 nhóm paclitaxel - cisplatin và etoposide - cisplatin là 29,8% (25/84 BN) và 28,6% (24/84 BN). Các bệnh phối hợp đó bao gồm: viêm loét dạ dày ổn định, viêm gan B mạn tính ổn định, thoái hóa khớp, đái tháo đường tuýp 2 đã ổn định,... Không có BN nào mắc bệnh lý về tim mạch như suy tim hay cao huyết áp. Điều này lý giải vì phác đồ mà chúng tôi sử dụng có cisplatin, là thuốc cần được bù nhiều dịch tránh suy thận. Việc truyền quá nhiều dịch có thể dẫn tới tình trạng tăng huyết áp cũng như tăng gánh cho BN có tiền sử tim mạch.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về việc phân bố tình trạng mắc các bệnh lý nội khoa trong 2 nhóm NC với  $p > 0,05$ .

Tình trạng bệnh lý nội khoa ít được ghi nhận trong các NC. Theo Bùi Quang Huy ghi nhận trong NC phác đồ hóa chất gemcitabin - cisplatin trên 45 BN ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn IIIB, IV có 17,7% (8/45 BN) mắc các bệnh lý nội khoa trùng lặp với NC này, ngoại trừ một trường hợp tim mạch, tuy nhiên không ghi nhận cụ thể tình trạng bệnh [151].

Trong NC của Lê Thu Hà (2017) điều trị cho những BN ung thư phổi KPTBN giai đoạn IV bằng thuốc đích erlotinib có tới 17% BN mắc bệnh nội khoa kèm theo, đặc biệt bệnh lý tim mạch như suy tim, rối loạn nhịp chiếm 10,1% (8/79 BN) [126].

#### ***4.1.4. Tiền sử gia đình***

Yếu tố về gen di truyền trong gia đình gây UTP cho đến nay vẫn chưa được tìm hiểu hết. Trong một báo cáo tổng hợp 28 nghiên cứu bệnh chứng và 17 nghiên cứu thuần tập, tác giả Matakidou A (2005) nhận thấy có sự liên quan giữa yếu tố gia đình và ung thư phổi. Yếu tố nguy cơ này được cho là tăng lên nhiều nhất ở những bệnh nhân trẻ mắc ung thư phổi có tiền sử gia đình bị ung thư [25].

Trong NC của chúng tôi ghi nhận có 6% BN nhóm paclitaxel - cisplatin và 10,7% nhóm etoposide - cisplatin có tiền sử gia đình có người mắc bệnh ung thư. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ BN có tiền sử gia đình giữa hai nhóm với  $p > 0,05$ . Liên quan này trực hệ hoặc là bố, mẹ, anh chị em ruột bị mắc các loại ung thư như ung thư phổi, ung thư gan, ung thư dạ dày, ung thư đại trực tràng. Chỉ có 4/14 ca BN có tiền sử gia đình mắc ung thư chung của 2 nhóm là phụ nữ, số còn lại là nam giới. Các BN này có độ tuổi trên 50 tuổi, có 4 BN độ tuổi dưới 50.

Tác giả Vũ Văn Vũ (1999), trong một nghiên cứu 1151 BN mắc UTP nguyên phát tại Trung Tâm Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh ghi nhận 1,5% trường hợp có liên hệ huyết thống trực hệ mắc ung thư [169].

#### ***4.1.5. Thời gian khởi phát bệnh***

Bệnh nhân mắc UTP thường không tới viện ngay khi có các triệu chứng đầu tiên. Có tới 50 % BN khởi đầu bằng triệu chứng ho do đó khiến BN có thể nhầm lẫn là một triệu chứng viêm nhiễm thông thường của đường hô hấp như viêm phế quản. Đặc biệt ở những BN nghiện thuốc lá, thuốc Lào tình trạng ho khan, ho có đờm cũng hay gặp và kéo dài, do vậy bệnh nhân thường chủ quan bỏ qua giai đoạn khởi phát không đến khám ngay. Chỉ sau một thời

gian hàng tháng điều trị không đỡ, cộng thêm bệnh diễn biến nặng, xuất hiện các triệu chứng mới phối hợp kèm thêm mới khiến BN đi khám.

Trong NC của chúng tôi thời gian bệnh nhân đến viện sau khi có triệu chứng đầu tiên thường trong khoảng 1 - 2 tháng chiếm 29,8% (25/84 BN) ở nhóm paclitaxel - cisplatin và 27,4% (23/84 BN) ở nhóm etoposide - cisplatin. Số BN có thời gian khởi phát trong khoảng thời gian 4 tháng chiếm tỷ lệ 69% mỗi nhóm. Có 1 BN chiếm 1,2% trong nhóm etoposide - cisplatin có thời gian bệnh khởi phát hơn 12 tháng. Phân bố này không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở 2 nhóm NC với  $p > 0,05$ .

Tác giả Vũ Văn Vũ (1999), trong một NC lên đến 1151 BN đề cập tới khoảng thời gian khởi bệnh thay đổi từ nửa tháng cho tới 17 tháng, thời gian trung bình 3,6 tháng [169].

#### **4.1.6. Triệu chứng khởi phát**

Là triệu chứng đầu tiên xuất hiện khi BN mắc bệnh, đây có thể không phải là lý do khiến BN đến viện khám. Những triệu chứng này khởi phát dần dần theo thời gian và nếu không được điều trị sẽ tăng dần lên. Triệu chứng khởi phát hay gặp nhất là ho có thể ho khan hoặc ho có đờm. Trong NC của chúng tôi triệu chứng này chiếm 47,6% trong nhóm paclitaxel - cisplatin và 45,2% trong nhóm etoposide - cisplatin. Triệu chứng hay gặp tiếp theo là đau ngực chiếm 22,6% nhóm paclitaxel - cisplatin và 26,2% nhóm etoposide - cisplatin.

Một số các triệu chứng khác có thể gặp như ho đờm lẫn máu, khó thở, nổi hạch, đau vai, sưng đau các khớp chiếm tỷ lệ lần lượt 8,3%; 6,0%; 3,6%; 2,4%; 2,4% trong nhóm paclitaxel - cisplatin và 9,5%; 4,8%; 2,4%; 3,6%; 3,6% trong nhóm etoposide - cisplatin.

Không phải tất cả các BN đều có triệu chứng khởi phát. Có một số BN được phát hiện bệnh tình cờ thông qua khám sức khỏe chiếm 6,0% trong nhóm paclitaxel - cisplatin và 3,6% trong nhóm etoposide - cisplatin. Trong số đó có cả BN ở giai đoạn IV bệnh lan tràn nhưng không có triệu chứng gì biểu hiện trước. Các triệu chứng khởi phát được phân bố như nhau trong 2 nhóm BN và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

#### **4.1.7. Triệu chứng lâm sàng**

Đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi là ở giai đoạn muộn, và có di căn xa do đó các triệu chứng lâm sàng thường rất đa dạng. Nếu như BN giai đoạn sớm thường chỉ biểu hiện bởi một hay ít triệu chứng thì với những BN giai đoạn muộn luôn biểu hiện phối hợp bởi các triệu chứng của bệnh tại chỗ, lan tràn xung quanh, di căn xa kết hợp với các triệu chứng suy kiệt toàn thân. Chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu và đưa ra những số liệu như trong *bảng 3.8*. Qua phân tích số liệu cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về phân bố những triệu chứng lâm sàng của 2 nhóm nghiên cứu với  $p > 0,05$ .

#### **Triệu chứng hô hấp**

Trong nghiên cứu này thì nhóm các triệu chứng hô hấp là hay gặp nhất bao gồm ho khan, đờm; khó thở; ho máu chiếm tỷ lệ lần lượt 79,8%; 52,4%; 26,2% ở nhóm paclitaxel - cisplatin và 78,6%; 56,0%; 20,2% ở nhóm etoposide - cisplatin. Theo Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuán, Nguyễn Tuyết Mai (2010) [1], ho trong UTP liên quan đến các yếu tố như khối u trung tâm, viêm phổi tắc nghẽn, khối di căn nhu mô phổi và tràn dịch màng phổi. Triệu chứng ho khan kéo dài, cũng có khi khạc đờm trong hay đờm vàng nếu có viêm nhiễm kèm theo. Khởi đầu ho chỉ gặp khoảng 20% BN sau tăng dần lên và gặp ở hầu hết các BN. Với BN giai đoạn muộn thời gian ủ bệnh lâu nên tỷ lệ này là rất cao. Khảo sát của Tác giả Vũ Văn Vũ (1999) ghi nhận triệu

chúng ho khan chiếm 41,1% [169]. Lê Thu Hà (2017) ghi nhận tỷ lệ này là 62% [159]. BN có thể ho ra máu với nhiều mức độ khác nhau như dây máu lẫn đờm, máu tươi số lượng từ vài chục đến vài trăm ml, theo các tác giả ho ra máu thường xảy ra với các khối u phổi thể trung tâm gần rốn phổi.

Khó thở là một triệu chứng thường gặp trong ung thư phổi. Khó thở đến từ nhiều nguyên nhân khác nhau như khối u chón chỗ vị trí của các phế nang, xẹp phổi do tắc nghẽn, viêm bạch huyết lan tỏa, tràn dịch màng phổi, viêm phổi, tràn dịch màng tim.... Tổng hợp nhiều báo cáo nước ngoài cũng cho thấy các triệu chứng khó thở chiếm tỷ lệ 40 - 60% [4]. Ở giai đoạn muộn triệu chứng khó thở thường gặp nhiều hơn, tuy nhiên trong NC này các BN hầu hết ở tình trạng khó thở nhẹ khi gắng sức. Các tác giả Nguyễn Đình Kim (1990); Hoàng Đình Chân (2004) đều ghi nhận triệu chứng hô hấp là nổi trội nhất trong UTP với tần suất từ 56,4% - 90,1% [167], [168].

### **Triệu chứng do chèn ép, xâm lấn trung thất**

Đau ngực là dấu hiệu hay gặp nhất trong các triệu chứng do khối u lan ra tổ chức xung quanh như xâm lấn nhu mô phổi, xâm lấn thành ngực, cơ hoành, xâm lấn trung thất gây ra. Càng ở giai đoạn muộn thì triệu chứng xâm lấn này bộc lộ càng rõ ràng. Trong NC của chúng tôi tỷ lệ BN đau ngực chiếm 54,8% và 47,6% ở hai nhóm paclitaxel - cisplatin và etoposide - cisplatin. Tỷ lệ này tăng lên khi khai thác bệnh sử thấy rằng vào thời điểm khởi phát bệnh số BN có triệu chứng đau ngực chỉ chiếm 26,2% mỗi nhóm mà thôi. Rất nhiều các NC trong và ngoài nước cho tỷ lệ đau ngực khác nhau vì còn phụ thuộc vào giai đoạn khi khám và phát hiện bệnh. Theo Lê Thu Hà (2017) tỷ lệ đau là 79,7% giai đoạn muộn thất bại hóa trị [159]. Các tác giả khác Nguyễn Đình Kim (1990); Hoàng Đình Chân (2004) cho tỷ lệ từ 24,5 - 60% [167],[168].

Khàn tiếng là tổn thương dây thần kinh quặt ngược trái dẫn đến liệt dây thanh âm trái. Trong NC của chúng tôi tỷ lệ khàn tiếng gặp phải là 3,6 nhóm paclitaxel - cisplatin và 2,4% nhóm etoposide - cisplatin. Tỷ lệ này thấp hơn so với một số báo cáo khác là 6,4 hay 8,9%.

Hội chứng Pancoast - Tobias không hay gặp, là biểu hiện của tổn thương u vùng đỉnh phổi xâm lấn gây đau vai và thành ngực trên, tỷ lệ gặp trong các NC dao động từ 8,3% - 6,7% theo một số tác giả [151], [152]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ này là 2,4% ở nhóm paclitaxel - cisplatin và 3,6% ở nhóm etoposide - cisplatin.

Hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên và một số hội chứng khác không ghi nhận trong nghiên cứu này. Những bệnh nhân có hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên thường có phù, giữ nước nửa trên cơ thể, khó thở. Việc truyền nhiều dịch trong các đồ có cisplatin sẽ có thể làm nặng thêm các triệu chứng bệnh. Do đó, những bệnh nhân này thường được loại ra khỏi nghiên cứu từ ban đầu.

### **Triệu chứng bệnh di căn xa**

Tràn dịch màng phổi là một trong số các triệu chứng di căn xa hay gặp trong UTP. Tuy nhiên trong nghiên cứu này số BN có tràn dịch màng phổi lại khá thấp chiếm 4,8% ở nhóm PC và 3,6% EP. Trong khi một số tác giả khác cho tỷ lệ cao tới 30,4% - 46,5% [169], [159]. Lý giải cho điều này là những bệnh nhân có TDMP thường không được chỉ định điều trị các phác đồ có cisplatin vì số lượng dịch phải truyền vào là rất lớn nên với những BN có tràn dịch màng phổi thường khó thở sẵn sẽ làm tăng tràn dịch gây suy hô hấp cấp. Với những BN này sẽ có những lựa chọn khác thay thế cisplatin bằng carboplatin.

Di căn xương cũng rất hay gặp trong UTP, bệnh nhân thường có biểu hiện đau xương vùng di căn, như đau cột sống lưng, đau vùng xương ức, đau cạnh sườn hoặc vai... Tỷ lệ đau do di căn xương trong nhóm PC là 20,2% và trong nhóm EP là 16,7%.

### **Triệu chứng toàn thân**

Biểu hiện toàn thân gặp hầu hết trong các bệnh nhân mắc bệnh ung thư nói chung và trong ung thư phổi nói riêng. Đặc biệt là những bệnh nhân giai đoạn muộn. Các triệu chứng toàn thân có thể bao gồm sốt, gầy sút, mệt mỏi, chán ăn, lo lắng....

Trong NC của chúng tôi các triệu chứng mệt mỏi, gầy sút cân, sốt được ghi nhận với các tỷ lệ 77,4%; 76,2%; 22,6% ở nhóm paclitaxel - cisplatin và 79,8%; 73,8%; 21,4% ở nhóm etoposide - cisplatin.

Theo Nguyễn Bá Đức và cộng sự các dấu hiệu chán ăn, sút cân, mệt mỏi nằm trong biểu hiện của hội chứng suy mòn do ung thư. Nguồn gốc của suy mòn trong ung thư chưa được hiểu biết một cách rõ ràng nhưng có thể lý giải do tăng nồng độ một số chất như yếu tố hoại tử u alpha, Interlekin, Insulin, Corticotropin... Tình trạng suy mòn trong ung thư sẽ dẫn đến giảm khả năng hoạt động, giảm chất lượng sống và tiên lượng bệnh xấu hơn [6].

Sốt hay gặp trong bệnh cảnh UTP, trong nghiên cứu này tỷ lệ sốt gặp phải hơn 20%. Nguyên nhân có thể do viêm phổi, hoặc sốt do bệnh tiến triển.

Để có thể đánh giá được toàn trạng BN và nghiên cứu tác động những yếu tố toàn trạng của BN lên kết quả điều trị chúng tôi sử dụng phân loại ECOG và phân loại chỉ số khối cơ thể (BMI).



Đa số BN có chỉ số toàn trạng PS = 1 chiếm 72,6% ở nhóm paclitaxel - cisplatin và 72,6% ở nhóm etoposide - cisplatin. Sự khác biệt về tỷ lệ này không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Hầu hết BN sau khi tính chỉ số khối cơ thể đều ở ngưỡng bình thường. Chỉ có 32,1% BN nhóm paclitaxel - cisplatin và 27,4% BN nhóm etoposide - cisplatin có tình trạng thiếu cân với BMI < 18,5.

#### **4.1.8. Tổn thương di căn**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân ở giai đoạn IV chiếm 61,3% tổng số BN. Còn lại là BN giai đoạn tiến triển tại chỗ. Khi thống kê các vị trí di căn mà BN gặp phải chúng tôi ghi nhận được những kết quả như sau (*Bảng 3.13*): các vị trí di căn như di căn hạch thượng đòn, xương và phổi đối bên là hay gặp nhất. Tỷ lệ này lần lượt của nhóm paclitaxel - cisplatin là 35,7%, 31,0%, 29,8% và nhóm etoposide - cisplatin là 39,3%; 28,6%; 27,4%.

Một số các vị trí di căn hiếm gặp khác như tuyến thượng thận, di căn gan, màng phổi chiếm tỷ lệ 9,6%; 6%; 4,8% nhóm PC và 8,3%; 4,8%; 3,6% nhóm EP.

Tràn dịch màng phổi là một trong số các triệu chứng di căn xa hay gặp trong UTP. Tuy nhiên trong nghiên cứu này số BN có tràn dịch màng phổi lại khá thấp chiếm 4,8% ở nhóm paclitaxel - cisplatin và 3,6% etoposide - cisplatin. Trong khi một số tác giả khác cho tỷ lệ cao tới 30,4% - 46,5% Vũ Văn Vũ (1999) [169], Lê Thu Hà (2012) [159]. Harvey (2010) khoảng 15% bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn muộn có tràn dịch màng phổi tuy nhiên chỉ có 50% là tế bào học cho kết quả dương tính [4]. Lý giải cho điều này là những BN có TDMP thường không được chỉ định điều trị những phác đồ có cisplatin vì số lượng dịch phải truyền vào là rất lớn nên với những BN có tràn dịch màng phổi thường khó thở sẵn sẽ làm tăng tràn dịch gây suy hô hấp cấp.

Với những BN này sẽ có những lựa chọn khác thay thế cisplatin như carboplatin.

Di căn xương cũng rất hay gặp trong UTP, bệnh nhân thường có biểu hiện đau xương vùng di căn, như đau cột sống lưng, đau vùng xương ức, đau cạnh sườn hoặc vai... Tỷ lệ di căn xương trong nhóm paclitaxel - cisplatin là 31,0% và trong nhóm etoposide - cisplatin là 28,6%. Harvey (2010) tỷ lệ di căn xương lên đến 25% [4].

Trong nghiên cứu Lê Thu Hà (2017) số bệnh nhân di căn tuyến thượng thận gặp rất nhiều 36,7%; màng phổi 46,5%, chỉ có di căn gan tỷ lệ gặp thấp chiếm 7,6% [159]. Tỷ lệ di căn gan trong nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thị Hoài Nga và CS (2014) là 6,6% [20].

Các vị trí di căn này phù hợp với các nghiên cứu trong và ngoài nước. Ngoài ra trong nghiên cứu này không gặp BN có di căn não như một số NC khác lý do một số thuốc như erlotinib có chỉ định dùng cho BN di căn não. Sự khác biệt về tỷ lệ di căn của các vị trí trong 2 nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

#### **4.1.9. Giai đoạn và mô bệnh học**

Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ BN giai đoạn IIIB, IV chiếm 36,9 và 63,1% trong nhóm paclitaxel - cisplatin và 40,5%, 59,5% trong nhóm etoposide - cisplatin. Như vậy phần lớn BN trong nghiên cứu là giai đoạn IV. Phân bố giai đoạn trong 2 nhóm NC là đồng đều, không có sự khác biệt với  $p > 0,05$ . Các nghiên cứu hóa trị của Việt Nam cho các bệnh nhân giai đoạn IIIB, IV cũng cho tỷ lệ tương tự như Lê Thu Hà (2009) giai đoạn IIIB chiếm 37,8%; giai đoạn IV 62,2% [152]. Nguyễn Thị Thanh Huyền () giai đoạn IIIB là 43,1% và giai đoạn IV là 56,9% [153].

Tỷ lệ UTBM tuyến, UTBM vảy, UTBM tế bào lớn, UTBM tế bào tuyến vảy trong nhóm paclitaxel - cisplatin lần lượt là 61,9%, 32,1%, 3,6% và 2,4%; trong nhóm etoposide - cisplatin là 57,1%, 33,3%, 8,3% và 1,2%.

Khi so sánh các thể mô bệnh học giữa 2 nhóm, kết quả không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm với  $p > 0,05$ .

Kết quả phân tích từ SEER (Chương trình Theo dõi, Dịch tễ và Kết quả của Viện Ung thư Quốc gia Hoa kỳ) từ năm 2005 - 2010, khuynh hướng ung thư biểu mô vảy, tế bào lớn, tế bào nhỏ của ung thư phổi có xu hướng giảm ở mọi giới, mọi chủng tộc. Trong khi đó tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến lại có xu hướng hằng định tương đối ở đàn ông và gia tăng ở nữ giới. Điều này có liên quan đến tỷ lệ hút thuốc lá gia tăng ở nữ giới. Ví dụ như trong một số NC nước ngoài trước đây cho tỷ lệ ung thư biểu mô tế bào vảy cao hơn ung thư biểu mô tuyến như Felipe Cardenal (1999) ung thư biểu mô vảy 50 - 40,6%; tuyến 31,9 - 36,2%; tế bào lớn 9,1 - 11,6%; tuyến vảy 0 - 1% [170], J. Klastersky (1990) ung thư biểu mô vảy khoảng 50% trong khi ung thư tuyến chỉ khoảng 36% [145].

Ngược lại gần đây nghiên cứu của Fossella (2003) trên 1218 bệnh nhân so sánh hai phác đồ cisplatin phối hợp docetaxel và vinorelbin cho phân bố tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến hai nhóm là 40 - 44% cao hơn ung thư biểu mô vảy là 32 - 34% [171] và nghiên cứu của Winton T.L (2014) tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến là 53% và ung thư biểu mô vảy 37% [144].

Một số nghiên cứu hóa trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn III, IV tại Việt nam cho tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến cao hơn ung thư biểu mô vảy và phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi. Như tác giả Bùi Quang Huy (2008) ung thư biểu mô tuyến chiếm 46,7%, ung thư biểu mô vảy 42,2%, ung thư biểu mô tế bào lớn 11,1% [151]. Nguyễn Thị Thanh Huyền (2007) ung

thư biểu mô tuyến chiếm 38,5%; ung thư biểu mô vảy 15,4%, ung thư biểu mô tế bào lớn 7,7%, các loại khác 10,7% [153]. Lê Thu Hà (2009) tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến 42,2%, ung thư biểu mô vảy 33,4% và ung thư biểu mô tế bào lớn 24,4%.

#### **4.2. Kết quả đáp ứng điều trị**

Tổng số chu kỳ hóa chất điều trị trong nhóm PC là 446 chu kỳ. Trung bình mỗi bệnh nhân điều trị  $5,31 \pm 0,94$ . Tổng số chu kỳ hóa chất điều trị trong nhóm EC là 440 chu kỳ. Trung bình mỗi bệnh nhân nhận được  $5,24 \pm 0,94$ . Số chu kỳ tối thiểu là 3 chu kỳ, tối đa là 6 chu kỳ. Không có bệnh nhân nào kéo dài điều trị trên 6 chu kỳ. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về trung bình số đợt hóa trị giữa 2 nhóm với  $p > 0,05$ .

Đáp ứng chủ quan nhóm paclitaxel - cisplatin cao hơn hẳn nhóm etoposide - cisplatin với tỷ lệ cải thiện các triệu chứng ho 68,7%; khó thở 65,9% đau ngực 73,9% so với 51,5%; 44,7%; 57,5% có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Các tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, một phần, bệnh giữ nguyên và tiến triển trong nhóm paclitaxel - cisplatin lần lượt là: 2,4% (2/84 BN); 28,6% (24/84 BN); 54,8% (46/84 BN) và 14,3% (12/84 BN). Tỷ lệ này trong nhóm etoposide - cisplatin là 1,2% (1/84 BN); 17,9% (15/84 BN); 44,0% (37/84 BN) và 36,9% (31/84 BN). Như vậy trong nghiên cứu này tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (bao gồm tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn + tỷ lệ đáp ứng một phần) của nhóm paclitaxel là 31% (2,4% + 28,6%), cao hơn nhóm etoposide - cisplatin là 19,1% (1,2% + 17,9%). Tỷ lệ bệnh giữ nguyên và tiến triển trong nhóm paclitaxel - cisplatin là 54,8% (46/84 BN), 14,3% (12/84 BN) và nhóm etoposide - cisplatin là 44,0% (37/84 BN), 36,9% (31/84 BN). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Khi phân tích một số yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng, nhận thấy một số yếu tố như chỉ số toàn trạng, giai đoạn có ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của các phác đồ paclitaxel - cisplatin và etoposide - cisplatin. Tuy nhiên khi so sánh đáp ứng của 2 phác đồ với các yếu tố này thì chỉ có giai đoạn IIIB là yếu tố có ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng khối u với  $p = 0,012$ . Các yếu tố khác như độ tuổi, giới tính, độ mô học, và loại mô bệnh học không làm tăng tỷ lệ đáp ứng của khối u.

Kết quả thu nhận được của nghiên cứu về tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cao hơn của nhóm paclitaxel - cisplatin so với phác đồ etoposide - cisplatin hoàn toàn phù hợp với những nghiên cứu nước ngoài.

Năm 2000, trong thử nghiệm lâm sàng pha III của Nhóm hợp tác nghiên cứu ung thư Châu Âu (ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group) nghiên cứu trên 599 BN ung thư phổi giai đoạn tiến triển nhằm so sánh thời gian sống thêm và chất lượng sống của 3 nhánh bệnh nhân sử dụng phác đồ hóa chất paclitaxel - cisplatin với 2 liều cao và thấp của paclitaxel so với phác đồ etoposide - cisplatin. Kết quả của nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của phác đồ paclitaxel - cisplatin là 27,7% và etoposide - cisplatin là 12,4%. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cao hơn có ý nghĩa thống kê trong nhóm paclitaxel - cisplatin với  $p < 0,001$ . Cũng trong nghiên cứu này tỷ lệ cải thiện chất lượng sống nhóm bệnh nhân sử dụng paclitaxel cao hơn hẳn nhóm etoposide - cisplatin có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,012$  [149].

Không có nhiều nghiên cứu đối đầu so sánh tỷ lệ đáp ứng của 2 nhóm paclitaxel - cisplatin và etoposide - cisplatin, tuy nhiên những nghiên cứu chỉ ra tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của nhóm paclitaxel - cisplatin từ 21 - 44% như Belli L (1995), Schiller Joan H (2002), Egbert F (2003) [79], [80] cao hơn so với nhóm etoposide - cisplatin là 15 - 38% như Felipe Cardenal (1999), J.

Klastersky (1986), J. Klastersky (1989), J. Klastersky (1990), Belani C.P (2005) [170], [172], [142], [143], [78].

### **Paclitaxel - Cisplatin:**

Năm 1995, tác giả Bell nghiên cứu kết quả phác đồ paclitaxel – cisplatin điều trị bước đầu cho bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn IIIB, IV với các liều paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup>, 175 mg/m<sup>2</sup>, 200 mg/m<sup>2</sup>, 225 mg/m<sup>2</sup> và liều cisplatin 100 mg/m<sup>2</sup>. Kết quả về tỷ lệ đáp ứng khách quan chung 38%, ở phác đồ liều paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> và cao hơn cho tỷ lệ đáp ứng khách quan lên tới 48% [173].

Năm 2002, tác giả Schiller Joan H, đã tiến hành nghiên cứu so sánh 4 phác đồ điều trị hóa chất cho UTPKTBN giai đoạn tiến triển và di căn xa trên tổng số bệnh nhân 1155 bệnh nhân sử dụng 4 phác đồ hóa chất: cisplatin - paclitaxel, cisplatin - gemcitabin, cisplatin – docetaxel và carboplatin - paclitaxel. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ chung ghi nhận cho tất cả các bệnh nhân của 4 nhóm là 19%. Trong đó phác đồ paclitaxel - cisplatin tỷ lệ này là 21%. Trong đó đáp ứng hoàn toàn 0% và đáp ứng một phần 21% [80].

Năm 2003, Tổ chức nghiên cứu và điều trị bệnh ung thư phổi châu Âu (EORTC) thực hiện TNLSNN pha III trên 480 BN ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển điều trị bằng 3 phác đồ hóa chất paclitaxel - cisplatin, gemcitabin - cisplatin và paclitaxel - gemcitabin. Kết quả nghiên cứu này cho tỷ lệ đáp ứng toàn bộ phác đồ paclitaxel – cisplatin là 31,8% [79].

### **Etoposide - Cisplatin:**

Năm 2005, trong một thử nghiệm lâm sàng pha III khác so sánh hiệu quả điều trị hóa chất của 2 phác đồ etoposide - cisplatin và carboplatin - paclitaxel trên 369 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến triển và di căn xa, tác giả

Benali.C.P đã cho kết quả về tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của nhóm etoposide - cisplatin 15% [78]. Kết quả này khá phù hợp và tương đồng với nghiên cứu của Bonomi (2000) [149].

Tuy nhiên, ngược lại thời gian trước những năm 2000, các tác giả khác lại công bố những kết quả về tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của nhóm etoposide - cisplatin cao hơn hẳn như: 38% (Longgeval - 1982), 29% (Ruckdeschel - 1986), 26% (Klastersky - 1989), 27% (Klasterky - 1990), 21,9% (Cardenal 1999) [137], [141], [142], [143], [170].

Diễn hình, năm 1982, tác giả Longgeval E và cộng sự trong nghiên cứu 94 bệnh nhân UTPKTBN mô bệnh học UTBM tuyến và UTBM vảy điều trị phác đồ cisplatin - etoposide (cisplatin 60 mg/m<sup>2</sup> truyền TM ngày 1, etoposide 120 mg/m<sup>2</sup> truyền TM ngày 4,6 và 8 hoặc ngày 3,5,7). Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (Đáp ứng hoàn toàn + Đáp ứng một phần) là 38% (36/94 BN), trong đó 4% (4/94 BN) đáp ứng hoàn toàn và 34% (32/94) đáp ứng một phần. Thậm chí tỷ lệ đáp ứng toàn bộ còn cao hơn hẳn trong nhóm bệnh nhân giai đoạn tại chỗ, tại vùng tiến triển, chưa từng hóa trị trước đó 56% (19/34 BN). Trong khi nhóm bệnh nhân giai đoạn di căn xa có hay không có điều trị trước đó và nhóm bệnh nhân có bệnh tại chỗ tại vùng đã được hóa trị trước tỷ lệ đáp ứng toàn bộ giảm chỉ còn 28% (17/60 BN). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,02$ . Giải thích tỷ lệ đáp ứng cao vậy vì khác với các nghiên cứu khác của Bonomi (2000), hay của Benali (2005), giai đoạn tại chỗ tại vùng trong nghiên cứu này khá lớn 42% (40/94 BN). Và một tỷ lệ lớn mô bệnh học là UTBM vảy 76,6% (72/94 BN), khác với các nghiên cứu khác tỷ lệ UTBM tuyến thường cao hơn. Ngoài ra còn một điểm nữa là tỷ lệ nam giới khá cao 96,8% (91/94 BN) [141].

### **Tỷ lệ đáp ứng của một số phác đồ khác có cisplatin hoặc carboplatin**

Một số nghiên cứu so sánh phác đồ paclitaxel – cisplatin với các phác đồ khác có cisplatin hay carboplatin cho kết quả đáp ứng bằng hoặc cao hơn.

Nghiên cứu của tác giả Schiller Joan H (2002) tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của 4 phác đồ cisplatin - paclitaxel, cisplatin - gemcitabin, cisplatin – docetaxel và carboplatin – paclitaxel lần lượt 21%, 22%, 17% và 17%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của nhóm cisplatin – paclitaxel với 3 nhóm còn lại [80].

Egbert F (2003) nghiên cứu hiệu quả điều trị 3 phác đồ hóa chất paclitaxel - cisplatin, gemcitabin - cisplatin và paclitaxel - gemcitabin trên bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn IIIB, IV cho tỷ lệ đáp ứng toàn bộ lần lượt 3 nhóm là 31,8%; 36,2% và 27,7%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 phác đồ paclitaxel – cisplatin và gemcitabin – cisplatin về tỷ lệ đáp ứng toàn bộ và trung vị thời gian kéo dài đáp ứng 8 tháng so với 7,4 tháng. Tuy nhiên khi so sánh với nhóm paclitaxel – gemcitabin thì nhóm paclitaxel – cisplatin có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cao hơn cũng như trung vị thời gian kéo dài đáp ứng 8 tháng so với 6,9 tháng, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p = 0,04$  [79].

Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ theo một số tác giả trong nước với các phác đồ khác cho kết quả tương đương với phác đồ paclitaxel – cisplatin trong nghiên cứu của chúng tôi như: Bùi Quang Huy (2008, gemcitabin – cisplatin) là 39,9% [151]. Nguyễn Thị Thanh Huyền (2007, docetaxel – carboplatin) là 41,5 % [153]. Lê Thu Hà (2009, paclitaxel – carboplatin) là 31,1% [152].

### **4.3. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh**

Thời gian trung bình sống thêm không tiến triển nhóm paclitaxel - cisplatin là 7,05 tháng. Tối thiểu là 3 tháng, tối đa là 40 tháng. Trung vị sống thêm không tiến triển là  $5,95 \pm 5,35$ .



Thời gian trung bình sống thêm không tiến triển nhóm etoposide - cisplatin là 5,23 tháng. Tối thiểu là 3 tháng, tối đa là 20 tháng. Trung vị sống thêm không tiến triển là  $4,1 \pm 3,58$ .

Sử dụng kiểm định Log Rank cho Khi bình phương 9,64 tương ứng  $p = 0,002$ . Như vậy thời gian sống thêm không tiến triển nhóm paclitaxel - cisplatin dài hơn nhóm etoposide - cisplatin có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95%. Khi sử dụng phương pháp phân tích đa biến tìm mối tương quan giữa thời gian sống thêm không tiến triển của 2 nhóm paclitaxel - cisplatin và phác đồ etoposide - cisplatin với các biến tuổi, toàn trạng, giới, tình trạng mất cân nặng, giai đoạn, mô bệnh học, và đáp ứng khối u, cho thấy một số biến có liên quan đến thời gian sống thêm không tiến triển bệnh.

Các biến có liên quan đến thời gian sống thêm không tiến triển bệnh như: giai đoạn,  $p < 0,0001$ ; đáp ứng khối u với  $p < 0,0001$ .

Các biến khác như tuổi, toàn trạng, giới, mô bệnh học không có liên quan đến thời gian sống thêm không tiến triển với  $p > 0,05$ .

Một số nghiên cứu nước ngoài cho trung vị thời gian sống thêm không tiến triển của phác đồ paclitaxel - cisplatin ngắn hơn một chút so với nghiên cứu của chúng tôi như trong NC Bonomi (2000), trung vị thời gian sống thêm không tiến triển bệnh nhóm etoposide - cisplatin là 2,0 tháng ngắn hơn so với nhóm paclitaxel - cisplatin là 4,8 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,007$  [149].

Nghiên cứu Egbert F (2003), trung vị thời gian sống thêm không tiến triển bệnh nhóm paclitaxel - cisplatin, gemcitabin - cisplatin, paclitaxel - gemcitabin lần lượt là 4,2 tháng; 5,1 tháng; 3,5 tháng. Không có sự khác biệt giữa hai nhóm paclitaxel - cisplatin và nhóm gemcitabin - cisplatin  $p > 0,05$ . Tuy nhiên, lại có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm paclitaxel -

cisplatin và gemcitabin – paclitaxel với  $p = 0,44$  [79]. Giải thích trung vị sống thêm không tiến triển bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Bonomi (2000), có thể do số bệnh nhân giai đoạn IV nghiên cứu này là 81,8% cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi 63,1%.

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

Thời gian theo dõi đến 50 tháng sau kết thúc thu tuyển bệnh nhân chung cho cả 2 nhóm.

Nhóm paclitaxel - cisplatin: Thời gian sống thêm trung bình  $13,55 \pm 7,583$  tháng. Thời gian ngắn nhất 5 tháng, thời gian dài nhất 48 tháng. Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 10,3 tháng (CI 95% 9,081 - 10,919). Có 4 bệnh nhân bỏ cuộc. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm nhóm paclitaxel - cisplatin lần lượt là 39,3% (33/84 BN), 13,1% (11/84 BN) và 3,6% (3/84 BN).

Nhóm etoposide - cisplatin: Thời gian sống thêm trung bình  $9,8 \pm 4,237$  tháng. Thời gian ngắn nhất 4 tháng, thời gian dài nhất 27 tháng. Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 8,7 tháng (CI 95% 8,554 - 9,446). Có 1 bệnh nhân bỏ cuộc tại thời điểm 12 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm nhóm paclitaxel - cisplatin lần lượt là 17,9% (15/84 BN), 4,8% (4/84 BN) và 0% (0/84 BN).

Sử dụng Test Log rank so sánh thời gian sống thêm toàn bộ của 2 nhóm cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ nhóm paclitaxel - cisplatin cao hơn hẳn so với nhóm etoposide - cisplatin, với Khi bình phương = 16,005 cho giá trị  $p < 0,0001$ . Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, độ tin cậy 95%. Trong nghiên cứu của chúng tôi trung vị sống thêm toàn bộ của 2 nhóm là 10,3 tháng và 8,7 tháng.

Thời gian sống thêm toàn bộ của phác đồ paclitaxel - cisplatin trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tương đương với các kết quả của nghiên

cứu trong và nước ngoài với các phác đồ phối hợp platinum (cisplatin, carboplatin) với thuốc mới khác như gemcitabin, vinorelbin, docetaxel, pemetrexed, paclitaxel với trung vị thời gian sống thêm toàn bộ dao động 8 đến 10,2 tháng.

Tác giả Vũ Văn Vũ (2006), trong nghiên cứu 257 bệnh nhân UTPKPTBN giai đoạn tiến xa so sánh kết quả điều trị giữa 2 nhóm bệnh nhân không điều trị hóa chất và nhóm bệnh nhân được điều trị hóa chất cho kết quả thời gian sống thêm toàn bộ trung bình 10,2 tháng [150]. Tuy nhiên các BN trong nghiên cứu này được sử dụng rất nhiều loại phác đồ hóa chất khác nhau với tỷ lệ bệnh nhân dùng platinum (bao gồm cisplatin và carboplatin) phối hợp với etoposide là 67,7%; số còn lại 26,6% là các bệnh nhân được dùng phác đồ phối hợp platin với paclitaxel hoặc gemcitabin. Nhóm bệnh nhân được điều trị hóa chất phối hợp platin có trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 10 tháng so với 6 tháng là nhóm bệnh nhân không hóa trị. Tỷ lệ sống trên 1 năm cho chung cho cả 2 nhóm là 14,4%; trong đó nhóm hóa trị là 25% và không hóa trị chỉ còn 4,5%. Như vậy chúng ta có thể thấy được lợi ích từ việc dùng hóa chất cho các bệnh nhân UTPKPTBN giai đoạn muộn mang lại kết quả tốt hơn chỉ chăm sóc triệu chứng dù bất kỳ thuốc điều trị nào.

Tại Việt Nam việc đưa các phác đồ vào điều trị cho các bệnh nhân ung thư nói chung và bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ nói riêng luôn mang tính cập nhật các kết quả trên thế giới từ những nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng lớn và được công nhận bởi các hội nghị đồng thuận uy tín trên thế giới như ASCO, ESMO. Tuy nhiên, việc ứng dụng ngay các phác đồ điều trị cho BN thường gặp phải một số vấn đề về kinh tế, xã hội, hay chủ quan của người bệnh do đó chúng ta có những lựa chọn phù hợp với BN để áp dụng cho từng giai đoạn thời gian. Với UTPKPTBN phác đồ chuẩn đầu tay những năm 90 và 2000 là etoposide kết hợp với cisplatin. Sau khi một loạt các

tác nhân độc tế bào mới ra đời cho hiệu quả tương đương khi phối hợp với cisplatin chúng ta có nhiều cơ hội lựa chọn hơn như docetaxel, paclitaxel, gemcitabin, vinorelbin. Ngoài ra carboplatin cũng là một platinum thay thế cisplatin có thể lựa chọn cho những bệnh nhân thể trạng chung quá yếu hoặc đối tượng già yếu, lớn tuổi hơn với ít độc tính trên huyết học và thận hơn.

Theo Bùi Quang Huy (2008) nghiên cứu hiệu quả điều trị của phác đồ gemcitabin - cisplatin trên 45 BN giai đoạn IIIB, IV sử dụng phác đồ kết hợp gemcitabin - cisplatin cho kết quả thời gian sống thêm trung bình là 8,9 tháng (95% CI 7,72 - 10,8 tháng). Tỷ lệ sống còn toàn bộ sau 1 năm là 28,89% và 2 năm là 6,4%. Bất lợi của phác đồ điều trị này là việc điều trị gemcitabin theo tuần do đó BN cần đến Bệnh viện điều trị nhiều lần hơn so với các BN điều trị trong NC này với chu kỳ mỗi 3 tuần [151].

Tác giả Nguyễn Thị Thanh Huyền (2007) trong NC trên 45 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB, IV được điều trị kết hợp hóa chất phác đồ docetaxel - carboplatin cho thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là  $11,0 \pm 0,9$  tháng, tỷ lệ sống thêm 1 năm 34,6% và 2 năm là 4,2% [153].

Một NC khác của Lê Thu Hà (2009) NC trên 45 bệnh nhân giai đoạn IIIB, IV điều trị hóa chất phác đồ paclitaxel - carboplatin ghi nhận trung bình thời gian sống thêm toàn bộ là  $10,65 \pm 1,6$  tháng. Tỷ lệ sống thêm 1 năm là 34,7% và 2 năm là 6,9% [152].

Tác giả Bonomi (2000) khi so sánh kết quả sống thêm toàn bộ của 2 nhóm bệnh nhân điều trị paclitaxel - cisplatin và etoposide - cisplatin thì cho kết quả trung vị thời gian sống thêm toàn bộ phác đồ paclitaxel - cisplatin cao hơn so với phác đồ etoposide - cisplatin với 9,9 tháng so với 7,6 tháng, tỷ lệ sống thêm sau 1 năm 38,9% so với 31,8%, có ý nghĩa với  $p = 0,048 < 0,05$ . Điểm lưu ý của NC này là khi so sánh phác đồ paclitaxel - cisplatin hoặc liều

cao 250 mg/m<sup>2</sup> hoặc liều thấp 135 mg/m<sup>2</sup> paclitxel đều cho kết quả cao hơn so với phác đồ etoposide - cisplatin nhưng không có ý nghĩa thống kê [149].

Theo Schiller (2002), trong nghiên cứu so sánh hiệu quả điều trị 4 phác đồ paclitaxel - cisplatin; gemcitabin - cisplatin; docetaxel - cisplatin; carboplatin - paclitaxel với tổng số BN là 1155 BN cho kết quả sống thêm trong nhóm paclitaxel - cisplatin như sau: trung vị 7,8 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm 31%, 2 năm 10%. Khi so sánh với các nhóm khác không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [80].

Một tác giả khác Egbert (2003), trong nghiên cứu lâm sàng pha III, so sánh 3 phác đồ paclitaxel - cisplatin, gemcitabin - cisplatin và paclitaxel - gemcitabin trên 480 BN, cho thấy trung vị sống thêm toàn bộ của phác đồ paclitaxel - cisplatin là 8,1 tháng (95% CI 6,2 - 9,9 tháng), tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm là 35,9% (95% CI 28,4 - 43,3). Khi so sánh với 2 phác đồ còn lại không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm toàn bộ với  $p = 0,668$  và  $0,108$  [79].

Trung vị sống thêm toàn bộ được tham khảo với các phác đồ khác trong các nghiên cứu nước ngoài không khác kết quả nghiên cứu trong nước và cũng phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi. Kosmidi (2002) - 10 tháng [174]; Scaglioti (2002) - 9,8; 9,9 tháng [175]. Schiller (2002) – 7,4 đến 8,3 tháng [80]. Fossella (2003) – 5,3 tháng [171]. Scaglioti (2008) – 10,3 tháng [146].

**Bảng 4.1: Thời gian sống thêm toàn bộ của một số tác giả**

Tác giả	n	Phác đồ	Trung vị sống thêm toàn bộ (tháng)	Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm %
Bonomi (2000)	599	Cisplatin/Etoposide	7,6	32%
		Cisplatin/Paclitaxel (liều thấp)	9,5	37%
		Cisplatin/Paclitaxel (liều cao)	10	40%
Belani (2005)	369	Paclitaxel/Carboplatin	9,1	37%
		Etoposide/Cisplatin	7,7	32%
Kosmidi (2002)	224	Carboplatin/Paclitaxel Gemcitabin/Paclitaxel	10	41,7%
Scaglioti (2002)	612	Cisplatin/Gemcitabin	9,8	37%
		Carboplatin/Paclitaxel	9,9	43%
Schiller (ECOG 2002)	284	Carboplatin/Paclitaxel	8,3	34%
	290	Paclitaxel/ Cisplatin	7,9	
	280	Cisplatin/Gemcitabin	8,1	
	289	Docetaxel/Cisplatin	7,4	
Fossella (2003)	1218	Cisplatin/Vinorelbin	5,3	14%
		Docetaxel/Platinum		24,5%
Scaglioti (2008)	1725	Cisplatin/Pemetrexete	10,3	-
		Cisplatin/ Gemcitabin	10,3	
Bùi Quang Huy (2008)	45	Gemcitabin/Cisplatin	<b>8,9*</b>	28,89%
Nguyễn Thị Thanh Huyền (2007)	65	Docetaxel/Carboplatin	<b>11*</b>	34,6%
Lê Thu Hà	45	Paclitaxel/Carboplatin	<b>10,65*</b>	34,7%
Nghiên cứu của chúng tôi (2017)	168	Paclitaxel/Cisplatin	<b>10,3</b>	39,3%
		Etoposide/ Cisplatin	<b>8,7</b>	17,9%

\*Trung bình thời gian sống thêm toàn bộ

Hóa chất phác đồ phối hợp với platinum giúp kéo dài sống thêm so với chỉ điều trị chăm sóc triệu chứng đơn thuần hay điều trị bằng đơn hóa chất. Không có một phác đồ hóa chất phối hợp nào tốt hơn hẳn. Các thử nghiệm lâm sàng cho rằng các phác đồ có chứa cisplatin hiệu quả cao hơn là phác đồ có carboplatin hay phác đồ không có platinum. Tuy nhiên độc tính trong phác đồ có chứa cisplatin lại cao hơn hẳn. Do đó, cũng cần cân nhắc bệnh nhân lớn tuổi, thể trạng chung yếu PS2, có bệnh phối hợp, khả năng dung nạp thuốc kém, nên điều trị đơn chất hoặc điều trị triệu chứng sẽ tốt hơn cho người bệnh.

+ Theo báo cáo y văn và phân tích tổng hợp trên các dữ liệu của 2714 ca UTPKPTBN giai đoạn tiến triển di căn xa từ 16 thử nghiệm LSNN. Điều trị hóa chất giúp cải thiện thời gian sống thêm có ý nghĩa, tỷ sống thêm toàn bộ 1 năm là 29% so với 20%, HR 0,77; 95% CI 0,71 - 0,83. Sống thêm toàn bộ phụ thuộc vào thể MBH, thể trạng bệnh nhân và tuổi [12].

+ Các nghiên cứu đơn lẻ, cũng như các phân tích tổng hợp đã chứng minh, chăm sóc triệu chứng đơn thuần, hay cisplatin đơn chất, hay đơn chất thế hệ 2 (docetaxel, paclitaxel, gemcitabin, vinorelbin, pemetrexete) cho kết quả về thời gian sống thêm toàn bộ rất khiêm tốn, kéo dài trung vị thời gian sống thêm toàn bộ chỉ được khoảng 2 tháng và làm tăng tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 1 năm thêm 10 - 20% và hầu như không có bệnh nhân nào có thời gian sống thêm không tiến triển kéo dài tới 5 năm cả. Tuy nhiên có nhiều nghiên cứu chứng minh phối hợp 2 thuốc làm tăng cả tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm toàn bộ so với đơn hóa trị [176],[177],[178],[179]. Thêm bevacizumab vào trong phác đồ điều trị phối hợp có platinum sẽ giúp tăng thêm 2 tháng sống thêm toàn bộ khi so sánh với hóa trị đơn thuần [135].

+ Cisplatin so với carboplatin: Trong các phác đồ hóa chất phối hợp với platinum, thì phác đồ phối hợp hóa chất khác với cisplatin cho tỷ lệ đáp ứng khách quan cao hơn có ý nghĩa, sống thêm toàn bộ cao hơn ít so với phác đồ

có carboplatin. Tuy vậy carboplatin thường được thay thế cisplatin trong các phác đồ phối hợp vì độc tính nôn, buồn hay suy thận thấp hơn, dung nạp tốt cho bệnh nhân lớn tuổi, bệnh phối hợp và thể trạng yếu. Phân tích từ 2968 bệnh nhân trong 9 thử nghiệm. Thay thế cisplatin bằng carboplatin trong phác đồ hóa chất phối hợp cho tỷ lệ đáp ứng thấp hơn ở nhóm dùng carboplatin so với cisplatin có ý nghĩa thống kê 24% so với 30% OR1,37; 95% CI 1,16 - 1,61. Thời gian sống thêm thấp hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê 8,4 tháng so với 9,1 tháng với HR 1,07; 95% CI 0,99 - 1,15. Trong phân tích dưới nhóm thấy rằng thời gian sống có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô không phải tế bào tuyến và khi được phối hợp điều trị với những hóa chất thế hệ mới như paclitaxel, docetaxel, gemcitabine [180],[181],[182],[183],[184].

Trong nghiên cứu của chúng tôi đã sử dụng phân tích hồi qui Cox's, phân tích đa biến so sánh thời gian sống thêm toàn bộ 2 nhóm với một số biến. Có sự khác biệt về đường cong sống thêm giữa 2 nhóm paclitaxel - cisplatin và etoposide - cisplatin với  $p < 0,0001$ . Các yếu tố tình trạng mất cân, giai đoạn, đáp ứng điều trị là những yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ. Các yếu tố không ảnh hưởng đến sự khác biệt của thời gian sống thêm như tuổi, giới, mô bệnh học và toàn trạng, xạ trị giai đoạn IIIB.

Tỷ lệ sống thêm sau 2 năm của phác đồ paclitaxel - cisplatin trong NC của chúng tôi là 13,1%. Kết quả này phù hợp với các tác giả khác trên thế giới từ 10% đến 15% như Bellani (2005): 17%; Kelly (2001): 13%; Shiller (2002):15% [78], [80], [177]. Tuy nhiên các NC khác trong nước lại cho kết quả thấp hơn như Nguyễn Thị Thanh Huyền (2007) 4,2% [153]; Lê Thu Hà (2009) 6,9% [152]; Bùi Quang Huy (2008) 6,4% [151]. Có thể lý giải số lượng BN trong mẫu NC của chúng tôi lớn hơn và bệnh nhân có thể trạng



chung tốt hơn với chủ yếu PS 0,1; tuổi trung bình cũng trẻ hơn so với các NC khác có cỡ mẫu bé hơn, BN có thể trạng chung kém hơn và tuổi trung bình trong NC cũng lớn hơn do đó tần suất gặp BN sống kéo dài có thể nhiều hơn.

### **Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ với một số biến**

Sử dụng phân tích hồi qui Cox's, phân tích đa biến so sánh thời gian sống thêm toàn bộ 2 nhóm với một số biến. Có sự khác biệt về đường cong sống thêm giữa 2 nhóm paclitaxel - cisplatin và etoposide - cisplatin với  $p < 0,0001$ . Các yếu tố tình trạng mất cân, giai đoạn, đáp ứng điều trị là những yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ với  $p < 0,05$ . Các yếu tố không ảnh hưởng đến sự khác biệt của thời gian sống thêm như tuổi, giới, mô bệnh học và toàn trạng, xạ trị giai đoạn IIIB với  $p > 0,05$ .

Trong phân tích về ảnh hưởng của các yếu tố đến sống thêm có những chỉ số trùng lặp với nghiên cứu của chúng tôi nhưng cũng có những chỉ số chưa tìm thấy sự liên quan khi phân tích đa biến nhưng trên phân tích đơn biến lại thấy có liên quan.

Belani (2005) đề cập đến yếu tố như chỉ số toàn trạng, sụt cân có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm trong cả phân tích đơn biến và đa biến. Tuy nhiên có chỉ số giới có ảnh hưởng đến sống thêm trong phân tích đơn biến nhưng khi phân tích đa biến lại không có ý nghĩa thống kê. Cũng theo ông, các yếu tố khác như tuổi, giới, kích thước u và giải phẫu bệnh không liên quan tới thời gian sống thêm. Điều này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi [78].

Theo Vũ Văn Vũ khi khảo sát những yếu tố liên quan đến sống thêm thấy rằng những yếu tố như sau có liên quan với mức ý nghĩa thống kê  $p < 0,05$  như: có điều trị hóa trị hơn không hóa trị, đáp ứng tốt với hóa trị bước 1, có chỉ số PS cao và không có sự liên quan về yếu tố giới, giai đoạn lâm sàng (IIIB, IV), tuýp mô bệnh học, tổn thương di căn [150]. Trong nghiên cứu của chúng tôi giai đoạn là yếu tố ảnh hưởng có mức ý nghĩa thống kê.

Nghiên cứu của Lê Thu Hà (2009), cũng cho kết quả trùng lặp về ảnh hưởng của giai đoạn, đáp ứng khối u đến thời gian sống thêm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Ngoài ra còn yếu tố toàn trạng cũng ghi nhận có liên quan đến tiên lượng sống, BN có chỉ số KPS  $\geq 80$  có thời gian sống kéo dài hơn 11 tháng so với 4,8 tháng; tỷ lệ sống thêm 1 năm 37% so với 0% [152]. Trong NC của chúng tôi hầu hết là BN có chỉ số PS 0,1 cho nên yếu tố toàn trạng không cho ra kết quả ảnh hưởng đến thời gian sống thêm. Tuy nhiên yếu tố sụt cân thì lại được ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi.

Egbert (2003) khi phân tích đa biến thấy rằng yếu tố toàn trạng là yếu tố tiên lượng xấu ảnh hưởng đến sống thêm, trong khi những BN có PS 0,1 thời gian sống thêm 8,5 tháng khi điều trị (hoặc paclitaxel - cisplatin, paclitaxel - gemcitabin, gemcitabin - cisplatin) thì PS 2 chỉ còn 3,3 tháng với  $p < 0,0001$  [79].

#### **4.5. Độ tính**

##### **Độ tính trên hệ huyết học**

Giảm BC và BCĐNTT là độ tính hay gặp khi sử dụng phác đồ hóa chất phác đồ phối hợp hóa chất với cisplatin. Trong NC này độ tính giảm bạch cầu độ III, IV trong nhóm PC cao hơn nhóm EP lần lượt là: 64,3% (54/84 BN) và 42,9% (36/84 BN). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Giảm BCĐNTT độ III, IV trong nhóm PC cao hơn nhóm EP, với tỷ lệ lần lượt là 58,4% (49/84 BN) so với 38,1% (32/84 BN). Giảm BC đa nhân trung tính độ III, IV có sốt chiếm tỷ lệ 11,9% (10/84 BN) trong nhóm PC, còn chiếm 3,6% (3/84 BN) trong nhóm EP. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,002$ .

Kết quả này phù hợp với các NC nước ngoài. Theo nghiên cứu của Bonomi P (2000), tỷ lệ hạ bạch cầu độ VI ở nhóm dùng phối hợp cisplatin

- paclitaxel liều cao (250 mg/m<sup>2</sup>) chiếm 27% và tỷ lệ tương đương 16% và 14% trong 2 nhóm etoposide - cisplatin và nhóm paclitaxel - cisplatin liều thấp (135 mg/m<sup>2</sup>). Tuy nhiên với tỷ lệ hạ BCĐNTT thì lại không nhận thấy việc liên quan tới liều lượng paclitaxel nữa vì tỷ lệ hạ BCĐNTT độ 4 trong nhóm etoposide - cisplatin, cisplatin - paclitaxel liều cao và cisplatin - paclitaxel liều thấp là 55%, 65% và 74% [149]. Hạ BCTT độ III/IV trong phác đồ paclitaxel - cisplatin của Schiller (2002) là 75% [80], Belani (2005) là 34% [78], Egbert (2003) 34% [79]. Hạ bạch cầu trung tính độ III, IV có sốt, theo Bonomi (2000) tỷ lệ này không khác nhau giữa nhóm dùng etoposide - cisplatin và nhóm paclitaxel - cisplatin với tỷ lệ lần lượt 9,5% và 8,9 - 11%. Tỷ lệ hạ BCTT độ III, IV có sốt khi dùng phác đồ paclitaxel - cisplatin theo Egbert (2003) là 1,3% [79], Schiller J (2002) là 16%; còn phác đồ etoposide - cisplatin theo Felip Cardenal (1999) là 12% [170].

Độc tính thiếu máu và giảm tiểu cầu dường như không bị ảnh hưởng nhiều như giảm bạch cầu. Tỷ lệ thiếu máu độ III trong NC Bonomi cao nhất trong nhóm etoposide - cisplatin với tỷ lệ 28% và trong 2 phác đồ cisplatin - paclitaxel liều cao, thấp tỷ lệ này 19 và 21% [149]. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả thiếu máu độ 0, I, II, III và IV trong nhóm paclitaxel - cisplatin lần lượt là: 6,0%, 23,8%, 46,4%; 16,7%; 7,1% và trong nhóm etoposide - cisplatin là 4,8%; 27,4%; 41,7%; 17,9%; 8,3%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm với  $p > 0,05$ . Tỷ lệ này cao hơn so với một số NC nước ngoài như Belani (2005) 11,2% - 13,8% [78], Egbert F 3,1% - 11,9% [79]. Có thể lý giải do thể trạng cũng như chế độ dinh dưỡng của chúng ta chưa thực sự tốt như các nước phương tây khác, khi điều trị bệnh nhân lại có các tác dụng phụ như chán ăn, buồn nôn, nôn, rối loạn tiêu hóa. Việc điều trị được thực hiện xa nhà khiến bệnh nhân cũng không có điều kiện chăm sóc sức khỏe tốt hơn. Do đó đây cũng là điểm mà chúng ta cần lưu ý trong quá trình điều trị bệnh.

Giảm tiểu cầu độ III và IV ít gặp. Chiếm tỷ lệ trong 2 nhóm lần lượt là 4,8% (4/84 BN); 2,4% (2/84 BN) và 6,0% (5/84 BN); 1,3 (1/84 BN). Chủ yếu gặp giảm tiểu cầu độ I và II. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm với  $p > 0,05$ . Tỷ lệ giảm tiểu cầu theo các NC nước ngoài phác đồ EP gặp 15 - 44,9%, còn PC khoảng 0,5 % - 4% [78], [170],[79].

Trong nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào tử vong vì các biến chứng huyết học. Chúng tôi cũng không sử dụng thuốc kích thích tăng bạch cầu hạt từ chu kỳ đầu tiên nhằm mục đích dự phòng. Việc điều trị hạ bạch cầu và bạch cầu hạt độ III, IV; có biến chứng sốt cũng như sử dụng thuốc kích thích tăng bạch cầu hạt dự phòng được thực hiện theo các hướng dẫn thực hành lâm sàng [185]. Các bệnh nhân giảm huyết sắc tố độ 3,4 cả hai nhóm và giảm tiểu cầu độ 3,4 đều được truyền khối hồng cầu và tiểu cầu.

### **Độc tính trên gan, thận**

Tăng men gan gặp chủ yếu độ I và độ II chiếm tỷ lệ lần lượt trong nhóm paclitaxel - cisplatin và etoposide - cisplatin là 10,7%; 4,8% và 13,1%; 3,6%. Không gặp tăng men gan độ III, IV trong cả 2 nhóm nghiên cứu. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm,  $p > 0,05$ .

Chủ yếu gặp suy thận độ I trong cả hai nhóm. Nhóm PC là 10,7% (9/84), nhóm EP là 8,3% (7/84). Tuy nhiên không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm với  $p > 0,05$ .

Cisplatin gây độc tính tích lũy nghiêm trọng trên thận. Độc tính này có thể tăng khi dùng đồng thời phối hợp với kháng sinh nhóm aminoglycoside. Lượng nước tiểu 100 ml/giờ hoặc lớn hơn có xu hướng giảm thiểu độc tính của cisplatin trên thận. Điều này có thể thực hiện bằng cách bù nước trước khi dùng cisplatin với 2 lít dịch truyền tĩnh mạch thích hợp và bù nước tương tự sau khi dùng cisplatin (khuyến cáo 2500ml/m<sup>2</sup>/ giờ). Nếu bù nước với một

khối lượng lớn cũng không đủ để duy trì lượng nước tiểu cần thiết có thể dùng một thuốc lợi niệu thẩm thấu như manitol. Theo các NC nước ngoài độc tính gan không thấy ghi nhận, các độc tính rối loạn chức năng thận đều gặp trên các phác đồ có platinum với tỷ lệ thấp 3% - 10% độ II - IV. Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận độc tính lên gan thận tuy nhiên chủ yếu độ I. Điều này có thể lý giải thói quen sử dụng các thuốc đông y phối hợp của người châu Á. Mà những thuốc này thải trừ qua đường gan, thận. Do đó có thể làm tăng độc tính lên gan, thận trong quá trình hóa trị khiến tỷ lệ bệnh nhân suy gan, thận tăng. Tuy nhiên mức độ nặng không cao như NC nước ngoài cũng có thể do nhóm đối tượng nghiên cứu của chúng tôi tương đối trẻ và không mắc nhiều các bệnh phối hợp khác như trong các nghiên cứu của nước ngoài [78], [79], [170],[80].

### **Các độc tính ngoài hệ huyết học**

Các độc tính ngoài hệ huyết học hay gặp như buồn nôn, nôn mửa độ III, IV trong nhóm PC cao hơn nhóm EP, tỷ lệ 25% so với 13,1%,  $p = 0,049 < 0,05$ . Nôn nhiều gây những tác động xấu đến bệnh nhân về thể chất cũng như tinh thần. Nôn nhiều nếu không được xử lý sẽ dẫn tới tình trạng rối loạn nước và điện giải. Do đó trong phác đồ điều trị sẽ có những điều trị chống nôn cho BN trong khi truyền hóa chất và dự phòng sau truyền. Phối hợp đối kháng thụ thể serotonin 5 - hydroxytryptamine - 3 (5 - HT3) + dexamethasone + chống lo lắng được khuyến cáo cho những phác đồ có tiềm năng nôn mạnh như phác đồ có cisplatin. Ngoài ra để giảm triệu chứng nôn, liều cisplatin hiện nay thường khuyến cáo 75 - 80 mg thay vì những liều lớn trong quá khứ lên tới 100 mg/m<sup>2</sup> [186].

Rụng tóc gặp trên tất cả bệnh nhân ở cả hai nhóm. Đau cơ gặp ở nhóm PC nhiều hơn tỷ lệ 8,3% so với 0%,  $p = 0,007 < 0,05$ . Không ghi nhận biến chứng tim mạch nào trên cả hai nhóm. Độc tính thần kinh cũng nhận thấy cao hơn ở nhóm PC, tỷ lệ 38,1% so với 16,7%,  $p < 0,05$ . Một số độc tính khác

như mệt mỏi gặp hầu hết ở 2 nhóm, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Các độc tính này cũng đều được ghi nhận trong các NC khác.

Các độc tính buồn nôn, nôn liên quan tới dùng cisplatin trong phác đồ. Còn các triệu chứng như đau cơ, thần kinh thường gặp khi dùng paclitaxel.

Vì hóa chất cho đến nay vẫn đóng vai trò quan trọng trong các phác đồ điều trị bệnh nhân ung thư phổi. Tuy nhiên độc tính của các phác đồ hóa chất khiến bác sĩ và bệnh nhân e ngại trong việc lựa chọn và chấp nhận điều trị. Đặc biệt với phác đồ có cisplatin cần thận trọng khi sử dụng cho các đối tượng lớn tuổi với các bệnh phổi hợp về tim mạch hay hô hấp do các độc tính ức chế tủy xương, độc tính lên thận, nôn, buồn nôn hay gặp. Khi phối hợp với paclitaxel hiệu quả điều trị mang lại cao hơn về cả cải thiện các triệu chứng cơ năng, tình trạng đáp ứng khối u cũng như kéo dài thêm thời gian sống thêm không tiến triển và có thể cả sống thêm toàn bộ cho một số nhóm đối tượng. Như trong nghiên cứu này các bệnh nhân chỉ ở độ tuổi trung bình  $53,71 \pm 8,12$ ; thể trạng tốt PS 0,1; tỷ lệ các bệnh phổi hợp thấp và không trầm trọng. Tuy nhiên những độc tính mà bệnh nhân gặp phải sẽ tăng hơn về cả độc tính ức chế tủy xương, đặc biệt giảm bạch cầu và bạch cầu đa nhân trung tính và các độc tính khác như nôn, buồn nôn, đau cơ, độc tính thần kinh ngoại vi [79], [80].

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 168 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB, IV được chia làm 2 nhóm điều trị hóa chất tại Bệnh viện K từ tháng 1/2009 đến tháng 6/2003. Nhóm PC gồm 84 bệnh nhân điều trị hóa chất phác đồ paclitaxel - cisplatin và nhóm EP gồm 84 bệnh nhân điều trị hóa chất phác đồ etoposide - cisplatin chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

### 1. Hiệu quả điều trị của hai phác đồ:

- **Tỷ lệ đáp ứng:** Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, một phần, bệnh giữ nguyên, bệnh tiến triển của nhóm PC là 2,4%, 28,6%, 54,8%, 14,3% và nhóm EP là 1,2%, 17,9%, 44,0%, 36,9%.

- Tỷ lệ đáp ứng nhóm PC cao hơn hẳn nhóm EP: Tỷ lệ đáp ứng khách quan của nhóm PC là 31%, (2,4% + 28,6%) nhóm EP là 19,1% (1,2% + 17,9%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ .

- **Thời gian sống thêm không tiến triển:** Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển bệnh của nhóm PC là 5,95 tháng, nhóm EP là 4,1 tháng,  $p = 0,002$ .

▪ **Thời gian sống thêm toàn bộ:** Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình nhóm PC là  $13,55 \pm 8,76$  tháng, thời gian sống thêm trung bình nhóm EP là  $9,8 \pm 4,24$  tháng. Trung vị sống thêm toàn bộ của nhóm PC và EP là 10,3 tháng và 8,7 tháng. Tỷ lệ STTB 1 năm, 2 năm, 3 năm nhóm PC lần lượt là 39,3%; 13,1%; 3,6% và nhóm EP lần lượt là 17,9% ; 4,8%; 0%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê,  $p < 0,0001$ .

### 2. Các tác dụng không mong muốn của hai phác đồ

- **Độc tính trên hệ huyết học:** Độc tính giảm bạch cầu và bạch cầu đa nhân trung tính của nhóm PC cao hơn nhóm EP, với  $p < 0,05$ . Tuy nhiên đối với độc tính thiếu máu và giảm tiểu cầu thì không có sự khác biệt giữa hai nhóm  $p > 0,05$ .

- **Độc tính suy chức năng gan và suy thận:** gặp chủ yếu độ I trên cả 2 nhóm và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

- **Độc tính ngoài hệ huyết học:** Nhóm PC có các độc tính như nôn, buồn nôn độ III, thần kinh, đau cơ, cao hơn hẳn ở nhóm EP có ý nghĩa thống kê,  $p < 0,05$ . Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu nước ngoài khác. Với các độc tính khác như rụng tóc, mệt mỏi thì ghi nhận trên cả hai nhóm như nhau, 100% số bệnh nhân rụng tóc. Không có trường hợp nào trong cả hai nhóm có độc tính tim.



## KIẾN NGHỊ

Nên sử dụng phác đồ paclitaxel - cisplatin để điều trị được chỉ định bước một cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB, IV trong những trường hợp sau:

- Thể trạng tốt PS 0, 1.
- Không có đột biến gen EGFR, ALK, PD - L1 < 50% hoặc những bệnh nhân có đột biến các gen này song không có điều kiện kinh tế để có thể sử dụng các thuốc điều trị đích.
- Bệnh nhân giai đoạn IIIB không có chỉ định hóa xạ trị đồng thời.
- Bệnh nhân ung thư biểu mô không phải tế bào vảy song cũng không có khả năng chi trả cho điều trị phác đồ hóa chất phối hợp thuốc kháng sinh mạch bevacizumab.
- Bệnh nhân mong muốn kéo dài thời gian phải đến viện điều trị với thời gian mỗi chu kỳ 3 tuần thay vì sử dụng những phác đồ có hiệu quả tương đương nhưng chu kỳ điều trị hàng tuần đòi hỏi bệnh nhân phải đi lại nhiều hơn, đặc biệt với những bệnh nhân nhà xa trung tâm điều trị.

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

1. Hàn Thị Thanh Bình, Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuận (2013). So sánh hiệu quả điều trị hóa chất phác đồ Paclitaxel - Cisplatin và Etoposide - Cisplatin trên bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn IIIB, IV. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 4/2013, tr 180 - 188.
2. Hàn Thị Thanh Bình, Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuận (2017). So sánh kết quả sống thêm toàn bộ hóa chất phác đồ Paclitaxel - Cisplatin và Etoposide - Cisplatin trên bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển tại chỗ và di căn xa. *Tạp chí Y học Việt nam*, số 1 (461), tr 183 – 187.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuận, Nguyễn Tuyết Mai (2010). Ung thư phổi. *Điều trị nội khoa bệnh ung thư*, Nhà xuất bản Y học, Hà nội, 81 - 98.
2. 002Globocan 2012 (IARC) International Agency for Research on Cancer (IARC).
3. Howlader N, Noone A.M, Krapcho M et al (2014). SEER Cancer Statistics Review, 1975 - 2014, <<http://seer.cancer.gov/csr/1975-2014/>>, accessed on 10/12/2017.
4. Harvey I.P, David P.C, David H.J et al (2010). Lung cancer principles and practice, 4rd edition, Lippincott William and Wolters Kluwer, Philadelphia, 3-24.
5. Bùi Công Toàn, Hoàng Đình Chân (2008). Bệnh ung thư phổi, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 7-36.
6. Nguyễn Bá Đức, Bùi Công Toàn, Trần Văn Thuận (2007). Ung thư phổi. Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, 176 - 198.
7. Antoinett J.W, Shirish M.G (2005). Lung cancer, clinical, staging, treatment presentation of non small carcinoma of the lung. Principles and practice, thirds edition, Lippincott William & Wilkins, Baltimore, 291 - 314.
8. Frank C.D, Detterbeck M.D, Patricia R et al (2011). Lung Cancer diagnosis and treatment, 6rd edition, American Cancer Society, A Harcourt Health Sciences Company, 4- 25.
9. Ginsberg R.J, Volkes E.E, Raben A (1997). Cancer of the lung. Cancer principles and practice of oncology, 5th edition, Lippincott - Raven, Philadelphia, 867 - 879.
10. Detterbeck F.C, Jones D.R, Kernstine K.H et al (2013). Lung cancer. Special treatment issues. *Chest*, (123), 244 - 258.

11. Kerr K.M, Bubendorf L, Edelman M.J et al (2014). Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*, (25),1681-1690.
12. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group (2008). Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*, (26), 4617.
13. Siegel R.L, Miller K.D, Jemal A (2017). Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, (67), 7 - 30.
14. Alberg A.J, Ford J.G, Samet J.M (2003). Epidemiology of lung cancer, *Chest*, (132), 29 – 55.
15. Siegel R.L, Miller K.D, Jemal A (2016). Cancer Statistics, 2016. *CA Cancer J. Clin*, (66), 7 - 30.
16. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al (2013). Cancer Incidence and Mortality Worldwide, <<http://globocan.iarc.fr>>, accessed on 01/10/2017.
17. Nguyễn Bá Đức, Lại Phú Thương, Nguyễn Thị Hoài Nga và cộng sự (2006). Tình hình ghi nhận ung thư giai đoạn 2001 - 2004 qua ghi nhận ung thư tại 5 tỉnh thành Việt nam. *Tạp chí Y học thực hành*, 7 - 17.
18. Nguyễn Bá Đức, Bùi Diệu, Trần Văn Thuấn và cộng sự (2010). Tình hình mắc ung thư tại Việt nam năm 2010 qua số liệu của 6 vùng ghi nhận giai đoạn 2004 - 2008. *Tạp chí ung thư học Việt nam*, (1), 9 - 17.
19. Nguyễn Hoài Nga, Bùi Diệu, Trần Văn Thuấn và cộng sự (2011). Nhận xét một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng ung thư phổi nguyên phát. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, (3), 210 - 215.
20. Nguyễn Thị Hoài Nga, Bùi Diệu, Trần Văn Thuấn và cộng sự (2014). Một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng ung thư phổi nguyên phát chẩn đoán điều trị tại bệnh viện K trong 10 năm từ 2001 đến 2010. *Tạp chí Ung thư học Việt nam*, (2), 261 - 267.

21. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D et al (2013). 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *Engl J Med*, (368):351-364.
22. Huang YJ, Huang TW, Lin FH et al (2017). Radiation Therapy for Invasive Breast Cancer Increases the Risk of Second Primary Lung Cancer: A Nationwide Population-Based Cohort Analysis. *J Thorac Oncol*, (12):782.
23. Hubbard R, Venn A, Lewis S et al (2000). Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*, (161):5.
24. D'Jaen GA, Pantanowitz L, Bower M et al (2010). Human immunodeficiency virus-associated primary lung cancer in the era of highly active antiretroviral therapy: a multi-institutional collaboration. *Clin Lung Cancer*, (11):396.
25. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS (2005). Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk, *Br J Cancer*. 2005;93(7):825.
26. Patel MI, Wang A, Kapphahn K et al (2016). Racial and Ethnic Variations in Lung Cancer Incidence and Mortality: Results From the Women's Health Initiative. *J Clin Oncol*, (34):360.
27. DjousséL, Dorgan JF, Zhang Y et al (2002). Alcohol consumption and risk of lung cancer: the Framingham Study. *J Natl Cancer Inst*. (94):1877.
28. Troche JR, Mayne ST, Freedman ND et al (2016). The Association Between Alcohol Consumption and Lung Carcinoma by Histological Subtype. *Am J Epidemiol*, (183):110-121.
29. Tanvetyanon T, Bepler G (2008). Beta-carotene in multivitamins and the possible risk of lung cancer among smokers versus former smokers: a meta-analysis and evaluation of national brands. *Cancer*, (113):150.
30. Klein F, Amin Kotb WF, Petersen I (2009). Incidence of human papilloma virus in lung cancer. *Lung Cancer*, (65):13.

31. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, (288):321.
32. Jannette C, Eric S.J (2008). Neoplasma of the lung. *Chest Radiology: the essential*, 2nd edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 247, 249, 258.
33. Cù Xuân Thanh (2002). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, x quang phổi qui ước, các typ mô bệnh học và điều trị phẫu thuật ung thư phổi ở người trên 60 tuổi*, Luận án tiến sỹ y học, Học viện Quân y.
34. Đồng Khắc Hưng (1995). *Góp phần nghiên cứu về lâm sàng, X quang phổi và một số kỹ thuật xâm nhập để chẩn đoán ung thư phổi nguyên phát*, Luận án phó tiến sỹ khoa học Y dược, Trường Đại học Y Hà nội.
35. Mai Xuân Khấn (1995). *Góp phần nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, X Quang phổi và nội soi phế quản ống mềm ở bệnh nhân ung thư phổi nguyên phát*, Luận án thạc sỹ khoa học y dược, Học viện Quân Y.
36. Silvestri G.A, Gonzalez A.V, Jantz M.A et al (2013). Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. (143): e211S.
37. Bùi Anh Thắng (2010). *Vai trò chụp cắt lớp vi tính đa dãy trong phân giai đoạn ung thư phế quản phổi*, Luận văn bác sỹ chuyên khoa II, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
38. Schellinger P.D, Meinck H.M, Thron A (1999). Diagnostic accuracy of MRI compared to CCT in patients with brain metastases. *J Neurooncol*. (44):275.
39. Reinig J.W, Doppman J.L, Dwyer A.J et al (1986). Adrenal masses differentiated by MRI. *Radiology*. (158): 81.

40. Mountain C.F, Herman L.L, Kay E.H (2009). Lung cancer - A handbook for staging, imaging, and lymph node classification, Mountain CF and HI Libshitz, Houston, 71.
41. Wiese T, Kvale P.A (2005). Bronchoscopy. Baums Textbook of pulmonary diseases, 7th ed, Lippincott William & Wilkins, Philadelphia, 81 - 92.
42. Steinfort D.P, Khor Y.H, Manser R.L et al (2011). Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*, (37): 902.
43. Navani N, Nankivell M, Lawrence D.R et al (2015). Lung cancer diagnosis and staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with conventional approaches: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*, (3): 282 - 289.
44. Ernst A, Anantham D, Eberhardt R et al (2008). Diagnosis of mediastinal adenopathy-real-time endobronchial ultrasound guided needle aspiration versus mediastinoscopy. *J Thorac Oncol*, (3):577 - 582.
45. Herth F, Becker H.D, Ernst A (2004). Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. *Chest*, (125):322.
46. Rivera M.P, Mehta A.C, Wahidi M.M (2013). Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. (143): e142S.
47. Larscheid R.C, Thorpe P.E, Scott W.J (1998). Percutaneous transthoracic needle aspiration biopsy: a comprehensive review of its current role in the diagnosis and treatment of lung tumors. *Chest*, (114): 704.
48. Travis, W.D, Brambilla E, Muller-Hermlink et al (2004). Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. In: World Health Organization classification of tumours, , IARC Press, Lyon, 9-122.

49. Travis W.D, Brambilla E.W, Burke A.P, et al (2015). WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart, IARC Press, Lyon, 1243-1260.
50. Brambilla E, Travis W.D (2001). The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J* (18): 1059–1068.
51. Nguyễn Vương, Nguyễn Ngọc Hùng, Nguyễn Trọng Châm (1998). Chẩn đoán mô bệnh học trước phẫu thuật ung thư phổi phế quản. *Phụ trương Y học Việt Nam*, 1 - 3.
52. Tạ Văn Tờ, Lê Trung Thọ, Đặng Thế Căn (2008). Giải phẫu bệnh ung thư phổi. *Bệnh ung thư phổi*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 106 - 133.
53. Wentao Fang, Yangwei Xiang, Chenxi Zhong et al (2014). The IASLC/ATS/ERS classification of lung adenocarcinoma-a surgical point of view. *J Thorac Dis*, (6): 552 – 560.
54. Travis W.D, Brambilla E, Nicholson A.G et al (2015) The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*, (10): 1243.
55. Lê Tuấn Anh (2012). *Nghiên cứu mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với hóa mô miễn dịch và yếu tố tăng trưởng nội mạch ở bệnh nhân ung thư phế quản*, Luận án tiến sỹ y học, Học viện Quân y.
56. Loo PS, Thomas SC, Nicolson MC, Fyfe MN et al (2010). Subtyping of undifferentiated non-small cell carcinomas in bronchial biopsy specimens. *J Thorac Oncol*, (5): 442
57. Shi Y, An J.S, Thongprasert S et al (2014). A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutation in Asian patients with advanced non - small - cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol*, (9), 154 - 162.



58. Nicholson A.G, Gonzalez D, Shah P et al (2010) Refining the diagnosis and EGFR status of non-small cell lung carcinoma in biopsy and cytologic material, using a panel of mucin staining, TTF-1, cytokeratin 5/6, and P63, and EGFR mutation analysis. *J Thorac Oncol*, (5):436.
59. Jill E. Larsen, John D. Minna (2011). Molecular Biology of Lung Cancer: Clinical Implications. *Clin Chest Med* (32):703–740.
60. Okamura K, Takayama K, Izumi M et al (2013). Diagnostic value of CEA and CYFRA 21 - 1 tumor markers in primary lung cancer. *Lung Cancer*, (80): 45 - 49.
61. Chuanshu Yuan, Kai Yang, Hong Tang et al (2016). Diagnostic values of serum tumor markers Cyfra21-1, SCCAg, ferritin, CEA, CA19-9, and AFP in oral/oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oncotargets Ther*, (9): 3381–3386.
62. 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):39-51.
63. Amin M.B, Edge S.B, Greene F.L et al (2017). AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 8th edition, Springer, Chicago.
64. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K (2007). The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*, (2):706.
65. Edge S.B, Compton C.C (2010). The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*, (17):1471-1474.
66. American Joint Committee on Cancer (2012). *AJCC Cancer staging manual*, Sixth - Seventh edition, Springer – Verlag, New York.

67. Groome P.A, Bolejack V, Crowley J.J et al (2007). The IASLC Lung Cancer Staging Project: validation of the proposals for revision of the T, N, and M descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol*, (2): 694.
68. López-Encuentra A, García-Luján R, Rivas J.J et al (2005). Comparison between clinical and pathologic staging in 2,994 cases of lung cancer. *Ann Thorac Surg*, (79):974.
69. Yan T.D, Black D, Bannon P.G et al (2009). Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video - assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* (27):2553.
70. Ferguson M.K, Lehman A.G (2003). Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *Ann Thorac Surg*, (76):1782.
71. Ginsberg RJ, Rubinstein LV (1995). Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg*, (60):615.
72. Gajra A, Newman N, Gamble GP et al (2003). Effect of number of lymph nodes sampled on outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, (21):1029.
73. Robinson BM, Kennedy C, McLean J et al (2011). Node-negative non-small cell lung cancer: pathological staging and survival in 1765 consecutive cases. *J Thorac Oncol*, (6):1691.
74. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV et al (2008). Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*, (26):3552.
75. Pless M, Stupp R, Ris HB et al (2015). Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet*, (386):1049.

76. Shah AA, Berry MF, Tzao C et al (2012). Induction chemoradiation is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer. *Ann Thorac Surg*, (93):1807-1812.
77. Thomas M, Rube C, Hoffknecht P et al (2008). Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*, (9):636.
78. Belani C.P, Lee J.S, Socinski M.A, et al (2005), Randomized phase III trial comparing cisplatin - etoposide to carboplatin - paclitaxel in advanced or metastatic non small cell lung cancer. *Annals of Oncology*, (16), 1069 - 1075.
79. Egbert F.S, van Meerbeek Jan P.A.M, Pilar L et al (2003). Tree – Arm Randomized Study of two Cisplatin - based regimes and Paclitaxel plus Gemcitabin in advanced non - small - cell lung cancer: A phase III trial of the European Organization for reseach and treatment of cancer lung cancer Group – EORTC 08975. *J Clin Oncol*, (21), 3909 - 3917.
80. Schiller J.H, Harrington D, Belani C.P et al (2002). Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non small cell lung cancer. *N Engl J Med* (346), 92 - 98.
81. O'Rourke N, RoquéI Figuls M et al (2010). Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer, Cochrane Database Syst Rev. *Cancer Treat Rev* (31):448–455.
82. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT et al (2002). Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol*, (20):3454.
83. Arrieta O, Gallardo-Rincón D, Villarreal-Garza C (2009). High frequency of radiation pneumonitis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent radiotherapy and gemcitabine after induction with gemcitabine and carboplatin. *J Thorac Oncol*, (4):845.

84. Vallières E, Van Houtte P, Travis WD et al (2011). Carcinoma in situ at the bronchial resection margin: a review. *J Thorac Oncol*, (6):1617.
85. Kawaguchi T, Watanabe S, Kawachi R et al (2008). The impact of residual tumor morphology on prognosis, recurrence, and fistula formation after lung cancer resection. *J Thorac Oncol*, (3):599.
86. Massard G, Doddoli C, Gasser B et al (2000). Prognostic implications of a positive bronchial resection margin. *Eur J Cardiothorac Surg*, (17):557.
87. Cai XW, Xu LY, Wang L (2010). Comparative survival in patients with postresection recurrent versus newly diagnosed non-small-cell lung cancer treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, (76):1100.
88. Bezjak A, Temin S, Franklin G et al (2015). Definitive and Adjuvant Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, (33):2100.
89. Burdett S, Rydzewska L, Tierney J et al (2016). Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*.
90. PORT Meta-analysis Trialists Group (1998). Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet*, (352):257.
91. Katakami N, Tada H, Mitsudomi T (2012). A phase 3 study of induction treatment with concurrent chemoradiotherapy versus chemotherapy before surgery in patients with pathologically confirmed N2 stage IIIA nonsmall cell lung cancer (WJTOG9903). *Cancer*, (118):6126-35.

92. Girard N, Mornex F, Douillard JY et al (2010). Is neoadjuvant chemoradiotherapy a feasible strategy for stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer? Mature results of the randomized IFCT-0101 phase II trial. *Lung Cancer*, 2010. (69):86-93.
93. Pless M, Stupp R, Ris HB, Stahel RA et al (2015). Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial. *Lancet*, (386):1049.
94. Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM et al (2006). Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol*, (24):2998.
95. Pisters KM, Evans WK, Azzoli CG et al (2007). Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-III A resectable non small-cell lung cancer guideline. *J Clin Oncol*, (25):5506.
96. Arriagada R, Bergman B, Dunant A et al (2004). Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, (350):351.
97. Scagliotti G.V, Fossati R, Torri V et al (2003). Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, (95):1453.
98. Bradley JD, Paulus R, Komaki R et al (2015). Standard - dose versus high - dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non – small - cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two – by - two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*, (16):187.
99. Chun SG, Hu C, Choy H et al (2017). Impact of Intensity - Modulated Radiation Therapy Technique for Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Secondary Analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*, (35):56.

100. Borgelt B, Gelber R, Kramer S et al (1980). The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by the Radiation Therapy Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, (6):1.
101. Mehta MP, Rodrigus P, Terhaard CH et al (2003). Survival and neurologic outcomes in a randomized trial of motexafin gadolinium and whole-brain radiation therapy in brain metastases. *J Clin Oncol*, (21): 2529.
102. Hobbs CJ, Ko SJ, Paryani NN et al (2018). Stereotactic body radiotherapy for medically inoperable stage I-II non-small cell lung cancer: the Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc*, (2): 40-48.
103. Senti S, Lagerwaard FJ, Haasbeek CJ et al (2012). Patterns of disease recurrence after stereotactic ablative radiotherapy for early stage non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*, (13):802.
104. Mauguen A, Le Péchoux C, Saunders MI et al (2012). Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol*, (30):2788.
105. Chang JY, Verma V, Li M et al (2017). Proton Beam Radiotherapy and Concurrent Chemotherapy for Unresectable Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: Final Results of a Phase 2 Study. *JAMA Oncol*, (3):e172032.
106. Dai C, Shen J, Ren Y, Zhong S et al (2016). Choice of Surgical Procedure for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer  $\leq 1$  cm or  $>1$  to 2 cm Among Lobectomy, Segmentectomy, and Wedge Resection: A Population-Based Study. *J Clin Oncol*, (34):3175.
107. Landreneau RJ, Normolle DP, Christie NA et al (2014). Recurrence and survival outcomes after anatomic segmentectomy versus lobectomy for clinical stage I non - small - cell lung cancer: a propensity - matched analysis. *J Clin Oncol*, (32):2449.
108. Mery CM, Pappas AN, Bueno R et al (2005). Similar long-term survival of elderly patients with non-small cell lung cancer treated with lobectomy or wedge resection within the surveillance, epidemiology, and end results database. *Chest*, (128):237.

109. Okami J, Ito Y, Higashiyama M et al (2010). Sublobar resection provides an equivalent survival after lobectomy in elderly patients with early lung cancer. *Ann Thorac Surg*, (90):1651.
110. Billmeier SE, Ayanian JZ, Zaslavsky AM et al (2011). Predictors and outcomes of limited resection for early-stage non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, (103):1621.
111. Nielsen OS (1999). Palliative radiotherapy of bone metastases: there is now evidence for the use of single fractions. *Radiother Oncol*, (52): 95.
112. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2017). Non small cell lung cancer. *Clinical practice guidelines in oncology*, V.2.2017.
113. Shi Y, Au J.S, Thongprasert S et al. (2014), "A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non - small - cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER), *J Thorac Oncol*, (9), 154 -162.
114. Shepherd F.A, Rodrigues P.J, Ciuleanu T et al (2005). Erlotinib in previously treated non - small - cell lung cancer. *N Engl J Med*, (353), 123 - 132.
115. Thatcher N, Chang A, Parikh P et al (2005). Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non - small - cell lung cancer: results from a randomised, placebo - controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet*, (366), 1527 - 1537.
116. Lee CK, Brown C, Gralla RJ et al (2013). Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, (105):595.
117. Zhou C, Wu YL, Chen G et al (2011). Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*, (12):735.

118. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al (2012). Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, (13):239.
119. Wu YL, Zhou C, Liang CK et al (2015). First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol*, (26):1883.
120. Mazières J, Zalcman G, Crinò L, Biondani P et al (2015). Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol*, (33), 992 - 999.
121. Solomon BJ, Mok T, Kim DW et al (2014). First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*, (371): 2167-2177.
122. Rimkunas VM, Crosby KE, Li D et al (2012). Analysis of receptor tyrosine kinase ROS1-positive tumors in non-small cell lung cancer: identification of a FIG-ROS1 fusion. *Clin Cancer Res*, (18):4449.
123. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH et al (2012). ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*, (30): 863-870.
124. Sánchez - Torres J.M, Viteri S, Molina M.A et al (2015). BRAF mutant non - small cell lung cancer and treatment with BRAF inhibitors. *J Clin Oncol*, (7), 721 – 730.
125. Mark M. A, Geoffrey R, Jackman D.M, (2016). MET Exon 14 Mutations in Non-Small - Cell Lung Cancer Are Associated With Advanced Age and Stage - Dependent MET Genomic Amplification and c - Met Overexpression. *Clinical Oncology*, (34), 721 - 730.
126. Reck M, Rodríguez – Abreu D, et al (2016). Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD - L1 - Positive Non - Small - the (KEYNOTE - 024). *N Engl J Med*, (375), 1823-1833.



127. Reck M, Rodríguez - Abreu D, Robinson A.G et al (2016). Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD - L1 - Positive Non - Small - Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, (375), 1823.
128. Rossi A, Chiodini P, Sun JM et al (2014). Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*, (15):1254.
129. Soon YY, Stockler MR, Askie LM (2009). Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*, (27):3277.
130. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M et al (2012). Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, (13):247.
131. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M et al (2013). PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, (31): 2895.
132. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C (2009). Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*, (374):1432.
133. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP (2009). Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, (27):591.

134. Pérol M, Chouaid C, Pérol D et al (2012). Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, (30):3516-3524.
135. Patel JD, Socinski MA, Garon EB et al (2013). PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, (31):4349.
136. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L et al (2010). Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*, (11):521.
137. Ruckdeschel J.C, Finkelstein D.M, Ettinger D.S et al (1986). A randomized trial of the four most active regimes for metastatic non small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, (4), 14 - 22.
138. NSCLC Meta - Analyses Collaborative Group From the Clinical Trials Unit (2008). Chemotherapy in Addition to Supportive Care Improves Survival in Advanced Non-Small - Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta - Analysis of Individual Patient Data From 16 Randomized Controlled Trials. *J Clin Oncol*, (26), 4617 - 4625.
139. Lilenbaum R.C, Langenberg P, Dickersin K (1998). Single agent versus combination chemotherapy in patients with advanced non small cell lung carcinoma. *Cancer*, (82), 116 - 126.
140. Delbaldo C, Michiels S, Syz N (2004). Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA*, (292):470.

141. Longeval E, Klasterky J (1982). Combination chemotherapy with cisplatin and etoposide in bronchogenic squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. *Cancer*, (50), 2751 - 2756.
142. Klasterky J, Sculier J.P, Bureau J et al (1989). Cisplatin versus cisplatin plus etoposide in the treatment of advanced non small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, (7), 1087 - 1092.
143. Sandler A.B, Nemunaitis C, Denham J et al (2000). Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non - small - cell lung cancer. *J Clin Oncol*, (18), 122 - 130.
144. Winton T.L, Livingston R, Johnson D et al (2014). A prospective randomized trial of adjuvant vinorelbine and cisplatin in completely resected stage IB and II non - small cell lung cancer intergroup JBR. *Proc Ann Clin Oncol*, abstract 7018.
145. Klastersky J, Sculier J.P, Lacroix H et al (1990). A randomized study comparing cisplatin or carboplatin with etoposide in patients with advanced non-small - cell lung cancer: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol 07861. *J Clin Oncol*, (8), 1087 - 1092.
146. Scagliotti G.V, Parikh P, von Pawel J et al (2008), Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabin with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy naive patient with advance stage non small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, (26), 3543 - 3551.
147. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al (2006). Paclitaxel - carboplatin alone or with bevacizumab for non - small - cell lung cancer. *N Engl J Med*, (355), 2542 - 2550.
148. Sandler A, Gray R, Perry MC et al (2006): Paclitaxel - carboplatin alone or with bevacizumab for non - small - cell lung cancer. *N Engl J Med*, (355), 2542 - 2550.

149. Bonomi P, Kim K, Fairclough D et al (2000). Comparison of survival and Quality life in Advanced Non - Small - Cell Lung Cancer Patients Treated with two dose levels of Paclitaxel combined with Cisplatin: Results of an Eastern cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* , (18), 623 - 632.
150. Vũ Văn Vũ (2006). *Hóa liệu pháp ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa*, Luận án tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y dược Thành phố HCM.
151. Bùi Quang Huy (2008). *Đánh giá hiệu quả điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn IIIB, IV bằng phác đồ Gemcitabin & Cisplatin tại Bệnh viện K*, Luận văn thạc sĩ chuyên ngành ung thư, Trường Đại học Y Hà Nội.
152. Lê Thu Hà (2009). *Đánh giá hiệu quả phác đồ Paclitaxel + Carboplatin trong điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn IIIB - IV tại Bệnh viện Ung bướu Hà nội (2006 - 2009)*, Luận văn thạc sĩ chuyên ngành ung thư, Trường Đại học Y Hà nội.
153. Nguyễn Thị Thanh Huyền (2007). *Đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ Docetaxel – carboplatin trên bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn IIIB, IV*. Luận văn thạc sĩ chuyên ngành ung thư, Trường Đại học Y Hà nội.
154. Trịnh Văn Lầu, Nguyễn Văn Tựu, Lương Ngọc Khuê (2015). Paclitaxel. Dược thư quốc gia Việt nam, Nhà xuất bản Khoa học và kỹ thuật, Hà nội. tr 1105 - 1108.
155. Husson M.C, Fréville C, Dardelle D et al (2001). Paclitaxel. Médicaments utilisés en cancérologie, Express Service Est, Paris. 283 - 286.
156. Trịnh Văn Lầu, Nguyễn Văn Tựu, Lương Ngọc Khuê (2015). Cisplatin. Dược thư quốc gia Việt nam, Nhà xuất bản Khoa học và kỹ thuật, Hà nội. tr. 400 - 404.

157. Husson M.C, Fréville C, Dardelle D et al (2001). Cisplatin. Médicaments utilisés en cancérologie, Express Service Est, Paris. 136 - 141.
158. Trịnh Văn Lầu, Nguyễn Văn Tựu, Lương Ngọc Khuê (2015). Etoposide. Dược thư quốc gia Việt nam, Nhà xuất bản Khoa học và kỹ thuật, Hà nội. tr. 643 - 645.
159. Husson M.C, Fréville, Dardelle et al (2001). Etoposide. Médicaments utilisés en cancérologie, Express Service Est, Paris. 188 - 192.
160. Aaronson N.K, Ahmedzai S, Bergman B et al (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ - C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*, (85), 356 - 376.
161. Bergman B, Aaronson N.K, Ahmedzai S et al (1994), The EORTC QLQ - LC 13: a modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ - C30) for use in lung cancer clinical trials. EORTC Study Group on Quality of Life, *Eur J Cancer*. (30), 635 - 642.
162. 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), 228 - 247.
163. National Institutes of Health - National Cancer Institute (2009). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0.
164. Trần Đình Hà, Mai Trọng Khoa, Nguyễn Thị The và cộng sự (2010). Giá trị của PET/CT trong ung thư phổi không tế bào nhỏ. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, (1), 608 - 616.
165. Lê Thu Hà (2017). *Đánh giá hiệu quả thuốc Erlotinib trong điều trị ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn muộn*, Luận án Tiến sỹ y học, Trường Đại học y Hà Nội.
166. Nguyễn Văn Hiếu (2010). Điều trị phẫu thuật bệnh ung thư, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. tr. 197- 241.

167. Nguyễn Đình Kim (1990). Tổng quan về ung thư phổi ở Việt Nam (phân tích 389 trường hợp điều trị phẫu thuật). Nội san Lao và Bệnh phổi, tập 7, tr. 149-54.
168. Hoàng Đình Chân và CS (2004). Đánh giá kết quả phẫu thuật điều trị ung thư phổi tại bệnh viện K. *Tạp chí Y học thực hành*, số 489/2004, Hội thảo Quốc gia, Bộ Y tế xuất bản, tr. 145 -148.
169. Vũ Văn Vũ (1999). *Điều trị ung thư phổi nguyên phát tại trung tâm ung bướu TP HCM 1995 - 1997*, Luận văn chuyên khoa cấp II ung thư học, Trường Đại học Y dược Thành phố HCM.
170. Cardenal F, López - Cabrerizo M.P, Antón A et al (1999). Randomized phase III study of gemcitabin - cisplatin versus etoposide - cisplatin in the treatment of locally advanced of metastatic non small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, (17), 12 - 18.
171. Fossella F, Pereira J.R, von Pawel J et al (2003). Randomized, multinational, phase III study of Docetaxel plus platinum combination versus vinorelbin plus cisplatin for advanced non small cell lung cancer: The TAX 325 study group. *J Thorac Oncol*, (21), 3016 - 3024.
172. Klastersky J, Sculier JP, Ravez P, et al 9 (1986). A randomized study comparing a high and a standard dose of cisplatin in combination with etoposide in the treatment of advanced non-small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol*, (4):1780-1786.
173. Belli L1, LeChevalier T, Gottfried M et al (1995). Phase I/II study of paclitaxel plus cisplatin as first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: preliminary results. *Semin Oncol*, (22):29-33.
174. Kosmidis P1, Mylonakis N, Nicolaidis C et al (2002). Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*, (20):3578 - 3585.
175. Scagliotti GV1, De Marinis F, Rinaldi M et al (2002). Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, (20): 4285-91.

176. Sederholm C, Gillerdal G, Lamberg K et al (2005), Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single - agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small - cell lung cancer: The Swedish Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*, (23), 8380 - 8388.
177. Kelly K, Crowley J, Bunn P.A Jr, et al (2001), Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small - cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol*, (19), 3210 - 3218.
178. Sandler A.B, Nemunaitis J, Denham C et al (2000). Phase III Trial of Gemcitabine plus Cisplatin versus Cisplatin alone in patient with locally advanced or metastatic non small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, (18), 122 - 130.
179. Wozniak A.J, Crowley J.J, Balcerzak S.P et al (1998). Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*, (16), 2459 - 2465.
180. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella F.V et al (2007). Cisplatin versus carboplatin - based chemotherapy in first - line treatment of advanced non-small - cell lung cancer: an individual patient data meta - analysis. *J Natl Cancer Inst*, (99), 847 - 857.
181. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H et al (2004). Meta - analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non - small - cell lung cancer. *J Clin Oncol*, (22), 3852 - 3859.
182. Zojwalla N.J, Raftopoulos H, Gralla RJ (2004). Are cisplatin and carboplatin equivalent in the treatment of non - small cell lung carcinoma (NSCLC)? Results of a comprehensive review of randomized studies in over 2300 patients. *J Clin Oncol*, (22), 633.

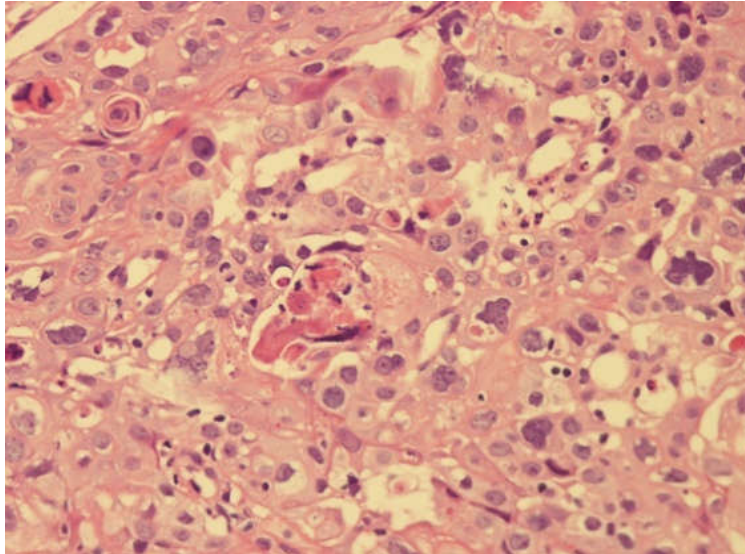
183. Chan A.M, Mao A.J, Wu T et al (2005). Meta - analysis comparing carboplatin and cisplatin - based chemotherapy in advanced non - small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, (23), 674.
184. Azzoli C.G, Kris M.G, Pfister D.G (2007). Cisplatin Versus Carboplatin for Patients With Metastatic Non-Small - Cell Lung Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, (99), 828-829.
185. Aapro M.S, Bohlius J, Cameron D.A et al (2011). 2010 Update of EORTC guidelines for the use of granulocyte – colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy - induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumors. *European journal of cancer*, (47): 8 -32.
186. Kris M.G, Hesketh P.J, Somerfield M.R et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006, *J Clin Oncol*, (24), 2932 - 2947.
187. Chao F, Zhang H. (2012). PET/CT in the staging of the non - small - cell lung cancer. *Journal of Biomedicine Biotechnology*,(2012) 739 - 783.
188. De Wever W (2009). Role of integrated PET/CT in the staging of non-small cell lung cancer. *JBR-BTR*, (92):124 - 126.
189. Fischer B, Lassen U, Mortensen J (2009) Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med*, (361):32.
190. Guérin A, Sasane M, Wakelee H et al (2015). Treatment patterns and survival in patients with ALK - positive non - small - cell lung cancer: a Canadian retrospective study. *Curr Med Res Opin*, (31), 1587 - 1597.
191. Mai Trọng Khoa (2013). *Giá trị của PET/CT trong chẩn đoán ung thư phổi. Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư*, Hà nội, 245 - 270.
192. Manser R, Wright G, Hart D, Byrnes G (2005). Surgery for early stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*.
193. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS (2005). Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer*, (93):825.



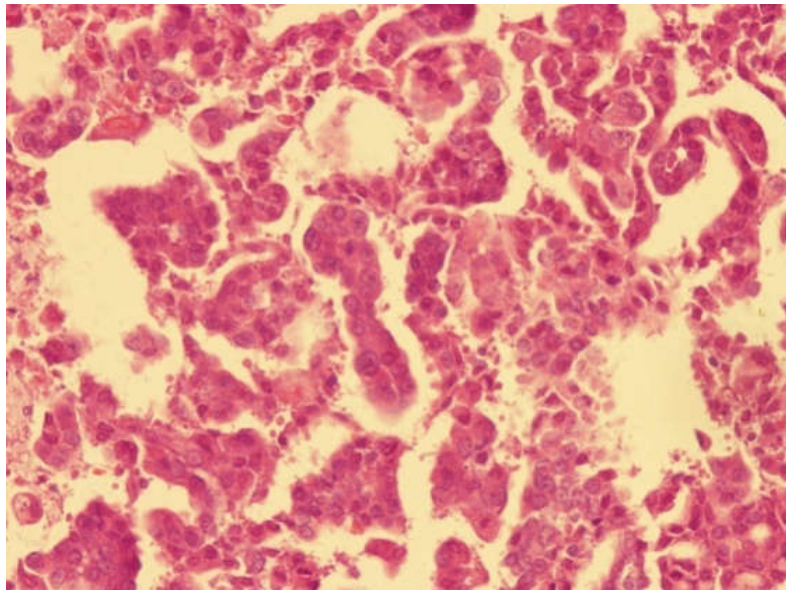
194. Maziak D.E, Darling G.E, Inculet R.I et al (2009). Positron emission tomography in staging early lung cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med*, (151):221.
195. Mentzer SJ, DeCamp MM, Harpole DH Jr et al (1995). Thoracoscopy and video-assisted thoracic surgery in the treatment of lung cancer. *Chest*, (107):298S.
196. Paone G, Nicastrì E, Lucantoni G et al (2005). Endobronchial ultrasound-driven biopsy in the diagnosis of peripheral lung lesions. *Chest*, (128): 3551.
197. Vansteenkiste J.F, Stroobants S.G, Leyn P.R.D et al (2008). Lymph node staging in non - small cell lung cancer with FDG - PET scan: a prospective study on 690 lymph node station from 68 patients. *J Clin Oncol*, (16), 2142 - 2149.

## MỘT SỐ HÌNH ẢNH MINH HỌA

## MỘT SỐ HÌNH ẢNH MÔ BỆNH HỌC



*Ung thư biểu mô vảy, Bệnh nhân Nguyễn Thị Vân H 50 tuổi  
KPQ T, giai đoạn IV, Hóa trị phác đồ Paclitaxel- Cisplatin  
x 06 chu kỳ, bệnh đáp ứng một phần  
SHS: 7847 – 11, Số GPB: BVK 11 – 79706, Nhuộm HE x 200*



***Ung thư biểu mô tuyến, Bệnh nhân Đặng Minh T 36 tuổi  
KPQ phải, giai đoạn IV, Hóa trị phác đồ Paclitaxel- Cisplatin  
x 06 chu kỳ, bệnh đáp ứng một phần  
SHS:12-1-9191, Số GPB: BVK 12- 12554, Nhuộm HE x 200***

**HÌNH ẢNH NỘI SOI PHẾ QUẢN**



***Ung thư phế quản gốc, Bệnh nhân: Nguyễn Bá T 53 tuổi  
KPQ phải, giai đoạn IV, Hóa trị phác đồ Paclitaxel- Cisplatin  
x 06 chu kỳ, bệnh giữ nguyên sau điều trị  
Số hồ sơ: 12-19169***

**PHỤ LỤC 1**  
**MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU**

**NHÓM I (Paclitaxel - Cisplatin)**     

**NHÓM II (Etoposide - Cisplatin)**     

**I. THỬ TỤC HÀNH CHÍNH**

1. **Họ tên:** .....
2. **Số HS:** .....**Số ĐT:**.....
3. **Ngày sinh:** ...../**Tuổi:** .....**Nghề nghiệp:**.....
4. **Giới tính:** Nam       Nữ
5. **Địa chỉ:** .....
6. **Điện thoại, liên hệ:** .....
7. **Ngày được chẩn đoán:** ...../...../.....
8. **Ngày bắt đầu điều trị hóa chất:** ...../...../.....
9. **Ngày kết thúc điều trị hóa chất:** ...../...../.....
10. **Ngày tái phát:** ...../...../.....
11. **Ngày tử vong:** ...../...../.....

**II. LÂM SÀNG**

- 1.1. Thời gian phát hiện bệnh: . .... tháng
- 1.2. Triệu chứng khởi phát:.....
- 1.3. Các triệu chứng lâm sàng:

Triệu chứng	Có	Không	Triệu chứng	Có	Không
Ho			Đau xương		
Khó thở			Mệt mỏi		
Đau ngực			Khàn tiếng		
Ho ra máu			Mất tiếng		
Mất cân			Nuốt khó		
< 5%			Thở khô khè, cò cữ		
≥5%			Khác		

**1.4. Triệu chứng thực thể:**

Thực thể	Có	Không	Triệu chứng	Có	Không
TDMF			Hạn chế vận động do đau		
Gan to			Gầy		
Hạch			Thiếu máu		
HCTMCT			HC cận u		
Khàn tiếng			Khác		
HC Tobias					

**1.5. P:** .....kg      **H:**.....cm

BMI < 18,5: gầy (thiếu cân)     

BMI = 18,5 - 24,9: bình thường     

BMI ≥ 25: béo (thừa cân)     

**1.6. Chỉ số toàn trạng:**      ECOG 0:      ECOG1:

**1.7. Tiền sử nghiện thuốc lá:**      Có       Không

Thời gian.....năm

**1.8. Tiền sử gia đình:**      Có       Không

Ghi rõ:.....

**III. CẬN LÂM SÀNG**

**a. Siêu âm:**

Tổn thương:.....

Vị trí:.....

Số lượng tổn thương:.....

Kích thước:.....cm

**b. CT scanner:**

Tổn thương u phổi nguyên phát:      Phổi phải       Phổi trái

Kích thước:.....cm

Tổn thương di căn:      Vị trí:.....

Kích thước:.....

**c. PET - CT:**

Tổn thương ung thư phổi:      Có       Không

Tổn thương di căn:      Có       Không

**d. Xạ hình xương:**

Di căn xương: Có  Không

**e. MRI sọ não:**

Tổn thương di căn Có  Không

f. CEA trước điều trị:.....ng/ml

g. SCC trước ĐT:.....ng/ml

**IV. CHẨN ĐOÁN GIAI ĐOẠN**

a. Giai đoạn: IIIB  IV

b. Nếu là giai đoạn IV: Di căn

Gan  Phổi

Xương  Hạch  Khác

**V. CHẨN ĐOÁN GIẢI PHẪU BỆNH**

a. Số GPB:.....

b. Thể GPB:.....

Ung thư biểu mô vảy 8070/3

Ung thư biểu mô tuyến 8140/3

Ung thư biểu mô tế bào lớn (nhiều tip)

Ung thư biểu mô tuyến vảy 8560/3

Khác:

c. **Đột biến EGFR:**

Có làm  Không làm

Kết quả: Âm tính  Dương tính

**VI. ĐIỀU TRỊ**

1. **Phác đồ điều trị hóa chất:** Nhóm PC  Nhóm EP

2. **Số chu kỳ HC:** 3  4  5  6  khác

3. **Điều trị phối hợp:**

**Giai đoạn IIIB:**

Xạ trị trước HC: Tại u  Liều lượng:.....Gy

Tại hạch  Liều lượng:.....Gy

Xạ trị sau điều trị hóa chất

Tại u  Liều lượng:.....Gy

Tại hạch  Liều lượng:.....Gy

#### **Giai đoạn IV**

Xạ trị triệu chứng  Tại u  Hạch  Xương

Không xạ trị triệu chứng

### **VII. KẾT QUẢ**

#### **ĐÁNH GIÁ ĐIỀU TRỊ SAU 3,6 ĐỢT hoặc KHI BỆNH TIẾN TRIỂN**

##### **1. LÂM SÀNG**

<b>Triệu chứng</b>	<b>Có</b>	<b>Không</b>	<b>Triệu chứng</b>	<b>Có</b>	<b>Không</b>
Ho			Đau xương		
Khó thở			Mệt mỏi		
Đau ngực			Khàn tiếng		
Ho ra máu			Mất tiếng		
Mất cân			Nuốt khó		
< 5%			Thở khò khè, cò cử		
≥5%			Khác		

<b>Thực thể</b>	<b>Có</b>	<b>Không</b>	<b>Triệu chứng</b>	<b>Có</b>	<b>Không</b>
TDMF			Hạn chế vận động do đau		
Gan to			Gầy		
Hạch			Thiếu máu		
HCTMCT					
Khàn tiếng			HC cận u		
HC Tobias			Khác		

##### **2. CẬN LÂM SÀNG**

- Siêu âm:                      Tổn thương : Có                       Không

- CT scanner:                      Tổn thương:

Tổn thương di căn:

Vị trí:

Kích thước:

- PET - CT: Tồn thương ung thư phổi: Có Không
- Tồn thương di căn: Có Không
- Xạ hình xương: Di căn xương: Có Không
- MRI sọ não: Tồn thương di căn Có Không
- CEA sau 3 đợt ĐT:.....ng/ml sau 6 đợt ĐT:.....ng/ml
- SCC sau 3 đợt ĐT :.....ng/ml sau 6 đợt ĐT:.....ng/ml

### 3. ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG

- Một phần
- Hoàn toàn
- Bệnh giữ nguyên
- Bệnh tiến triển

### 4. ĐIỀU TRỊ SAU ĐÁP ỨNG:

- Theo dõi
- Điều trị duy trì
- Phương pháp điều trị duy trì được sử dụng
  - Hóa chất uống
  - KT đơn dòng
  - Loại thuốc:.....

### 5. ĐIỀU TRỊ SAU BỆNH GIỮ NGUYÊN:

- Theo dõi
- Chuyển phác đồ điều trị khác  Loại thuốc:.....

### 6. ĐIỀU TRỊ SAU BỆNH TIẾN TRIỂN:

- Phác đồ điều trị khác
- Không điều trị, chăm sóc triệu chứng
- Vị trí tiến triển: Tại chỗ  Di căn xa  Cả hai

### 7. ĐIỀU TRỊ SAU TÁI PHÁT

- Có  Không
- Loại điều trị:
 

Hóa chất	<input type="checkbox"/>	Đích	<input type="checkbox"/>
Miễn dịch	<input type="checkbox"/>	CSTC	<input type="checkbox"/>



## 8. ĐỘC TÍNH

### ĐỘC TÍNH TRÊN HỆ HUYẾT HỌC

Chỉ số	Trước ĐT	Sau đợt 1	Sau đợt 2	Sau đợt 3	Sau đợt 4	Sau đợt 5	Sau đợt 6
BC							
BCĐN							
Sốt, N trùng	Có: Không:	Có: Không:	Có: Không:	Có: Không:	Có: Không:	Có: Không:	Có: Không:
Tiêm GCSF	Có: Không:	Có: Không:	Có: Không:	Có: Không:	Có: Không:	Có: Không:	Có: Không:
HC							
Hb							
TC							

### ĐỘC TÍNH TRÊN GAN THẬN

Chỉ số	Trước ĐT	Sau đợt 1	Sau đợt 2	Sau đợt 3	Sau đợt 4	Sau đợt 5	Sau đợt 6
SGOT							
SGPT							
Bilirubin							
Creatinin							

## ĐỘC TÍNH NGOÀI HỆ TẠO HUYẾT

Độc tính	Trước ĐT	Sau đợt 1	Sau đợt 2	Sau đợt 3	Sau đợt 4	Sau đợt 5	Sau đợt 6
<b>Buồn nôn</b>							
Độ 0 (không)							
Độ 1 (có k/năng ăn được)							
Độ 2 (giảm ăn đáng kể)							
Độ 3 (ăn được rất ít)							
Độ 4 (không ăn được)							
<b>Nôn</b>							
Độ 0 (không)							
Độ 1 (1 lần/24h)							
Độ 2 (2 - 5 lần/24h)							
Độ 3 (6 - 10 lần/24h)							
Độ 4 (> 10 lần/24h, cần truyền TM)							
<b>Tiêu chảy</b>							
Độ 0 (không)							
Độ 1 (2 - 3 lần/ngày)							
Độ 2 (4 - 6 lần/ngày)							
Độ 3 (7 - 9 lần/ngày)							
Độ 4 (> 10lần/ngày)							

## ĐỘC TÍNH NGOÀI HỆ TẠO HUYẾT

Độc tính	Trước ĐT	Sau đợt 1	Sau đợt 2	Sau đợt 3	Sau đợt 4	Sau đợt 5	Sau đợt 6
<b>Tim mạch</b> Ghi nhận, rối loạn nhịp tim, giảm EF, thiếu máu, màng ngoài tim, tăng HA, hạ HA							
<b>Thần kinh</b> Ghi nhận về: cảm giác, vận động, nhìn, nghe, đau							

### Triệu chứng khác:

Đau cơ:                      Có                       Không                       Mức độ:.....

Rụng tóc:                      Có                       Không                       Mức độ:.....

Chán ăn:                      Có                       Không                       Mức độ:.....

Mệt mỏi:                      Có                       Không                       Mức độ:.....

Mất ngủ:                      Có                       Không                       Mức độ:.....

Khác:                              Có                       Không                       Mức độ:.....

### 9. SỐNG THÊM

Kết thúc nghiên cứu thu thập thông tin BN đến ngày 30/06/2013 qua mẫu

#### PHIẾU TÌM HIỂU KẾT QUẢ CHỮA BỆNH

Tình trạng bệnh nhân:                      Còn sống                         Đã chết

Nếu chết:                                      Ngày chết:...../...../.....

Lý do tử vong:                              Do bệnh tiến triển                             

Do bệnh khác (ghi rõ lý do)

**PHỤ LỤC 2**  
**ĐÁNH GIÁ CÁI THIÊN CHẤT LƯỢNG SỐNG**  
**EORTC - C30 ; EORTC - LC13**  
**(Dành cho triệu chứng ho, khó thở, đau ngực)**

**PHẦN DÀNH CHO BÁC SĨ**

*Tên bệnh nhân:*.....

*Mã hồ sơ:* .....

*Ngày lấy thông tin:* .....

*Lần:*.....

**PHẦN DÀNH CHO BỆNH NHÂN VÀ GIA ĐÌNH**

Xin kính chào ông (bà) và gia đình, chúng tôi rất quan tâm đến kết quả sau thời gian điều trị bệnh của ông bà tại bệnh viện. Hơn nữa để có thể giúp cho các bệnh nhân mắc bệnh ung thư phổi như ông (bà) cũng như giúp các bác sĩ phục vụ sức khỏe nhân dân ngày càng tốt hơn. Chúng tôi rất mong ông (bà) hoặc thân nhân trong gia đình vui lòng cho biết tình hình sức khỏe của bệnh nhân trong thời gian vừa qua bằng cách trả lời theo bảng câu hỏi dưới đây:

*Họ và tên bệnh nhân:*.....

*Tuổi:* .....

*Giới: Nam/Nữ*

*Địa chỉ:*.....

**Xin ông (bà ) khoanh tròn vào một con số trong mỗi hàng để cho biết câu trả lời nào đúng nhất cho bệnh nhân.**

	<b>TRIỆU CHỨNG HO</b> <b>Nếu không có triệu chứng này, ông (bà) không cần trả lời phần này</b>	<b>Chút ít</b>	<b>Đôi khi</b>	<b>Khá nhiều</b>	<b>Rất nhiều</b>
	Ông (bà) ho nhiều đến mức nào	1	2	3	4
	Ông (bà) co ho ra máu không?	1	2	3	4

	<b>TRIỆU CHỨNG ĐAU NGỰC</b> Nếu không có triệu chứng này, ông (bà) không cần trả lời phần này	<b>Hoàn toàn không</b>	<b>Chút ít</b>	<b>Đôi khi</b>	<b>Khá nhiều</b>	<b>Rất nhiều</b>
	Ông (bà) có bị đau ở bất kỳ đâu không?	0	1	2	3	4
	Con đau có gây khó khăn cho ông (bà) đến việc hàng ngày không?	0	1	2	3	4
	Ông (bà) có cần phải dùng thuốc giảm đau không? Nếu có, thuốc giúp giảm đau không?					

	<b>TRIỆU CHỨNG KHÓ THỞ</b> Nếu không có triệu chứng này, ông (bà) không cần trả lời phần này	<b>Hoàn toàn không</b>	<b>Chút ít</b>	<b>Đôi khi</b>	<b>Khá nhiều</b>	<b>Rất nhiều</b>
	Ông (bà) có bị khó thở khi nghỉ ngơi không?	0	1	2	3	4
	Ông (bà) có bị khó thở khi đi bộ không?	0	1	2	3	4
	Ông (bà) có bị khó thở khi leo cầu thang hoặc đi bộ một đoạn dài không?					

**Người lập phiếu**

### PHỤ LỤC 3

BỘ Y TẾ  
BỆNH VIỆN K

### PHIẾU TÌM HIỂU KẾT QUẢ CHỮA BỆNH

Số nghiên cứu:.....

Ngày..... tháng..... năm.....

**Kính gửi:** Ông (Bà):.....

Địa chỉ:.....

Bệnh viện K chúng tôi xin kính chào ông (bà) và gia đình. Để đóng góp vào việc nghiên cứu khoa học, theo dõi, quản lý bệnh nhân đã điều trị tại Bệnh viện K. Và qua đó cũng giúp cho việc điều trị bệnh của Bệnh viện ngày một tốt hơn, kính mong ông (bà) hoặc gia đình vui lòng thông báo lại cho Bệnh viện những thông tin sau:

*(Nếu có xin đánh dấu x vào ô)*

**1. Hiện tại ông (bà) còn sống hay đã mất: Còn sống  Đã mất**

***Nếu bệnh nhân đã mất, chúng tôi xin chia buồn cùng gia đình. Xin gia đình cho biết:***

Khoảng thời gian mất: ngày..... tháng..... năm.....

Dương lịch  hoặc Âm lịch

Nguyên nhân mất: Bệnh cũ  Tai nạn  Bệnh khác

Tình trạng lúc mất (nếu do bệnh cũ):

Khó thở

Đau dữ dội trong ngực, suy kiệt

Hôn mê

Ho ra máu

Dấu hiệu khác

***Nếu bệnh nhân còn sống, xin vui lòng cho biết***

Sức khỏe hiện khỏe mạnh hay còn yếu: Khỏe mạnh  Yếu

***Thời gian bệnh quay trở lại sau điều trị (nếu có)***

Sau bao lâu.....tháng (tháng.....năm.....)

Ông bà hoặc gia đình có ý kiến gì đóng góp cho Bệnh viện xin vui lòng điền vào dưới đây:

.....  
.....

***5. Xin bỏ thư vào phong bì đã dán tem và gửi bưu điện cho chúng tôi theo địa chỉ:***

BS. Hàn Thị Thanh Bình - Khoa Nội 5 - Bệnh viện K cơ sở Tân triều

Số 70 Cầu Bươu, Tân Triều, Thanh Trì, Hà Nội.

Điện thoại: 0906240001.

***Mong gia đình gửi cho kết quả sớm. Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn!***

## PHỤ LỤC 4

### MỘT SỐ TIÊU CHUẨN, TIÊU CHÍ ÁP DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU

#### Chỉ số toàn trạng (PS) theo thang điểm ECOG

PS 0: Hoạt động bình thường

PS 1: Bị hạn chế hoạt động nặng, nhưng đi lại được và làm được việc nhẹ.

PS 2: Đi lại được nhưng không làm được các việc, hoàn toàn chăm sóc được bản thân, phải nghỉ ngơi dưới 50% thời gian thức.

PS 3: Chỉ chăm sóc bản thân tối thiểu, phải nghỉ trên 50% thời gian.

PS 4: Phải nằm nghỉ hoàn toàn.

#### Chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index: BMI)

Cách tính:  $BMI = \frac{W}{H^2}$

Trong đó: W là cân nặng cơ thể tính theo kilogram (kg)

H là chiều cao cơ thể tính theo metre (m)

Phân loại cho người lớn, > 20 tuổi:

🚩 BMI < 18,5: gày (thiếu cân)

🚩 BMI = 18,5 - 24,9: bình thường

🚩 BMI ≥ 25: béo (thừa cân)



## **Tiêu chuẩn hút thuốc và không hút thuốc**

**Không hút thuốc:** Bao gồm những người không bao giờ hút hay đã từng hút. Không bao giờ hút thuốc: Người lớn không bao giờ hút thuốc hoặc hút ít hơn 100 điếu trong cả cuộc đời. Đã từng hút: Người lớn đã hút ít nhất 100 điếu nhưng hiện nay không còn hút nữa.

### **Hút thuốc**

Đã hút trên 100 điếu và hiện đang hút thuốc lá trong vòng 28 ngày trở lại đây.

Đôi với thuốc lá: 1(g) tương đương 1 điếu thuốc lá = 0,05 bao

(Theo Australia and NZ Ministry of Health - Definition of smoking status

Truy cập [http://www. Health.govt.nz/our - work/preventative - health - wellness/tobacco - control/tobacco - control - guidance - prationers/definitions - smoking - status](http://www.Health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/tobacco-control/tobacco-control-guidance-practitioners/definitions-smoking-status) và Thun MJ Carter BD, Feskanich D, et al (2013), 50 - year trends in smoking - related mortality in the United States, N engl J med.368,351 - 364.

## PHÂN ĐỘ ĐỘC TÍNH

Phân độ độc tính huyết học và ngoài hệ huyết học. Phiên bản 4.0 năm 2009 của NCI (Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 - National Cancer Institute)

### Phân độ độc tính huyết học

<b>Độ</b>	<b>Độ 0</b>	<b>Độ 1</b>	<b>Độ 2</b>	<b>Độ 3</b>	<b>Độ 4</b>
<b>BC (G/l)</b>	$\geq 4$	3 - 3,9	2 - 2,9	1 - 1,9	$< 1,0$
<b>BCĐNTT (G/l)</b>	$\geq 2$	0,5 - 1,9	1 - 1,4	0,5 - 0,9	$< 0,5$
<b>Hemoglobin (g/l)</b>	120 - 140	100 - BT	80 - 100	65 - 79	$< 65$
<b>Tiểu cầu (G/l)</b>	150 - 300	75 - BT	50 - 74,9	25 - 49,9	$< 25$

### Phân độ độc tính trên gan, thận

	<b>Độ 0</b>	<b>Độ 1</b>	<b>Độ 2</b>	<b>Độ 3</b>	<b>Độ 4</b>
<b>Bilirubin</b>	$\leq$ UNL	$>$ UNL - 1,5 $\times$ UNL	$>$ 1,5 - 3 $\times$ UNL	$>$ 3 - 8 $\times$ UNL	$>$ 8 $\times$ UNL
<b>SGOT</b>	$\leq$ UNL	$>$ UNL - 2,5 $\times$ UNL	$>$ 2,5 - 5 $\times$ UNL	$>$ 5 - 20 $\times$ UNL	$>$ 20 $\times$ UNL
<b>SGPT</b>	$\leq$ UNL	$>$ UNL - 2,5 $\times$ UNL	$>$ 2,5 - 5 $\times$ UNL	$>$ 5 - 20 $\times$ UNL	$>$ 20 $\times$ UNL
<b>Creatinin</b>	$\leq$ UNL	$>$ UNL - 1,5 $\times$ UNL	$>$ 1,5 UNL - 3,0 $\times$ UNL	$>$ 3,0 - 6 $\times$ UNL	$>$ 6 $\times$ UNL

### Các độc tính khác

<b>Độ</b>	<b>Độ 0</b>	<b>Độ 1</b>	<b>Độ 2</b>	<b>Độ 3</b>	<b>Độ 4</b>
<b>Buồn nôn</b>	Không	Có khả năng ăn được	Giảm ăn đáng kể	Ăn được rất ít	Không ăn được
<b>Nôn</b>	Không	1 lần/24h	2 - 5 lần/24h	6 - 10 lần/24h	> 10 lần/24h, cần nuôi dưỡng TM
<b>Đau khớp</b>	Bình thường	Đau nhẹ	Đau trung bình hạn chế các hoạt động sinh hoạt	Đau nghiêm trọng, hạn chế các hoạt động chăm sóc bản thân	Đau nghiêm trọng, hạn chế các hoạt động chăm sóc bản thân
<b>Đau cơ</b>	Bình thường	Đau nhẹ	Đau trung bình hạn chế các hoạt động sinh hoạt	Đau nghiêm trọng, hạn chế các hoạt động chăm sóc bản thân	Đau nghiêm trọng, hạn chế các hoạt động chăm sóc bản thân
<b>Rối loạn thần kinh cảm giác</b>	Bình thường	Triệu chứng ở mức độ nhẹ, bất thường về cảm giác, dị cảm	Triệu chứng trung bình, hạn chế các hoạt động sinh hoạt hàng ngày	Triệu chứng nghiêm trọng, hạn chế các hoạt động chăm sóc bản thân	Triệu chứng nghiêm trọng, hạn chế các hoạt động chăm sóc bản thân
<b>Rụng tóc</b>	Bình thường	Rụng vừa	Rụng nhiều	Rụng nhiều	Rụng nhiều
<b>Tim mạch bất thường dẫn truyền, Block nhĩ thất</b>	Không	Không có triệu chứng và không cần điều trị	Có triệu chứng, không cần điều trị	Có triệu chứng, cần điều trị	Đe dọa tính mạng, loạn nhịp, suy tim, tăng huyết áp, sốc

**DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU**  
**NHÓM CISPLATIN – PACLITAXEL**

<b>STT</b>	<b>Họ và tên</b>	<b>Tuổi</b>	<b>Giới</b>	<b>Ngày vào viện</b>	<b>Mã bệnh án</b>
1	Bùi Văn Ch	46	Nam	14/01/2009	30809
2	Bùi Văn H	68	Nam	24/03/2009	205209
3	Nguyễn Xuân Ph	57	Nam	10/08/2009	620909
4	Nguyễn Tiến D	55	Nam	16/04/2009	293609
5	Trần Thị D	48	Nữ	19/08/2009	654109
6	Trần Thị Ng	55	Nữ	03/04/2009	236909
7	Ninh Đắc L	55	Nam	14/09/2009	761609
8	Phạm Văn A	54	Nam	14/05/2009	380609
9	Trần T S	60	Nữ	28/09/2009	807209
10	Bùi Thị Nh	61	Nữ	05/04/2010	258210
11	Đỗ Thị Minh H	42	Nữ	15/01/2010	58810
12	Ngô Thị H	53	Nữ	15/03/2010	171610
13	Nguyễn A T	44	Nam	03/02/2010	83010
14	Nguyễn Thị V	50	Nữ	09/02/2010	98110
15	Nguyễn Trung K	65	Nam	29/09/2010	937210
16	Nguyễn Xuân B	65	Nam	15/12/2010	1179410
17	Nguyễn Đắc D	57	Nam	11/05/2010	459510
18	Phạm Thị Nh	59	Nữ	29/03/2010	227810
19	Trần Cao M	61	Nam	27/07/2010	687010
20	Phạm Thị X	55	Nữ	14/09/2010	875410
21	Trần Công Đ	44	Nam	24/03/2010	306510
22	Trần Xuân H	55	Nam	26/12/2010	11834
23	Trương Đ	63	Nam	29/03/2010	228410
24	Vũ Đình Qu	48	Nam	01/04/2010	242410
25	Đặng Văn C	59	Nam	11/07/2011	642411
26	Đỗ Văn N	53	Nam	07/04/2011	272211
27	Đoàn Thị H	52	Nữ	10/03/2011	152211

28	Hồ Thị M	49	Nữ	29/06/2011	604011
29	Lê Ngọc Đ	50	Nam	09/08/2011	680711
30	Mai Văn Gi	48	Nam	17/06/2011	562011
31	Nguyễn Công T	56	Nam	11/11/2011	1030911
32	Nguyễn Hoàng Ph	30	Nam	24/08/2011	821811
33	Nguyễn Ngọc Tr	63	Nam	10/06/2011	531811
34	Nguyễn Tuấn A	44	Nam	26/07/2011	635111
35	Nguyễn Thị Vân H	50	Nữ	11/09/2011	784711
36	Nguyễn Trọng Ch	60	Nam	28/03/2011	217811
37	Nguyễn Văn Ch	50	Nam	09/04/2011	722411
38	Nguyễn Văn Đ	44	Nam	12/07/2011	591511
39	Nguyễn Văn D	59	Nam	28/06/2011	600011
40	Nguyễn Văn H	58	Nam	08/09/2011	872611
41	Nguyễn Văn Qu	58	Nam	29/08/2011	740511
42	Nguyễn Xuân D	64	Nam	31/05/2011	492411
43	Nguyễn Kim D	65	Nam	17/02/2011	74611
44	Nguyễn Thị H	62	Nữ	26/09/2011	376011
45	Nguyễn Thị H	54	Nữ	25/12/2011	1011811
46	Phạm Thị Ng	53	Nữ	21/11/2011	313611
47	Phạm Đình M	54	Nam	19/09/2011	808511
48	Phan Như H	32	Nữ	29/06/2011	606611
49	Quách Văn T	56	Nam	30/08/2011	747111
50	Tạ Thị Th	46	Nữ	27/06/2011	527711
51	Trần Thị L	56	Nữ	30/06/2011	616011
52	Trần Văn C	57	Nam	21/10/2011	945311
53	Vũ Thị B	53	Nữ	14/07/2011	660811
54	Bùi Duy Th	56	Nam	01/06/2012	125274
55	Chu Xuân Th	50	Nam	04/07/2012	603212
56	Đặng Minh T	35	Nam	25/10/2012	1219191
57	Đặng Viết T	58	Nam	05/10/2012	1219320
58	Đào Duy H	62	Nam	04/10/2012	1224782

59	Đậu Quang Ngh	48	Nam	12/01/2012	33212
60	Hoàng Văn H	63	Nam	29/08/2012	12018592
61	Kiều Cao Th	60	Nam	06/07/2012	610212
62	Lê Bá Nh	68	Nam	10/09/2012	1218394
63	Lê Công Tr	64	Nam	11/07/2012	368212
64	Nguyễn Bá B	60	Nam	11/04/2012	244712
65	Nguyễn Bá T	53	Nam	24/10/2012	1219169
66	Nguyễn Đình M	55	Nam	21/06/2012	561412
67	Nguyễn Thị D	51	Nữ	16/05/2012	418012
68	Nguyễn Hữu Ph	56	Nam	07/08/2011	664312
69	Nguyễn Quang H	41	Nam	24/02/2012	123512
70	Nguyễn Quang T	53	Nam	05/11/2012	12110108
71	Nguyễn Thị H	37	Nữ	02/11/2012	12110019
72	Nguyễn Thị H	53	Nữ	19/09/2012	1218884
73	Nguyễn Bá K	48	Nam	25/06/2012	567212
74	Nguyễn Trọng D	52	Nam	10/07/2012	580912
75	Nguyễn Văn D	64	Nữ	30/07/2012	700012
76	Nguyễn Văn Qu	43	Nam	27/07/2012	634912
77	Nguyễn Văn S	52	Nam	18/09/2012	122204
78	Nguyễn Văn Th	55	Nam	13/08/2012	1217522
79	Nguyễn Thị Th	33	Nữ	12/5/2012	1219308
80	Phạm Việt Th	62	Nam	01/11/2012	1219463
81	Vũ Văn H	58	Nam	11/07/2012	627812
82	Vương Huy H	49	Nam	20/03/2012	234512
83	Vũ Hữu Kh	64	Nam	03/10/2012	1218375
84	Trịnh thị B	54	Nữ	21/05/2012	430012

**DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU  
NHÓM CISPLATIN - ETOPOSIDE**

<b>STT</b>	<b>Họ và tên</b>	<b>Tuổi</b>	<b>Giới</b>	<b>Ngày vào viện</b>	<b>Mã bệnh án</b>
1.	Bùi Văn C	49	Nam	15/05/2009	385409
2.	Bùi Xuân Ngh	47	Nam	26/11/2009	980009
3.	Bùi Văn S	54	Nam	06/04/2009	665409
4.	Đào Văn D	64	Nam	15/07/2009	581809
5.	Đình Mạnh T	53	Nam	24/04/2009	317609
6.	Đình Thị B	63	Nữ	08/07/2009	523909
7.	Đình Văn L	57	Nam	16/03/2009	176609
8.	Hoàng Đình D	61	Nam	30/03/2009	221709
9.	Lương Văn T	40	Nam	19/04/2009	862509
10.	Lương Văn Tr	52	Nam	15/12/2009	1028009
11.	Nguyễn Hồng S	65	Nam	22/04/2009	312209
12.	Nguyễn Tiến Th	60	Nam	27/10/2009	863709
13.	Nguyễn Thị L	47	Nữ	16/11/2009	550809
14.	Nguyễn Văn Nh	47	Nam	13/11/2009	943209
15.	Nguyễn Văn Ph	51	Nam	15/07/2009	579009
16.	Nguyễn Văn Th	69	Nam	11/03/2009	167609
17.	Phạm Văn A	44	Nữ	25/05/2009	394309
18.	Trần Quang V	52	Nam	17/08/2009	687609
19.	Trần Văn T	48	Nam	05/03/2009	150709
20.	Trịnh Văn N	60	Nam	14/12/2009	1020509
21.	Vũ Thị V	64	Nữ	02/03/2009	130609
22.	Cao Thị C	59	Nữ	12/03/2010	162910
23.	Cao Văn B	56	Nữ	26/04/2010	340610
24.	Cù văn Ch	44	Nam	08/03/2010	144710
25.	Đỗ Đình Tr	52	Nam	25/08/2010	799310
26.	Đỗ Văn Ch	54	Nam	06/04/2010	257010
27.	Đỗ Xuân T	55	Nam	28/09/2010	169410
28.	Khương Thị L	62	Nữ	26/10/2010	341010
29.	Nguyễn Doãn Kh	53	Nam	23/03/2010	205810
30.	Nguyễn Chí C	62	Nam	16/03/2010	2510

31.	Nguyễn Đăng G	60	Nam	15/01/2010	36410
32.	Nguyễn Ngọc S	50	Nam	20/07/2010	684510
33.	Nguyễn Thị H	38	Nữ	07/07/2010	614610
34.	Nguyễn Thị Thanh H	31	Nữ	06/12/2010	1132210
35.	Nguyễn Văn Qu	48	Nam	21/12/2010	1163310
36.	Nguyễn Văn M	51	Nam	03/03/2010	127310
37.	Nguyễn Thị L	62	Nữ	23/03/2010	204410
38.	Nguyễn Xuân C	50	Nam	29/03/2010	225610
39.	Nguyễn Đắc Đ	57	Nam	11/05/2010	459510
40.	Phạm Thị H	51	Nữ	07/04/2010	278610
41.	Phạm Năng H	45	Nam	04/04/2011	910910
42.	Phạm Ngọc T	56	Nam	06/04/2010	364710
43.	Phan Thị Xuân H	67	Nữ	15/11/2010	1057310
44.	Phùng Đức H	40	Nam	09/09/2010	856410
45.	Trần Ngọc Th	53	Nam	09/03/2010	100210
46.	Trần Phú S	68	Nam	13/12/2010	1169810
47.	Trần Văn H	47	Nam	22/02/2010	96010
48.	Trần Văn Th	60	Nam	12/04/2010	291610
49.	Vũ Mạnh L	60	Nam	09/08/2010	107360
50.	Vũ Văn X	49	Nam	31/03/2010	318310
51.	Vũ Văn M	48	Nam	13/05/2010	412610
52.	Trữ Tiến D	61	Nam	16/09/2011	906611
53.	Nguyễn Xuân D	64	Nam	31/05/2011	492411
54.	Nguyễn Kim D	65	Nam	17/02/2011	74611
55.	Vũ Thị E	54	Nữ	14/07/2011	660811
56.	Nguyễn Thanh Ch	59	Nam	27/06/2011	593011
57.	Trần Xuân H	64	Nam	25/02/2011	105811
58.	Nguyễn Văn H	52	Nam	18/07/2011	608911
59.	Nguyễn Thị H	43	Nữ	30/08/2011	748311
60.	Phạm Trọng H	55	Nam	06/06/2011	508011
61.	Nguyễn Hữu H	55	Nam	11/07/2011	587111
62.	Phạm Văn Kh	44	Nam	03/03/2011	126611
63.	Nguyễn Văn L	44	Nam	28/10/2011	1022811
64.	Đỗ L	59	Nam	21/07/2011	685411



65.	Vũ Văn L	52	Nam	24/03/2011	206211
66.	Nguyễn Văn L	64	Nam	18/02/2011	78611
67.	Đỗ Sinh L	47	Nam	25/03/2011	207911
68.	Nguyễn Khắc N	54	Nam	22/06/2011	27611
69.	Lê Ngọc N	54	Nam	04/03/2011	133411
70.	Hoàng Thị N	49	Nữ	24/01/2011	30411
71.	Đặng Thị Th	43	Nữ	18/07/2011	671811
72.	Nguyễn Đức Ph	57	Nam	14/06/2011	546411
73.	Hoàng Ngọc Qu	54	Nam	18/01/2011	22011
74.	Lê Văn Qu	58	Nam	10/03/2011	154611
75.	Ngô Quang S	39	Nam	09/06/2011	467111
76.	Vũ Hữu T	63	Nam	26/09/2011	841711
77.	Trần Tr	61	Nam	01/07/2011	613611
78.	Nguyễn Văn T	60	Nam	12/05/2011	419411
79.	Trần Xuân Th	55	Nam	19/08/2011	713511
80.	Nguyễn Xuân T	55	Nam	04/03/2011	134611
81.	Đoàn Thị V	39	Nữ	05/06/2011	459111
82.	Vũ Văn V	62	Nam	24/03/2011	206211
83.	Nguyễn Thị Thu Th	42	Nữ	23/07/2012	619112
84.	Nguyễn Việt V	63	Nam	04/10/2012	1218477

### **XÁC NHẬN CỦA BỆNH VIỆN K**

Bệnh viện K xác nhận: Các bệnh nhân có tên trong danh sách nghiên cứu của bác sĩ Hàn Thị Thanh Bình là các bệnh nhân đã được điều trị nội trú tại Bệnh viện. Bệnh viện K cho phép bác sĩ Hàn Thị Thanh Bình được sử dụng hồ sơ của các bệnh nhân này để làm nghiên cứu.

Hà nội ngày 20/06 / 2018