

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



VŨ HỮU KHIÊM

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ
PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ BẰNG PHÁC ĐỒ
HOÁ-XẠ TRỊ VỚI KỸ THUẬT PET/CT MÔ PHỎNG**

Chuyên ngành : Ung thư

Mã số : 62720149

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2017

CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. GS.TS. Mai Trọng Khoa**
- 2. PGS.TS. Nguyễn Văn Hiếu**

Phản biện 1: PGS.TS. Lê Văn Quảng

Phản biện 2: GS.TS. Phạm Minh Thông

Phản biện 3: PGS.TS. Nguyễn Tuyết Mai

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án Tiến sỹ cấp Trường họp tại Trường Đại học Y Hà Nội.

Vào hồi giờ ngày tháng năm 2017.

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) không những là bệnh ung thư phổ biến nhất mà còn là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư ở Việt Nam cũng như trên toàn thế giới. Năm 2012 trên toàn cầu, số người mắc UTP là 1,8 triệu, chiếm 13% tổng số ung thư; số tử vong do UTP là 1,6 triệu, chiếm khoảng 19,4% tổng số tử vong do ung thư. Ung thư phổi là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở cả hai giới, tỷ lệ sống sau 5 năm chỉ khoảng 15-17%. Với tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong cao, ung thư phổi thực sự là vấn đề sức khỏe nghiêm trọng của hầu hết các quốc gia trên thế giới.

Trong luận án này, chúng tôi chỉ giới hạn là ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) tiến triển tại chỗ, tại vùng không mổ được, bao gồm giai đoạn IIIB (mọi T, N3M0 và T4N2M0), giai đoạn IIIA không mổ được (T1-3,N2M0 và T4N0-1M0). Đối với giai đoạn này, phương pháp điều trị đã được thế giới đồng thuận là xạ trị kết hợp với hóa chất. Trong các hình thức phối hợp hoá xạ trị thì phác đồ hoá xạ đồng thời cho tỷ lệ đáp ứng cao nhất.

Tuy phương pháp hoá xạ đồng thời làm tăng khả năng kiểm soát tại chỗ, nhưng tỷ lệ tái phát tại chỗ vẫn còn cao từ 34-43%. Nhiều nghiên cứu đã minh chứng để tăng hiệu quả kiểm soát bệnh cần tăng liều xạ trị cũng như xác định sớm và chính xác các tổn thương. Với kỹ thuật PET/CT mô phỏng có thể phát hiện sớm và chính xác các tổn thương đặc biệt tình trạng di căn hạch, giảm thiểu bỏ sót tổn thương đồng thời tránh tia vào tổ chức lành, do vậy có thể góp phần làm tăng hiệu quả điều trị cũng như giảm độc tính. Trên thế giới đã có một số nghiên cứu về các vấn đề trên nhưng tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào đề cập đến vấn đề này do kỹ thuật chụp PET/CT mới được triển khai trong thời gian gần đây, chính vì vậy tôi tiến hành đề tài: **"Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng phác đồ hoá - xạ trị với kỹ thuật PET/CT mô phỏng"**.

Mục tiêu nghiên cứu:

1. *Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tổn thương PET/CT mô phỏng bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIA không mổ được và giai đoạn IIIB.*
2. *Đánh giá kết quả điều trị phác đồ Paclitaxel-Carboplatin và xạ trị với kỹ thuật PET/CT mô phỏng bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIA không mổ được và giai đoạn IIIB.*

Cấu trúc của luận án: Luận án dài 131 trang bao gồm: Đặt vấn đề 2 trang; Tổng quan 40 trang; Đối tượng và phương pháp nghiên cứu 16 trang; Kết quả nghiên cứu 32 trang; Bàn luận 38 trang; Kết luận 2 trang; Kiến nghị 1 trang. Tài liệu tham khảo có 121 tài liệu gồm 23 tài liệu tiếng Việt và 98 tài liệu tiếng Anh. Luận án có 34 bảng; 27 biểu đồ, 14 hình.

Chương 1: TỔNG QUAN

1.1. Đặc điểm giải phẫu và sinh lý học của phổi

1.2. Dịch tễ học

Ở Việt Nam cũng như trên toàn thế giới, ung thư phổi là bệnh ác tính hay gặp nhất, có xu hướng ngày càng gia tăng đồng thời cũng là một nguyên nhân gây tử vong hàng đầu mặc dù có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị.

1.3. Các phương pháp chẩn đoán UTPKTBN

1.3.1. Chẩn đoán lâm sàng

Ở giai đoạn sớm các triệu chứng của bệnh thường nghèo nàn, âm thầm, bệnh thường được phát hiện tình cờ. Khi có các triệu chứng rõ rệt thì bệnh thường đã ở giai đoạn muộn. Biểu hiện lâm sàng của bệnh phụ thuộc vào vị trí, kích thước và mức xâm lấn của u, hạch hay cơ quan bị di căn. Các triệu chứng và hội chứng thường gặp là:

- *Hội chứng hô hấp:*
 - Ho khan kéo dài hoặc ho máu.
 - Khó thở khi u to chèn ép, bít tắc đường hô hấp hoặc gây xẹp phổi hoặc u gây tràn dịch màng phổi.

- *Các triệu chứng, hội chứng trung thất*

- *Các triệu chứng, hội chứng của di căn:* tùy thuộc vị trí, kích thước ổ di căn

- *Các hội chứng cận ung thư:* sốt do ung thư, hội chứng Cushing, hội chứng Pierre Marie...

1.3.2. Các phương pháp chẩn đoán cận lâm sàng

1.3.2.1. Chụp XQ phổi thẳng, nghiêng

1.3.2.2. Chụp cắt lớp vi tính (chụp CT)

1.3.2.3. Nội soi phế quản sinh thiết làm mô bệnh học

1.3.2.4. Nội soi trung thất sinh thiết chẩn đoán

1.3.2.5. Chọc hút tế bào, sinh thiết các hạch ngoại vi.

1.3.2.6. Siêu âm, chụp CT ổ bụng

1.3.2.7. Chụp MRI sọ não: đánh giá vị trí, số lượng, kích thước ổ di căn, tình trạng đè đẩy các cấu trúc xung quanh và phù não kèm theo.

1.3.2.8. Xạ hình xương

1.3.2.9. Các chất chỉ điểm u: CEA, CA 19.9, Cyfra 21-1

1.3.2.10. PET và PET/CT

- 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.

- Phát hiện và đánh giá tái phát, di căn ung thư sau điều trị

- Gần đây, ứng dụng 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.

1.3.3. Chẩn đoán mô bệnh học:

Theo phân loại của WHO (2004), UTPKTBN bao gồm: Ung thư biểu mô vảy, Ung thư biểu mô tuyến, Ung thư biểu mô tế bào lớn, Ung thư biểu mô tuyến vảy, Các loại khác: ung thư biểu mô dạng saccôm; u carcinoid; u tuyến nước bọt

1.3.4. Chẩn đoán giai đoạn theo TNM:

1.3.4.1. Phân loại TNM (theo AJCC 2010)

1.3.4.2. Xếp giai đoạn theo AJCC 2010

1.4. Các phương pháp điều trị UTPKTBN

1.4.1. Vai trò của phẫu thuật trong điều trị UTPKTBN

1.4.1.1. PT chẩn đoán: sinh thiết hạch, PT cắt phân thùy phổi làm sinh thiết tức thì

1.4.1.2. PT điều trị bao gồm:

- a) PT triệt căn đơn thuần: giai đoạn I, thể mô bệnh học thuận lợi
- b) PT triệt căn phối hợp với hóa chất, xạ trị
- c) Phẫu thuật tạm thời, điều trị triệu chứng: PT cầm máu, PT lấy u di căn, sau đó phối hợp với các phương pháp khác.

1.4.2. Vai trò của xạ trị trong điều trị UTPKTBN

Xạ trị đóng một vai trò quan trọng trong điều trị UTPKTBN. Xạ trị bao gồm xạ trị hỗ trợ sau phẫu thuật với trường hợp diện cắt (+), hạch N2 (+); xạ trị tiên phẫu làm giảm giai đoạn bệnh, hoặc xạ trị triệt căn phối hợp với hoá chất.

1.4.3. Điều trị hoá chất UT phổi không tế bào nhỏ

- Phối hợp điều trị triệt căn: Hóa chất hỗ trợ sau PT, hóa chất phối hợp xạ trị trong điều trị triệt căn UTP giai đoạn IB, II, III.

- Điều trị tạm thời, triệu chứng cho ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển di căn xạ.

Các phác đồ hoá chất thường dùng là: Etoposide-Cisplatin, Paclitaxel-Cisplatin/Carboplatin, Docetaxel-Cisplatin/Carboplatin, Docetaxel đơn thuần, Cisplatin-Vinorelbine, Cisplatin-Gemcitabine, Cisplatin-Pemetrexed, phác đồ hóa chất kết hợp kháng thể đơn dòng như Paclitaxel-Carboplatin-Bevacizumab...

1.4.4. Vai trò của điều trị đích

Điều trị đích là phương pháp dùng thuốc ngăn chặn sự phát triển của tế bào ung thư bằng cách tác động vào các phân tử đặc hiệu (phần tử đích) cần thiết cho quá trình phát sinh và phát triển khối u.

1.4.5. Liệu pháp miễn dịch sinh học: các thuốc kháng PD-1, PDL-1...

1.5. Một số nghiên cứu và quan điểm về điều trị UTPKTBN không mổ được.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III được xem như là một bệnh tiến triển tại chỗ, tại vùng (locally advanced stage), phương pháp điều trị đã được thế giới đồng thuận là xạ trị kết hợp với hóa chất.

1.5.1. Các cách thức phối hợp hóa xạ trị

Xạ trị đơn thuần trong UTPKTBN giai đoạn III chỉ mang lại thời gian sống thêm trung bình 10 tháng và tỷ lệ sống sau 5 năm khoảng 5%. Để nâng cao hiệu quả điều trị đã có rất nhiều thử nghiệm lâm sàng chứng tỏ có sự cải thiện thời gian sống thêm khi phối hợp thêm hoá chất. Có nhiều cách phối hợp giữa hoá chất và xạ trị đã được nghiên cứu như hoá chất trước - xạ trị sau, hoá chất trước - hoá xạ trị sau, xạ trị trước - hoá chất sau, hoá xạ trị đồng thời - sau đó hoá chất củng cố. Các nghiên cứu đã thấy rằng, phác đồ phối hợp hoá xạ đồng thời - hoá chất củng cố cho tỷ lệ đáp ứng cao hơn và độc tính vẫn ở mức chấp nhận được.

1.5.2. Độc tính của hoá-xạ trị đồng thời

Hóa-xạ trị đồng thời (HXTĐT) đã được minh chứng mang lại lợi ích sống thêm có ý nghĩa so với các phương pháp phối hợp hóa xạ khác. Tuy nhiên, độc tính nhóm này cũng tăng đáng kể, đặc biệt là triệu chứng viêm thực quản cấp tính như nuốt nghẹn/ nuốt đau và độc tính huyết học.

1.5.3. Lựa chọn phác đồ hóa chất nào thích hợp cho hóa xạ đồng thời

Nhiều hóa chất, phác đồ hóa chất khác nhau được sử dụng đồng thời hoặc tuần tự trong nhiều nghiên cứu phối hợp hóa-xạ trị. Trong HXTĐT chưa có phác đồ hóa chất nào có hiệu quả hơn hẳn, tuy nhiên phác đồ Paclitaxel/Carboplatin có ưu thế độc tính thấp hơn, do vậy tạo điều kiện cho việc xạ trị thuận lợi, ít bị gián đoạn, góp phần nâng cao hiệu quả điều trị.

1.5.4. Vấn đề nâng cao liều xạ và kỹ thuật xạ trị IFRT

Trên thế giới hiện nay vẫn còn tồn tại 2 kỹ thuật xạ trị trong điều trị UTPKTBN:

- Một là, kỹ thuật xạ trị hệ thống ENI xạ dự phòng toàn bộ hệ thống hạch trung thất, thượng đòn sau 40 – 50 Gy mới thu trường vào u và hạch di căn;

- Hai là, kỹ thuật xạ trị khu trú IFRT kỹ thuật này chỉ xạ vào u và hạch di căn mà không dự phòng hệ thống hạch vùng.

Vấn đề nâng liều xạ lên cao mà vẫn đảm bảo an toàn cho cơ quan lành xung quanh có thể được cải thiện với kỹ thuật PET/CT mô phỏng. PET/CT mô phỏng cho phép xác định chính xác tình trạng u và hạch di căn, giảm bỏ sót tổn thương so với kỹ thuật mô phỏng khác nhất là xạ trị theo kỹ thuật IFRT, đồng thời giúp tránh tia vào tổ chức lành do vậy giảm thể tích xạ trị, là nền tảng cho việc tăng liều xạ một cách an toàn cũng như tăng cường tỷ lệ kiểm soát bệnh.

1.5.5. Hóa xạ trị đồng thời với PET/CT mô phỏng

Hóa xạ trị đồng thời là phương pháp mang lại hiệu quả cao hơn trong điều trị UTPKTBN giai đoạn III nhất là tăng liều xạ vừa phải tùy từng cá thể. Việc nâng cao liều xạ lại làm tăng nguy cơ độc tính do xạ trị. Một phương pháp mới ra đời gần đây sử dụng PET/CT mô phỏng giúp xác định thể tích GTV chính xác (GTV-PET còn gọi là BTV - thể tích đích sinh học), phát hiện sớm tổn thương, không bỏ sót tổn thương

đồng thời giúp không tia vào tổ chức lành giảm bớt chế thể tích xạ trị cũng như độc tính do xạ trị. PET/CT làm tăng độ chính xác trong việc xác định thể tích GTV, đặc biệt trong trường hợp u phổi kèm theo xẹp phổi hoặc những trường hợp hạch di căn kích thước nhỏ.

1.6. Tình hình nghiên cứu UTPKTBN không mổ được tại Việt Nam

Tại Việt Nam còn ít nghiên cứu về Hóa xạ đồng thời điều trị UTPKTBN không mổ được. Hiện tại cũng chưa có nghiên cứu nào có sử dụng PET/CT mô phỏng trong điều trị UTPKTBN vì đây là kỹ thuật mới, đòi hỏi phải có trang thiết bị đồng bộ và có sự kết hợp chặt chẽ giữa bác sỹ chuyên khoa ung bướu với bác sỹ y học hạt nhân. Chính vì vậy, đề tài "**Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng phác đồ hoá - xạ trị với kỹ thuật PET/CT mô phỏng**" là mới với mong muốn góp phần tối ưu hóa hiệu quả điều trị bệnh giai đoạn này.

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

42 bệnh nhân UTPKTBN được điều trị tại Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 9/2009 đến 31/12/2014.

• Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân ung thư phổi loại không tế bào nhỏ có chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học.
- Giai đoạn IIIB; giai đoạn IIIA không còn khả năng phẫu thuật.
- Toàn trạng từ khá trở lên với chỉ số Karnofsky 80 - 100.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu

• Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân trước đó đã điều trị bằng phương pháp khác như phẫu thuật, hoá chất, xạ trị.
- Có chống chỉ định của hoá chất hoặc xạ trị.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

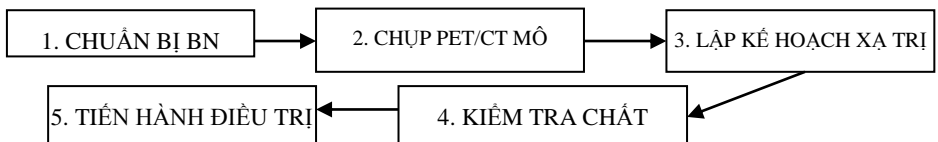
Can thiệp lâm sàng tiến cứu không đối chứng.

2.2.1. Trang thiết bị kỹ thuật

- Hệ thống máy PET/CT Biographe 6 của Siemens 6 lát cắt, thiết bị laser định vị và phần mềm TRUE D phân tích kết quả.
- Dược chất phóng xạ: 18F-FDG (2-fluoro 2-deoxy glucose)
- Phần mềm lập kế hoạch xạ trị Prowess Panther 4.6, 5.1
- Máy gia tốc tuyến tính LINAC Primus Siemens.
- Hoá chất Paclitaxel, Carboplatin và các thiết bị pha truyền

2.2.2. Quy trình lập kế hoạch xạ trị với kỹ thuật PET/CT mô phỏng.

Gồm các bước sau:



2.3. Quy trình phối hợp hoá chất và xạ trị

Hoá xạ trị đồng thời + hoá trị củng cố.

- * Hoá chất phác đồ PC được tiến hành truyền ngày 1, ngày 22, ngày 43

Carboplatin AUC 6	TM ngày 1, 22, 43
Paclitaxel 175 mg/m ²	TM ngày 1, 22, 43

* Liều xạ trị 60 -70 Gy, hóa trị đồng thời sẽ được 3 đợt khi kết thúc xạ trị, sau đó sẽ củng cố thêm 3 đợt hóa chất.

2.4. Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

- Thời gian nghiên cứu: từ 1/9/2009 đến 31/12/2014
- Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai.

2.5. Thu thập, phân tích, xử lý số liệu

- Thu thập bằng mẫu bệnh án nghiên cứu đã thiết kế sẵn.
- Phương pháp thu thập thông tin:
 - + Thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng
 - + Viết thư tìm hiểu kết quả điều trị đối với các BN không được tái khám.
 - + Gọi điện thoại trao đổi trực tiếp với BN và hoặc với người thân đối với các BN không được tái khám hoặc đã tử vong ngoài bệnh viện.
- Các số liệu được mã hoá và xử lý bằng phần mềm thống kê y học SPSS 20.0.

- Ước tính tỷ lệ và thời gian sống thêm bằng phương pháp Kaplan-Meier. So sánh các đường cong sống thêm bằng kiểm định Logrank.

2.6. Nội dung nghiên cứu

2.6.1. *Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tổn thương PET/CT mô phỏng bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIA không mổ được và giai đoạn IIIB.*

2.6.2. *Đánh giá kết quả điều trị phác đồ Paclitaxel-Carboplatin và xạ trị với kỹ thuật PET/CT mô phỏng bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIA không mổ được và giai đoạn IIIB.*

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 42 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không mổ được điều trị bằng phương pháp hóa xạ trị đồng thời với kỹ thuật PET/CT mô phỏng tại Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai. Chúng tôi thu được các kết quả như sau:

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

- Tuổi trung bình 57, lớn nhất 72, nhỏ nhất 39. Nam chiếm đa số với tỷ lệ 83,3%, nữ chiếm 16,7%.

- Tất cả các bệnh nhân sẽ được điều trị hóa xạ đồng thời nên được lựa chọn có chỉ số toàn trạng tốt Karnofsky từ 80 trở lên, trong đó có 52,4% BN có chỉ số toàn trạng này đạt 90 - 100.

- 66,7% số BN không gây sút hoặc sút dưới 5% trọng lượng cơ thể trong vòng 3 tháng trước khi vào viện

- UTBM tuyến chiếm đa số với 73,8%, UTBM vảy chiếm 21,4% các trường hợp. 59,5% số bệnh nhân ở giai đoạn IIIA, 40,5% số bệnh nhân ở giai đoạn IIIB.

3.2. Giá trị của PET/CT trong lập kế hoạch xạ trị ung thư phổi.

Bảng 3.1. Khả năng phát hiện thêm tổn thương di căn hạch của PET/CT

	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Phát hiện thêm di căn hạch	13	31,0
Không phát hiện thêm	29	69,0
Tổng	42	100

Nhận xét: PET/CT phát hiện thêm được tổn thương hạch di căn ở 13/42 các bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 31,0%. Điều này có ý nghĩa trong lập kế hoạch xạ trị không bị bỏ sót tổn thương.

Bảng 3.2. Liều - thể tích xạ trị tại các cơ quan lành khi lập kế hoạch xạ trị trên PET/CT mô phỏng

Cơ quan lành	Các thông số cơ bản	Nhỏ nhất	Lớn nhất	Trung bình
Phổi lành	Liều trung bình (Gy)	4,5	18,1	12,2 ± 4,1
	V20 (% thể tích phổi chịu liều từ 20 Gy trở lên)	11,7	34,6	22,0 ± 7,6
Thực quản	Liều trung bình (Gy)	7,8	30,5	18,6 ± 7,4
	Liều cực đại (maxdose, Gy)	22,9	70,4	58,0 ± 12,9
Tủy sống	Liều trung bình (Gy)	9,7	30,8	18,7 ± 5,9
	Liều cực đại (maxdose, Gy)	16,2	44,5	31,4 ± 10,4
Tim	Liều trung bình (Gy)	0,32	25,4	8,4 ± 7,9
	V40 (% thể tích tim chịu liều từ 40 Gy trở lên)	0,0	27,6	7,2 ± 9,0

Nhận xét: Liều xạ trị tại các cơ quan lành như phổi lành, tủy sống, thực quản, tim đều ở giới hạn cho phép.

3.3. Đặc điểm điều trị

Bảng 3.3: Đặc điểm liều trị

Liều xạ trị	Số BN	%
< 60	4	9,5
≥ 60	38	91,5
Tổng	42	100,0

Nhận xét: Liều xạ trị thấp nhất 16 Gy, cao nhất 70 Gy. 91,5% bệnh nhân nhận được đủ liều xạ trị từ 60 Gy. Có một bệnh nhân điều trị được 16 Gy, xuất hiện viêm phổi nặng, 3 bệnh nhân đang xạ trị bệnh tiến triển phải dừng xạ trị.

Bảng 3.4. Đặc điểm hóa trị

Đặc điểm	Số BN	Tỷ lệ %
Hoàn thành 6 chu kỳ	Có	38
	Không	4
	Tổng	42
		90,5
		9,5
		100,0

Nhận xét: Đa số (90,5%) các bệnh nhân hoàn thành đủ 6 chu kỳ hóa chất, chỉ có 9,5% không đạt. Không có trường hợp nào dừng hóa chất do độc tính. 31,0% bệnh nhân có trì hoãn hóa trị do các độc tính về hạ bạch cầu, viêm thực quản, viêm phổi.

3.4. Độc tính

3.4.1. Độc tính trên hệ tạo huyết, gan và thận

Bảng 3.5. Độc tính trên hệ tạo huyết, gan và thận

Độc tính	Mọi độ	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
	Số BN (%)	Số BN (%)	Số BN (%)	Số BN (%)	Số BN (%)
Giảm Hb	28 (66,7)	21 (50,0)	7 (16,7)	0 (0)	0 (0)
Giảm BC	22(52,4)	7 (16,7)	10 (23,8)	4 (9,5)	1 (2,4)
Giảm BCĐN	17 (40,5)	5 (11,9)	7 (16,7)	4 (9,5)	1 (2,4)
Giảm TC	4 (9,5)	3 (7,1)	1 (2,4)	0 (0)	0 (0)
Tăng men gan (ALT, AST)	12 (28,6)	10 (23,8)	1(2,4)	1 (2,4)	0 (0)
Tăng creatinine	2 (4,8)	2 (4,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Không có bệnh nhân nào xuất hiện giảm tiểu cầu, hay suy thận ở mức độ nặng. Có duy nhất một trường hợp tăng men gan độ 3 (2,4%) nhưng sau đó nhanh chóng hồi phục bình thường sau khi điều trị nội khoa. Không có bệnh nhân nào tử vong do độc tính của điều trị.

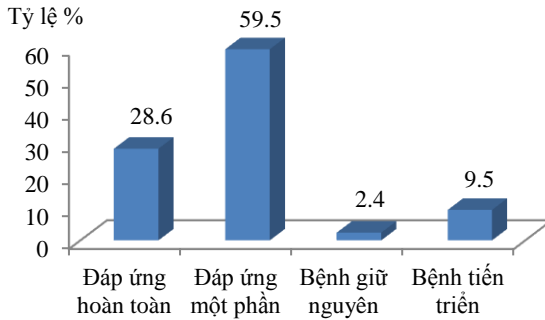
3.4.2. Độc tính ngoài huyết học, gan thận.

Độc tính ngoài huyết học hay gặp bao gồm: mệt mỏi (57,1%), viêm thực quản (26,2%), viêm phổi (28,6%) và viêm da vùng xạ trị (52,4%). Độc tính mức độ nặng gồm viêm thực quản độ 3, 4 gặp 5 bệnh nhân chiếm 11,9%; viêm phổi độ 3, 4 gặp 3 trường hợp chiếm 7,1%. Không có trường hợp nào tử vong do biến chứng.

Bảng 3.6. Độc tính ngoài huyết học

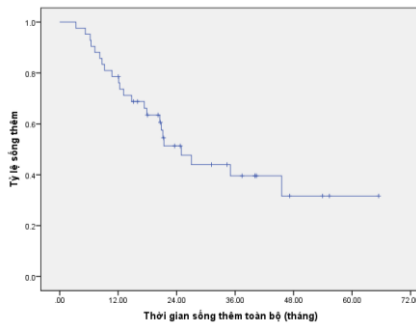
	Mọi độ Số BN (%)	Độ 1 Số BN (%)	Độ 2 Số BN (%)	Độ 3 Số BN (%)	Độ 4 Số BN (%)
Nôn	11 (26,2)	5 (11,9)	6 (14,3)	0 (0)	0 (0)
Mệt mỏi	24 (57,1)	10 (23,8)	11 (26,2)	3 (7,1)	-
Viêm da	22 (52,4)	13 (31,0)	9 (21,4)	0 (0)	0 (0)
Khó thở	12 (28,6)	5 (11,9)	4 (9,5)	2 (4,8)	1 (2,4)
Viêm thực quản	11 (26,2)	3 (7,1)	3 (7,1)	4 (9,5)	1 (2,4)

3.5. Kết quả điều trị



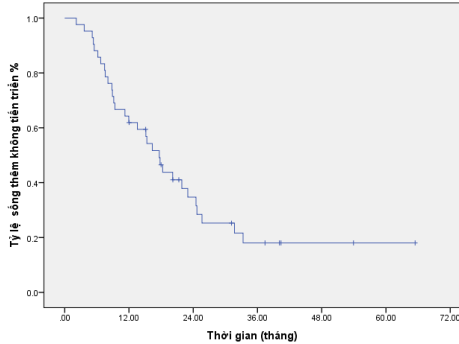
Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ % đáp ứng sau điều trị

Nhận xét: Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 91,5%, trong đó tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 28,6%, tỷ lệ đáp ứng một phần là 59,5%, bệnh giữ nguyên 2,4%.



Biểu đồ 3.2. Sống thêm toàn bộ

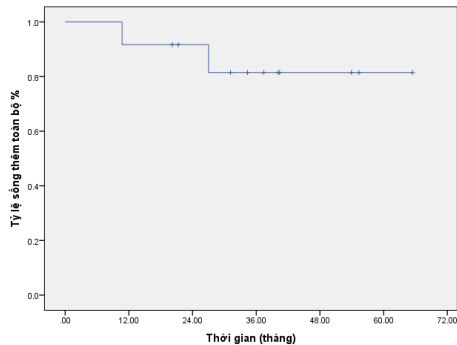
Nhận xét: Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm tương ứng là 78,6%, 51,3%, 39,6% và 31,7%. Thời gian sống thêm trung bình $34,1 \pm 4,1$ tháng. Trung vị thời gian sống thêm 25,0 \pm 3,8 tháng. BN theo dõi lâu nhất là 65,4 tháng, hiện tại còn sống khỏe mạnh, không tái phát.



Biểu đồ 3.3. Sống thêm không tiến triển

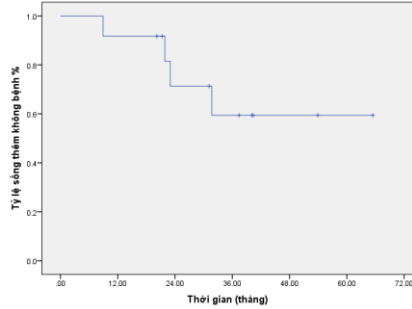
Nhận xét:

- Tỷ lệ sống thêm không tiến triển 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm lần lượt là 61,9%, 34,7%, 18,0% và 18,0%.
- Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là $24,2 \pm 3,5$ tháng; trung vị thời gian sống thêm không tiến triển là $17,7 \pm 1,9$ tháng.



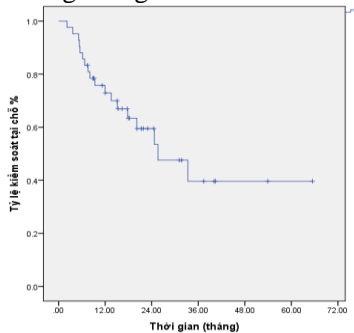
Biểu đồ 3.4. Sống thêm toàn bộ ở nhóm đáp ứng hoàn toàn (n = 12)

Nhận xét: ở nhóm đáp ứng hoàn toàn, trung bình sống thêm toàn bộ đạt 57,0 tháng; tỷ lệ sống thêm sau 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm lần lượt là 91,7%, 91,7%, 81,5% và 81,5%. Chỉ có 2/12 BN tử vong trong thời gian theo dõi.



Biểu đồ 3.5. Sống thêm không bệnh ở nhóm đáp ứng hoàn toàn (n = 12)

Nhận xét: ở nhóm bệnh đáp ứng hoàn toàn, trung bình thời gian sống thêm không bệnh đạt 48,0 tháng; tỷ lệ sống thêm không bệnh 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm tương ứng là 91,7%, 71,3%, 59,4% và 59,4%. Có 4/12 bệnh nhân tái phát trong thời gian theo dõi.



Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ

Nhận xét: Tỷ lệ kiểm soát bệnh tại chỗ tại các thời điểm 1, 2, 3, 4 năm lần lượt là 72,9%; 59,5%; 39,6%; 39,6%. Trong số những bệnh nhân đạt kiểm soát bệnh tại chỗ, vẫn xuất hiện nhiều trường hợp di căn xa.

Bảng 3.7. Tỷ lệ và vị trí di căn xa

Vị trí di căn xa	Số BN	Tỷ lệ %
Não	12	28,6
Phổi	19	45,2
Xương	6	14,3
Gan	2	4,8
Tổng số BN xuất hiện di căn xa	31/42	73,8

Nhận xét: Phổi, não, xương là các vị trí hay di căn nhất với tỷ lệ tương ứng là 45,2%; 28,6% và 14,3%. Trong số này có 9/31 bệnh nhân di căn nhiều vị trí.

Bảng 3.8. Sống thêm toàn bộ theo giới

Giới	n	Trung bình TGST toàn bộ (tháng)	p
Nam	35	30,4 ± 4,5	0,345
Nữ	7	36,7 ± 8,0	

Sống thêm toàn bộ theo giới khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,345$.

Bảng 3.9. Sống thêm không tiến triển theo giới

Giới	n	Trung bình TGST không tiến triển (tháng)	Trung vị TGST không tiến triển (tháng)	p
Nữ	7	25,2 ± 6,1	20,1 ± 3,7	0,633
Nam	35	23,7 ± 3,9	17,7 ± 3,9	

Nhận xét: Sống thêm không tiến triển theo giới nữ có xu hướng cao hơn nam tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,633$.

Bảng 3.10. Sống thêm toàn bộ theo tuổi

Tuổi	n	Trung bình TGST toàn bộ (tháng)	Trung vị TGST toàn bộ (tháng)	p
≤ 60	30	32,9 ± 4,7	21,4 ± 4,5	0,890
> 60	12	30,5 ± 6,6	25,0 ± 8,8	

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm nhóm dưới 60 là 21,4 tháng, nhóm trên 60 là 25,0 tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,890$.

Bảng 3.11. Sống thêm không tiến triển theo tuổi

Tuổi	n	Trung bình TGST không tiến triển (tháng)	Trung vị TGST không tiến triển (tháng)	p
≤ 60	30	23,4 ± 3,8	17,7 ± 3,0	0,907
> 60	12	23,4 ± 5,9	15,3 ± 3,9	

Nhận xét: Trung vị thời gian sống không tiến triển giữa 2 nhóm trên 60 và dưới 60 tuổi tương ứng là 15,3 và 17,7 tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,907$.

Bảng 3.12. Sống thêm toàn bộ theo tình trạng toàn thân

Chỉ số Karnofsky	Số BN (%)	Trung bình TGST toàn bộ (tháng)	Trung vị TGST toàn bộ (tháng)	p
90 - 100	22 (52,4%)	41,6 ± 4,7	45,5 ± 16,8	0,016
80	20 (47,6%)	22,4 ± 4,2	17,4 ± 4,5	

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm Karnofsky 90 – 100 là 45,5 tháng cao hơn nhóm Karnofsky 80 là 17,4 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,016$.

Bảng 3.13. Sống thêm không tiến triển theo tình trạng toàn thân

Chỉ số Karnofsky	Số BN	Trung bình TGST không tiến triển (tháng)	Trung vị TGST không tiến triển (tháng)	p
90 - 100	22	29,5 ± 5,0	21,9 ± 3,8	0,053
80	20	16,7 ± 3,4	12,0 ± 4,1	

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển của nhóm Karnofsky 90 – 100 là 21,9 tháng cao hơn nhóm Karnofsky 80 là 12,0 tháng. Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,053$.

Bảng 3.14. Sống thêm toàn bộ theo tình trạng gây sút

Gây sút	Số BN (%)	Trung bình TGST toàn bộ (tháng)	Trung vị TGST toàn bộ (tháng)	p
Dưới 5%	28 (66,7%)	43,1 ± 5,0	45,5 ± 3,8	0,001
Trên 5%	14 (33,3%)	15,6 ± 2,9	12,1 ± 2,9	

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm không gây sút (gây sút dưới 5% trọng lượng cơ thể) là 45,5 tháng cao hơn hẳn nhóm gây sút (trên 5% trọng lượng cơ thể) là 12,1 tháng. Sự khác biệt rất rõ có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$.

Bảng 3.15. Sống thêm không tiến triển theo tình trạng gây sút

Gây sút	Số BN (%)	Trung bình TGST không tiến triển (tháng)	Trung vị TGST không tiến triển (tháng)	p
Dưới 5%	28 (66,7%)	30,0 ± 4,6	21,9 ± 3,8	0,001
Trên 5%	14 (33,3%)	11,7 ± 2,2	7,4 ± 1,7	

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển của nhóm không gây sút là 21,9 tháng cao hơn của nhóm gây sút là 7,4 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$.

Bảng 3.16. Sống thêm toàn bộ theo mô bệnh học

Mô bệnh học	Số BN	Trung bình TGST toàn bộ (tháng)	Trung vị TGST toàn bộ (tháng)	P
UTBM tuyến	31	36,5 ± 4,8	27,0 ± 10,9	0,690
UTBM vảy	9	24,9 ± 4,9	25,0 ± 11,5	

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm UTBM tuyến là 27,0 tháng và nhóm UTBM vảy là 25,0 tháng, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,690$.

Bảng 3.17. Sống thêm không tiến triển theo mô bệnh học

Mô bệnh học	Số BN	Trung bình TGST không tiến triển (tháng)	Trung vị TGST không tiến triển (tháng)	p
UTBM tuyến	31	26,4 ± 4,2	17,8 ± 1,9	0,739
UTBM vảy	9	17,6 ± 3,5	24,5 ± 16,5	

Nhận xét: Tỷ lệ sống không tiến triển của nhóm UTBM tuyến và UTBM vảy là như nhau, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,739$.

Bảng 3.18. Sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh

Giai đoạn	Số BN	Trung bình TGST toàn bộ (tháng)	Trung vị TGST toàn bộ (tháng)	P
IIIA	25	42,4 ± 5,5	-	0,041
IIIB	17	22,7 ± 3,6	20,6 ± 5,2	

Nhận xét:

- Thời gian sống thêm trung bình của giai đoạn IIIA là 42,4 tháng, giai đoạn IIIB là 22,7 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,041$.

- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm đối với giai đoạn IIIA, IIIB lần lượt là 80,0%, 55,6%, 55,6%, 55,6% so với 76,5%, 44,8%, 17,9%, 0% (Không có trường hợp nào giai đoạn IIIB sống đến 4 năm trong nghiên cứu này).

Bảng 3.19. Sống thêm không tiến triển theo giai đoạn bệnh

Giai đoạn	Số BN	Trung bình TGST không tiến triển (tháng)	Trung vị TGST không tiến triển (tháng)	p
IIIA	25	29,6 ± 5,3	18,3 ± 2,9	0,152
IIIB	17	16,5 ± 2,3	15,1 ± 3,7	

Nhận xét:

- Trung bình thời gian sống thêm bệnh không tiến triển giai đoạn IIIA, IIIB tương ứng là 29,6 và 16,5 tháng. Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển giai đoạn IIIA 18,3 tháng, giai đoạn IIIB 15,1 tháng.

- Tỷ lệ sống thêm không tiến triển giai đoạn IIIA so với giai đoạn IIIB tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm lần lượt là 64,0%, 36,7%, 30,5%, 30,5% so với 58,8%, 31,8%, 0%, 0%. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,152$.

Bảng 3.20. Sống thêm toàn bộ theo kích thước u

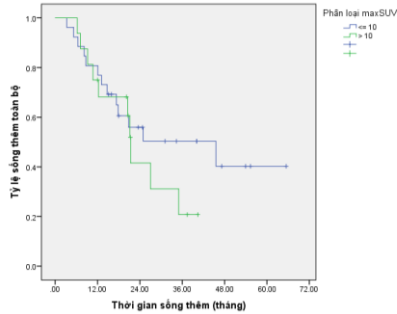
Kích thước u (cm)	Số BN	Trung bình TGST toàn bộ (tháng)	Trung vị TGST toàn bộ (tháng)	P
≤ 5	22	38,3 ± 5,7	45,5 ± 18,8	0,333
>5	20	23,5 ± 3,0	21,4 ± 0,7	

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm ở nhóm kích thước $u \leq 5$ cm là 45,5 tháng và nhóm kích thước $u > 5$ cm là 21,4 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm với $u \leq 5$ cm so với $u > 5$ cm lần lượt là 77,3%, 58,0%, 51,6%, so với 80,0%, 41,7%, 25,0%. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,333$.

Bảng 3.21. Sống thêm không tiến triển theo kích thước u

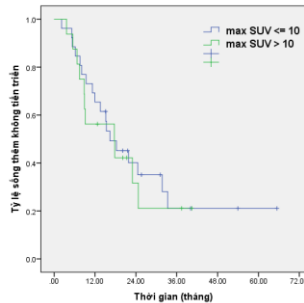
Kích thước u (cm)	Số BN	Trung bình TGST không tiến triển (tháng)	Trung vị TGST không tiến triển (tháng)	p
≤ 5	22	25,6 ± 4,9	17,7 ± 3,4	0,673
>5	20	18,5 ± 2,7	15,1 ± 4,6	

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm theo kích thước $u \leq 5$ và >5 cm tương ứng là 17,7 và 15,1 tháng, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,673$.



Biểu đồ 3.7. Sống thêm toàn bộ theo maxSUV

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ đối với trường hợp u có maxSUV ≤ 10 và > 10 tương ứng là $45,5 \pm 19,4$ và $21,4 \pm 0,6$ tháng. Tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,368$.



Biểu đồ 3.8. Sống thêm không tiến triển theo maxSUV

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển ở bệnh nhân có maxSUV ≤ 10 và > 10 tương ứng là $16,4 \pm 2,5$ và $17,7 \pm 7,8$ tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,931$.

Bảng 3.22. Sống thêm toàn bộ theo di căn hạch

Di căn hạch	Số BN	Trung bình TGST toàn bộ (tháng)	Trung vị TGST toàn bộ (tháng)	P
Có	32	$30,1 \pm 4,4$	$21,4 \pm 2,4$	0,139
Không	10	$41,7 \pm 6,5$	-	

Nhận xét: Tỷ lệ sống thêm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm ở nhóm không di căn hạch và nhóm có di căn hạch tương ứng là 90,0%; 67,5%; 67,5%; 67,5% so với 75,0%; 46,5%; 31,0%; 23,2%. Trung bình thời gian sống thêm ở nhóm không di căn hạch là $41,7 \pm 6,5$ so với nhóm có di căn hạch là $30,1 \pm 4,4$ tháng. Tuy nhiên, sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,139$.

Bảng 3.23. Sống thêm không tiến triển theo di căn hạch

Di căn hạch	Số BN	Trung bình TGST không tiến triển (tháng)	Trung vị TGST không tiến triển (tháng)	p
Có	32	20,7 ± 3,5	15,1 ± 3,9	0,083
Không	10	26,9 ± 4,2	31,7 ± 9,0	

Nhận xét: Trung vị thời gian sống không tiến triển ở nhóm không di căn hạch là 31,7 tháng, cao hơn ở nhóm di căn hạch là 15,1 tháng, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p = 0,083$.

Bảng 3.24. Sống thêm toàn bộ theo liều xạ

Liều xạ (Gy)	Số BN	Trung bình TGST toàn bộ (tháng)	Trung vị TGST toàn bộ (tháng)	p
70	14	40,2 ± 6,9	25,0 ± 9,6	0,557
< 70	24	30,9 ± 4,1	27,0 ± 8,5	

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm nhận liều xạ 70 Gy và dưới 70 Gy lần lượt là 25,0 tháng và 27,0 tháng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,557$.

Bảng 3.25. Sống thêm không tiến triển theo liều xạ

Liều xạ (Gy)	Số BN	Trung bình TGST không tiến triển (tháng)	Trung vị TGST không tiến triển (tháng)	p
70	14	35,5 ± 7,0	20,2 ± 7,6	0,084
< 70	24	18,3 ± 1,9	17,8 ± 2,1	

Nhận xét: Trung vị thời gian sống không tiến triển ở nhóm nhận liều xạ 70 Gy và nhóm nhận xạ liều dưới 70 Gy tương ứng là 20,2 và 17,8 tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,084$.

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng

4.1.1. Tuổi và giới

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình là 57, lớn nhất 72, nhỏ nhất 39. Nhóm tuổi gặp nhiều nhất là 50 - 59 chiếm 50,0%, tiếp đến nhóm tuổi 60 - 69 chiếm 26,2%. Tuổi trẻ dưới 40 tuổi ít gặp, chỉ có 1/42 trường hợp. Về giới, nam chiếm đa số với tỷ lệ 83,3%, nữ chiếm 16,7%.

Tuổi trẻ hoặc già là một yếu tố tiên lượng xấu. Tuy nhiên nó không phải là yếu tố tiên lượng mạnh. Tuổi trẻ thường tiên lượng xấu do đặc điểm

các tế bào ung thư thường phát triển mạnh, tiến triển nhanh; còn tuổi già thường liên quan đến thể trạng chung kém, có các bệnh lý kèm theo, khó khăn cho việc thực hiện các phương pháp điều trị.

Giới nữ thường có tiên lượng tốt hơn, tuy nhiên đây cũng là một yếu tố tiên lượng yếu. Điều này có thể được giải thích do UTP ở nữ thường ít liên quan đến thuốc lá hơn nam giới, tỷ lệ đột biến gen EGFR dương tính cao hơn, do vậy khả năng đáp ứng với các thuốc điều trị đích cao hơn.

4.1.2. Chỉ số hoạt động cơ thể

Trong nghiên cứu này, tất cả các bệnh nhân được điều trị hóa xạ đồng thời nên được lựa chọn có chỉ số toàn trạng tốt Karnofsky từ 80 trở lên, trong đó có 52,4% BN có chỉ số toàn trạng này đạt 90 -100. Chỉ số hoạt động cơ thể còn tốt mới có thể chịu đựng được các độc tính có thể xảy ra, đồng thời chỉ số này là một yếu tố tiên lượng độc lập.

Về kết quả điều trị phân tích theo chỉ số hoạt động của cơ thể, trong nghiên cứu của chúng tôi, trung vị thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm Karnofsky 90 – 100 là 45,5 tháng cao hơn nhóm Karnofsky 80 là 17,4 tháng. Kết quả nghiên cứu này phù hợp với các nghiên cứu kinh điển về UTPKTBN, trong đó chỉ số hoạt động cơ thể là một yếu tố tiên lượng độc lập.

4.1.3. Tình trạng gầy sút cân trước điều trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 66,7% số BN không gầy sút hoặc sút dưới 5% trọng lượng cơ thể trong vòng 3 tháng trước khi vào viện; 33,3% có gầy sút trên 5% trước điều trị.

Liên quan giữa tình trạng gầy sút với tỷ lệ và thời gian sống thêm, trong nghiên cứu của chúng tôi, trung vị thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm không gầy sút (gầy sút dưới 5% trọng lượng cơ thể) là 45,5 tháng cao hơn hẳn nhóm gầy sút (trên 5% trọng lượng cơ thể) là 12,1 tháng.

Kết quả này của chúng tôi cũng phù hợp các nghiên cứu kinh điển về những yếu tố tiên lượng trong UTPKTBN, trong đó tình trạng gầy sút cân trước điều trị được đánh giá là một yếu tố tiên lượng độc lập.

4.1.4. Đặc điểm mô bệnh học

Trong nghiên cứu của chúng tôi, UTBM tuyến chiếm đa số với 73,8% các trường hợp, UTBM vảy chiếm 21,4%, chỉ có 2/42 trường hợp UTBM tế bào lớn chiếm 4,8%. Tỷ lệ UTBM tuyến trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn một nghiên cứu tại Bệnh viện K với tỷ lệ UTBM tuyến chiếm 42%, ngược lại tỷ lệ UTBM vảy lại thấp hơn, 21,4 % so với 36%.

Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với một số nghiên cứu tại Thành phố Hồ Chí Minh. Vũ Văn Vũ và cộng sự (2005) tại bệnh viện Ung bướu TP.HCM ghi nhận UTBM tuyến chiếm tỉ lệ 78,3%, UTBM vảy chỉ chiếm 13,8%. Trần Đình Thanh và cộng sự (2011) cũng ghi nhận tỉ lệ UTBM tuyến là 87,9%, UTBM tế bào vảy là 9,1% tại bệnh viện Phạm Ngọc Thạch. Ung thư biểu mô tế bào lớn ít gặp hơn ở Việt Nam cũng như trên thế giới. Trong nghiên cứu của chúng tôi UTBM tế bào lớn gặp 2/42 trường hợp chiếm 4,8%. Các nghiên cứu ở trên cho thấy UTBM tế bào lớn chiếm tỉ lệ khiêm tốn từ 4 – 22,5%.

4.1.5. Giai đoạn bệnh

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 59,5% số bệnh nhân ở giai đoạn IIIA, 40,5% số bệnh nhân ở giai đoạn IIIB.

*** U nguyên phát:**

Tần suất gặp T1, T2, T3, T4 trong nghiên cứu của chúng tôi tương ứng là 7,1%, 14,3%, 31,0% và 47,6%. Như vậy, T3, T4 chiếm đa số với tỷ lệ 78,6%.

Tình trạng u cũng là một yếu tố tiên lượng mạnh. Kích thước u càng lớn thì khả năng di căn hạch, di căn xa càng cao. Vị trí u cũng là một yếu tố tiên lượng và là một yếu tố đánh giá giai đoạn T, những u ngoại biên thường có thể điều trị bằng phẫu thuật hơn là những u trung tâm.

*** Hạch vùng:**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đánh giá giai đoạn cũng như tình trạng u, hạch dựa vào hình ảnh PET/CT mô phỏng. Tỷ lệ di căn hạch N2, N3 tương ứng là 42,9% và 23,8%. Khi có di căn hạch, tiên lượng bệnh xấu hơn nhiều. Thời gian sống thêm trung bình có liên quan nghịch với số lượng hạch di căn. Trong một nghiên cứu, Jonnalagadda S và cộng sự thấy rằng thời gian sống thêm trung bình giảm từ 8,8 năm đối với bệnh nhân di căn 1 hạch xuống còn 3,9 năm đối với di căn từ 8 hạch trở lên.

4.2. Giá trị của PET/CT trong lập kế hoạch xạ trị.

Khối u càng lớn, giá trị maxSUV càng cao, tiên lượng bệnh càng xấu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khối u trên 5 cm có giá trị maxSUV trung bình cao hơn u kích thước dưới 5 cm với chỉ số tương ứng là 13,00 và 8,29.

Về khả năng phát hiện di căn hạch vùng, PET/CT phát hiện thêm được tổn thương hạch di căn ở 13/42 các bệnh nhân (31,0%) mà CT bỏ sót. Việc phát hiện thêm di căn hạch vùng làm thể tích bia GTV đương nhiên tăng lên nhưng hiệu quả kiểm soát tại vùng cao hơn đã được ghi nhận. Trong nghiên cứu của chúng tôi, liều bức xạ tại các cơ quan lành khi

lập kế hoạch với PET/CT mô phỏng đều nằm trong giới hạn cho phép của các hướng dẫn xạ trị ung thư.

Như vậy, kỹ thuật PET/CT mô phỏng để xác định chính xác, sớm hơn các thương tổn so với CT đồng thời phân biệt chính xác mô lành để đạt được xạ trị liều cao tiêu diệt khối u mà vẫn đảm bảo an toàn.

Việc ứng dụng kỹ thuật PET/CT với độ nhạy và độ đặc hiệu cao cho phép xác định chính xác hạch di căn nhằm mục đích xạ trị đúng, đủ, không bị bỏ sót tổn thương đồng thời nâng cao liều xạ là một trong những kỹ thuật hiện đại nhất hiện nay. Theo nghiên cứu của Sulman EP (2009) thì xạ trị với PET/CT mô phỏng không cần xạ trị dự phòng hạch mà tỷ lệ tái phát tại vùng chỉ < 2%.

4.3. Bàn luận về phương pháp điều trị và tính an toàn

4.3.1. Về phác đồ hóa chất

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sử dụng phác đồ Paclitaxel – Carboplatin chu kỳ 3 tuần (Paclitaxel 175 mg/m² ngày 1, Carboplatin AUC6, ngày 1, chu kỳ 21 ngày), 90,5% các bệnh nhân hoàn thành đủ 6 chu kỳ hóa chất, chỉ có 9,5% không đạt do bệnh tiến triển không đáp ứng với điều trị phải dừng hoặc chuyển phác đồ hóa trị (1 BN truyền 1 đợt, 2 BN 4 đợt, 1 BN 5 đợt). Không có trường hợp nào dừng hóa chất do độc tính.

Tóm lại, có nhiều phác đồ hóa chất được sử dụng kết hợp với xạ trị, nhưng qua các nghiên cứu phân tích phác đồ Paclitaxel – Carboplatin cho kết quả tốt đồng thời độc tính ít nhất. Việc dùng hóa chất phối hợp với xạ trị có 2 tác dụng: một là, hóa chất làm tăng tính nhạy cảm của xạ trị; hai là, hóa chất tiêu diệt các vi di căn mà các phương tiện chẩn đoán chưa phát hiện được, kể cả PET/CT. Có nhiều thử nghiệm dùng phác đồ Paclitaxel – Carboplatin hàng tuần, tuy nhiên phác đồ này chỉ có tác dụng làm tăng tính nhạy cảm của xạ trị, còn tác dụng diệt các ổ vi di căn là rất thấp, vì nếu giảm liều 20% hóa chất thì khả năng điều trị triệt căn giảm xuống còn 50% mặc dù có thể không thay đổi về tỷ lệ đáp ứng, mà vi di căn xa là một trong những nguyên nhân gây thất bại chính trong điều trị ung thư phổi. Đây cũng là lý do chúng tôi chọn phác đồ hóa chất PC mỗi 3 tuần trong nghiên cứu này.

4.3.2. Về xạ trị

Trong thiết kế nghiên cứu của chúng tôi, liều xạ chỉ định 60 – 70 Gy dao động tùy cá thể, phụ thuộc giới hạn chịu đựng của cơ quan lành như phổi, thực quản, tủy sống, tim. Kết quả thực tế thu được, liều xạ trị thấp

nhất 16 Gy, cao nhất 70Gy. 91,5% bệnh nhân đạt liều xạ chỉ định, chỉ có 4/42 bệnh nhân không đạt chiếm 9,5%, trong đó 1 bệnh nhân điều trị được 16 Gy, bệnh nhân bị viêm phổi nặng, nên dừng hẳn xạ trị.

4.3.3. Về độc tính hóa xạ trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đánh giá phân loại độc tính theo WHO, các loại độc tính huyết học ở mọi độ hay gặp ở nghiên cứu này gồm có giảm số lượng bạch cầu (52,4%) và giảm huyết sắc tố (66,7%). Không có trường hợp nào giảm huyết sắc tố nặng độ 3, độ 4. Hạ bạch cầu đa nhân trung tính nặng ở độ 3, độ 4 gặp 5 bệnh nhân, chiếm 11,9% . Không có bệnh nhân nào xuất hiện giảm tiểu cầu ở mức độ nặng. Không có bệnh nhân nào tử vong do độc tính của điều trị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độc tính do hóa xạ trị có thấp hơn so với các nghiên cứu khác. Sở dĩ, điều này có thể do:

- Chúng tôi sử dụng phác đồ hóa chất Paclitaxel – Carboplatin cho độc tính thấp hơn.

- Sử dụng kỹ thuật xạ trị khu trú IFRT, chỉ xạ vào u và hạch di căn, không xạ dự phòng hệ thống hạch, do vậy thể tích xạ trị nhỏ hơn, tổ chức lành xung quanh nhận liều xạ ít hơn, do vậy biến chứng ít hơn.

- Nghiên cứu chúng tôi sử dụng PET/CT mô phỏng cho phép xác định chính xác, sớm tổn thương hơn, đồng thời phân biệt rõ mô lành và mô u trong một số trường hợp, do vậy làm giảm thể tích xạ trị dẫn tới ít biến chứng hơn.

4.4. Kết quả điều trị

4.4.1. Đáp ứng điều trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 90,5%, trong đó đáp ứng hoàn toàn 28,6%, đáp ứng một phần 59,5%, bệnh giữ nguyên 2,4%; có 9,5% bệnh tiến triển không đáp ứng. So sánh với một số tác giả trong và ngoài nước, tỷ lệ đáp ứng trong nghiên cứu này có cao hơn. Tuy nhiên, việc đánh giá hiệu quả lâu dài bằng theo dõi bệnh nhân và đánh giá thời gian sống thêm cũng như tỷ lệ sống thêm là quan trọng hơn cả.

4.4.2. Tỷ lệ kiểm soát tại chỗ, thời gian và tỷ lệ sống thêm

Về kiểm soát bệnh tại chỗ trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ kiểm soát bệnh tại chỗ tại các thời điểm 1, 2, 3, 4 năm lần lượt là 72,9%; 59,5%; 39,6%; 39,6%. Trong số những bệnh nhân đạt kiểm soát bệnh tại chỗ, nhưng vẫn xuất hiện nhiều trường hợp di căn xa. Một điểm đáng chú ý trong nghiên cứu của chúng tôi, trong nhóm BN đáp ứng hoàn toàn sau thì tỷ lệ sống thêm rất cao đạt trên 80% tại thời điểm 4 năm với trung bình sống thêm toàn bộ đạt 57,0 tháng, chỉ có 2/12 BN tử vong trong thời gian theo dõi. Trung bình

thời gian sống thêm không bệnh đạt 48,0 tháng; tỷ lệ sống thêm không bệnh 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm tương ứng là 91,7%, 71,3%, 59,4% và 59,4%. Có 4/12 bệnh nhân tái phát trong thời gian theo dõi. Những BN không tái phát trong 3 năm đầu thì cũng không thấy tái phát ở những năm tiếp theo. Điều đó có thể cho thấy tính triệt căn cao của phương pháp điều trị trong nghiên cứu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm tương ứng là 78,6%, 51,3%, 39,6% và 31,7%. Thời gian sống thêm trung bình 34,1 tháng. Trung vị thời gian sống thêm 25,0 tháng. Tỷ lệ sống thêm không tiến triển 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm lần lượt là 61,9%, 34,7%, 18,0% và 18,0%. Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là 24,2 tháng; trung vị thời gian sống thêm không tiến triển là 17,7 tháng. Nghiên cứu này cho thấy kết quả cao hơn so với các nghiên cứu về hóa xạ đồng thời trong và ngoài nước.

Bảng 4.1. Thời gian sống thêm toàn bộ trong các nghiên cứu HXTĐT

Nghiên cứu	Số BN	Phác đồ	Trung vị sống thêm (tháng)	Giá trị p
Choy và cs	40	HXTĐT – HTcùng cổ	20,5	-
Belani và cs	91	HT dẫn đầu – XT	13,0	>0,05
	74	HT dẫn đầu - HXTĐT	12,7	
	92	HXTĐT – HTcùng cổ	16,3	
Huber và cs	113	HT dẫn đầu – XHTT dẫn đầu – HXTĐT	14,1	0,091
	99		18,7	
Vokes và cs	161	HXTĐT	12	0,3
	170	HT dẫn đầu–HXTĐT	14	
Yamamoto và cs	146	HXTĐT–HTcùng cổ (A)	20,5	0,392
	147	HXTĐT–HTcùng cổ (B)	19,8	(A sv B)
	147	HXTĐT–HTcùng cổ (C)	22	0,876 (A sv C)
Bùi Công Toàn và cs	50	HXTĐT	15	
Lê Tuấn Anh	60	HXTĐT	17,5	-
Nghiên cứu này	42	HXTĐT-HT cùng cổ với PET/CT mô phỏng	25,0	-

Chúng tôi đưa ra một số nhận định lý giải cho kết quả này:

- Trong nghiên cứu của chúng tôi, sử dụng PET/CT đánh giá giai đoạn, do vậy độ chính xác cao hơn, loại bỏ những bệnh nhân mà trên các phương tiện thông thường chẩn đoán là giai đoạn III, nhưng trên PET/CT lại phát hiện di căn xa (giai đoạn IV).

- Mô thức điều trị của chúng tôi là kết hợp nhiều mặt tích cực như hóa xạ đồng thời – hóa chất cứng cổ, liều xạ được nâng cao theo cá thể với kỹ thuật xạ trị khu trú IFRT và nhất là có PET/CT mô phỏng chỉ điểm sớm chính xác, không bỏ sót tổn thương góp phần nâng cao hiệu quả điều trị.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 42 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III không mổ được, được tiến hành xạ trị có sử dụng kỹ thuật PET/CT mô phỏng phối hợp đồng thời với hóa chất phác đồ Paclitaxel - Carboplatin mỗi 3 tuần, củng cố thêm hóa chất phác đồ trên đủ 6 chu kỳ, tại Trung tâm Y học Hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch mai chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tổn thương PET/CT mô phỏng:

- Tuổi: Nhóm tuổi gặp nhiều nhất là 50 - 59 chiếm 50,0%, tiếp đến nhóm tuổi 60 – 69 chiếm 26,2%. Tuổi trung bình 57, lớn nhất 72, nhỏ nhất 39.

- Giới: nam chiếm đa số với tỷ lệ 83,3%, nữ chiếm 16,7%.

- Về mô bệnh học, UTBM tuyến chiếm đa số với 73,8% các trường hợp, tiếp đến UTBM vảy chiếm 21,4%.

- PET/CT mô phỏng ưu thế hơn CT đơn thuần, phát hiện thêm được tổn thương hạch di căn ở 13/42 các bệnh nhân, chiếm 31,0%.

- Giá trị maxSUV u, hạch tỷ lệ thuận với kích thước u, hạch. U và hạch càng lớn, giá trị maxSUV càng cao. Giá trị trung bình maxSUV tại u ≤ 5 cm và > 5 cm tương ứng là 8,29 và 13,00. Giá trị trung bình maxSUV hạch ≤ 2 cm và > 2 cm là 4,28 và 8,63.

- Khi lập kế hoạch xạ trị với PET/CT mô phỏng, liều xạ cho các cơ quan lành đều ở dưới ngưỡng cho phép. Liều trung bình phổi lành là 12,2 Gy; V20 phổi lành là 22,0%; liều trung bình thực quản là 18,6 Gy, liều cực đại thực quản 58,0 Gy; trung bình liều cực đại tại tủy sống 31,4 Gy; liều trung bình tại tim 8,4 Gy, V40 tim 7,2%.

2. Kết quả điều trị

- Kết quả điều trị rất đáng khích lệ với thời gian và tỷ lệ sống thêm toàn bộ cao hơn so với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm tương ứng là 78,6%, 51,3%, 39,6% và 31,7%. Trung bình thời gian sống thêm toàn bộ là 34,1 tháng. Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 25,0 tháng.

- Sống thêm không tiến triển được cải thiện rõ ràng với tỷ lệ sống thêm không tiến triển 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm lần lượt là 61,9%, 34,7%, 18,0% và 18,0%. Trung bình thời gian sống thêm không tiến triển là 24,2 tháng; trung vị thời gian sống thêm không tiến triển là 17,7 tháng.

3. Tính an toàn:

- Độc tính về huyết học, gan thận cơ bản được giảm thiểu, nhất là ở mức độ nặng. Giảm số lượng bạch cầu (52,4%) và giảm huyết sắc tố (66,7%). Các trường hợp giảm huyết sắc tố đều ở mức độ nhẹ độ 1 (50,0%), độ 2 (16,7%). Hạ bạch cầu đa nhân trung tính nặng độ 3, độ 4 gặp 5 bệnh nhân, chiếm 11,9%. Không có bệnh nhân nào xuất hiện giảm tiểu cầu, suy gan hay suy thận ở mức độ nặng. Không có bệnh nhân nào tử vong do độc tính của điều trị.

- Độc tính ngoài huyết học mức độ nặng được cải thiện và kiểm soát tốt. Viêm thực quản độ 3,4 gặp 5/42 bệnh nhân chiếm 11,9%; viêm phổi độ 3, 4 gặp 3/42 trường hợp chiếm 7,1%. Không có trường hợp nào tử vong do độc tính.

KIẾN NGHỊ

1. Bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ nên được chụp PET/CT trước điều trị để đánh giá chính xác giai đoạn bệnh nhằm đưa ra phương án điều trị tối ưu, đồng thời làm mô phỏng luôn để tiến hành xạ trị nếu có chỉ định.

2. Phương pháp điều trị phối hợp hóa chất phác đồ Paclitaxel – Carboplatin mỗi 3 tuần đồng thời với xạ trị có sử dụng PET/CT mô phỏng cho ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB, IIIA không mổ được, mang lại kết quả đáng khích lệ. Cần có nghiên cứu với số lượng bệnh nhân lớn hơn để đưa ra các kết quả tin cậy hơn nữa.

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

- 1. Vũ Hữu Khiêm, Mai Trọng Khoa (2015).** Đánh giá vai trò của PET/CT mô phỏng về việc phát hiện di căn hạch vùng trong xạ trị ung thư phổi không tế bào nhỏ. *Tạp chí Y học lâm sàng*, 29, 115-119
- 2. Vũ Hữu Khiêm, Mai Trọng Khoa, Nguyễn Văn Hiếu (2015).** Kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng phác đồ phối hợp hóa chất và xạ trị với PET/CT mô phỏng. *Tạp chí Y học lâm sàng*, 29, 163-169

MINISTRY OF EDUCATION AND TRAINING
MINISTRY OF HEALTH
HANOI MEDICAL UNIVERSITY



VU HUU KHIEM

**EVALUATION OF THE RESULTS OF
CHEMORADIOTHERAPY BASED ON PET/CT
SIMULATION FOR NON-SMALL CELL
LUNG CANCER**

Speciality : Cancer

Code : 62720149

SUMMARY OF MEDICAL DOCTORAL THESIS

HANOI - 2017

**THESIS RESEARCH IS ACCOMPLISHED AT HANOI MEDICAL
UNIVERSITY**

Instructor: 1. Prof. PhD. Mai Trong Khoa
2. Assoc. Prof. PhD. Nguyen Van Hieu

Reviewer 1: Assoc. Prof. PhD. Le Van Quang

Reviewer 2: Prof. PhD. Pham Minh Thong

Reviewer 3: Assoc. Prof. PhD. Nguyen Tuyet Mai

The thesis will be defended from the university level council marking doctoral thesis at Hanoi Medical University.

At On ,2017

The thesis can be found in:

- National library of Vietnam
- Library of Hanoi Medical University

RESEARCH RATIONALE

Lung cancer (UTP) is not only the most common cancer but also the leading cause of cancer death in Vietnam as well as in the world. In 2012, new case of lung cancer accounted for 13% of total cancer; number of deaths due to lung cancer occupied about 19.4%. Lung cancer is the leading cause of cancer death in both sexes with poorly 5 year – survival of 15 -17%. With the high rate of incidence and mortality, lung cancer actually is a serious health problem in almost countries.

In this study, we only studied in locally advanced stage of non – small cell lung cancer (NSCLC), including stage IIIB (any T, N3M0 and T4N2M0), unresectable stage IIIA (T1-3,N2M0 and T4N0-1M0). In these stages, the treatment protocol, which has been approved, is concurrent chemoradiotherapy that brings highest responses.

Although the concurrent chemoradiotherapy increases the rate of local control, the relapse of the disease is still high from 34 to 43%. Numerous studies have proven to increase the effectiveness of disease control, some recommendations are to increase the dose of radiation as well as to identify early and accurately lesions. With PET/CT simulation, it is possible to detect early and precisely lesions of lymph node metastasis, to minimize omission of lesions and avoid radiation on healthy tissue, thus contributing to improve treatment as well as to reduce toxicity. There are a number of studies in the world, but in Vietnam there have been no studies on this issue as PET/CT techniques have been implemented recently. Therefore, we have conducted the study: "**Evaluation of the results of chemoradiotherapy based on PET/CT simulation for non-small cell lung cancer**".

Research aims:

- 1. To describe some disease characteristics and PET/CT simulation in unresectable stage IIIA and stage IIIB of non-small cell lung cancer.*
- 2. To evaluate outcomes of concurrent chemoradiotherapy, Paclitaxel-Carboplatin regimen combination with radiotherapy based on PET/CT simulation, in unresectable stage IIIA and stage IIIB of non-small cell lung cancer*

Structure of the thesis:The thesis has 131 pages, including: research rationale 2 pages; overview 40 pages; object and method of research 16 pages; research result 32 pages; discussion 38 pages; conclusion 2 pages; proposal 1 page. Reference consists of 121 documents (28 Vietnamese documents and 93 English ones). The thesis has 34 tables; 27 diagrams and 14 images.

Chapter 1: OVERVIEW

1.1. Anatomical and biological lung

1.2. Epidemiology

In Vietnam as well as over the world, lung cancer is the most prevalent malignancy and this is increasing trend and also the leading death despite the advances in diagnosis and treatment.

1.3. Diagnosis methods of NSCLC

1.3.1. Clinicals

In the early stage, the symptoms of the disease are usually poor, silently and the disease is often accidentally discovered. When there are obvious symptoms, the disease is usually at the advanced stage. The clinical presentation of the disease depends on the location, size and extent of invasion of the tumor, nodal involvement and distant metastatic sites. Common symptoms and syndromes are:

- *Respiratory Syndrome:*
 - Long-lasting cough or bloody cough.
 - Dyspnea due to the tumor compresses, obstructs the respiratory tract or causing atelectasis or pleural effusion.
- *Symptoms, mediastinal syndrome*
- *Symptoms, metastatic syndrome:* depending on location, metastatic size
- *Paraneoplastic syndromes:* cancer-related fever, Cushing's syndrome, Pierre Marie syndrome...

1.3.2. Subclinicals

1.3.2.1. *Straight, inclined chest radiography*

1.3.2.2. *Computer tomography*

1.3.2.3. *Bronchoscopy biopsy*

1.3.2.4. *Mediastinal laparoscopic biopsy*

1.3.2.5. *Cytology, peripheral nodal biopsy.*

1.3.2.6. *Ultrasound*

1.3.2.7. *Brain MRI*

1.3.2.8. *Bone scintigraphy*

1.3.2.9. *Tumor markers: CEA, CA 19.9, Cyfra 21-1*

1.3.2.10. *PET and PET/CT*

- Classification of the cancer stage to choose the optimal treatment as well as prognosis.
- Monitoring, predicting, responding and evaluating the effectiveness of treatments.
- Detection and evaluation of relapse, metastatic cancer after treatment
- Recently, the application of radiotherapy with PET/CT simulation to help identify early, accurate, no missed lesions.

1.3.3. Pathology:

According to the classification of WHO (2004), NSCLC includes: squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, large cell carcinoma, adeno-squamous cell carcinoma

1.3.4. TNM stages:

1.3.4.1. Definition TNM (according to AJCC 2010)

1.3.4.2. TNM stage (according to AJCC 2010)

1.4. Treatment methods

1.4.1. Roles of surgery

1.4.1.1. For diagnosis: lymph node biopsy, lobectomy for frozen section biopsy

1.4.1.2. For treatments:

- a) Simple radical surgery: stage I, favorable pathology
- b) Radical surgery in multidisciplinary
- c) Temporary surgery.

1.4.2. Roles of radiation therapy

Radiation therapy plays an important role in NSCLC. Radiation therapy includes postoperative radiotherapy for cases with margin (+), N2 (+); preoperative radiotherapy reducing the stage of disease, or definitive chemoradiation therapy.

1.4.3. Chemotherapy

- Combination with other method in radical aim: adjuvant chemotherapy post operation, definitive chemoradiation therapy for stage IB, II, III.

- Temporary treatment, symptomatic support for metastatic disease.

The common chemotherapy regimens are: Etoposide-Cisplatin, Paclitaxel-Cisplatin/Carboplatin, Docetaxel-Cisplatin/Carboplatin, Docetaxel alone, Cisplatin-Vinorelbine, Cisplatin-Gemcitabine, Cisplatin-Pemetrexed, Combination chemotherapy with antibody such as Paclitaxel-Carboplatine-Bevacizumab...

1.4.4. Targeted therapy

Targeted therapy is a new type of cancer treatment that uses drugs or other substances to more precisely identify and attack cancer cells. In cancer cells (or other cells near them), the differences from normal cells help them grow and thrive. This has led to the development of drugs that “target” these differences. Treatment with these drugs is called targeted therapy. Targeted therapy is a growing part of the treatment for many types of cancer, especially for lung cancer.

1.5. Some studies and views on treatment.

Stage III of non-small cell lung cancer is considered as a locally advanced stage that guideline for treatment approved is chemoradiotherapy.

1.5.1. Methods of radiation therapy

Radiotherapy alone at the stage III of NSCLC only results in a median survival of 10 months and a 5-year survival of 5%. To improve the effectiveness of treatment, many clinicals have shown that there is an improvement of the survival time associated with the addition of chemotherapy. There are many ways of combining chemotherapy and radiotherapy such as induction, adjuvant, concurrent chemotherapy. Many studies have found that concurrent chemoradiotherapy brings higher rates of response, improvement of survival and acceptable toxicities.

1.5.2. Toxicities of concurrent chemoradiotherapy

Concurrent chemoradiotherapy has been shown to improve significant survival than others. However, the toxicities also increased significantly, especially acute esophagitis and hematological toxicities.

1.5.3. Select optimal regimens for concurrent chemoradiotherapy

Many different chemotherapy regimens have been used concurrently in a large number of studies. In chemoradiotherapy, no chemotherapy regimen is more effective than others. However, the Paclitaxel/Carboplatin regimen has a lower toxicity, thus it may be more convenient for radiotherapy to improve the effectiveness of treatment.

1.5.4. Dose escalation and involved field radiotherapy (IFRT)

There are still two controversial radiotherapy techniques in the world today for treatment of NSCLC:

- Firstly, it is the elective nodal irradiation (ENI) in which the whole system of mediastinal lymphadenopathy are irradiated, after 40 to 50 Gy, boost into the tumor and metastatic lymph nodes up to 60 – 70 Gy;
- Secondly, involved field radiotherapy (IFRT) technique that irradiates tumors and metastatic lymph nodes without prophylaxis of the regional lymphatic system.

The issue of dose escalation that still ensures the safety of the surrounding organ can be improved with PET/CT simulation. PET/CT simulation allows for accurate identification of tumors and metastatic lymphnodes and reduce in omission of lesions than CT simulation techniques, especially for using IFRT. This reduces the volume of radiation therapy, the basis for increasing dosage as well as rate of disease control.

1.5.5. Concurrent chemoradiotherapy with PET / CT simulation

Radiotherapy is also a more effective method of treating stage III of NSCLC, especially at higher doses. Raising the dose may increase the risk of toxicity induced to radiotherapy. A new technique has recently developed using PET/CT simulation for accurate GTV volume determination (GTV-PET, also known as BTV - biological target volume), early detection of lesions, avoidance of missing lesions and not irradiating the organization to reduce the

radiation volume as well as radiotherapy toxicity. PET/CT increases the accuracy of GTV determination, especially in cases of atelectasis or small metastatic lymph nodes.

1.6. Researches on unresectable NSCLC in Vietnam

In Vietnam, there is a few researches on chemoradiotherapy for unresectable NSCLC. There are currently no studies on using of PET/CT simulation in the treatment of NSCLC because this is a new technique that requires comprehensive equipments and a close association between oncologists and nuclear medicine doctors. Therefore, we have conducted the study of "**Evaluation of the results of chemoradiation therapy based on PET/CT simulation for non-small cell lung cancer**" with a desire of contributing the optimization of the effective treatment of the disease.

Chapter 2: MATERIALS AND METHODS

2.1. Materials

The objects include 42 NSCLC patients treated in Nuclear Medicine and Oncology Center of Bach Mai hospital from Sep 2009 to 31 Dec 2014.

• Eligibility criteria

- Identified diagnosis by histopathology.
- Unresectable stage IIIA and stage IIIB.
- Good performal status with Karnofsky index 80 - 100.
- Agree to enroll the study

• Exclusion criteria

- Patients previously treated with other methods such as surgery, chemotherapy, radiation therapy.
- Contraindications of chemotherapy or radiotherapy.

2.2. Research method

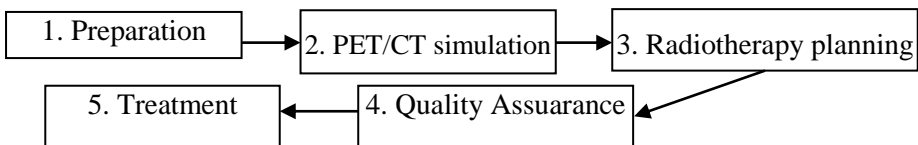
Uncontrolled and prospective clinical intervention

2.2.1. Technical equipment

- PET/CT with laser positioning and TRUE D analysis software.
- Radioactive pharmaceuticals: 18F-FDG (2-fluoro 2-deoxy glucose)
- Radiotherapy planning software Prowess Panther 4.6, 5.1
- Linear accelerator.
- Paclitaxel, Carboplatin and infusion materials.

2.2.2. Radiotherapy planning process with PET/CT simulation

Include the following steps:



2.3. Process of chemoradiotherapy

Concurrent chemotherapy followed consolidation chemotherapy

- PC regimen was conducted on day 1, day 22, day 43
Carboplatin AUC 6 Intravenous infusion on day 1, 22, 43
Paclitaxel 175 mg / m² Intravenous infusion on day 1, 22, 43
- Radiotherapy at dose from 60 – 70 Gy and chemotherapy reached 3 circles at the end of radiation therapy, followed by 3 circles of chemotherapy consecutively.

2.4. Time and place

- Time: from Sep 2009 to Dec 2014
- Place: Nuclear Medicine and Oncology Center – Bach Mai Hospital.

2.5. Collecting, analyzing and processing data

- Collected by clinical reports.
- Method of collection:
 - + Clinical examination, subclinical tests.
 - + Sending letters to get the treatment results for patients/ relatives who were not re- examined.
 - + Calls to patients and/or relatives who were not re-examined
- The data is coded and processed by SPSS 20.0.
- Estimate the rate and survival time by Kaplan-Meier method.

Comparison of survival plots by Logrank tests.

2.6. Study content

2.6.1. To describe some disease characteristics and PET/CT simulation in unresectable stage IIIA and stage IIIB of non-small cell lung cancer.

2.6.2. Evaluation of Paclitaxel-Carboplatin therapy and radiotherapy with PET/CT simulation in unresectable stage IIIA and stage IIIB of non-small cell lung cancer.

Chapter 3: RESEARCH RESULTS

By researching 42 non-small cell lung patients at unresectable stage III treated by concurrent chemoradiotherapy with PET/CT simulations at the Nuclear Medicine and Oncology Center of Bach Mai Hospital. We obtained the following results:

3.1. Characteristics of patients

- The median age was 57 years (range 39 – 72 years). The majority of patients were male (83.3%) and female (16.7%).
- All patients receiving chemoradiotherapy should be selected at the Karnofsky score of 80 or higher, of which 52.4% patients had 90-100.
- 66.7% of patients had no weight loss or less than 5% of body weight within 3 months before admission.

- Adenocarcinoma occupied the majority with 73.8%, squamous cell carcinoma accounts for 21.4%. There were 59.5% and 40.5% of patients in stage IIIA and in stage IIIB, respectively.

3.2. PET/CT in radiotherapy planning for non-small cell lung cancer.

Table 3.1. Ability of PET/CT to detect additional lesions of lymph node metastasis

	No. Patient	Rate %
More detected lymph node metastasis	13	31.0
No further detection	29	69.0
Total	42	100

Comment: PET/CT simulation has detected additional nodal metastasis in 13/42 patients, accounting for 31.0%. It was very important to make radiotherapy plan for reducing the omission of lesions.

Table 3.2. Dose - volume histogram in critical organs at radiotherapy planning with PET/CT simulation

Critical organs	Parameters	Min	Max	Average
Lung	Mean dose (Gy)	4.5	18.1	12.2 ± 4.1
	V20 (% lung volume obtain at least 20 Gy)	11.7	34.6	22.0 ± 7.6
Esophagus	Mean dose (Gy)	7.8	30.5	18.6 ± 7.4
	Max dose(Gy)	22.9	70.4	58.0 ± 12.9
Spinal cord	Mean dose (Gy)	9.7	30.8	18.7 ± 5.9
	Max dose(Gy)	16.2	44.5	31.4 ± 10.4
Heart	Mean dose (Gy)	0.32	25.4	8.4 ± 7.9
	V40 (% heart volume obtain at least 40 Gy)	0.0	27.6	7.2 ± 9.0

Comment: Radiation doses in critical organs such as the lung, spinal cord, esophagus, heart are all bellow their toleration.

3.3. Characteristics of treatment

Table 3.3: Characteristics of treatment

Dose	No. Patient	%
< 60	4	9.5
≥ 60	38	91.5
Total	42	100.0

Comment: Lowest dose of 16 Gy, highest dose of 70 Gy. 91.5% of patients received adequate doses of radiation from 60 Gy. One patient was treated with 16 Gy because of severe pneumonia, and 3 patients had to stop radiation therapy due to disease progress.

Table 3.4. Chemotherapy characteristics

Characteristics		No. Patient	Rate %
6 full circles	Yes	38	90.5
	No	4	9.5
	Total	42	100.0

Comment: Most patients (90.5%) completed 6 full cycles of chemotherapy, only 9.5% failed. There are no cases to cancell chemotherapy due to toxicity.

3.4. Toxicities

3.4.1. Toxicities on hematological system, liver and kidney

Table 3.5. Toxicities on hematological system, liver and kidney

Toxicity	Any grade N (%)	Grade 1 N (%)	Grade 2 N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)
Anemia	28 (66.7)	21 (50.0)	7 (16.7)	0 (0)	0 (0)
Leukopenia	22(52.4)	7 (16.7)	10 (23.8)	4 (9.5)	1 (2.4)
Neutropenia	17 (40.5)	5 (11.9)	7 (16.7)	4 (9.5)	1 (2.4)
Thrombocytopenia	4 (9.5)	3 (7.1)	1 (2.4)	0 (0)	0 (0)
Elevation of amino transferases (ALT, AST)	12 (28.6)	10 (23.8)	1(2.4)	1 (2.4)	0 (0)
Elevation of creatinine	2 (4.8)	2 (4.8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

No patients develop severe thrombocytopenia, or renal failure. There was only one case of elevated liver enzyme level 3 (2.4%) but then recovered rapidly after medical treatment. No patients died from the toxicity of treatment.

3.4.2. Other toxicities

Table 3.6. Extrahepatic toxicity

	Any grade N (%)	Grade 1 N (%)	Grade 2 N (%)	Grade 3 N (%)	Grade 4 N (%)
Vomitting	11 (26.2)	5 (11.9)	6 (14.3)	0 (0)	0 (0)
Fatigue	24 (57.1)	10 (23.8)	11 (26.2)	3 (7.1)	-
Dermatitis	22 (52.4)	13 (31.0)	9 (21.4)	0 (0)	0 (0)
Dyspnea	12 (28.6)	5 (11.9)	4 (9.5)	2 (4.8)	1 (2.4)
Esophagitis	11 (26.2)	3 (7.1)	3 (7.1)	4 (9.5)	1(2.4)

Common toxicities included fatigue (57.1%), esophagitis (26.2%), pneumonia (28.6%) and dermatitis due to radiotherapy (52.4%). Severe toxicities including grade 3 or 4 esophagitis occurred in 5 patients, accounting for 11.9%; pneumonia grade 3, 4 in 3 cases, accounting for 7.1%. There were no cases of death due to complications.

3.5. Treatment results

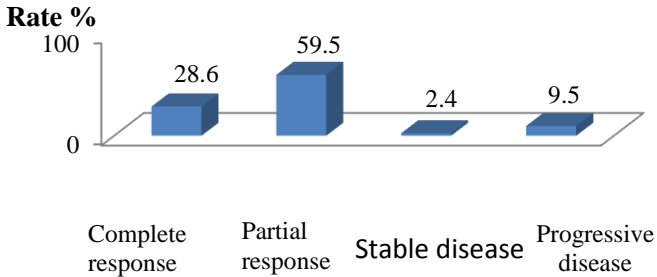


Figure 3.1. Response rate after treatment

Comment: The rate of disease control was 91.5%, in which the rate of complete response, partial response and stable disease was 28.6%, 59.5% and 2.4%, respectively.

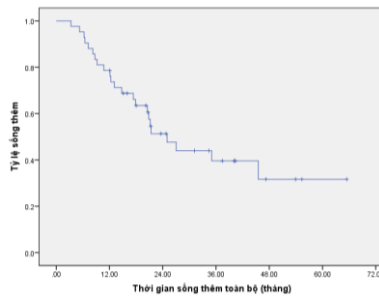


Figure 3.2. Overall survival

Comments: Survival rate at 1 year, 2 years, 3 years, 4 years was 78.6%, 51.3%, 39.6% and 31.7%, respectively. The mean survival was 34.1 ± 4.1 months. Median survival time was 25.0 ± 3.8 months. The longest follow-up time was 65.4 months, this patient is still alive with healthy performance and no recurrence.

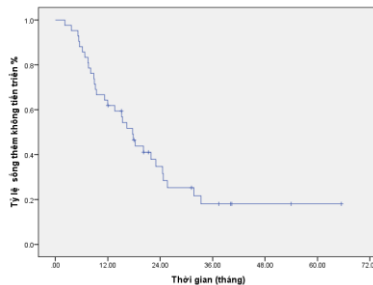


Figure 3.3. Progression - free survival

Comments: Survival rate at 1 year, 2 years, 3 years, 4 years was 61.9%, 34.7%, 18.0% and 18.0%, respectively. The mean progression - free survival was 24.2 ± 3.5 months. Median progression - free survival time was 17.7 ± 1.9 months.

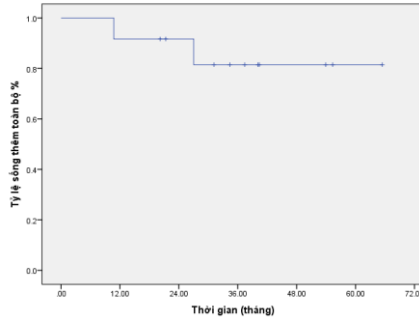


Figure 3.4. Overall survival in complete response group (n = 12)

Comment: In the complete response group, the mean overall survival was 57 months; survival rate at 1 year, 2 years, 3 years, 4 years was 91.7%, 91.7%, 81.5% and 81.5%, respectively. Only 2/12 patients died during follow-up.

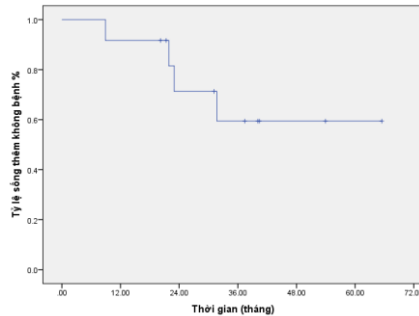


Figure 3.5. Disease - free survival in complete response group (n = 12)

Comment: In patients with complete response, the mean disease-free survival was 48.0 months; disease-free survival rates at 1 year, 2 years, 3 years, 4 years was 91.7%, 71.3%, 59.4% and 59.4%, respectively. 4/12 patients had relapsed during follow-up time.

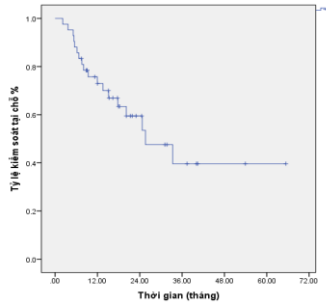


Figure 3.6. Local control rate

Comment: Local control rate at 1 year, 2 years, 3 years, 4 years was 72.9%; 59.5%; 39.6%; 39.6%, respectively. Of the patients who had local control, there were still many cases occurring distant metastases.

Table 3.7. Rate and sites of distant metastasis

Sites of Metastasis	N	%
Brain	12	28,6
Lung	19	45,2
Bone	6	14,3
Live	2	4,8
Total metastatic pts	31/42	73,8

Comment: The lung, brain and bone are the most common sites of metastasis with the rate of 45.2%; 28.6% and 14.3% respectively. Of these, 9/31 patients had multiple metastases.

Table 3.8. Overall survival by sex

Sex	n	Mean survival time (months)	p
Male	35	30.4 ± 4.5	0.345
Female	7	36.7 ± 8.0	

Comment: Survival times by sex were not statistically significant with $p = 0.345$.

Table 3.9. Progression-free survival by sex

Sex	n	Mean progression-free survival time (months)	Median progression-free survival time (months)	p
Male	7	25.2 ± 6.1	20.1 ± 3.7	0.633
Female	35	23.7 ± 3.9	17.7 ± 3.9	

Comment: Progression-free survival for female trends higher than males, but the difference was not statistically significant with $p = 0.633$.

Table 3.10. Overall survival by age

Age	n	Mean overall survival time (Months)	Median overall survival time (Months)	p
≤ 60	30	32.9± 4.7	21.4± 4.5	0.890
> 60	12	30.5± 6.6	25.0± 8.8	

Comments: Median overall survival time was 21.4 months and 25.0 months for under 60 and over 60 years old, respectively. The difference was not statistically significant with $p = 0.890$.

Table 3.11. Progression-free survival by age

Age	n	Mean progression-free survival time (months)	Median progression-free survival time (months)	p
≤ 60	30	23.4 ± 3.8	17.7 ± 3.0	0.907
> 60	12	23.4 ± 5.9	15.3 ± 3.9	

Comment: The median progression-free survival time between over 60 and under 60 age groups was 15.3 and 17.7 months, respectively. The difference was not statistically significant with $p = 0.907$.

Table 3.12. Overall survival by performance status

Karnofsky index	N (%)	Mean overall survival time (Months)	Median overall survival time (Months)	p
90 - 100	22 (52.4%)	41.6 ± 4.7	45.5 ± 16.8	0.016
80	20 (47.6%)	22.4 ± 4.2	17.4 ± 4.5	

Comment: Median overall survival time of Karnofsky 90-100 group was 45.5 months that was higher than Karnofsky 80 group (17.4 months). The difference was statistically significant with $p = 0.016$.

Table 3.13. Progression-free survival by performance status

Karnofsky index	N	Mean progression-free survival time (months)	Median progression-free survival time (months)	p
90 - 100	22	29.5 ± 5.0	21.9 ± 3.8	0.053
80	20	16.7 ± 3.4	12.0 ± 4.1	

Comment: The median progression-free survival time of the Karnofsky 90-100 group was 21.9 months, which is higher than the Karnofsky 80 group

(12.0 months). However, the difference was not statistically significant with $p = 0.053$.

Table 3.14. Overall survival by weight loss

Weight loss	N (%)	Mean overall survival time (Months)	Median overall survival time (Months)	p
< 5%	28 (66.7%)	43.1 ± 5.0	45.5 ± 3.8	0.001
> 5%	14 (33.3%)	15.6 ± 2.9	12.1 ± 2.9	

Comment: The median overall survival time for the non weight loss group (less than 5% of body weight) (45.5 months) was superior to those for the weight loss group (over 5% of body weight) (12.1 months). The difference was statistically significant with $p = 0.001$.

Table 3.15. Progression-free survival by weight loss

Weight loss	N (%)	Mean progression-free survival time (months)	Median progression-free survival time (months)	p
< 5%	28 (66.7%)	30.0 ± 4.6	21.9 ± 3.8	0.001
> 5%	14 (33.3%)	11.7 ± 2.2	7.4 ± 1.7	

Remark: The median progression-free survival time for the non weight loss group (21.9 months) was superior to those for the weight loss group (7.4 months). The difference was statistically significant with $p = 0.001$.

Table 3.16. Overall survival by pathology

Pathology	N	Mean overall survival time (Months)	Median overall survival time (Months)	p
Adenocarcinoma	31	36.5 ± 4.8	27.0 ± 10.9	0.690
Squamas cell carcinoma	9	24.9 ± 4.9	25.0 ± 11.5	

Comment: The median overall survival time of the adenocarcinoma group was 27.0 months and the squamas cell carcinoma group was 25.0 months, but the difference was not statistically significant with $p = 0.690$.

Table 3.17. Progression-free survival by pathology

Pathology	N	Mean progression-free survival time (months)	Median progression-free survival time (months)	P
Adenocarcinoma	31	26.4± 4.2	17.8 ± 1.9	0.739
Squamas cell carcinoma	9	17.6± 3.5	24.5± 16.5	

Comment: The median progression-free survival time for the adenocarcinoma and squamas cell carcinomawere similar, with no significant difference with p = 0.739.

Table 3.18. Overall survival by stage

Stage	N	Mean overall survival time (Months)	Median overall survival time (Months)	p
IIIA	25	42.4± 5.5	-	0.041
IIIB	17	22.7± 3.6	20.6± 5.2	

Comments:

- The mean overall survival time for the stage IIIA (42.4 months) was superior to those for stage IIIB (22.7 months). The difference was statistically significant with p = 0.041.

- Survival rate at 1 year, 2 years, 3 years, 4 years for stage IIIA and IIIB were 80.0%, 55.6%, 55.6%, 55.6%, vs 76.5%, 44.8%, 17.9%, 0%, respectively.

Table 3.19. Progression-free survival by stage

Stage	N	Mean progression-free survival time (months)	Median progression-free survival time (months)	p
IIIA	25	29.6± 5.3	18.3± 2.9	0.152
IIIB	17	16.5± 2.3	15.1± 3.7	

Comments:

- The mean progression-free survival time of stage IIIA, IIIB disease was 29.6 and 16.5 months, respectively. Median time of progression-free survival for stage IIIA and stage IIIB was 18.3 months and 15.1 months, respectively.

- The progression-free survival time rate of stage IIIA and stage IIIB at 1, 2, 3, 4 years were 64.0%, 36.7%, 30.5%, 30, 5% vs 58.8%, 31.8%, 0%, 0%, respectively. However, the difference was not statistically significant with $p = 0.152$.

Table 3.20. Overall survival by tumor size

Tumor size (cm)	N	Mean overall survival time (Months)	Median overall survival time (Months)	p
≤ 5	22	38.3 ± 5.7	45.5 ± 18.8	0.333
>5	20	23.5 ± 3.0	21.4 ± 0.7	

Comment: The median overall survival time for the tumor size below 5 cm group and above 5 cm was 45.5 months and 21.4 months, respectively. Survival rate at 1 year, 2 years, 3 years for tumor size under 5 cm and above 5 cm were 77.3%, 58.0%, 51.6%, vs 80.0%, 41.7%, 25.0%, respectively. However, the difference was not statistically significant with $p = 0.333$.

Table 3.21. Progression-free survival by tumor size

Tumor size (cm)	N	Mean progression-free survival time (months)	Median progression-free survival time (months)	p
≤ 5	22	25.6 ± 4.9	17.7 ± 3.4	0.673
>5	20	18.5 ± 2.7	15.1 ± 4.6	

Comment: Median progression-free survival time by tumor size were 17.7 months for under 5 cm group and 15.1 months for above 5 cm ones, but the difference was not statistically significant with $p = 0.673$.

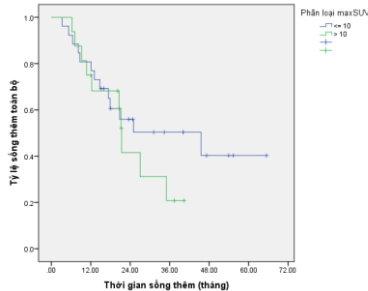


Figure 3.7. Overall survival by maxSUV

Comment: Median overall survival was 45.5 ± 19.4 months for $\text{maxSUV} \leq 10$ and 21.4 ± 0.6 months for $\text{maxSUV} > 10$. However, the difference was not statistically significant with $p = 0.368$.

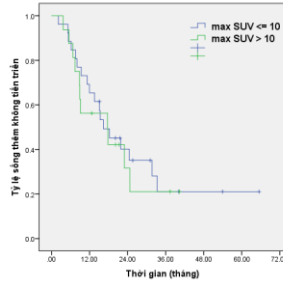


Figure 3.8. Progression-free survival by maxSUV

Comment: Median progression-free survival was 16.4 ± 2.5 months for $\text{maxSUV} \leq 10$ and 17.7 ± 7.8 months for $\text{maxSUV} > 10$. The difference was not statistically significant with $p = 0.931$.

Table 3.22. Overall survival by nodal metastasis

Nodal metastasis	N	Mean overall survival time (Months)	Median overall survival time (Months)	p
Yes	32	30.1 ± 4.4	21.4 ± 2.4	0.139
No	10	41.7 ± 6.5	-	

Comment: Survival rate at 1 year, 2 years, 3 years, 4 years in no nodal metastatic and nodal metastatic groups were 90.0%; 67.5%; 67.5%; 67.5% vs 75.0%; 46.5%; 31.0%; 23.2%, respectively. The median survival in the no nodal metastatic group was 41.7 ± 6.5 and nodal metastases of 30.1 ± 4.4 months. However, the difference was not statistically significant with $p = 0.139$.

Table 3.23. Progression-free survival by nodal metastasis

Nodal metastasis	N	Mean progression-free survival time (months)	Median progression-free survival time (months)	p
Yes	32	20.7 ± 3.5	15.1 ± 3.9	0.083
No	10	26.9 ± 4.2	31.7 ± 9.0	

Comment: The median progression-free survival time for the non-metastatic group (31.7 months) that was superior to those for nodal metastases (15.1 months), but the difference was not statistically significant with $p = 0.083$.

Table 3.24. Overall survival by radiation dose

Radiation dose (Gy)	N	Mean overall survival time (Months)	Median overall survival time (Months)	p
70	14	40.2± 6.9	25.0± 9.6	0.557
< 70	24	30.9± 4.1	27.0± 8.5	

Comment: Median overall survival time for 70 Gy group and under 70 Gy group were 25.0 months and 27.0 months, respectively, and the difference was not statistically significant with $p = 0.557$.

Table 3.25. Progression-free survival by radiation dose

Radiation dose (Gy)	N	Mean progression-free survival time (months)	Median progression-free survival time (months)	P
70	14	35.5± 7.0	20.2± 7.6	0.084
< 70	24	18.3± 1.9	17.8± 2.1	

Comments: Median progression-free survival time for 70 Gy group and the under 70 Gy group were 20.2 and 17.8 months, respectively. The difference was not statistically significant with $p = 0.084$.

Chapter 4: DISCUSSION

4.1. Clinical

4.1.1. Age and gender

In our study, the mean age was 57 (39–72 years old). The majority was 50-59 age group, accounting for 50.0%, followed by the 60-69 age group, accounting for 26.2%. Patient with under 40s are less common, with only one in 42 cases. In terms of gender, males account for the majority with 83.3%, females 16.7%.

Young or old is a bad prognosis factor. However, it is not a strong prognostic factor. Young people often have bad prognosis due to the characteristics of cancer cells that are strong, fast development; Old age is often associated with poor general condition, associated disease that make difficult in the treatments.

Female often has better prognosis, but this is also a weak predictor. This may be explained by the fact that lung cancer in women is less likely to be associated with tobacco than men as well as a higher rate of EGFR gene mutation, thus higher responding to targeted therapy agents.

4.1.2. Performance status index

In this study, all patients receiving concurrent chemoradiotherapy should be selected good performance status with Karnofsky 80 or above, of which 52.4% patients had Karnofsky 90-100. The good performance status index can be suffered from the toxicities due to chemoradiation therapy. Moreover, this index is an independent predictor.

For the results of treatment analysis according to the performance status index, the median overall survival time of the Karnofsky 90-100 group was 45.5 months that was higher than the Karnofsky 80 group of 17.4 months. The results of this study are in accordance with the classic NSCLC studies, in which the performance status index is an independent predictor.

4.1.3. Weight loss

In our study, 66.7% of patients had no loss or less than 5% of body weight within 3 months, 33.3% had a loss more than 5% of body weight before treatment.

In this study, patients in the non weight loss group (less than 5% of body weight) achieved significant survival prolongation compared with those in the weight loss group (median OS, 45.5 months vs. 12.1 months, $p=0.001$).

Our results were similar to those of many previous studies in NSCLC, in which pre-treatment weight loss was assessed as an independent prognostic factor.

4.1.4. Histopathological

In our study, adenocarcinoma accounted for the majority with 73.8% of cases, squamous cell carcinoma accounted for 21.4%, only 2/42 cases of large cell carcinoma accounted for 4.8%. The incidence of adenocarcinoma in our study was higher than that in the K Hospital in Vietnam (42%), whereas the rate of squamous cell carcinoma (21.4%) was lower than that (36%).

Our results are also comparable to some studies in Ho Chi Minh City. Vu Van Vu et al. (2005) at Ho Chi Minh City Oncology Hospital recorded 78.3% of adenocarcinoma and only 13.8% of squamous carcinoma. Tran Dinh Thanh et al, (2011) also reported the incidence of 87.9% for adenocarcinoma and only 9.1% for squamous cell carcinomas at Pham Ngoc Thach hospital. Large cell carcinoma is less common in Vietnam as well as in the world. In our study, there were 2 large cell carcinomas in total 42 cases, accounted for 4.8%. The above studies show that large cell carcinoma accounts for a modest proportion of 4 to 22.5%.

4.1.5. Stage of the disease.

* Primary tumor:

Frequencies of T1, T2, T3, T4 in our study were 7.1%, 14.3%, 31.0% and 47.6%, respectively. Thus, T3, T4 occupied the majority with the rate of 78.6%.

Tumor status is also a strong prognostic factor. The larger size of the tumor, the greater the probability of lymph node metastasis. The location of tumors is also a prognostic factor as T-stage. Peripheral tumors are often more likely to be surgically treated than central tumors.

* Regional nodal involvement:

In our study, assessing the stage of disease as well as the tumor, nodal status was based on PET/CT imaging. The rate of N2, N3 lymph node metastasis was 42.9% and 23.8%, respectively. When there is lymph node metastasis, the prognosis is much worse. The median survival time is inversely related to the number of metastatic nodes. In one study, Jonnalagadda S and colleagues found that the median survival time decreased from 8.8 years for patients with one nodal involvement to 3.9 years for those with number nodal metastasis from 8 or more.

4.2. Value of PET/CT simulation in radiotherapy planning.

The larger the tumor, the higher the maxSUV value, the worse the prognosis is. In our study, tumors above 5 cm had a mean maxSUV value higher than tumor size less than 5 cm with a mean of 13.00 and 8.29, respectively.

About the ability to detect regional nodal metastases, PET/CT detected additional nodal metastatic lesions in 13/42 patients (31.0%) that CT missed. Detection of additional regional nodal metastasis resulted in increased GTV but increased the control of the disease that was noted. In our study, the radiation dose in critical organs when planning with PET / CT simulations was within the safety limits according to international radiotherapy guidelines.

Thus, PET/CT simulation techniques may determine lesions earlier and more accurately than the CT as well as exactly distinguish healthy tissue from malignant tissue for high-dose radiotherapy to kill cancer cells radically while maintaining safety.

The application of PET/CT simulator with high sensitivity and specificity allows precise identification of nodal metastasis for radical radiotherapy purposes, no missed lesions and dose escalation as one of the most modern technique. According to Sulman EP (2009), radiotherapy with PET / CT simulation does not require prophylactic irradiation for regional lymph node system with a local recurrence rate of less than 2%.

4.3. Discuss treatment and safety in the study

4.3.1. Chemotherapy regimen

In our study, a 3-week course of Paclitaxel-Carboplatin (Paclitaxel 175 mg/m² on day 1, Carboplatin AUC₆, day 1, 21-day cycle), 90.5% of patients completed 6 cycles, only 9.5% failed to achieve because of disease progression that had to stop or changed chemotherapy regimen (1 patient 1 cycle, 2 patients 4 cycles, 1 patient 5 cycles). There were no cases to cancel chemotherapy due to toxicity.

There are a number of chemotherapy regimens in combination with radiotherapy, but Paclitaxel-Carboplatin regimen has shown good results with minimal toxicities. The combination of chemotherapy and radiotherapy has two effects: firstly, chemotherapy increases the sensitivity of radiation therapy; secondly, chemo-agents kill micro distant metastasis that diagnostic methods are not able to detect, including PET/CT. There are several trials using weekly Paclitaxel-Carboplatin regimen, but this only increases the sensitivity of radiotherapy, and the effect of killing the micro metastatic tissue is very low, because if the dose is reduced by 20%, the ability to be curative decreases to 50%, although there may be no change in response rates. Micro metastasis - one of the major causes of treatment failure in lung cancer. This was also why we chose every three-week PC regimen in this study.

4.3.2. Radiotherapy

In our study design, doses of 60 to 70 Gy delivered that depended on the tolerance of the surrounding benign organs such as the lung, esophagus, spinal cord and heart. Results obtained with the lowest radiation dose of 16 Gy and the highest of 70Gy. 91.5% of the patients achieved the recommended dosage, only 4/42 patients did not achieve 9.5%, in which one patient treated with 16 Gy had to stop radiotherapy because of severe pneumonia.

4.3.3. Toxicities of chemoradiotherapy

In our study, according to the WHO classification of hematological, liver and kidney toxicities, allgrade hematologic toxicities included leukopennia (52.4%, anemia (66.7%) and thrombocytopenia (9,5%). There were no cases of severe hemoglobin level at grade 3, 4. Severe neutropenia occurred in 5 patients, accounting for 11.9%. There was no severe thrombocytopenia. No patients developed severe renal failure. There was only one case of elevation in liver enzyme level at grade 3 (2.4%) but then recovered rapidly after medical treatment. No patients died from the toxicity of treatment.

We also evaluated non-hematologic toxicities according to CTCAE 4.0 version of National Institute of Cancer in 2009. Common toxicities included fatigue (57.1%), esophagitis (26.2%), pneumonia (28.6%) and dermatitis (52.4%). Severe toxicities including grade 3, 4 esophagitis occurred in 5 patients, accounting for 11.9%; Pneumonia grade 3, 4 encountered 3 cases, accounting for 7.1%. Vomiting was mild, accounting for 26.2%. Severe pneumonia and esophagitis were two toxicities leading to delay or cancellation of the treatment. The degree of esophagitis depended on the location of the tumor and the metastatic lymph nodes. Pneumonia could be related to treatment toxicity or disease progression during treatment.

In our study, chemoradiotherapy toxicities were lower than in other studies. These might be due to:

- We use the paclitaxel – carboplatin regimen for lower toxicity.
- Using involved field radiotherapy (IFRT), irradiation only to tumor and nodal involvement, no prophylaxis for regional lymph nodes, so the target volume is smaller, the surrounding organizations received less radiation dose, thus complications occurred less and more mild.
- Especially, we used PET/CT simulation that allows defining accurate identification, detect early lesions and easily distinguish tumor from healthy tissue. These might improve treatment effectiveness as well as reducing the volume of radiation leading to less complication.

4.4. Results

4.4.1. Response rate

In our study, the rate of disease control was 90.5% with complete response of 28.6%, partial response of 59.5%, and disease stability of 2.4%. There were 9.5% of the patients with disease progression. Compared with some domestic and abroad studies, the response rate in this study was higher. However, the more important thing is the long-term results through monitoring and evaluation of median time and rate of survival.

4.4.2. Local control, survival time and rates

In our study, the rate of local control at 1, 2, 3, 4 years was 72.9%, 59.5%, 39.6%, 39.6%, respectively. Of the patients who obtained local control, there were still many cases developed distant metastases. One remarkable thing in our study was that the survival rate was very high (over 80%) at 4 years with overall mean survival of 57.0 months in the complete response group. Two out of twelve patients died during follow-up. Disease-free survival time was 48.0 months and disease-free survival rates at 1 year, 2 years, 3 years and 4 years were 91.7%, 71.3%, 59.4% and 59.4%, respectively. There were 4/12 patients recurring during follow-up. Patients

who had not relapsed for the first three years did not recur in the following years. That might show that the method of the study is very radical.

The overall survival rates in our study at 1 year, 2 years, 3 years, 4 years were 78.6%, 51.3%, 39.6% and 31.7%, respectively. Mean survival time was 34.1 months. Median survival time was 25.0 months. Progression-free survival rate at 1 year, 2 years, 3 years, 4 years were 61.9%, 34.7%, 18.0% and 18.0%, respectively. The mean progression-free survival time was 24.2 months and the median progression-free survival time was 17.7 months. This study showed higher results than domestic and foreign studies on concurrent chemoradiotherapy.

Table 4.1. Overall survival time in some domestic and abroad studies

Study	N	Methods	Median survival time (months)	P value
Choy et al	40	CCRT + CCT	20.5	-
Belani et al	91	Induction Chemo - RT	13.0	>0.05
	74	Induction Chemo - CCRT	12.7	
	92	CCRT- CCT	16.3	
Huber et al	113	Induction Chemo - RT	14.1	0.091
	99	Induction Chemo - CCRT	18.7	
Vokes et al	161	CCRT	12	0.3
	170	Induction Chemo - CCRT	14	
Yamamoto et al	146	CCRT- CCT (A)	20.5	0.392 (A vsB) 0,876 (A sv C)
	147	CCRT- CCT (B)	19.8	
	147	CCRT- CCT (C)	22	
Tsujino K et al		CCRT- CCT	19.0	0.40
		CCRT	17.9	
Bùi Công Toàn et al	50	CCRT- CCT (B)	15	
Lê Tuấn Anh	60	CCRT	17.5	-
This study	42	CCRT - CCT With PET/CT simulation	25.0	-

We had some reasons for these results:

- In our study, using PET/CT for assessment with the higher accuracy, the removal of patients who were stage III on conventional means, but on PET/CT, they had distant metastases (stage IV).

- Our treatment protocol was combination many positive aspects such as concurrent chemoradiotherapy - consolidation chemotherapy, radiation therapy with individualized IFRT and especially using PET/CT simulation to detect early lesions and reduce omission of small metastatic lymphnodes that contribute to improve the effectiveness of treatment.

CONCLUSION

By studying 42 unresectable non-small cell lung cancer patients with locally advanced stage treated at the Nuclear Medicine and Oncology Center of the Bach Mai Hospital, we gave some conclusions as follows:

1. Some disease characteristics and PET/CT simulation in unresectable stage IIIA and stage IIIB of non-small cell lung cancer

-The most frequency group of age was 50-59, accounting for 50.0% with the median age was 57 years. The majority of patients was male, accounting for 83.3%.

- Adenocarcinoma occupied the majority with 73.8%, squamous cell carcinoma accounted for 21.4%. There were 59.5% and 40.5% of patients in stage IIIA and in stage IIIB, respectively.

- PET/CT was superior to CT alone for detecting additional nodal metastases in 13/42 patients, accounting for 31.0%.

- Irradiation doses for critical organs all were below the allowable thresholds for radiotherapy planning with PET/CT simulation. The mean pulmonary dose was 12.2 Gy with V20 of 22.0% for lung; the mean oesophageal dose was 18.6 Gy with the max dose of 58.0 Gy; max dose for spinal cord was 31.4 Gy; the mean heart dose was 8.4 Gy with V40 of 7.2%.

2. Treatment results

- The results of treatment were encouraging with overall survival rates at 1 year, 2 years, 3 years, 4 years of 78.6%, 51.3%, 39.6% and 31.7%, respectively. Mean survival time was 34.1 months. Median survival time was 25.0 months. Progression-free survival rates at 1 year, 2 years, 3 years, 4 years were 61.9%, 34.7%, 18.0% and 18.0%, respectively. The mean progression-free survival time was 24.2 months and the median progression-free survival time was 17.7 months.

- Hematological as well as non-hematological toxicities were minimized, especially in reducing severe grades. No patients died from the toxicity of treatment.

PROPOSAL

1. Non-small cell lung cancer patients should be performed by PET/CT before treatment to accurately assess the stage of disease to provide an optimal treatment protocol, and to make radiation plan based on PET/CT simulation if patients have indication for radiotherapy.
2. The combination of Paclitaxel-Carboplatin regime and radiotherapy based on PET/CT simulation for unresectable stage of non-small cell lung cancer has improved efficacy with acceptable toxicity. We should need more studies with a larger number of patients to give more reliable results.

**LIST OF RESEARCH WORKS PUBLISHED
RELATED TO THE THESIS**

1. **Vu Huu Khiem, Mai Trong Khoa (2015).** Evaluating the value of PET/CT simulation in detecting regional lymphnode involvement in non small cell lung cancer. *Journal of Clinical medicine*, 29, 115-119
2. **Vu Huu Khiem, Mai Trong Khoa, Nguyen Van Hieu (2015).** Results of concurrent chemoradiotherapy based on PET/CT simulation in the treatment of non small cell lung cancer. *Journal of Clinical medicine*, 29, 163-169