

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TRẦN THỊ THU TRANG

**NGHIÊN CỨU TÍNH AN TOÀN VÀ TÁC DỤNG
HỖ TRỢ ĐIỀU TRỊ CỦA CAO UP1 TRÊN BỆNH
NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ
GIAI ĐOẠN IIIB - IV**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI - 2017

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

TRẦN THỊ THU TRANG

**NGHIÊN CỨU TÍNH AN TOÀN VÀ TÁC DỤNG
HỖ TRỢ ĐIỀU TRỊ CỦA CAO UP1 TRÊN BỆNH
NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ
GIAI ĐOẠN IIIB - IV**

Chuyên ngành: Y học cổ truyền

Mã số: 62720201

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học

1. GS.TS. Nguyễn Nhược Kim

2. PGS.TS. Trần Đăg Khoa

HÀ NỘI - 2017

LỜI CẢM ƠN

Trước hết, tôi xin bày tỏ lòng tri ơn sâu sắc tới GS. TS. Nguyễn Nhược Kim - Nguyên Trưởng khoa Y học cổ truyền - Trường Đại học Y Hà Nội, người thầy đã tận tâm dạy bảo, trực tiếp hướng dẫn, truyền đạt kiến thức và những kinh nghiệm quý báu cho tôi trong suốt quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới PGS.TS. Trần Đăng Khoa - Giám đốc Bệnh viện Ung bướu Hà Nội, người thầy đã tận tình hướng dẫn, động viên, khích lệ, đồng thời tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình thực hiện đề tài và hoàn thành luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn PGS.TS Nguyễn Thị Thu Hà - Trưởng khoa Y học cổ truyền - Trường Đại học Y Hà Nội đã quan tâm, giúp đỡ, tạo mọi điều kiện thuận lợi để tôi có thể hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban Giám đốc Bệnh viện Đa khoa YHCT Hà Nội đã luôn tạo điều kiện giúp đỡ tôi trong suốt quá trình thực hiện đề tài, TS. Phạm Thị Vân Anh - Trưởng Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội, PGS.TS Hoàng Thị Mỹ Nhung - Phó chủ nhiệm bộ môn Sinh học tế bào - Khoa Sinh - Đại học KHTN - Đại học Quốc gia Hà Nội đã dành cho tôi sự giúp đỡ nhiệt tình, nhiều ý kiến quý báu để tôi có thể thực hiện được các nghiên cứu tại Bộ môn.

Tôi xin trân trọng cảm ơn tập thể bác sỹ, điều dưỡng khoa Nội I và Phòng Kế hoạch tổng hợp - Bệnh viện Ung bướu Hà Nội, tập thể cán bộ khoa Dược - Bệnh viện Đa khoa YHCT Hà Nội đã tạo mọi điều kiện thuận lợi và nhiệt tình giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện đề tài.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban giám hiệu, Phòng Đào tạo Sau đại học - Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi hoàn thành luận án.

Tôi vô cùng biết ơn các anh chị, bạn bè và đồng nghiệp ở Khoa YHCT - Trường Đại học Y Hà Nội đã dành cho tôi những tình cảm tốt đẹp, tạo điều kiện thuận lợi và giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Cuối cùng, tôi xin ghi nhớ những tình cảm, sự động viên, giúp đỡ của bố mẹ, chồng, hai con và người thân trong gia đình, những người đã luôn ở bên tôi, là chỗ dựa vững chắc để tôi yên tâm học tập và hoàn thành luận án.

Tác giả luận án

Trần Thị Thu Trang

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Trần Thị Thu Trang, nghiên cứu sinh khóa 33, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Y học cổ truyền, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy GS. TS. Nguyễn Nhược Kim - Nguyên Trưởng khoa Y học cổ truyền - Trường Đại học Y Hà Nội và Thầy PGS.TS. Trần Đăng Khoa - Giám đốc Bệnh viện Ung bướu Hà Nội.
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 7 năm 2017

Người viết cam đoan

Trần Thị Thu Trang

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

ALT	Alanine amino transaminase
AST	Aspartate amino transaminase
AUC	Area under the curve (Diện tích dưới đường cong)
BC	Bạch cầu
BN	Bệnh nhân
CD	Cluster of Differentiation (Dấu ấn bề mặt)
CEA	Carcinoembryonic antigen (Kháng nguyên biểu mô phôi)
CR	Complete response (Đáp ứng hoàn toàn)
CT	Computed tomography (Chụp cắt lớp vi tính)
CYFRA 21-1	Cytokeratin fragment 21-1
D	Date (Ngày)
ĐCSH	Đôi chứng sinh học
ĐCUT	Đôi chứng ung thư
EGFR	Epidermal growth factor receptor (Thụ thể yếu tố phát triển biểu mô)
GR	Growth Ratio (Tỷ số phát triển khối u)
Hb	Hemoglobin
HC	Hồng cầu
Hct	Hematocit
HE	Hematoxylin – Eosin
IL	Interleukin
IR	Inhibition Ratio (Tỷ số ức chế khối u)
KPS	Karnofsky Performance Status (Chỉ số toàn trạng Karnofsky)
LAK	Lymphokine activated killer cells (Tế bào giết lymphokine hoạt hóa)

LD ₅₀	Lethal dose 50 (Liều gây chết cho 50% động vật thử nghiệm)
LLC	Lewis Lung Carcinoma (Dòng tế bào biểu mô phổi)
M	Metastasis (Di căn)
MHC	Major histocompatibility complex (Phức hợp kháng nguyên phù hợp tổ chức)
MP	Mercaptopurin
MRI	Magnetic Resonance Imaging (Chụp cộng hưởng từ)
N	Node (Hạch)
NC	Nghiên cứu
NCCN	National Comprehensive Cancer Network (Mạng lưới ung thư toàn cầu)
NK	Natural killer (Tế bào giết tự nhiên)
NSE	Neuron specific enolase
PBS	Phosphate buffered saline (Dung dịch đệm phosphat)
PE	Phycoerythrin
PET	Positron Emission Tomography (Chụp cắt lớp phát xạ Positron)
PD	Progressive disease (Bệnh tiến triển)
PR	Partial response (Đáp ứng một phần)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (Tiêu chuẩn đáp ứng cho u đặc)
SD	Stable disease (Bệnh giữ nguyên)
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography (Chụp cắt lớp phóng xạ bằng bức xạ đơn photon)
T	Tumor (Khối u)
TC	Tiểu cầu
TCĐVN	Tiêu chuẩn dược điển Việt Nam
TCĐTQ	Tiêu chuẩn dược điển Trung Quốc

TDKMM	Tác dụng không mong muốn
TNF	Tumor necrosis factor (Yếu tố hoại tử u)
TKI	Tyrosine kinase inhibitors (Chất ức chế hoạt tính tyrosine kinase)
UP1	U phổi 1
UTBM	Ung thư biểu mô
UTP	Ung thư phổi
UTPKTBN	Ung thư phổi không tế bào nhỏ
VAS	Visual analogue scale (Thang điểm cường độ đau bằng thước đo hiển thị số)
WHO	World Health Organization (Tổ chức Y tế thế giới)
YHHĐ	Y học hiện đại
YHCT	Y học cổ truyền

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. TỔNG QUAN VỀ BỆNH UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ .	3
1.1.1. Nguyên nhân	3
1.1.2. Chẩn đoán.....	3
1.1.3. Phân loại, xếp giai đoạn ung thư phổi không tế bào nhỏ	10
1.1.4. Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ	14
1.2. TỔNG QUAN VỀ ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH TRONG UNG THƯ VÀ TẾ BÀO GÂY UNG THƯ THỰC NGHIỆM	21
1.2.1. Đáp ứng miễn dịch trong ung thư	21
1.2.2. Tế bào gây ung thư thực nghiệm.....	22
1.3. TỔNG QUAN VỀ UNG THƯ PHỔI THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN..	23
1.3.1. Quan niệm về ung thư phổi trong Y học cổ truyền.....	23
1.3.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của ung thư phổi theo Y học cổ truyền...	24
1.3.3. Các thể lâm sàng và phương pháp điều trị.....	27
1.3.4. Một số thuốc YHCT có tác dụng hỗ trợ điều trị ung thư đã được nghiên cứu.....	30
1.4. TỔNG QUAN VỀ THUỐC NGHIÊN CỨU	32
1.4.1. Cơ sở khoa học của sự hình thành bài thuốc UP1	32
1.4.2. Tổng quan về các vị thuốc trong cao UP1	34
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	40
2.1. CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU	40
2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	43
2.2.1. Nghiên cứu trên thực nghiệm.....	43
2.2.2. Nghiên cứu trên lâm sàng.....	44
2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	45
2.3.1. Phương pháp nghiên cứu trên thực nghiệm	45

2.3.2. Phương pháp nghiên cứu trên lâm sàng	50
2.4. XỬ LÝ SỐ LIỆU	58
2.5. ĐỊA ĐIỂM - THỜI GIAN NGHIÊN CỨU	58
2.6. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU	58
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	60
3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP, BÁN TRƯỜNG DIỄN, TÁC DỤNG ỨC CHẾ KHỐI U VÀ TĂNG CƯỜNG MIỄN DỊCH CỦA CAO UP1 TRÊN THỰC NGHIỆM.....	60
3.1.1. Độc tính cấp và bán trường diễn	60
3.1.2. Tác dụng của ức chế khối u và tăng cường miễn dịch.....	66
3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VỀ TÁC DỤNG HỖ TRỢ ĐIỀU TRỊ CỦA CAO UP1 TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IIIB-IV	70
3.2.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu	70
3.2.2. Đáp ứng cơ năng	73
3.2.3. Đáp ứng thực thể	81
3.2.4. Ảnh hưởng của cao UP1 lên các tác dụng không mong muốn của hóa trị	83
3.2.5. Ảnh hưởng của cao UP1 lên thời gian sống thêm.....	85
3.2.6. Tác dụng hỗ trợ điều trị trên các triệu chứng của Y học cổ truyền	86
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	87
4.1. VỀ TÍNH ĐỘC TÍNH CẤP, BÁN TRƯỜNG DIỄN, TÁC DỤNG ỨC CHẾ KHỐI U VÀ TĂNG CƯỜNG MIỄN DỊCH CỦA CAO UP1 TRÊN THỰC NGHIỆM.....	87
4.1.1. Độc tính cấp và bán trường diễn	87
4.1.2. Tác dụng ức chế khối u và tăng cường miễn dịch	91
4.2. VỀ TÁC DỤNG HỖ TRỢ ĐIỀU TRỊ CỦA CAO UP1 TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IIIB-IV .	97
4.2.1. Về đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu	97

4.2.2. Về đáp ứng cơ năng.....	100
4.2.3. Về đáp ứng thực thể	106
4.2.4. Về các tác dụng không mong muốn của hóa trị.....	109
4.2.5. Về thời gian sống thêm toàn bộ	113
4.2.6. Về các triệu chứng theo YHCT.....	116
KẾT LUẬN	117
KIẾN NGHỊ.....	119
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN	
LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1.	Triệu chứng cơ năng	51
Bảng 2.2.	Triệu chứng toàn thân theo Kanofsky	53
Bảng 2.3.	Phân độ TDKMM của hóa trị trên lâm sàng	55
Bảng 2.4.	Phân độ TDKMM của hóa trị trên cận lâm sàng.....	56
Bảng 3.1.	Mối liên quan liều lượng và độc tính cấp của UP1	60
Bảng 3.2.	Ảnh hưởng của cao UP1 lên trọng lượng cơ thể thỏ	61
Bảng 3.3.	Ảnh hưởng của cao UP1 lên số lượng các tế bào máu ngoại vi thỏ..	62
Bảng 3.4.	Ảnh hưởng của cao UP1 lên một số chỉ số huyết học	62
Bảng 3.5.	Ảnh hưởng của cao UP1 đến công thức bạch cầu trong máu thỏ ...	63
Bảng 3.6.	Ảnh hưởng của cao UP1 đến hàm lượng albumin, cholesterol toàn phần và bilirubin trong máu thỏ	64
Bảng 3.7.	Ảnh hưởng của cao UP1 đến nồng độ AST, ALT trong máu thỏ .	65
Bảng 3.8.	Ảnh hưởng của cao UP1 đến nồng độ creatinin trong máu thỏ .	65
Bảng 3.9.	So sánh thể tích khối u trung bình của các lô chuột sau khi kết thúc thử nghiệm	67
Bảng 3.10.	So sánh hiệu lực kháng u giữa các lô chuột	69
Bảng 3.11.	So sánh tỉ lệ tế bào TCD4 giữa các lô chuột	69
Bảng 3.12.	So sánh tỉ lệ tế bào TCD8 giữa các lô chuột	70
Bảng 3.13.	Phân bố bệnh nhân theo giới	71
Bảng 3.14.	Thay đổi triệu chứng đau ngực, khó thở, đờm máu, sốt trước và sau điều trị.....	76
Bảng 3.15.	Thay đổi mức độ đau theo thang điểm VAS	78
Bảng 3.16.	Thay đổi điểm KPS theo mức độ trước sau điều trị	79
Bảng 3.17.	Thay đổi kích thước u nguyên phát sau điều trị	81
Bảng 3.18.	Đáp ứng thực thể theo tiêu chuẩn RECIST sau điều trị	81

Bảng 3.19.	Sự thay đổi nồng độ CEA sau điều trị.....	82
Bảng 3.20.	Sự thay đổi nồng độ Cyfra 21-1 sau điều trị	82
Bảng 3.21.	Các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng sau điều trị.....	83
Bảng 3.22.	Các tác dụng không mong muốn trên cận lâm sàng sau điều trị..	84
Bảng 3.23.	Thời gian sống thêm trung bình.....	85
Bảng 3.24.	Sự thay đổi các triệu chứng của Y học cổ truyền sau điều trị....	86

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1:	Sự thay đổi thể tích trung bình khối u qua các lần đo	67
Biểu đồ 3.2:	Phân bố bệnh nhân theo tuổi.....	70
Biểu đồ 3.3:	Phân bố bệnh nhân theo lý do vào viện	71
Biểu đồ 3.4:	Phân bố bệnh nhân theo thời gian kể từ khi có triệu chứng đầu tiên đến khi nhập viện.....	72
Biểu đồ 3.5:	Phân bố bệnh nhân theo giai đoạn bệnh	73
Biểu đồ 3.6:	Thay đổi triệu chứng cơ năng sau các chu kỳ điều trị	73
Biểu đồ 3.7:	Thay đổi điểm trung bình triệu chứng ho theo thời gian.....	74
Biểu đồ 3.8:	Thay đổi triệu chứng khạc đờm theo thời gian.....	75
Biểu đồ 3.9:	Thay đổi điểm trung bình triệu chứng mệt mỏi theo thời gian ...	77
Biểu đồ 3.10:	Thay đổi điểm trung bình triệu chứng ăn kém theo thời gian điều trị.....	77
Biểu đồ 3.11:	Thay đổi điểm VAS trung bình theo thời gian	79
Biểu đồ 3.12:	Thay đổi điểm KPS trung bình theo thời gian điều trị	80
Biểu đồ 3.13:	Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân hai nhóm	85

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. U thùy giữa phổi phải	6
Hình 1.2. Công thức hóa học của paclitaxel	19
Hình 1.3. Công thức hóa học của carboplatin.....	20
Hình 2.1. Tế bào UTPKTBN LLC sau 24h (A), sau 48h (B), sau 72h (C) hoạt hóa.....	42
Hình 2.2. Các cá thể chuột được gây u ở ngày thứ 09 sau cấy ghép.....	47

DANH MỤC ẢNH

Ảnh 3.1: Hình ảnh khối u ở các lô chuột sau khi kết thúc thí nghiệm.....	66
--	----

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là bệnh lý ác tính thường gặp nhất và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư trên thế giới, trong đó chiếm 85% là ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) [1],[2]. Khoảng 80% bệnh nhân UTPKTBN được chẩn đoán ở giai đoạn tiến xa (IIIB-IV), điều trị chủ yếu dùng các phương pháp toàn thân như hóa trị, điều trị đích, điều trị miễn dịch. Phương pháp hóa trị gây độc tế bào ngoài tác động lên khối u còn ảnh hưởng đến các tế bào lành, gây ra nhiều tác dụng không mong muốn (TDKMM) như giảm hemoglobin, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, rối loạn tiêu hóa, suy gan, suy thận..., ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc sống và thời gian sống thêm của người bệnh [3],[4],[5],[6],[7].

Liệu pháp điều trị đích tác động đặc hiệu lên các thụ thể tế bào ung thư, ức chế sự phát triển khối u, cải thiện triệu chứng, giảm các tác dụng không mong muốn. Tuy nhiên, chỉ định dùng thuốc còn phụ thuộc vào chẩn đoán mô bệnh học và tình trạng đột biến gen của người bệnh. Với những bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến không có đột biến gen EGFR (yếu tố phát triển biểu mô) hoặc ung thư biểu mô tế bào vảy... thì hóa trị là phương pháp điều trị tối ưu [6],[7],[8]. Bên cạnh đó, giá thành thuốc điều trị đích rất cao, phần lớn bệnh nhân không có đủ điều kiện áp dụng.

Với mong muốn tìm ra được các thuốc vừa có tác dụng hạn chế sự phát triển khối u, giảm được độc tính, vừa có giá thành hợp lý, đã định hướng các nhà khoa học tìm đến các thuốc có nguồn gốc tự nhiên. Bài thuốc Tiên ngư thang do Trần Nhuệ Thâm xây dựng dựa trên nguyên nhân và bệnh sinh của UTPKTBN theo Y học cổ truyền (YHCT), với thành phần gồm các vị thuốc có tác dụng thanh nhiệt giải độc, hoạt huyết, trừ đàm, tán kết. Qua nhiều công trình nghiên cứu, thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng tại Trung Quốc,

bài thuốc Tiên ngư thang đã chứng tỏ hiệu quả rất tốt trong điều trị bệnh UTPKTBN: kích thước khối u giảm, thời gian sống kéo dài hơn, chất lượng cuộc sống được cải thiện...[9],[10],[11],[12],[13],[14]. Tuy nhiên, khi áp dụng rộng rãi trên lâm sàng, ở mỗi giai đoạn bệnh cần phải có sự gia giảm phù hợp để tăng hiệu quả điều trị.

Tại Việt Nam, số lượng bệnh nhân bệnh nhân UTPKTBN ngày càng nhiều, chủ yếu phát hiện bệnh ở giai đoạn tiến xa, nên nhu cầu sử dụng các chế phẩm YHCT để hỗ trợ điều trị là rất lớn. Vì vậy, với thành phần chính là bài Tiên ngư thang, dựa trên các triệu chứng bệnh chủ yếu ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn cuối, nhóm nghiên cứu đã gia giảm một số vị thuốc, và xây dựng lên bài thuốc UP1, chế thành dạng cao lỏng, gọi là cao UP1 và tiến hành thực hiện đề tài: **“Nghiên cứu tính an toàn và tác dụng hỗ trợ điều trị của cao UP1 trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIb - IV”** với 2 mục tiêu:

- 1. Nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn, tác dụng ức chế khối u và tăng cường miễn dịch của cao UP1 trên thực nghiệm.*
- 2. Đánh giá tác dụng hỗ trợ điều trị của cao UP1 trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIb - IV.*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. TỔNG QUAN VỀ BỆNH UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

1.1.1. Nguyên nhân

Ung thư phổi là bệnh có liên quan mật thiết với các yếu tố môi trường. Các nhà khoa học đã chứng minh được thuốc lá là nguyên nhân của 85% UTP [15],[16],[17]. Trong số các chất gây UTP trong khói thuốc lá phải kể đến nicotin, nitrosamines, benzopyrene diol epoxide là các chất gây ung thư mạnh trên thực nghiệm. Nguy cơ mắc UTP ở người hút thuốc lá cao gấp 20 - 40 lần so với những người không hút thuốc và làm giảm tuổi thọ trung bình 15 năm. Hút thuốc lá thụ động cũng làm tăng nguy cơ UTP lên 24% [18],[19],[20], [21]. Các yếu tố môi trường như arsenic, asbestos, beryllium, hydrocarbones, khí mustard, tia phóng xạ cũng là các tác nhân gây UTP [15],[22],[23],[24].

Bệnh lý mạn tính ở phổi: Các nốt vôi hóa, các sẹo cũ do lao, các viêm phế quản có sẵn dị dạng biểu bì ... là yếu tố thuận lợi gây UTP [25].

Nội tiết thay thế: Nhiều nghiên cứu không chứng minh được việc sử dụng nội tiết thay thế ở phụ nữ mãn kinh làm tăng tỷ lệ UTP. Tuy nhiên tỷ lệ tử vong tăng ở những bệnh nhân này khi mắc UTP [25]. Những phụ nữ đã từng dùng estrogen kết hợp progestin dưới 5 năm làm giảm nhẹ nguy cơ UTP [26],[27]. Tuổi mãn kinh càng cao càng giảm nguy cơ UTP, tăng số con đi kèm tăng nguy cơ UTP [28].

Tuổi: Hay gặp ở lứa tuổi 35-75, đỉnh cao ở lứa tuổi 55 - 65 [6],[15].

Giới: Nam nhiều hơn nữ, tỷ lệ nam/nữ khoảng 6:1. Tại Việt Nam, từ trước năm 1994 tỷ lệ mắc nam/nữ khoảng 8:1; hiện nay là 4:1 [6],[15].

1.1.2. Chẩn đoán

Hiện nay có nhiều phương pháp chẩn đoán UTP nói chung và UTPKTBN đang được áp dụng có hiệu quả như chẩn đoán lâm sàng, chẩn

đoán hình ảnh X quang, hình ảnh Y học hạt nhân, chẩn đoán tế bào và mô bệnh học, miễn dịch học... Các phương pháp này đều có vai trò nhất định, đóng góp cho chẩn đoán sớm và chính xác UTP. Tuy nhiên, cho đến nay mô bệnh học vẫn được coi là tiêu chuẩn vàng cho chẩn đoán xác định ung thư nói chung và UTP nói riêng [6].

1.1.2.1. Chẩn đoán lâm sàng

Phần lớn bệnh nhân UTPKTBN được phát hiện ở giai đoạn muộn với các triệu chứng lâm sàng phong phú và chia thành 4 nhóm:

**** Triệu chứng do sự phát triển tại chỗ của khối u***

Biểu hiện chủ yếu là ho, ho ra máu, đau ngực, khó thở do khối u làm bí tắc phế quản, xâm lấn màng phổi. Tổn thương tim gây tràn dịch màng tim, rối loạn nhịp tim. Khó nuốt, nuốt đau do chèn ép thực quản. Phù cổ mặt hoặc phù áo khoác, nhức đầu, chóng mặt, ù tai, khó ngủ, tím mặt hoặc cả nửa người trên do chèn ép tĩnh mạch chủ trên.

Triệu chứng chèn ép thần kinh như khàn tiếng, giọng đôi (chèn ép dây thần kinh quặt ngược), hồi hộp trống ngực, nấc, khó thở (chèn ép dây thần kinh phế vị), nấc, đau vùng cơ hoành, khó thở (chèn ép dây thần kinh hoành), đau vai cánh tay cùng bên, tê bì rối loạn cảm giác dọc mặt trong cánh tay (chèn ép đám rối thần kinh cánh tay gây hội chứng Pancoast - Tobias), sụp mi, co đồng tử, lác ngoài, đau vai gáy (chèn ép hạch thần kinh giao cảm và đám rối thần kinh cổ gây hội chứng Claude - Bernard - Horner) [4],[5],[6].

**** Các hội chứng cận ung thư***

Hội chứng cận ung thư là tập hợp các triệu chứng gây ra bởi các chất được sản sinh từ khối u, thường xuất hiện ở giai đoạn muộn, biểu hiện trên hệ thần kinh, xương khớp, huyết học, da, nội tiết, thận tiết niệu: bệnh thần kinh cảm giác bán cấp, hội chứng Pierre Marie, hội chứng huyết học (tăng hồng cầu, thiếu máu, đông máu nội mạch rải rác, tăng tiểu cầu, tăng bạch cầu đa

nhân), hội chứng cận u biểu hiện ở da (viêm da cơ, sùng hóa ở lòng bàn tay). Hội chứng tăng calci huyết, hội chứng tiết hormon chống bài niệu không phù hợp ADH (Schwartz Barter), hội chứng tăng tiết ACTH, hội chứng do tăng sản sinh β HCG... Viêm nội tâm mạc, huyết tắc không nhiễm khuẩn, huyết tắc ở xa, tình trạng máu nhanh đông... Viêm cầu thận, hội chứng thận hư gây phù do giảm protein máu, protein niệu $> 3\text{g}/24\text{giờ}$... [4],[5],[6],[24].

** Triệu chứng di căn*

UTPKTBN có thể di căn tới tất cả các cơ quan, tỷ lệ di căn phụ thuộc vào mức độ ác tính của từng typ mô bệnh học và giai đoạn bệnh. Phổ biến nhất là di căn hạch, não, xương, gan. Ngoài ra có thể di căn hạch ổ bụng, thượng thận, phổi đối bên... [4],[5],[6].

*** Triệu chứng toàn thân** không đặc hiệu như chán ăn, gầy sút, thiếu máu, sốt... [4],[5],[6].

1.1.2.2. Chẩn đoán cận lâm sàng

*** Chẩn đoán hình ảnh**

Là bước cơ bản cho chẩn đoán ban đầu và chẩn đoán giai đoạn UTPKTBN.

- *X quang phổi thẳng nghiêng*: cho thấy khối trong lòng ngực với những đặc điểm nghi ngờ: hình mờ khu trú (nốt hoặc khối), có viền rõ hoặc mờ, nếu đường kính $> 3\text{cm}$ phần lớn là ác tính.

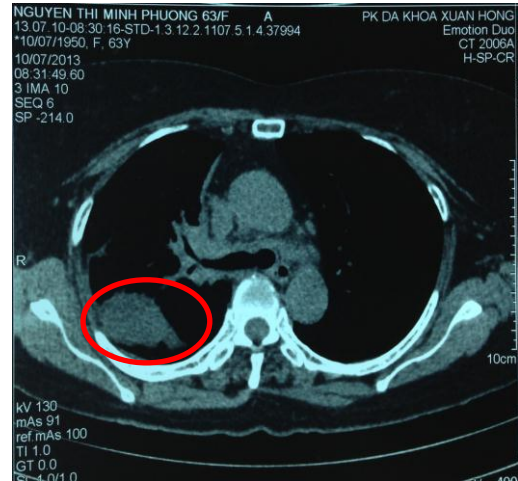
Nhược điểm của X quang: Bỏ sót 12-30% tổn thương và không khẳng định tổn thương là ung thư. Khó phân biệt các trường hợp viêm, xơ sau tia xạ, sau phẫu thuật với khối u ác tính tái phát cũng như các khối u nằm cạnh rốn phổi và trung thất [6],[29].

- *Chụp cắt lớp vi tính (Computed tomography - CT)*

Rất có giá trị trong đánh giá u nguyên phát, đặc biệt khi khối u nằm ở những vị trí bị che lấp bởi cơ hoành, khối u ở trung thất mà Xquang quy ước không phát hiện được. Hình ảnh CT cho phép thấy rõ vị trí, kích thước, mức

độ xâm lấn u và các tổn thương di căn. Đối với u nguyên phát, CT có thể phát hiện được khối u 0,5 - 1cm.

CT ngực thường được sử dụng trong hướng dẫn chọc dò sinh thiết các tổn thương trong lồng ngực: tại u, tại hạch rốn phổi, trung thất để lấy bệnh phẩm làm chẩn đoán tế bào học, mô bệnh học giúp chẩn đoán xác định ung thư [30].



Hình 1.1: U thùy giữa phổi phải [37]

- *Chụp cộng hưởng từ (Magnetic Resonance Imaging - MRI)*

MRI có thể phát hiện được nhiều ổ tổn thương cùng lúc, kích thước < 0,5cm. Đối với khối u não, MRI cho phép xác định chính xác vị trí, số lượng, kích thước khối u. Độ nhạy của MRI cao trong phát hiện khối di căn não [31],[32]. Vì vậy, hướng dẫn NCCN đưa ra việc sử dụng MRI cho chẩn đoán ban đầu thường quy để phát hiện di căn não, trừ giai đoạn IA [33].

- *Chụp cắt lớp phóng xạ bằng bức xạ đơn photon - SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)*

SPECT phổi sử dụng đồng vị phóng xạ phát tia gama ^{99m}Tc MIBI, giúp đánh giá về mặt hình ảnh chức năng của mô, cơ quan. Có giá trị trong đánh giá di căn hạch trung thất để xác định giai đoạn UTP. Độ nhạy là 85,7% - 89,8%, độ đặc hiệu 100%, độ chính xác trên 90% [34],[35],[36].

- *Chụp cắt lớp phát xạ Positron - PET (Positron Emission Tomography)*

Chụp PET là phương pháp tương đối mới để đánh giá những bệnh nhân UTPKTBN. Nguyên tắc cơ bản của ghi hình khối u bằng PET là sự tập trung đặc hiệu dược chất phóng xạ. Tại các nơi có tập trung các dược chất phóng xạ (tổ chức bệnh lý hay khối u ung thư), sẽ có sự chênh lệch rõ nét hoạt độ

phóng xạ cao hơn tổ chức lành xung quanh. Hình ảnh thu được sẽ là hình ảnh các tổ chức ung thư đặc hiệu ở giai đoạn rất sớm, thậm chí ngay khi các tế bào ung thư đang mới ở giai đoạn rối loạn chuyển hoá [38].

Có thể kết hợp PET với CT scanner (PET/CT) sẽ thu được cả hình ảnh cấu trúc giải phẫu rõ nét của CT và hình ảnh chức năng chuyển hóa của PET. PET, PET/CT là phương pháp có độ nhạy và độ đặc hiệu rất cao (90%), đặc biệt trong phát hiện hạch di căn $\leq 1,5\text{cm}$ [39]. Ngoài ra, do khả năng quét toàn thân nên PET/CT cũng là công cụ hữu hiệu để đánh giá tổn thương di căn ngoài phổi, độ nhạy là 90-92% [37],[38],[40].

Hiện nay, còn có chụp PET/MRI giúp chẩn đoán tốt hơn tổn thương phần mềm bị xâm lấn [37].

** Chẩn đoán qua nội soi và các phương pháp thăm dò xâm nhập lấy bệnh phẩm khác*

- *Nội soi phế quản ống mềm*: tương đối an toàn, hiệu quả, được sử dụng rộng rãi trong chẩn đoán UTP. Có thể quan sát trực tiếp, xác định vị trí tổn thương (thuộc nhánh nào, lòng hay thành phế quản), hình thái tổn thương (sùi, loét, thâm nhiễm, chít hẹp hay phổi hợp, đang chảy máu...), mức độ lan tràn của tổn thương (khu trú hay lan toả) hay tổn thương từ ngoài vào gây xẹp phế quản [6],[7],[41],[42].

Tuy nhiên, nội soi phế quản ống mềm chỉ soi được đến nhánh phế quản thứ 6 (vùng trung tâm và vùng giữa), không thấy được tổn thương ngoại vi, cũng có thể có tai biến khi soi, biến chứng sau thủ thuật [41],[42].

- *Nội soi màng phổi*: bao gồm nội soi màng phổi ống mềm, nội soi màng phổi dưới sự hỗ trợ của video. Cho phép quan sát khoang màng phổi và các cấu trúc trong lồng ngực, sinh thiết các tổn thương [6].

- *Nội soi trung thất (Mediastinoscopy)*: có giá trị trong đánh giá hạch trung thất, thậm chí cả trường hợp PET/CT không phát hiện được. Nội soi phế

quản kết hợp với CT scan với nội soi trung thất làm tăng độ chính xác trong chẩn đoán hạch trung thất so với CT scan đơn thuần (89% so với 71%) [43].

- *Nội soi lồng ngực đơn thuần hoặc nội soi lồng ngực dưới sự trợ giúp của video*: với ống nội soi được đưa vào khoang lồng ngực để sinh thiết khối nghi ngờ ở phổi hay hạch vùng, kiểm tra bề mặt phổi và lấy bệnh phẩm trong trường hợp có tràn dịch màng phổi [6].

- *Sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của CT Scanner*: thích hợp với những vị trí nội soi phế quản không quan sát được như u ngoại vi hay những trường hợp không nội soi phế quản được. Phương pháp này cũng được áp dụng rộng rãi và khá an toàn dưới sự hỗ trợ của CT hướng đường đi của kim sinh thiết. Bệnh phẩm lấy được từ phương pháp này có thể giúp chẩn đoán xác định, chẩn đoán mô bệnh học, giúp phân giai đoạn và sử dụng trong các xét nghiệm sinh học định hướng điều trị [6].

- *Chọc hút kim nhỏ dưới hướng dẫn của siêu âm nội soi qua thực quản và chọc xuyên thành phế quản qua nội soi siêu âm phế quản*: là những phương pháp rất hữu dụng trong chẩn đoán giai đoạn và chẩn đoán các tổn thương tại trung thất. Trường hợp kết quả bệnh phẩm âm tính với hai phương pháp này mà nghi ngờ sẽ tiến hành các phương pháp khác như nội soi trung thất, sinh thiết xuyên thành dưới hướng dẫn của CT, phẫu thuật nội soi lồng ngực dưới sự trợ giúp của video và mở trung thất trước [44],[45],[46].

* *Xét nghiệm tế bào*

Là phương pháp bước đầu giúp chẩn đoán ung thư. Xét nghiệm tế bào học các bệnh phẩm như: đờm, dịch chải rửa phế quản, chất quét tổn thương qua soi phế quản, phiên đồ áp các mảnh sinh thiết, tế bào dịch màng phổi, màng tim, bệnh phẩm sau phẫu thuật, chọc hút kim nhỏ xuyên thành phế quản hoặc chọc hút kim nhỏ xuyên thành ngực [6],[7].

** Xét nghiệm mô bệnh học*

Là xét nghiệm cơ bản nhất, tiêu chuẩn vàng, có ý nghĩa quyết định trong chẩn đoán xác định UTP. Bệnh phẩm mô bệnh học được lấy qua: nội soi phế quản ống mềm, sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của CT, sinh thiết qua nội soi trung thất, sinh thiết qua nội soi xuyên thành thực quản siêu âm, nội soi màng phổi, mở ngực hay sau phẫu thuật...

Với những mảnh sinh thiết nhỏ khó phân biệt loại mô bệnh học có thể sử dụng hoá mô miễn dịch để phân biệt. Hiện nay, để phân loại mô bệnh học chính xác, chỉ định nhuộm hóa mô miễn dịch gần như là thường quy.

Ngoài giá trị chẩn đoán xác định, chẩn đoán nguồn gốc u qua sự biệt hóa của tế bào/mô bệnh để phân loại mô bệnh học, các dấu ấn sinh học được xác định bằng hóa mô miễn dịch còn giúp dự báo đáp ứng với liệu pháp điều trị miễn dịch [6],[7]. Gần đây các dấu ấn sinh học xác định kháng thể kháng thụ thể chết theo chương trình-1 (PD-1) (programmed death-1) trên tế bào lymphoT, kháng thể kháng với các yếu tố thúc đẩy quá trình chết theo chương trình PD-L1 trên tế bào ung thư cũng được sử dụng để dự báo khả năng đáp ứng của bệnh nhân với liệu pháp điều trị miễn dịch.

** Xét nghiệm sinh học phân tử*

Có giá trị trong định hướng và dự báo đáp ứng với điều trị nhắm trúng đích. Các dấu ấn sinh học được xác định bằng kỹ thuật sinh học phân tử là các đột biến gen đặc hiệu giúp lựa chọn phác đồ điều trị, dự báo khả năng đáp ứng hoặc kháng thuốc với liệu pháp điều trị đích [8],[47].

*** Các xét nghiệm khác**

- Chỉ điểm khối u:

+ Kháng nguyên biểu mô phôi CEA (Carcino embryonic antigen):

Nồng độ CEA có liên quan với giai đoạn và tiến triển của UTP, có giá trị trong tiên lượng và theo dõi đáp ứng điều trị. CEA ít có giá trị trong chẩn đoán do độ nhạy và độ đặc hiệu kém, có thể tăng ở người hút thuốc, mắc bệnh phổi mạn tính.

Giá trị bình thường: Người không hút thuốc: 0 - 2,5 ng/ml

Người hút thuốc: 0 - 5 ng/ml

Trong ung thư phổi, 29% có giá trị CEA >10 ng/ml [48],[49].

+ Cyfra 21-1 (Cytokeratin fragment 21-1): có giá trị trong chẩn đoán và theo dõi kết quả điều trị của UTPKTBN typ tế bào vảy và typ biểu mô tuyến.

Giá trị bình thường trong huyết thanh:

< 2,0 ng/ml ở 95% người khỏe mạnh bình thường

< 3,3 ng/ml ở 95% người bị các bệnh phổi lành tính

Độ nhạy trong chẩn đoán UTP của Cyfra 21-1 từ 41% - 68% với giá trị ngưỡng từ 3,3 - 3,6 ng/ml.

Theo dõi diễn biến của bệnh: Sự giảm mức độ Cyfra 21-1 huyết tương > 27% sau một đợt hóa trị liệu cho phép đánh giá đáp ứng sớm của điều trị. Mức độ Cyfra 21-1 có thể tăng trở lại khi bệnh tái phát [48],[49].

+ Ngoài ra còn có NSE (Neuron-specific enolase), SCC (squamous cell carcinoma, CA19-9 (carcinoma antigen)... độ nhạy và đặc hiệu thấp, có giá trị theo dõi điều trị.

- Xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu, điện tim, siêu âm tim... đánh giá chức năng các cơ quan [6],[49].

- Đo chức năng hô hấp: Giúp đánh giá khả năng phẫu thuật. Phẫu thuật được chỉ định khi chức năng thông khí còn tốt (FEV1 > 60%) [6].

- Siêu âm: Siêu âm ổ bụng tìm di căn gan, thượng thận, hạch ổ bụng... Siêu âm doppler tĩnh mạch các chi phát hiện các huyết khối tĩnh mạch thứ phát do ung thư phổi [6]...

1.1.3. Phân loại, xếp giai đoạn ung thư phổi không tế bào nhỏ

1.1.3.1. Theo giải phẫu bệnh

Chẩn đoán mô bệnh học giúp chẩn đoán xác định, phân loại được một số typ mô bệnh học của UTP.

Theo phân loại mô bệnh học ung thư phổi năm 2004 của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), UTP chia 2 nhóm chính là ung thư phổi tế bào nhỏ chiếm khoảng 15% và UTPKTBN chiếm khoảng 85% [6],[50].

UTPKTBN bao gồm ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô tế bào lớn và ung thư biểu mô không phân loại khác. Phân loại chi tiết như sau [6],[50]:

- Ung thư biểu mô (UTBM) tuyến (*Adenocarcinomas*) 40%
 - UTBM tuyến xuất phát từ biểu mô phế nang
 - UTBM tuyến nang
 - UTBM tuyến nhú
 - UTBM tuyến vi nhú
 - UTBM tuyến đặc
 - UTBM tuyến xâm lấn chế nhày
 - UTBM tuyến xâm lấn chế nhày hỗn hợp
 - UTBM tuyến dạng nhày
 - UTBM tuyến bào thai
 - UTBM tuyến ruột
 - UTBM tuyến xâm lấn tối thiểu
 - Tổn thương tiền xâm lấn
 - Loạn sản biểu mô tuyến điển hình
 - UTBM tuyến trong biểu mô
- Ung thư biểu mô vảy (*Squamous cell carcinomas*) 25 - 30%
 - Có keratin (Keratinizing)
 - Không có keratin (Non-keratin)
 - Dạng nhú
 - Basaloid squamous cell carcinoma
 - Tổn thương tiền ung thư

UTBM vảy trong biểu mô (Squamous cell carcinoma in situ)

U thần kinh nội tiết

UTBM thần kinh nội tiết tế bào lớn

U carcinoid

Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia

- Ung thư biểu mô tế bào lớn (*Large cell carcinomas*) 10 - 15%

- Ung thư biểu mô không phân loại khác.

1.1.3.2. Theo TNM

Dựa vào hệ thống phân loại quốc tế về UTP đã được sửa đổi và thông qua bởi Hiệp hội chống ung thư Hòa Kỳ AJCC (American Joint Committee on Cancer) và Hiệp hội chống ung thư quốc tế UICC 2009 (Union International contre le Cancer). Gần đây nhất (1/2010), được Hiệp hội nghiên cứu ung thư phổi quốc tế IASLC sửa đổi, bổ sung, đưa ra bản phân loại thứ 7 [51],[52]:

T: U nguyên phát (*Tumor*)

T0: Không tìm thấy u nguyên phát

Tx: Không đánh giá được khối u nguyên phát, có chẩn đoán tế bào ung thư ở đờm hoặc dịch rửa phế quản nhưng không nhìn thấy ở chẩn đoán hình ảnh hoặc nội soi phế quản.

Tis: Ung thư khu trú tại chỗ

T1: Đường kính u ≤ 3 cm, xung quanh là tổ chức lành. Soi phế quản chưa thấy tổn thương phế quản cuống thùy, chỉ ở phân thùy hoặc xa hơn.

+ T1a: Đường kính u ≤ 2 cm

+ T1b: Đường kính u > 2 cm nhưng ≤ 3 cm

T2: Khối u có một trong các đặc điểm về kích thước hoặc mức lan:

+ Kích thước lớn nhất > 3 cm

+ Xâm lấn vào phế quản gốc nhưng cách cửa phế quản ≥ 2 cm

- + Xâm lấn vào màng phổi lá tạng
- + Xẹp hoặc viêm phổi sau tắc phế quản đi kèm có thể vượt quá vùng rốn phổi nhưng không chiếm toàn bộ phổi.

T2a: Đường kính u > 3 nhưng ≤ 5 cm

T2b: Đường kính u > 5 nhưng ≤ 7 cm

T3: Khối u có kích thước > 7 cm hoặc có xâm lấn thành ngực, cơ hoành, màng phổi trung thất, màng ngoài tim (nhưng không có tổn thương tim, mạch máu lớn, khí quản, thực quản, cột sống). Soi phế quản thấy có tổn thương phế quản gốc, cách carina < 2 cm nhưng chưa xâm lấn carina.

T4: U mọi kích thước, có xâm lấn trung thất, tim hoặc mạch máu lớn, khí quản, thực quản, thân đốt sống, carina.

N: Hạch vùng (*Nodes*)

N0: Không có di căn đến hạch.

N1: Tổn thương hạch cạnh phế quản hoặc cạnh rốn phổi cùng bên

N2: Tổn thương hạch trung thất cùng bên hoặc hạch dưới carina

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

M: Di căn xa (*Metastasis*)

M0: Chưa có di căn xa

M1: Có di căn xa

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

M1b: Di căn xa (thượng thận, gan, xương, não).

Phân loại giai đoạn ung thư theo TNM (lần thứ 7) [52]

Giai đoạn	T	N	M
IA	T1	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a, T1b, T2a	N1	M0
	T2b	N0	
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	
IIIA	T1a, T1b, T2a	N2	M0
	T3	N1, N2	
	T4	N0, N1	
IIIB	T4	N2, N3	M0
	Bất kỳ T	N3	
IV	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1

1.1.4. Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ

Các phương pháp chính điều trị UTPKTBN là phẫu thuật, xạ trị, điều trị toàn thân, trong đó điều trị bằng phẫu thuật là phương pháp mang lại kết quả tốt nhất. Chỉ định điều trị phụ thuộc vào giai đoạn bệnh, chức năng hô hấp và toàn trạng bệnh nhân.

1.1.4.1. Điều trị theo giai đoạn**•Giai đoạn I**

- Phẫu thuật.

- Hóa trị bổ trợ: không chỉ định ở giai đoạn IA; giai đoạn IB có thể dùng và nên dùng phác đồ có chứa muối platinum (có thể cải thiện thời gian sống thêm) [3],[6],[7].

- Xạ trị: Khi bệnh nhân không có chỉ định phẫu thuật hoặc từ chối phẫu thuật [3],[6],[7],[24],[53].

- **Giai đoạn II**

- T1,2N1: Phẫu thuật + vét hạch. Nếu rìa diện cắt (-): Hóa trị + xạ trị, rìa diện cắt (+): Phẫu thuật lại + hóa trị hoặc hóa xạ đồng thời + hóa trị
- T3N0,1: Tùy thuộc vào vị trí u và mức độ xâm lấn trung thất
- + U thùy trên: Hóa xạ đồng thời + phẫu thuật + hóa trị
- + U xâm lấn thành ngực, đường dẫn khí: Phẫu thuật luân hay hóa trị hoặc hóa xạ đồng thời tiền phẫu [3],[6],[7],[24],[53].

- **Giai đoạn III**

- Giai đoạn IIIA:
 - + Lựa chọn tốt nhất: Hóa trị bổ sung sau xạ trị, xem xét khả năng can thiệp phẫu thuật.
 - + Phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn khối u, xạ trị hậu phẫu: cải thiện tỷ lệ tái phát tại chỗ, không cải thiện được thời gian sống thêm toàn bộ.
 - + Nếu không thể phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn u: Xạ trị với tác dụng giảm nhẹ bệnh, tỷ lệ sống sau 5 năm rất thấp. Một nghiên cứu cho thấy điều trị hóa chất kết hợp tia xạ giảm được 10% tỷ lệ chết so với nhóm điều trị bằng tia xạ đơn thuần [3],[6],[7],[24],[53].
- Giai đoạn IIIB:
 - + Với T1-3N3 (u chưa xâm lấn hoặc có xâm lấn thành ngực, cơ hoành, màng phổi trung thất, màng ngoài tim, tổn thương hạch đối bên) hoặc T4N2-3 (u có xâm lấn xung quanh, tổn thương hạch cùng bên): Hóa xạ đồng thời.
 - + Xạ trị giúp giảm triệu chứng ở bệnh nhân thể trạng yếu. Kết hợp hóa trị giảm được 10% tỷ lệ tử vong so với điều trị bằng xạ trị đơn thuần.
 - + Với những bệnh nhân không còn chỉ định phẫu thuật, có xu hướng điều trị hóa xạ đồng thời, sau đó hóa trị bổ trợ [3],[6],[7],[24],[53].

- **Giai đoạn IV**

Hóa trị là phương pháp chính, có vai trò cải thiện thời gian sống thêm và giảm nhẹ triệu chứng [5],[6]. Kết hợp liệu pháp nhắm trúng đích để có hiệu

quả điều trị tốt hơn, hạn chế độc tính từ thuốc độc tế bào. Thuốc điều trị nhắm trúng đích trong điều trị UTPKTBN có 2 nhóm:

- Nhóm các kháng thể đơn dòng (*monoclonal antibodies*): Cetuximab (kháng thể đơn dòng gắn yếu tố phát triển biểu mô - EGFR), Bevacizumab (kháng thể đơn dòng gắn yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu - VEGF) được sử dụng thay thế cho hóa trị hoặc kết hợp với hóa trị. Phối hợp Cetuximab với phác đồ Cisplatin cộng Vinorelbine có hiệu quả kéo dài thời gian sống thêm. Phối hợp Bevacizumab với những phác đồ 2 thuốc có chứa platinum giúp tăng thời gian sống thêm toàn bộ so với hóa trị đơn thuần [8],[54],[55].

- Nhóm thuốc phân tử nhỏ TKIs (Small molecule tyrosine kinase inhibitors (TKIs): gefitinib, erlotinib (ức chế EGFR phân tử nhỏ thế hệ 1) đã được chấp thuận điều trị và chứng minh hiệu quả trên bệnh nhân UTPKTBN có đột biến gen EGFR exon 18, 19 và 21. Gefitinib, erlotinib là một trong những lựa chọn bước 1 với bệnh nhân UTP biểu mô tuyến có đột biến EGFR [55].

Từ 2013, EGFR-TKI thế hệ 2 là Afatinib cũng đã chính thức được Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ - FDA (Food and Drug Administration) phê chuẩn, với chỉ định điều trị cho cả bệnh nhân có và không có đột biến gen EGFR (tuy nhiên mức độ đáp ứng ở bệnh nhân có đột biến gen EGFR cao hơn rõ rệt). Hiện nay, một số thuốc EGFR-TKI thế hệ 3 đã và đang được nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng như AZD9291, HM61713, EGF861X, ASP8273,... Đây là các thuốc hướng đích T790M trên exon 20 (là đột biến liên quan đến kháng EGFR-TKI thế hệ 1). Trong số đó, Osimertinib (AZD9291) và Rociletinib mới được Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ phê chuẩn để điều trị cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ [56],[57],[58].

Ngoài ra, có thể phối hợp liệu pháp miễn dịch, dựa trên nguyên lý các tế bào lympho T trong cơ thể có khả năng tiêu diệt tế bào ung thư. Tuy nhiên các “điểm kiểm soát miễn dịch” (immune checkpoint) trên một số tế bào ung

thư như kháng thể kháng với tế bào lympho T gây độc kháng nguyên 4 - CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4), kháng thể kháng thụ thể chết theo chương trình-1 - PD-1 (programmed death-1) trên bề mặt tế bào T và tiền B, và kháng thể kháng với các yếu tố thúc đẩy quá trình chết theo chương trình PD-L1 có khả năng giúp các tế bào này thoát khỏi phản ứng tế bào T. Vì vậy, nếu ức chế hoạt động của CTLA-4, PD-1, và PD-L1 đối với các tế bào dương tính với những marker này có thể làm giảm sự phát triển của khối u [58],[59],[60]. Hiện nay, thuốc ức chế PD-L1 là Pembrolizumab (biệt dược Keytruda) đã được FDA phê chuẩn điều trị trên lâm sàng trong trường hợp không có đột biến gen EGFR và ALK, chưa được điều trị hóa trị liệu trước đó hoặc có đột biến gen EGFR và ALK với tình trạng bệnh tiến triển sau khi điều trị bằng các liệu pháp đã được chấp thuận cho đột biến này [61].

1.1.4.2. Hóa trị trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB - IV

UTPKTBN là loại ung thư kháng lại nhiều hóa chất [3],[6],[7],[62]. Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến sự chọn lựa và kết quả điều trị:

- Typ mô bệnh học và giai đoạn ung thư là yếu tố quan trọng nhất, ảnh hưởng tới tỷ lệ đáp ứng điều trị và tỷ lệ sống. Đáp ứng điều trị kém khi đã có di căn gan, thận, tủy xương.

- Điều kiện toàn thân để chỉ định điều trị hóa chất: điểm Karnofsky $\geq 70\%$ và giảm $< 10\%$ trọng lượng cơ thể.

- Tuổi, những trị liệu trước đó, các bệnh đi kèm...

• Các hóa chất thường dùng và độc tính thường gặp

Cisplatin và các muối của platin (cisplatin, carboplatin): có khả năng gắn đặc biệt các nguyên tử của chúng lên nitơ ở vị trí số 7 của guanin và tạo ra các cầu liên kết giữa 2 chuỗi ADN làm cản trở quá trình phân bào và tái tạo. Cisplatin khó hòa tan nên dễ gây độc tính với thận, tai và thần kinh. Cisplatin được lựa chọn do độc tính huyết học thấp, có tác dụng hiệp đồng với các chất

chống ung thư khác, phối hợp với xạ trị có tác dụng đồng thời và không gây độc quá mức. Các muối platin khác (carboplatin) có độc tính với đường tiêu hóa, thần kinh và đường tiết niệu thấp hơn cisplatin, nhưng độc tính huyết học nhiều hơn. Tỷ lệ đáp ứng điều trị khoảng 20%.

Các chất alkyl hóa (cyclophosphamide, ifosfamid): tác dụng vào quá trình phân bào ở thời điểm khi hai chuỗi của DNA bắt đầu tách ra để tự nhân đôi làm quá trình sao chép ngừng lại. Độc tính thường gặp là viêm bàng quang. Alkaloid của cây dừa cạn (vinblastin, vindesin): gắn đặc hiệu vào các tiểu quản của tế bào, ức chế sự trùng hợp và tách đôi của nhiễm sắc thể. Tác dụng độc với máu phụ thuộc liều lượng, ít tác dụng độc thần kinh hơn các loại alkaloid khác.

Gemcitabin - thuốc chống chuyển hóa của pyrimidine: gây buồn nôn, nôn, độc với tủy, không gây rụng tóc.

Taxan (paclitaxel, docetaxel): ức chế quá trình giải trùng hợp thoi nhiễm sắc thành các monomer (là quá trình cần thiết để cung cấp năng lượng cho chu kỳ phân bào). Độc tính giảm bạch cầu đa nhân trung tính, viêm dây thần kinh ngoại vi [3],[6],[7],[62].

Một số phác đồ cụ thể:

- + Cisplatin + Vinorelbin / Gemcitabin ...: chu kỳ 3 tuần.
- + Carboplatin + Vinorelbin / Gemcitabin / Paclitaxel: chu kỳ 3 tuần.
- + Phác đồ không chứa muối platin: Paclitaxel + Gemcitabin.

Sau mỗi đợt điều trị bệnh nhân cần được theo dõi, phát hiện và xử lý các tác dụng không mong muốn của hóa trị liệu (Theo bảng phân độ tác dụng không mong muốn của hóa chất theo Tổ chức Y tế thế giới):

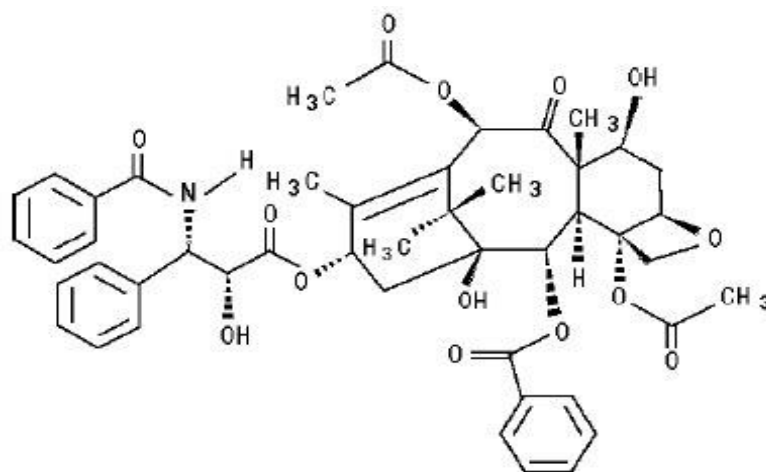
- + Thiếu máu, giảm hemoglobin, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu.
- + Nôn, kém ăn, viêm niêm mạc miệng.
- + Một số TDKMM xuất hiện sớm: sốc phản vệ, rụng tóc, suy thận cấp, suy hô hấp cấp [3],[6],[7],[62].

• Phác đồ Paclitaxel - Carboplatin

Paclitaxel là một taxan có hiệu quả rõ rệt trong điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn, khi dùng đơn độc hay phối hợp cisplatin trong các thử nghiệm lâm sàng. Tuy nhiên, do các độc tính trên thính giác, thận và thần kinh của cisplatin nên gần đây có xu hướng thay thế thuốc này bằng carboplatin - thế hệ 2 của hợp chất platin có tác dụng tương đương nhưng an toàn hơn [63],[64],[65],[66].

Trong nước và trên thế giới có nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả của phác đồ này với tỷ lệ đáp ứng cao, thời gian sống thêm kéo dài và ít tác dụng phụ. Tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội, phác đồ paclitaxel - carboplatin được sử dụng trong điều trị UTPKTBN từ năm 2005 có hiệu quả điều trị tốt [63],[64].

➤ Paclitaxel [63],[64]



Hình 1.2. Công thức hóa học của paclitaxel [63]

Cơ chế tác dụng: làm tăng sự hình thành và ổn định các vi quản, tác dụng chống u đạt được bởi sự hình thành các vi quản không chức năng hoặc vi quản bị thay thế - cân bằng vi ống. Sự cân bằng bị ngừng lại do polyme hóa các vi quản.

- Chỉ định: UTBM buồng trứng, vú, phổi. Ung thư vùng đầu, cổ, bàng quang và cổ tử cung. U hắc tố ác tính. Saccom kaposi ở những bệnh nhân AIDS.

- Liều lượng, cách sử dụng: 200 - 225mg/m² truyền chậm trong 3 giờ, chu kỳ 3 tuần.

- Phác đồ chuẩn bị:

+ Dexamethason 20mg uống 12 giờ và 6 giờ trước khi điều trị hoặc Dexamethasone 20mg tiêm tĩnh mạch 30 - 60 phút trước khi dùng thuốc.

+ Cimetidine 300mg tiêm tĩnh mạch 30 - 60 phút trước khi điều trị hóa chất (hoặc thuốc kháng thụ thể H₂ khác).

+ Diphenhydramine tiêm tĩnh mạch 30 - 60 phút trước khi điều trị.

- Độc tính:

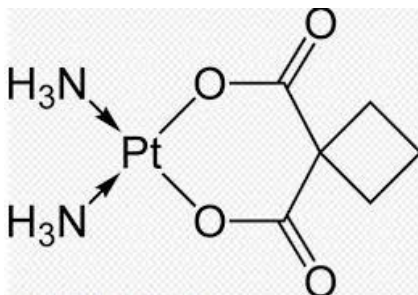
+ Ức chế tủy xương, nôn, buồn nôn.

+ Da, niêm mạc: rụng tóc, viêm niêm mạc

+ Phản ứng quá mẫn: Khó thở, tụt huyết áp (đôi khi tăng huyết áp), co thắt phế quản, mê đay, nổi dát đỏ, đôi khi gặp dù có dự phòng trước.

+ Rối loạn cảm giác (30-50%), rối loạn chức năng gan (hiếm gặp), đôi khi ỉa chảy nhẹ hoặc trung bình, đau cơ khớp, động kinh (hiếm gặp).

➤ Carboplatin



Hình 1.3. Công thức hóa học của carboplatin [63]

- Cơ chế tác dụng: gắn với phân tử ADN qua liên kết alkyl, ức chế sự tổng hợp qua sao chép hoặc tách đôi, ức chế cả quá trình tổng hợp ARN và protein tế bào.

- Chỉ định: ung thư buồng trứng, ung thư nội mạc tử cung, ung thư phổi và các ung thư khác có nhạy cảm với cisplatin.

- Liều lượng: tính theo diện tích dưới đường cong AUC (area under the curve) với AUC = 5 - 7, chu kỳ 3 tuần.

- Độc tính:

+ Ức chế tủy: thiếu máu, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu thường gặp và là độc tính giới hạn liều, truyền khối hồng cầu có thể cần thiết.

+ Buồn nôn, nôn

+ Da, niêm mạc: rụng tóc và viêm niêm mạc (hiêm gộp).

+ Độc tính với thận: tăng creatinin và ure huyết hiếm gặp, phổ biến hơn là hiện tượng mất điện giải: giảm natri, kali, canxi, magiê huyết.

+ Ít gặp: giảm chức năng gan, đau dạ dày ruột, bệnh thần kinh ngoại biên hoặc độc với thần kinh trung ương, phản ứng dị ứng: ban đỏ, ngứa, mày đay, co thắt phế quản, hạ huyết áp, suy tim, tai biến mạch não, hội chứng huyết tán [63],[64].

1.2. TỔNG QUAN VỀ ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH TRONG UNG THƯ VÀ TẾ BÀO GÂY UNG THƯ THỰC NGHIỆM

1.2.1. Đáp ứng miễn dịch trong ung thư

Các tế bào lympho của hệ miễn dịch bao gồm 2 dòng nhỏ là lympho T và lympho B. Trên các tế bào lympho T có các dấu ấn bề mặt (Cluster of Differentiation - CD) là kháng nguyên của tế bào mang nó như CD4, CD8, CD2,... Các lympho T được biệt hóa tại tuyến ức và sau quá trình này chỉ còn tồn tại hai dòng là TCD4 có khả năng nhận biết các phức hợp kháng nguyên phù hợp tổ chức (Major histocompatibility complex - MHC) lớp II và TCD8 có khả năng nhận biết phân tử MHC lớp I [67],[68].

TCD4 còn gọi là T hỗ trợ - T_H (helper) đảm nhận và chi phối toàn bộ hoạt động của các tế bào miễn dịch. T_H có thể tiết ra interleukin thích hợp (IL-2, IL-4, IL-6) giúp các tế bào hiệu ứng hoạt động đủ mức, sinh sản đủ mức để loại trừ kháng nguyên. Các kháng nguyên ngoại sinh (kháng nguyên xâm nhập vào cơ thể từ bên ngoài), sau quá trình nhập nội bào hoặc thực bào sẽ được đưa vào tế bào trình diện kháng nguyên và được TCD4 nhận diện bằng

cách dùng phân tử MHC lớp II. Ngoài ra, TCD4 còn kích thích sự tăng trưởng và biệt hóa lympho B, hỗ trợ cho TCD8 thực hiện tốt chức năng gây độc, tiêu diệt kháng nguyên đặc hiệu [67],[67].

TCD8 có chức năng loại trừ kháng nguyên. TCD8 còn được gọi là T gây độc - T_C (cytotoxicity) vì sau khi nhận ra kháng nguyên nó diệt luôn tế bào chủ bằng độc tố tiết ra. Đối tượng chủ yếu để T_C chống lại chính là các kháng nguyên nội sinh (tế bào ung thư, tế bào nhiễm virus). Các kháng nguyên sau khi được T_C nhận biết trên MHC lớp I qua thụ thể TCR và được Interleukin-2 tác động thì T_C trở nên hoạt hoá và tiết ra các độc tố gây độc tế bào gọi là yếu tố hoại tử u $TNF\alpha$ (Tumor necrosis factor) [67],[68].

Khi tế bào ung thư xuất hiện trong cơ thể sẽ đóng vai trò là một kháng nguyên và chịu sự kiểm soát của hệ thống miễn dịch, tạo nên 2 loại đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu và đặc hiệu [69],[70].

Đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu: Các tế bào hiệu ứng miễn dịch không đặc hiệu gồm đại thực bào, tiểu thực bào và tế bào giết tự nhiên NK (nature killer). Các tế bào này có thể gây độc tế bào làm cho tế bào ung thư ly giải hoặc bị kìm hãm, ức chế sự phát triển mà không cần miễn cảm trước [69],[70].

Đáp ứng miễn dịch đặc hiệu bao gồm miễn dịch dịch thể và miễn dịch trung gian tế bào. Đáp ứng miễn dịch dịch thể thông qua sự hoạt hóa bổ thể và gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể bởi các tế bào NK. Đáp ứng miễn dịch tế bào thông qua sự nhận diện các phân tử MHC trên bề mặt tế bào ung thư của các tế bào lympho T. Trong đó, TCD4, TCD8 là hai phân nhóm gây độc với ung thư đặc hiệu, gây ly giải trực tiếp tế bào ung thư hoặc thông qua các cytokin như Interleukin-2, $TNF\alpha$,.... [69],[70].

1.2.2. Tế bào gây ung thư thực nghiệm

Tế bào gây ung thư thực nghiệm sử dụng trong nghiên cứu là dòng ung thư biểu mô phổi Lewis lung carcinoma cancer (LLC hoặc 3LL) thường được

sử dụng cho các khối u ác tính có thể cấy ghép mô được. Dòng tế bào có tên của tiến sĩ Margaret R. Lewis của Viện nghiên cứu Wistar, người phát hiện ra dòng ung thư biểu mô vào năm 1951. Dòng tế bào này được sử dụng phổ biến để tạo mô hình ung thư biểu mô di căn, rất hữu ích trong việc nghiên cứu các tác nhân hóa trị liệu ung thư. LLC là dòng tế bào sống hỗn hợp cả dạng bám dính lỏng lẻo và dạng tròn trôi nổi trong môi trường nuôi cấy *in vitro*, tạo thành nhiều lớp trong đĩa nuôi cấy. Thời gian nhân đôi là 21h, thường được nuôi cấy *in vitro* trong môi trường có nồng độ glucose cao (4,5%), chứa 10% muối đệm phosphat - FBS (Phosphat Buffer Salin), 1% penicillin/streptomycin [71].

1.3. TỔNG QUAN VỀ UNG THƯ PHỔI THEO Y HỌC CỔ TRUYỀN

1.3.1. Quan niệm về ung thư phổi trong Y học cổ truyền

Y học cổ truyền (YHCT) gọi các khối u ác tính là Nham chứng. “Nham” nghĩa là đá núi, vì bờ của khối u nham nhở và cứng như đá. Ung thư phổi được xếp vào chứng Phế nham [72],[73].

Biểu hiện lâm sàng chủ yếu của chứng Phế nham là ho, khạc đờm, đờm có máu, đau ngực, sốt, khàn tiếng, người gầy... thuộc phạm trù “phế tích” (khối kết ở phế), “khái huyết” (khạc ra máu), “tức ôn” (bệnh tích của phế)... [72],[73],[74],[75].

Phát sinh chứng Phế nham phần lớn do tạng phủ, âm dương mất cân bằng, chính khí suy yếu, chức năng ba tạng tỳ, phế, thận hư tổn dẫn đến phế khí bất túc; kết hợp hút thuốc, uống rượu kéo dài làm hao tổn tinh huyết, hỏa nhiệt thương tân; hoặc do lao lực quá độ làm tổn thương phế âm, âm hư sinh nội nhiệt, cuối cùng dẫn đến khí âm lưỡng hư; thêm độc tà từ bên ngoài xâm phạm vào như ô nhiễm không khí, làm việc trong môi trường độc hại, hút thuốc kéo dài... dẫn đến khí cơ không thông, huyết hành ứ ngưng, thủy thấp đình trệ lại sinh đàm, đàm kết lâu ngày thành khối tích mà gây ra chứng Phế nham [72],[73],[74],[75].

“Y học nhập môn” chương “Tích tụ” viết: “Khí bất năng, tác khối thành tụ, khối nãi đàm dư thực tích, tử huyết, hữu hình chi vật, nhi thành tích tụ trung hà nhất dã” có nghĩa là khí thì không thể thành khối mà thành tụ, khối chính là đàm trệ, thực tích hoặc huyết ú - là vật hữu hình, mà hình thành trung hà [74],[75].

“Tập bệnh nguyên lưu tê chúc” phần “Tích tụ trung hà huyền tích bĩ nguyên lưu” viết: “Tà tích hung trung trở tắc khí đạo, khí bất đắc thông, vi đàm, vi thực, vi huyết, giai đắc dư chính tương bác, tà khí thắng, chính bất đắc chế chi, toại kết thành hình mà hữu khối”. Nghĩa là tà tích ở trong ngực, là đàm, là thực, là huyết gây tắc trở khí đạo, làm khí không thông. Tà chính giao nhau, tà khí thắng kết thành khối hữu hình [74],[75].

1.3.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của ung thư phổi theo Y học cổ truyền

1.3.2.1. Nguyên nhân

Chứng Phế nham hình thành do ba nhóm nguyên nhân chính là ngoại nhân (lục dâm), bất nội ngoại nhân (hút thuốc kéo dài, các chất độc từ môi trường, ăn uống không hợp vệ sinh...), phối hợp với nội nhân (các rối loạn tình chí) gây suy giảm chính khí, suy giảm chức năng các tạng phủ [74],[75],[76].

Ngoại nhân là sáu yếu tố thời tiết ở môi trường xung quanh là phong, hàn, thử, thấp, táo, hỏa tác động đến con người một cách thái quá hoặc nhân khi cơ thể suy yếu xâm nhập vào thành tà khí. YHCT gọi là lục dâm. Lục dâm tà độc xâm nhập vào phế làm phế khí mất tuyên thông, khí cơ uất lại, huyết hành bị cản trở, khí ngưng, huyết ú lâu ngày làm kinh lạc bị bế tắc, tà độc uẩn kết mà hình thành khối tích. Sách Y tông kim giám viết: “Hỏa ú trệ thành độc mà gây bệnh”. Sách Linh khu - Bách bệnh sử sinh thiên viết: “Sự ú trệ thường do hàn gây nên, ú trệ lâu ngày sẽ sinh u”. Sách Chư bệnh nguyên hậu luận viết: “Do phong tà hợp với độc tà gây nên bệnh”. Trong “Y lâm cải thác” chỉ ra: “Huyết gặp hàn tắc ngưng kết thành khối, huyết gặp nhiệt tắc tạo thành khối” [72],[73],[77].

Bất nội ngoại nhân bao gồm hút thuốc kéo dài, đồ ăn không sạch, ô nhiễm môi trường,... làm hao tổn tinh huyết, tỳ mất kiện vận không thể hóa sinh phân bố chất tinh vi của thủy cốc, dẫn đến ngưng thấp, sinh đàm, đàm tụ ở phế, phế khí tuyên giáng thất thường. Đàm dính, độc ngưng, tích tụ dần dần hình thành phế nham [72],[73],[77].

Nội nhân là bảy trạng thái tình cảm của con người khi phát triển quá mức sẽ trở thành yếu tố gây bệnh: hỷ, nộ, ưu, tư, bi, kinh, khủng (vui, giận, buồn, lo, nghĩ, kinh, sợ). YHCT gọi là thất tình. Bảy thứ tình chí trên thực chất là những rối loạn về tâm lý xã hội đưa đến rối loạn chức năng của tinh thần, gây ảnh hưởng đến công năng hoạt động của các tạng phủ: Vui quá hại tâm, giận quá hại can, buồn quá hại phế, lo nghĩ quá hại tỳ, sợ hãi quá hại thận. Lâu ngày làm suy giảm khí huyết, âm dương mất điều hòa, chức năng tạng phủ rối loạn, tác động lẫn nhau và cuối cùng hình thành chứng phế nham Sách “Linh khu” viết: “Buồn rầu hay bực tức làm cho khí nghịch lên, khí nghịch lên làm cho đường vận hành của lục kinh không thông, khí âm không được vận hành, huyết bị ngưng tụ ở trong không thể tán ra được, tân dịch bí trệ lại không thấm được đến toàn thân, đọng lại lâu ngày không vận hành được, vậy là hình thành tích” [72],[73],[77].

1.3.2.2. Cơ chế bệnh sinh

Bệnh sinh của chứng Phế nham là sự phối hợp 4 yếu tố đàm, ứ, độc, hư với các cơ chế khác nhau ở các giai đoạn bệnh. Giai đoạn đầu, đàm trọc và khí trệ huyết ứ là chủ, phế lạc ứ trệ, mất tuyên phát, tức giáng. Trong quá trình tiến triển của bệnh, đàm uất hóa nhiệt, đàm nhiệt trở tắc ở phế. Bệnh lâu ngày, khối tích phát triển mạnh làm tổn thương khí âm, biểu hiện chứng hư thực thác tạp hoặc chính khí hư là chủ hoặc tà thực là chính [74],[75],[76],[78].

❖ Tà độc xâm phạm, phế lạc bị tổn thương

Do tà khí lục dâm, khí độc trong thuốc lá hoặc các khí ô nhiễm khác xâm phạm vào phế, lâu ngày thành nhiệt, thành hỏa, nội thương tình chí cũng

có thể thành hỏa. Sách ‘Đinh cam nhâm y án’ có đề cập đến vấn đề này: “Nguồn gốc bệnh là do tình chí uất kết, uất sinh ra hỏa, uất hỏa kết hợp với ứ huyết, dinh vệ thất điều mà gây chứng nham”.

Hỏa độc, nhiệt độc xâm phạm và lưu lại ở phế, làm tổn thương mạch lạc, tổn thương khí, thiêu đốt tân dịch. Tân dịch gặp hỏa thành đàm, khí huyết đàm trọc bế tắc ở kinh lạc lâu ngày mà thành chứng phế nham. Bệnh kéo dài, chức năng của phế suy giảm, tân dịch hư hao dẫn đến khí âm lưỡng hư.

Các thể bệnh gặp trên lâm sàng: Âm hư nhiệt độc, khí âm lưỡng hư [74],[75],[76],[78].

❖ Khí huyết ứ trệ, đàm tắc trở phế

Phế chủ khí toàn thân, khí trệ huyết ứ làm rối loạn chức năng tuyên phát túc giáng của phế, thủy đạo không lưu thông, thủy thấp đình trệ lại sinh ra đàm. Đàm uất ở phế, khiến phế tri tiết thất điều, phế lạc tắc trở, dần hình thành lên chứng phế nham.

Khí huyết ứ trệ ở phế lâu ngày làm phế khí hư suy. Đàm thấp cũng làm tổn thương tỳ vị dẫn đến phế tỳ khí hư.

Các thể bệnh gặp trên lâm sàng: Khí trệ huyết ứ, Đàm trọc ủng phế, Phế tỳ khí hư [74],[75],[76],[78].

Có thể tóm tắt cơ chế bệnh sinh của chứng Phế nham như sau:

Chính khí hư tổn	→	Khí âm bất túc	→	Đễ cảm thụ ngoại tà
Âm thực, lao lực	→	Tỳ mất kiện vận	→	Đàm thấp nội ngưng
Tà độc xâm nhập	→	Tà độc nhập phế	→	Phế mất tuyên thông
Tình chí tổn thương	→	Khí cơ uất ngưng	→	Huyết hành bất thông

↓
Khí ngưng - Huyết ứ - Đàm trệ - Độc tụ

↓
Phế tạng tích khối

↓
PHẾ NHAM

1.3.3. Các thể lâm sàng và phương pháp điều trị

1.3.3.1. Thể âm hư nhiệt độc

Triệu chứng: Ho, đờm ít, dính, khó khạc, có dây máu hoặc khạc huyết số lượng ít, tức ngực, khó thở, tâm phiền ngủ ít, miệng khô họng ráo, tiểu tiện đỏ, ngắn, chất lưỡi đỏ, ít rêu hoặc không rêu, mạch tế sác.

Pháp điều trị: Tư âm thanh nhiệt, giải độc tán kết.

Phương dược: Sa sâm mạch môn thang hợp Ngũ vị tiêu độc ẩm

Sa sâm	15g	Mạch môn	20g
Ngọc trúc	15g	Thiên hoa phấn	20g
Tang diệp	20g	Bạch biển đậu	20g
Kim ngân hoa	15g	Cúc hoa đại	15g
Tử hoa địa đỉnh	10g	Bồ công anh	10g
Thổ bối mẫu	15g	Cam thảo	06g

Gia giảm: Ho ra máu kéo dài gia Sinh địa, Bạch mao căn, Tiên hạc thảo, Tam thất, Đại hoàng để lương huyết chỉ huyết. Đại tiện táo gia Xích thực, Đại hoàng, Hắc ma nhân để nhuận tràng thông tiện. Triệu nhiệt, tỵ hãn gia Địa cốt bì, Bạch vi, Ngũ vị tử, Bạch hoa xà thiệt thảo, Bán chi liên để tư âm thanh nhiệt. Nếu kiêm huyết ứ gây đau nhiều gia Xuyên khung, Diên hồ sách, Nga truật để hành khí, hoạt huyết, chỉ thống [76],[78],[79],[80].

1.3.3.2. Thể đàm trọc ứ phế

Triệu chứng: Ho khó thở, thở khò khè, đờm dính khó khạc, đầy tức ngực sườn, chất lưỡi đậm, rêu lưỡi trắng bản hoặc vàng bản, mạch huyền hoạt.

Pháp điều trị: Hóa đàm giáng trọc, thanh phế giải độc.

Phương dược: Đạo đàm thang gia vị

Sinh bán hạ	10g	Trần bì	10g
Cam thảo	06g	Chỉ thực	10g
Đờm nam tinh	15g	Phục linh	20g

Mạch môn	20g	Hoàng liên	15g
Nhân sâm	15g	Cát cánh	10g
Trúc nhự	10g	Xuyên khung	15g
Khương hoàng	20g	Thủy hồng hoa tử	20g

Gia giảm: Đàm ứ kết lâu ngày hóa nhiệt gia Ngư tinh thảo, Kim ngân hoa, Liên kiều, Hoàng cầm để thanh nhiệt, hóa đàm. Ứ gây đau nhiều gia Uất kim, Diên hồ sách hành khí, chỉ thống. Đờm có dây máu gia Tiên hạc thảo, Cáp giới, A giao. Mệt mỏi, ăn kém gia Bạch truật, Kê nội kim, Sơn tra để kiện tỳ khai vị [76],[78],[79],[80].

1.3.3.3. *Thể khí trệ huyết ứ*

Triệu chứng: Khí trệ huyết ứ gây đau vùng ngực như dao đâm, ngực sườn đầy tức, ho, đại tiện táo, lưỡi đỏ, có điểm ứ huyết, rêu vàng mỏng, mạch huyền hoặc sáp.

Pháp điều trị: Hành khí hoạt huyết, hóa ứ tán kết.

Phương dược: Tứ vật đào hồng gia giảm

Đào nhân	15g	Xuyên khung	20g
Bạch thược	15g	Sinh địa	12g
Hồng hoa	15g	Đương quy	10g
Nga truật	20g	Hương phụ	10g
Diên hồ sách	20g	Đan bì	15g

Gia giảm: Ho ra máu lâu ngày gia Tam thất, Tiên hạc thảo, Bồ hoàng để lương huyết, hoạt huyết, chỉ huyết. Đau ngực nhiều gia Tam lăng, Nga truật, Nhũ hương. Ứ lâu ngày hóa nhiệt, tân dịch thiếu miệng khô, táo gia Sa sâm, Huyền sâm, Thiên hoa phấn để ích khí sinh tân. Khí huyết hư nhiều, ăn ít mệt mỏi gia Nhân sâm, Bạch truật, Hoàng kỳ để bổ khí, kiện tỳ. Tràn dịch màng phổi gia Đình lịch tử, Xích tiểu đậu, Tang bạch bì. Di căn hạch bạch huyết gia Triết bối mẫu, Côn bố, Mẫu lệ [76],[78],[79],[80].

1.3.3.4. *Thể phế tỳ khí hư*

Triệu chứng: Ho, khó thở, đàm nhiều, sắc trắng, tinh thần mệt mỏi, tức ngực, ăn kém, đầy bụng, đại tiện nát, vận động ra nhiều mồ hôi, sợ lạnh, chi lạnh, chất lưỡi đậm, rêu trắng bản, mạch tế hoãn hoặc trầm.

Pháp điều trị: Ích khí kiện tỳ, lý khí hóa đàm.

Phương dược: Hương sa lục quân hợp Nhị trần thang gia giảm

Đảng sâm	16g	Bạch truật	16g
Hoàng kỳ	12g	Bán hạ chế	10g
Trần bì	08g	Phục linh	12g
Tế tân	04g	Can khương	06g
Hạnh nhân	10g	Ý dĩ	12g
Cát cánh	10g	Phụ tử chế	06g
Hoàng tinh	10g	Sa nhân	08g

Gia giảm: Khó thở nhiều, mệt mỏi gia Hồng sâm, Cáp giới, Đông trùng hạ thảo; đàm nhiều gia Đào nhân, Chế nam tinh [76],[78],[79],[80].

1.3.3.5. *Thể khí âm lưỡng hư*

Triệu chứng: Ho, đờm ít, có thể có dây máu, tiếng ho nhỏ, sắc mặt trắng, người mệt, đoản khí, tự hãn, đạo hãn, đau âm ỉ vùng ngực, lưng, miệng khô, chất lưỡi đỏ, ít rêu, mạch tế nhược.

Pháp điều trị: Ích khí dưỡng âm, thanh nhiệt giải độc.

Phương dược: Thanh táo cứu phế thang gia giảm

Thái tử sâm	16g	Bạch truật	12g
Sa sâm	12g	Mạch môn	12g
Sinh địa	12g	Ngọc trúc	12g
Thạch斛	12g	Thiên hoa phấn	12g
Ngư tinh thảo	10g	Trần bì	08g
Phục linh	16g	Bán hạ chế	10g
Xuyên bối mẫu	12g	Tử uyên	12g

Gia giảm: Ho ra máu gia Tam thất, Tiên hạc thảo để hoạt huyết, chỉ huyết. Đau ngực nhiều gia Xuyên khung, Diên hồ sách, Mộc hương, Uất kim, Nhũ hương [86],[89]. Ho đờm khó khạc gia Xuyên bối mẫu, Qua lâu, Hạnh nhân để nhuận phế hóa đàm chỉ khái. Âm hư nhiều gia Sa sâm, Mạch môn, Bách hợp, Ngọc trúc tư dưỡng tân dịch [76],[78],[79],[80].

Trên lâm sàng, tùy thuộc vào giai đoạn để có sự phối hợp linh hoạt các phương pháp điều trị. Giai đoạn đầu, đàm trọc là chủ, cần hóa đàm giáng trọc bằng các vị như Bán hạ chế, Phục linh, Chỉ thực, Chỉ xác; Miêu thảo thảo, Thủ cung, Bối mẫu; có thể phối hợp Tỳ bà diệp chỉ khái, trừ đàm... Giai đoạn sau đàm uất hóa nhiệt, đàm nhiệt trở tắc ở phế cần thanh nhiệt giải độc là chính. Thường dùng các vị Kim ngân hoa, Bồ công anh, Ngưu tinh thảo, Tỳ bà diệp... để thanh nhiệt giải độc, trừ đàm, phối Tiên hạc thảo thu liễm chỉ huyết khi có ho ra máu. Giai đoạn cuối, sau quá trình điều trị bằng các phương pháp của YHHĐ như phẫu thuật, xạ trị, hóa trị làm cơ thể suy nhược, chính khí bị tổn thương, khí huyết tân dịch hư hao, điều trị cần ích khí kiện tỳ, dưỡng âm sinh tân. Thường dùng các vị Đảng sâm, Bạch truật, Hoàng kỳ, Sa sâm, Mạch môn, Ngọc trúc, Thiên hoa phấn...[76],[78],[80].

1.3.4. Một số thuốc YHCT có tác dụng hỗ trợ điều trị ung thư đã được nghiên cứu

Ở Việt Nam, đã có một số nghiên cứu về tác dụng hỗ trợ điều trị ung thư của thuốc YHCT như “Tác dụng điều trị hỗ trợ của bài thuốc Thập toàn đại bổ trên bệnh nhân ung thư vú đang điều trị phác đồ AC” của Nguyễn Thị Bích Thảo [81], “Bước đầu nghiên cứu tác dụng điều trị hỗ trợ của viên Linh chi - Tam thất trên bệnh nhân ung thư vòm mũi họng trong quá trình xạ trị” của Nguyễn Thị Kim Dung [82]... Nhưng chưa có các nghiên cứu về thuốc YHCT trong điều trị và hỗ trợ điều trị UTP.

Tại Trung Quốc, rất nhiều bài thuốc YHCT đã được nghiên cứu và ứng dụng điều trị ung thư phổi ở các thể bệnh và giai đoạn khác nhau:

Hứa Kế Bình dùng bài *Phù phổi* (Nguyên sâm, Hoàng kỳ, Sa sâm, Tam thất, Bách hợp, Mạch môn, Lô căn, Nga truật, Ngô công, Cát cánh, Trần bì...) điều trị 2 - 10 tháng trên 63 bệnh nhân UTP, theo dõi trong 5 năm thấy thuốc có tác dụng cải thiện miễn dịch, giảm nhẹ triệu chứng và kéo dài thời gian sống [83].

Phan Mẫn Cầu dùng *Phế phụ phương* (Bách hợp, Thục địa, Sinh địa, Nguyên sâm, Mạch môn, Đương quy, Bạch thược, Sa sâm, Tang bạch bì, Hoàng cầm, Mẫu đơn, Tầm sa, Bạch hoa xà thiệt thảo) điều trị 40 bệnh nhân UTP tế bào vảy giai đoạn III - IV có so sánh với nhóm chứng dùng hóa trị liệu. Kết quả, thời gian sống thêm của nhóm dùng thuốc YHCT tăng có ý nghĩa thống kê so với nhóm dùng hóa trị liệu [84].

Trương Hán Tường dùng *Phù chính ích phế tiêu nham thang* (Đảng sâm, Hoàng kỳ, Nữ trinh tử, Ngưu tinh thảo, Tử uyển, Thiên môn, Sa sâm, Kê huyết đằng, Bách bộ, Xuyên bối mẫu, Cam thảo...) kết hợp xạ trị điều trị 48 bệnh nhân cao tuổi UTPKTBN. Kết quả, 4 bệnh nhân khối u biến mất, 8 bệnh nhân cải thiện được triệu chứng, 22 bệnh nhân không cải thiện triệu chứng [85].

Trần Nhuệ Thâm, Nguyễn Thị Thu Hằng tiến hành nghiên cứu 90 bệnh nhân trên 65 tuổi chẩn đoán UTPKTBN, chia 3 nhóm: nhóm nghiên cứu dùng bài thuốc YHCT đơn thuần (Đảng sâm 25g, Phục linh 25g, Miêu trảo thảo 30g, Chỉ xác 15g, Tỳ bà diệp 10g, Tiên hạc thảo 15g, Thỏ bối mẫu 15g, Thủ cung 5g, Trích cam thảo 6g), một nhóm đối chứng dùng hóa trị liệu đơn thuần và một nhóm dùng hóa trị liệu kết hợp bài thuốc YHCT. Kết quả cho thấy bài thuốc có tác dụng cải thiện triệu chứng lâm sàng, giảm tác dụng không mong muốn của hóa trị liệu, nâng cao chất lượng cuộc sống [12].

1.4. TỔNG QUAN VỀ THUỐC NGHIÊN CỨU

1.4.1. Cơ sở khoa học của sự hình thành bài thuốc UP1

Theo Trần Nhuệ Thâm, bệnh cơ của UTPKTBN do bốn yếu tố “đàm, ứ, độc, hư” gây nên. Từ đó ông đã xây dựng bài thuốc Tiên ngư thang gồm 11 vị:

Đảng sâm	25g	Mạch môn	15g
Ngư tinh thảo	20g	Tiên hạc thảo	15g
Thổ bối mẫu	15g	Miêu trảo thảo	10g
Sơn từ cô	10g	Sơn hải loa	10g
Thủ cung	05g	Tam thất	10g
Cam thảo	06g		

Bài thuốc có tác dụng hóa đàm tiêu tích, hoạt huyết tán kết (Tiên hạc thảo, Thổ bối mẫu, Miêu trảo thảo, Sơn từ cô, Sơn hải loa, Thủ cung, Tam thất), thanh nhiệt giải độc (Ngư tinh thảo, Tiên hạc thảo, Sơn từ cô, Thủ cung), ích khí, dưỡng âm (Đảng sâm, Mạch môn) điều trị bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB - IV với biểu hiện bệnh lý là đàm trệ, nhiệt độc, khí âm hư [9],[10].

Tiên ngư thang đã được nghiên cứu thực nghiệm trên chuột C57BL/6J gây ung thư bằng tế bào Lewis cho kết quả ức chế sự sinh trưởng khối u [13]; giảm tỷ lệ TNF α và IL-6, tăng trọng lượng lách và tuyến ức [14]. Một số nghiên cứu khác đã chứng minh hoạt chất của các vị thuốc trong bài Tiên ngư thang có tác dụng ức chế tế bào ung thư, tăng cường miễn dịch như agrimonyl lactone, tannin sterol, organic acid trong Tiên hạc thảo [86]; polysacharid, beta-D-glucopyranosyl, ternati saponin trong Miêu trảo thảo [87],[88],[89]; polysaccarid trong Tam thất, vitamin F trong Thủ cung [90],[91].

Trên lâm sàng, Tiên ngư thang phối hợp hóa trị liệu điều trị UTPKTBN giai đoạn giữa và cuối, có tác dụng ức chế sự sinh trưởng của khối u, cải thiện triệu chứng lâm sàng, giảm các tác dụng không mong muốn của hóa trị liệu, nâng cao chất lượng cuộc sống, nâng cao hiệu quả điều trị và kéo dài thời gian sống thêm [9],[10],[11].

Bệnh sinh của chứng phế nham là quá trình tà chính giao tranh, là sự phối hợp của bản hư, tiêu thực. Giai đoạn đầu, đàm trọc và khí trệ huyết ứ là chính, biểu hiện bệnh chủ yếu của thể Đàm trọc ứ phế và Khí trệ huyết ứ. Giai đoạn giữa, đàm uất hóa nhiệt làm tổn thương chính khí và chức năng các tạng phủ trong đó chủ yếu là tạng phế và tỳ với các triệu chứng bệnh của thể Âm hư nhiệt độc và thể Phế tỳ khí hư. Ở giai đoạn muộn, đàm ứ, nhiệt độc, khí trệ lâu ngày gây hao tổn chính khí, tổn thương khí âm, biểu hiện bệnh thuộc thể Khí âm lưỡng hư với các triệu chứng thường gặp như ho, ít đờm, có thể có dây máu, tiếng ho nhỏ, người mệt, đoản khí, tự hãn, đạo hãn, đau âm ỉ vùng ngực, miệng khô, chất lưỡi đỏ, ít rêu, mạch tế nhược... Đặc biệt, trên các bệnh nhân điều trị hóa chất với nhiều tác dụng không mong muốn làm cơ thể càng suy nhược, chính khí tổn thương, khí huyết tân dịch hư hao [80],[92].

Vì vậy, trên cơ sở bài Tiên ngư thang, trong nghiên cứu này chúng tôi giảm hai vị thuốc Sơn từ cô, Sơn hải loa tác dụng giải độc tiêu thũng, trừ đàm tán kết mạnh, thường chỉ định khi bệnh giai đoạn đầu hoặc giữa với chứng trạng chủ yếu là đàm ứ, độc kết; gia thêm ba vị Phục linh, Chỉ xác, Tỳ bà diệp. Phục linh có tác dụng kiện tỳ trừ thấp an thần, phối hợp cùng Đảng sâm làm tăng tác dụng ích khí kiện tỳ, phù hợp để điều trị bệnh nhân UTP giai cuối có hóa trị liệu; Chỉ xác lý khí hành trệ, giáng đàm, tiêu thực; Tỳ bà diệp thanh phế chỉ khái, trừ đàm, giáng nghịch chỉ ẩu giúp cải thiện triệu chứng ho, đau ngực, khó thở trên bệnh nhân UTP. Và xây dựng nên bài thuốc UP1 gồm 12 vị thuốc:

Đảng sâm	25g	Phục linh	25g
Ngư tinh thảo	20g	Tỳ bà diệp	10g
Chỉ xác	15g	Mạch môn	15g
Tiên hạc thảo	15g	Thủ cung	05g
Tam thất phiến	10g	Thổ bối mẫu	15g
Cam thảo	06g	Miêu thảo thảo	10g

Phân tích bài thuốc

Đảng sâm: ích khí kiện tỳ dưỡng vị là quân, phối hợp với Cam thảo tăng cường bổ khí kiện tỳ.

Phục linh: kiện tỳ thẩm thấp, tăng tác dụng kiện tỳ.

Chỉ xác: lý khí, tăng cường chức năng vận hóa thủy thấp của tỳ, thúc đẩy phế thông điều thủy đạo làm cho thủy dịch trong cơ thể vận hành bình thường.

Miêu thảo thảo, Thổ bối mẫu, Thủ cung: hóa đàm tán kết, tiêu trừ tích tụ do đàm thấp gây ra, khiến cho thủy thấp không tích tụ.

Phối hợp với Mạch môn tư âm nhuận phế; Tỳ bà diệp, Ngư tinh thảo thanh nhiệt giải độc, chỉ khái; Tiên hạc thảo, Tam thất chỉ huyết, tán ứ tiêu tích.

Toàn bài thuốc có tác dụng: Ích khí kiện tỳ, tư âm nhuận phế, hóa đàm tán kết.

1.4.2. Tổng quan về các vị thuốc trong cao UP1

Theo Dược điển Việt Nam IV [93], Từ điển trung thảo dược kháng ung thư [94] và Nghiên cứu miễn dịch trong ung thư của trung dược [95]:

1.4.2.1. Đảng sâm (*Radix Codonopsis pilosulae*)

Bộ phận dùng: Rễ phơi hay sấy khô của cây Đảng sâm [*Codonopsis pilosulae* (Franch.) Nannf.], họ Hoa chuông (Campanulaceae).

Tính vị qui kinh: Vị ngọt, tính bình; quy kinh tỳ, phế.

Tác dụng: Bổ ích phế khí, bổ trung khí, kiện tỳ, dưỡng huyết sinh tân.

Chủ trị: Tỳ vị hư yếu, khí huyết hư, không có sức, ăn ít, khát, tiêu chảy lâu ngày.

Liều dùng: ngày 8 - 20g.

Nghiên cứu dược lý: Dịch chiết Đảng sâm làm tăng tỷ lệ biệt hóa tế bào lympho, tăng cường chức năng của đại thực bào, tăng miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào, điều tiết chức năng tạo máu và tăng số lượng tế bào hồng cầu và bạch cầu trên chuột thực nghiệm.

1.4.2.2. *Phục linh (Poria)*

Bộ phận dùng: Quả nấm đã phơi hay sấy khô của nấm Phục linh [*Poria cocos* (Schw.) Wolf], họ Nấm lỗ (Polyporaceae), mọc ký sinh trên một số loài Thông.

Tính vị qui kinh: Vị ngọt, nhạt, tính bình; quy kinh tâm, tỳ, thận

Tác dụng: Lợi thủy, nhuận táo, bổ tỳ, ích khí, sinh tân, chỉ khát.

Chủ trị: Châm tiêu, đầy chướng, bí tiểu tiện, ho có đờm, ỉa chảy.

Liều dùng: ngày 8 - 30g.

Nghiên cứu dược lý: Phục linh ức chế và tiêu diệt tế bào ung thư, tăng cường miễn dịch.

1.4.2.3. *Ngư tinh thảo (Herba Houttuyniae cordatae)*

Bộ phận dùng: Rễ trên mặt đất đã phơi hay sấy khô của cây Diếp cá (*Houttuynia cordata* Thunb.), họ Lá giấp (Saururaceae).

Tính vị qui kinh: Vị chua, tính hàn, quy kinh phế, bàng quang, đại trường

Tác dụng: Thanh nhiệt giải độc, bài nùng tiêu thũng, lợi niệu thông lâm.

Chủ trị: Chứng phế ung, ung nhọt lở, nhiệt lâm.

Liều dùng: ngày 20 - 40g.

Nghiên cứu dược lý: Ngư tinh thảo có tác dụng kháng khuẩn, kháng virus, tăng cường miễn dịch, lợi niệu. Trên lâm sàng thường dùng điều trị ung thư hầu họng, ung thư thực quản, ung thư phổi, ung thư gan.

1.4.2.4. *Tỳ bà diệp (Folium Eriobotryae)*

Bộ phận dùng: Lá phơi hoặc sấy khô của cây Tỳ bà [*Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl.], họ Hoa hồng (Rosaceae).

Tính vị qui kinh: Vị đắng tính hàn; quy kinh phế, vị

Tác dụng: Thanh phế nhiệt, chỉ khát, trừ đàm, giáng nghịch chỉ ẩu.

Chủ trị: Tức ngực, ho suyễn do nhiệt (tắm mật); trị đau dạ dày, trị nôn (tắm gừng), khát nước (dùng sống).

Liều dùng: ngày 6 - 12g.

Nghiên cứu dược lý: Tỳ bà diệp ức chế nhiều loại vi khuẩn.

1.4.2.5. Miêu trảo thảo (*Ranunculus ternatus*)

Bộ phận dùng: Rễ đã phơi hay sấy khô của cây Miêu trảo thảo (*Caesalpinia bonduc*), họ Đậu (*Fabaceae*).

Tính vị qui kinh: Vị ngọt, cay, ôn và có ít độc; quy kinh phế, can.

Tác dụng: Tán kết tiêu thũng.

Chủ trị: Lao hạch, lao phổi, viêm hạch, viêm hầu họng, ung thư...

Liều dùng: ngày 8 - 20g.

Nghiên cứu dược lý: Miêu trảo thảo có tác dụng ức chế tế bào ung thư trên động vật thực nghiệm, áp dụng điều trị ung thư phổi, ung thư hạch, ung thư tuyến giáp. Thường phối hợp với Hạ khô thảo, Ngư tinh thảo, Tiên hạc thảo, Sơn hải loa điều trị ung thư phổi hiệu quả tốt.

1.4.2.6. Chỉ xác (*Fructus Aurantii*)

Bộ phận dùng: Quả chưa chín đã bỏ đôi, phơi hay sấy khô của cây cam chua (*Citrus aurantium* L.), họ Cam (*Rutaceae*).

Tính vị qui kinh: Vị đắng, chua, tính hàn

Tác dụng: Lý khí giáng đàm, tiêu thực.

Chủ trị: Các chứng đờm nhiều, tức ngực, ứ trệ thức ăn, đau do khí trệ.

Liều dùng: ngày 6 - 20g

Nghiên cứu dược lý: Liều cao có tác dụng ức chế cơ trơn đường tiêu hóa, giảm nhu động đại tràng. Liều thấp gây hưng phấn cơ trơn và tăng co bóp đại tràng.

1.4.2.7. Mạch môn (*Radix Ophiopogonis japonici*)

Bộ phận dùng: Rễ củ đã phơi hay sấy khô của cây Mạch môn đông [*Ophiopogon japonicus* (L.f.) Ker-Gawl], họ Mạch môn đông (*Convallariaceae*).

Tính vị qui kinh: Vị ngọt hơi đắng, tính hàn; quy kinh phế, thận, tâm.

Tác dụng: Ích âm nhuận táo, thanh phế giáng hỏa

Chủ trị: Chứng tâm phế hư nhiệt

Liều dùng: ngày 8 - 20g.

Nghiên cứu dược lý: Mạch môn có tác dụng tăng cường miễn dịch và ức chế tế bào ung thư. Thường dùng điều trị bệnh nhân ung thư có âm hư nội nhiệt. Thường kết hợp với Bồ công anh, Sơn từ cô, Vương bất lưu hành điều trị ung thư phổi, ung thư vú, ung thư hậu họng.

1.4.2.8. Thổ bối mẫu (*Bulbus Fritillariae*)

Bộ phận dùng: Thân hành đã phơi hay sấy khô của cây Thổ bối mẫu (*Fritillaria thunbergii* Miq.), họ Loa kèn (*Liliaceae*).

Tính vị qui kinh: Vị đắng tính hàn; quy kinh phế, tâm.

Tác dụng: Hóa đàm chỉ khái, thanh nhiệt tán kết.

Chủ trị: Phong nhiệt, ho, phế ung, hầu tý, tràng nhạc.

Liều dùng: ngày 6 - 24g.

Nghiên cứu dược lý: Dịch chiết Thổ bối mẫu ức chế sự sinh trưởng khối u Sarcoma₁₈₀ trên chuột mang u thực nghiệm; phân hóa và biến đổi hình thái bạch cầu hạt từ đó có hiệu quả kháng các bệnh ung thư hệ bạch huyết.

1.4.2.9. Tiên hạc thảo (*Herba Agrimoniae*)

Bộ phận dùng: Toàn cây trên mặt đất phơi hay sấy khô của cây Long nha thảo (*Agrimoni pilosa* Ledeb).

Tính vị qui kinh: Vị đắng, sáp, tính bình; quy kinh phế, can, tỳ.

Tác dụng: Thu liễm chỉ huyết, giải độc tiêu tích

Chủ trị: Các chứng xuất huyết như khái huyết, thổ huyết, nục huyết, niệu huyết, tiện huyết, băng lậu, phúc tả, kiết lị, sốt rét, viêm âm đạo do trùng roi.

Liều dùng: ngày 10 - 30g.

Nghiên cứu dược lý: Tiên hạc thảo có tác dụng tiêu ứ, chỉ huyết, giảm đau. Trong đó có hoạt chất agrimonins có tác dụng kháng ung thư.

1.4.2.10. *Thủ cung (Thạch sùng, Bích hồ) (Hemidactylus frenatus)*

Bộ phận dùng: Dùng toàn con (*Hemidactylus frenatus* Schlegel.), họ Tắc kè (Gekkonidae).

Tính vị qui kinh: Tính hàn, vị mặn, có ít độc.

Tác dụng: Tán kết giải độc, tiêu thũng chỉ thống, trừ phong định kinh trừ phong, bổ phế thận, ích tinh huyết, chỉ khái suyễn, trừ phong hoạt lạc, trấn tĩnh giải kinh.

Chủ trị: Trúng phong, thống phong, đàm hạch, mụn nhọt, ung thư.

Liều dùng: Ngày 2 - 10g

Nghiên cứu dược lý: Thủ cung có tác dụng kháng ung thư.

1.4.2.11. *Tam thất (Radix Panasis notoginseng)*

Bộ phận dùng: Rễ củ đã phơi hay sấy khô của cây Tam thất [*Panax notoginseng* (Burk.) F.H.Chen], họ Nhân sâm (Araliaceae).

Tính vị qui kinh: Vị đắng, hơi ngọt, tính ấm, quy kinh can, vị.

Tác dụng: Chỉ huyết tán ứ, tiêu thũng, định thông

Chủ trị: Các chứng xuất huyết, chấn thương, phù thũng, tâm thống, trung hà, huyết ứ...

Liều dùng: Ngày 4 - 12g.

Nghiên cứu dược lý: Tam thất đã được nghiên cứu dược lý có tác dụng kháng ung thư, tăng cường miễn dịch, cầm máu và hưng phấn trung khu thần kinh, giảm đau.

1.4.2.12. *Cam thảo (Radix Glycyrrhizae)*

Bộ phận dùng: Rễ phơi hay sấy khô của ba loài Cam thảo *Glycyrrhiza uralensis* Fisch., *Glycyrrhiza inflata* Bat., *Glycyrrhiza glabra* L., họ Đậu (Fabaceae).

Tính vị qui kinh: Vị ngọt, tính bình; quy kinh tâm, phế, tỳ, vị

Tác dụng: Bổ tỳ ích khí, hoãn cấp chỉ thống, trừ đàm chỉ khái, thanh nhiệt giải độc, nhuận phế.

Chủ trị: Tỳ vị hư yếu, tâm khí hư, ho suyễn, họng sưng đau, giải độc thuốc, thức ăn, đau cấp, hoãn.

Liều dùng: Ngày 4 - 20g.

Nghiên cứu dược lý: Cam thảo có tác dụng tăng cường khả năng thực bào của đại thực bào, tăng cường chức năng miễn dịch của cơ thể, tăng sinh tế bào lympho trong lách chuột thực nghiệm.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU

➤ **Thuốc nghiên cứu:** Cao UP1

Thành phần cao UP1 gồm 12 vị thuốc, bào chế dạng cao lỏng, đóng chai 90ml.

STT	Dược liệu	Tên khoa học	Số lượng (g)
1	Đảng sâm	<i>Radix Codonopsis pilosulae</i>	25
2	Phục linh	<i>Poria</i>	25
3	Ngư tinh thảo	<i>Herba Houttuyniae cordatae</i>	20
4	Tỳ bà diệp	<i>Folium Eriobotryae</i>	10
5	Miêu trảo thảo	<i>Ranunculus ternatus</i>	10
6	Chỉ xác	<i>Fructus Aurantii</i>	15
7	Mạch môn	<i>Radix Ophiopogonis japonici</i>	15
8	Thỏ bôi mẫu	<i>Bulbus Fritillariae</i>	15
9	Tiên hạc thảo	<i>Herba Agrimoniae</i>	15
10	Thủ cung	<i>Hemidactylus frenatus</i>	05
11	Tam thất	<i>Radix Panaxis notoginseng</i>	06
12	Cam thảo	<i>Radix Glycyrrhizae</i>	10

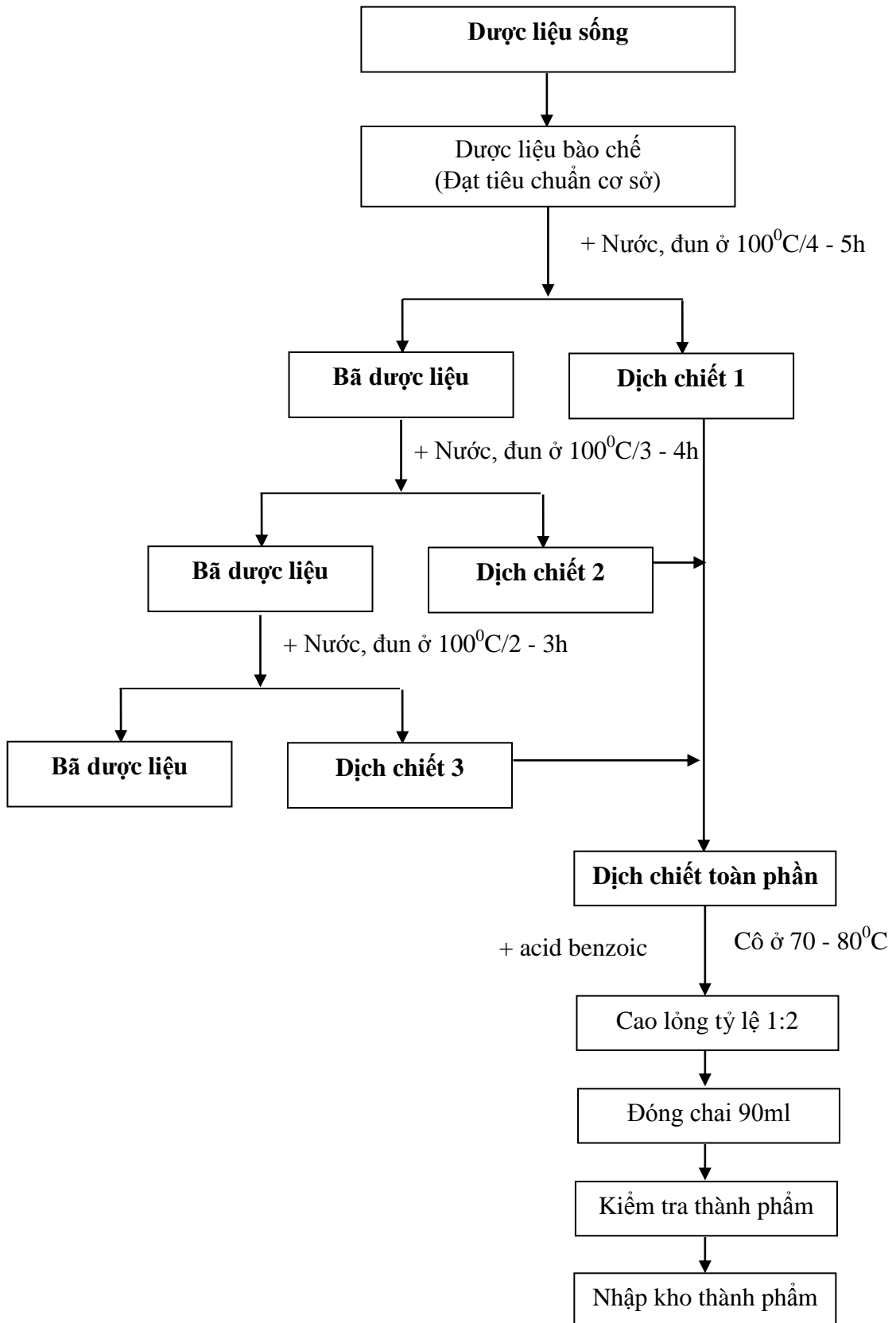
- Các vị thuốc trong cao UP1 đạt tiêu chuẩn theo Dược điển Việt Nam IV và Dược điển Trung Quốc 2005.

- Sản xuất tại khoa Dược - Bệnh viện Đa khoa Y học cổ truyền Hà Nội. Thuốc đạt tiêu chuẩn cơ sở sau giai đoạn nghiên cứu bào chế (Phụ lục).

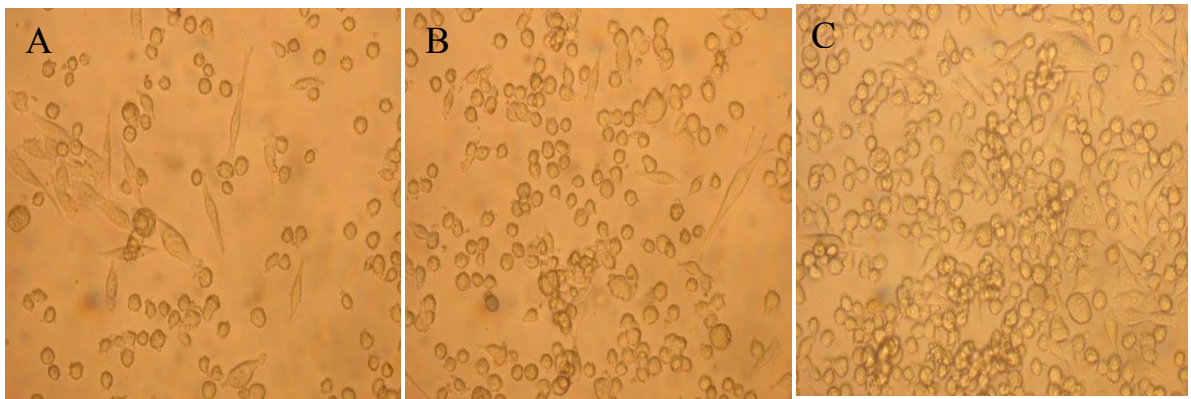
- Liều dùng trên lâm sàng: ngày 1 chai, chia 2 lần.

- Thời gian điều trị: 63 ngày.

Sơ đồ tóm tắt quy trình sản xuất cao UP1



➤ **Tế bào gây ung thư thực nghiệm:** Dòng tế bào ung thư phổi không tế bào nhỏ Lewis lung carcinoma cancer (LLC hoặc 3LL) do Bảo tàng giống chuẩn vi sinh vật Mỹ - ATCC (American Type Culture Collection) cung cấp, được bảo quản và hoạt hóa tại phòng thí nghiệm ung thư học thực nghiệm - Bộ môn Sinh học tế bào - Khoa Sinh học - Đại học Khoa học tự nhiên - Đại học Quốc Gia Hà Nội.



Hình 2.1. Tế bào UTPKTBN LLC sau 24h (A), sau 48h (B), sau 72h (C) hoạt hóa

Tế bào LLC được bảo quản đông lạnh trong nitơ lỏng, được rã đông, nuôi trong môi trường DMEM high (*Dulbecco's Modified Eagle Medium*) (10% FBS, 1% Peniciline/streptomycine), nhân lên một số lượng đủ lớn (khoảng 80×10^6 tế bào), để lưu giữ làm tế bào giống gốc và tiến hành cấy ghép tạo u thực nghiệm trên động vật.

➤ **Thuốc đối chứng trên thực nghiệm:** 6MP (Mercaptopurin)

Thuốc 6MP (Mercaptopurin) là thuốc điều trị ung thư. 6MP ức chế quá trình và trao đổi các nucleotid thuộc nhóm purin, làm biến đổi sự tổng hợp và chức năng của ADN và ARN. 6MP cũng cản trở quá trình chuyển đổi giữa các nucleotide và quá trình tổng hợp glycoprotein, chống sự tăng sinh tế bào [93].

+ Nhà sản xuất: Glaxo Smith Kline

+ Dạng bào chế: Viên nén 50mg

➤ **Thuốc đối chứng trên lâm sàng:**

- Paxus PM (paclitaxel) lọ 100mg

+ Nhà sản xuất: Kalbe International

+ Dạng bào chế: Bột pha tiêm

- Kemocarb (carboplatin) lọ 150mg/15ml

+ Nhà sản xuất: Fresenius Kabi Oncology Ltd.

+ Dạng bào chế: Dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch

Thời gian điều trị: chu kỳ 21 ngày x 3 chu kỳ.

2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.2.1. Nghiên cứu trên thực nghiệm

- Nghiên cứu độc tính cấp: Chuột nhắt trắng (*Mus musculus*) chủng Swiss, thuần chủng, cả 2 giống, khỏe mạnh, trọng lượng 18 - 22g, được nuôi dưỡng theo quy trình chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) do Viện Vệ sinh dịch tễ trung ương cung cấp.

- Nghiên cứu độc tính bán trường diễn: Thỏ chủng Newzealand White, cả 2 giống, khỏe mạnh, trọng lượng 2 - 2,5kg do Viện Vệ sinh dịch tễ trung ương cung cấp.

- Nghiên cứu tác dụng ức chế khối u và tăng cường miễn dịch trên thực nghiệm: Chuột nhắt trắng (*Mus musculus*) chủng Swiss: 5 tuần tuổi, trọng lượng trung bình 18 -20g/con, được nuôi dưỡng theo quy trình chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) do Viện Vệ sinh dịch tễ trung ương cung cấp.

Động vật thực nghiệm được nuôi 7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu bằng thức ăn chuẩn dành riêng cho từng loại (do Công ty liên doanh Guyomarc'h-VCN và Viện Vệ sinh dịch tễ trung ương sản xuất).

2.2.2. Nghiên cứu trên lâm sàng

2.2.2.1. Số lượng bệnh nhân nghiên cứu

Nghiên cứu lâm sàng chọn cỡ mẫu thuận tiện gồm 60 bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN chia 2 nhóm, mỗi nhóm 30 bệnh nhân.

2.2.2.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân vào nghiên cứu

* Theo YHHD

- BN được chẩn đoán ung thư phổi, giai đoạn IIIB - IV
- Chẩn đoán mô bệnh học là UTPKTBN, Kanofsky ≥ 70
- Bệnh nhân điều trị lần đầu.
- Không có chống chỉ định điều trị hóa chất
- Không có chỉ định xạ trị, điều trị đích
- Tự nguyện tham gia nghiên cứu

* Theo YHCT: Bệnh nhân có chứng Phế nham trên lâm sàng qua tứ chẩn vọng, vấn, vấn, thiết. Quy nạp các hội chứng bệnh và phân loại thể bệnh theo YHCT, chọn bệnh nhân thuộc thể khí âm lưỡng hư với các triệu chứng: ho đờm ít, có thể có dây máu, người mệt mỏi, tự hãn, đạo hãn, đau âm ỉ vùng ngực, đoản khí, ăn kém, miệng khô không muốn uống nước, chất lưỡi đỏ, ít rêu, mạch tế nhược.

Bệnh nhân tự nguyện tham gia nghiên cứu và tuân thủ đúng những yêu cầu của nghiên cứu.

2.2.2.3. Tiêu chuẩn loại trừ

* Theo YHHD

BN không đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn trên và:

- Có chống chỉ định điều trị hóa chất: Suy gan, suy thận, mắc bệnh cấp và mạn tính trầm trọng, có nguy cơ tử vong gần.
- Bệnh nhân từ chối hợp tác, không theo dõi được, bỏ dở điều trị
- Bệnh nhân mắc các bệnh tim mạch, bệnh máu, bệnh rối loạn tâm thần.

* *Theo YHCT*: Loại trừ bệnh nhân thuộc các thể

- Thể âm hư nhiệt độc: Ho đàm ít, dính, khó khạc, có dây máu hoặc khạc huyết số lượng ít, tức ngực, khó thở, tâm phiền ngủ ít, miệng khô họng táo, tiểu tiện đỏ, ngắn, chất lưỡi đỏ, ít rêu hoặc không rêu, mạch tế sác.

- Thể đàm trọc ủng phế: Ho khó thở, thở khò khè, đờm dính khó khạc, đầy tức ngực sườn, chất lưỡi nhợt, rêu lưỡi trắng bản hoặc vàng bản, mạch huyền hoạt.

- Thể khí trệ huyết ứ: Đau vùng ngực như dao đâm, ngực sườn đầy tức, ho, đại tiện táo, lưỡi đỏ, có điểm ứ huyết, rêu vàng mỏng, mạch huyền hoặc sác.

- Thể phế tý khí hư: Ho, khó thở, đàm nhiều, sắc trắng, tinh thần mệt mỏi, tức ngực, ăn kém, đầy bụng, đại tiện nát, vận động ra nhiều mồ hôi, sợ lạnh, chi lạnh, chất lưỡi nhợt, rêu trắng bản, mạch tế hoãn hoặc trầm.

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.3.1. Phương pháp nghiên cứu trên thực nghiệm

2.3.1.1. Nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn

➤ Nghiên cứu độc tính cấp

Nghiên cứu độc tính cấp và xác định LD₅₀ theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon theo hướng dẫn của WHO [96]:

Chuột nhất trắng trọng lượng 20 ± 2 g được chia thành 5 lô, mỗi lô 10 con, nhịn ăn 12 giờ trước khi uống thuốc, được uống nước đầy đủ.

Cao UP1 90ml được cô cách thủy đến đậm độ đặc nhất có thể cho chuột uống được bằng kim đầu tù chuyên biệt. 1 chai tương ứng với 171 g dược liệu trong 90ml. Tiếp tục cô đặc gấp 3 lần 90ml thành 30ml. Sau đó 200ml dung dịch đã cô lần 1 lại tiếp tục được cô cách thủy lần 2 còn lại 115ml là dung dịch đậm đặc nhất dùng cho nghiên cứu độc tính cấp. Như vậy dung dịch đậm đặc dùng trong nghiên cứu độc tính cấp là 9,91:1 (9,91 gam dược liệu/1ml).

Cho từng lô chuột uống cao UP1 với liều tăng dần từ liều cao nhất không gây chết chuột nào đến liều thấp nhất gây chết toàn bộ chuột thí

nghiệm, thể tích cho uống hằng định là 0,25ml/10g, 3 lần trong 24 giờ, mỗi lần cách nhau 2 giờ. Chuột được nhịn ăn 12 giờ trước khi uống thuốc, 2 giờ sau khi uống thuốc lần 2, chuột được cho ăn trở lại.

Tất cả chuột chết (nếu có) sẽ được mổ để đánh giá tổn thương đại thể các cơ quan. Từ đó xây dựng đồ thị tuyến tính để xác định liều chết 50% (LD₅₀) của thuốc thử. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng chung của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống thuốc nghiên cứu (ăn uống, hoạt động thần kinh, đi lại, leo trèo, bài tiết ...).

➤ **Nghiên cứu độc tính bán trường diễn**

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn trên thỏ theo đường uống theo hướng dẫn của WHO đối với thuốc YHCT [96].

Thỏ được chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con, mỗi con nhốt riêng một chuồng, được cho uống trong 2 tháng liền, mỗi ngày một lần vào buổi sáng.

+ Lô chứng: uống dung môi (nước) 3ml/kg/ngày.

+ Lô trị 1: uống cao UP1 liều 1,8ml/kg/ngày ~ 3,4mg/kg/ngày (liều có tác dụng tương đương liều dự kiến trên người, tính theo hệ số 3).

+ Lô trị 2: uống cao UP1 liều 5,4ml/kg/ngày ~ 10,2mg/kg/ngày (gấp 3 lần lô trị 1).

Thỏ được uống nước hoặc cao UP1 trong 8 tuần liền, mỗi ngày một lần vào buổi sáng.

Các chỉ tiêu theo dõi trước và trong quá trình nghiên cứu:

+ Tình trạng chung, thể trọng của thỏ.

+ Chức năng tạo máu: Số lượng hồng cầu, thể tích trung bình hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu, số lượng tiểu cầu.

+ Chức năng gan: Định lượng ALT, AST, bilirubin toàn phần, protein, cholesterol.

+ Chức năng thận: Định lượng nồng độ creatinin huyết thanh.

Thời điểm đánh giá: Trước uống, sau 4 tuần, sau 8 tuần uống thuốc thử.

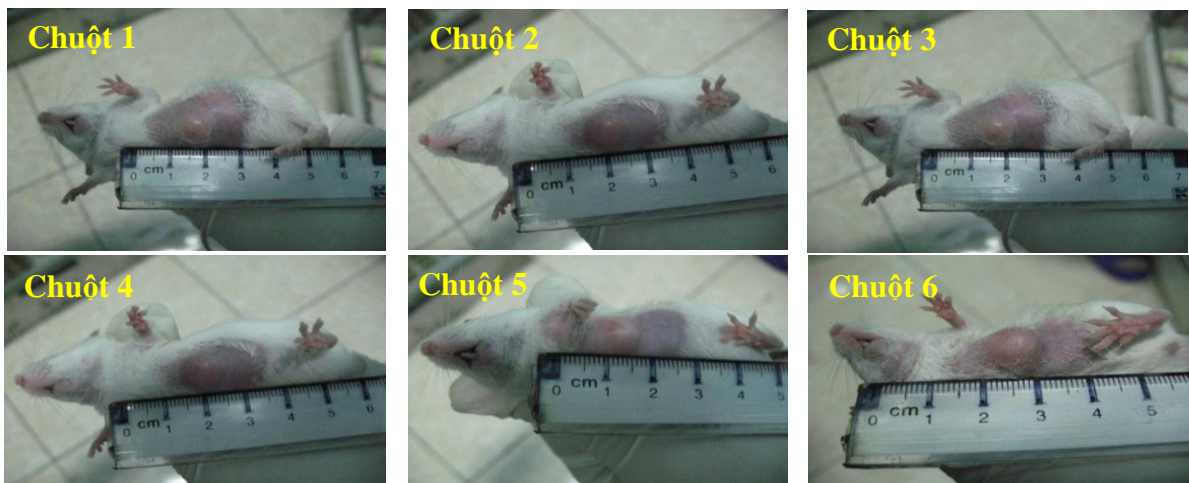
+ Mô bệnh học: Tất cả thỏ được mổ để quan sát đại thể toàn bộ các cơ quan. Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, thận của 30% số thỏ ở mỗi lô. Đánh giá sau 8 tuần uống thuốc thử.

2.3.1.2. Nghiên cứu tác dụng ức chế khối u và tăng cường miễn dịch trên thực nghiệm

Theo phương pháp của Lapis K [97],[98]:

- Gây u dòng ung thư phổi không tế bào nhỏ (LLC) trên chuột:

Chuẩn bị huyền dịch môi trường tế bào với nồng độ tương ứng 7.5×10^6 tế bào/ml. Dùng xilanh, kim 18G tiêm 0,2ml huyền dịch tế bào (tương ứng 1.5×10^6 tế bào) dưới da vùng ngực trái của chuột để tạo u đặc dưới da. Sau 5 ngày cấy ghép, khối u đã có thể quan sát, đo được cụ thể:



Hình 2.2. Các cá thể chuột được gây u ở ngày thứ 09 sau cấy ghép

- Xác định liều thử nghiệm trên chuột:

+ Liều UP1: Kết quả thử độc tính cấp cho thấy chế phẩm UP1 không có độc tính ngay ở liều cao nhất 743,25g dược liệu/kg thể trọng. Vì vậy, chúng tôi chọn liều cho chuột uống thử nghiệm trong thí nghiệm là liều 1/10 của liều thử LD₅₀ cao nhất không gây chết tương đương $1/10 \times 743,25 \text{g/kg}$ (trọng lượng cơ thể - TLCT). Chuột có trọng lượng trung bình 20g/con, vậy liều cho chuột uống là 1,48g/con/ngày tương đương 0,78ml/ngày (171g dược liệu/90ml cao). Chuột uống 0,26ml/lần x 3 lần/ngày, mỗi lần cách nhau 2 giờ.

+ Liều 6MP: $1/15 \text{ LD}_{50}$ tương ứng $1/15 \times 480 \text{mg/kg TLCT} = 32 \text{mg/kg/lần}$, ~ 0,64mg/con/lần.

- **Uống thuốc thử:** Ngày thứ 7 sau khi cấy ghép tế bào LLC, chuột nhắt trắng *Swiss* được chia làm các lô, uống thuốc thử 23 lần trong 27 ngày (uống liên tục 5 ngày nghỉ 1 ngày). Dùng kim dài, đầu tù, đưa thuốc sâu vào trong cổ họng chuột (tránh hiện tượng chuột nhè thuốc ra ngoài).

➤ **Nghiên cứu tác dụng ức chế khối u:** Đánh giá thông qua sự thay đổi kích thước khối u và hiệu lực kháng u.

30 chuột nhắt trắng *Swiss Mus musculus* mang u, chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con:

- 01 lô đối chứng ung thư (lô ĐCUT) : uống dung môi

- 01 lô uống 6MP (lô 6MP) : uống 6MP

- 01 lô thực nghiệm (lô UP1) : uống cao UP1

- Thể tích khối u: tính theo công thức của Rolf Bjerkvig [99]:

$$V = 0,4.a.b^2 \text{ (cm}^3\text{)}$$

Trong đó: a: đường kính nhỏ nhất của khối u (cm)

b: đường kính lớn nhất của khối u (cm)

V: thể tích khối u (cm³)

Đo kích thước khối u 3 ngày/lần tính từ ngày đầu tiên dùng thuốc đến ngày kết thúc thử nghiệm. Xác định thể tích khối u trên từng chuột thí nghiệm ở các lô. So sánh thể tích khối u trung bình giữa các lô.

Thời điểm	Lần đo									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Số ngày sau gây u	7	10	13	16	19	22	25	28	31	34
Số ngày sau uống thuốc	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27

- Hiệu lực kháng u: Xác định thông qua tỷ số phát triển và tỷ số ức chế khối u của lô UP1 và lô 6MP.

+ Tỷ số phát triển khối u (Growth Ratio):

$$GR (\%) = V_{\text{Nghiên cứu}} / V_{\text{Đối chứng}} \times 100$$

+ Tỷ số ức chế khối u (Inhibition Ratio): $IR (\%) = 100\% - GR\%$

Đánh giá hiệu lực kháng u theo tiêu chuẩn của H. Itokawa [100]:

IR (%)	Hiệu lực kháng u
0 – 30	-
31 – 60	+
61 – 90	++
91 – 100	+++

➤ **Nghiên cứu tác dụng tăng cường miễn dịch:** đánh giá thông qua tỉ lệ tế bào lympho TCD4 và TCD8 trong hạch bạch huyết chuột [101],[102],[103].

20 chuột nhắt trắng *Swiss Mus musculus*, chia làm 4 lô, mỗi lô 5 con:

- 01 lô đối chứng sinh học (ĐCSH): Chuột bình thường (không gây u), uống dung môi.

- 03 lô (lô ĐCUT, lô 6MP, lô UP1) được cấy ghép tế bào ung thư phổi LLC và uống thuốc như trên.

- Phương pháp xác định tỷ lệ tế bào lympho TCD4 và TCD8 trong hạch bạch huyết chuột: Kết thúc quá trình uống thuốc, mổ chuột lấy hạch ở vị trí bên và cổ, chuyển vào đĩa nuôi cấy 24 giếng (đánh dấu cho từng đối tượng chuột) đã có sẵn 1ml dung dịch đệm phosphat - PBS (phosphate buffered saline) vô trùng. Tách tế bào lympho từ các hạch bạch huyết thu được (trong box cấy vô trùng). Tiến hành ly tâm dịch lympho, loại dịch nổi, thu cặn tế bào và hòa tan bằng PBS vô trùng. Ủ tế bào lympho với kháng thể đơn dòng gắn chất đánh dấu:

+ Ống 1: nhuộm với kháng thể kháng CD4 gắn PE (gọi tắt là ống TCD4).

+ Ống 2: nhuộm với kháng thể kháng CD8 gắn PE (gọi tắt là ống TCD8).

Quy trình ủ được tiến hành theo hướng dẫn của hãng sản xuất: Tế bào được trộn với kháng thể theo tỷ lệ: $0,5\mu\text{g}$ kháng thể/ 10^6 tế bào/ $100\mu\text{l}$ dung dịch pha loãng. Ủ hỗn hợp trong 20 phút tại nhiệt độ phòng, tránh ánh sáng trực tiếp. Li tâm 3 lần loại bỏ các kháng thể dư thừa. Bảo quản mẫu sau khi ủ trong PBS 1X, điều kiện nhiệt độ thấp và không có ánh sáng.

Tiến hành đo mẫu trên máy flow cytometry (máy đếm tế bào dòng chảy) để xác định tỷ lệ các loại tế bào lympho TCD4, TCD8 dưới dạng phần trăm trên tổng số tế bào lympho.

So sánh tỷ lệ TCD4, TCD8 giữa lô UP1, lô 6MP với lô ĐCSH và lô ĐCUT. Tỷ lệ tế bào lympho càng cao thuốc có khả năng kích thích miễn dịch càng lớn.

2.3.2. Phương pháp nghiên cứu trên lâm sàng

2.3.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng mở, so sánh trước sau điều trị và so sánh với nhóm chứng.

Đối tượng nghiên cứu được chia thành 2 nhóm đảm bảo tính tương đồng về tuổi, giới và giai đoạn của bệnh theo YHHĐ.

- Nhóm chứng:

Paxus PM (paclitaxel) 200 - 225mg/m² da truyền tĩnh mạch ngày 1.

Kemocarb (carboplatin) AUC = 6 truyền tĩnh mạch ngày 1.

Chu kì 21 ngày x 3 chu kỳ.

- Nhóm nghiên cứu (NC):

+ Hoá chất: như trên

+ Cao UP1 90ml, ngày 1 chai, chia 2 lần uống sau bữa ăn 30 phút trong 21 ngày/ chu kỳ x 3 chu kỳ (63 ngày).

Bệnh nhân được dùng thuốc dự phòng, chống nôn, chống sốc trước và sau truyền hóa chất:

Dexamethason 4mg x 2 ống, tiêm tĩnh mạch trước và sau truyền

Pantoprazole 40mg x 1 ống, tiêm tĩnh mạch trước truyền

Diphenhydramine 10mg x 2 ống, tiêm tĩnh mạch trước truyền

Ondansetron 8mg x 1 ống, tiêm tĩnh mạch trước và sau truyền

Esmozoledronic 4mg x 1 ống truyền tĩnh mạch sau truyền đối với những bệnh nhân có di căn xương.

Sau mỗi chu kỳ điều trị bệnh nhân sẽ được khám để đánh giá lâm sàng, cận lâm sàng, đáp ứng với điều trị để có thể điều chỉnh liều chính liều hóa chất thích hợp.

2.3.2.2. Chỉ tiêu theo dõi và phương pháp đánh giá kết quả

❖ YHHD

➤ Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

- Tuổi, giới
- Giai đoạn bệnh
- Thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi nhập viện
- Lý do vào viện

➤ Đáp ứng cơ năng

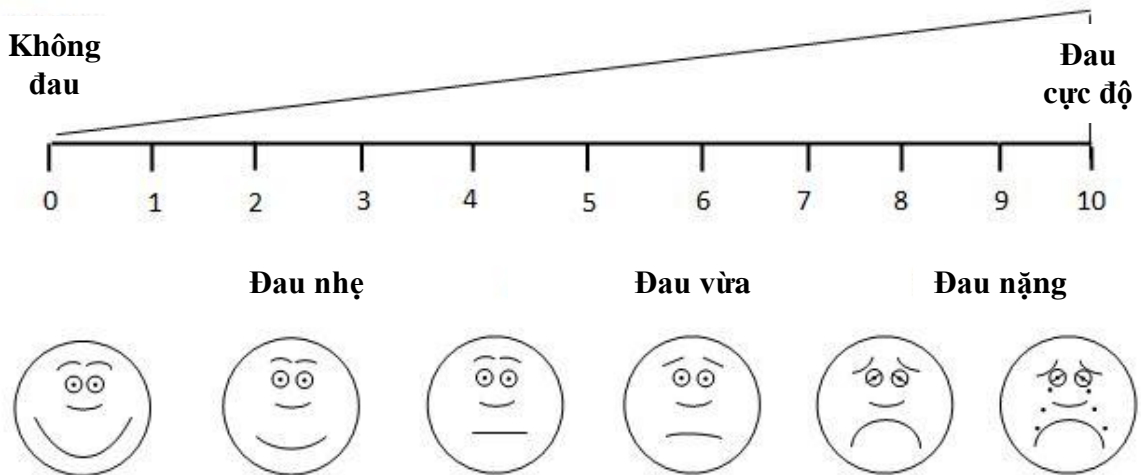
- Triệu chứng cơ năng

Bảng 2.1. Triệu chứng cơ năng [104]

TT	Triệu chứng	Không có	Nhẹ	Vừa	Nặng
		0 điểm	1 điểm	2 điểm	3 điểm
1	Ho	Không ho	Thỉnh thoảng	Ho từng cơn	Ho nhiều
2	Khạc đờm	Không có đờm	Thỉnh thoảng ho có đờm, đờm ít dễ khạc	Đờm nhiều hơn	Đờm nhiều, vàng dính khó khạc
3	Đờm máu	Không có	Trong đờm có tơ huyết	Trong đờm có dây máu	Khạc máu
4	Sốt	Không sốt	$T^0 < 38.5^{\circ}\text{C}$	$38.5^{\circ}\text{C} \leq T^0 < 39.5^{\circ}\text{C}$	$T^0 \geq 39.5^{\circ}\text{C}$
5	Đau ngực	Không có	Thỉnh thoảng	Đau dầy hơn	Đau nhiều hơn, phải dùng thuốc giảm đau
6	Khó thở	Không khó thở	Cảm giác thiếu khí	Vận động là khó thở	Bình thường cũng khó thở
7	Mệt mỏi	Không	Có thể duy trì hoạt động bình thường	Cố gắng mới có thể duy trì được các hoạt động bình thường	Không thể thực hiện được các hoạt động thường ngày
8	Ăn kém	Bình thường	Ăn giảm 1/3 so với bình thường	Ăn giảm từ 1/3 - 2/3 so với bình thường	Ăn giảm hơn 2/3 so với bình thường

Đánh giá sự thay đổi của từng triệu chứng theo mức độ và theo điểm trung bình; sự thay đổi tổng điểm các triệu chứng cơ năng sau mỗi chu kỳ điều trị, so sánh giữa hai nhóm.

- Mức độ đau: Xác định bằng thước đo hiển thị số VAS (Visual analogue scale), được chia các mức điểm tương ứng từ 0 - 10 [105].



- 1- Đau rất nhẹ, hầu như không cảm nhận và nghĩ đến nó, thỉnh thoảng thấy đau nhẹ.
- 2- Đau nhẹ, thỉnh thoảng đau nhói mạnh.
- 3- Đau làm người bệnh chú ý, mất tập trung trong công việc, có thể thích ứng với nó.
- 4- Đau vừa phải, bệnh nhân có thể quên đi cơn đau nếu đang làm việc.
- 5- Đau nhiều hơn, bệnh nhân không thể quên đau sau nhiều phút, bệnh nhân vẫn có thể làm việc.
- 6- Đau vừa phải nhiều hơn, ảnh hưởng đến các sinh hoạt hàng ngày, khó tập trung.
- 7- Đau nặng, ảnh hưởng đến các giác quan và hạn chế nhiều đến sinh hoạt hàng ngày của bệnh nhân. Ảnh hưởng đến giấc ngủ.
- 8- Đau dữ dội, hạn chế nhiều hoạt động, cần phải nỗ lực rất nhiều.
- 9- Đau kinh khủng, kêu khóc, rên rỉ không kiểm soát được.
- 10- Đau không thể nói chuyện được, nằm liệt giường và có thể mê sảng.

Phân độ:

Mức độ	Điểm VAS
Đau nhẹ	1 - 4
Đau vừa	5 - 7
Đau nặng	8 - 10

Đánh giá sự thay đổi tình trạng đau sau mỗi chu kỳ điều trị theo mức độ và theo tổng điểm, so sánh giữa hai nhóm.

- Triệu chứng toàn thân: Theo chỉ số toàn trạng Kanofsky (KPS - Karnofsky Performance Status) [106].

Bảng 2.2. Triệu chứng toàn thân theo Kanofsky

Điểm	Mức hoạt động
100	Không có triệu chứng rõ ràng của bệnh, khả năng hoạt động mạnh
90	Khả năng hoạt động bình thường, triệu chứng bệnh tối thiểu
80	Khả năng hoạt động bình thường nhưng phải cố gắng. Có mặt của triệu chứng bệnh
70	Không có khả năng hoạt động bình thường hoặc làm việc nhưng còn tự phục vụ
60	Cần có sự giúp đỡ cần thiết và được chăm sóc y tế
50	Cần có sự giúp đỡ rất lớn và được chăm sóc y tế thường xuyên
40	Không tự phục vụ tối thiểu, cần có sự trợ giúp liên tục và được chăm sóc đặc biệt
30	Liệt giường, nằm viện nhưng chưa có nguy cơ tử vong
20	Bệnh nặng, phải chăm sóc đặc biệt ở bệnh viện
10	Hấp hối
0	Tử vong

Phân độ:

Mức độ	KPS
Nhẹ	80 – 100
Vừa	60 – 70
Nặng	30 – 50
Rất nặng	< 30

Đánh giá sự thay đổi triệu chứng toàn thân sau mỗi chu kỳ điều trị theo mức độ và theo tổng điểm KPS, so sánh giữa hai nhóm.

➤ **Đáp ứng thực thể**

- Sự thay đổi kích thước khối u phổi nguyên phát trước sau điều trị.

- Đáp ứng thực thể theo tiêu chuẩn RECIST (Response valuation criteria in solid tumors - Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng cho u đặc). Đây là tiêu chuẩn đánh giá mới nhất và được áp dụng phổ biến trong các nghiên cứu, thử nghiệm lâm sàng trong ung thư trên toàn thế giới hiện nay) [107]:

+ Đáp ứng hoàn toàn (CR): Biến mất hoàn toàn các tổn thương đích.

+ Đáp ứng một phần (PR): Giảm trên 30% tổng đường kính lớn nhất của các tổn thương đích so với tổng đường kính lớn nhất của các tổn thương ban đầu.

+ Bệnh giữ nguyên (SD): Không có đủ tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng một phần và cũng không đủ tiêu chuẩn đánh giá bệnh tiến triển so với tổng đường kính lớn nhất của các tổn thương ban đầu.

+ Bệnh tiến triển (PD): Tăng kích thước của các tổn thương > 20% với tổng đường kính lớn nhất của các tổn thương ban đầu hoặc xuất hiện bất kỳ một tổn thương mới.

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 ≥ 20 mm trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh thông thường. Nếu có nhiều tổn thương đích, lấy tối đa 5 tổn thương làm tổn thương đích và lấy tổng đường kính các tổn thương chọn làm cơ sở để đánh giá đáp ứng.

Tỷ lệ đáp ứng được tính bằng tổng tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (CR%) và đáp ứng một phần (PR%). Tỷ lệ kiểm soát bệnh được tính bằng tổng tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (CR%), đáp ứng một phần (PR%) và bệnh giữ nguyên (SD%).

- Nồng độ CEA và Cyfra 21-1 trước sau điều trị

Xác định nồng độ CEA và Cyfra 21-1 trước điều trị và sau mỗi chu kỳ điều trị ở từng nhóm. Đánh giá kết quả trong từng nhóm, so sánh giữa hai nhóm.

➤ **Các tác dụng không mong muốn của hóa trị**

Dựa vào phân độ tác dụng không mong muốn (TDKMM) của Hiệp hội Ung thư quốc gia Hoa Kỳ 1997 phiên bản 3.0 [108].

- **Trên lâm sàng:**

Bảng 2.3. Phân độ TDKMM của hóa trị trên lâm sàng

Độc tính	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Buồn nôn	Không	Thỉnh thoảng buồn nôn, ăn bình thường	Buồn nôn nhẹ, hơi khó ăn	Buồn nôn nặng, khó ăn	Buồn nôn rất nặng, không thể ăn được
Nôn	Không	1 lần/24h	2-5 lần/24h	6-10 lần/24h	>10 lần/24h hoặc cần nuôi dưỡng ngoài đường tiêu hóa
Ỉa chảy	Không	2-3 lần/ngày	4-6 lần/ngày chuột rút mức độ nhẹ	7-9 lần/ngày, ỉa són, hoặc chuột rút mức độ nặng	≥10 lần/ngày, ỉa máu đại thể hoặc cần nuôi dưỡng ngoài đường tiêu hóa
Da	Không thay đổi	Vết dát rải rác hoặc ban đỏ không đau	Vết dát hoặc ban đỏ có ngứa	Dát, dát nổi hoặc mụn nước	Viêm da nặng hóa hoặc viêm loét da
Viêm niêm mạc miệng	Không	Nổi ban trợt, đau, loét nhẹ	Nổi ban, đau, loét, có thể ăn được	Nổi ban, đau, phù nề không thể ăn được	Cần nuôi dưỡng ngoài đường tiêu hóa
Dị ứng	Không	Rất nhỏ, sốt do thuốc < 38°C(100,4°F)	Nổi mào đay, sốt do thuốc > 38°C (100,4°F)	Bệnh huyết thanh, co thắt phế quản, yêu cầu nuôi dưỡng ngoài hệ tiêu hóa	Sốc phản vệ
Sốt	Không	37°1 - 38°C	38°1 - 40°C	> 40°C trong 24h	> 40°C kéo dài trên 24h

Đánh giá và so sánh mức độ TDKMM giữa 2 nhóm sau điều trị.

- **Trên cận lâm sàng:**

- + Ức chế tủy: Giảm bạch cầu, giảm hemoglobin (Hb), giảm tiểu cầu
- + Độc tính với thận: Tăng creatinin máu
- + Độc tính với gan: Tăng AST, ALT, bilirubin.

Bảng 2.4. Phân độ TDKMM của hóa trị trên cận lâm sàng

Độc tính	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Huyết học					
Hemoglobin (g/l)	110	95 - 109	80 - 94	65 - 79	< 65
Bạch cầu	≥ 4	3 - 3,9	2 - 2,9	1 - 1,9	< 1
Bạch cầu hạt	≥ 2	1,5 - 1,9	1 - 1,4	0,5 - 0,9	< 0,5
Tiểu cầu ($\times 10^3$)	≥ 100	75 - 99	50 - 74	25 - 49	< 25
Gan					
Billirubin	< 1,25 x N	1,25 - 2,5 x N	2,6 - 5 x N	5,1-10 x N	> 10 x N
AST, ALT	< 1,25 x N	1,25 - 2,5 x N	2,6 - 5 x N	5,1-10 x N	> 10 x N
Thận					
Creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	< 1,25 x N	1,25 - 2,5 x N	2,6 - 5 x N	5,1-10 x N	> 10 x N
Ure (mmol/l)	< 1,25 x N	1,25 - 2,5 x N	2,6 - 5 x N	5,1-10 x N	

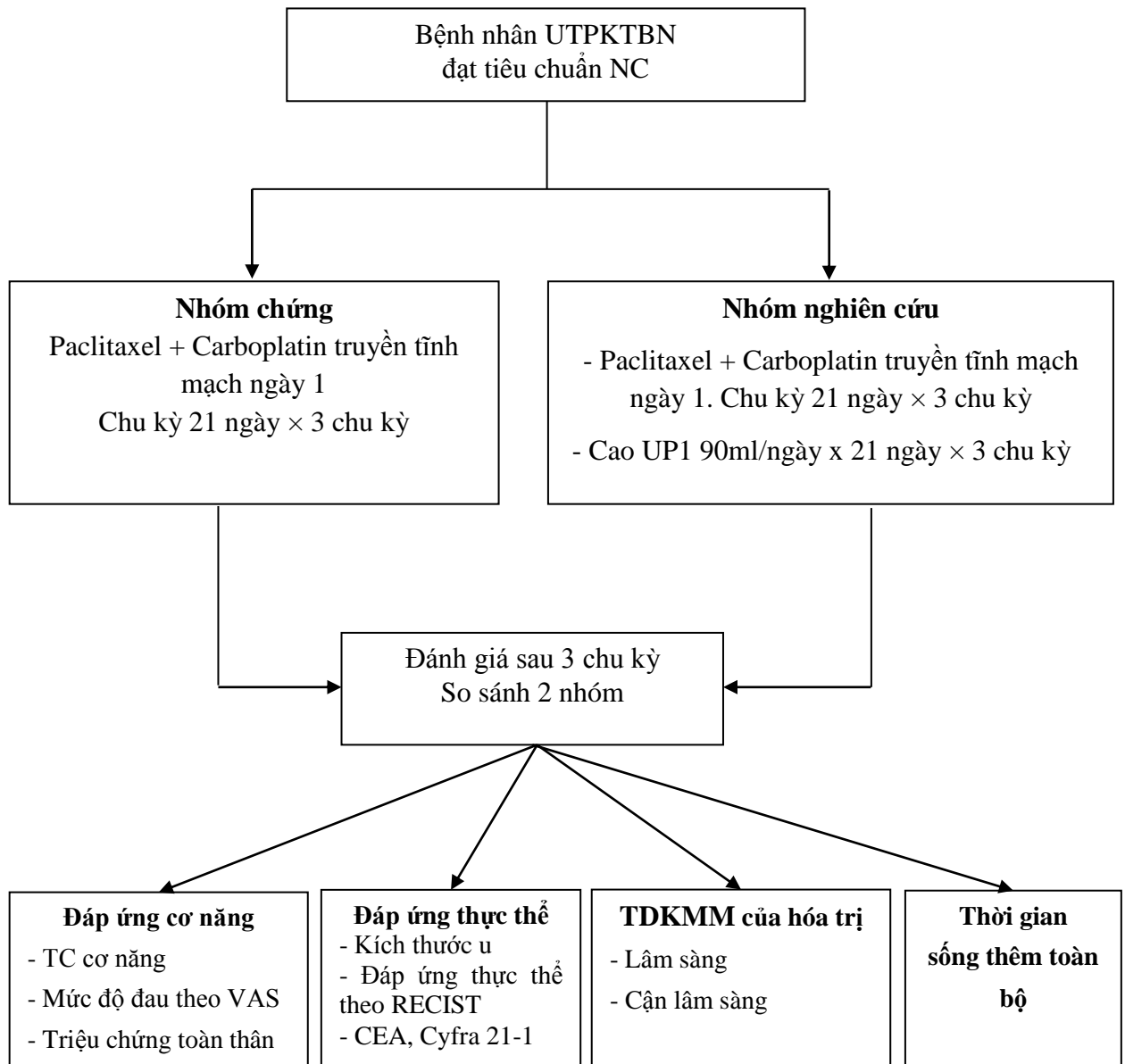
N: giá trị tối đa của giá trị bình thường

➤ **Thời gian sống thêm toàn bộ:** tính từ thời điểm bắt đầu nghiên cứu cho tới ngày chết do bệnh hoặc ngày chết do những nguyên nhân khác đối với những bệnh nhân tử vong; tới ngày kết thúc nghiên cứu đối với những bệnh nhân còn lại.

❖ **YHCT:** Đánh giá sự thay đổi các triệu chứng

- Mệt mỏi
- Đoản khí
- Miệng khô
- Mạch tế nhược

Sơ đồ quy trình nghiên cứu



2.4. XỬ LÝ SỐ LIỆU

Các thông tin thu thập được mã hóa và xử lý trên phần mềm SPSS 21.0. Đối với biến định tính: sử dụng test so sánh χ^2 . Trong trường hợp mẫu nhỏ hơn 5 thì sử dụng test χ^2 có hiệu chỉnh Fisher. Đối với biến định lượng: sử dụng test T-student để so sánh 2 trung bình.

Sử dụng phương pháp ước lượng thời gian theo sự kiện Kaplan-Meier để phân tích thời gian sống thêm. Sử dụng test Logrank để so sánh thời gian sống thêm trung bình giữa các nhóm (có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$).

2.5. ĐỊA ĐIỂM - THỜI GIAN NGHIÊN CỨU

- Nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn được thực hiện tại Bộ môn Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội. Quy trình đánh giá hình thái mô học gan, thận thỏ được thực hiện tại Trung tâm nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư - Liên hiệp các hội khoa học và kỹ thuật Việt Nam.

- Nghiên cứu tác dụng ức chế khối u và tăng cường miễn dịch trên thực nghiệm được thực hiện tại Bộ môn Sinh học tế bào - Khoa Sinh học - Đại học Khoa học tự nhiên - Đại học Quốc gia Hà Nội. Quy trình đánh giá hình thái mô bệnh khối u được đọc kết quả tại Trung tâm Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Bạch Mai.

- Nghiên cứu trên lâm sàng được thực hiện tại Khoa Nội I - Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

- Thời gian nghiên cứu: 5/2015 - 2/2017.

2.6. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

Cao UP1 được nghiên cứu đánh giá tính an toàn thông qua độc tính cấp và độc tính bán trường diễn trên động vật thực nghiệm trước khi ứng dụng trên lâm sàng.

Đề tài nghiên cứu được thực hiện với sự đồng ý của Hội đồng khoa học Sở Khoa học và Công nghệ Hà Nội, Hội đồng khoa học của bệnh viện Ung

Bước Hà Nội và Hội đồng thông qua đề cương Nghiên cứu sinh của Trường Đại Học Y Hà Nội. Đề tài được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học phê duyệt, chứng nhận chấp thuận số 186/HĐĐĐĐHYHN ngày 06/01/2016.

Các bệnh nhân trong nghiên cứu đều được giải thích rõ về mục đích nghiên cứu, biết được trách nhiệm và quyền lợi cụ thể của mình, tự nguyện tham gia và hợp tác chấp hành đầy đủ các qui định trong quá trình nghiên cứu. Bệnh nhân đồng ý ký vào bản thỏa thuận nghiên cứu sau khi đọc kỹ và được giải thích đầy đủ. Bệnh nhân có quyền rút ra khỏi nghiên cứu bất kỳ thời điểm nào. Nghiên cứu nhằm mục đích chăm sóc và bảo vệ sức khỏe cho cộng đồng, ngoài ra không có mục đích nào khác.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP, BÁN TRƯỜNG DIỄN, TÁC DỤNG ỨC CHẾ KHỐI U VÀ TĂNG CƯỜNG MIỄN DỊCH CỦA CAO UP1 TRÊN THỰC NGHIỆM

3.1.1. Độc tính cấp và bán trường diễn

3.1.1.1. Độc tính cấp

Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhịn ăn qua đêm. Chuột được chia thành các lô khác nhau, mỗi lô 10 con. Cho chuột uống cao UP1 với liều tăng dần trong cùng một thể tích để xác định liều thấp nhất gây chết 100% chuột và liều cao nhất không gây chết chuột (gây chết 0% chuột). Theo dõi tình trạng chung của chuột, quá trình diễn biến bắt đầu có dấu hiệu nhiễm độc (nôn, co giật, kích động...) và số lượng chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống thuốc.

Bảng 3.1. Mối liên quan liều lượng và độc tính cấp của UP1

Lô chuột	n	Thể tích uống (ml/kg)	Liều (g dược liệu/kg)	Tỷ lệ chuột chết (%)	Dấu hiệu bất thường khác
Lô 1	10	15	148,65	0	Không
Lô 2	10	30	297,30	0	Không
Lô 3	10	45	445,95	0	Không
Lô 4	10	60	594,60	0	Không
Lô 5	10	75	743,25	0	Không

Nhận xét:

Chuột nhắt trắng được uống UP1 từ liều thấp nhất đến liều cao nhất: 0,25ml/10g, 3 lần trong 24 giờ, mỗi lần cách nhau 2 giờ. Lô chuột đã uống đến liều 75ml/kg thể trọng chuột tương đương 743,25g/kg nhưng không có chuột nào chết, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống thuốc lần đầu và trong suốt 7 ngày. Liều 743,25g/kg là liều tối đa có thể dùng được bằng đường uống (liều dung nạp) để đánh giá độc tính cấp của UP1 (nồng độ đặc nhất, thể tích mỗi lần uống tối đa, số lần dùng tối đa trong 24 giờ) nhưng không xuất hiện độc tính cấp. Chưa xác định được LD₅₀ của cao UP1 theo đường uống trên chuột nhắt trắng.

3.1.1.2. Độc tính bán trường diễn

➤ *Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của thỏ*

- Tình trạng chung: Trong thời gian thí nghiệm, thỏ ở cả 3 lô hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô.

Bảng 3.2. Ảnh hưởng của cao UP1 lên trọng lượng cơ thể thỏ

Thời điểm nghiên cứu	n	Lô chứng		Lô trị 1		Lô trị 2		p
		Trọng lượng (kg)	% tăng trọng lượng	Trọng lượng (kg)	Trọng lượng (kg)	% tăng trọng lượng	Trọng lượng (kg)	
Trước uống ⁽¹⁾	10	2,09 ± 0,32		2,09 ± 0,28		2,11 ± 0,33		> 0,05
Sau uống 4 tuần ⁽²⁾	10	2,38 ± 0,29	14,74 ± 7,86	2,33 ± 0,20	12,33 ± 8,79	2,36 ± 0,32	12,44 ± 9,34	
p ⁽¹⁻²⁾		< 0,05		< 0,05		< 0,05		
Sau uống 8 tuần ⁽³⁾	10	2,42 ± 0,22	16,98 ± 7,24	2,37 ± 0,19	14,20 ± 7,28	2,38 ± 0,23	13,5 ± 9,42	
p ⁽¹⁻³⁾		< 0,05		< 0,05		< 0,05		

Nhận xét:

Sau 4 tuần và 8 tuần uống thuốc thử, trọng lượng thỏ ở cả 3 lô (lô chứng và 2 lô trị) đều tăng so với trước nghiên cứu. Không có sự khác biệt về mức độ gia tăng trọng lượng thỏ giữa lô chứng và các lô dùng thuốc thử (p > 0,05).

➤ *Đánh giá chức năng tạo máu:*

Bảng 3.3. Ảnh hưởng của cao UPI lên số lượng các tế bào máu ngoại vi thỏ

Chỉ số nghiên cứu	Thời điểm nghiên cứu	n	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	p
Hồng cầu (G/L)	Trước uống ⁽¹⁾	10	5,13 ± 0,63	5,13 ± 0,39	5,20 ± 0,40	>0,05
	Sau uống 4 tuần ⁽²⁾	10	5,36 ± 0,58	5,46 ± 0,45	5,38 ± 0,57	
	Sau uống 8 tuần ⁽³⁾	10	5,17 ± 0,71	5,34 ± 0,40	5,46 ± 0,50	
	P ₍₁₋₂₎ , P ₍₁₋₃₎		> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Bạch cầu (T/L)	Trước uống ⁽¹⁾	10	6,11 ± 1,81	5,46 ± 1,27	5,12 ± 0,57	
	Sau uống 4 tuần ⁽²⁾	10	6,57 ± 2,17	5,29 ± 2,35	6,14 ± 2,54	
	Sau uống 8 tuần ⁽³⁾	10	6,36 ± 1,46	6,38 ± 1,98	5,91 ± 0,91	
	P ₍₁₋₂₎ , P ₍₁₋₃₎		> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Tiểu cầu (T/L)	Trước uống ⁽¹⁾	10	336,30 ± 47,19	311,30 ± 80,17	314,90 ± 61,98	
	Sau uống 4 tuần ⁽²⁾	10	297,40 ± 76,04	273,40 ± 44,76	283,60 ± 83,97	
	Sau uống 8 tuần ⁽³⁾	10	269,40 ± 74,12	245,60 ± 46,57	279,80 ± 82,14	
	P ₍₁₋₂₎ , P ₍₁₋₃₎		> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Bảng 3.4 Ảnh hưởng của cao UPI lên một số chỉ số huyết học

Chỉ số nghiên cứu	Thời điểm nghiên cứu	n	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	p
Hemoglobin (g/dl)	Trước uống ⁽¹⁾	10	11,49 ± 1,08	11,63 ± 0,77	11,69 ± 1,11	>0,05
	Sau uống 4 tuần ⁽²⁾	10	34,51 ± 3,03	34,81 ± 2,28	35,12 ± 3,10	
	Sau uống 8 tuần ⁽³⁾	10	11,79 ± 1,43	11,94 ± 0,67	12,25 ± 0,63	
	P ₍₁₋₂₎ , P ₍₁₋₃₎		> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Hematocrit (%)	Trước uống ⁽¹⁾	10	33,79 ± 3,54	33,57 ± 2,25	33,69 ± 2,75	
	Sau uống 4 tuần ⁽²⁾	10	34,51 ± 3,03	34,81 ± 2,28	35,12 ± 3,10	
	Sau uống 8 tuần ⁽³⁾	10	33,44 ± 4,20	33,98 ± 1,95	35,25 ± 2,89	
	P ₍₁₋₂₎ , P ₍₁₋₃₎		> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Thể tích TB HC (fl)	Trước uống ⁽¹⁾	10	65,60 ± 2,32	65,60 ± 2,37	65,40 ± 1,65	
	Sau uống 4 tuần ⁽²⁾	10	64,50 ± 2,68	63,90 ± 1,73	65,50 ± 3,24	
	Sau uống 8 tuần ⁽³⁾	10	64,90 ± 2,64	63,80 ± 1,81	64,70 ± 2,41	
	P ₍₁₋₂₎ , P ₍₁₋₃₎		> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Bảng 3.5. Ảnh hưởng của cao UP1 đến công thức bạch cầu trong máu thỏ

Chỉ số nghiên cứu	Thời điểm nghiên cứu	n	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	p
Bạch cầu trung tính (%)	Trước uống ⁽¹⁾	10	25,20 ± 9,16	23,00 ± 5,12	18,70 ± 10,06	>0,05
	Sau uống 4 tuần ⁽²⁾	10	17,70 ± 9,80	16,50 ± 8,82	19,10 ± 10,12	
	Sau uống 8 tuần ⁽³⁾	10	19,20 ± 8,00	17,70 ± 8,94	17,30 ± 8,78	
	p ⁽¹⁻²⁾ , p ⁽¹⁻³⁾		> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Bạch cầu lympho (%)	Trước uống ⁽¹⁾	10	74,80 ± 9,16	77,00 ± 5,12	81,30 ± 10,06	
	Sau uống 4 tuần ⁽²⁾	10	82,30 ± 9,80	83,50 ± 8,82	80,90 ± 10,12	
	Sau uống 8 tuần ⁽³⁾	10	80,80 ± 8,00	17,70 ± 8,94	82,70 ± 8,78	
	p ⁽¹⁻²⁾ , p ⁽¹⁻³⁾		> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

Kết quả ở các bảng 3.3, 3.4, 3.5 cho thấy: sau 4 tuần và 8 tuần uống UP1, các xét nghiệm đánh giá chức năng tạo máu (số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố, hematocrit, thể tích trung bình hồng cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu) ở cả lô trị 1 (uống UP1 liều 3,4mg/kg/ngày) và lô trị 2 (uống UP1 liều 10,2mg/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

➤ Ảnh hưởng của cao UP1 lên chức năng gan

Bảng 3.6. Ảnh hưởng của cao UP1 đến hàm lượng albumin, cholesterol toàn phần và bilirubin trong máu thỏ

Chỉ số nghiên cứu	Thời điểm nghiên cứu	n	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	p
Albumin (g/dl)	Trước uống ⁽¹⁾	10	4,81 ± 0,73	4,36 ± 0,40	4,81 ± 0,67	>0,05
	Sau uống 4 tuần ⁽²⁾	10	4,78 ± 0,38	4,58 ± 0,37	4,95 ± 0,55	
	Sau uống 8 tuần ⁽³⁾	10	4,80 ± 0,33	4,70 ± 0,36	4,87 ± 0,41	
	P ⁽¹⁻²⁾ , P ⁽¹⁻³⁾		> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Cholesterol (mmol/l)	Trước uống ⁽¹⁾	10	3,27 ± 1,03	3,28 ± 1,73	3,09 ± 1,04	
	Sau uống 4 tuần ⁽²⁾	10	3,18 ± 0,98	3,36 ± 1,50	2,86 ± 0,95	
	Sau uống 8 tuần ⁽³⁾	10	3,34 ± 1,10	3,88 ± 1,20	4,01 ± 1,25	
	P ⁽¹⁻²⁾ , P ⁽¹⁻³⁾		> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Bilirubin (mmol/l)	Trước uống ⁽¹⁾	10	12,30 ± 0,32	12,31 ± 0,29	12,23 ± 0,33	
	Sau uống 4 tuần ⁽²⁾	10	12,23 ± 0,31	12,16 ± 0,44	12,25 ± 0,38	
	Sau uống 8 tuần ⁽³⁾	10	12,70 ± 0,49	12,57 ± 0,20	12,54 ± 0,66	
	P ⁽¹⁻²⁾ , P ⁽¹⁻³⁾		> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

Sau 4 tuần và 8 tuần uống UP1, các xét nghiệm đánh giá chức năng gan (nồng độ albumin, cholesterol toàn phần, bilirubin toàn phần trong máu thỏ ở lô trị 1 (uống UP1 liều 3,4mg/kg/ngày) và lô trị 2 (uống UP1 liều 10,2mg/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Bảng 3.7. Ảnh hưởng của cao UP1 đến nồng độ AST, ALT trong máu thỏ

Chỉ số nghiên cứu	Thời điểm nghiên cứu	n	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	p
AST (UI/l)	Trước uống ⁽¹⁾	10	39,60 ± 12,04	39,20 ± 11,68	44,30 ± 12,72	>0,05
	Sau uống 4 tuần ⁽²⁾	10	46,40 ± 8,72	47,50 ± 8,98	42,70 ± 9,41	
	Sau uống 8 tuần ⁽³⁾	10	42,60 ± 9,77	43,70 ± 16,10	44,70 ± 13,33	
	P ₍₁₋₂₎ , P ₍₁₋₃₎		> 0,05	> 0,05	> 0,05	
ALT (UI/l)	Trước uống ⁽¹⁾	10	49,90 ± 10,84	50,20 ± 10,65	54,10 ± 7,78	
	Sau uống 4 tuần ⁽²⁾	10	57,00 ± 15,08	57,70 ± 11,02	60,20 ± 17,42	
	Sau uống 8 tuần ⁽³⁾	10	60,40 ± 11,31	59,50 ± 16,45	60,60 ± 18,33	
	P ₍₁₋₂₎ , P ₍₁₋₃₎		> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

Hoạt độ AST, ALT trong máu thỏ ở cả lô trị 1 (uống UP1 liều 3,4mg/kg/ngày) và lô trị 2 (uống UP1 liều 10,2mg/kg/ngày) đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

➤ *Đánh giá chức năng thận*

Bảng 3.8. Ảnh hưởng của cao UP1 đến nồng độ creatinin trong máu thỏ

Chỉ số nghiên cứu	Thời điểm nghiên cứu	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	p
Creatinin (mg/dl)	Trước uống ⁽¹⁾	1,05 ± 0,05	1,05 ± 0,05	1,06 ± 0,05	> 0,05
	Sau uống 4 tuần ⁽²⁾	1,04 ± 0,05	1,05 ± 0,05	1,06 ± 0,05	
	Sau uống 8 tuần ⁽³⁾	1,06 ± 0,05	1,04 ± 0,05	1,06 ± 0,05	
	P ₍₁₋₂₎ , P ₍₁₋₃₎	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

Nồng độ creatinin trong máu thỏ ở cả lô trị 1 (uống UP1 liều 3,4mg/kg/ngày) và lô trị 2 (uống UP1 liều 10,2mg/kg/ngày), không có sự thay

đôi khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so sánh giữa các thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

➤ *Thay đổi cấu trúc đại thể và vi thể*

- **Đại thể:** Trên tất cả các thử thực nghiệm (cả lô chứng và 2 lô trị), không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hoá.

- **Vi thể:**

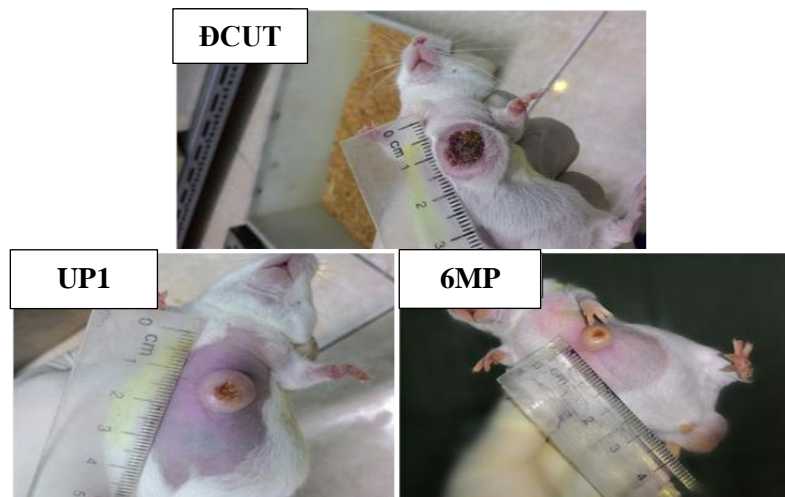
+ Hình thái vi thể gan: (HE x 400: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 400 lần): thỏ ở cả lô chứng và 2 lô trị đều có cấu trúc vi thể gan hoàn toàn bình thường. Tế bào gan không thoái hóa, không hoại tử, không xung huyết (Ảnh 1 → 6 - Phụ lục 3).

+ Hình thái vi thể thận: thỏ ở cả lô chứng và 2 lô trị đều có cấu trúc vi thể thận bình thường (Ảnh 7 → 12 - Phụ lục 3).

3.1.2. Tác dụng của ức chế khối u và tăng cường miễn dịch

3.1.2.1. Kết quả tạo khối u thực nghiệm

Kết quả cho thấy toàn bộ chuột nhắt trắng sau 7 ngày được tiêm huyền dịch tế bào LLC vào dưới da vùng ngực trái đều thấy xuất hiện khối u phát triển tại dưới da vùng ngực trái. Thể tích khối u tăng dần theo thời gian gây u.

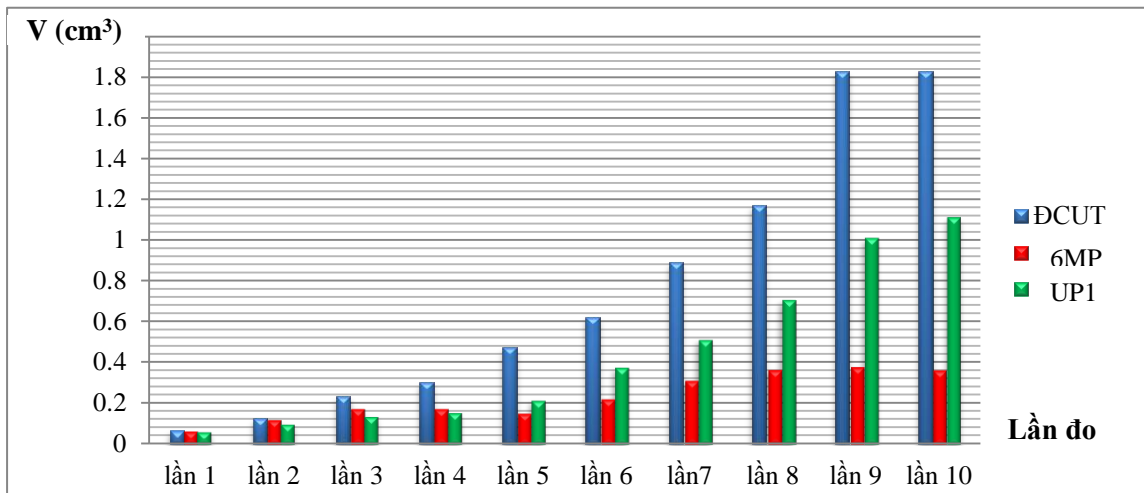


Ảnh 3.1: Hình ảnh khối u ở các lô chuột sau khi kết thúc thí nghiệm

Thể trạng chung của chuột ở các lô đều tốt, không có hiện tượng ỉa chảy, lông xù, chậm chạp hay một số biểu hiện đặc biệt như run rẩy, co giật...

Hình ảnh vi thể khối u chuột ở các lô là u dạng không tế bào nhỏ, có sự xâm nhập lympho bào và tương bào khác nhau giữa các lô, trong đó mức độ xâm nhập nhiều nhất ở lô chuột uống cao UP1 (Ảnh 13 → 15 - Phụ lục 3).

3.1.2.2. Tác dụng ức chế khối u



Biểu đồ 3.1: Sự thay đổi thể tích trung bình khối u qua các lần đo

Nhận xét:

Thể tích khối u tăng đều ở tất cả các lô, không có sự khác biệt đến lần đo thứ 3. Từ lần đo thứ 4 (ngày thứ 12 sau uống thuốc), thể tích khối u ở cả 3 lô vẫn tăng nhưng có sự khác biệt lớn: tăng mạnh nhất ở lô ĐCUT, tăng ít hơn ở lô UP1 và tăng ít nhất ở lô 6MP, càng ở các lần đo sau càng thể hiện rõ.

Bảng 3.9 So sánh thể tích khối u trung bình của các lô chuột sau khi kết thúc thử nghiệm

Lô	n	Thể tích khối u trung bình $\bar{x} \pm SD$ (cm ³)	p
ĐCUT (1)	10	1,834 ± 0,891	p ₁₋₂ < 0,05
UP1 (2)	10	1,011 ± 0,453	
6MP (3)	10	0,360 ± 0,217	p ₂₋₃ < 0,05

Nhận xét:

Lô UP1 và 6MP đều làm giảm sự phát triển khối u có ý nghĩa so với lô ĐCUT ($p < 0,05$). Tuy nhiên, mức giảm ở lô UP1 thấp hơn so với lô 6MP ($p < 0,05$).

Bảng 3.10. So sánh hiệu lực kháng u giữa các lô chuột

Lô	IR (%)	Hiệu lực kháng u
ĐCUT	0	-
UP1	44,8	+
6MP	80,33	++

Nhận xét:

Khả năng làm giảm kích thước khối u ở lô UP1 là 44,8%, lô 6MP có tỷ lệ cao hơn là 80,33%. Theo tiêu chuẩn của H. Itokawa, hiệu lực kháng u của lô UP1 là (+), lô 6MP là (++)

3.1.2.3. Tác dụng tăng cường miễn dịch

Bảng 3.11. So sánh tỉ lệ tế bào TCD4 giữa các lô chuột

Lô	Tế bào lympho	n	TCD4 (%) $\bar{X} \pm SD$	p
	ĐCSH (1)	5	55,6 ± 7,9	$p_{1-2} < 0,05$
	ĐCUT (2)	5	49,3 ± 6,1	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$
	UP1 (3)	5	43,5 ± 8,8	$p_{1-4} < 0,05$ $p_{2-4} < 0,05$
	6MP (4)	5	62,9 ± 7,1	$p_{3-4} < 0,05$

Nhận xét:

Tỉ lệ các tế bào biểu hiện TCD4 thấp nhất ở lô UP1; ở lô ĐCSH cao hơn lô ĐCUT, và cao nhất ở lô 6MP. Có sự khác biệt giữa 6MP với lô UP1 và các lô còn lại ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt giữa lô UP1 với lô ĐCUT ($p > 0,05$).

Bảng 3.12. So sánh tỉ lệ tế bào TCD8 giữa các lô chuột

Lô	Tế bào lympho	n	TCD8 (%) $\bar{x} \pm SD$	p
	ĐCSH (1)	5	24,5 ± 8,3	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-4} > 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$ $p_{2-4} > 0,05$
	ĐCUT (2)	5	26,6 ± 7,4	
	UP1 (3)	5	27,5 ± 8,9	
	6MP (4)	5	25,0 ± 1,3	

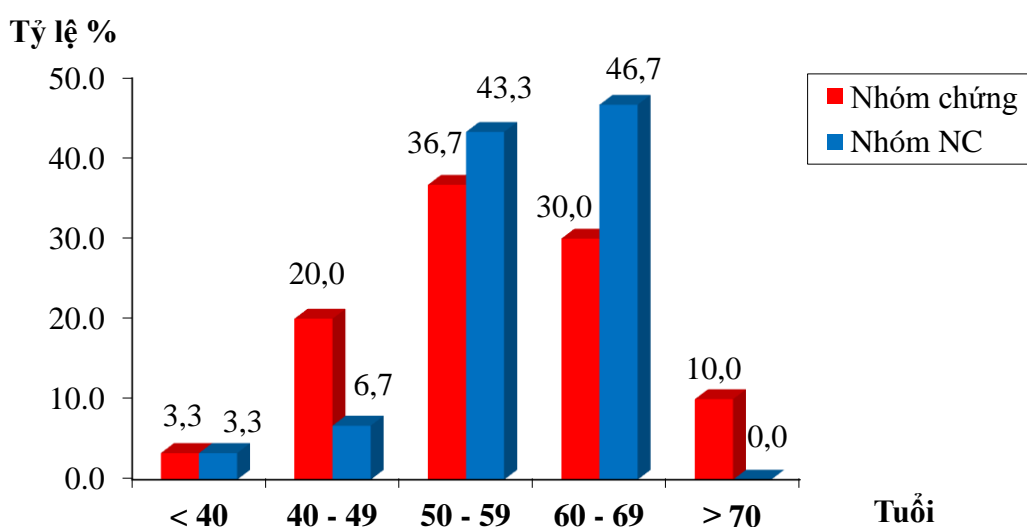
Nhận xét:

Tỉ lệ tế bào TCD8 tại các lô chuột mang u đều cao hơn so với lô ĐCSH, lô UP1 có tỉ lệ cao nhất, khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô ĐCUT và lô 6MP ($p < 0,05$).

3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VỀ TÁC DỤNG HỖ TRỢ ĐIỀU TRỊ CỦA CAO UP1 TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IIIB-IV

3.2.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

3.1.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới



Biểu đồ 3.2: Phân bố bệnh nhân theo tuổi

Nhận xét:

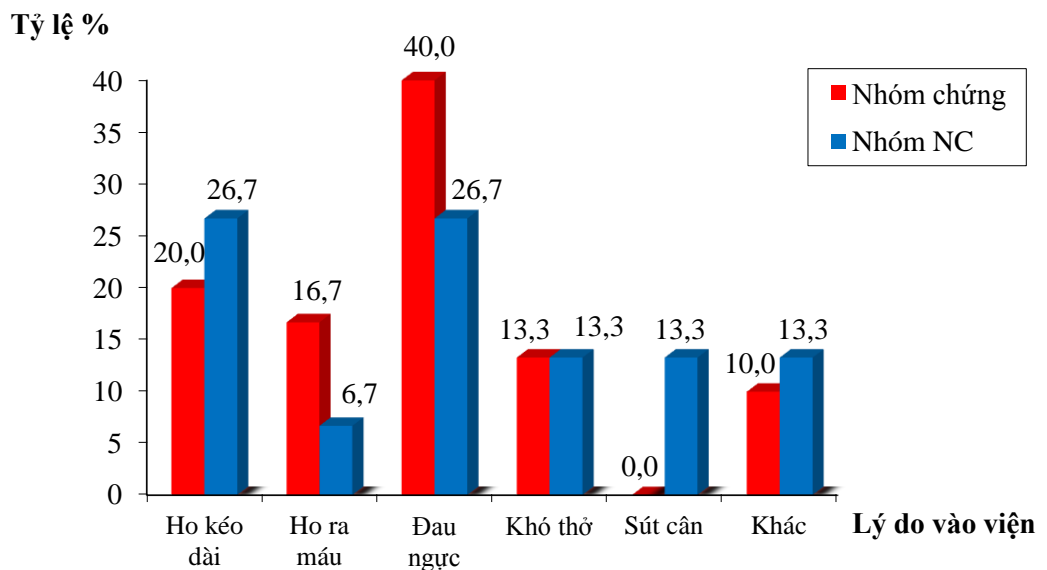
Tuổi trung bình của nhóm NC là $58,2 \pm 7,6$ tuổi và gặp nhiều nhất ở lứa tuổi 60 - 69 tuổi (46,7%), tuổi thấp nhất là 30 tuổi, tuổi cao nhất là 68 tuổi. Tuổi trung bình của nhóm chứng là $56,5 \pm 9,3$ tuổi và gặp nhiều nhất ở lứa tuổi 50 - 59 tuổi (36,7%), tuổi thấp nhất là 34 tuổi, tuổi cao nhất là 73 tuổi. Độ tuổi trung bình của BN hai nhóm và phân bố BN theo tuổi giữa 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,423$.

Bảng 3.13. Phân bố bệnh nhân theo giới

Giới \ Nhóm	Nhóm chứng		Nhóm NC		p
	n	%	n	%	
Nam	18	60	21	70	0,589
Nữ	12	40	9	30	
Tổng	30	100	30	100	

Nhận xét:

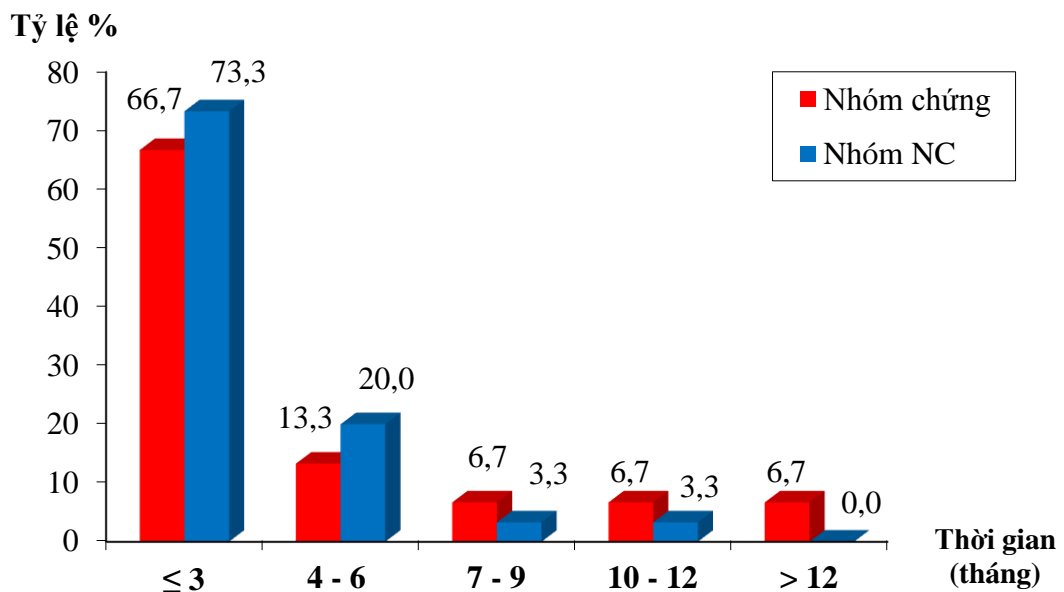
Tỷ lệ bệnh nhân nam ở cả hai nhóm chiếm tỷ lệ cao (nam/nữ là 39/21 ~ 1,85/1), ở nhóm chứng chiếm 60%, ở nhóm NC chiếm 70%. Phân bố bệnh nhân theo giới giữa 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,589$.

3.1.1.2. Lý do vào viện**Biểu đồ 3.3: Phân bố bệnh nhân theo lý do vào viện**

Nhận xét:

Ở nhóm chứng, lý do vào viện là đau ngực chiếm tỷ lệ cao nhất (40%). Ở nhóm NC, lý do vào viện là ho kéo dài và đau ngực chiếm tỷ lệ cao nhất, đều chiếm 26,7%. Phân bố BN theo lý do vào viện giữa 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,259$.

3.1.1.3. Thời gian kể từ khi có triệu chứng đầu tiên đến khi nhập viện

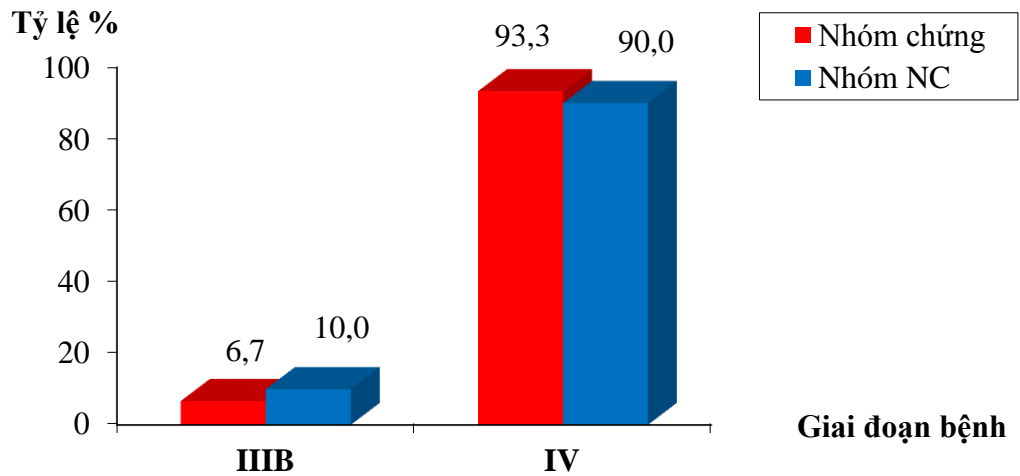


Biểu đồ 3.4: Phân bố bệnh nhân theo thời gian kể từ khi có triệu chứng đầu tiên đến khi nhập viện

Nhận xét:

Thời gian kể từ khi có triệu chứng đầu tiên đến khi nhập viện trung bình của nhóm NC là $3,0 \pm 2,4$ tháng và gặp nhiều nhất giai đoạn ≤ 3 tháng (73,3%), thời gian mắc bệnh thấp nhất là 1 tháng và cao nhất là 10 tháng. Thời gian trung bình của nhóm chứng là $4,4 \pm 5,3$ tháng và gặp nhiều nhất giai đoạn ≤ 3 tháng (66,7%), thời gian thấp nhất là 1 tháng và cao nhất là 24 tháng. Thời gian trung bình của bệnh nhân hai nhóm và phân bố BN theo thời gian kể từ khi có triệu chứng đầu tiên đến khi nhập viện giữa 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,212$.

3.1.1.4. Giai đoạn bệnh

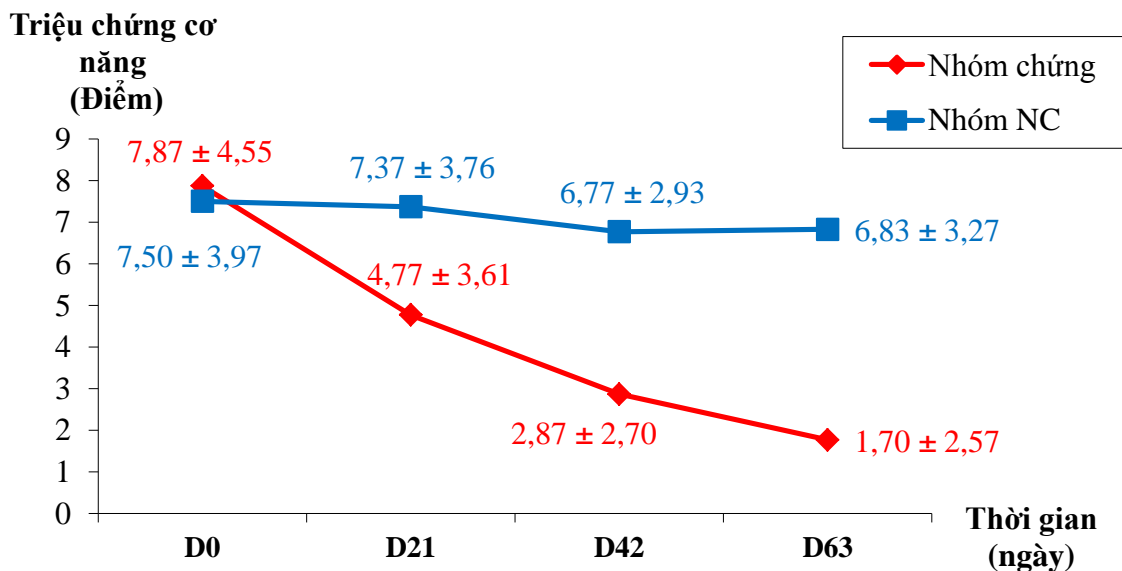


Biểu đồ 3.5: Phân bố bệnh nhân theo giai đoạn bệnh

Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân cả hai nhóm đều ở giai đoạn IV (nhóm chứng 93,3%, nhóm NC 90%). Phân bố bệnh nhân theo giai đoạn bệnh giữa 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,640$.

3.2.2. Đáp ứng cơ năng

3.2.2.1. Sự thay đổi các triệu chứng cơ năng

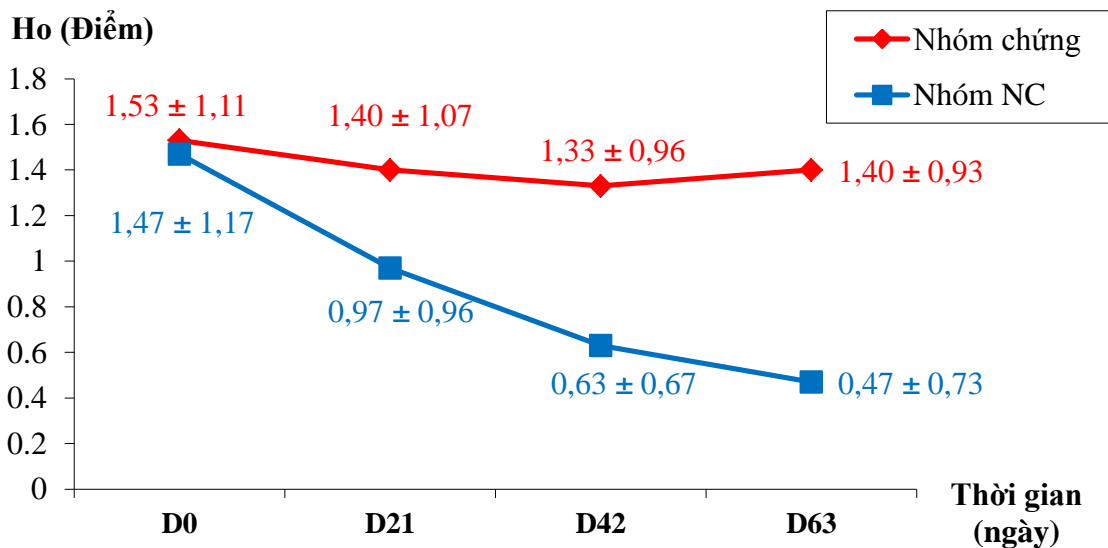


Biểu đồ 3.6: Thay đổi triệu chứng cơ năng sau các chu kỳ điều trị

(Trước điều trị - D0, sau chu kỳ 1 - D21, sau chu kỳ 2 - D42, sau điều trị - D63)

Nhận xét:

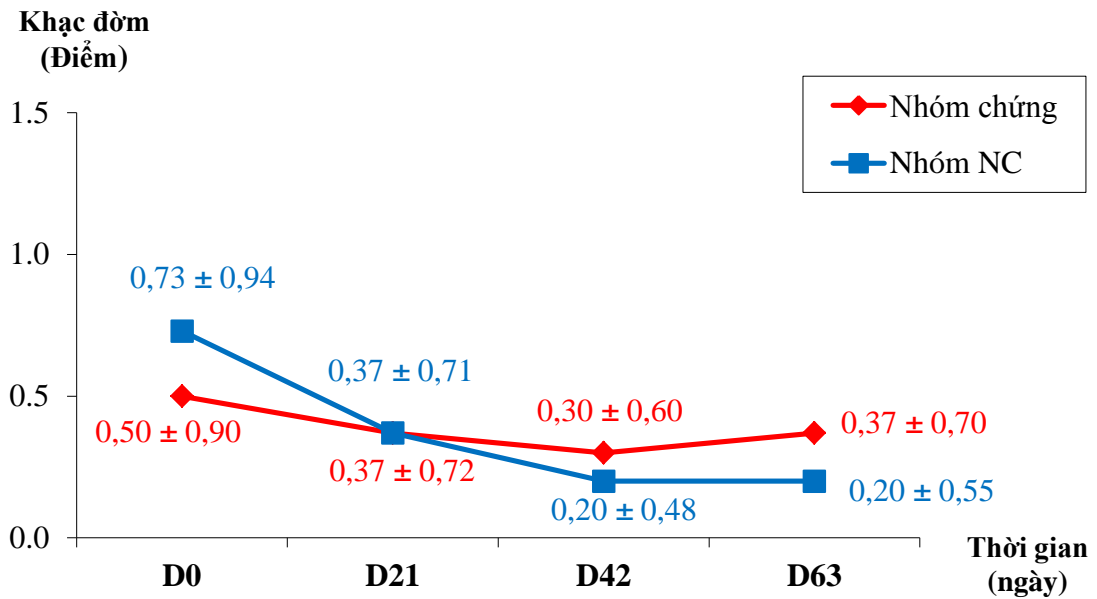
Trước điều trị, điểm trung bình triệu chứng cơ năng ở hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,741$. Điểm trung bình triệu chứng cơ năng ở nhóm chứng giảm không đáng kể sau mỗi chu kỳ điều trị, chênh lệch trước sau điều trị là $0,67 \pm 2,70$ điểm, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,186$. Điểm trung bình triệu chứng cơ năng ở nhóm NC giảm rõ rệt sau mỗi chu kỳ điều trị, chênh lệch trước sau điều trị là $6,10 \pm 4,20$ điểm, sự khác biệt so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$.



Biểu đồ 3.7: Thay đổi điểm trung bình triệu chứng ho theo thời gian

Nhận xét:

Ở nhóm NC, sau 21, 42, 63 ngày điều trị, điểm trung bình triệu chứng ho giảm dần, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$. Ở nhóm chứng, điểm trung bình triệu chứng ho giảm chút ít, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,326$.



Biểu đồ 3.8: Thay đổi triệu chứng khạc đờm theo thời gian

Nhận xét:

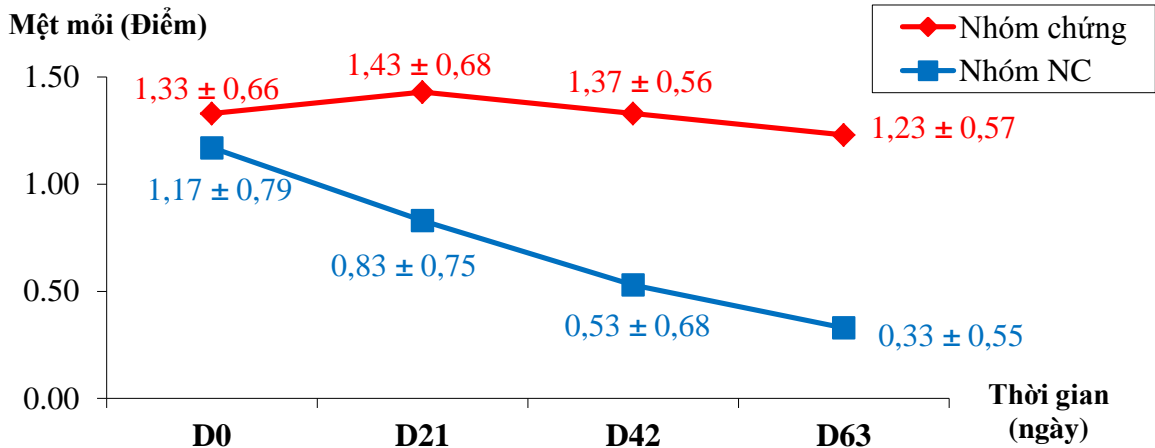
Ở nhóm NC, sau điều trị, điểm trung bình triệu chứng khạc đờm giảm dần từ $0,73 \pm 0,94$ xuống $0,20 \pm 0,55$ điểm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$. Ở nhóm chứng, điểm trung bình triệu chứng khạc đờm giảm dần sau chu kỳ 1 và 2, giảm từ $0,50 \pm 0,90$ xuống $0,30 \pm 0,60$ điểm, có ý nghĩa thống kê với $p = 0,012$, sau đó lại tăng ở chu kỳ 3, sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,103$.

Bảng 3.14. Thay đổi triệu chứng đau ngực, khó thở, đờm máu, sốt trước và sau điều trị

Triệu chứng \ Nhóm		Nhóm chứng				Nhóm NC				p (Chứng-NC)
		D0 (1)		D63 (2)		D0 (3)		D63 (4)		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Đau ngực	Không	4	13,3	5	16,7	8	26,6	17	56,7	p(1-3)=0,053 p(2-4)=0,008
	Nhẹ	9	30,0	15	50,0	6	20,0	10	33,3	
	Vừa	15	50,0	8	26,7	8	26,7	3	10,0	
	Nặng	2	6,7	2	6,7	8	26,7	0	0	
	p	p(1-2)=0,29				p(3-4)=0,02				
Khó thở	Không	11	36,7	13	43,3	14	46,7	22	73,3	p(1-3)=0,501 p(2-4)=0,076
	Nhẹ	10	33,3	11	36,7	6	20,0	7	23,3	
	Vừa	9	30,0	5	16,7	9	30,0	1	3,3	
	Nặng	0	0,0	1	3,3	1	3,3	0	0	
	p	p(1-2)=0,502				p(3-4)=0,026				
Đờm máu	Không	26	86,7	26	86,7	24	80,0	29	96,7	p(1-3)=0,253 p(2-4)=0,476
	Nhẹ	0	0	2	6,7	3	10,0	1	3,3	
	Vừa	3	10,0	1	3,3	3	10,0	0	0	
	Nặng	1	3,3	1	3,3	0	0	0	0	
	p	p(1-2)=0,392				p(3-4)=0,107				
Sốt	Không	28	93,3	29	96,7	21	70,0	30	100	p(1-3)=0,083 p(2-4)=0,500
	Nhẹ	2	6,7	1	3,3	4	13,3	0	0	
	Vừa	0	0	0	0	4	13,3	0	0	
	Nặng	0	0	0	0	1	3,3	0	0	
	p	p(1-2)=0,553				p(3-4)=0,014				

Nhận xét:

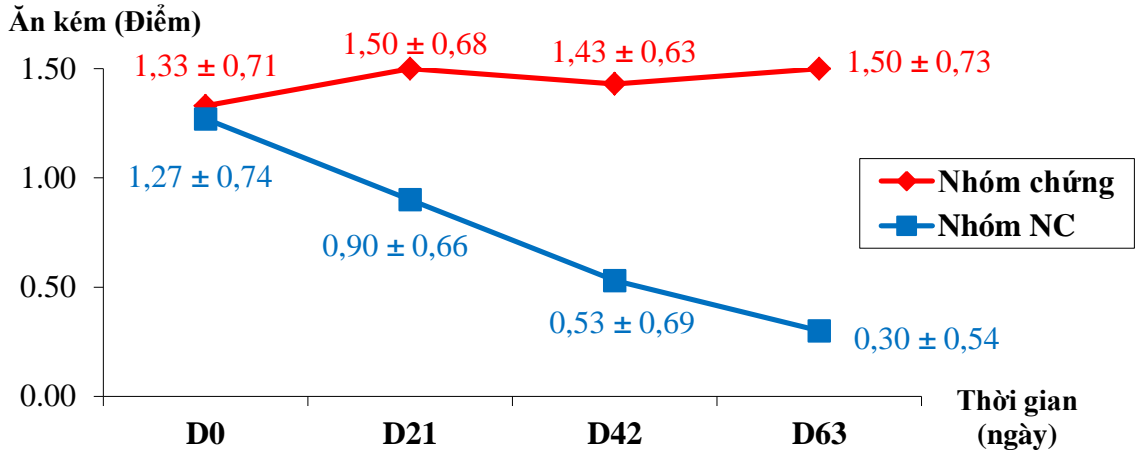
Tất cả các triệu chứng đau ngực, khó thở, đờm máu và sốt ở 2 nhóm đều không có sự khác biệt trước điều trị. Ở nhóm chứng, các triệu chứng giảm nhẹ so với trước điều trị. Ở nhóm NC, các triệu chứng đau ngực, khó thở, sốt giảm rõ rệt sau điều trị, triệu chứng đờm máu có giảm nhưng không có ý nghĩa thống kê với $p=0,107$.



Biểu đồ 3.9: Thay đổi điểm trung bình triệu chứng mệt mỏi theo thời gian

Nhận xét:

Ở nhóm NC, sau 21, 42, 63 ngày điều trị, điểm trung bình triệu chứng mệt mỏi giảm dần từ $1,17 \pm 0,79$ xuống $0,33 \pm 0,55$ điểm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$. Ở nhóm chứng, điểm trung bình triệu chứng có giảm nhưng sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê với $p=0,375$.



Biểu đồ 3.10: Thay đổi điểm trung bình triệu chứng ăn kém theo thời gian điều trị

Nhận xét:

Ở nhóm NC, sau 21, 42, 63 ngày điều trị, điểm trung bình triệu chứng ăn kém giảm dần từ $1,27 \pm 0,74$ xuống $0,30 \pm 0,54$ điểm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$. Ở nhóm chứng, điểm trung bình triệu chứng ăn kém tăng nhẹ sau điều trị, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,169$.

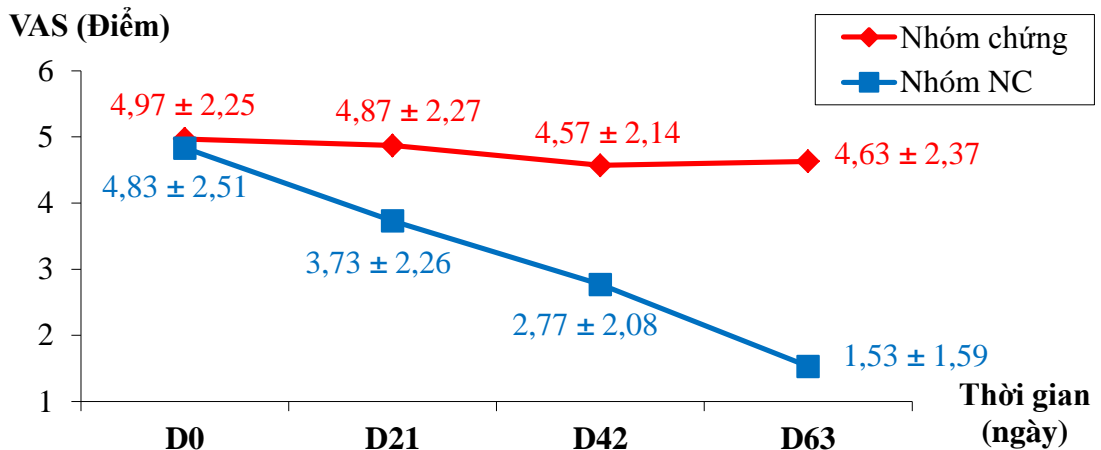
3.2.2.2. Sự thay đổi tình trạng đau

Bảng 3.15. Thay đổi mức độ đau theo thang điểm VAS

Nhóm Mức độ	Nhóm chứng (n)				Nhóm NC (n)				p (Chứng-NC)
	D0 (1)	D21 (2)	D42 (3)	D63 (4)	D0 (5)	D21 (6)	D42 (7)	D63 (8)	
Không đau	2	2	1	2	2	4	5	11	p(1-5)=0,955
Nhẹ	10	12	13	11	9	13	17	18	p(2-6)=0,191
Vừa	14	12	14	14	16	13	8	1	p(3-7)=0,77
Nặng	4	4	2	3	3	0	0	0	p(4-8)=0,001
p trước sau điều trị	p(1-2)=0,953 p(1-3)=0,707 p(1-4)=0,979				p(5-6)=0,195 p(5-7)=0,155 p(5-8)=0,001				

Nhận xét:

Trước điều trị, mức độ đau theo thang điểm VAS tương đồng giữa 2 nhóm ($p=0,955$). Sau 3 chu kỳ điều trị, mức độ đau nặng đều giảm ở cả 2 nhóm. Ở nhóm chứng, đến chu kỳ 3, mức độ đau gần như không thay đổi. Ở nhóm NC, mức độ đau có giảm sau chu kỳ 1 và 2 nhưng chưa có sự khác biệt so với trước điều trị và so với nhóm chứng; giảm nhiều sau chu kỳ 3 với $p=0,001$.



Biểu đồ 3.11: Thay đổi điểm VAS trung bình theo thời gian

Nhận xét:

Trước điều trị, điểm VAS trung bình ở hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,829$. Sau điều trị, điểm VAS trung bình giảm dần ở nhóm NC, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$; giảm nhẹ ở nhóm chứng, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,106$.

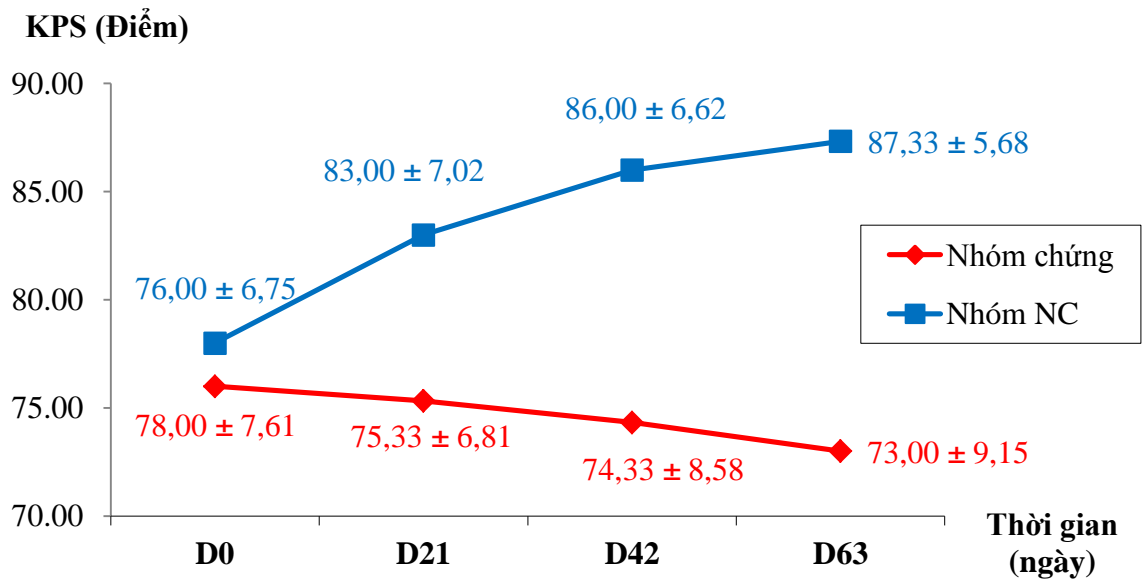
3.2.2.3. Sự thay đổi tình trạng toàn thân

Bảng 3.16. Thay đổi điểm KPS theo mức độ trước sau điều trị

Nhóm	Nhóm chứng				Nhóm NC				p (Chứng-NC)
	(n)				(n)				
Mức độ	D0 (1)	D21 (2)	D42 (3)	D63 (4)	D0 (5)	D21 (6)	D42 (7)	D63 (8)	
Nhẹ	15	15	14	12	18	26	28	29	p(1-5)=0,302 p(2-6)=0,002
Vừa	15	15	16	18	12	4	2	1	
p trước sau điều trị	p(1-2)=1,000 p(1-3)=0,796 p(1-4)=0,436				p(5-6)=0,019 p(5-7)=0,002 p(5-8)=0,001				p(3-7)=0,001 p(4-8)=0,001

Nhận xét:

Trước điều trị, bệnh nhân cả hai nhóm đều có chỉ số toàn trạng nhẹ và vừa, không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Ở nhóm chứng, KPS mức độ nhẹ giảm nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị. Ở nhóm NC, sau 3 chu kỳ hóa trị và dùng cao UP1, mức độ KPS ngày một tốt hơn, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$.



Biểu đồ 3.12: Thay đổi điểm KPS trung bình theo thời gian điều trị

Nhận xét:

Trước điều trị, điểm KPS trung bình ở hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,286$. Sau điều trị, điểm KPS trung bình giảm nhẹ ở nhóm chứng ($p = 0,017$); tăng dần ở nhóm NC, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$.

3.2.3. Đáp ứng thực thể

3.2.3.1. Sự thay đổi kích thước khối u phổi nguyên phát

Bảng 3.17. Thay đổi kích thước u nguyên phát sau điều trị

Thời gian	Nhóm	Nhóm chứng (n = 30)	Nhóm NC (n = 30)	P ^{Chứng – NC}
		$\bar{x} \pm SD$ (mm)	$\bar{x} \pm SD$ (mm)	
Trước điều trị (D0)		22,05 ± 22,08	24,40 ± 20,94	0,674
Sau điều trị (D63)		21,22 ± 17,27	20,33 ± 19,73	0,853
Chênh lệch D0-D63		0,83 ± 22,91	4,07 ± 18,61	
P_{D0-D63}		0,844	0,241	

Nhận xét:

Kích thước khối u phổi nguyên phát trước điều trị không có sự khác biệt giữa 2 nhóm, sau điều trị giảm ở cả 2 nhóm nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, mức chênh lệch trước sau điều trị ở nhóm NC có xu hướng cao hơn nhóm chứng.

3.2.3.2. Đáp ứng thực thể theo tiêu chuẩn RECIST

Bảng 3.18. Đáp ứng thực thể theo tiêu chuẩn RECIST sau điều trị

Mức độ	Nhóm	Nhóm chứng		Nhóm NC		P
		n	%	n	%	
Đáp ứng hoàn toàn (CR)		0	0	0	0	0,679
Đáp ứng một phần (PR)		9	30,0	11	36,7	
Bệnh giữ nguyên (SD)		11	36,7	12	40,0	
Bệnh tiến triển (PD)		10	33,3	7	23,3	
Tổng		30	100	30	100	

Nhận xét:

Không có trường hợp nào đạt đáp ứng hoàn toàn ở cả hai nhóm. Tỷ lệ đáp ứng một phần ở nhóm NC (36,7%) cao hơn nhóm chứng (30%); tỷ lệ bệnh tiến triển ở nhóm NC (23,3%) thấp hơn nhóm chứng (33,3%), tuy nhiên sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,679$.

3.2.3.3. Sự thay đổi nồng độ kháng nguyên CEA, Cyfra 21-1

Bảng 3.19. Sự thay đổi nồng độ CEA sau điều trị

Thời gian	Nhóm	Nhóm chứng (n = 30)	Nhóm NC (n = 30)	P _{Chứng - NC}
		$\bar{x} \pm SD$ (ng/ml)	$\bar{x} \pm SD$ (ng/ml)	
D0		60,81 ± 185,38	64,35 ± 182,83	0,941
D21		40,49 ± 88,95	41,70 ± 78,81	0,956
D42		30,54 ± 47,95	54,43 ± 122,34	0,323
D63		24,18 ± 31,67	35,36 ± 57,83	0,357
Chênh lệch D0-D63		36,63 ± 171,70	28,99 ± 145,09	
P_{D0-D63}		0,252	0,283	

Nhận xét:

Nồng độ CEA trung bình sau điều trị giảm ở cả hai nhóm, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị và giữa hai nhóm.

Bảng 3.20. Sự thay đổi nồng độ Cyfra 21-1 sau điều trị

Thời gian	Nhóm	Nhóm chứng (n = 30)	Nhóm NC (n = 30)	P _{Chứng - NC}
		$\bar{x} \pm SD$ (ng/ml)	$\bar{x} \pm SD$ (ng/ml)	
D0		6,82 ± 5,01	12,91 ± 18,79	0,091
D21		5,16 ± 3,57	7,86 ± 8,78	0,124
D42		4,14 ± 2,68	7,64 ± 12,07	0,127
D63		3,57 ± 1,86	7,23 ± 10,32	0,061
Chênh lệch D0-D63		3,25 ± 4,90	5,69 ± 17,45	
P_{D0-D63}		0,001	0,085	

Nhận xét:

Sau điều trị, nồng độ Cyfra 21-1 trung bình giảm ở cả hai nhóm, tuy nhiên sự khác biệt trước sau điều trị ở nhóm NC không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,085$).

3.2.4. Ảnh hưởng của cao UP1 lên các tác dụng không mong muốn của hóa trị

3.2.4.1. Trên lâm sàng

Bảng 3.21. Các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng sau điều trị

TDKMM		Nhóm	Nhóm chứng		Nhóm NC		p
			n	%	n	%	
Buồn nôn	Độ 0		7	23,3	19	63,3	0,002
	Độ 1		17	56,7	11	36,7	
	Độ 2		6	20,0	0	0,0	
Nôn	Độ 0		9	30,0	21	70,0	0,003
	Độ 1		16	53,3	9	30,0	
	Độ 2		5	16,7	0	0,0	
Ỉa chảy	Độ 0		27	90,0	29	96,7	0,306
	Độ 1		3	10,0	1	3,3	
Da	Độ 0		30	100	30	100	1,000
Viêm niêm mạc miệng	Độ 0		26	86,7	30	100	0,056
	Độ 1		4	13,3	0	0,0	
Dị ứng	Độ 0		30	100	30	100	1,000
Sốt	Độ 0		27	90	30	100	0,119
	Độ 1		3	10	0	0,0	

Nhận xét:

Sau điều trị, tỷ lệ buồn nôn, nôn ở nhóm chứng cao hơn nhóm NC, sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê; triệu chứng ỉa chảy gặp ở cả hai nhóm nhưng không có sự khác biệt; triệu chứng viêm niêm mạc miệng, sốt chỉ gặp ở nhóm chứng, không gặp ở nhóm nghiên cứu. TDKMM trên da, dị ứng không gặp ở cả hai nhóm.

3.2.4.2. Trên cận lâm sàng

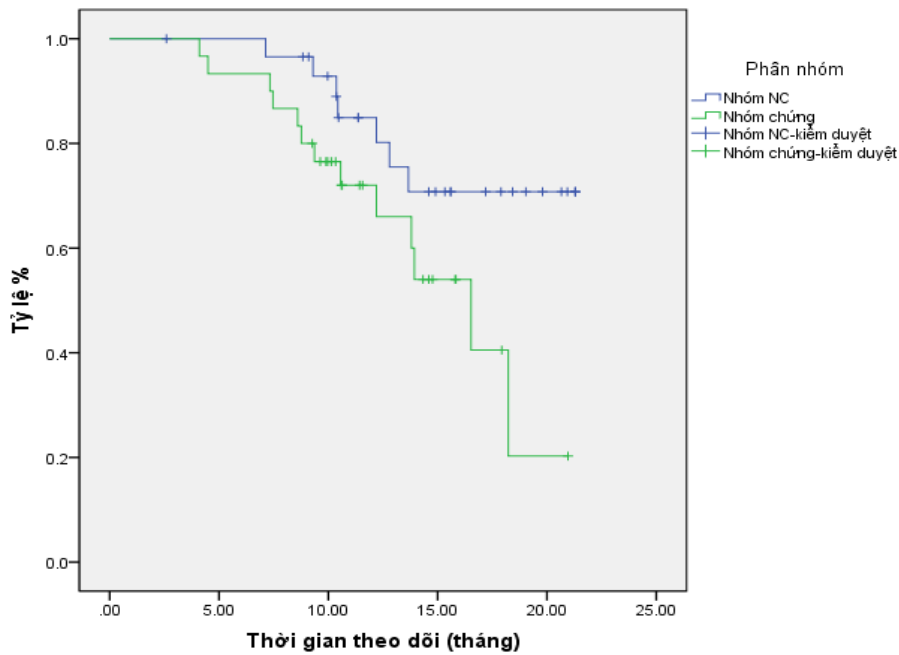
Bảng 3.22. Các tác dụng không mong muốn trên cận lâm sàng sau điều trị

TDKMM		Nhóm	Nhóm chứng		Nhóm NC		p
			n	%	n	%	
Giảm bạch cầu	Độ 0	19	63,3	26	86,7	0,039	
	Độ 1	6	20,0	4	13,3		
	Độ 2	5	16,7	0	0,0		
Giảm bạch cầu trung tính	Độ 0	17	56,7	26	86,7	0,047	
	Độ 1	2	6,7	0	0,0		
	Độ 2	5	16,7	3	10,0		
	Độ 3	6	20,0	1	3,3		
Giảm hemoglobin	Độ 0	24	80	22	73,4	0,213	
	Độ 1	6	20	4	13,3		
	Độ 2	0	0,0	3	10,0		
	Độ 3	0	0,0	1	3,3		
Giảm tiểu cầu	Độ 0	30	100	29	96,7	0,500	
	Độ 1	0	0	0	0,0		
	Độ 2	0	0	1	3,3		
Tăng bilirubin	Độ 0	29	96,7	30	100	0,500	
	Độ 1	1	3,3	0	0,0		
Tăng AST	Độ 0	30	100	27	90,0	0,119	
	Độ 1	0	0	3	10,0		
Tăng ALT	Độ 0	25	83,3	27	90,0	0,353	
	Độ 1	5	16,7	3	10,0		
Tăng creatinin	Độ 0	30	100	30	100	1,000	
	Độ 1	0	0,0	0	0,0		

Nhận xét:

Sau điều trị, tỷ lệ giảm bạch cầu chiếm 36,7% ở nhóm chứng và 13,3% ở nhóm NC, sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê ($p = 0,039$). Tỷ lệ giảm Hb, TC, bilirubin, AST, ALT đều gặp ở cả 2 nhóm nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ tăng creatinin không gặp ở cả 2 nhóm.

3.2.5. Ảnh hưởng của cao UP1 lên thời gian sống thêm



Biểu đồ 3.13: Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân hai nhóm

Nhận xét:

Tại thời điểm kết thúc theo dõi, nhóm NC có 7 bệnh nhân tử vong (23,3%), bệnh nhân tử vong sớm nhất là sau 7,1 tháng, bệnh nhân tử vong muộn nhất là 13,7 tháng; nhóm chứng có 13 bệnh nhân tử vong (43,33%), bệnh nhân tử vong sớm nhất là sau 4,1 tháng, bệnh nhân tử vong muộn nhất là 18,2 tháng.

Bảng 3.23. Thời gian sống thêm trung bình

Nhóm	n	Thời gian sống thêm trung bình $\bar{x} \pm SD$ (tháng)
Nhóm chứng	30	11,77 \pm 3,95
Nhóm NC	30	14,13 \pm 4,91
p		0,045

Nhận xét:

Tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu, thời gian sống thêm trung bình của nhóm NC cao hơn nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,045$.

3.2.6. Tác dụng hỗ trợ điều trị trên các triệu chứng của Y học cổ truyền

Bảng 3.24. Sự thay đổi các triệu chứng của Y học cổ truyền sau điều trị

Triệu chứng	Nhóm		Nhóm chứng				Nhóm NC				p (Chứng-NC)
			Trước điều trị (1)		Sau điều trị (2)		Trước điều trị (3)		Sau điều trị (4)		
	n	%	n	%	n	%	n	%			
Mệt mỏi	26	86,7	20	66,7	27	90,0	15	50,0	p(1-3)=0,688 p(2-4)=0,190		
	p(1-2) = 0,067				p(3-4) = 0,001						
Miệng khô	25	83,3	23	76,7	27	90,0	14	46,7	p(1-3)= 0,448 p(2-4)=0,017		
	p(1-2) = 0,510				p(3-4) = 0,001						
Đoản khí	27	90,0	25	83,3	28	93,3	16	53,3	p(1-3)= 0,640 p(2-4)=0,012		
	p(1-2) = 0,448				p(3-4) = 0,001						
Mạch tế nhược	30	100	28	93,3	30	100	20	66,7	p(1-3)=1,000 p(2-4)=0,010		
	p(1-2) = 0,150				p(3-4) = 0,001						

Nhận xét:

Các triệu chứng mệt mỏi, miệng khô, đoản khí, mạch tế nhược biểu hiện ở hầu hết các bệnh nhân và không có sự khác biệt giữa hai nhóm trước điều trị. Sau 3 chu kỳ, các triệu chứng giảm nhẹ ở nhóm chứng; giảm rõ rệt ở nhóm NC, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. VỀ TÍNH ĐỘC TÍNH CẤP, BÁN TRƯỜNG ĐIỂN, TÁC DỤNG ỨC CHẾ KHỐI U VÀ TĂNG CƯỜNG MIỄN DỊCH CỦA CAO UP1 TRÊN THỰC NGHIỆM

4.1.1. Độc tính cấp và bán trường điển

4.1.1.1. Độc tính cấp

Xác định độc tính cấp và liều chết 50% để đánh giá mức độ độc và có cơ sở chọn liều thử tác dụng cho các bước nghiên cứu tiếp theo. Nghiên cứu độc tính cấp trên chuột nhắt trắng được thực hiện theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon. Đây là phương pháp kinh điển được sử dụng để thử độc tính cấp của thuốc [96].

Chuột nhắt trắng được uống UP1 từ liều thấp nhất đến liều cao nhất: 0,25ml/10g, 3 lần trong 24 giờ, mỗi lần cách nhau 2 giờ. Lô chuột đã uống đến liều 75ml/kg thể trọng chuột tương đương 743,25g/kg nhưng không có chuột nào chết, không xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống thuốc lần đầu và trong suốt 7 ngày. Liều 743,25g/kg là liều tối đa có thể dùng được bằng đường uống (liều dung nạp) để đánh giá độc tính cấp của UP1 (nồng độ đặc nhất, thể tích mỗi lần uống tối đa, số lần dùng tối đa trong 24 giờ). So sánh với liều dự kiến trên người 1 thang/ngày/50kg (Tính người lớn trưởng thành nặng 50kg) hay 171g dược liệu/50kg hay 3,42g/kg: chuột nhắt trắng đã uống đến liều gấp trên 18 lần (Tính hệ số ngoại suy trên chuột gấp 12 lần liều trên người) nhưng không xuất hiện độc tính cấp. Trong nghiên cứu này chưa xác định được LD₅₀ của cao UP1 theo đường uống trên

chuột nhất trắng và không thấy triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống thuốc lần đầu và trong suốt 7 ngày sau uống thuốc. Điều này chứng tỏ thuốc có tính an toàn khi sử dụng. Kết quả nghiên cứu cũng phù hợp vì các vị thuốc trong cao UP1 đều có nguồn gốc tự nhiên, đã được nhân dân ta cũng như một số nước Đông Nam Á sử dụng từ lâu đời để làm thuốc uống và không thấy độc với người sử dụng.

4.1.1.2. Độc tính bán trường diễn

Theo nguyên tắc ngoại suy liều của Đỗ Trung Đàm [109], nếu coi liều dùng cho người là 1 thì tỷ lệ liều tương ứng ngoại suy sang thỏ là 3. Như vậy, với liều dùng cao UP1 trên người là 0,6ml/kg cân nặng (sau khi cô đặc cao theo tỷ lệ 1:3, lấy trọng lượng trung bình trên người 50kg) thì liều ngoại suy trên thỏ sẽ là 1,8ml/kg thể trọng thỏ (tương đương 3,4mg/kg). Do đó, trong nghiên cứu độc tính bán trường diễn của cao UP1 trên thỏ, 2 mức liều 3,4mg/kg (tương với liều sẽ sử dụng trên lâm sàng) và 10,2mg/kg thể trọng thỏ (tương ứng với liều gấp 3 lần liều sẽ dùng trên lâm sàng) sẽ được đánh giá.

➤ Ảnh hưởng của cao UP1 tới tình trạng chung và thay đổi thể trọng thỏ

Thỏ ở cả 3 lô chứng, lô uống cao UP1 liều 3,4mg/kg và lô uống cao UP1 liều 10,2mg/kg có sự phát triển bình thường về cân nặng, không có sự khác biệt về mức tăng trọng lượng giữa các lô thỏ (Bảng 3.2). Những theo dõi về tình trạng sức khỏe hàng ngày cũng cho thấy không có biểu hiện bất thường của các lô thỏ.

Thỏ dùng trong nghiên cứu là thỏ đã trưởng thành, có trọng lượng ổn định từ 2 - 2,5kg. Vì vậy cân nặng duy trì ở mức độ trên là hoàn toàn phù hợp với sinh lý phát triển. Như vậy, cao UP1 không ảnh hưởng đến tình trạng chung và trọng lượng thỏ giai đoạn trưởng thành.

➤ *Ảnh hưởng của cao UP1 đến chức năng tạo máu*

Kết quả nghiên cứu ở các bảng 3.3, 3.4, 3.5 cho thấy sau 4 tuần và 8 tuần uống cao UP1, số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, phần trăm các loại bạch cầu, hematocrit và hàm lượng hemoglobin không có sự biến đổi ở cả lô chứng và 2 lô trị. Như vậy cao UP1 không làm ảnh hưởng đến chức năng tạo máu của thỏ bình thường, trưởng thành.

➤ *Ảnh hưởng của cao UP1 đến chức năng gan*

Chuyển hóa chất là một trong những chức năng quan trọng của gan. Gan có một hệ thống các enzym chuyển hóa rất phong phú cho quá trình tổng hợp và thoái hóa protid, lipid... Tổn thương gan cũng ảnh hưởng tới hàm lượng protein máu toàn phần. Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.6 cho thấy cả cao UP1 liều 3,4mg/kg/ngày và 10,2mg/kg/ngày đều không ảnh hưởng đến nồng độ albumin, bilirubin và cholesterol trong huyết thanh thỏ. Điều đó chứng tỏ cao UP1 không ảnh hưởng đến chức năng chuyển hóa protein, lipid cũng như chức năng bài tiết và chuyển hóa mật của gan.

Khi đưa thuốc vào cơ thể, thuốc có thể gây độc với gan, làm ảnh hưởng đến cấu trúc và chức năng gan. Vì vậy, khi đánh giá độc tính của thuốc, nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc tới cấu trúc và chức năng gan là rất cần thiết. Mức độ tổn thương tế bào gan thường được đánh giá thông qua hoạt độ các transaminase trong huyết thanh là ALT và AST. Khi tổn thương hủy hoại tế bào gan, hoạt độ enzym ALT tăng cao. Khác với ALT, đa số enzym AST khu trú trong ty thể, chỉ 1/3 enzym khu trú ở bào tương của tế bào. Khi tổn thương gan ở mức độ dưới tế bào, hoạt độ enzym AST trong ty thể được giải phóng ra ngoài. Vì vậy, trong viêm gan nói chung, hoạt độ ALT luôn tăng cao hơn AST [110],[111].

Kết quả định lượng hoạt độ ALT và AST trong huyết thanh thỏ ở bảng 3.7 cho thấy: thời điểm sau 4 và 8 tuần uống thuốc, hoạt độ 2 enzym này ở cả lô chứng và hai lô trị đều không có sự khác biệt có ý nghĩa so với lô chứng và so sánh giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc thử ($p > 0,05$).

Giải phẫu vi thể gan, trên một số thỏ ở lô chứng cũng như lô dùng thuốc thấy có tổn thương thoái hóa rất nhẹ tế bào gan giống nhau (Ảnh 1 → 6 - Phụ lục 3). Trên các thỏ có tổn thương tế bào gan rất nhẹ không thấy thay đổi hoạt độ enzym AST, ALT cũng như albumin, cholesterol và bilirubin máu. Điều này có thể lý giải tổn thương gan trên vi thể ở cả lô chứng và lô trị là nhẹ và khu trú nên vùng không tổn thương bù trừ; tổn thương này có thể là do nguyên nhân khác không phải do thuốc vì tổn thương gặp ở cả lô chứng và lô trị.

➤ *Ảnh hưởng của cao UP1 đến chức năng thận*

Thận là cơ quan bài tiết của cơ thể. Nhu mô thận dễ bị tổn thương bởi các chất nội sinh và ngoại sinh [111]. Vì vậy, khi các thuốc vào cơ thể có thể gây độc, làm tổn thương thận, từ đó ảnh hưởng đến chức năng thận. Để đánh giá chức năng thận sau khi dùng thuốc thường dùng xét nghiệm định lượng creatinin máu. Creatinin là thành phần đạm trong máu ổn định nhất, hầu như không thay đổi do chế độ ăn hoặc những thay đổi sinh lý mà chỉ phụ thuộc vào sự đào thải của thận.

Kết quả ở bảng 3.8 cho thấy sau 4 và 8 tuần uống thuốc, ở cả 2 lô uống cao UP1 liều 3,4mg/kg/ngày và 10,2mg/kg/ngày, nồng độ creatinin trong máu thỏ không có sự thay đổi khác biệt so với lô chứng và so với trước khi uống thuốc ($p > 0,05$).

Giải phẫu vi thể thận là một trong các chỉ số bắt buộc cần làm khi đánh giá độc tính bán trường diễn của thuốc theo hướng dẫn của WHO. Thỏ ở cả lô

trị 1 và lô trị 2 sau dùng thuốc đều có hình ảnh vi thể thận hoàn toàn bình thường (Ảnh 7 → 12 - Phụ lục 3).

Như vậy, các chỉ số hóa sinh và hình ảnh vi thể gan, thận cho thấy cao UP1 liều 3,4mg/kg/ngày và 10,2mg/kg/ngày đều không ảnh hưởng đến chức năng gan, thận thỏ.

4.1.2. Tác dụng ức chế khối u và tăng cường miễn dịch

4.1.2.1. Tác dụng ức chế khối u

Trên lâm sàng, liều điều trị của cao UP1 là 1 thang/ngày ~ 171g được liệu/50kg/ngày ~ 3,42g/kg/ngày (tính trên người trưởng thành có trọng lượng trung bình 50kg). Kết quả nghiên cứu độc tính cấp cho thấy, ở liều cao nhất (nồng độ đặc nhất, thể tích mỗi lần uống tối đa) cho chuột uống là 743,25g/kg, gấp 18 lần liều sử dụng trên người (tính hệ số ngoại suy trên chuột gấp 12 lần liều trên người), không thấy xuất hiện độc tính cấp cũng như các dấu hiệu bất thường trên chuột nhất trắng. Theo Đỗ Trung Đàm, liều có tác dụng dược lý dao động trong giới hạn từ 1/20 đến 1/5 LD₅₀ [112]. Vì vậy, với mức liều UP1 dùng trong nghiên cứu tác dụng trên thực nghiệm là 1/10 của liều cao nhất không gây chết chuột nằm trong giới hạn có tác dụng dược lý và không gây độc.

Trong quá trình thử nghiệm, chuột ở lô UP1 có thể trạng tốt, không có hiện tượng ỉa chảy, lông xù, chậm chạp hay một số biểu hiện đặc biệt như run rẩy, co giật... Điều này chứng tỏ cao UP1 không có tác động gây độc, an toàn cho chuột mang u khi dùng với liều như trên.

Theo kết quả nghiên cứu, thể tích khối u tăng ở tất cả các lô, mức độ tăng ở lô UP1 tuy thấp hơn ở lô ĐCUT nhưng cao hơn lô 6MP. Theo thang đánh giá hiệu lực kháng u của H. Itokawa, UP1 đạt hiệu lực kháng u là (+) với

tỷ lệ ức chế khối u là 44,8%, lô 6MP đạt hiệu lực kháng u là (++) với tỷ lệ ức chế khối u là 80,33% (Biểu đồ 3.1, Bảng 3.9, Bảng 3.10).

Kết quả trên hoàn toàn giải thích được khi thuốc chứng dương trong thực nghiệm 6MP là thuốc điều trị ung thư, có tác dụng ức chế quá trình trao đổi các nucleotid, làm biến đổi quá trình tổng hợp và chức năng của ADN, ARN; cản trở quá trình tổng hợp glycoprotein, chống sự tăng sinh tế bào; chính vì vậy thuốc có tác dụng ức chế sự phát triển khối u [93],[113],[114].

Trên tiêu bản mô bệnh học khối u ở tất cả các lô chuột, các tế bào ung thư ở dạng biểu mô không tế bào nhỏ, tế bào u đa dạng, nhiều nhân chia không điển hình thể hiện khối u do cấy ghép các tế bào LLC chính là do khối tế bào ung thư tạo thành (Ảnh 13 → 15 - Phụ lục 3). Hình ảnh vi thể khối u ở lô chuột ung thư được điều trị cao UP1 cho thấy trong cơ thể chuột đã xảy ra đáp ứng miễn dịch đặc hiệu mạnh mẽ, biểu hiện bằng sự tập trung nhiều tế bào lympho và tương bào tại mô ung thư (Ảnh 15 - Phụ lục 3). Ở lô chuột ung thư điều trị 6MP cũng có hiện tượng đáp ứng miễn dịch đặc hiệu nhưng yếu hơn lô uống UP1, biểu hiện bằng mật độ tập trung của các tế bào lympho và tương bào ít hơn (Ảnh 14 - Phụ lục 3). Với lô chuột ung thư không được điều trị, vùng rìa u lại có nhiều bạch cầu đa nhân và một ít lympho bào (Ảnh 13 - Phụ lục 3).

Một tiêu chuẩn có thể dùng để đánh giá độ ác tính của ung thư là mức độ thâm nhiễm và phản ứng của hệ miễn dịch tại u. Sự thâm nhiễm các loại tế bào có thẩm quyền miễn dịch này càng mạnh thì sự tiến triển của khối u càng chậm và khi u phát triển nhanh thì tình trạng thâm nhiễm đó càng ít [115]. Như vậy, rõ ràng với mức độ thâm nhiễm các tế bào lympho tăng cao tại mô ung thư ở các lô chuột ung thư được uống 6MP và cao UP1 đã làm hạn chế sự phát triển của khối u.

Việc tìm ra các thành phần, hoạt chất có tác dụng ức chế tế bào ung thư, tăng cường chức năng miễn dịch của thuốc YHCT đã tạo bước tiến mới trong điều trị ung thư nói chung và ung thư phổi nói riêng. Một số thuốc đã được nghiên cứu và áp dụng trên lâm sàng như vinblastin, vincristin từ lá dừa cạn, taxol (paclitaxel) từ cây thông đỏ, acetogenin chiết từ hạt của trái măng cầu bình bát... Cơ chế tác dụng của taxol, vinblastin lên tế bào, ngăn cản sự phân bào và gây chết tế bào. Một số thuốc có tác dụng ức chế chu kỳ của tế bào ung thư, giảm sự sinh sản của tế bào ung thư, ức chế tăng trưởng khối u. trên mô hình ung thư thực nghiệm như Nhân sâm, Đảng sâm, Đương quy, Bạch truật, Phục linh, Miêu thảo thảo, Thổ bồi mẫu, Thủ cung, Tam thất, Bạch hoa xà thiệt thảo... Ngoài ra, thuốc YHCT còn được chứng minh có khả năng nâng cao tính miễn cảm của hóa trị liệu, tăng cường tác dụng tiêu diệt tế bào ung thư của hóa trị, đóng vai trò hỗ trợ tích cực cho quá trình điều trị ung thư trên lâm sàng [95].

Phương pháp chính trong điều trị chứng nham nói chung và Phế nham nói riêng là phù chính và khu tà, mục đích tăng cường chức năng miễn dịch của cơ thể và ức chế tế bào ung thư. Xét theo cơ chế của YHHĐ, khu tà chính là điều trị nguyên nhân gây bệnh, tiêu diệt tế bào ung thư và các rối loạn bệnh lý toàn thân hoặc tại chỗ do chúng gây ra. Các vị thuốc trong cao UP1 tác động trực tiếp lên các nhân tố gây bệnh qua các cơ chế như thanh nhiệt giải độc (Ngưu tinh thảo, Tỳ bà diệp), lý khí hoá đàm tán kết (Miêu thảo thảo, Thổ bồi mẫu, Thủ cung, Chỉ xác), hoạt huyết hoá ứ (Tam thất, Tiên hạc thảo), lợi thủy thẩm thấp (Phục linh). Kết quả nghiên cứu hiện đại cho thấy, các cơ chế này có tác dụng trực tiếp tiêu diệt hoặc ức chế sự phát triển của tế bào ung thư, làm giảm triệu chứng như giảm đau, chống viêm, kháng khuẩn, giải độc, hạ sốt, chống phù nề, cầm máu, chống ngưng tập tiểu cầu, phòng chống di căn... [76],[80],[116]. Chính vì vậy, cao UP1 có hiệu lực kháng u.

Theo các nghiên cứu dược lý, Đảng sâm có tác dụng ức chế sự phát triển khối u, kháng đột biến, tăng cường miễn dịch, điều tiết chức năng tạo máu và tăng số lượng tế bào hồng cầu và bạch cầu trên thực nghiệm; Phục linh ức chế và tiêu diệt tế bào ung thư, tăng cường miễn dịch; Miêu thảo thảo ức chế tế bào ung thư trên động vật thực nghiệm; Thủ cung kháng ung thư; Tam thất kháng ung thư, tăng cường miễn dịch, cầm máu và hưng phấn trung khu thần kinh, giảm đau [78],[94].

Một số nghiên cứu khác của các tác giả Trung Quốc đã tìm ra các thành phần có trong các vị thuốc của chế phẩm UP1 có tác dụng trên tế bào ung thư: Hứa Hiểu Châu (2010), khi nghiên cứu bài Phụ phương Thủ cung tán (Nhân sâm, Tam thất, Hà thủ ô, Thủ cung, Ngô công) với tác dụng phù chính cố bản, hoạt huyết hóa ứ, trừ tà giải độc, kết hợp hóa xạ trị điều trị 90 bệnh nhân UTPKTBN, trong phần nghiên cứu thực nghiệm đã tìm ra trong dịch chiết Thủ cung có vitamin F (gồm hai acid béo không no linolécic và alpha linolécic) có tác dụng ức chế sự tăng trưởng tế bào ung thư; trong Tam thất có polysaccarid tự nhiên tác dụng ức chế tế bào ung thư [90]. Đồng Hoa Linh (2013) nghiên cứu thực nghiệm hoạt tính của Ternati saponin trong Miêu thảo thảo trên tế bào A549 của UTPKTBN, cho thấy có tác dụng ức chế sự tăng sinh tế bào A549, thúc đẩy tế bào chết sớm [89]. Thẩm Nhĩ An (1999) nghiên cứu tác dụng kháng ung thư của Tiên hạc thảo, thấy trong dịch chiết Tiên hạc thảo có agrimonyl lactone, tannin sterol, acid organic có tác dụng chữa ung thư cơ, ung thư tế bào hắc tố, ung thư màng bụng [86]. Hồ Tố Khôn (2006) nghiên cứu tác dụng của Đảng sâm phối hợp với cyclophosphamide trên chuột mang u phổi thấy có tác dụng giảm thể tích và trọng lượng khối u, ức chế sự di căn của khối u phổi [95]. Tất cả các nghiên cứu trên đều góp phần khẳng định khả năng ức chế khối u của bài thuốc Tiên ngư thang gia giảm đã được chế thành cao UP1 trong nghiên cứu của chúng tôi.

4.1.2.1. Tác dụng tăng cường miễn dịch

Tác dụng tăng cường miễn dịch của cao UP1 được đánh giá thông qua tỷ lệ tế bào TCD4, TCD8 trong hạch bạch huyết của chuột thử nghiệm.

Tế bào lympho T là một trong các thành phần quan trọng tham gia vào đáp ứng miễn dịch, trong đó có TCD4 và TCD8. Từ những năm 1990, nhờ phát hiện được kháng nguyên đơn dòng, người ta nhận thấy rằng tế bào lympho T, đặc biệt là tế bào TCD4 và TCD8, có nhiệm vụ quan trọng trong việc phát hiện các tế bào ung thư qua sự nhận biết các kháng nguyên đặc hiệu của chúng. Khi một tế bào trở thành ung thư, sẽ xuất hiện những kháng nguyên đơn dòng đặc hiệu. Các tế bào lympho T có khả năng nhận biết và tìm cách tiêu diệt chúng trước khi khối ung thư xuất hiện. Tế bào TCD4 có nhiệm vụ chỉ huy và điều hoà quá trình đáp ứng miễn dịch tế bào và miễn dịch dịch thể, thúc đẩy hoạt động của TCD8 và giúp đỡ tế bào B sinh kháng thể. Tế bào TCD8 ức chế sự sản xuất kháng thể của tế bào đích và tiêu diệt chúng [117],[118].

Hạch bạch huyết (hạch lympho) là nơi trưởng thành của các tế bào lympho T. Sự thay đổi tỉ lệ tế bào lympho T trong các hạch bạch huyết dưới tác dụng của thuốc thử nghiệm sẽ phản ánh được tác dụng của thuốc lên chức năng miễn dịch của cơ thể, cụ thể là tác dụng lên đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào, từ đó giải thích được cơ chế kháng ung thư của thuốc thử nghiệm [118].

Kết quả nghiên cứu cho thấy, tỉ lệ tế bào TCD4 thấp nhất ở lô UP1, lô ĐCUT thấp hơn lô ĐCSH, cao nhất ở lô 6MP (Bảng 3.11).

Tế bào ung thư là một loại kháng nguyên nội sinh, TCD4 là tế bào đặc trách việc nhận biết kháng nguyên ngoại sinh. Do vậy khi chuột được gây u sẽ không kích thích hệ miễn dịch của cơ thể sản sinh TCD4, đồng thời khối u

cũng làm suy giảm chức năng miễn dịch trong cơ thể chuột mang u, làm giảm tỉ lệ tế bào TCD4 ở lô ĐCUT so với lô ĐCSH.

Tỉ lệ tế bào TCD8 tăng ở tất cả các lô, tăng cao nhất ở lô UP1, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa lô UP1 với các lô khác ($p < 0,05$) (Bảng 3.12). TCD8 là tế bào đặc trách việc nhận biết và loại trừ các kháng nguyên nội sinh, trong đó có tế bào ung thư. Tỉ lệ TCD8 lô ĐCUT cao hơn lô ĐCSH có thể coi là phản ứng bảo vệ của hệ miễn dịch khi gặp kháng nguyên.

Các mô hình nghiên cứu ung thư thực nghiệm đã chứng minh thuốc YHCT có chức năng điều tiết miễn dịch, tăng cường miễn dịch tế bào và miễn dịch dịch thể; thúc đẩy chức năng của tế bào lympho, đại thực bào và tế bào tạo máu. Thành phần có tác dụng kích thích miễn dịch trong thuốc YHCT đại đa số là polysaccharid và một số chất khác như saponin, flavonoid, acid phenolic, các loại peptid... Các polysaccharid có khả năng điều tiết miễn dịch, kích hoạt tế bào lympho T, thúc đẩy sản sinh tế bào T gây độc (T_C) - TCD8, nâng cao hoạt tính tiêu diệt của tế bào tế bào TCD8. Vị thuốc Đảng sâm có trong thành phần cao UP1 đã được nhiều nghiên cứu chứng minh có ảnh hưởng quan trọng đến hệ miễn dịch, tăng cường hoạt hóa tế bào lympho; tăng cường hoạt tính tế bào $IFN\gamma$ (Interferon γ), tế bào giết tự nhiên (NK), tế bào giết lymphobaof hoạt hóa (LAK), tăng khả năng thực bào của đại thực bào [95].

Một số hoạt chất trong thành phần hóa học của Đảng sâm, Phục linh, Tam thất như saponin, polysaccharid, flavonoid, một số loại peptid... đã được chứng minh có tác dụng ức chế sự phát triển của tế bào ung thư *in vitro*, *in vivo*, tăng cường miễn dịch đặc biệt là tế bào lympho T [74],[94]. Agrimonyl lactone, tannin sterol, acid organic có trong dịch chiết Tiên hạc thảo ngoài tác dụng ức chế tế bào ung thư, còn làm tăng số lượng bạch cầu, tăng khả năng

miễn dịch của cơ thể [86]. Lý Quân Hà, Hồ Trạch Khai (2009) tìm ra polysacharid trong dịch chiết Miêu thảo thảo có tác dụng nâng cao khả năng thực bào của đại thực bào trên chuột thực nghiệm [87]. Doãn Xuân Bình (2008) đã phát hiện ra saponin trong Miêu thảo thảo có vai trò làm tăng khả năng miễn dịch của chuột trên thực nghiệm, ức chế sự tăng sinh dòng tế bào ung thư vú người MCF-7 (Michigan Cancer Foundation-7) [88].

Các nghiên cứu trên đã chứng minh tác dụng thúc đẩy miễn dịch của cao UP1 trên thực nghiệm. Kết quả nghiên cứu của đề tài cho thấy, cao UP1 không làm tăng tỉ lệ TCD4, bước đầu có tác dụng làm tăng tỉ lệ tế bào TCD8. Điều này có ý nghĩa rất quan trọng vì TCD8 là thành viên đầu tiên của hệ miễn dịch tham gia vào quá trình nhận biết và tiêu diệt tế bào ung thư. Tuy nhiên, để chứng minh vai trò của cao UP1 lên chức năng miễn dịch của cơ thể cần nghiên cứu thêm tác dụng của UP1 lên chức năng biệt hóa của các tế bào lympho thông qua các cytokin như IL-2, IL-4, IL-5, IFN- γ ...

4.2. VỀ TÁC DỤNG HỖ TRỢ ĐIỀU TRỊ CỦA CAO UP1 TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IIIB-IV

4.2.1. Về đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

4.2.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới

Tuổi luôn là yếu tố quan trọng trong hầu hết các nghiên cứu về ung thư, tuổi phản ánh quá trình tích lũy thời gian tiếp xúc với các tác nhân gây ung thư, đặc biệt trong ung thư biểu mô. Trong các nghiên cứu về ung thư nói chung và UTP nói riêng, độ tuổi thường gặp là sau 40 tuổi [119],[120],[121].

Theo Colby, Gatzemeier (2000), tần số mắc UTP tăng theo lứa tuổi và thường tăng một cách đều đặn hoặc đôi khi tăng đột biến ở các nước công nghiệp và các nước đang phát triển. Độ tuổi hay gặp là từ trên 40 tuổi. Đỉnh

cao từ 50 - 70 tuổi [122],[123]. Hoàng Đình Chân (2004), tuổi mắc UTP là 40 - 59 chiếm tỷ lệ 56,4% [124]. Hoàng Trọng Tùng (2006), tuổi hay gặp là 50 - 59 chiếm tỷ lệ 51,42% [125].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi gặp nhiều nhất là 60 - 69 tuổi ở nhóm NC (chiếm 46,7%), 50 - 59 tuổi ở nhóm chứng (chiếm 36,7%) (Biểu đồ 3.2). Độ tuổi này thấp hơn độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của các tác giả nước ngoài như Belani (1999) là 65 tuổi [126], cũng thấp hơn so với nghiên cứu của Chu Thị Hà (2010) là $60,5 \pm 12,4$ tuổi [127]; Trần Đăng Khoa (2011) là $65,2 \pm 9,3$ tuổi [36]. UTP cũng giống như hầu hết các bệnh ung thư khác, thường được phát hiện ở độ tuổi trên 40. Tuy nhiên, có thể do tác động của nhiều yếu tố độc hại từ môi trường, chế độ ăn uống không đảm bảo... đã làm giảm độ tuổi mắc ung thư nói chung cũng như UTP, trong nghiên cứu này, tuổi thấp nhất ở nhóm NC là 30, ở nhóm chứng là 34.

UTP thường ít gặp hơn ở nữ, tỷ lệ mắc nam/nữ nghiêng hẳn về nam giới. Kết quả khảo sát về tỷ lệ UTP ở thành phố Hồ Chí Minh và Hà Nội cho thấy nam cao hơn nữ gấp 4 lần [17]. Theo một số thống kê của các tác giả Âu - Mỹ cũng cho thấy nam mắc UTP nhiều hơn nữ [18]. Điều này là phù hợp do nam giới thường có thói quen hút thuốc là nên làm tăng khả năng mắc UTP. Tuy nhiên, càng ngày tỷ lệ này càng thay đổi theo chiều hướng giảm dần, tỷ lệ mắc và tử vong ở nữ giới lại ngày càng gia tăng [128]. Trong số BN của chúng tôi có 65% là nam, tỷ lệ nam/nữ là 1,85/1 (Bảng 3.13). Nhìn chung, các kết quả trong và ngoài nước đều cho thấy rằng nam giới có tỉ lệ hút thuốc lá gấp nhiều lần so với nữ giới nên tỉ lệ ung thư phổi cũng gặp ở nam nhiều hơn. Nhưng từ những năm cuối thập niên 1990, tỉ lệ hút thuốc lá có chiều hướng giảm ở giới nam, trong khi lại có sự gia tăng ở giới nữ, đồng nghĩa với gia tăng tỉ lệ mắc bệnh ung thư phổi ở giới này [1]. Hơn nữa, cùng với nền công

nghiệp phát triển song song với ô nhiễm môi trường, hóa chất độc hại, đột biến gen cũng thay đổi. Do đó, các yếu tố đó cũng góp phần làm thay đổi tỉ lệ nam/nữ trong ung thư phổi.

4.2.1.2. Lý do vào viện

Các triệu chứng của UTP xuất hiện tùy thuộc vào vị trí và kích thước của khối u, của vị trí di căn và mức độ xâm lấn đến các cơ quan.

Trong giai đoạn đầu, ung thư phổi thường không triệu chứng hoặc không có dấu hiệu cảnh báo. Khi đã tiến triển, triệu chứng thường không đặc hiệu, bao gồm: Ho kéo dài, không đáp ứng với kháng sinh hoặc thuốc giảm ho, ho ra đờm lẫn máu, đau ngực, đặc biệt khi hít thở sâu, khó thở, mệt mỏi, ăn kém, sút cân.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng chính khiến người bệnh phải đi khám ở cả hai nhóm đều là đau ngực (40% ở nhóm chứng và 26,7% ở nhóm NC), tiếp đến là ho kéo dài (20% ở nhóm chứng và 26,7% ở nhóm NC) (Biểu đồ 3.3). Đây là hai triệu chứng thường gặp nhất trên bệnh nhân UTP giai đoạn muộn. Một số BN có các triệu chứng không liên quan đến hô hấp như đau bụng, đau khớp, đau mỗi vùng vai... là những biểu hiện khối u đã di căn đến các cơ quan.

4.2.1.3. Thời gian kể từ khi có triệu chứng đầu tiên đến khi nhập viện và giai đoạn bệnh

Bệnh UTPKTBN tiến triển thầm lặng, khi có biểu hiện thường là giai đoạn muộn. Các triệu chứng lâm sàng lại không đặc hiệu, dễ nhầm với các bệnh lý khác tại phổi. Hơn nữa phổi lại được cấp máu bởi một hệ thống mạch rất phong phú, chịu áp lực cao của động mạch phổi, vì vậy UTP thường sớm di căn xa, tiên lượng xấu. Theo nghiên cứu của chúng tôi thời gian dưới 3 tháng chiếm 73,3%; đa số là giai đoạn IV (93,3% ở nhóm chứng và 90% ở nhóm NC) (Biểu

đồ 3.4, 3.5). Kết quả này cũng tương đương với nghiên cứu của Lê Thu Hà (2009) thời gian dưới 3 tháng là 68,9%, BN ở giai đoạn IV là 62,2% [64]. Trong nghiên cứu của Hoàng Trọng Tùng (2006), thời gian từ lúc xuất hiện triệu chứng đầu đến khi nhập viện từ 3-6 tháng chiếm tỷ lệ cao nhất (48,57%) [125].

Điều này chứng tỏ bệnh nhân không để ý được những triệu chứng nhỏ, kín đáo mang tính chất sớm của bệnh. Nên khi bệnh ở giai đoạn muộn, ngoài lý do chính còn kèm thêm các biểu hiện khác nữa làm ảnh hưởng nặng nề đến toàn trạng và sinh hoạt khiến người bệnh không thể không đi khám.

Theo các nghiên cứu, chỉ có khoảng 30% bệnh nhân UTPKTBN được chẩn đoán ở giai đoạn sớm (giai đoạn I, II) và 70% bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn muộn (giai đoạn III, IV). Do đó, dù đã có nhiều bước tiến trong chẩn đoán và điều trị, bệnh nhân ung thư phổi vẫn có tiên lượng xấu và tỉ lệ sống thêm 5 năm thấp [120],[124]. Vì vậy, cần tăng cường tuyên truyền, giáo dục hiểu biết của người dân về bệnh đồng thời nâng cao khả năng phát hiện sớm ung thư tại tuyến cơ sở để giảm các chẩn đoán nhầm với các bệnh lý khác tại phổi.

Với bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn, việc cải thiện chất lượng cuộc sống được đặt lên hàng đầu, mục tiêu điều trị chính là giảm nhẹ triệu chứng và kéo dài thời gian sống cho người bệnh. Trong nghiên cứu này, hiệu quả điều trị được đánh giá dựa trên đáp ứng cơ năng (Triệu chứng cơ năng, mức độ đau, tình trạng toàn thân), đáp ứng thực thể, ảnh hưởng lên các TDKMM của hóa trị và thời gian sống thêm toàn bộ.

4.2.2. Về đáp ứng cơ năng

4.2.2.1. Triệu chứng cơ năng

Điểm trung bình các triệu chứng cơ năng của BN trong nghiên cứu giảm dần sau mỗi chu kỳ điều trị, mức giảm rõ rệt ở nhóm NC (Trước điều trị

là $7,87 \pm 4,55$ điểm, sau điều trị là $1,77 \pm 2,57$ điểm), nhóm chứng giảm không đáng kể với mức chênh lệch trước sau điều trị là $0,67 \pm 2,70$ điểm (Biểu đồ 3.6). Các triệu chứng ho (Biểu đồ 3.7), khạc đờm (Biểu đồ 3.8), đờm máu, khó thở, sốt (Bảng 3.14), mệt mỏi, ăn kém (Biểu đồ 3.9, 3.10) đều có sự cải thiện rõ ở nhóm NC so với nhóm chứng.

Ho và khạc đờm là triệu chứng thường gặp và rất quan trọng trong UTP. Nguyên nhân gây ho trong UTP là do kích thích các receptor nội phế quản do khối u chèn ép, hoặc do tình trạng viêm [5],[6]. Ho máu lẫn với đờm hoặc trong đờm có dây máu là dấu hiệu báo động, dấu hiệu rõ rệt nhất của UTP, đặc biệt trên bệnh nhân nam hơn 50 tuổi có tiền sử hút thuốc. Các nguyên nhân gây khó thở ở bệnh nhân UTP trong nghiên cứu là do khối u gây tắc nghẽn khí quản, phế quản gốc; hoặc do tràn dịch màng phổi, nhiều trường hợp khó thở do đau. Trong nghiên cứu của chúng tôi, cao UP1 có các vị thuốc chỉ khái suyễn, tán kết tiêu thũng mạnh như Chi xác, Tỳ bà diệp, Thổ bối mẫu, Miêu thảo thảo, Thủ cung giúp giảm ho, tiêu đàm, giảm kích thích, tăng cường lưu thông đường hô hấp, cải thiện tình trạng khó thở [93],[94].

Đau ngực là triệu chứng thường gặp có thể xảy ra sớm nhưng mơ hồ. Ở giai đoạn muộn, đau ngực rõ rệt do sự xâm lấn của khối u phổi, tràn dịch màng phổi [5],[6]. Đây cũng là triệu chứng đầu tiên khiến bệnh nhân đến khám. Theo kết quả bảng 3.14, đa số bệnh nhân ở hai nhóm có đau ngực. Nhóm chứng, trước điều trị là 86,7%, sau điều trị còn 83,3%, số BN không đau ngực và đau ngực nhẹ tăng, đau ngực nặng có giảm so với trước điều trị. Nhóm NC, trước điều trị là 73,3%, sau 3 chu kỳ hóa trị phổi hợp cao UP1 giảm còn 20%, không có bệnh nhân đau nặng. Nguyên nhân gây đau ngực trong nghiên cứu của chúng tôi ở cả hai nhóm chủ yếu do sự chèn ép của khối u phổi hợp với tình trạng tràn dịch màng phổi, một số bệnh nhân đau ngực sau

con ho. Sau 3 chu kỳ điều trị, biểu hiện tràn dịch màng phổi ở bệnh nhân nhóm chứng có cải thiện nhưng không đáng kể nên tình trạng đau ngực không giảm nhiều. Trên bệnh nhân nhóm NC, với tác dụng hỗ trợ của cao UP1, mức độ tràn dịch giảm cộng với triệu chứng ho giảm đã giúp cải thiện tình trạng đau ngực, khó thở sau 3 chu kỳ điều trị. Tình trạng đờm máu giảm nhẹ ở cả hai nhóm, tuy nhiên mức giảm ở nhóm NC có xu hướng cao hơn so với nhóm chứng. Triệu chứng sốt chỉ gặp ở 2 bệnh nhân nhóm chứng với mức độ nhẹ, bệnh nhân nhóm NC nặng hơn nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm trước và sau điều trị (Bảng 3.14).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của Trịnh Ngọc Linh (2006) dùng bài thuốc với thành phần chính là Ngưu tinh thảo, Phục linh phối hợp với Xuyên bối mẫu, Bồ công anh, Thất diệp nhất chi hoa; tình trạng ho, khó thở đau ngực giảm 60% sau điều trị [129]. Trịnh Ngọc Linh trong một nghiên cứu khác về sử dụng dịch chiết Ngưu tinh thảo tiêm khoang màng phổi cũng cho kết quả tương tự [129]. Ngưu tinh thảo là vị thuốc thanh nhiệt giải độc mạnh, nghiên cứu dược lý đã chứng minh có tác dụng kháng khuẩn, kháng virus, lợi niệu [94]. Như vậy, việc dùng liều cao Ngưu tinh thảo thanh nhiệt giải độc, lợi niệu thông lâm phối hợp Miêu trào thảo tăng tác dụng thanh nhiệt giải độc, Phục linh lợi thủy thâm thấp đã giúp cao UP1 tăng cường bài tiết dịch, giảm viêm, hạ sốt.

Các bệnh nhân trong nghiên cứu trước điều trị đều không có rối loạn thực thể trên đường tiêu hóa, phần lớn do tác động của ho, khó thở, đau kết hợp với các rối loạn tâm lý sau chẩn đoán ung thư dẫn đến chán ăn, mệt mỏi. Kết hợp hóa trị độc tế bào gây ra nhiều tác dụng không mong muốn trên các hệ cơ quan trong đó biểu hiện rõ rệt nhất là hệ tiêu hóa và tủy xương. Phần lớn bệnh nhân đều có biểu hiện buồn nôn, một số nôn, đau bụng, đầy chướng, một số có biểu hiện ỉa chảy. YHCT cho rằng do tà độc xâm phạm ảnh hưởng

đến tỷ lệ khiến thanh dương không thăng, vị khí không giáng, tỷ mất kiện vận. Cao UP1 ngoài Đảng sâm bổ trung khí kiện tỷ, Phục linh lợi thủy thẩm thấp còn có Chỉ xác lý khí giáng đàm, tiêu thực, Tỷ bà diệp trừ đàm, giáng nghịch chỉ ầu từ đó có tác dụng giảm nôn, giảm đầy chướng, kích thích tiêu hóa, cải thiện tình trạng ăn kém, mệt mỏi.

4.2.2.2. Tình trạng đau theo chỉ số VAS

Theo bảng 3.15, mức độ đau theo VAS của bệnh nhân ở hai nhóm trước điều trị không có sự khác biệt, sau mỗi chu kỳ điều trị, mức độ đau ở bệnh nhân nhóm chứng gần như không có sự thay đổi. Biểu đồ 3.11 thể hiện điểm VAS trung bình giảm rõ rệt ở nhóm NC (từ $4,83 \pm 2,51$ điểm giảm còn $1,53 \pm 1,59$ điểm), giảm không đáng kể ở nhóm chứng (từ $4,97 \pm 2,25$ điểm $\rightarrow 4,63 \pm 2,37$).

Đau là triệu chứng lâm sàng phổ biến trong ung thư, nguyên nhân do các tế bào ung thư xâm lấn, phá hủy các tổ chức xung quanh và các dây thần kinh. Đa số bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối có biểu hiện đau, 60-80% bị đau nặng [130].

Đau do ung thư thường dai dẳng, có thể kéo dài vài tháng đến vài năm nếu như không có biện pháp xử trí, bệnh nhân có thể tử vong vì đau và suy kiệt. Một số loại ung thư gây đau rất sớm như ung thư thần kinh, ung thư xương, ung thư não... [130],[131]. Vì vậy, điều trị triệu chứng đau là một trong những ưu tiên hàng đầu để nâng cao chất lượng cuộc sống của người bệnh.

Với bệnh nhân UTPKTBN, thường do chèn ép của khối u phổi nguyên phát, khối u di căn phổi đối bên hoặc di căn màng phổi gây đau ngực, đau vùng vai; di căn xương gây đau xương; một số ít trường hợp di căn phần mềm thành bụng gây đau bụng,... một số BN có thể đau sau điều trị hóa chất [5],[6]. Vì vậy, để đánh giá mức độ đau chung của bệnh nhân,

chúng tôi sử dụng chỉ số VAS. Chỉ số này giúp người thầy thuốc đánh giá tình trạng đau tổng thể thông qua mức độ chịu đựng của bệnh nhân với triệu chứng đau, ảnh hưởng của đau đến sinh hoạt hàng ngày cho dù là đau ở vị trí nào, do nguyên nhân nào.

Theo YHCT, đau trong ung thư do nhiều nguyên nhân, nhưng bệnh cơ đều không ngoài “bất thông tắc thông”, “bất vinh tắc thông” (không thông gây đau, không được nuôi dưỡng gây đau). Bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn cuối là phối hợp cả thực chứng và hư chứng. Thực chứng là do khí trệ huyết ứ, đàm thấp; hư chứng do khí hư, âm hư làm cho công năng bị thất điều, tạng phủ kinh lạc mất nuôi dưỡng mà phát sinh đau. Điều trị chủ yếu lý khí hoạt huyết, hóa đàm tán kết chỉ thông phối hợp ích khí dưỡng âm [130],[131].

Các vị thuốc hoạt huyết hóa ứ dùng trong Nham chứng với tác dụng chính là thông kinh chỉ thống, phá huyết tiêu trung [132]. Trên lâm sàng, có thể phối hợp với các phương pháp điều trị của YHHD để tăng cường tác dụng ức chế sự phát triển của tế bào ung thư, giảm sự tăng trưởng khối u, giảm chèn ép, giảm đau. Nghiên cứu dược lý hiện đại đã chứng minh Tam thất có tác dụng kháng ung thư, tăng cường miễn dịch, cầm máu, hưng phấn trung khu thần kinh và giảm đau [94]. Vị thuốc Thủ cung (Thạch sùng) ít được sử dụng ở Việt Nam. Tuy nhiên, tại các bệnh viện ở Trung Quốc, Thủ cung đã được dùng rất rộng rãi trong điều trị chứng Nham nói chung và chứng Phế nham nói riêng. Thủ cung vừa có tác dụng tán kết, tiêu thũng để trừ đàm; vừa giải độc, chỉ thống để giảm viêm, giảm đau [91],[94]. Phối hợp với Tiên hạc thảo tán ứ tiêu tích, chỉ thống [86]; Chỉ xác lý khí, hóa đàm; Miêu thảo thảo, Thổ bối mẫu tiêu trừ tích tụ, từ đó có tác dụng giảm đau.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Trương Mai (2008) dùng pháp ích khí dưỡng âm là chính với bài thuốc “Ích khí

duỡng âm giải độc phương” gồm Hoàng kỳ 40g, Thái tử sâm 12g, Thiên hoa phấn 15g, Bạch truật 10g, Phục linh 10g, Bạch hoa xà thiệt thảo 15g, Bạch thược 10g, Cam thảo 5g; kết hợp với hóa trị điều trị 30 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn; kết quả 1 bệnh nhân hết đau hoàn toàn, 9 bệnh nhân giảm đau, 16 bệnh nhân ổn định, 4 bệnh nhân đau tăng thêm (tổng hiệu quả giảm đau 33,3%) [133]. Như vậy, việc sử dụng các vị thuốc hoạt huyết mạnh để chỉ thông như Tam thất, Tiên hạc thảo phối hợp với các vị lý khí, tán kết như Thủ cung, Chỉ xác, Miêu thảo thảo trong cao UP1 cho kết quả giảm đau tốt hơn.

4.2.2.3. Triệu chứng toàn thân theo Kanofsky

Triệu chứng toàn thân được đánh giá bằng điểm Kanofsky (KPS) trước và sau điều trị. Điểm KPS tăng chứng tỏ hiệu quả điều trị tốt lên, chất lượng cuộc sống của người bệnh được cải thiện. Trước điều trị, điểm KPS ở hai nhóm không có sự khác biệt. Sau mỗi chu kỳ điều trị, điểm KPS ở nhóm chứng có xu hướng giảm nhẹ; ngược lại KPS tăng ở nhóm NC (Biểu đồ 3.12). Sự khác biệt này đã chứng tỏ vai trò nâng cao thể trạng của cao UP1 trên bệnh nhân UTPKTBN trong nhóm nghiên cứu.

Thang điểm KPS đánh giá toàn trạng bệnh nhân thông qua khả năng hoạt động và mức độ xuất hiện các triệu chứng bệnh. Vì vậy, KPS chính là sự phản ánh khái quát mức độ nặng nhẹ của các triệu chứng bệnh, trong đó đóng vai trò chính là triệu chứng cơ năng như đau ngực, khó thở, sốt, ăn kém, mệt mỏi. Khi các triệu chứng cơ năng được cải thiện thì tình trạng toàn thân cũng tốt lên và ngược lại.

Trên nhóm bệnh nhân điều trị phối hợp cao UP1, sự cải thiện triệu chứng được ghi nhận ở ngay chu kỳ đầu với sự tăng rõ rệt số bệnh nhân ở mức độ nhẹ (18 → 26 bệnh nhân) (Bảng 3.16). Các bệnh nhân này đều cảm

thấy đỡ đau, ăn uống được, tinh thần lạc quan, một số tình trạng ban đầu như tràn dịch màng phổi giảm nên đỡ khó thở, đỡ ho. Một số bệnh nhân dù đáp ứng chỉ ở mức bệnh giữ nguyên nhưng về cơ năng bệnh nhân cảm thấy đỡ mệt, ăn uống khá hơn.

4.2.3. Về đáp ứng thực thể

4.2.3.1. Kích thước khối u phổi nguyên phát và đáp ứng thực thể theo tiêu chuẩn RECIST

Mục tiêu điều trị ung thư phổi giai đoạn muộn ngoài cải thiện triệu chứng lâm sàng thì việc kiểm soát được bệnh để không tiến triển (không xuất hiện tổn thương mới, tổn thương cũ không phát triển) đóng vai trò quyết định hiệu quả điều trị. Đáp ứng thực thể được đánh giá thông qua sự thay đổi kích thước khối u phổi nguyên phát, hạch vùng, di căn xa qua khám lâm sàng, nội soi phế quản, CT scanner ngực, siêu âm ổ bụng.

Sau 3 chu kỳ điều trị, kích thước khối u phổi nguyên phát ở nhóm NC có xu hướng giảm nhiều hơn so với nhóm chứng (Bảng 3.17). Không có bệnh nhân nào đạt hiệu quả đáp ứng hoàn toàn ở cả hai nhóm. Tỷ lệ kiểm soát bệnh (bao gồm đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và bệnh giữ nguyên) ở nhóm chứng là 66,7%, ở nhóm NC là 76,7%. Tỷ lệ bệnh tiến triển ở nhóm chứng là 33,3%, ở nhóm NC chỉ chiếm 23,3% (Bảng 3.18). Sự khác biệt giữa hai nhóm sau 3 chu kỳ điều trị tuy chưa có ý nghĩa thống kê nhưng bước đầu đã thể hiện tác dụng hỗ trợ của cao UP1 trong ức chế sự phát triển khối u.

Đáp ứng hoàn toàn hiếm khi đạt được ở bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối vì kích thước u lớn, xâm lấn và thường đã di căn xa. Thêm vào đó, thời gian điều trị phối hợp cao UP1 của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi mới dừng lại ở chu kỳ thứ 3. Nghiên cứu của Nguyễn Minh Hà (2014) trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB-IV, dùng thuốc điều trị đích (Tarceva)

cũng chỉ ghi nhận 1 trường hợp đáp ứng hoàn toàn ở tháng thứ 9, đáp ứng một phần sau 3 tháng đạt được là 36,1% [134]. Do đó, ghi nhận được 36,7% đáp ứng một phần ở nhóm NC so với 30% ở nhóm chứng đã cho thấy hiệu quả tốt của việc phối hợp hóa trị với cao UP1. Đây là tỷ lệ khá cao so với đáp ứng trong các nghiên cứu khác đã thực hiện về hiệu quả điều trị của các phác đồ paclitaxel - carboplatin đơn thuần trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn. Nghiên cứu của Lê Thu Hà (2009) có sự tương đồng về tỷ lệ giai đoạn IIIB và giai đoạn IV so với nghiên cứu của chúng tôi, đạt tỷ lệ đáp ứng một phần là 31,1%, bệnh tiến triển là 26,7% [64]. Nghiên cứu của Bellani (1999) cho tỷ lệ đáp ứng thấp (22%) [126] và Tester (EGOG1599) (2004) cho tỷ lệ 16% [135], có lẽ do các nghiên cứu này phần lớn bệnh nhân ở giai đoạn IV, KPS = 70 nên ít nhiều đã ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng của nghiên cứu.

Cao UP1 được xây dựng dựa trên cơ sở lý luận của YHCT, kết hợp với những nghiên cứu về nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh theo YHHĐ và cùng với các minh chứng dược lý về tác dụng ức chế khối u của các vị thuốc trên thực nghiệm.

Theo biện chứng bệnh lý trong YHCT, huyết ứ và đàm kết là nguyên nhân căn bản hình thành nên chứng nham, điều trị cần tăng cường hoạt huyết hóa ứ, trừ đàm tán kết, phối hợp lý khí, tiêu tích để trị vào gốc bệnh [74],[75]. Miêu trào thảo, Chỉ xác, Thổ bồi mẫu với tác dụng trừ đàm tán kết phối hợp Tam thất hoạt huyết hóa ứ; Thủ cung tán kết, giải độc đã tạo nên tác dụng ức chế khối u của toàn bài thuốc.

Nhiều nghiên cứu và thử nghiệm đã chứng minh thuốc YHCT ức chế sự phát triển khối u thông qua ức chế chu kỳ phân bào, giảm sự sinh sản của tế bào ung thư. Ngoài ra, khi phối hợp với hóa trị, thuốc YHCT còn có tác dụng nâng cao tính miễn cảm của hóa trị, tăng cường tác dụng diệt tế bào ung thư của hóa trị [75],[78].

Với các thành phần có tác dụng ức chế khối u như ternati saponin trong Miêu thảo thảo; vitamin F trong Thủ cung; agrimonyl lactone, tannin sterol, acid organic trong Tiên hạc thảo; polysaccharid tự nhiên trong Tam thất đã minh chứng được tác dụng giảm kích thước khối u trên lâm sàng của cao UP1 [86],[88],[89],[90],[94].

4.2.3.2. Nồng độ CEA, Cyfra 21-1

Sau điều trị, nồng độ CEA giảm ở cả nhóm chứng và nhóm NC, tuy nhiên sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.19); nồng độ Cyfra 21-1 giảm có ý nghĩa thống kê ở cả hai nhóm và mức chênh lệch trước sau điều trị ở nhóm NC cao hơn nhóm chứng (Bảng 3.20).

CEA và Cyfra 21-1 là hai kháng nguyên ung thư chuyên biệt cho UTPKTBN, có ý nghĩa đánh giá đáp ứng điều trị và tiên lượng bệnh [136]. Nồng độ hai kháng nguyên này thường tăng lên khi bệnh tái phát hoặc tiến triển [136],[137]. Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều ở giai đoạn muộn (tỷ lệ bệnh nhân giai đoạn IV ở nhóm chứng là 93,3%, ở nhóm nghiên cứu là 90%) (Biểu đồ 3.5), số lượng tổn thương di căn nhiều. Do đó, sự ổn định nồng độ CEA và giảm nồng độ Cyfra 21-1 sau điều trị đã thể hiện được một phần tác dụng khống chế sự tiến triển khối u sau điều trị.

Tuy nhiên, kết quả sau điều trị không có sự khác biệt về nồng độ CEA giữa nhóm dùng hóa trị đơn thuần và nhóm phối hợp cao UP1, nên chưa nói lên được vai trò của cao UP1 trong việc làm giảm nồng độ CEA.

Về sự thay đổi nồng độ Cyfra 21-1 sau điều trị, mặc dù không có sự khác biệt giữa hai nhóm, nhưng mức chênh lệch trước sau điều trị ở nhóm NC cao hơn ở nhóm chứng bước đầu đã nói lên vai trò làm giảm nồng độ Cyfra 21-1 trên bệnh nhân UTPKTBN của cao UP1. Đây cũng là một hướng nghiên cứu sâu hơn để khẳng định hơn nữa tác dụng của bài thuốc.

4.2.4. Về các tác dụng không mong muốn của hóa trị

4.2.4.1. Trên lâm sàng

Tác dụng không mong muốn là vấn đề luôn phải đối mặt trong điều trị hóa chất, đặc biệt với những bệnh nhân ở giai đoạn IIIB-IV. Đối với bệnh nhân UTP giai đoạn tiến xa thì điều trị triệu chứng và nâng cao chất lượng cuộc sống đóng vai trò chính. Việc kéo dài thời gian sống thêm bệnh không tiến triển không chỉ phụ thuộc vào sự đáp ứng điều trị mà còn phụ thuộc vào các TDKMM của hóa chất.

Trong nghiên cứu so sánh 4 phương pháp phối hợp hóa chất điều trị UTPKTBN giai đoạn tiến xa (ECOG 1594) của Schiller và cộng sự (2000), paclitaxel - carboplatin là phác đồ cho tỷ lệ đáp ứng không phải là cao nhất nhưng thời gian sống thêm 1 năm cao nhất. Nghiên cứu cũng đề cập đến tỷ lệ phải dừng điều trị do TDKMM của phác đồ này là thấp nhất [138].

Đối với các TDKMM của hóa trị trên lâm sàng, theo kết quả ở bảng 3.21, sự khác biệt giữa nhóm chứng và nhóm nghiên cứu chỉ thể hiện ở triệu chứng buồn nôn, nôn. Sau điều trị, tỷ lệ buồn nôn, nôn ở nhóm NC (36,7%) thấp hơn nhiều so với nhóm chứng (76,7%). Buồn nôn và nôn khiến người bệnh chán ăn, mệt mỏi, suy nhược cơ thể, mất nước và sụt cân.

Triệu chứng buồn nôn và nôn sau hóa trị được chia làm 2 loại: Nôn cấp xảy ra trong vòng 24 giờ sau khi bắt đầu điều trị hoá chất, các chất gây nôn là sản phẩm giáng hóa của hóa chất và sản phẩm chuyển hóa của serotonin, các chất hoại tử tan tế bào dẫn tới rối loạn nhu động ruột. Nôn cấp được cải thiện rõ rệt bởi thuốc chống nôn mới thuộc nhóm đối kháng thụ thể 5HT3 (Hydroxytryptamine-5), có thể phối hợp corticoid và thuốc an thần để tăng tác dụng [6],[7]. Nôn muộn xuất hiện chậm hơn (xảy ra sau 24 giờ truyền hoá chất) và thường liên quan đến các cơ chế khác với nôn cấp và không đáp ứng với các thuốc chống nôn mới. Cơ chế gây nôn muộn có thể do hóa chất chống

ung thư làm tổn thương niêm mạc dạ dày và niêm mạc đường tiêu hóa; kích thích niêm mạc dạ dày tá tràng khiến một số dây thần kinh kích hoạt trung tâm nôn bị kích thích và vùng khởi động thụ thể hóa học ở não bị tác động gây phản xạ buồn nôn và nôn [6],[7].

Bệnh nhân trong nghiên cứu ở cả hai nhóm đều đáp ứng tốt với thuốc chống nôn trước khi truyền hóa chất nên hiện tượng nôn cấp hầu như không xảy ra. Các bệnh nhân thường chỉ có cảm giác buồn nôn nhẹ, thoáng qua. Chủ yếu tình trạng buồn nôn, nôn xảy ra vài ngày sau truyền hóa chất, thuộc nhóm nôn muộn.

Theo YHCT, cơ chế bệnh sinh của buồn nôn và nôn là do chức năng thăng giáng của vị khí rối loạn làm cho khí nghịch lên gây ra. Nguyên nhân thường do ngoại tà phạm vị làm vị khí nghịch; hoặc ăn uống không điều độ, vị mất công năng giáng xuống làm khí nghịch lên; hoặc do tình chí không hoà, lo nghĩ tức giận làm cho can không được điều hoà, phạm vị gây nôn; hoặc do cơ thể suy nhược làm cho vị hư yếu không giáng xuống được, thủy cốc truyền vào không dung nạp được, nghịch lên gây nôn [139].

Chứng Phế nham giai đoạn cuối phần lớn là “bản hư tiêu thực”, biểu hiện chủ yếu là khí hư, âm hư; nhiệt độc và đàm ứ. Phối hợp với các tác dụng độc của hóa trị làm cho cơ thể càng hư suy, chức năng của các tạng phủ đều bị ảnh hưởng trong đó ảnh hưởng nhiều nhất là chức năng của tỳ, vị vốn đã hư nhược do quá trình bệnh lý kéo dài. Tỳ hư không vận hóa được thủy cốc, đình lại sinh đàm, đàm ứ trệ gây cảm giác đầy chướng, buồn nôn; Vị hư không giáng được, đồ ăn không thu nạp được nghịch lên gây buồn nôn, nôn [75]. Điều trị cần trừ đàm, giáng khí, tăng cường chức năng vận hóa của tỳ, vị. Các vị thuốc Thổ bối mẫu, Miêu thảo thảo trong cao UP1 ngoài tác dụng trừ đàm tán kết giúp giảm buồn nôn, nôn còn được hỗ trợ bởi tác dụng lý khí, giáng nghịch, chỉ ẩu của Tỳ bà diệp, Chỉ xác; tác dụng kiện tỳ khí, dưỡng vị của Đảng sâm, Cam thảo [93].

Nghiên cứu về tác dụng dược lý của các vị thuốc cũng cho thấy Phục linh có tác dụng ức chế gây loét trên mô vị chuột bị ga rô, làm giảm bài tiết dịch dạ dày và hàm lượng acid dạ dày, giảm nôn [140]; Chỉ xác có tác dụng giảm bài tiết dịch dạ dày và giảm hoạt tính của pepsin, giảm sự hình thành vết loét mô vị trên chuột Wistar [74].

4.2.4.2. Trên cận lâm sàng

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy TDKMM trên hệ tạo huyết gặp ở cả ba dòng bao gồm giảm bạch cầu, giảm hemoglobin, giảm tiểu cầu; chủ yếu thuộc độ 1 và độ 2, ở cả hai nhóm. Trong đó, chỉ có triệu chứng giảm bạch cầu có sự khác biệt giữa hai nhóm sau điều trị ($p < 0,05$). TDKMM trên gan (tăng AST, ALT, bilirubin) chỉ gặp ở độ 1 và không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Không có biểu hiện TDKMM trên thận ở cả hai nhóm (Bảng 3.22).

Phối hợp paclitaxel - carboplatin đã được chứng minh có TDKMM trên hệ tạo máu ít hơn so với các phác đồ hóa chất khác, tỷ lệ giảm bạch cầu gặp 42%, độ 3 - 4 gặp 3%, giảm tiểu cầu chỉ gặp 1% trong nghiên cứu Belani (ECOG 1599) trong khi đó phác đồ gemcitabine/cisplatin cho tỷ lệ giảm tiểu cầu cao (25%), có 18% giảm độ 4% [141]. Nghiên cứu của Lê Thu Hà với phác đồ paclitaxel - carboplatin đơn thuần cho kết quả 22% trường hợp giảm bạch cầu, trong đó có 1 trường hợp giảm bạch cầu độ 4, 35,5% trường hợp giảm Hb, không có trường hợp nào giảm tiểu cầu [64].

Trong điều trị ung thư, các phương pháp YHHĐ như phẫu thuật, hóa trị, xạ trị thường tấn công mạnh, đi kèm với nó là sự tổn hại rất lớn đối với sức khỏe. Thiếu máu, giảm bạch cầu, tiểu cầu, suy gan, suy thận ... sau hóa trị rất thường gặp. Ngược lại, các phương pháp điều trị của YHCT tác động tương đối yếu và chậm lên tế bào ung thư, nhưng sức gây hại với cơ thể rất ít. Đặc biệt, việc sử dụng các thuốc YHCT trong hỗ trợ điều trị ung thư còn có thể

bảo vệ hệ thống miễn dịch, tăng cường thể chất và nâng cao chất lượng sống của người bệnh [75].

Chức năng bảo vệ hệ thống miễn dịch của thuốc YHCT thông qua cơ chế tăng cường miễn dịch tế bào và miễn dịch dịch thể, thúc đẩy chức năng của tế bào lympho, đại thực bào và tế bào tạo máu. Từ đó kích thích tăng tạo tế bào máu, đặc biệt thúc đẩy sự tăng sinh dòng bạch cầu [75],[78]. Nghiên cứu thực nghiệm đã tìm ra các thành phần có tác dụng kích thích miễn dịch trong thuốc YHCT chủ yếu là polysaccharid và một số chất khác như saponin, flavonoid, acid phenolic, các loại peptid... Có khoảng 100 loại polysaccharid trong tổng số 300 loại polysaccharid có khả năng điều tiết miễn dịch đã được tìm thấy. Các polysaccharid, saponin có tác dụng kích hoạt tế bào miễn dịch, nâng cao công năng miễn dịch của cơ thể thông qua các cơ chế: Kích hoạt tế bào lympho T, B; kích hoạt đại thực bào một thành phần quan trọng của hệ miễn dịch tham gia tiêu diệt tế bào ung thư; kích hoạt hệ võng nội mô RES (reticuloendothelial system) có tác dụng thực bào các tế bào già, tế bào khác thường, các sản phẩm bệnh lý của cơ thể; điều tiết hoạt tính của tế bào NK (natural killer - các tế bào giết tự nhiên) và LAK (lymphokine activated killer - tế bào giết lymphokine hoạt hóa) là các tế bào có vai trò rất quan trọng trong cơ chế miễn dịch điều trị ung thư, có thể trực tiếp sát thương và ức chế sự phát triển và di căn của khối u; kích hoạt các cytokin [95],[142].

Các nghiên cứu thực nghiệm đã chứng minh vai trò tăng cường miễn dịch của cao UP1 có sự tham gia của các yếu tố như polysaccharid trong Đảng sâm với vai trò kích hoạt đại thực bào, thúc đẩy sản sinh IL-1; saponin trong Đảng sâm giúp nâng cao hàm lượng AMPc và GMPc là hai yếu tố có tác dụng ức chế sự sinh trưởng tế bào ung thư, thúc đẩy sản sinh IL-2, tăng cường hoạt tính của tế bào NK và LKA; saponin trong Cam thảo thúc đẩy tế bào lympho bài tiết IFN γ ; sanchican A - polysaccharid của Tam thất và

polysaccharid trong Cam thảo kích hoạt hệ võng nội mô; Liriope muscari baily saponins C trong Mạch môn có tác dụng tăng tế bào bạch cầu trong các trường hợp giảm bạch cầu do dùng cyclophosphamid [143]. Các thành phần trên bên cạnh vai trò kích thích miễn dịch còn có tác dụng cải thiện chức năng tạo máu của tế bào tủy xương, thúc đẩy sự sản sinh ra tế bào hồng cầu, bạch cầu, tác dụng rất tốt với những bệnh nhân ung thư bị giảm bạch cầu trong sau hóa trị [95].

4.2.5. Về thời gian sống thêm toàn bộ

Ở giai đoạn IIIB-IV, các bệnh nhân UTPKTBN chỉ sống thêm trung bình khoảng 4 tháng và chỉ có 5% - 10% sống thêm 1 năm [144],[145]. Nghiên cứu Belani là 6,7 tháng [141], Tester là 6,1 tháng [135], thấp hơn chúng tôi, có lẽ do các tác giả chọn cả bệnh nhân chỉ điều trị một đợt hóa chất vào nghiên cứu, Tester lại chọn bệnh nhân có KPS = 70 làm đối tượng nghiên cứu nên có thể hạn chế kết quả điều trị.

Các số liệu trên cho thấy thời gian sống thêm cho bệnh nhân UTPKTBN không phải tính bằng năm mà từng tháng. Các phác đồ khác nhau chênh lệch chỉ một vài tháng nhưng là một sự nỗ lực rất lớn, một bước tiến không nhỏ trong quá trình điều trị giành giật sự sống từng ngày cho những người bệnh. Thời gian sống thêm trung bình trong các nghiên cứu sử dụng phác đồ paclitaxel - carboplatin dao động từ 6,1 - 11,2 tháng [64]. Thời gian sống thêm trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn (nhóm chúng là $11,77 \pm 3,95$ tháng, nhóm NC là $14,13 \pm 4,91$ tháng) có thể do các bệnh nhân được chọn có tình trạng toàn thân tốt hơn ($KPS \geq 70$).

Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, số bệnh nhân tử vong ở nhóm chúng là 13 BN, nhóm NC là 7 BN (Biểu đồ 3.13), thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm NC cao hơn nhóm chúng với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê

(Bảng 3.23). Tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu, BN ở cả hai nhóm có thể đang ở chu kỳ điều trị thứ 5, thứ 6 hoặc hơn hoặc đã chuyển phác đồ khác do không đáp ứng với phác đồ paclitaxel - carboplatin. Số bệnh nhân tử vong đều do không đáp ứng điều trị, hoặc thể trạng yếu không đủ điều kiện hóa trị, phải chuyển chăm sóc giảm nhẹ. Nếu như bệnh nhân được tiếp tục dùng thuốc nghiên cứu của chúng tôi thì có lẽ sẽ cải thiện được tình trạng toàn thân, đủ điều kiện để chỉ định các đợt hóa trị và thời gian sống thêm có thể sẽ kéo dài hơn.

Trên các mô hình nghiên cứu về tác dụng hỗ trợ điều trị ung thư của thuốc YHCT, một số vị thuốc trong cao UP1 đã khẳng định được tác dụng tăng cường chức năng miễn dịch và kéo dài thời gian sống thêm trên động vật thực nghiệm. Thành phần liriopie muscari baily saponin C trong Mạch môn có tác dụng làm tăng rõ rệt trọng lượng cơ quan miễn dịch chuột (lách, tuyến ức), kéo dài thời gian sống thêm của chuột mang u [143]. Nghiên cứu của Viện Long Hoa - Viện Trung y Thượng Hải trên 122 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn với pháp tu âm, ích khí, ôn dương phối hợp với thanh nhiệt, hóa đàm, nhuận kiên, dùng Sa sâm, Mạch môn, Bách hợp, Sinh địa, Nhân sâm, Đảng sâm, Bạch truật, Phục linh, Bồ cốt chi, Tiên linh tỳ, Kim ngân hoa, Bạch hoa xà thiệt thảo, Hạ khô thảo kết hợp hóa trị; nhóm đối chứng dùng hóa trị đơn thuần trong 6 chu kỳ. Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm dùng phối hợp thuốc YHCT là 15,7 tháng, nhóm hóa trị đơn thuần là 12,1 tháng [142]. Kết quả này cao hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Điều này có thể nói lên rằng, nếu thời gian dùng phối hợp cao UP1 của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi kéo dài hơn thì có thể sẽ nâng cao hơn nữa chất lượng cuộc sống và tăng được thời gian sống thêm.

Hiện nay, trong thực hành lâm sàng điều trị UTPKTBN, thuốc điều trị đích đã và đang được sử dụng rộng rãi, cho hiệu quả điều trị cao, an toàn, cải

thiện chất lượng sống, kéo dài thời gian sống cho người bệnh. Các thuốc điều trị đích trong UTPKTBN hay được sử dụng hiện nay là các thuốc ức chế EGFR phân tử nhỏ thế hệ 1 (Gefitinib, Erlotinib), thế hệ 2 như Afatinib, thế hệ 3 như Osimertinib và Rociletinib cũng đã được sử dụng tuy nhiên giá thành rất cao, rất ít bệnh nhân có điều kiện áp dụng [58]. Erlotinib (Tarceva) là một TKI thế hệ 1 đã được nghiên cứu và áp dụng rộng rãi trong điều trị UTPKTBN [56],[57]. Tuy nhiên, Erlotinib chỉ được chỉ định trên những bệnh nhân có yếu tố đột biến gen EGFR (+), thêm vào đó giá thành dùng thuốc cũng không phải là rẻ đối với những bệnh nhân không có đủ khả năng tài chính.

Nghiên cứu của Nguyễn Minh Hà trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB-IV, chỉ số KPS ≥ 70 , dùng erlotinib (Tarceva) 150mg/ngày, thời gian điều trị trung bình là 9,8 tháng, thời gian sống thêm trung bình là 15,5 tháng [134]. Thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm dùng phối hợp cao UP1 là $14,13 \pm 4,91$ tháng, xấp xỉ so với kết quả nghiên cứu này. Điều này nói lên rằng thuốc nghiên cứu của chúng tôi cũng mang đến một hướng điều trị phối hợp mới có hiệu quả trên những bệnh nhân UTPKTBN không có chỉ định dùng thuốc điều trị đích.

Bên cạnh đó, liều dùng trên lâm sàng cũng là một yếu tố quan trọng quyết định hiệu quả điều trị. Theo các nghiên cứu về thuốc YHCT trong điều trị ung thư, để thuốc có tác dụng tiêu diệt tế bào ung thư thì liều dùng thường ở mức độc hoặc gần độc. Tuy nhiên, với mức liều như vậy, ngoài tác dụng lên tế bào ung thư, thuốc sẽ gây nhiều tác dụng không mong muốn trên các hệ cơ quan khác, cũng giống như các thuốc hóa trị gây độc tế bào, sẽ ảnh hưởng nhiều đến toàn trạng và chất lượng cuộc sống của người bệnh [74],[78],[130],[132].

Mục đích của chúng tôi khi tiến hành nghiên cứu là tìm ra được một chế phẩm thuốc YHCT có tác dụng chính là cải thiện các triệu chứng lâm

sàng, nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh, đồng thời có thể phối hợp với hóa trị tiêu diệt tế bào ung thư và giảm các tác dụng không mong muốn của hóa trị. Vì vậy, chúng tôi chọn dùng liều ở mức an toàn, mặc dù tác dụng ức chế tế bào ung thư, giảm kích thước khối u chưa cao nhưng vẫn đạt được mục tiêu điều trị là giảm được triệu chứng cơ năng, giảm các tác dụng không mong muốn của hóa trị, cải thiện chất lượng cuộc sống và giúp kéo dài thời gian sống thêm cho người bệnh.

4.2.6. Về các triệu chứng theo YHCT

Chứng phế nham ở giai đoạn cuối, chức năng các tạng phủ bị suy giảm, đặc biệt là phế và tỳ. Người bệnh thường có biểu hiện mệt mỏi, thở ngắn, miệng khô, mạch tế nhược... là những chứng trạng chính của thể khí âm lưỡng hư. Phối hợp hóa trị liệu gây độc tế bào càng làm hao khí thương âm. Các thuốc YHCT lúc này đóng vai trò rất quan trọng giúp tăng cường chức năng tạng phủ, nâng cao thể trạng, giảm nhẹ các triệu chứng độc tính của hóa trị [130],[132],[133].

Theo bảng 3.24, các triệu chứng của khí âm hư như mệt mỏi, thở ngắn, miệng khô, mạch tế nhược gần như không có sự thay đổi ở nhóm chứng sau điều trị. Các bệnh nhân trong nhóm NC có sự cải thiện rõ rệt sau điều trị, khác biệt hoàn toàn so với nhóm chứng. Với thành phần cao UP1 có Đảng sâm, Phục linh ích khí kiện tỳ, cùng với Mạch môn dưỡng âm nhuận phế giáng hỏa đã thúc đẩy chức năng vận hóa tỳ vị, khí huyết được tăng cường, người bệnh đỡ mệt, tình trạng thở ngắn giảm, tình trạng toàn thân tốt hơn, biểu hiện mạch tế nhược giảm rõ rệt sau điều trị ở nhóm NC.

KẾT LUẬN

1. Độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng ức chế khối u và tăng cường miễn dịch của cao UP1 trên thực nghiệm

- Cao UP1 không có độc tính cấp trên chuột nhắt trắng theo đường uống khi uống đến liều 743,25g dược liệu/kg (gấp 18 lần liều dự kiến dùng cho người). Không xác định được LD₅₀ của cao UP1 trên chuột nhắt trắng theo đường uống.

- Không gây độc tính bán trường diễn trên thỏ khi cho thỏ uống liều 3,4mg/kg/ngày (liều có tác dụng tương đương liều dùng trên người) và liều cao gấp 3 lần (10,2mg/kg/ngày) trong 8 tuần liên tục.

- Có tác dụng ức chế sự phát triển khối u với tỷ số ức chế khối u là 44,8%, hiệu lực kháng u (+).

- Có tác dụng tăng cường miễn dịch thông qua tác dụng làm tăng tỷ lệ biệt hóa tế bào lympho TCD8.

2. Tác dụng hỗ trợ điều trị của cao UP1 trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV

- Đáp ứng chủ quan: Cao UP1 có tác dụng làm

+ Giảm các triệu chứng ho, khạc đờm, ho ra máu, đau ngực, khó thở, ăn kém, mệt mỏi.

+ Giảm mức độ đau theo thang điểm VAS.

+ Cải thiện tình trạng toàn thân thông qua mức tăng chỉ số Kanofsky.

- Đáp ứng thực thể:

+ Kích thước khối u phổi nguyên phát ở nhóm NC có xu hướng giảm nhiều hơn so với nhóm chứng. Đáp ứng thực thể theo tiêu chuẩn RECIST ở nhóm NC cao hơn nhóm chứng với 36,7% đáp ứng một phần, 40% bệnh giữ nguyên.

- + Cao UP1 chưa có tác dụng làm giảm nồng độ CEA, Cyfra 21-1.
- Cao UP1 có tác dụng làm giảm tác dụng không mong muốn của hóa trị: Buồn nôn, nôn trên lâm sàng; giảm bạch cầu trên cận lâm sàng.
- Cao UP1 có tác dụng kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ.
- Cao UP1 có tác dụng cải thiện 4 triệu chứng chính của thể khí âm lưỡng hư: mệt mỏi, miệng khô, đoản khí, mạch tế nhược.

KIẾN NGHỊ

1. Tiếp tục nghiên cứu trên số lượng bệnh nhân lớn hơn và thời gian theo dõi kéo dài hơn để khẳng định hơn nữa tác dụng của bài thuốc.
2. Nghiên cứu mở rộng trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ ở giai đoạn sớm hơn.

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

1. Trần Thị Thu Trang (2016). Nghiên cứu độc tính cấp và ảnh hưởng của cao UP1 lên các chỉ số huyết học trên thỏ thực nghiệm; *Tạp chí nghiên cứu Y dược học cổ truyền Việt Nam*, 46, 2015, 91-98.
2. Trần Thị Thu Trang (2016). Tác dụng của cao UP1 lên các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV; *Tạp chí nghiên cứu Y dược học cổ truyền Việt Nam*, 50, 2016, 64-72.
3. Trần Thị Thu Trang (2017). Tác dụng hỗ trợ điều trị của cao UP1 trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV; *Tạp chí nghiên cứu Y dược học cổ truyền Việt Nam*, 52, 2017, 44-54.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Brambilla E, Travis WD (2014). World Cancer Report. *Lung cancer*, World Health Organization.
2. Siegel RL, Miller KD (2015). Cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 65, 5.
3. Nguyễn Bá Đức (2004). Ung thư phổi. *Hoá chất điều trị bệnh ung thư*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, 64 – 70, 289 – 397.
4. Võ Văn Xuân (2001). Ung thư phế quản phổi. *Hướng dẫn thực hành chẩn đoán điều trị ung thư*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, 167 – 178.
5. Antoinette J.Wozniak, Shirish M. Gadgeel (2005). Clinical presentation of non-small cell carcinoma of the lung, *Lung cancer principles and practice*, Lippincott William & Wilkins, 291-303.
6. Ngô Quý Châu (2008). *Ung thư phổi*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, 51 - 57, 76 - 96, 200 - 218.
7. Bùi Công Toàn và Hoàng Đình Chân (2008). *Bệnh ung thư phổi*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 9-20.
8. Wu HC et al (2006). Targeted therapy for cancer, *Cancer Molecules*, 2(2), 57-66.
9. 陈锐深, 黎壮伟, 陈志坚 (2006). 仙鱼汤治疗中晚期非小细胞肺癌 320例临床观察,第24 卷 第2期,200-201.
Trần Huệ Thâm, Lê Tráng Vỹ, Trần Chí Kiên (2006). Quan sát lâm sàng 320 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn giữa và cuối điều trị bằng Tiên ngư thang, *Tạp san Trung y dược học*, quyển 24 kỳ 2, 200-201.
10. 黎壮伟、陈锐深、张广丽 (2008)。仙鱼汤配合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌疗效观察, 辽宁中医杂志2008年第35卷第4期, 550-551。
Lê Tráng Vỹ, Trần Huệ Thâm, Trương Quảng Ly (2008). Quan sát hiệu quả điều trị của Tiên ngư thang kết hợp với hóa trị liệu trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn giữa và muộn, *Tạp chí Trung y Liêu Ninh*, quyển 35 kỳ 4, 550 - 551.

11. 徐立群、徐萌、陈锐深 (2011)。仙鱼汤配合 TP 方案治疗 IIIb 及 IV 期非小细胞肺癌近期疗效观察, 新中医第 43 卷第 10 期,72-74.
Tù Lập Quân, Từ Mạnh, Trần Nhuệ Tâm (2011). Tiên ngư thang phối hợp phác đồ TP điều trị UTPKTBN giai đoạn IIIB-IV, 43(10), 72-74.
12. 阮氏秋恒 (2012). 益气化痰法治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床观察, 博士学位论文, 广州中医药大学.
Nguyễn Thị Thu Hằng (2012). *Đánh giá tác dụng của pháp ích khí hóa đàm trên bệnh nhân cao tuổi ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn cuối*, Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Trung y dược Quảng Châu.
13. 曹洋、庞杰、胡艳 (2008)。仙鱼汤对小鼠Lewis肺癌的作用研究, 广中医要大学学报, 第25卷第4期, 311-314。
Tào Dương, Bàng Kiệt, Hồ Diễm (2008). Nghiên cứu tác dụng của Tiên ngư thang trên chuột gây ung thư phổi bằng tế bào Lewis, *Tạp chí Đại học Trung y dược Quảng châu*, quyển 25, kỳ 4, 311-314.
14. 胡艳、曹洋、易华 (2008)。仙鱼汤对Lewis肺癌荷瘤小鼠免疫功能的影响, 广州中医药大学学报, 第25卷第6期, 552-524。
Hồ Diễm, Tào Dương, Dị Hoa (2008). Ảnh hưởng của Tiên ngư thang lên hệ thống miễn dịch chuột gây UTPKTBN bằng tế bào Lewis, *Tạp chí Đại học Trung y dược Quảng châu*, quyển 25, kỳ 6, 522-524.
15. Nguyễn Đại Bình (2001). Ung thư phế quản - phổi, *Bài giảng ung thư học*, Nhà xuất bản Y học, 170 - 177.
16. Nguyễn Bá Đức và cộng sự (2010). Báo cáo sơ bộ kết quả thực hiện dự án quốc gia về phòng chống ung thư giai đoạn 2008-2010, *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, 1, 24-25.
17. Neal L. Benowitz (2005). The biology of nicotine addiction, *Lung cancer principles and practice*, Lippincott William & Wilkins, 32-38.
18. Secretan B Straif K, Baan R, et al. (2009). A review of human carcinogens-Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish, *Lancet Oncol*(10), 1033-1034.

19. TZE-Ming Benson Chen, Ware G. Kuschner (2005). Non-tobacco-related lung carcinogenesis, *Lung cancer principles and practice*, Lippincott William & Wilkins, 61-73.
20. Taylor R Najafi F, Dobson A. (2007). Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent, *Int J Epidemiol* 36, 1048-1059.
21. Bhatt VR Batra R, Silberstein PT, Loberiza FR jr, Ganti AK. (2015). Effect of smoking on survival from non-small-cell lung cancer: a retrospective Veterans Affairs Cancer Registry (VACCR) cohort analysis, *Med oncol.* 32(1), 339.
22. Loomis D Grosse Y, Lauby-Secretan B, et al (2013). The carcinogenicity of outdoor air pollution, *Lancet Oncol* 14, 1262-1263.
23. Straif K Benbrahim-Tallaa L, Baan R, et al (2009). A review of human carcinogens-part C: metals, arsenic, dusts, and fibres., *Lancet Oncol.* 10, 453-454.
24. Nguyễn Bá Đức Bùi Công Cường, Trần Văn Thuận (2007). Ung thư phổi, *Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư*, 176-187.
25. Wynes Murry W. (2015). *No strong association between lung cancer risk in women and reproductive history or hormone use*, truy cập ngày 26/6/2015, tại trang web www.iaslc.org.
26. Fraumeni JF Jr (1975). Respiratory carcinogenesis: an epidemiologic appraisal, *J Natl Cancer Inst* 55, 1039-1046.
27. Chlebowski RT Schwartz AG, Wakelee H, et al. (2009). Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial, *Lancet.* 374, 1243-1251.
28. Chlebowski RT Anderson GL, Manson JE, et al (2010). Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the women's health initiative randomized trial, *J Natl Cancer Inst.* 102, 1413-1421.

29. Hoàng Đức Kiệt (2004). *Chẩn đoán X quang lồng ngực*, Nhà xuất bản Y học, 231-259.
30. Swensen SJ Brown LR, Colby TV (1996). Lung nodule enhancement at CT: prospective findings, *Radiology*. 201(2), 447-55.
31. Silvestri GA Gonzalez AV, 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, 211S-250.
32. Schellinger PD et al (1999). Diagnostic accuracy of MRI compared to CT patients with brain metastases, *J Neurooncol* 44, 275-280.
33. Debrorah Morosini MD (2015). Non - Small Cell Lung Cancer, *NCCN Guidelines for Patients*, Version 1.2015, 34-40.
34. Orazio S. et al (2003). Mediastial Lympho Node Involvement in Non Small cell Lung Cancer: Evaluation with ^{99m}Tc-Tetrofosmin SPECT and Comparison with CT, *The Journal of Nuclear Medicine*, 44 (8), 1219-1224.
35. Nosotti M., Santambrogio L. (2002). Role of Tc-99m-MIBI in the diagnosis and staging of lung cancer, *Chest*, 122, 1361-1364.
36. Trần Đăng Khoa (2011). Ứng dụng SPECT TC99M-MIBI trong định hướng điều trị và đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi, *Tạp chí Y học thực hành*, 3 (2011), 98-102.
37. Mai Trọng Khoa (2013). PET/CT trong chẩn đoán ung thư phổi, *Ứng dụng kỹ thuật PET/CT trong ung thư*, 245-270.
38. Kernstine KH Trapp JF et al (1998). Comparison of positron emission tomography (PET) and computed tomography (CT) to identify N2 and N3 disease in non small cell lung cancer (NSCLC), *J Clin Oncol.*, 17, 458.
39. Yi CA Shin KM et al (2008). Non-small cell lung cancer staging: efficacy comparison of integrated PET/CT versus 3.0-T whole-body MR imaging, *Radiology*, 248, 632-642.

40. Kernstine KH Stanford et al. (1999). PET, CT, and MRI with Combidex for mediastinal staging in non-small cell lung carcinoma, *Ann Thorac Surg*, 68, 1022-1028.
41. Network National Comprehensive Cancer *NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines™): non-small-cell lung cancer. Version 3.2014*, truy cập 29/5/2014 tại www.nccn.org.
42. RC Larscheid (1998). Percutaneous transthoracic needle aspiration biopsy: a comprehensive review of its current role in the diagnosis and treatment of lung tumors, *Chest*, 114(3), 704-709.
43. Dillemans B Deneffe G, Verschakelen J, Decramer M (1994). Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. A study of 569 patients, *Eur J Cardiothorac Surg*. 8, 37-42.
44. Vilman P Krasnik M et al. (2005). Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy: a combined approach in the evaluation of mediastinal lesions, *Endoscopy*, 37, 833-839.
45. Dillemans B Deneffe G, Verschakelen J, Decramer M (1994). Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. A study of 569 patients, *Eur J Cardiothorac Surg*, 8, 37-42.
46. H Nakamura (2014). Systematic review of published studies on safety and efficacy of thoracoscopic and robot-assisted lobectomy for lung cancer, *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 20, 93-98.
47. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al (2013). Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer, *N Engl J*, 368(25), 2385-2394.
48. K. Okamura, K. Takayama, M. Izumi, et al (2013). Diagnostic value of CEA and CYFRA 21-1 tumor markers in primary lung cancer, *Lung cancer*, 80 (1), 45-49.

49. Nguyễn Thị Kim Oanh (2014). Nghiên cứu giá trị chẩn đoán của một số dấu ấn khối u ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, *Tạp chí Y dược học quân sự*, 9 (2014), 133-137.
50. E. Brambilla, W. D. Travis, T. V. Colby, et al (2001). The new World Health Organization classification of lung tumours, *Eur Respir J*, 18 (6), 1059-1068.
51. F. C. Detterbeck, D. J. Boffa, L. T. Tanoue (2009). The new lung cancer staging system. *Chest*, 136 (1), 260-721.
52. S. Mirsadraee, D. Oswal, Y. Alizadeh, et al (2012). The 7th lung cancer TNM classification and staging system: Review of the changes and implications, *World J Radiol*, 4(4), 128-134.
53. Nguyễn Bá Đức (2009). *Ung thư học đại cương*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 22-26.
54. Snyder A, Makarov V, Merghoub T, et al. (2014). Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma, *N Engl J Med*, 371, 2189.
55. Gerber DE (2008). Targeted therapy: a new generation of cancer treatment, *Am Fam Physician* ; 77(3), 311-319.
56. Lee JK Shin JY, Kim S, et al. (2013). Primary resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with non-small-cell lung cancer harboring TKI-sensitive EGFR mutations: an exploratory study, *Ann Oncol*, 24, 2080-2087.
57. Zhang Y Sun Y, Wang L, et al (2013). Sequential treatment of tyrosine kinase inhibitors and chemotherapy for EGFR-mutated non-small cell lung cancer: a meta-analysis of Phase III trials, *Oncol Target ther*, 29, 1771-1777.
58. Yi-Long Wu Caicun Zhou, Cheng-Ping Hu. et al (2014). Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial, *Lancet Oncol*, 15, 213 - 222.

59. Franklin WA (2005). Molecular and cellular pathology of lung cancer, *Lung cancer principles and practice*, Lippincott William & Wilkins, 232 - 260.
60. Am J Clin Oncol (2016). CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition, 39 (1), 98-106.
61. Thunnissen E Bubendorf L, Dietel M, et al. (2012). EML4-ALK testing in non-small cell carcinomas of the lung: a review with recommendations, *Virchows Arch*, 461, 245-257.
62. Anonymous (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.
63. Mok T Wu Y et al (2009). Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma, *N Engl J Med.* 361, 947-57.
64. Lê Thu Hà (2009). Đánh giá hiệu quả phác đồ Parlitacel - Carboplatin trong điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn IIIB - IV tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 13 (6), 34-39.
65. Hoang T, Traynor AM, Schiller JH (2005). Chemotherapy for advanced non - small cell lung cancer, *Lung cancer principles and practice*, Lippincott William & Wilkins, 571 - 587.
66. NA.Pennell (2012). Selection of chemotherapy for patients with advanced non-small cell lung cancer, *Cleve Clin J Med.* 10, 847-856.
67. Nguyễn Ngọc Lanh và Văn Đình Hoa (2006). *Miễn dịch học*. Nhà xuất bản Y học Hà Nội, 21-24.
68. Nguyễn Ngọc Lanh (2007). *Sinh lý bệnh và miễn dịch*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, 11-15.
69. Nguyễn Thanh Đạm (2004). *Miễn dịch điều trị bệnh ung thư*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 176-177.

70. Ronit E, Hope L (2009). The biology of cancer and its relationship to disparities in cancer occurrence and outcomes. *Cause and Evidence – based solution*. Springer Publishing Company, New York, 10-12.
71. ATCC cell lines and hybridomas (1994). 8th edition Rockville, Maryland.
72. Trần Văn Kỳ (1998). *Đông y trị ung thư*, Nhà xuất bản khoa học kỹ thuật học, Hà Nội, 199 - 201.
73. Trần Văn Kỳ (1991). *Triệu chứng và điều trị Đông y*, Nhà xuất bản khoa học kỹ thuật học, Hà Nội, 128 - 130.
74. 周岱翰(1997). *肿瘤治验集要*, 人民卫生出版社, 135-185.
 Châu Đại Hàn (1997). *Kinh nghiệm điều trị ung thư*, Nhà xuất bản Y tế Nhân dân, 135 - 185.
75. 刘伟胜 (2005). 中医临床诊治, *肿瘤专科病*, 人民卫生出版社, 168-224.
 Lưu Vỹ Thắng (2005). Trung y lâm sàng chẩn trị, *Bệnh học chuyên khoa ung bướu*, Nhà xuất bản Y tế Nhân dân, 168 - 224.
76. 邵梦扬 (1994). 肺癌, *中医肿瘤治疗学*, 228-242.
 Thiệu Mộng Dương (1994). Phế nham, *Điều trị học ung thư Trung y*, 228-242.
77. Trường Đại học Y Hà Nội (2011). *Bài giảng y học cổ truyền*, tập 1, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
78. 杨金坤(2004). *现代中医肿瘤学*,人民卫生出版社,13-24.
 Dương Kim Khôn (2004). *Hiện đại trung y ung thư học*, Nhà xuất bản Y tế Nhân dân, 13 - 24.
79. 王瑞萍 (2003). 非小细胞肺癌中西医结合治疗[J].中华临床医药, 4(23), 45-47.
 Vương Thụy Bình (2003). Trung y kết hợp điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ [J], *Y dược lâm sàng Trung Hoa*, 4(23), 45-47

80. 孙燕 (1993). *中国肿瘤*, 2(3), 13.
Tôn Yên (1993). *Ung thư học Trung Quốc*, 2(3), 13
81. Nguyễn Thị Bích Thảo (2014). Tác dụng điều trị hỗ trợ của bài thuốc Thập toàn đại bổ trên bệnh nhân ung thư vú đang điều trị phác đồ AC, *Tạp chí nghiên cứu Y học*, 88(3), 110-116.
82. Nguyễn Thị Kim Dung (2001). *Bước đầu nghiên cứu tác dụng điều trị hỗ trợ của viên Linh chi – Tam thất trên bệnh nhân ung thư vòm mũi họng trong quá trình xạ trị*, Luận văn Thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
83. 许继平, 裘维焰, 等 (1988). 益气养阴法与化疗对比治疗中晚期支气管肺癌生存率的追踪观察[J], *江苏中医杂志*, (12), 37.
Hứa Kế Bình, Cầu Duy Diễm (1988). Nghiên cứu thời gian sống thêm trên bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn giữa và cuối của pháp ích khí dưỡng âm so sánh với hóa trị liệu, *Tạp chí Trung y Giang Tô*, 12, 37.
84. 潘敏求, 黎月恒, 刘静安 (1990). 肺复方与化疗对照治疗中晚期原发性支气管肺鳞癌 80 例报道[J], *中国中医药学报*, 5 (3) , 19.
Phan Mẫn Cầu, Lê Nguyệt Hằng, Lưu Tĩnh An (1990). Đánh giá tác dụng điều trị của bài thuốc Phế phụ phương kết hợp với hóa trị liệu trong điều trị 80 bệnh nhân ung thư phế quản tế bào vảy giai đoạn III và IV, *Tạp chí Trung y dược Trung Quốc*, 5 (3), 19.
85. 张汉祥, 张忠法 (2002). 刘洪.放疗加中药治疗老年性非小细胞肺癌一附48 例报告[J], *肿瘤防治杂志*, 9 (1), 83-84.
Trương Hán Tường, Trương Trung Pháp (2002). Nghiên cứu 48 bệnh nhân cao tuổi ung thư phổi không phải tế bào nhỏ điều trị bằng xạ trị kết hợp thuốc Trung dược, *Tạp chí phòng chống ung thư*, 9 (1), 83-84.
86. 沈尔安 (1999). 仙鹤草的抗癌作用, *用药指南*, 20 - 21.
Thẩm Nhĩ An (1999). Tác dụng kháng ung thư của tiên hạc thảo, *Dụng dược chỉ nam*, 20-21.

87. 李君霞, 胡泽开 (2009). 猫爪草提取物对正常小鼠免疫功能的影响, *医药论坛杂志*, 30 (21), 75-76.
- Lý Quân Hà, Hồ Trạch Khai (2009). Ảnh hưởng của dịch chiết Miêu thảo thảo đối với chức năng miễn dịch trên chuột bình thường, *Tạp chí diễn đàn Y dược*, 30 (21), 75 - 76.
88. 尹春萍, 樊龙昌, 张立冬等 (2008). 猫爪草皂苷抑制乳腺癌的机制研究, *医医院药学杂志* (28), 2.
- Doãn Xuân Bình, Phan Long Xương, Trương Lập Đông (2008). Nghiên cứu tác dụng điều trị ung thư vú của Saponin trong Miêu thảo thảo, *Tạp chí dược học trung y y viện* (28), 2.
89. 童晔玲, 杨锋, 戴关海 (2013). 猫爪草总皂苷体外抗人非小细胞肺癌A549细胞活性研究, *中华中医药学刊*, 31 (10), 2181 - 2184.
- Đông Hoa Linh, Dương Phong, Đới Quan Hải (2013). Nghiên cứu trên thực nghiệm hoạt tính của Ternati Saponin trên tế bào A549 của UTPKTBN, *Tạp chí trung y dược học Trung Hoa* 31(10), 2181 – 2184.
90. 许晓洲, 苏丽, 凡巧云 (2010). 复方守宫散联合放疗化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌90例, *安徽中医学院学报*, 29 (3), 15-17.
- Hứa Hiểu Châu, Tô Lê, Phạm Xảo Vân (2010). Phụ phương Thủ cung tán kết hợp hóa xạ trị điều trị 90 bệnh nhân UTPKTBN, *Tạp chí học viện trung y An huy*, 29 (3), 15-17.
91. 朱良春 (1977). 虫类药的临床应用-守宫, *江苏医药杂志*, (8), 20-22.
- Chu Lương Xuân (1977). Thủ Cung - Ứng dụng lâm sàng của côn trùng làm thuốc, *Tạp chí Y dược Giang Tô*, (8), 20-22.
92. 宋俦 (1993). 补气固元法对肿瘤化疗副作用疗效观察, *天津中医杂志* (3) , 24.
- Tống Đào (1993). Quan sát hiệu quả điều trị của pháp Bổ khí cố nguyên trong điều trị giảm tác dụng phụ của hóa trị liệu ở bệnh nhân ung thư, *Tạp chí Trung y Thiên Tân*, (3), 24.

93. Bộ Y tế (2009). *Dược điển Việt Nam*, lần xuất bản thứ tư, Nhà xuất bản Y học, 926-927.
94. 刘春安, 彭明 (1994). *抗癌中草药大辞典[M]*, 湖北, 武汉湖北科技出版社, 958-969.
Luu Xuân An, Bành Minh (1994). *Từ điển trung thảo dược kháng ung thư [M]*, Hồ Bắc, Nhà xuất bản khoa học kỹ thuật Vũ Hán, Hồ Bắc, 958-969.
95. 王一飞 (2006). *中药与肿瘤免疫研究*, 112-378.
Vương Nhất Phi (2006). *Nghiên cứu miễn dịch trong ung thư của trung dược*, 112-378.
96. World Health Organization (2000). *Working group on the safety and efficacy of herbal medicine*, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization.
97. Lapis K., Kopper L., Hanh T.V (1982). Experimental model for liver metastasis information using Lewis lung cancer, *J Cancer Res Clin Oncol*, 103, 31-38.
98. Teicher B.A. (2010). *Tumor Models in Cancer Research*, Cancer Drug Discovery and Deverlopment. 2nd, Human Press, New Jersey, 43-50.
99. Rolf Bjerkvig (1992). *Spheroid culture in cancer research*, 1th edition, Informa Healthcare.
100. Itokawa H,K Takeya (1989). *Antitumor constituents*, *Planta Medica*, 51, 313-316.
101. Trần Văn Hanh, Nguyễn Minh Thông, Nguyễn Thị Đức và cs (2000). Một số mô hình ung thư thực nghiệm in vivo của labo nghiên cứu ung thư thuộc Học viện Quân y. Kỷ yếu hội nghị quốc tế về điều trị phóng xạ ion hóa trong ứng dụng y học, 241-242
102. Nguyễn Thị Quỳ (2011). Hoạt tính ức chế sự phát triển tế bào ung thư in vivo của hợp chất glochieriosid A từ cây bòn bọt (*Glochidion eriocarpum* Champ.), *Tạp chí Dược học*, 9, 51-53.

103. Nguyễn Thị Quỳnh (2001). Bước đầu khảo sát hiệu ứng ức chế sinh khối u của Cisplatin tổng hợp tại Việt Nam, *Tạp chí Sinh học*, 23(3), 80-87.
104. Thatcher N, Jayson G, Bradley B, Ranson M, Anderson H. (1997). Gemcitabine: symptomatic benefit in advanced non-small cell lung cancer, *Seminars in Oncology*, 24, S8-6-S8-12.
105. Welch C.M, et al. (2009). *Qualitative and Quantitative Assessment of Pain in Acute Pain Management*, Cambridge University Press, 147-170.
106. Geoffrey H., Nathan I. Cherny N.A. et al (1993). Karnofsky scoring, *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, Oxford University Press, 109.
107. Eisenhauer E.A, Therasse P., Bogaerts G. et al (2009). New responses evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1), *European Journal of Cancer*, 45, 228-247.
108. Trotti A., Colevas A.D., Setser A. et al (2003). CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol.*, 13(3), 176-181.
109. Đỗ Trung Đàm (2001). Phương pháp ngoại suy liều có hiệu quả tương đương giữa người và động vật thí nghiệm, *Tạp chí Dược học*, 3, 8-9.
110. Nguyễn Thế Khánh, Phạm Tử Dương (2005). *Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học.
111. Vũ Đình Vinh (2001). *Hướng dẫn sử dụng các xét nghiệm sinh hóa*, Nhà xuất bản Y học, 115-287.
112. Đỗ Trung Đàm (1996). Phương pháp xác định độc tính cấp của thuốc, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 28-29
113. Nguyễn Thị Quỳnh (2001). Bước đầu khảo sát hiệu ứng ức chế sinh khối u của cisplatin tổng hợp tại Việt Nam, *Tạp chí Sinh học*, 23(3), 80-87.
114. Trần Thị Hải Vân (2012). Nghiên cứu ảnh hưởng tác dụng kháng u sarcoma 180 của cốm cây sói rừng trên thực nghiệm, *Tạp chí Y dược học cổ truyền Việt Nam*, 35, 71-77.

115. Leung KN., Leung PY., Kong LP. (2005). Immunomodulatory effects of esculetin (6,7-dihydroxycoumarin) on murine lymphocytes and peritoneal, *Cell Mol Immunol*, 2(3), 181-188.
116. 陈锐深, 曹洋 (2005).辨证化治肺癌 132 例分析[J], *中医药学刊*, 23(4), 593-594.
Trần Nhuệ Thâm, Tào Dương (2005). Đánh giá kết quả điều trị 132 bệnh nhân ung thư phổi theo biện chứng luận trị Y học cổ truyền kết hợp với hóa trị liệu, *Tạp san Trung y dược* 23 (4), 593-594.
117. Phạm Mạnh Hùng, Nguyễn Đình Hương, Đặng Đức Trạch và cs (1992). *Các khía cạnh miễn dịch học trong bệnh học*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 260-262.
118. Wilson EB., Livingstone AM (2008). Cutting edge: CD4+ T cell-derived IL-2 is essential for help-dependent primary CD8+ T cell responses, *J Immunol*, 181(11), 7445-7448.
119. Nguyễn Bá Đức, Nguyễn Chân Hùng và cs (2005). Kết quả bước đầu nghiên cứu dịch tễ học mô tả một số bệnh ung thư ở 6 vùng địa lý Việt Nam giai đoạn 2001 - 2003, *Đặc san ung thư học quý I - 2005*, Hội phòng chống ung thư Việt Nam, 3-7.
120. Nguyễn Bá Đức (2006). Tình hình ung thư ở Việt Nam giai đoạn 2001 - 2004 qua ghi nhận ung thư tại 5 tỉnh thành Việt Nam, *Tạp chí y học thực hành*, Bộ Y tế, 54, 9.
121. Phạm Hoàng Anh, Nguyễn Hoài Nga, Trần Hồng Trường, Trịnh Thị Hoa, Bùi Hải Đường và cộng sự (1998). Tình hình bệnh ung thư ở Hà Nội giai đoạn 1996 - 1999, *Tạp chí y học thực hành*, 431, 8 – 11.
122. Colby T.V, Koss M.N, Travis W.D (1995). Tumor of lower respiratory tract, *AFIP, 3rd series, Fascicle, 13*.
123. Globocan I (2005). *Cancer incidence, mortality and prevalence*, World wide version 1.0, IARC Cancerbase No.5, Lyon, IARC Press.

124. Hoàng Đình Chân và cộng sự (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, 147.
125. Hoàng Trọng Tùng (2006). *Đánh giá kết quả điều trị đa phương thức ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIB-III A tại Bệnh viện K 2002-2006*, Luận văn Thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
126. Belani CP, Kearns CM, Zuhowski EG et al (1999). A phase I trial, including pharmacokinetic and pharmacodynamic correlations, of combination Paclitaxel and Carboplatin patients with metastatic non small cell lung cancer, *J Clin Oncol*, (17), 676 - 684.
127. Nguyễn Hữu Lâm, Nguyễn Sơn Lam, Chu Thị Hà (2010). Ung thư phổi tại bệnh viện Phạm Ngọc Thạch: đặc điểm tuổi, giới tính và mô học, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 1/2010, 260-263.
128. National Cancer Registry Malaysia (2002). *Cancer incidence in Malaysia 2002 – the first report of the National Cancer Registry*, 127.
129. 郑玉玲 (2006)。原发性肺癌, *中西医肿瘤诊疗大全*, 336-364。
Trịnh Ngọc Linh (2006). Ung thư phổi nguyên phát, *Trung tâm y ung thư chẩn trị Đại toàn*, 336-364.
130. 李佩文 (2005). *癌症中西医最新对策 [M]*, 中国中医药出版社, 431-447。
Lý Bội Văn (2005). *Cập nhật Trung tâm y về ung thư*, Nhà xuất bản trung y dược Trung Quốc, 431-447.
131. 杨涛 (2001)。纯天然虫类中药外用治疗癌性疼痛概况[J], *中医外治杂志*, 10 (4), 29。
Dương Đào (2001). Khái quát về các loại côn trùng dùng ngoài điều trị đau do ung thư, *Tạp chí Trung y ngoại trị*, 10(4), 29.
132. 周岱翰(2006)。临床中医肿瘤学, 上海科技出版社。
Châu Đại Hàn (2006). *Trung y lâm sàng ung thư học*, Nhà xuất bản Kỹ thuật Thượng Hải.

133. 张梅, 李平, 高荫荫, 等 (2008). 益气养阴解毒方联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌近期疗效观察 [J], *中医药临床杂志*, 20(2), 137-138.
- Trương Mai, Lý Bình, Cao Âm Âm và cộng sự (2008). Quan sát hiệu quả điều trị của Ích khí dưỡng âm giải độc phương kết hợp hóa trị liệu điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn, *Tạp chí lâm sàng Trung y dược*, 20(2), 137-138.
134. Nguyễn Minh Hà (2014). Erlotinib bước một trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến gen EGFR, *Tạp chí nghiên cứu Y học*, 91 (5), 6-12.
135. Tester W.J, P. Stephenson, C. J. Langer, J. H. Schiller et al (2004). Randomized phase II study of paclitaxel/carboplatin or gemcitabine/cisplatin in performance status (PS) 2 patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology*, 22, 14S, 7055.
136. Lê Ngọc Hùng, Trần Minh Thông (2013). Carcinoembryonic antigen (CEA), Cyfra 21-1 và Neuron-specific enolase (NSE) trong ung thư phổi không tế bào nhỏ. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 17, 2/2013, 116-121.
137. Okamura K, Takayama K, Izumi M, Harada T, Furuyama K (2013). Diagnostic value of CEA and CYFRA 21-1 tumor markers in primary lung cancer. *Lung Cancer*, 80(1), 45-49.
138. Schiller J, Harrington N, Sandler A, et al (2000). A randomised phase III trial of four chemotherapy regimens in advanced non-small-cell lung cancer, *Proc Am Soc Clin Oncol*, 19, abstract 2.
139. Viện nghiên cứu Y học dân tộc Thượng Hải (2000). Âu thổ, *Chữa bệnh nội khoa bằng Y học cổ truyền Trung Quốc*, Nhà xuất bản Thanh Hóa, 106-112.
140. 李玉平、李林 (2000). 茯苓的临床新用途, *职业与健康*, 16 (8), 22-123.
- Lý Ngọc Bình, Lý Lâm (2000). Cách dùng mới của Phục linh trên lâm sàng, *Tạp chí nghề nghiệp và sức khỏe*, 8, 22-123.

141. Belani CP, Kearns CM, Zuhowski EG et al (1999). A phase I trial, including pharmacokinetic and pharmacodynamic correlations, of combination Paclitaxel and Carboplatin patients with metastatic non small cell lung cancer, *J Clin Oncol*, 17, 676 - 684.
142. 李金瀚 (2004)。非小细胞肺癌中西医结合治疗进展, 第二届国际中西医结合、中医肿瘤学术研讨会论文集, 551-557.
Lý Kim Hạng (2004). Tiến bộ trong kết hợp Trung Tây y điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ, Hội nghị quốc tế lần thứ 2 về Trung Tây y kết hợp, *Nghiên cứu về Trung y ung thư học*, 551-557.
143. 余伯阳、殷霞、荣祖元 (1994). 短葶山麦冬皂苷C的药理化性研究, *中国药科大学学报*, 25 (5), 286-288.
Đư Bá Dương, Ân Hà, Vinh Tổ Nguyên (1994). Nghiên cứu hoạt tính dược lý của Liriope muscari baily saponins C, *Tạp chí Đại học Dược Trung Quốc*, 25 (5), 286-288.
144. Gandara DR, Crowley J, Livingston RB, et al (1993). Evaluation of cisplatin intensity in metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study of the, Southwest Oncology Group, *J Clin Oncol*; 11, 873-878.
145. Gatzemeier U, von Pawel J, Gottfried M et al (2000). Phase III comparative study high - dose Cisplatin versus a combination of Paclitaxel and Cisplatin in patients with advanced non small cell lung cancer, *J Clin Oncol*, (18), 3390-3399.

- Bệnh khác:

.....

III. CHẨN DOAN

1. Giai đoạn: T N M
IIIB IV

2. Mô bệnh học: UTBM tuyến
UTBM tế bào vảy
UTBM tế bào lớn

3. Vị trí: Tại phổi: Phải: Trái:
Di căn: Phổi Xương Thận
Màng phổi Não Thượng thận

IV. KHÁM VÀ THEO DÕI THEO YHHĐ

1. Triệu chứng cơ năng

Thời gian Triệu chứng	Trước điều trị		Sau CK 1		Sau CK 2		Sau CK 3	
	Tình trạng	Điểm	Tình trạng	Điểm	Tình trạng	Điểm	Tình trạng	Điểm
Ho								
Khạc đờm								
Đờm máu								
Sốt								
Đau ngực								
Khó thở								
Mệt mỏi								
Ăn kém								

(Không: 0 điểm, Nhẹ: 1 điểm, Vừa: 2 điểm, Nặng: 3 điểm)

2. Triệu chứng toàn thân (Điểm KPS)

Thời gian Chỉ tiêu	Trước điều trị	Sau CK 1	Sau CK 2	Sau CK 3
Điểm				
Mức độ				

(*Nhẹ: 80 - 100, Vừa: 60 - 79, Nặng: 30 - 59, Rất nặng: < 30*)

3. Tình trạng đau (Điểm VAS)

Thời gian Tình trạng đau	Trước điều trị	Sau CK 1	Sau CK 2	Sau CK 3
Điểm				
Mức độ				

(*Độ 1: 1 - 4 điểm, Độ 2: 5 - 7 điểm, Độ 3: 8 - 10 điểm*)

4. Sự thay đổi kích thước khối u qua chụp CT.Scanner Ngực

Thời gian Chỉ số	Trước điều trị	Sau điều trị
Kích thước u (cm²)		
Xếp loại		

(*Đáp ứng hoàn toàn - CR, đáp ứng một phần - PR, bệnh giữ nguyên - SD, bệnh tiến triển - PD*)

7. Thời gian sống thêm

Thời gian sống thêm	PFS	OS
Tổng thời gian (ngày)		
Thời điểm kết thúc		

(PFS - Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển: tính từ ngày bắt đầu điều trị tới ngày tiến triển. OS - Thời gian sống thêm toàn bộ: thời gian sống thêm của BN trong suốt thời gian nghiên cứu. Tính từ thời điểm gốc của nghiên cứu (ngày bắt đầu điều trị) cho đến ngày tử vong hoặc ngày có thông tin cuối).

IV. KHÁM VÀ THEO DÕI THEO YHHĐ

Thời gian Chỉ tiêu	Trước điều trị	Sau CK 1	Sau CK 2	Sau CK 3
Người mệt				
Thở ngắn				
Miệng khô				
Mạch tế nhược				

Các triệu chứng khác:.....

Chẩn đoán:

Bác sỹ theo dõi

PHỤ LỤC 2

ẢNH CÁC VỊ THUỐC TRONG BÀI THUỐC UP1

1. Đẳng sâm (*Radix Codonopsis pilosulae*)



2. Phục linh (*Poria*)



3. Ngư tinh thảo (*Herba Houttuyniae cordatae*)



4. Tỳ bà diệp (*Folium Eriobotryae*)



5. Miêu trảo thảo (*Ranunculus ternatus*)



6. Chỉ xác (*Fructus Aurantii*)



7. Mạch môn (*Radix Ophiopogonis japonici*)



8. Thổ bói mẫu (*Bulbus Fritillariae*)



9. Tiên hạc thảo (*Herba Agrimoniae*)



10. Thủ cung (*Hemidactylus frenatus*)



11. Tam thất (*Radix Panaxis notoginseng*)

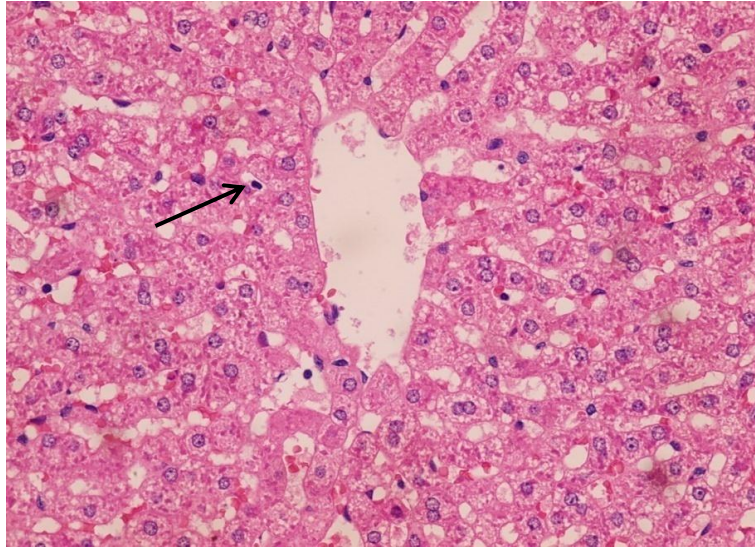


12. Cam thảo (*Radix Glycyrrhizae*)

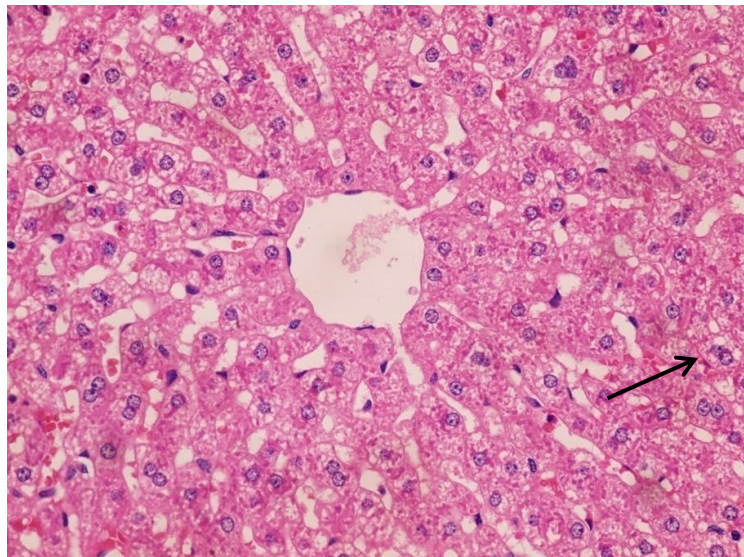


PHỤ LỤC 3

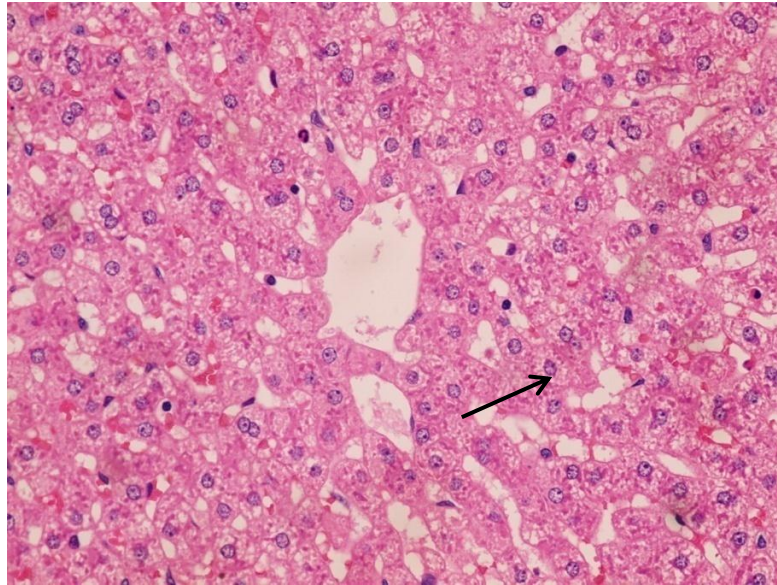
1. ẢNH VI THỂ GAN, THẬN THỎ TRONG NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG ĐIỂN



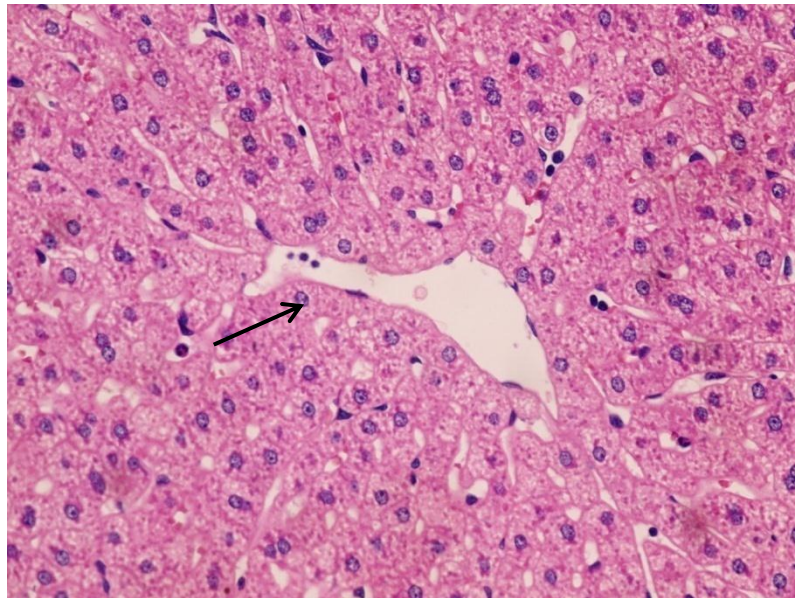
Ảnh 1: Hình thái vi thể gan thỏ lô chứng (thỏ số 31) (HE x 400)
Tế bào gan bình thường
(HE x 400: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 400 lần)



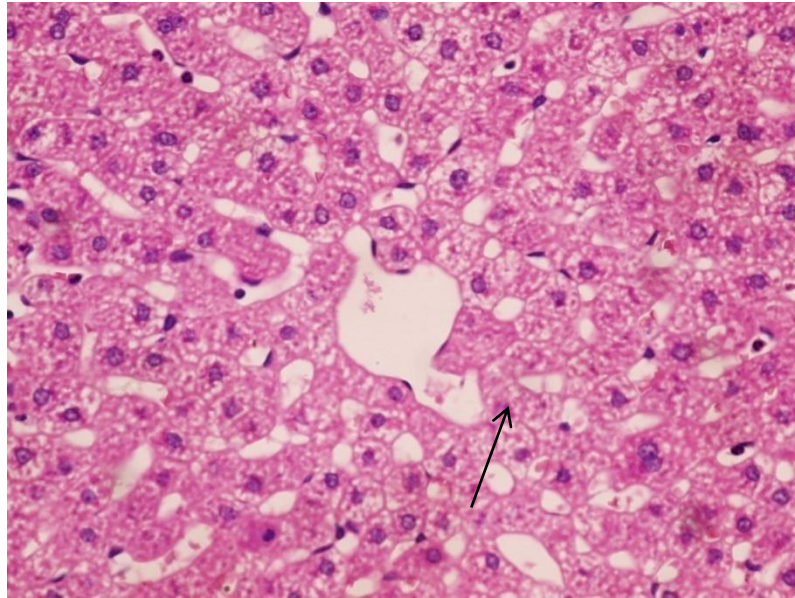
Ảnh 2: Hình thái vi thể gan thỏ lô chứng (thỏ số 32) (HE x 400)
Tế bào gan thoái hóa rất nhẹ.
Các cấu trúc khác nằm trong giới hạn bình thường



**Ảnh 3: Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 1 (thỏ số 38)
sau 8 tuần uống thuốc thử (HE x 400)**
Tế bào gan bình thường

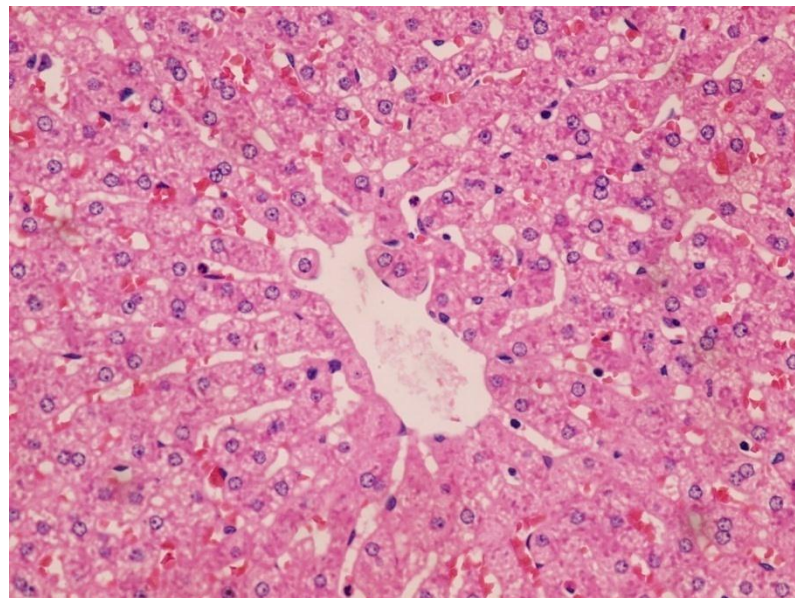


**Ảnh 4: Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 2 (thỏ số 50)
sau 8 tuần uống thuốc thử**
Tế bào gan bình thường



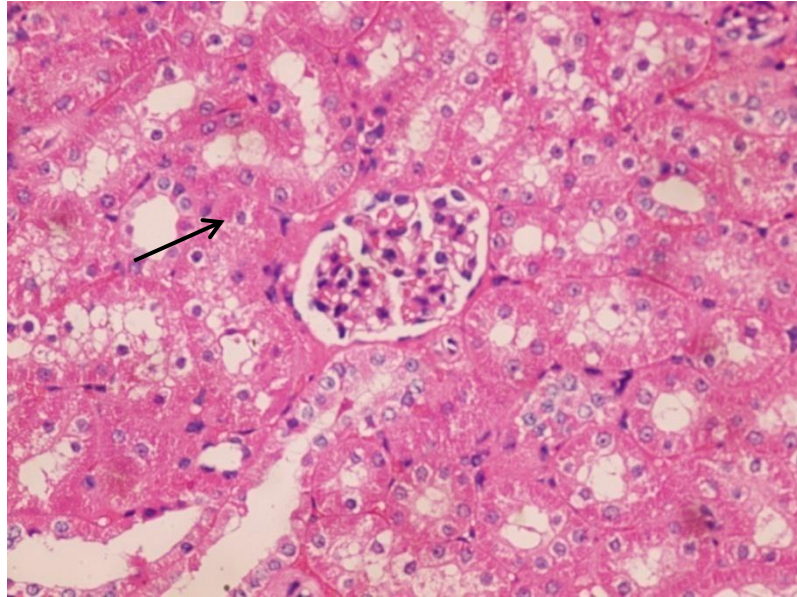
**Ảnh 5: Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 1 (thỏ số 39)
sau 8 tuần uống thuốc thử (HE x 400)**

Tế bào gan thoái hóa rất nhẹ

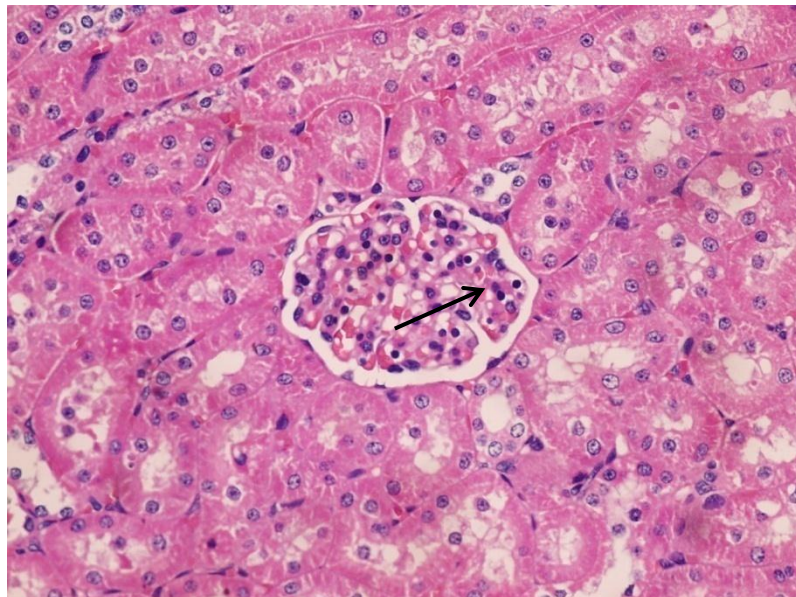


**Ảnh 6: Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 2 (thỏ số 48)
sau 8 tuần uống thuốc thử (HE x 400)**

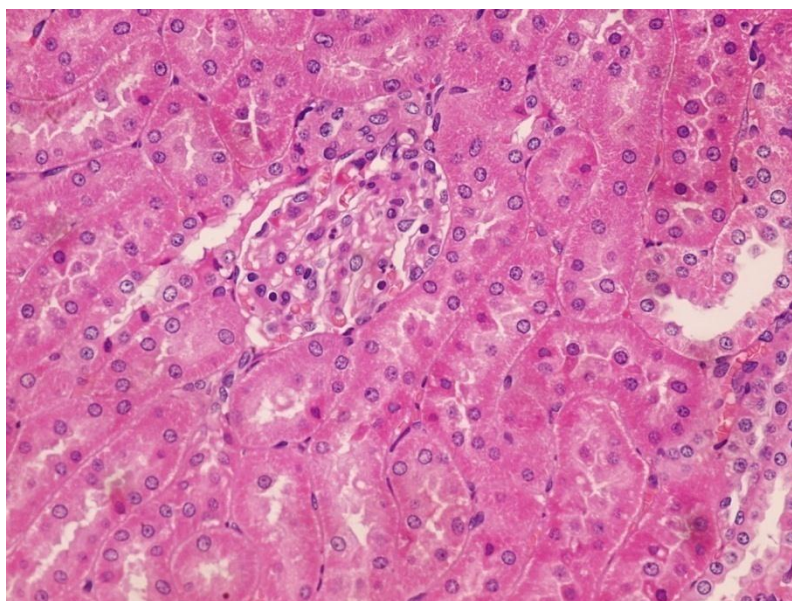
Tế bào gan thoái hóa rất nhẹ



Ảnh 7: Hình thái vi thể thận thỏ lô chứng (thỏ số 31) (HE x 400)
Thận bình thường

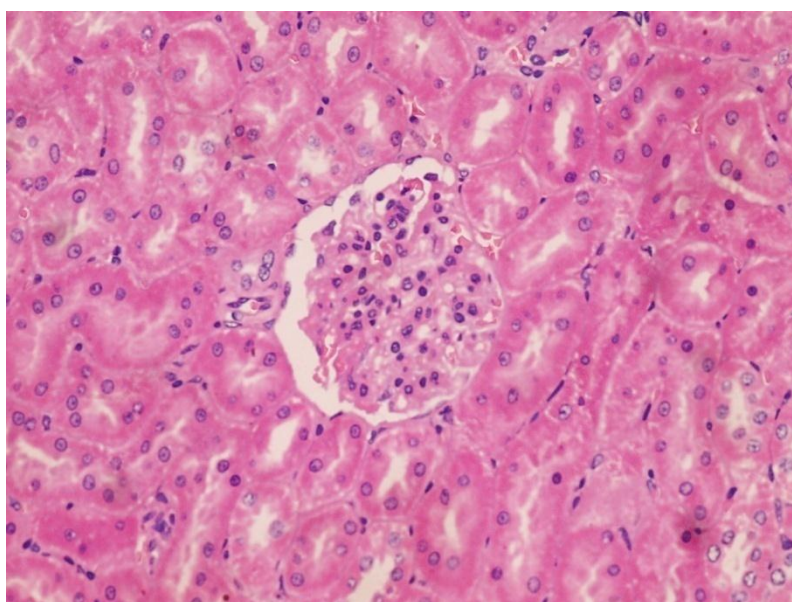


Ảnh 8: Hình thái vi thể thận thỏ lô chứng (thỏ số 32) (HE x 400)
Thận bình thường



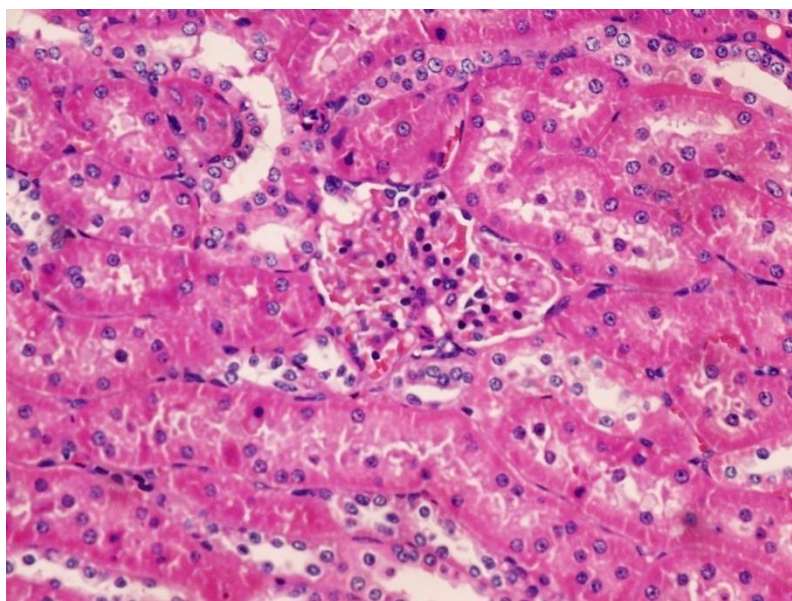
**Ảnh 9: Hình thái vi thể thận thỏ lô trị 1 (thỏ số 38)
sau 8 tuần uống thuốc thử (HE x 400)**

Thận bình thường

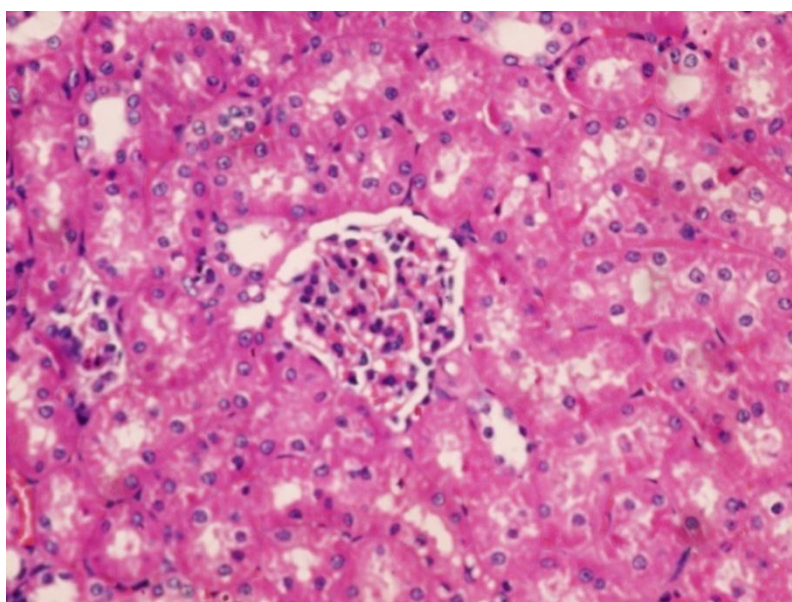


**Ảnh 10: Hình thái vi thể thận thỏ lô trị 1 (thỏ số 39)
sau 8 tuần uống thuốc thử (HE x 400)**

Thận bình thường

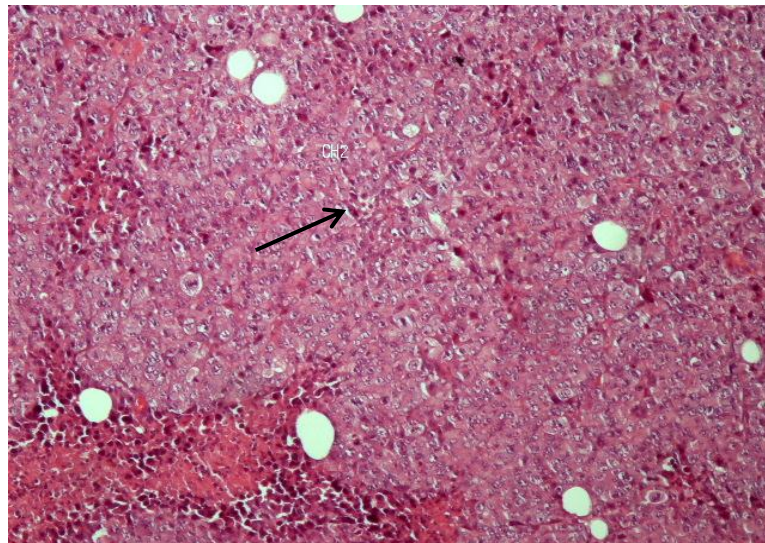


**Ảnh 11 : Hình thái vi thể thận thỏ lô trị 2 (thỏ số 50)
sau 8 tuần uống thuốc thử (HE x 400)**
Thận bình thường



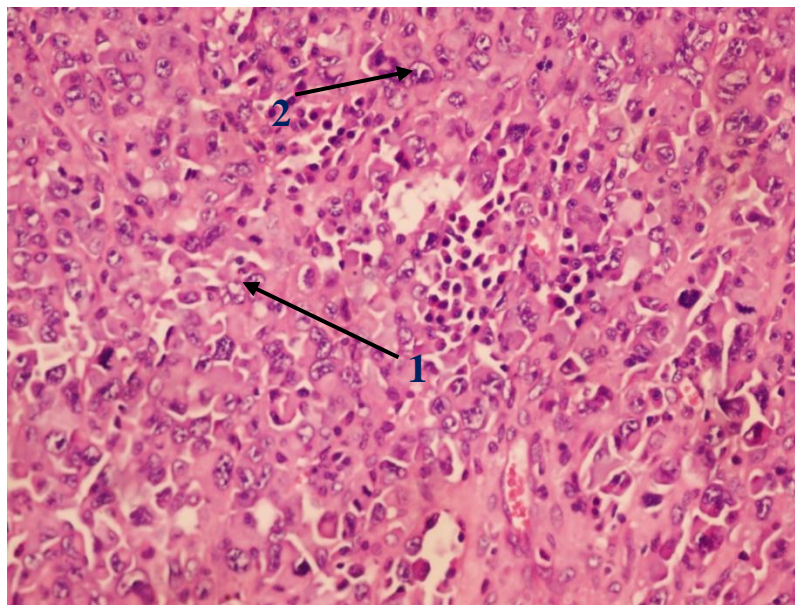
**Ảnh 12 : Hình thái vi thể thận thỏ lô trị 2 (thỏ số 48)
sau 8 tuần uống thuốc thử (HE x 400)**
Thận bình thường

2. ẢNH VI THỂ KHỐI U CHUỘT



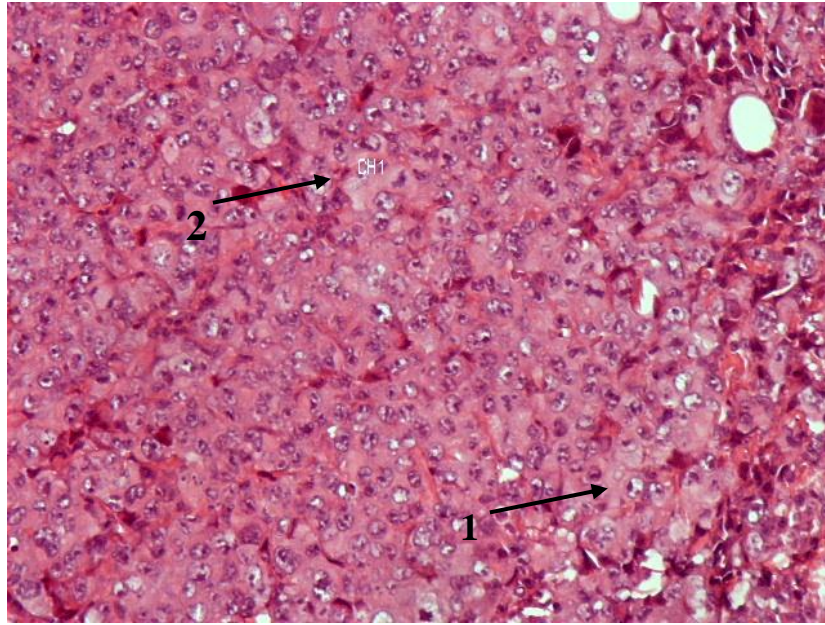
Ảnh 13: Hình ảnh vi thể khối u chuột lô ĐCUT (HE x 400)

U dạng không tế bào nhỏ. Cấu trúc u gồm các tế bào lớn, hình đa diện, hạt nhân rõ, sắp xếp thành đám, mảng, hoại tử u rộng



Ảnh 14: Hình ảnh vi thể khối u chuột lô 6MP (HE x 400)

Đa hình thái tế bào, nhiều nhân chia, xâm nhập lympho và tương bào ít
1. Tế bào u nhiều nhân chia 2. Tế bào lympho



Ảnh 15: Hình ảnh vi thể khối u chuột lô UP1 (HE x 400)

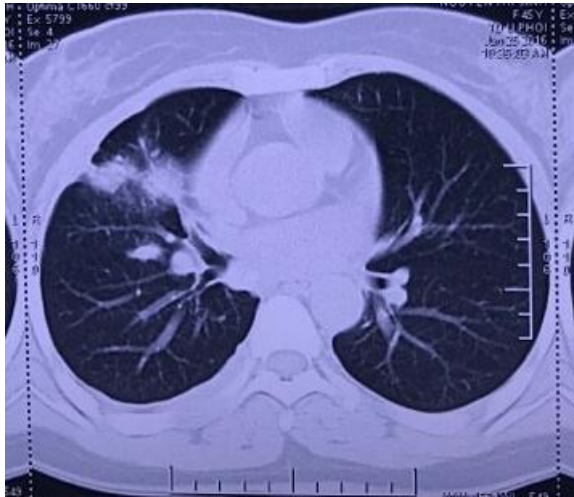
Tế bào u đa dạng, có ít vùng hoại tử, mô đệm có xâm nhập nhiều lympho bào, tương bào

1. Tế bào u đa hình thái

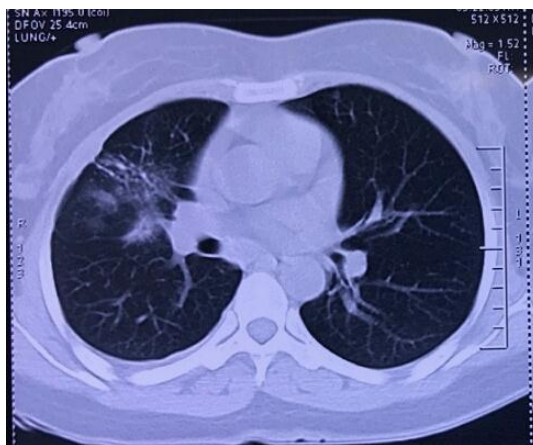
2. Tế bào lympho

PHỤ LỤC 4

HÌNH ẢNH CHỤP CT SCANNER TRƯỚC VÀ SAU ĐIỀU TRỊ CỦA BỆNH NHÂN UTPKTBN GIAI ĐOẠN IIIB-IV TRONG NGHIÊN CỨU



Bệnh nhân Nguyễn Thị S., trước điều trị, u thùy giữa phổi phải, bờ không đều, thâm nhiễm màng phổi, kích thước lớn nhất 1,6 x 4,1cm.



Bệnh nhân Nguyễn Thị S. sau điều trị, u thùy giữa phổi phải, bờ không đều, kích thước lớn nhất 1,6 x 2,1cm.



Bệnh nhân Trần Văn H., trước điều trị, u thùy dưới phổi trái, bờ không đều, kích thước 5,4 x 4,4cm.



Bệnh nhân Trần Văn H., sau điều trị, u thùy dưới phổi trái, kích thước 2,9 x 4,5cm.