

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). Khoảng 80% bệnh nhân UTPKTBN được chẩn đoán ở giai đoạn tiến xa, không còn khả năng phẫu thuật. Lúc này, hóa trị là liệu pháp điều trị chính nhưng hiệu quả không cao, để lại nhiều tác dụng không mong muốn (TDKMM) cho người bệnh. Trong những năm gần đây, liệu pháp điều trị đích đã mang lại hiệu quả kháng ung thư cao và ít TDKMM. Tuy nhiên, với những bệnh nhân (BN) không có chỉ định điều trị hoặc không có đủ điều kiện kinh tế thì hóa trị là phương pháp điều trị tối ưu.

Cao UP1 được xây dựng dựa trên cơ chế bệnh sinh của UTPKTBN theo y học cổ truyền (YHCT), với thành phần chính là bài thuốc Tiên ngư thang của Trần Nhuệ Thâm. Bài thuốc Tiên ngư thang 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: giảm kích thước khối u, cải thiện chất lượng cuộc sống, kéo dài thời gian sống thêm.

Với mong muốn tìm ra được một phương thuốc mới có nguồn gốc tự nhiên, có hiệu quả, an toàn, giá thành hợp lý, nhóm nghiên cứu đã gia giảm một số vị thuốc cho phù hợp với bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn và tiến hành thực hiện đề tài với hai 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.***

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Ý nghĩa khoa học

Nghiên cứu xuất phát từ một bài thuốc nghiệm phương gia giảm dựa trên lý luận của YHCT và YHHĐ về bệnh sinh của UTPKTBN, ứng

dụng phương pháp bào chế hiện đại, thông qua nghiên cứu thực nghiệm và lâm sàng một cách khoa học, cung cấp cho thầy thuốc nội khoa thêm một chế phẩm thuốc điều trị UTPKTBN hiệu quả và an toàn.

Ý nghĩa thực tiễn

UTPKTBN là bệnh lý ác tính có tỷ lệ tử vong cao, tỷ lệ mắc ngày càng cao, độ tuổi mắc bệnh ngày càng giảm. Đề tài đã cung cấp những chứng cứ khoa học về độc tính, tác dụng ức chế khối u và tăng cường miễn dịch trên động vật thực nghiệm và tác dụng hỗ trợ điều trị trên lâm sàng, khai thác vốn quý trong kho tàng thuốc YHCT để xây dựng một phương thuốc điều trị có hiệu quả và an toàn.

Những đóng góp mới

➤ Về độc tính

- Cao UP1 không gây độc tính cấp ở liều 743,25g/kg. Chưa xác định được LD₅₀ trên chuột nhắt trắng trên đường uống bằng phương pháp Litchfield - Wilcoxon.

- Cao UP1 không gây độc tính bán trường diễn trên thỏ ở liều uống 3,4mg/kg/ngày và liều 10,2mg/kg/ngày trong 8 tuần liên tục.

➤ Về tác dụng ức chế khối u và tăng cường miễn dịch

Cao UP1 có tác dụng ức chế sự phát triển khối u với tỷ số ức chế khối u là 44,8%, đạt hiệu lực kháng u (+), có tác dụng tăng cường biệt hóa tế bào lympho TCD8 trong hạch bạch huyết chuột mang u phổi không tế bào nhỏ.

➤ Về tác dụng hỗ trợ điều trị trên BN UTPKTBN giai đoạn IIIB-IV

- Đáp ứng cơ năng: Giảm các triệu chứng cơ năng trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB-IV, 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 theo tiêu chuẩn RECIST: 36,7% đáp ứng một phần, 40% bệnh giữ nguyên.

- Giảm các TDKMM của hóa trị: buồn nôn, nôn, hạ bạch cầu.

- Kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ.

- Cải thiện bốn triệu chứng chính của chứng phế nham thể khí âm lưỡng hư: mệt mỏi, miệng khô, đoản khí, mạch tế nhược.

CẤU TRÚC LUẬN ÁN

Luận án gồm 117 trang, trong đó đặt vấn đề 2 trang; Chương 1. Tổng quan 36 trang; Chương 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu 20 trang; Chương 3. Kết quả nghiên cứu 26 trang; Chương 4. Bàn luận 30 trang; Kết luận 2 trang; Kiến nghị 1 trang. Có 145 tài liệu tham khảo đã được sử dụng, trong đó 41 tài liệu tiếng Việt, 33 tài liệu tiếng Trung và 71 tài liệu tiếng Anh. Luận án được trình bày và minh họa thông qua 24 bảng, 13 biểu đồ, 5 hình vẽ, 2 sơ đồ, và 1 ảnh.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan về ung thư phổi không tế bào nhỏ theo YHHĐ

1.1.1. Nguyên nhân

Ung thư phổi là bệnh có liên quan mật thiết với các yếu tố môi trường, trong đó thuốc lá là nguyên nhân của 85% trường hợp. Ngoài ra còn có sự tham gia của các yếu tố khác như tia phóng xạ, arsenic, beryllium, hydrocarbones, các bệnh mạn tính ở phổi (sẹo cũ do lao, viêm phế quản có sẵn dị dạng biểu bì), yếu tố di truyền...

1.1.2. Điều trị UTPKTBN giai đoạn IIIB-IV

Phương pháp điều trị chính ở giai đoạn IIIB-IV là hóa trị, với mục tiêu giảm nhẹ triệu chứng và cải thiện TGST. Có thể kết hợp phương pháp điều trị đích để có hiệu quả điều trị tốt hơn, giảm được các TDKMM của hóa trị độc tế bào.

1.2. Tổng quan về ung thư phổi theo YHCT

1.2.1. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh

UTP thuộc phạm vi chứng Phế nham trong YHCT với các biểu hiện chủ yếu là ho, khạc đờm, đờm có máu, đau ngực, sốt, khàn tiếng, người gầy...

Nguyên nhân gây bệnh gồm ba nhóm chính là ngoại nhân (phong, hàn, thử, thấp, táo, hỏa xâm nhập vào phế làm phế khí mất tuyên thông, kinh lạc bế tắc, tà độc uẩn kết mà hình thành khối tích), bất nội ngoại nhân (hút thuốc kéo dài, các chất độc từ môi trường, ăn uống không hợp vệ sinh... làm hao tổn tinh huyết, tỳ mất kiện vận sinh ra đàm, đàm tụ ở phế), phối hợp với các rối loạn tình chí (nội nhân) gây suy giảm chính

khí, rối loạn chức năng các tạng phủ, tác động lẫn nhau và cuối cùng hình thành chứng phế nham.

1.2.2. Các thể lâm sàng và phương pháp điều trị

Bệnh sinh của chứng Phế nham là sự phối hợp của 4 yếu tố nhiệt độc, khí trệ huyết ứ, đàm ngưng và chính khí hư, bao gồm các thể bệnh khác nhau ở các giai đoạn khác nhau.

Giai đoạn đầu chủ yếu thuộc thể đàm trọc ủng phế với pháp điều trị hóa đàm giáng trọc, thanh phế giải độc; và thể khí trệ huyết ứ với pháp điều trị hành khí hoạt huyết, hóa ứ tán kết. Giai đoạn sau chủ yếu thuộc các thể âm hư nhiệt độc với pháp điều trị tư âm thanh nhiệt, giải độc tán kết; thể phế tỳ khí hư với pháp điều trị ích khí kiện tỳ, lý khí hóa đàm; và thể khí âm lưỡng hư với pháp điều trị ích khí dưỡng âm, thanh nhiệt giải độc.

1.3. Tổng quan về cao UP1

Theo Trần Nhuệ Thâm, bệnh cơ của UTPKTBN do bốn yếu tố nhiệt độc, khí trệ huyết ứ, đàm ngưng và chính khí hư gây nên. Từ đó ông đã xây dựng bài thuốc Tiên ngư thang với tác dụng hóa đàm tiêu tích, hoạt huyết tán kết, gồm 11 vị: Đảng sâm, Mạch môn, Ngưu tinh thảo, Tiên hạc thảo, Thổ bối mẫu, Miêu trảo thảo, Sơn từ cô, Sơn hải loa, Thủ cung, Tam thất, Cam thảo.

UP1 được xây dựng trên cơ sở bài Tiên ngư thang, 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, 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.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu

Cao UP1, dạng cao lỏng, chai 90ml, sản xuất tại khoa Dược - Bệnh viện Đa khoa YHCT Hà Nội, đạt tiêu chuẩn cơ sở, thành phần 1 chai gồm: Đảng sâm (*Radix Codonopsis pilosulae*) 25g, Phục linh (*Poria*) 25g, Ngưu tinh thảo (*Herba Houttuyniae cordatae*) 20g, Tỳ bà diệp (*Folium Eriobotryae*) 10g, Miêu trảo thảo (*Ranunculus ternatus*) 10g, Chỉ xác (*Fructus Aurantii*) 15g, Mạch môn (*Radix Ophiopogonis japonici*) 15g, Thổ bối mẫu (*Bulbus Fritillariae*) 15g, Tiên hạc thảo (*Herba Agrimoniae*) 15g, Thủ cung (*Hemidactylus frenatus*) 05g, Tam thất (*Radix Panaxis notoginseng*) 10g, Cam thảo (*Radix Glycyrrhizae*) 06g.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

- **Trên thực nghiệm:** Chuột nhắt trắng chủng Swiss, thỏ chủng Newzealand White khoẻ mạnh đạt tiêu chuẩn nghiên cứu do các trung tâm chăn nuôi động vật thí nghiệm có uy tín cung cấp.
- **Trên lâm sàng:** 60 BN được chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn IIIB-IV. Theo YHHĐ: Kanofsky ≥ 70 . BN điều trị lần đầu, không có chống chỉ định điều trị hóa chất, không có chỉ định xạ trị, điều trị đích. Theo YHCT: BN thuộc thể khí âm lưỡng hư.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

- **Nghiên cứu độc tính cấp:** Theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon.
- **Nghiên cứu độc tính bán trường diễn:** Theo hướng dẫn của WHO.
- **Nghiên cứu tác dụng ức chế khối u và tăng cường miễn dịch:** Theo phương pháp của Lapis K. Nghiên cứu trên mô hình UTPKTBN chuột. Đánh giá tác dụng ức chế khối u thông qua thể tích khối u và hiệu lực kháng u. Đánh giá tác dụng tăng cường miễn dịch thông qua tỷ lệ tế bào TCD4, TCD8 trong hạch bạch huyết chuột.
- **Nghiên cứu trên lâm sàng:** Nghiên cứu can thiệp lâm sàng mở, so sánh trước sau điều trị và so sánh với nhóm chứng. BN nghiên cứu được chia thành 2 nhóm đảm bảo tính tương đồng về tuổi, giới, 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.

Chỉ tiêu theo dõi và đánh giá kết quả: 1. Đáp ứng cơ năng: triệu chứng cơ năng (ho, khạc đờm, đờm máu, sốt, đau ngực, khó thở, mệt mỏi, ăn kém); mức độ đau VAS; tình trạng toàn thân theo Kanofsky. 2. Đáp ứng thực thể: kích thước khối u phổi nguyên phát, đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST, nồng độ CEA, Cyfra 21-1. 3. TDKMM của hóa trị trên lâm sàng: buồn nôn, nôn, ỉa chảy, tổn thương trên da, viêm niêm mạc miệng, dị ứng, sốt; trên cận lâm sàng: giảm bạch cầu, hemoglobin, tiểu cầu; tăng creatinin, tăng AST, ALT, bilirubin. 4. Thời gian sống thêm toàn bộ.

2.4. Địa điểm thực hiện đề tài

- Nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn: BM Dược lý - Trường Đại học Y Hà Nội. Nghiên cứu tác dụng ức chế khối u và tăng cường miễn dịch: BM Sinh học tế bào - Khoa Sinh - ĐH Khoa học tự nhiên.
- Nghiên cứu trên lâm sàng: Khoa Nội I - Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

2.5. Xử lý số liệu: theo thuật toán thống kê Y sinh học, sử dụng phần mềm SPSS 21.0. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm

3.1.1. Độc tính cấp

Chuột nhắt trắng đã được uống thuốc thử từ liều thấp nhất đến liều cao nhất 743,25g được liều/kg. Sau khi uống thuốc, tất cả chuột ăn uống, bài tiết, hoạt động bình thường trong suốt 7 ngày theo dõi. Không có chuột nào chết ở tất cả các lô. Chưa xác định được LD₅₀ của cao UP1 theo đường uống.

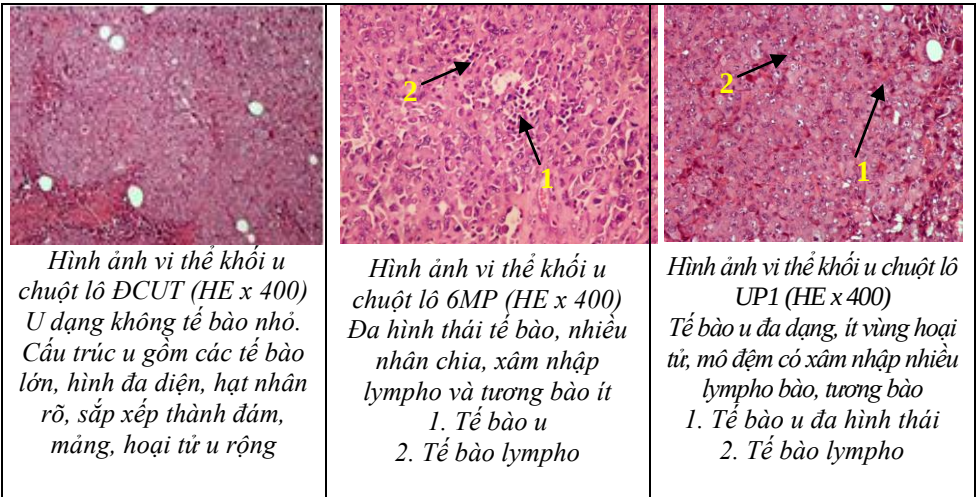
3.1.2. Độc tính bán trường diễn

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. Sau 4 tuần và 8 tuần dùng thuốc liên tục với liều 3,4mg/kg và 10,2mg/kg không gây độc tính trên cơ quan tạo máu và không làm thay đổi chức năng gan, thận thỏ

trên xét nghiệm sinh hóa. Trên mô bệnh học: không có thay đổi bệnh lý về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hoá thô; không thấy tổn thương và không có sự khác biệt về cấu trúc vi thể gan, thận của thỏ giữa lô chứng và 2 lô uống thuốc nghiên cứu.

3.1.3. Tác dụng ức chế khối u và tăng cường miễn dịch trên thực nghiệm

*** Kết quả tạo khối u thực nghiệm:** Toàn bộ chuột nhắt trắng sau 7 ngày tiêm 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. 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.



* Tác dụng ức chế khối u

Bảng 3.9 Thể tích khối u trung bình của các lô chuột khi kết thúc thử nghiệm

Lô	n	Thể tích khối u trung bình $\bar{X} \pm SD \text{ (cm}^3\text{)}$	P
ĐCUT (1)	10	$1,834 \pm 0,891$	$p_{1-2} < 0,05$
UP1 (2)	10	$1,011 \pm 0,453$	
6MP (3)	10	$0,360 \pm 0,217$	$p_{2-3} < 0,05$

Nhận xét: Thể tích khối u trung bình ở lô UP1 và 6MP đều nhỏ hơn so với lô ĐCUT, nhỏ nhất ở lô 6MP. Sự khác biệt có YNTK ($p < 0,05$).

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 là 80,33%. Theo tiêu chuẩn H. Itokawa, hiệu lực kháng u của lô UP1 là (+), lô 6MP là (++)

*** Tác dụng tăng cường miễn dịch**

Bảng 3.11, 3.12. So sánh tỉ lệ tế bào TCD4, TCD8 giữa các lô chuột

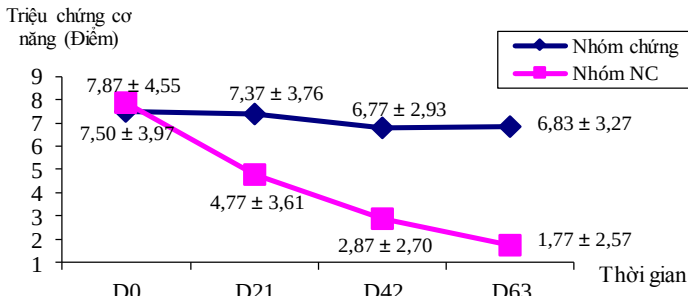
Lô	Tế bào lympho	n	TCD4 (%) $\bar{X} \pm SD$	p (TCD4)	TCD8 (%) $\bar{X} \pm SD$	p (TCD8)
ĐCSH (1)		5	$55,6 \pm 7,9$	$p_{1-2} < 0,05$	$24,5 \pm 8,3$	$p_{1-2} > 0,05$
ĐCUT (2)		5	$49,3 \pm 6,1$	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	$26,6 \pm 7,4$	$p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
UP1 (3)		5	$43,5 \pm 8,8$	$p_{1-4} < 0,05$	$27,5 \pm 8,9$	$p_{1-4} > 0,05$
6MP (4)		5	$62,9 \pm 7,1$	$p_{2-4} < 0,05$ $p_{3-4} < 0,05$	$25,0 \pm 1,3$	$p_{3-4} < 0,05$ $p_{2-4} > 0,05$

Nhận xét: Tỉ lệ TCD4 thấp nhất ở lô UP1, cao nhất ở lô 6MP. Có sự khác biệt giữa lô 6MP với các lô còn lại ($p < 0,05$), không có sự khác biệt giữa lô UP1 với lô ĐCUT ($p > 0,05$). Tỉ lệ TCD8 tại các lô chuột mang u đều cao hơn so với lô ĐCSH, lô UP1 có tỉ lệ cao nhất, khác biệt có YNTK so các lô còn lại ($p < 0,05$).

3.2. Kết quả nghiên cứu trên lâm sàng

3.2.1. Đáp ứng cơ năng

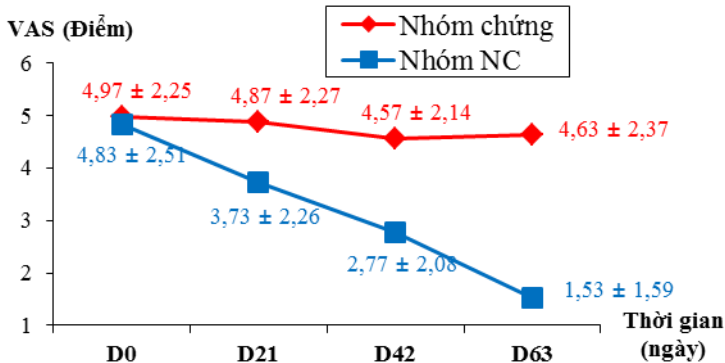
*** Sự thay đổi các triệu chứng cơ năng**



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

Nhận xét: Trước điều trị, trung bình triệu chứng cơ năng ở hai nhóm khác biệt không có YNTK ($p=0,741$). Điểm trung bình triệu chứng cơ năng giảm không đáng kể ở nhóm chứng, giảm rõ rệt ở nhóm NC, sự khác biệt so với trước điều trị có YNTK với $p=0,001$.

*** Sự thay đổi tình trạng đau**



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

Nhận xét: Điểm VAS trung bình trước điều trị ở hai nhóm khác biệt không có YNTK với $p=0,829$. Sau điều trị, điểm VAS trung bình giảm dần ở nhóm NC, sự khác biệt có YNTK với $p=0,001$; giảm nhẹ ở nhóm chứng, tuy nhiên sự khác biệt không có YNTK với $p=0,106$.

*** Sự thay đổi tình trạng toàn thân**

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

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)	
Nhẹ	15	15	14	12	18	26	28	29	p(1-5)=0,302 p(2-6)=0,002 p(3-7)=0,001 p(4-8)=0,001
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				

Nhận xét: Trước điều trị, tất cả các BN 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 sau 3 chu kỳ nhưng sự khác biệt không có YNTK. Ở nhóm NC, mức độ KPS ngày một tốt hơn, sự thay đổi có YNTK với $p=0,001$.

3.2.2. Đáp ứng thực thể

* Sự thay đổi kích thước khối u phổi nguyên phát

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

Nhóm Thời gian	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 $\pm$ 22,08	24,40 $\pm$ 20,94	0,674
Sau điều trị (D63)	21,22 $\pm$ 17,27	20,33 $\pm$ 19,73	0,853
Chênh lệch D0-D63	0,83 $\pm$ 22,91	4,07 $\pm$ 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 không có YNTK. Tuy nhiên, mức chênh lệch trước sau điều trị ở nhóm NC có xu hướng cao hơn nhóm chứng.

* Đáp ứng thực thể theo tiêu chuẩn RECIST

Bảng 3.18. Đáp ứng thực thể theo tiêu chuẩn RECIST

Nhóm Mức độ	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 CR nào ở cả 2 nhóm. Tỷ lệ PR ở nhóm NC là 36,7%, nhóm chứng là 30%. Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có YNTK.

*** 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)	
Trước điều trị (D0)		60,81 ± 185,38	64,35 ± 182,83	0,941
Sau chu kỳ 1 (D21)		40,49 ± 88,95	41,70 ± 78,81	0,956
Sau chu kỳ 2 (D42)		30,54 ± 47,95	54,43 ± 122,34	0,323
Sau chu kỳ 3 (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 YNTK so với trước điều trị và giữa 2 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)	
Trước điều trị (D0)		6,82 ± 5,01	12,91 ± 18,79	0,091
Sau chu kỳ 1 (D21)		5,16 ± 3,57	7,86 ± 8,78	0,124
Sau chu kỳ 2 (D42)		4,14 ± 2,68	7,64 ± 12,07	0,127
Sau chu kỳ 3 (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 ở nhóm NC sự khác biệt không có YNTK so với trước điều trị.

3.2.3. Ảnh hưởng của cao UP1 lên các TDKMM của hóa trị

*** Trên lâm sàng**

Bảng 3.21. Các TDKMM của hóa trị 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 YNTK; triệu chứng ỉa chảy gặp ở cả hai nhóm nhưng sự khác biệt không có YNTK; triệu chứng viêm niêm mạc miệng, sốt chỉ gặp ở nhóm chứng, không gặp ở nhóm NC; TDKMM trên da, dị ứng không gặp ở cả hai nhóm.

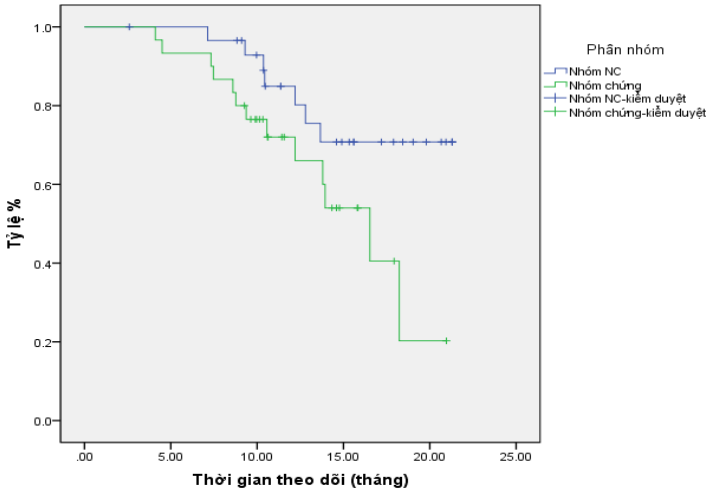
*** Trên cận lâm sàng**

Bảng 3.22. Các TDKMM 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 YNTK ($p = 0,039$). Tỷ lệ giảm Hb, TC, tăng bilirubin, AST, ALT đều gặp ở cả 2 nhóm nhưng sự khác biệt không có YNTK. Tỷ lệ tăng creatinin không gặp ở cả 2 nhóm.

3.2.4. 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 BN tử vong (23,3%), BN tử vong sớm nhất là sau 7,1 tháng, BN tử vong muộn nhất là 13,7 tháng; nhóm chứng có 13 BN tử vong (43,33%), BN tử vong sớm nhất là sau 4,1 tháng, BN 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, TGST trung bình của nhóm NC cao hơn nhóm chứng, khác biệt có YNTK với $p = 0,045$.

3.2.5. Tác dụng hỗ trợ điều trị trên các triệu chứng của YHCT

Bảng 3.24. Sự thay đổi các triệu chứng của YHCT sau điều trị

Nhóm Triệu chứng	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				
Đoạn khí	27	90,0	28	93,3	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, ngủ kém, miệng khô, đoạn khí, mạch tế nhược biểu hiện ở hầu hết các BN 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.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Về độc tính và tác dụng của cao UP1 trên thực nghiệm

4.1.1. Độc tính cấp và độc tính bán trường diễn

Kết quả NC độc tính cấp của thuốc cho thấy chưa xác định được LD₅₀ của cao UP1 theo đường uống trên chuột nhắt trắng và không thấy xuất hiện triệu chứng bất thường nào trong 72 giờ sau uống thuốc lần đầu và trong suốt 7 ngày sau uống thuốc. NC độc tính bán trường diễn cho thấy cao UP1 không gây ảnh hưởng tới tình trạng chung và thể trọng của thỏ, không ảnh hưởng tới các chỉ số huyết học, chức năng gan, thận

thỏ, không gây huỷ hoại tế bào gan, thận trên xét nghiệm và mô bệnh học. Kết quả NC cũng phù hợp vì các vị thuốc trong bài đều có nguồn gốc tự nhiên, đã sử dụng từ lâu đời để làm thuốc uống và khi dùng trên thực tế cũng cho thấy không gây ra những TDKMM trên lâm sàng. Kết quả này đã khẳng định thêm về sự an toàn của thuốc NC.

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

Theo kết quả ở bảng 3.9, 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. 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, chống sự tăng sinh tế bào, ức chế sự phát triển khối u.

Kết quả mô bệnh học khối u ở 3 lô chuột cho thấy, các tế bào ung thư ở dạng biểu mô không tế bào nhỏ, có sự tập trung các tế bào lympho và tương bào ở các lô chuột ung thư được điều trị, với mật độ cao hơn ở lô UP1 so với lô 6MP. Mức độ thâm nhiễm mạnh mẽ các tế bào lympho và tương bào tại mô ung thư đã thể hiện đáp ứng miễn dịch của thuốc điều trị và chứng minh tác dụng ức chế sự phát triển khối u của cao UP1.

Theo các NC được lý, Đảng sâm có tác dụng ức chế sự phát triển khối u, kháng đột biến; Phục linh ức chế và tiêu diệt tế bào ung thư; Miêu trào thảo, Tam thất, Thủ cung ức chế tế bào ung thư trên động vật thực nghiệm. Một số NC của các tác giả Trung Quốc đã tìm ra các thành phần có trong các vị thuốc của chế phẩm UP1 có tác dụng ức chế tế bào ung thư như vitamin F trong Thủ cung; polysaccarid trong Tam thất; ternati saponin trong Miêu trào thảo; agrimonyl lactone, tannin sterol, acid organic trong dịch chiết Tiên hạc thảo. Tất cả các NC trên đều góp phần khẳng định khả năng ức chế khối u của cao UP1.

Tác dụng tăng cường miễn dịch của cao UP1 được đánh giá thông qua tỷ lệ tế bào TCD4, TCD8 trong hạch bạch huyết chuột. Kết quả NC cho thấy, tỉ lệ TCD4 thấp nhất ở lô UP1, lô ĐCUT thấp hơn lô ĐCSH, cao nhất ở lô 6MP. Tỉ lệ TCD8 tăng ở tất cả các lô, cao nhất ở lô UP1, có sự khác biệt có YNTK giữa lô UP1 với các lô khác (Bảng 3.11, 3.12).

Tế bào ung thư là một loại kháng nguyên nội sinh, TCD4 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 TCD4 ở lô ĐCUT so với lô ĐCSH. TCD8 đặc trách việc nhận biết và loại trừ các kháng nguyên nội sinh, trong đó có tế bào ung thư. Do vậy, tác dụng làm tăng TCD8 đã thể hiện tác dụng tăng cường miễn dịch của cao UP1.

Một số hoạt chất trong Đảng sâm, Phục linh, Tam thất, Miêu trào thảo như saponin, polysaccharid, flavonoid, một số loại peptid... đã được chứng minh có tác dụng tăng cường miễn dịch đặc biệt là tế bào lympho T, nâng cao khả năng thực bào của đại thực bào trên chuột thực nghiệm. 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.

4.2. Về tác dụng hỗ trợ điều trị của cao UP1 trên BN UTPKTBN giai đoạn IIIB-IV

4.2.1 Về đáp ứng cơ năng

4.2.2.1. Triệu chứng cơ năng

Điểm trung bình triệu chứng cơ năng giảm dần sau mỗi chu kỳ điều trị, mức giảm rõ rệt ở nhóm NC, giảm không đáng kể ở nhóm chứng (Biểu đồ 3.6). Các triệu chứng ho, khạc đờm, đờm máu, khó thở, sốt, mệt mỏi, ăn kém 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. Thường do sự chèn ép của khối u, sự kích thích các receptor nội phế quản, hoặc do tình trạng viêm gây ra ho. Khó thở là do khối u gây tắc nghẽn khí quản, phế quản gốc; do tràn dịch màng phổi, một số trường hợp khó thở do đau. Bài thuốc NC có các vị thuốc chỉ khái suyễn, tán kết tiêu thũng mạnh như Chỉ xác, Tỳ bà điệp, Thổ bối mẫu, Miêu trào thảo, Thủ cung giúp giảm ho, tiêu đàm, giảm kích thích, tăng cường lưu thông đường hô hấp, cải thiện tình trạng khó thở. Nguyên nhân gây đau ngực ở

cả hai nhóm chủ yếu do sự chèn ép của khối u, do tràn dịch màng phổi, một số BN đau ngực sau cơn ho. Sau điều trị, biểu hiện tràn dịch màng phổi ở BN nhóm chứng cải thiện không đáng kể nên tình trạng đau ngực giảm ít. Ở nhóm NC, với tác dụng hỗ trợ của cao UP1, mức độ tràn dịch giảm, triệu chứng ho giảm đã giúp cải thiện tình trạng đau ngực, khó thở sau điều trị. Kết quả NC của chúng tôi cũng tương tự với Trịnh Ngọc Linh dùng bài thuốc với thành phần chính là Ngưu tinh thảo, Phục linh, sau điều trị tình trạng ho, khó thở đau ngực giảm 60%. Trịnh Ngọc Linh trong một NC khác sử dụng dịch chiết Ngưu tinh thảo tiêm khoang màng phổi cũng cho kết quả tương tự. Ngưu tinh thảo là vị thuốc thanh nhiệt giải độc mạnh, NC dược lý đã chứng minh có tác dụng kháng khuẩn, kháng virus, lợi niệu. Như vậy, việc dùng liều cao Ngưu tinh thảo thanh nhiệt giải độc, lợi niệu thông lâm phổi hợp Miêu thảo thảo tăng tác dụng thanh nhiệt giải độc, Phục linh lợi thủy thẩm thấp đã giúp cao UP1 tăng cường bài tiết dịch, giảm viêm, hạ sốt.

Các BN trong NC 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 gây ra chán ăn, mệt mỏi. Kết hợp hóa trị độc tế bào với nhiều TDKMM trên các hệ cơ quan trong đó biểu hiện rõ rệt nhất là hệ tiêu hóa và tủy xương. Phần lớn BN đều có biểu hiện buồn nôn, một số nôn, đau bụng, đầy chướng. YHCT cho rằng do tà độc xâm phạm làm rối loạn chức năng vận hóa của tỳ vị gây nên. Cao UP1 ngoài Đảng sâm bổ trung khí kiện tỳ, Phục linh lợi thủy thẩm thấp còn có Chỉ xác lý khí giáng đàm, tiêu thực, Tỳ bà diệp trừ đàm, giáng nghịch chỉ ẩu 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 biểu đồ 3.11, tình trạng đau của BN nhóm NC cải thiện rõ rệt sau điều trị. Triệu chứng đau trên BN UTPKTBN do nhiều nguyên nhân gây ra, có thể 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. Vì vậy, để đánh giá mức độ đau tổng thể chúng tôi sử dụng chỉ số VAS. 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). BN UTPKTBN giai đoạn cuối 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. Các vị thuốc hoạt huyết hóa ứ dùng trong nham chứng với tác dụng chính là thông kinh chỉ thống, có thể phối hợp với các phương pháp điều trị của YHHĐ 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. NC 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; Thổ cung tán kết, tiêu thũng, giải độc, để giảm viêm, giảm đau. Phối hợp với Tiên hạc thảo tán ứ tiêu tích, chỉ thống; Chi xác lý khí, hóa đàm; Miêu trao thảo, Thổ bối mẫu tiêu trừ tích tụ, từ đó có tác dụng giảm đau.

4.2.2.3. Triệu chứng toàn thân theo Kanofsky

Thang điểm Kanofsky (KPS) đánh giá toàn trạng của BN 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 BN 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 BN ở mức độ nhẹ (18→26 BN) (Bảng 3.16). Các BN này đều cảm thấy đỡ đau, ăn uống được, tinh thần lạc quan hơn, một số tình trạng ban đầu như tràn dịch màng phổi giảm nên đỡ khó thở, đỡ ho. Một số BN dù đáp ứng chỉ ở mức bệnh giữ

nguyên nhưng về cơ năng BN 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

Sau 3 chu kỳ điều trị, kích thước khối u trung bình ở nhóm NC có xu hướng giảm nhiều hơn so với nhóm chứng (Bảng 3.17). Tỷ lệ kiểm soát bệnh ở nhóm NC là 76,7%, nhóm chứng là 66,7% (Bảng 3.18). Sự khác biệt giữa hai nhóm sau điều trị tuy chưa có YNTK nhưng bước đầu đã thể hiện tác dụng hỗ trợ của cao UP1 trong ức chế sự phát triển khối u. NC của Nguyễn Minh Hà (2014) trên BN 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%. 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. NC của Lê Thu Hà (2009) có sự tương đồng về tỷ lệ giai đoạn IIIB-IV so với NC của chúng tôi, đạt tỷ lệ đáp ứng một phần là 31,1%, bệnh tiến triển là 26,7%. Cao UP1 được xây dựng dựa trên cơ sở lý luận của YHCT, kết hợp với những NC về cơ chế bệnh lý theo YHHĐ cùng với các NC được lý về tác dụng ức chế khối u của các vị thuốc trên thực nghiệm. Miêu trào thảo, Chi xác, Thổ bối mẫu trừ đàm tán kết phổi hợp Tam thất hoạt huyết hóa ứ; Thủ cung tán kết, giải độc đã tạo nên tác dụng ức chế khối u của bài thuốc UP1. Nhiều NC 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 dịch của hóa trị, tăng cường tác dụng diệt tế bào ung thư của hóa trị.

4.2.3.2. Nồng độ CEA, Cyfra 21-1

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. Tất cả các BN trong NC của chúng tôi đều ở giai đoạn muộn, 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 không 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 (Bảng 3.19). Về sự thay đổi nồng độ Cyfra 21-1, mặc dù không có sự khác biệt giữa hai nhóm sau điều trị, nhưng mức chênh lệch trước sau điều trị ở nhóm NC cao hơn ở nhóm chứng đã bước đầu nói lên vai trò làm giảm nồng độ Cyfra 21-1 của cao UP1. Đây cũng là một hướng NC 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

Đối với bệnh nhân UTP giai đoạn tiến xa thì điều trị triệu chứng và nâng cao CLCS đóng vai trò chính. Điều đó không chỉ phụ thuộc vào sự đáp ứng điều trị mà còn phụ thuộc vào các TDKMM của hóa chất. Đối với các TDKMM trên lâm sàng, sự khác biệt giữa nhóm chứng và nhóm NC chỉ thể hiện ở triệu chứng buồn nôn, nôn, với tỷ lệ ở nhóm NC (36,7%) thấp hơn nhiều so với nhóm chứng (76,7%) (Bảng 3.21). 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, và thường được cải thiện rõ rệt bởi các thuốc chống nôn. Nôn muộn xuất hiện chậm hơn, do hóa chất làm tổn thương niêm mạc dạ dày, niêm mạc đường tiêu hóa; kích thích niêm mạc dạ dày tá tràng, phối hợp với các tác động của hóa chất lên vùng khởi động thụ thể hóa học ở não gây phản xạ buồn nôn và nôn. BN 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, tình trạng buồn nôn, nôn chủ yếu xảy ra vài ngày sau truyền hóa chất, thuộc nhóm nôn muộn.

Theo YHCT, do chức năng thăng giáng của vị khí rối loạn làm cho khí nghịch lên gây ra buồn nôn, nôn. 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

hường 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 ú 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. Các vị thuốc Thổ bồi mầu, Miêu trào 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. NC 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, giảm nôn; 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.

4.2.4.2. Trên cận lâm sàng

Kết quả NC của chúng tôi cho thấy, 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 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%. Lê Thu Hà với phác đồ paclitaxel - carboplatin cho kết quả 22% giảm BC, trong đó có 1 trường hợp giảm BC độ 4, 35,5% trường hợp giảm Hb, không có trường hợp nào giảm tiểu cầu.

NC thực nghiệm đã chứng minh vai trò tăng cường miễn dịch của cao UP1 có sự tham gia của các yếu tố như polysaccharid, saponin trong Đảng sâm, Tam thất, Cam thảo; liriopie muscari baily saponins C trong Mạch môn... 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 BN ung thư bị giảm bạch cầu trong sau hóa trị.

4.2.5. Về thời gian sống thêm toàn bộ

Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, số BN tử vong ở nhóm chứng là

13, nhóm NC là 7 (Biểu đồ 3.13), TGST toàn bộ ở nhóm NC là $14,13 \pm 4,91$ tháng, cao hơn nhóm chứng là $11,77 \pm 3,95$ tháng (Bảng 3.23). Trên các mô hình NC 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 miễn dịch và kéo dài TGST trên động vật thực nghiệm. Nghiên cứu của Viện Trung y Thượng Hải trên 122 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn, nhóm NC dùng các thuốc tư âm, ích khí, ôn dương kết hợp thanh nhiệt, hóa đàm, nhuận kiên phối hợp hóa trị; nhóm chứng dùng hóa trị đơn thuần trong 6 chu kỳ. TGST toàn bộ của nhóm dùng phối hợp thuốc YHCT là 15,7 tháng, nhóm hóa trị đơn thuần là 12,1 tháng. Kết quả này cao hơn kết quả NC của chúng tôi. Điều này có thể nói lên rằng, nếu thời gian dùng phối hợp cao UP1 của BN trong NC của chúng tôi kéo dài hơn thì có thể sẽ nâng cao hơn nữa CLCS và kéo dài được TGST. NC của Nguyễn Minh Hà trên BN UTPKTBN giai đoạn IIIB-IV, chỉ số KPS ≥ 70 , dùng erlotinib (Tarceva) 150mg/ngày, thời gian điều trị trung bình 9,8 tháng, TGST trung bình là 15,5 tháng. Kết quả NC của chúng tôi xấp xỉ so với NC này. Điều này nói lên rằng thuốc NC của chúng tôi cũng mang đến một hướng điều trị phối hợp mới có hiệu quả trên những BN UTPKTBN không có chỉ định dùng thuốc điều trị đích.

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. BN 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 TDKMM của hóa trị.

Theo bảng 3.24, các triệu chứng 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 BN 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 và tác dụng trên thực nghiệm của cao UP1

- Cao UP1 không có độc tính cấp trên chuột nhắt trắng khi uống đến liều 743,25g dược liệu/kg, 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 và 10,2mg/kg/ngày trong 8 tuần liên tục.

- Cao UP1 có tác dụng ức chế sự phát triển khối u với tỷ số ức chế khối u 44,8%, đạt 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 BN UTPKTBN giai đoạn IIIB-IV

- Đáp ứng chủ quan: 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 Kanofsky.

- Đáp ứng thực thể: Kích thước khối u phổi nguyên phát ở nhóm nghiên cứu 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. Chưa có tác dụng làm giảm nồng độ CEA, Cyfra 21-1.

- Giảm các TDKMM của hóa trị: Buồn nôn, nôn, giảm bạch cầu.

- Kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ.

- Cải thiện 4 triệu chứng chính của thể khí âm lưỡng hư: mệt mỏi, miệng khô, đoản khí, mạch tế nhược.

KIẾN NGHỊ

- Tiếp tục NC trên số lượng BN lớn hơn và thời gian theo dõi kéo dài hơn để khẳng định hơn nữa tác dụng của bài thuốc.

- Nghiên cứu mở rộng trên BN UTPKTBN ở giai đoạn sớm hơn.

INTRODUCTION

Lung cancer is a malignant disease and is a major cause of cancer related mortality worldwide, among them 85% is non small cell lung cancer (NSCLC). Approximately 80% of NSCLC patients were diagnosed at advanced stages, and no longer underwent an operation. By that time, chemotherapy should be administered but left more adverse events and the radical efficacy was limited. In recent years, targeted therapy harvesting high anti-tumor efficacy and less unwanted effects. However, for patients with no indication for treatment or inadequate economic conditions, chemotherapy is the best treatment.

UP1 extract was produced with the main ingredient was Tran Nhue Tham' Tien ngu thang remedy, relied on traditional medicine theory about the pathogenesis of lung cancer. Tien ngu thang remedy has effect of clear heat and inflammation, activate blood, remove phlegm, and break stagnation. Through many preclinical and clinical research at China, Tien ngu thang remedy had shown the good effective in treat NSCLC: reduced tumor size, improved quality of life and increased survival period.

With purpose to find out a new medicinal, which contain natural ingredients, have good and safe effect reasonable price, we changed some ingredients to suit NSCLC patients at advanced stages and did this research with 2 purposes:

- 1. Study the acute and chronic toxicity; inhibit the growth of tumor and promote immunity effect of UP1 extract in experimental model.***
- 2. Assess the treatment support effect of UP1 extract on non small cell lung cancer patients at IIIB-IV stages.***

NEW CONTRIBUTIONS OF THE THESIS

Scientific value

The research is based on a experienced traditional remedy with traditional and modern medicine theory about the physiopathology of

NSCLC. We use a modern technology to produce this medicine and it was undergone sub-clinical and clinical trials. So, clinicians have another effective and safe medicine for treating NSCLC.

Practical value

NSCLC is malignant disease that has high mortality rate, the incidence is increasing, the age of disease is decreasing. The thesis provided scientific evidence about toxicity, the inhibit the growth of tumor and promote immunity in experimental model, the supportive effects on clinical.

New contributions

▪ ***The toxicity of UP1 extract***

- UP1 extract has no toxicity with dosage of 743,25g per kg body weight of house mice. However, LD₅₀ in white house mice by Litchfield - Wilcoxon method has not been identified.
- Semi-chronic toxicity: UP1 extract has no semi-chronic toxicity in rabbits with dosage of 3,4mg and 10,2mg per kg body weight per day after 8 consecutive weeks drinking.

▪ ***Inhibit the growth of tumor and promote immunity effect***

UP1 extract has inhibit the growth of tumor effect, with inhibition ratio was 44,8%, antitumor validity (+), affect on lymphocyte TCD8 in lympho nodes of mice bearing NSCLC.

▪ ***In clinic***

- Functional response: Reduces functional symptoms, reduces pain according to VAS scale, improves patients' performance status (according to Karnofski scores).
- Objective response according to RECIST criteria: 36,7% partial response, 40% stable disease.
- Reduces the adverse effects of chemotherapy: Nausea, vomiting, leukopenia.
- Increases the total survival period.
- Improves 4 main symptoms of the asthenia of Qi - Yin: fatigue, dry mouth, shortness of breath, feeble pulse.

THESIS LAYOUT

The thesis consists of 118 pages. Introduction (2 pages); Chapter 1: Overview (36 pages); Chapter 2: Objects and methods (20 pages); Chapter 3: Results (26 pages); Chapter 4: Discussion (30 pages); Conclusion (2 pages); Recommendations (1 page). The thesis consists of 24 tables, 13 charts, 1 picture, 5 drawings, 2 diagrams and 145 references (Vietnamese: 41, Chinese: 33 and English: 71).

Chapter 1: LITERATURE REVIEW

1.1. Literature review of NSCLC in modern medicine

1.1.1. Etiology

Lung cancer is closely related to environmental factors, in which cigarettes are the cause of 85% of cases. There is also participation of other factors such as radiation, arsenic, beryllium, hydrocarbones, chronic diseases of lung (old scars due to tuberculosis, bronchitis), genetic factors ...

1.1.2. Treatment of NSCLC at IIIB – IV stages

The main method to treat in stage IIIB-IV is chemotherapy, with the aim of reduce symptoms and improve the survival period. It is possible to combine targeted therapy to achieve better therapeutic effect, reduce the adverse effects of chemotherapy.

1.2. Literature review of NSCLC in traditional medicine

1.2.1. Etiology and pathology mechanism

Lung cancer is belongs to the “Phe nham”, with main symptoms are cough, sputum, bloody sputum, chest pain, fever, hoarseness, skinny ... The etiology includes 3 groups: exogenous (wind, cold, sunny, damp, dry, hot, they break into lung, cause abnormal ascending and descending in the lung, the meridians is blocked, and makes masses); and smoking, toxicants in the environment, unhealthy eating...), combines with endogenous (psychologically disorder) causes deficient in Qi, disorders function of vital organs. They interact with each other and finally makes the masses.

1.2.2. Clinical types and treatments

Traditional medicine theory of lung cancer is the combination of four elements: toxic heat, Qi and blood stagnation, phlegm stagnation, Qi

deficiency. There are different types at different stages. At the early stage, the main types are the phlegm stagnation type, should be treated by removing phlegm, clearing heat and inflammation; and the blood and qi stagnation type, should be treated by regulating blood and resolving stasis. At the late stage, the main types are asthenia of yin - toxic heat type, should be treated by cool and enriching yin, clearing heat, inflammation; The deficiency of both the spleen and lung type, should be treated by strengthening qi and spleen, regulate qi, remove phlegm; The asthenia of qi - yin type, should be treated by replenish yin and Qi, clear heat and toxin.

1.3. Literature review of UP1 extract

Follow Tran Nhue Tham, the pathology mechanisms of NSCLC are toxic heat, qi and blood stagnation, phlegm stagnation, healthy qi deficiency. From that, he built up Tien ngu thang remedy, which has effect of remove phlegm, activate blood and eliminate stagnation. It composed of 11 ingredients: *Radix Codonopsis pilosulae*, *Radix Ophiopogonis japonici*, *Herba Houttuyniae cordatae*, *Herba Agrimoniae*, *Bulbus Fritillariae*, *Rannunculus ternatus*, *Tinosporacapillpes Gagep*, *Codonopsis Lanceolata*, *Hemidactylus frenatus*, *Radix Panasis notoginseng*, *Radix Glycyrrhizae*.

Tien ngu thang remedy was based on to make the UP1 remedy, decreased *Tinosporacapillpes Gagep*, *Codonopsis Lanceolata*, have the high effect of clear heat and toxin, resolve phlegm, eliminate stagnation, usually used during for early or middle stage, with the main expressions are phlegm stagnation and toxic heat. Add *Poria*, *Fructus Aurantii*, *Folium Eriobotryae*. *Poria* have the effect of strengthening spleen, remove phlegm, combine to *Poria* to increase the effect increase Qi, strengthening spleen, suitable for treating NSCLC patients at advanced stages which combine to chemotherapy. *Fructus Aurantii* have the effect of regulating Qi, removing phlegm. *Folium Eriobotryae* have the effect of clear the lung, remove cough, remove phlegm, remove vomit. These can improve the symptoms of cough, chest pain, dyspnea on NSCLC.

Chapter 2: SUBJECTS - METHODOLOGY

2.1. Materials

UP1 extract bottle 90ml, which was made by Pharmaceutical department of Hanoi Traditional Medicine Hospital with standardized quality of TCCS. One UP1 extract bottle is composed of Đang sam (*Radix Codonopsis pilosulae*) 25g, Phuc linh (*Poria*) 25g, Ngu tinh thao (*Herba Houottuyniae cordatae*) 20g, Ty ba diep (*Folium Eriobotryae*) 10g, Mieu trao thao (*Rannunculus ternatus*) 10g, Chi xac (*Fructus Aurantii*) 15g, Mach mon (*Radix Ophiopogonis japonici*) 15g, Tho boi mau (*Bulbus Fritillariae*) 15g, Tien hac thao (*Herba Agrimoniae*) 15g, Thu cung (*Hemidactylus frenatus*) 05g, Tam that (*Radix Panasis notoginseng*) 10g, Cam thao (*Radix Glycyrrhizae*) 06g.

2.2. Subjects

- **In the experimental study:** Swiss white house mice, *Newzealand White* rabbit are supplied by standardized experimental animal centers.
- **In the clinical study:** 60 patients, who were diagnosed with NSCLC. *In morden medicine:* Kanofsky ≥ 70 . Patient who has never been treated for cancer, there are no contraindications to chemicaltherapy, no indications for radiation therapy and target therapy. *In traditional medicine:* The asthenia of Qi - Yin.

2.3. Methodology

- **Acute toxicity research:** by Litchfield – Wilcoxon method.
- **Semi-chronic toxicity research:** by the guidelines of WHO.
- **Inhibit the growth of tumor and promote immunity research:** by Lapis K method. Research in the non small cell lung cancer model of mice. Assess the inhibiting of tumor effect through the tumor's volume and antitumor validity. Assess the promoting immunity effect through TCD4 rate and TCD8 rate in lymph nodes of mice.
- **In clinical research:** open, clinical interventional. To compare between before and after treatment, between treatment group and control group. Selected patients are divided into 2 groups, according to the

method of homogenous pairing of age, sex, the degree of disease. *Control group:* Paxus PM (paclitaxel) 200 - 225mg per m² skin, Kemocarb (carboplatin) AUC = 6 on the first day of cycle, 21 days per one cycle, in 3 cycles. *Treatment group:* drinking UP1 extract bottle 90ml, 1 bottle per day, 21 days per cycle, in 3 cycles. The criterias of following and result access: Functional response: 1. The functional symptoms (Cough, sputum, bloody sputum, fever, chest pain, dyspnea, fatigue, poor eating), the degree of pain according to VAS, the patients' performance status according to Kanofsky. 2. Objective response: the initially lung tumor's size, the overall response rate according to RECIST criteria, concentration of CEA, Cyfra 21-1. 3. The adverse effects of chemotherapy on clinical: Nausea, vomiting, diarrhoea, dermatomyositis, mucositis, allergy, fever; on pre clinical: Leukopenia, neutrophilia, anemia, thrombocytopenia, bilirubin increasing, AST increasing, ALT increasing, creatinin increasing. 4. The total survival period.

2.4. Research places

- Toxicity research: Pharmacology department, Hanoi medical university. Inhibit the growth of tumor and promote immunity research: Cell biology department, Biology department, Natural science university, Hanoi National university.

- Clinical research: The One Internal Department, Hanoi Cancer Hospital.

2.5. Data processing: The collected data is processed in accordance with biomedical statistical algorithms, using SPSS 21.0 software. The difference is statistic significant at $p < 0,05$.

Chapter 3: RESULTS

3.1. The results in experiment

3.1.1. Acute toxicity

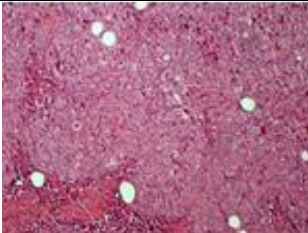
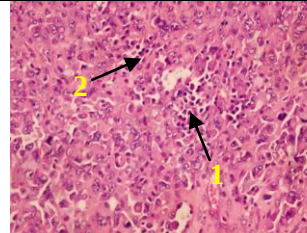
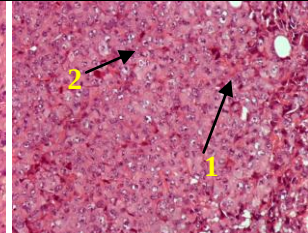
White house mice were drunk UP1 extract with increasing dosage to 743,25g per kg body weight. After drinking the medication, all mice had been alive with good health and normal activity for 7 days following. However, LD₅₀ of UP1 extract had not been identified.

3.1.2. Semi-chronic toxicity

Rabbits in 3 experimental groups had normal activity, bright eyes, smooth fur, dry feces. There were not toxicity in blood, liver and kidney after 4 weeks and 8 weeks consecutive using the medication with dosage of 3,4mg and 10,2mg per kg body weight. Hystopathology: Macro-morphology: No abnormal structure of heart, lung, liver, spleen, kidney, pancreas and digestive system of rabbits were found. There were not different micro-structure of liver and kidney between control and treatment group of rabbits.

3.1.3. The inhibit the growth of tumor and promote immunity effect on experiment

* **The results of create tumor on experiment:** All mice after 7 days injected LLC cells had appeared tumor which developed under the skin of the left breast. The size of the tumor increases with the duration of the tumor. The general condition of the mice was good, with no diarrhea, furry, slow or some special manifestations such as tremors, convulsions... Micromorphology of mice's tumors in three groups were non small cell cancer, the lymphocytes density was different between groups, inside UP1 group was the most.

		
<i>Micromorphology of DCUT tumor (HE x 400)</i> Non-small cell type. The tumor structure consists of large cells, polyhedron, clear nucleus, clustered array, large necrotic tumor	<i>Micromorphology of 6MP tumor (HE x 400)</i> Multi-morphology of tumor cells, a little lymphocytes and blasts 1. Tumor cells 2. Lympho cells	<i>Micromorphology of UP1 tumor (HE x 400)</i> Multi-morphology of tumor cells, had lymphocytes and blast concentrated in cancer tissue 1. Tumor cells 2. Lympho cells

*** Inhibit the growth of tumor effect**

Table 3.9. Average tumor volume of mice groups at the end of experiment

Group	n	Tumor mean volume $\bar{X} \pm SD$ (cm ³)	p
DCUT (1)	10	1,834 $\pm$ 0,891	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ < 0,05
UP1 (2)	10	1,011 $\pm$ 0,453	
6MP (3)	10	0,360 $\pm$ 0,217	

Remarks: Average tumor volume at UP1 and 6MP are smaller than DCUT group, 6MP was smallest. The difference was statistic significant (p < 0,05).

Table 3.10. Compare the antitumor validity between groups

Group	Inhibition Ratio - IR (%)	Antitumor validity
DCUT	0	-
UP1	44,8	+
6MP	80,33	++

Remarks: Inhibition ratio in UP1 was 44,8%, 6MP was 80,33%. According to H. Itokawa scale, antitumor validity of UP1 was (+), 6MP was (++)

*** Promote immunity effect**

Table 3.11, 3.12. Compare TCD4 rate, TCD8 rate between groups

Group \ Lympho cell	n	TCD4 (%) $\bar{X} \pm SD$	p (TCD4)	TCD8 (%) $\bar{X} \pm SD$	p (TCD8)
DCSH (1)	5	55,6 $\pm$ 7,9	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05 p ₂₋₃ > 0,05 p ₁₋₄ < 0,05 p ₂₋₄ < 0,05 p ₃₋₄ < 0,05	24,5 $\pm$ 8,3	p ₁₋₂ > 0,05
DCUT (2)	5	49,3 $\pm$ 6,1		26,6 $\pm$ 7,4	p ₁₋₃ < 0,05
UP1 (3)	5	43,5 $\pm$ 8,8		27,5 $\pm$ 8,9	p ₂₋₃ < 0,05
6MP (4)	5	62,9 $\pm$ 7,1		25,0 $\pm$ 1,3	p ₁₋₄ > 0,05 p ₃₋₄ < 0,05 p ₂₋₄ > 0,05

Remarks: TCD4 rate of UP1 was lowest, of 6MP was highest. The difference between 6MP with other groups was statistic significant (p < 0,05); between UP1 with DCUT was not statistic significant (p > 0,05); TCD8 rate of bring tumor mice groups were higher than DCSH. TCD8 rate of UP1 was highest, the difference with other groups was statistic significant (p < 0,05).

3.2. Results in clinic

3.2.1 The functional response

* *Change of functional symptoms*

Functional symptoms

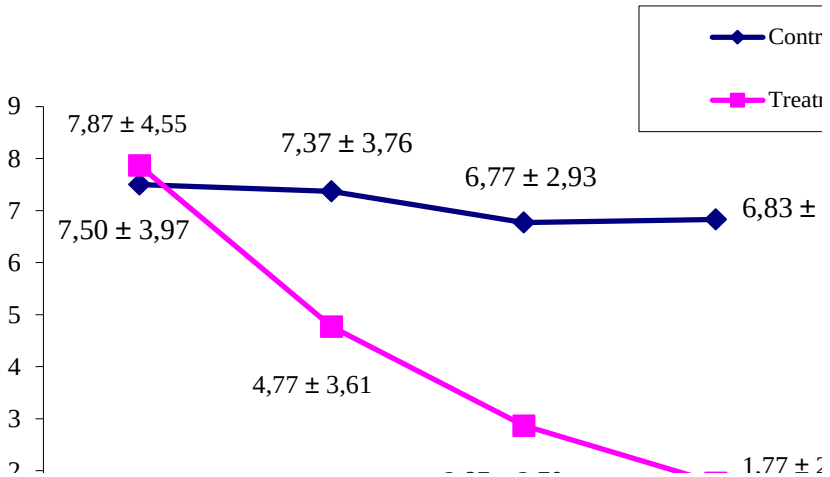


Chart 3.6. Change of functional symptoms at the treatment cycles

Remarks: After treatment, average functional symptoms in both groups were decreased, in the treatment group was decreased statistic significantly $p=0,001$.

* *Change of pain*

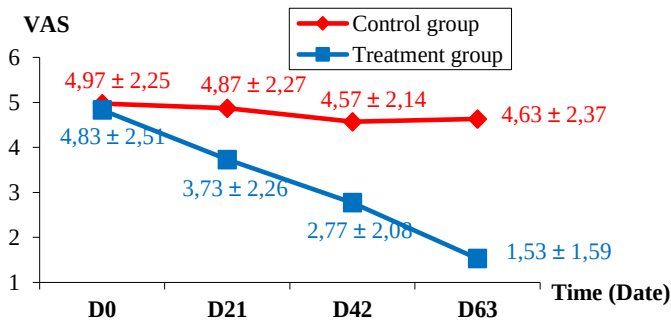


Chart 3.11. Change of pain according VAS

Remarks: After treatment, average pain in both groups were decreased, in the treatment group was decreased statistic significantly $p=0,001$.

*** Change of performance status**

Table 3.16. Change of KPS at the treatment cycles

Group Level	Control group (n)				Treatment group (n)				p
	D0 (1)	D21 (2)	D42 (3)	D63 (4)	D0 (5)	D21 (6)	D42 (7)	D63 (8)	
Light level	15	15	14	12	18	26	28	29	p(1-5)=0,302 p(2-6)=0,002 p(3-7)=0,001 p(4-8)=0,001
Moderate level	15	15	16	18	12	4	2	1	
p before-after treatment	p(1-2)=1 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				

Remarks: After treatment, light level KPS in the control group was decreased, not statistic significant. In treatment group, light level KPS was increased, statistic significant (p=0,001).

3.2.2. The objective response

*** Change of initially lung tumor's size**

Table 3.17. Change of initially lung tumor's size

Time Group	Control group (n = 30)	Treatment group (n = 30)	P Control – Treatment
	$\bar{X} \pm SD$ (mm)	$\bar{X} \pm SD$ (mm)	
Before treatment (D0)	22,05 ± 22,08	24,40 ± 20,94	0,674
After treatment (D63)	21,22 ± 17,27	20,33 ± 19,73	0,853
Difference D0-D63	0,83 ± 22,91	4,07 ± 18,61	
P D0-D63	0,844	0,241	

Remarks: Initially lung tumor's size in the two groups decreased after treatment, was not statistic significant in both. However, the difference between before and after treatment of the treatment group was better than one in the control group.

*** The overall response rate according to RECIST criteria**

Table 3.18. The overall response rate according to RECIST criteria after treatment

Level \ Group	Control group		Treatment group		p
	n	%	n	%	
Complete response (CR)	0	0	0	0	0,679
Partial response (PR)	9	30,0	11	36,7	
Stable disease (SD)	11	36,7	12	40,0	
Progressive disease (PD)	10	33,3	7	23,3	
Tổng	30	100	30	100	

Remarks: After treatment, there were no CR in both groups. PR in the treatment group was 36,7%, in the control group was 30%. The difference between two groups was not statistic significant (p=0,679).

*** Change of CEA, Cyfra 21-1 concentration**

Table 3.19. Change of CEA concentration after treatment

Time \ Group	Control group (n = 30)	Treatment group (n = 30)	P Control – Treatment
	$\bar{X} \pm SD$ (ng/ml)	$\bar{X} \pm SD$ (ng/ml)	
Before treatment (D0)	60,81 $\pm$ 185,38	64,35 $\pm$ 182,83	0,941
After the first cycle (D21)	40,49 $\pm$ 88,95	41,70 $\pm$ 78,81	0,956
After the second cycle (D42)	30,54 $\pm$ 47,95	54,43 $\pm$ 122,34	0,323
After the third cycle (D63)	24,18 $\pm$ 31,67	35,36 $\pm$ 57,83	0,357
Difference D0-D63	36,63 $\pm$ 171,70	28,99 $\pm$ 145,09	
P D0-D63	0,252	0,283	

Remarks: After treatment, average CEA concentration in both groups were decreased. The difference between before - after treatment and between two groups was not statistic significant (p>0,05).

Table 3.20. Change of Cyfra 21-1 concentration after treatment

Time \ Group	Control group (n = 30)	Treatment group (n = 30)	P Control – Treatment
	$\bar{X} \pm SD$ (ng/ml)	$\bar{X} \pm SD$ (ng/ml)	
Before treatment (D0)	6,82 ± 5,01	12,91 ± 18,79	0,091
After the first cycle (D21)	5,16 ± 3,57	7,86 ± 8,78	0,124
After the second cycle (D42)	4,14 ± 2,68	7,64 ± 12,07	0,127
After the third cycle (D63)	3,57 ± 1,86	7,23 ± 10,32	0,061
Difference D0-D63	3,25 ± 4,90	5,69 ± 17,45	
P D0-D63	0,001	0,085	

Remarks: After treatment, average Cyfra 21-1 concentration in both groups were decreased. However, the difference between before - after treatment in the treatment group was not statistic significant (p=0,085).

3.2.3. The adverse effects of chemotherapy

* On clinical

Table 3.21. The adverse effects of chemotherapy on clinical after treatment

Unwanted effect \ Group		Control group		Treatment group		P
		n	%	n	%	
Nausea	Level 0	7	23,3	19	63,3	0,002
	Level 1	17	56,7	11	36,7	
	Level 2	6	20,0	0	0,0	
Vomiting	Level 0	9	30,0	21	70,0	0,003
	Level 1	16	53,3	9	30,0	
	Level 2	5	16,7	0	0,0	
Diarrhoea	Level 0	27	90,0	29	96,7	0,306
	Level 1	3	10,0	1	3,3	
Dermatomyositis	Level 0	30	100	30	100	1,000
Mucositis	Level 0	26	86,7	30	100	0,056
	Level 1	4	13,3	0	0,0	
Allergy	Level 0	30	100	30	100	1,000
Fever	Level 0	27	90	30	100	0,119
	Level 1	3	10	0	0,0	

Remarks: After treatment, nausea and vomiting in control group was higher than treatment group. Diarrhoea was the same in the both groups ($p=0,306$). Mucositis, fever only appeared in the control group. Dermatomyositis, mucositis were not appear in both groups.

*** On preclinical**

Table 3.21. The adverse effects of chemotherapy on preclinical after treatment

Group Adverse effects		Control group		Treatment group		p
		n	%	n	%	
Leukopenia	Level 0	19	63,3	26	86,7	0,039
	Level 1	6	20,0	4	13,3	
	Level 2	5	16,7	0	0,0	
Neutrophilia	Level 0	17	56,7	26	86,7	0,047
	Level 1	2	6,7	0	0,0	
	Level 2	5	16,7	3	10,0	
	Level 3	6	20,0	1	3,3	
Anemia	Level 0	24	80	22	73,4	0,213
	Level 1	6	20	4	13,3	
	Level 2	0	0,0	3	10,0	
	Level 3	0	0,0	1	3,3	
Thrombocytopenia	Level 0	30	100	29	96,7	0,500
	Level 1	0	0	0	0,0	
	Level 2	0	0	1	3,3	
Bilirubin increasing	Level 0	29	96,7	30	100	0,500
	Level 1	1	3,3	0	0,0	
AST increasing	Level 0	30	100	27	90,0	0,119
	Level 1	0	0	3	10,0	
ALT increasing	Level 0	25	83,3	27	90,0	0,353
	Level 1	5	16,7	3	10,0	
Creatinin increasing	Level 0	30	100	30	100	1,000
	Level 1	0	0,0	0	0,0	

Remarks: After treatment, leukopenia was 36,7% in the control group, 13,3% in the treatment group, the difference between two groups was statistic significant ($p = 0,039$). Anemia, thrombocytopenia; bilirubin, AST, ALT increasing were the same in the both groups. The creatinin increasing was not appear in both groups.

3.2.4. The total survival period

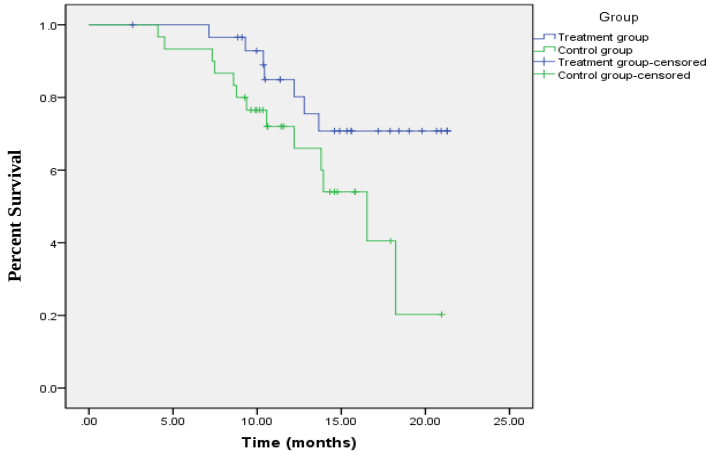


Chart 3.13: The total survival period of the both groups

Remarks: After treatment, in the treatment group, 7 (23,3%) patients had died, the first patient died after 7,1 months, and the last case after 13,7 months. In the control group, 13 (43,33%) patients died, the first patient died after 4,1 months, and the last case after 18,2 months.

Table 3.23. The average survival period

Group	n	The average survival $\bar{X} \pm SD$ (month)
Control group	30	11,77 $\pm$ 3,95
Treatment group	30	14,13 $\pm$ 4,91
p	0,045	

Remarks: At the end of the study, the average survival of the treatment group was higher than control group. The difference between two groups was statistic significant ($p=0,045$).

3.2.5. The treatment effect on the symptoms of traditional medicine

Table 3.24: Change of the traditional symptoms before and after treatment

Group Symptom	Control group				Treatment group				p
	Before treatment (1)		After treatment (2)		Before treatment (3)		After treatment (4)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Fatigue	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				
Dry mouth	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				
Shortness of breath	27	90,0	28	93,3	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				
Feeble pulse	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				

Remarks: Before treatment, almost all the patients in both groups had symptoms of fatigue, dry mouth, shortness of breath, feeble pulse, there is no difference between the two groups. After treatment, the patients from the control group improved a little bit, in other side, the symptoms has been improved a lot in the treatment group.

Chapter 4: COMMENTS

4.1. The effects and toxicity of UP1 extract on experimental model

4.1.1. Acute and semi-chronic toxicity

LD₅₀ of UP1 extract was not identified in white house mice. There were not any abnormal symptoms in mice after 72 hours and 7 days drinking UP1 extract.

Semi-chronic toxicity study showed that UP1 extract did not affect to rabbit weight, hematological indexes, hepatic and renal function of rabbit. It did not destroy hepatic and renal cells of rabbit in histopathology, because the component of remedy is originated from herbal plants. They have been used to treat the diseases of Vietnamese and South East Asian patients for a long time, and they have not caused any side effects in clinic.

4.1.2. Inhibit the growth of tumor and promote immunity effect in experimental model.

The result in table 3.9, tumor's volume increased in all groups, degree of increasing in UP1 was less than DCUT, but higher than 6MP. 6MP inhibits the exchange of nucleotides, anti-proliferative of cells, so inhibit the development of tumor.

The histopathology result of tumor's 3 mouse groups showed that, cancer cells were non small carcinoma cells. The microscopic tumor images in UP1 and 6MP groups had lymphocytes and blast concentrated at cancer tissue, lymphocytes and blasts of UP1 group were most. The strong infiltration of lymphocytes and blasts in the cancer tissues demonstrated the inhibit the growth of tumor effect of UP1 extract.

According pharmacological studies, *Radix Codonopsis pilosulae*, *Poria* have the effect of inhibits and destroys cancer cells; *Rannunculus ternatus*, *Radix Panasis notoginseng*, *Hemidactylus frenatus* have the effect of inhibits the growth of cancer cells on experiment animal. Some studies by Chinese authors have found out the components of the drug in UP1 extract have the effect of inhibit the growth of cancer cells: vitamin F in *Hemidactylus frenatus*, polysaccarid in *Radix Panasis notoginseng*; ternati saponin in *Rannunculus ternatus*, agrimonyl lactone, tannin sterol, acid organic in *Herba Agrimoniae* extract.

The promoting immunity effect of UP1 extract was evaluated through TCD4, TCD8 rate in lympho nodes of mice. The results showed that, TCD4 rate of UP1 was lowest, of DCUT less than DCSH, of 6MP

was highest. TCD8 rate increased in all groups. The difference between UP1 with the others was statistic significant ($p < 0,05$) (Table 3.11, 3.12).

Cancer cells were the endogenous antigen, TCD4 recognizes exogenous antigens. So when mice have brought cancer, they will not stimulate the body's immunity to produce TCD4, and tumors also impair immune function in the mice, so TCD4 rate in DCUT less than DCSH.

TCD8 recognizes and eliminates endogenous antigens, including cancer cells. So, the highest TCD8 rate in UP1 was shown to the promote immunity effect of UP1 extract.

Some substances in *Radix Codonopsis pilosulae*, *Poria*, *Radix Panasis notoginseng*, *Rannunculus ternatus* are saponin, polysaccharid, flavonoid, some peptid types ... has been proved to have promote immunity effect, especially on T cell, enhance phagocytosis effect of macrophages on experiment mice. Agrimonyl lactone, tannin sterol, acid organic in *Herba Agrimoniae* extract besides the effect of inhibit cancer cells, also have the effect of increase the number of white blood cells, increase the immunity of the body.

4.2. The supportive effects of UP1 extract on NSCLC patients at advanced stages

4.2.1 The functional response

4.2.2.1. The functional symptoms

After treatment, average functional symptoms in both groups were decreased, was more reduced in the treatment group (Chart 3.6). Cough, sputum, fever, chest pain, dyspnea, fatigue, poor appetite clearly improved in the treatment group.

Cough and phlegm are common but very important symptoms in lung cancer. It's caused by tumor pressures and stimulates receptors of bronchial tubes, or by bronchitis. There are several reasons for dyspnea, for example the tumor blocks trachea or pleural effusion, some cases is by pain. *Fructus Aurantii*, *Folium Eriobotryae*, *Bulbus Fritillariae*, *Rannunculus ternatus*, *Hemidactylus frenatus* in UP1 have the effect of strong anti-cough and resolving stasis. So reduced cough, sputum production, reduce irritation, increase circulation of respiratory tract,

improve dyspnea. The most common cause of chest pain in patients from both groups is the pressure by tumor, some patients have chest pain after cough. After treatment, the status of pleural effusions in patients of the control group nearly did not change, so their chest pain just improved a little bit. With patients from the treatment group, the effects of using UP1 made the status of pleural effusions got much better, reduced coughing, chest pain and dyspnea after 3 cycles of treatment. The result of Trinh Ngoc Linh research, which treated NSCLC by *Herba Houttuyniae cordatae*, *Poria*... (the pain in the chest decreased by 60%) and ours were the same. The other research by Trinh Ngoc Linh too, which injected extract of *Herba Houttuyniae cordatae* in to pleura, also gave the same results. *Herba Houttuyniae cordatae* have the effect of clear heat and toxin; according pharmacological studies, it has the effect of anti antibacterial, antiviral, diuresis. So the using high dose of *Herba Houttuyniae cordatae* associate, combine with *Rannunculus ternatus* have the effect of clear heat and toxin, *Poria* have the effect of promote diuresis and eliminate dampness that hept UP1 extract increase excretion the fluid, reduced inflammation, reduced fever.

Before treatment, all patients in the research had no disturbances on gastrointestinal tract, most of due to the effects of cough, dyspnea, pain and psychological disordered that cause anorexia, fatigue. Along with cytotoxic chemotherapy caused many adverse effects for the body. Most of them are adverse effects on the digestive system and haematology system. Most patients had nausea, some vomiting, stomachache, indigestion. Traditional medicine says that due to toxic factors in environment intrusive into the body, that causes dysfunction of the spleen and stomach. UP1 extract has not only *Radix Codonopsis pilosulae* have effect of replenish qi, strengthens spleen, *Poria* promote diuresis and eliminate dampness, but also *Fructus Aurantii*, *Folium Eriobotryae* activate qi, resolve phlegm, anti-vomiting. So UP1 extract had effect of reduce vomiting, abdominal flatulence, stimulate the appetite, improve tiredness.

4.2.2.2. Pain status according to VAS

Chart 3.11 showed that, pain status in the treatment group has been

improved a lot after treatment. Pain of lung cancer is caused by many causes, possibly due to compression of the lung tumor, pleural metastasis; bone metastases; A few cases metastatic abdominal wall caused abdominal pain... Some patients had pain after chemotherapy. So, to assess the overall pain level we used the VAS index.

By the theory of traditional medicine, the pathogenesis mechanism of pain is “No circulation cause pain, not nourishing causing pain”. There is a combination of both intense syndrome and asthenia syndrome on NSCLC patients at advanced stages. The intense syndromes were stagnation of qi and blood, retention of phlegm and fluid. The asthenia syndromes were deficiency of qi and yin. It cause dysfunction, unsufficiency of viscera and meridians, from there bring hurt. The main treatments are activate qi and blood circulation, resolve phlegm, soften hard masses and replenish qi and yin. In treatment cancer, drugs for activate qi and blood circulation have effect are circulate the meridian. It can be combine with the treatments of morden medicine to enhance inhibiting the cancer cell, reducing the growth of tumors, reducing the pressure and reducing pain.

Some pharmacological studies found *Radix Panaxis notoginseng* have the effect of antitumor, promote immunity, hemostasis, reduce pain; *Hemidactylus frenatus* have the effect of eliminating stagnation, clear heat, reduce inflammation and reduce pain. Used together *Herba Agrimoniae*, *Ranunculus ternatus* and *Bulbus Fritillariae* have the effect of eliminate stagnation, reduce pain; *Fructus Aurantii* have the effect of regulate qi, resolve phlegm.

4.2.2.3. Performance status according to Kanofsky scores

The Kanofsky performance status (KPS) is used to determine patients' general condition by measuring the ability of patients to perform normal activities or via the signs of symptoms of disease. So KPS reflects the degree of symptoms of disease, especially the function symptoms (chest pain, dyspnea, fever, poor eating, fatigue). Improvement in function symptoms will make the patient's overall condition gets better. In the group of patients received UP1 treatment, the improvements have recognized from the first of phase with the

dramatic increase in the number of low level patients (18 -> 16 - Table 3.16). All improved patients felt less painful, eat more, had a positive attitude, and the improvement in pleural effusions helped to reduce coughing and breathlessness. Some patients' response to the treatment were stable disease, but they felt less tired, eat more.

4.2.3. The objective response

4.2.3.1. The initially lung tumor's size and the overall response rate according to RECIST criteria

After treatment, lung tumor's average size in the treatment group tended to decrease more than the control group (Table 3.17).

The overall response rate in the treatment group was 76,7%, in control group was 66,7% (Table 3.18). The difference between the two groups after treatment was not statistic significant but initially showed the supportive effects of UP1 extract in inhibit the growth of tumor. Nguyen Minh Ha (2014) studied on NSCLC patients at advanced stages, used tagret therapy (Tarceva), just had a complete response at the 9-month time, the partial response after 3 months was 36,1%. Therefore, the percentage of the partial response in the treatment group was 36,7%, in the control group was 30% showed the effect of combining chemotherapy with UP1. The Le Thu Ha research (2009), which treated advanced NSCLC patients by paclitaxel - carboplatin, the partial response was 31,1%, the progressive disease was 26,7%. UP1 extract was based on traditional medicine theory, combined with modern medicine knowledge of NSCLC and pharmacological studies about tumor suppression effects of the drugs on the experiment. *Rannunculus ternatus*, *Fructus Aurantii*, *Bulbus Fritillariae* resolve phlegm, eliminate stagnation, associate with *Radix Panasis notoginseng* activate blood circulation and remove blood stasis, *Hemidactylus frenatus* eliminate stagnation, clear toxin, that created tumor suppressant effect of UP1 drug.

Many studies have shown that traditional medicine inhibits tumor growth by inhibiting the cell cycle, reducing the proliferation of cancer cells. In addition, when combined with chemotherapy, traditional

drugs also enhance the sensitivity of chemotherapy, enhance the effect of killing cancer cells of chemotherapy.

4.2.3.2. The concentration of CEA, Cyfra 21-1

CEA and Cyfra 21-1 w two specific cancer antigens for NSCLC, help assess the response to treatment and prognosis. All patients in my study were in the advanced stages, distant metastatic a lot. Therefore, the unchanged CEA concentrations and the reduced Cyfra 21-1 after treatment have been shown to be effective in antitumor after treatment a little bit. However, CEA concentrations between the treatment group and the control group was not statistic significant, so the effect of UP1 in reducing CEA concentrations Therefore, the role of UP1 in decreasing CEA concentration has not been demonstrated (Table 3.19). About Cyfra 21-1, although there was no difference between the two groups after treatment, but the difference before and after treatment in the treatment group was higher in the control group, initially indicating the effect of UP1 in the reduction Cyfra 21-1. This research gave one more result to prove the efficacy of this remedy.

4.2.4. The adverse effects of chemotherapy

4.2.4.1. On clinical

In advanced stages, improving the quality of life is priority. That depends on the response to the drug and the adverse effects of chemotherapy. About the adverse effects on clinical, difference between the two groups expressed in nausea and vomiting, with nausea ratio in the treatment group (36,7%), was lower than one in the control group (76,7%) (Table 3.21). Nausea and vomiting symptom after chemotherapy divided into two types: Acute vomiting occurs within 24 hours of initiation of chemotherapy, and is usually markedly improved by anti-emetic drugs. Late nausea occurs more slowly, due to mucous membrane of gastric and digestive system are damaged by chemical; combined with the effects of chemicals on the receptor of the brain, it causes nausea and vomiting reflexes.

Patients in both groups respond well to medicine for vomiting before chemotherapy, so acute vomiting is almost not appear. Nausea and vomiting mostly occur a few days after chemotherapy.

By the theory of traditional medicine, nausea and vomiting because of abnormal ascending and descending of spleen and stomach. The symptoms of lung cancer at late stage mostly asthenia of Qi - Yin, heat toxic, accumulation of phlegm; combined with the unwanted effects of chemotherapy. That made the body weaker and weaker, the function of organs in the body were affected, in that the most affected is the function of the spleen and stomach, foods was not metabolized, create phlegm, cause a feeling of undigested, nausea.

Beside the effect of resolve phlegm, eliminating stagnation of *Bulbus Fritillariae*, *Rannunculus ternatus*. The effect of regulate qi, anti going up, anti vomiting of *Folium Eriobotryae*, *Fructus Aurantii*; the effect of replenish qi, arouse spleen and stomach of *Radix Codonopsis pilosulae*, *Radix Glycyrrhizae*. From that create effect of anti vomiting in UP1 extract. Some pharmacological studies showed that Poria block abrasive on tourniqueted rat, reduce the secretion gastric juice, reduce the vomiting; *Fructus Aurantii* reduce the secretion gastric juice, reduced activity of pepsin, reduced the constitute of stomach ulcer in Wistar rats.

4.2.4.2. On preclinical

The our result showed, difference between the two groups expressed in leukopenia ($p < 0,05$). The increase AST, ALT, bilirubin only met at level 1 and there is no difference between the two groups. Both groups had not the adverse effect for kidney (Table 3.22). The adverse effect for haematopoietic system of paclitaxel - carboplatin regimen was proven less than other chemical regimens, percentage of leukopenia was 42%. The result of Le Thu Ha research which treated NSCLC by paclitaxel - carboplatin, leukopenia was 22% (had one patient at level 1), neutrophilia was 35,5%, thrombocytopenia was not have.

Some experimental research proved, polysaccharid and saponin in *Radix Codonopsis pilosulae*, *Radix Panasis notoginseng*, *Radix Glycyrrhizae*; liriopie muscari baily saponins C in *Radix Ophiopogonis japonici* has the effect of promoting immune. So enhances the production of blood cells, promotes the production of red blood cells, white blood cells. It is very good in the patients with leukopenia after chemotherapy.

4.2.5. The total survival period

By the end of the monitoring period, 13 (43.33%) patients died in the control group, 7 (23.3%) patients had died in the treatment group (Chart 3.13). The average survival of the treatment group was $14,13 \pm 4,91$ months, of the control group was $11,77 \pm 3,95$ months (Table 3.23).

On the experimental models for the cancer treatment support effect of traditional medicine, some ingredients in UP1 extract have confirmed the effect of enhancing promoting immune and prolong life in experimental animals. In research of Shanghai Traditional Medicine Institute, which treated 122 NSCLC patients in 6 cycles. The treatment group used by chemotherapy and replenish qi and yin, warming yang, combined with eliminate heat, resolve phlegm and soften hard masses; the control group used by chemotherapy. The average survival of the treatment group was 15,7 months, the control group was 12,1 months. This result is better than our. This can be said that, if the study time is longer, it will be possible to improve the quality of life and the total survival period. Nguyen Minh Ha (2014) studied on NSCLC patients at advanced stages, KPS ≥ 70 , used erlotinib (Tarceva) 150mg per day, the average treatment time was 9,8 months, the average survival was 15,5 months. The result of our research was the same this research. This suggests that our research also provide a new treatment direction that will effective for NSCLC patients who are not indicated for targeted therapy.

4.2.6. Symptoms of NSCLC by traditional medicine

On the NSCLC at advanced stages, the function of organs is reduced, especially the lung and spleen. Patients often have fatigue, dry mouth, shortness of breath, weak and small pulse ... Those are the main symptoms of the asthenia of Qi - Yin. By the theory of traditional medicine, chemotherapy is the cytotoxic drug, would damage qi and yin. At that time, treatment by traditional medicine have a very important role in increasing organ function, improving physical strength of patients, and reducing unwanted effects of chemotherapy.

According to table 3.24, symptoms of asthenia of Qi - Yin such as fatigue, dry mouth, shortness of breath, weak and small pulse almost were not change in the control group after treatment. This symptoms were significantly improved after treatment, totally different from the control group.

The ingredient of UP1 extract has *Radix Codonopsis pilosulae*,

Poria replenish qi, strengthens spleen; *Radix Ophiopogonis japonici* replenish yin, moistening the lung, reduced heat, promoted the function of the spleen, qi and blood were strengthened. So after treatment, patients in the treatment group reduced symptoms of fatigue, dry mouth, shortness of breath, feeble pulse.

CONCLUSION

1. Toxicity and pharmacological effects of UP1 extract

- UP1 extract has not acute toxicity with dosages of 743,25g per kg body weight. LD₅₀ has not been identified on white house mice. UP1 extract did not cause semi-chronic toxicity with dosages of 3,4mg and 10,2mg per kg body weight on rabbits during 8 consecutive weeks drinking.

- UP1 extract inhibited the growth of tumor, inhibition ratio was 44,8%, antitumor validity (+); promoted immunity by increasing TCD8 rate.

2. The treatment support effects of UP1 extract on non small cell lung cancer patients at IIIB-IV stages

- The functional response: reduced cough, sputum, bloody sputum, fever, chest pain, dyspnea, fatigue, poor eating; reduced pain according to VAS, improved the performance status according to Kanofsky scores.

- The objective response: Primary lung tumor's size of the treatment group tended to decrease more than of the control group. The overall response rate according to RECIST criteria of the treatment group was higher than of the control group, with the partial response was 36,7%, the stable disease was 40%. UP1 extract has not effect of reducing CEA and Cyfra21-1.

- Reduced the adverse effects of chemotherapy: Nausea, vomiting, leukopenia.

- Increased the total survival period.

- Improved 4 main symptoms of the asthenia of Qi - Yin: fatigue, dry mouth, shortness of breath, weak and small pulse.

RECOMMENDATIONS

- This remedy should be studied more, with larger amount of patients and longer following time.

- The effect of UP1 extract on NSCLC at earlier stages.

