

## ĐẶT VẤN ĐỀ

UTP (UTP) là một trong những loại bệnh ác tính phổ biến và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư hàng đầu trên phạm vi toàn cầu. Đặc điểm của UTP giai đoạn tiến triển là thường di căn não (30 - 50% các trường hợp di căn não, có nguồn gốc từ phổi). Trước đây, việc điều trị các tổn thương di căn não trong UTP gặp nhiều khó khăn do phần lớn các thuốc hoá chất không hoặc ít qua hàng rào máu não. Nhiều bệnh nhân (BN) chỉ được điều trị triệu chứng đơn thuần như chống phù não, chống co giật... nên kết quả điều trị hạn chế, thời gian sống thêm trung bình chỉ từ 1-2 tháng. Phẫu thuật giúp cải thiện thời gian sống thêm nhưng chỉ định hạn chế, thường chỉ áp dụng cho các trường hợp di căn não 1 u và có thể gây ra nhiều biến chứng nặng nề. Xạ trị toàn não làm tổn thương nhiều mô não lành, thời gian điều trị kéo dài, trong khi thời gian sống thêm trung bình chỉ từ 3-6 tháng.

Nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy, điều trị tổn thương di căn não nói chung bằng xạ phẫu có nhiều ưu điểm, có thể giúp kiểm soát khối u tại chỗ (90-97%), cải thiện triệu chứng, nâng cao chất lượng sống và kéo dài thời gian sống thêm cao hơn xạ trị toàn não (8-18 tháng) và tương đương với phẫu thuật (với di căn não 1 u), hầu như không để lại các biến chứng nặng, tỷ lệ tái phát thấp, có thể tiến hành ở các vị trí không phẫu thuật được hoặc có các chống chỉ định với phẫu thuật. Các phương pháp xạ phẫu gồm: Dao gamma cổ điển, Cyber Knife, LINAC và gần đây là dao gamma quay. Bên cạnh đó, hoá chất được lựa chọn để điều trị các tổn thương ngoại sọ bao gồm u nguyên phát và các tổn thương di căn ngoài não. Kết quả nghiên cứu của nhiều thử nghiệm lâm sàng đã chỉ ra các phác đồ chứa platin (Cisplatin, Carboplatin) trong đó có PC (Paclitaxel + Carboplatin) có tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với nhiều phác đồ thông thường khác trong điều trị UTP không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV nói chung. Tuy nhiên, các nghiên cứu này đều loại trừ hoặc có số BN di căn não chiếm tỷ lệ thấp. Cho tới nay, việc đánh giá hiệu quả của hoá chất kết hợp xạ phẫu trong điều trị UTP không tế bào nhỏ di căn não chưa có nhiều nghiên cứu đề cập tới.

Tại Việt Nam, Trung tâm Y học hạt nhân và ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai đã và đang ứng dụng kỹ thuật xạ phẫu bằng dao gamma quay trong điều trị các khối u và bệnh lý nội sọ, trong đó có BN di căn não từ UTP không tế bào nhỏ. Mặc dù vậy, hiện nay chưa có công trình khoa học nào ở trong nước nghiên cứu về sự kết hợp giữa hoá chất phác đồ PC với xạ phẫu dao gamma quay trong điều trị nhóm bệnh này. Với mong muốn cải thiện thời gian sống thêm, nâng cao chất lượng sống cho BN UTP không tế bào nhỏ di căn não, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu:

1. *Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân UTP không tế bào nhỏ di căn não*
2. *Đánh giá kết quả điều trị UTP không tế bào nhỏ di căn não bằng hoá chất phác đồ PC kết hợp xạ phẫu dao gamma quay.*

## ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Ngoài việc mô tả được đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm bệnh UTP không tế bào nhỏ di căn não, luận án đã đưa ra một số đóng góp mới:

Xạ phẫu dao gamma quay làm biến mất khối u di căn não (19,8%), thu nhỏ kích thước u (53,1%), thay đổi hình thái tổn thương (thoái hoá, hoại tử chuyển dạng nang) (28,4%), kiểm soát khối u não ở 90,1% bệnh nhân.

Dao gamma quay kết hợp hoá chất Paclitaxel-Carboplatin giúp cải thiện chỉ số Karnofsky ở 80,3%; triệu chứng chủ quan ở 82,7% bệnh nhân (đáp ứng hoàn toàn là 17,3%); đáp ứng khách quan ở 35,8%. Đáp ứng cao hơn ở nhóm bệnh nhân Karnofsky  $\geq 80$ , di căn não đơn độc, nhận liều hoá chất  $\geq 85\%$ , ung thư biểu mô tuyến so với nhóm còn lại ( $p < 0,05$ ). Đáp ứng tại não cao nhất ở nhóm di căn não 1 u và kích thước nhỏ dưới 20 mm, nhận liều xạ phẫu 18-24 Gy.

Có 81,1% bệnh nhân sống thêm toàn bộ 6 tháng; 59,5% sống thêm toàn bộ 1 năm và có đến 25,5% sống thêm toàn bộ 2 năm; 51,1% sống thêm không tiến triển bệnh 6 tháng; 17,9% sống thêm không tiến triển bệnh 1 năm. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng tốt đến sống thêm không tiến triển bệnh và sống thêm toàn bộ là Karnofsky  $\geq 80$ , di căn não đơn độc; đến sống thêm không tiến triển tại não là số u di căn não.

Hoá chất phác đồ Paclitaxel-Carboplatin kết hợp xạ phẫu dao gamma quay là phương pháp an toàn, độc tính chấp nhận được.

## BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN

Luận án dài 135 trang, gồm các phần: Đặt vấn đề: 2 trang; tổng quan tài liệu: 37 trang; đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 17 trang; kết quả nghiên cứu: 39 trang; bàn luận: 37 trang; kết luận: 2 trang; kiến nghị: 1 trang; các bài báo liên quan: 1 trang. Trong phần kết quả nghiên cứu có 47 bảng; 40 biểu đồ. Phần tài liệu tham khảo với 138 tài liệu tiếng Việt và tiếng Anh. Phần phụ lục gồm ca lâm sàng điển hình có hình ảnh minh họa; bệnh án nghiên cứu; thư tìm hiểu kết quả điều trị; danh sách bệnh nhân nghiên cứu.

## CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. Các phương pháp chẩn đoán UTP không tế bào nhỏ di căn não

#### 1.1.1. Chẩn đoán lâm sàng

#### 1.1.2. Các phương pháp chẩn đoán cận lâm sàng

- Chẩn đoán hình ảnh: Chụp X quang, chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ
- Nội soi phế quản ống mềm; nội soi trung thất
- Sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của CT
- Xét nghiệm tế bào học; mô bệnh học; phân tích đột biến gen.
- Xạ hình xương bằng máy SPECT, PET/CT
- Các xét nghiệm khác: Nội soi màng phổi; xét nghiệm chất chỉ điểm khối u; siêu âm ổ bụng, đo chức năng hô hấp; các xét nghiệm đánh giá bilan khác

### 1.2. Các phương pháp điều trị UTP không tế bào nhỏ di căn não

#### 1.2.1. Hóa chất

#### 1.2.2. Điều trị đích

### 1.2.3. Phẫu thuật

Bao gồm: Phẫu thuật cắt bỏ u não di căn trong di căn não 1 u và phẫu thuật cắt bỏ u nguyên phát ở phổi trong một số trường hợp (T1-2N0-1; T3N0)

### 1.2.4. Xạ trị

Bao gồm: xạ trị lồng ngực, xạ trị toàn não, xạ trị giảm đau

### 1.2.5. Xạ phẫu lập thể

Bao gồm 2 nhóm:

- *Phát tia X*: Máy Cyber Knife, LINAC

- *Phát tia gamma*: Dao gamma cố định, dao gamma quay

## 1.3. Hệ thống thiết bị dao gamma quay

### 1.3.1. Cấu tạo

Gồm: máy xạ phẫu dao gamma quay (GammaART-6000™) cùng với hệ thống lập kế hoạch xạ phẫu, khung định vị lập thể, bộ phận điều khiển của tập đoàn American Radiosurgery, Inc (Hoa Kỳ), sản xuất năm 2007. **Các bộ phận chính của máy gồm:** Nguồn phóng xạ, hệ thống ống chuẩn trực (collimator) sơ cấp (thân nguồn), thứ cấp (thân collimator), các cấu trúc che chắn, giường điều trị

### 1.3.2. Nguyên lý hoạt động

Khi bắt đầu điều trị, các nguồn và ống chuẩn trực sơ cấp sẽ được đưa vào vị trí thẳng hàng với ống chuẩn trực thứ cấp có đường kính tùy theo người lập kế hoạch lựa chọn. Sau đó sẽ đóng, mở nhờ chuyển động quay tương đối giữa ống chuẩn trực sơ cấp và thứ cấp. Bằng cách quay đồng thời cả hai hệ thống ống chuẩn trực này khi nó ở trạng thái thẳng hàng thì 30 cung tròn chứa nguồn không chồng lên nhau và đầy cung 360 độ. Sự phát ra chùm tia gamma từ nguồn Co-60 trong thời gian điều trị nhờ chuyển động quay là sự khác biệt chủ yếu giữa thiết kế cũ của dao gamma cố định (Leksell) và dao gamma quay. Trong dao gamma quay, nhiều chùm tia không đồng phẳng phát ra đồng thời từ nhiều nguồn bức xạ khác nhau, với một liều lượng cao trong một lần chiếu xạ sẽ hội tụ, tập chung chính xác vào đích điều trị là u di căn não đã được cố định và định vị để tiêu diệt tế bào ung thư, phá hủy tổn thương.

### 1.3.3. Ưu điểm của xạ phẫu dao gamma quay

Trong xạ phẫu bằng dao gamma quay, chùm tia bức xạ đã phải phân ra cho một khối lượng thể tích lớn hơn so với dao gamma cố định hoặc bằng máy gia tốc tuyến tính do sử dụng chùm tia tĩnh (không quay). Nhờ vậy, liều phóng xạ vào mô não lành xung quanh tổn thương sẽ giảm và tỷ lệ liều tại đích điều trị với liều tại tổ chức lành được cải thiện. Bên cạnh đó, dao gamma quay có hệ thống định vị tự động, giúp cho việc điều trị thuận tiện, an toàn với độ chính xác cao ( $\leq 0,1$  mm) và rút ngắn được thời gian điều trị. Mặt khác, số nguồn phóng xạ giảm từ 201 (dao gamma cố định) xuống còn 30 nên giảm được chi phí thay nguồn. Hơn nữa, do chuyển động quay riêng của ống chuẩn trực thứ cấp so với ống chuẩn trực sơ cấp nên việc chuyển các trạng thái collimator với đường kính khác nhau được dễ dàng và tiết kiệm thời gian hơn so với với dao gamma cố định. Trong thời gian không

điều trị, toàn bộ ống chuẩn trực sơ cấp thẳng hàng với vị trí che, ngăn không cho tia gamma đi vào khu vực cần chiếu xạ, đồng thời các nguồn phóng xạ bị các thanh vonfram chặn lại. Do đó, nó làm giảm thiểu rò rỉ bức xạ tới các vùng ngoài tổn thương của BN và xung quanh máy.

Ngoài ra, bức xạ còn bị chặn thêm bởi cửa thép của buồng điều trị. Nhờ vậy, nó đảm bảo được các tiêu chuẩn về an toàn phóng xạ. Trong thiết kế dao gamma quay, các ống chuẩn trực thứ cấp lắp sẵn vị trí che chắn đã giúp loại bỏ hoàn toàn việc phải đội mũ bảo hiểm như trong dao gamma cố định. Hệ thống lập kế hoạch theo không gian ba chiều đảm bảo việc phân bố liều lượng tối ưu: liều tối đa tại tổn thương trong khi giảm thiểu đến mức thấp nhất vào tổ chức lành xung quanh.

Các đặc điểm về cấu tạo: có hệ thống theo dõi BN qua camera và liên lạc qua âm thanh; hệ thống cảnh báo bằng tín hiệu khi có sự cố; hệ thống lưu điện đảm bảo máy hoạt động bình thường trong 30 phút khi có mất điện đã giúp cho việc xạ phẫu bằng dao gamma được đảm bảo an toàn cao.

### 1.4. Hoá chất Paclitaxel và Carboplatin

- Paclitaxel: Là thuốc hoá chất thế hệ sau, thuộc nhóm taxan

- Carboplatin: Là một platin thế hệ 2 (sau Cisplatin)

## 1.5. Một số nghiên cứu trong và ngoài nước về điều trị UTP di căn não bằng xạ phẫu, hoá chất phác đồ Paclitaxel-Carboplatin

### 1.5.1. Các nghiên cứu về điều trị di căn não bằng xạ phẫu

Cho tới nay, đã có có nhiều nghiên cứu của tác giả nước ngoài về điều trị tổn thương di căn não bằng xạ phẫu. Tuy nhiên, hầu hết các báo cáo này có đặc điểm: Không rõ phác đồ điều trị toàn thân hoặc điều trị bằng nhiều phác đồ khác nhau; bao gồm nhiều loại ung thư nguyên phát khác nhau; cả các trường hợp thất bại sau điều trị các phương pháp khác; phương pháp xạ phẫu có thể là Cyber Knife, LINAC hoặc dao gamma cố định.

Serizawa (2009) đã tiến hành nghiên cứu trên 443 BN UTP di căn não (có 387 trường hợp UTP không tế bào nhỏ) được điều trị bằng dao gamma tại Chiba - Nhật Bản, kết quả cho thấy: Thời gian sống thêm trung vị là 8,9 tháng. Năm 2009, Park và cs đã tiến hành xạ phẫu cho 33 BN UTP không tế bào nhỏ di căn não đa u (từ 2-20 u), chia 2 nhóm, nhóm 1 gồm 14 BN xạ phẫu bằng dao gamma, nhóm 2 gồm 19 BN xạ trị toàn não. Kết quả cho thấy nhóm điều trị bằng xạ phẫu có kết quả tốt hơn so với xạ trị toàn não: Thời gian sống thêm trung vị là 7,5 tháng, sống thêm sau 6 tháng là 64,3%, sau 1 năm là 47,7% trong khi nhóm xạ trị toàn não là 5,6 tháng; 42,1%; 10,5% tương ứng với  $p < 0,05$ . Phân tích đa biến cho thấy, thời gian sống thêm tăng ở nhóm được kiểm soát khối u tại chỗ và được xạ phẫu ( $p=0,03$  và  $p=0,04$  tương ứng). Nghiên cứu của Flannery và cs (2008) trên 42 BN UTP không tế bào nhỏ di căn não 1 ổ đơn độc được điều trị bằng dao gamma tại Khoa xạ trị ung thư, trường Đại học Maryland, Hoa Kỳ. Điều trị triệt căn tổn thương ở lồng ngực được tiến hành ở 26/41 BN (61,9%) trong đó 9 trường hợp tiếp tục hoá chất, xạ trị, 12 BN được

phẫu thuật, 5 BN hoá chất trước sau đó phẫu thuật. Kết quả cho biết: Thời gian sống thêm trung vị là 18 tháng, tỷ lệ sống thêm 1 năm 71,3%, 2 năm là 34,1%; 5 năm là 21%. Tuy nhiên, đối tượng BN trong nghiên cứu này có toàn trạng tốt (chỉ số Karnofsky trung bình = 90), không có di căn vị trí khác ngoài não. Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ trong phân tích đa biến là: Điều trị triệt căn lồng ngực ( $p=0,020$ ), chỉ số Karnofsky ( $p=0,001$ ). Thời gian STTB trung vị ở nhóm có chỉ số Karnofsky > 90 là 27,8 tháng, trong khi ở nhóm Karnofsky < 90 là 13,1 tháng ( $p<0,001$ ). Nghiên cứu của Abacioglu và cs (2010) trên 100 BN với 184 u não di căn từ UTP không tế bào nhỏ, trong đó 49 trường hợp tái phát, 51 trường hợp mới được chẩn đoán, được xạ phẫu dao gamma. Kết quả cho thấy, thời gian sống thêm trung vị là 9 tháng tính từ sau xạ phẫu, tỷ lệ kiểm soát u não di căn là 95,0%. Phân tích đa biến đã chỉ ra: Loại biểu mô tuyến, Karnofsky >80, số u di căn não 1-3 u, đường kính u não < 20 mm là các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian STTB của BN.

Ở Việt Nam, nghiên cứu của Mai Trọng Khoa và cs (2009) đã đánh giá kết quả điều trị u não di căn từ nhiều loại ung thư khác nhau bằng dao gamma quay trên 49 BN, trong đó có 23 trường hợp UTP, kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng sau 3 tháng là 61%, trong đó 19% ĐUHT.

### 1.5.2. Các nghiên cứu về điều trị hoá chất phác đồ Paclitaxel-Carboplatin

Cho tới nay, có nhiều nhiều nghiên cứu chứng minh hiệu quả của phác đồ chứa Carboplatin kết hợp với hoá chất thế hệ mới là Paclitaxel. Tuy nhiên, các BN trong các nghiên cứu này bao gồm cả giai đoạn IIIB, tái phát, không di căn não hoặc có tỷ lệ di căn não thấp.

Thử nghiệm lâm sàng pha III ngẫu nhiên, đa trung tâm, nhãn mờ của Mok và cs (2009), trong đó có 608 BN UTP loại biểu mô tuyến giai đoạn IIIB-IV, không rõ số trường hợp di căn não điều trị bằng hoá chất PC, kết quả là thời gian STKTT là 5,8 tháng, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 43,0%. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ ở nhóm đột biến gen EGFR dương tính là: 71,2% trong khi ở nhóm đột biến EGFR âm tính là 23,5%. Trong một thử nghiệm lâm sàng pha III khác của Treat và cs (2010), điều trị bằng 3 loại phác đồ hoá chất khác nhau. Trong đó có 379 trường hợp UTP không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV (16,9% BN di căn não) nhận phác đồ PC. Kết quả cho biết: tỷ lệ đáp ứng là 29,8%; trung vị thời gian sống thêm là 8,7 tháng; tỷ lệ sống thêm sau 1 năm, 2 năm lần lượt là: 35,6%; 13,3% tương ứng. Nghiên cứu của Scagliotti và cs (2010) trên 462 BN giai đoạn IIIB-IV không di căn não ở nhóm hoá chất PC cho kết quả thời gian STTB trung vị là 10,6 tháng; STKTT là 4,6 tháng. Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, pha II, mù đôi của Lynch và cs (2012) trên 204 BN UTP không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV nhưng loại trừ di căn não, trong đó 65 trường hợp điều trị bằng phác đồ PC. Kết quả cho thấy ở nhóm PC, thời gian STTB trung vị là 8,3 tháng, tỷ lệ sống thêm 1 năm: 39,0%; 2 năm: 18,0%. Kết quả nghiên cứu của Zhou và cs (2013) trên 276 BN UTP không tế bào nhỏ loại không phải biểu mô vảy, trong đó 136 BN điều trị bằng

hoá chất PC cho thấy tỷ lệ kiểm soát bệnh của nhóm này là 89,0%; tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 26,0%; thời gian STKTT trung vị là 6,5 tháng.

Ở Việt Nam, nghiên cứu của Lê Thu Hà (2010) trên 45 BN UTP không tế bào nhỏ, giai đoạn IIIB-IV được hoá trị PC, thấy tỷ lệ kiểm soát khối u là 73,3%, trong đó tỷ lệ đáp ứng chung là 31,1%, thời gian sống thêm trung bình là 10,4 tháng cho cả hai giai đoạn. Nghiên cứu của Nguyễn Trọng Hiếu, Trần Đăng Khoa (2013) trên 44 BN UTP không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV điều trị bằng Paclitaxel nano-Carboplatin, tỷ lệ đáp ứng thực thể là 40,9%. Tuy nhiên, nghiên cứu này không chỉ rõ số trường hợp di căn não và kết quả điều trị của nhóm này.

Như vậy, cho tới nay chưa có một công trình khoa học nào ở trong nước nghiên cứu về điều trị kết hợp hoá chất toàn thân phác đồ PC với một phương pháp mới, tại chỗ là xạ phẫu dao gamma quay trong điều trị UTP không tế bào nhỏ di căn não.

## CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

81 BN được chẩn đoán xác định là UTP không tế bào nhỏ di căn não được điều trị bằng hóa chất PC kết hợp dao gamma quay tại Trung tâm Y học hạt nhân và ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1 năm 2009 đến tháng 7 năm 2014.

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

- Các BN được chẩn đoán xác định là UTP có kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô không tế bào nhỏ.
- Trên phim MRI có tổn thương di căn não: 1-3 u, đường kính lớn nhất mỗi u  $\leq 30$ mm, khối u ngấm thuốc sau tiêm, có phù não xung quanh.
- Chỉ số toàn trạng Karnofsky  $\geq 60$  hoặc chỉ số PS=0;1;2
- Chức năng gan thận, tủy xương trong giới hạn cho phép truyền hoá chất: Bạch cầu  $\geq 4$  (G/l); tiểu cầu  $\geq 100$  (G/l); huyết sắc tố  $\geq 100$  (g/l); GOT, GPT  $\leq 2$  lần giới hạn bình thường; bilirubin toàn phần  $\leq 1,5$  lần giới hạn bình thường; creatinin  $\leq 1,5$  lần giới hạn bình thường
- Không có các bệnh cấp tính và mạn tính trầm trọng. BN mới điều trị lần đầu. BN trên 18 tuổi, tự nguyện tham gia nghiên cứu

#### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

- BN không đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn trên là:
- BN có suy hô hấp, hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên, tràn dịch màng phổi, màng tim
  - BN có tổn thương di căn xương trên xạ hình xương và hoặc trên PET/CT
  - Các trường hợp chống chỉ định điều trị hoá chất: Suy gan, suy thận, mắc bệnh cấp và mạn tính trầm trọng, có nguy cơ tử vong gần.
  - Phụ nữ có thai hoặc nuôi con bú. BN có kết hợp bệnh ung thư khác

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

#### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Là nghiên cứu can thiệp lâm sàng không có nhóm chứng

### 2.2.2. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu được tính theo công thức:

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{1-p}{E^2 \cdot p}$$

### 2.3. Các bước tiến hành

#### 2.3.1. Khám lâm sàng, cận lâm sàng trước điều trị

Khám lâm sàng, cận lâm sàng ghi nhận các đặc điểm về tuổi; giới; tiền sử hút thuốc lá, thuốc lã; thời gian từ lúc có triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện; các triệu chứng lâm sàng; tình trạng toàn thân; đặc điểm khối u nguyên phát, hạch vùng; di căn não, ngoài não; chất chỉ điểm khối u (CEA, Cyfra 21-1); đặc điểm mô bệnh học.

#### 2.3.2. Tiến hành điều trị

##### 2.3.2.1. Điều trị hoá chất

Tính liều lượng Paclitaxel theo diện tích da (175mg/m<sup>2</sup>); liều Carboplatin với AUC=6. Liều hoá chất giảm dưới 85,0% liều chuẩn khi: Karnofsky =60; tuổi > 80. Tiến hành điều trị theo các bước.

##### 2.3.2.2. Điều trị tổn thương di căn não bằng xạ phẫu dao gamma quay

Sau khi kết thúc chu kỳ hoá chất thứ nhất 1-2 ngày. Tiến hành điều trị theo các bước: Chuẩn bị bệnh nhân và trang thiết bị; đặt khung cố định để định vị tổn thương; chụp MRI mô phỏng; lập kế hoạch xạ phẫu với liều lượng xạ phẫu từ 15- 24 Gy tùy theo đường kính lớn nhất, số lượng, vị trí của khối u não di căn, tình trạng toàn thân (24 Gy khi u nhỏ < 20 mm; một u; Karnofsky ≥90; di căn bán cầu đại não, tiểu não. Liều 15 Gy khi u to > 20 mm; 3u; chỉ số Karnofsky=60 hoặc di căn thân não); tiến hành điều trị; tháo khung định vị, kết thúc xạ phẫu; theo dõi, đánh giá và xử trí các tác dụng không mong muốn nếu có.

#### 2.3.3. Đánh giá kết quả điều trị

##### 2.3.3.1. Đáp ứng chủ quan

*Thời điểm đánh giá:* Từ khi bắt đầu điều trị đến khi kết thúc hoá chất, xạ phẫu. *Phương pháp đánh giá:* Hỏi BN và người nhà, quan sát BN khi thăm khám. *Mức độ:* Dựa vào sự thay đổi các triệu chứng chủ quan đánh giá 4 mức độ theo WHO: ĐUHT; ĐUMP; bệnh giữ nguyên; bệnh tiến triển.

##### 2.3.3.2. Đáp ứng khách quan

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

*Thời điểm đánh giá:* Sau khi kết thúc hoá chất 6 chu kỳ hoặc khi có các diễn biến bất thường về lâm sàng. Đối với BN điều trị < 6 chu kỳ hoá chất: Thời điểm đánh giá là sau khi kết thúc điều trị hoặc lần đánh giá cuối cùng nếu có. *Phương tiện đánh giá:* Khám lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh (X quang, siêu âm, CT, MRI), chẩn đoán y học hạt nhân (xạ hình SPECT xương, FDG PET/CT). *Các mức độ:* Đánh giá đáp ứng theo RECIST.

##### 2.3.3.3. Thay đổi chỉ số Karnofsky

##### 2.3.3.4. Kết quả sống thêm

Đánh giá sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier. Bao gồm STKTT, STTB, STKTT tại não. Phân tích sống thêm theo một số yếu tố: giới, tuổi, Karnofsky, số cơ quan di căn, số u não di căn, loại mô bệnh học, liều hoá chất, liều xạ phẫu.

#### 2.3.3.5. Các tác dụng không mong muốn

*Thời điểm đánh giá:* Xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu được thực hiện mỗi 3 tuần trước khi hoá trị hoặc khi xuất hiện các triệu chứng lâm sàng bất thường. Trong một số trường hợp đặc biệt được bổ sung xét nghiệm. Trong quá trình điều trị ghi nhận độc tính nặng nhất, cách khắc phục, sự gián đoạn điều trị. *Độc tính huyết học, chức năng gan thận:* Đánh giá theo tiêu chuẩn phân độ độc tính thuốc chống ung thư của WHO. *Các tác dụng không mong muốn khác:* Dựa vào tiêu chuẩn đánh giá các biến cố bất lợi phiên bản (CTCAE) 4.0 của Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ- 2009.

#### 2.4. Thu thập và xử lý số liệu

Các thông tin được thu thập qua bệnh án nghiên cứu đã thiết kế sẵn. Phương pháp thu thập thông tin: Thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng; viết thư tìm hiểu kết quả điều trị; gọi điện. Các số liệu được mã hoá và xử lý bằng phần mềm thống kê y học SPSS 16.0 với các thuật toán thống kê. Tính các giá trị sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier. Phân tích đơn biến: Sử dụng test Log-rank khi so sánh đường cong sống thêm giữa các nhóm. Phân tích đa biến: Sử dụng mô hình hồi qui Cox với độ tin cậy 95% (p=0,05).

## CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

**Bảng 3.1: Đặc điểm về tuổi, giới, thời gian từ khi có triệu chứng đến khi vào viện**

	Nhóm tuổi	n	%
Nhóm tuổi	<40	5	6,1
	40-49	10	12,3
	<b>50-59</b>	<b>25</b>	<b>30,9</b>
	<b>60-70</b>	<b>33</b>	<b>40,8</b>
	> 70	8	9,9
Giới	Nam	57	70,4
	Nữ	24	29,6
Thời gian từ khi có triệu chứng đến khi vào viện	< 1 tháng	14	17,3
	1-3 tháng	44	54,3
	> 3 tháng	23	28,4
Chỉ số Karnofsky	90	6	7,4
	80	29	35,8
	60-70	46	56,8
BMI	< 18,5	22	27,2
	18,5-24,9	58	71,6

**Nhận xét:** Phần lớn BN ở lứa tuổi trên 40 (93,9%), nam nhiều hơn nữ, BN đến viện trong vòng 1-3 tháng tính từ khi có triệu chứng chiếm tỷ lệ cao nhất (54,3%).

**Bảng 3.2: Các triệu chứng, hội chứng lâm sàng trước điều trị**

Triệu chứng		n	%
Triệu chứng, hội chứng thần kinh	Hội chứng tăng áp lực nội sọ	59	72,8
	Hội chứng tiêu não	13	16,0
	Liệt nửa người	16	19,8
	Co giật	6	7,4
	Giảm trí nhớ	14	17,3
	Không có triệu chứng thần kinh	12	14,8
Triệu chứng, hội chứng hô hấp	Ho khan	48	59,3
	Ho có đờm	14	17,3
	Ho ra máu	7	8,6
	Xẹp phổi	2	2,5
Không có triệu chứng hô hấp	8	9,9	
Triệu chứng, hội chứng do chèn ép, xâm lấn trong lồng ngực	Đau ngực	43	53,1
	Khàn tiếng	2	2,5
	Hội chứng Pancoast Tobias	4	4,9
Triệu chứng toàn thân	Mệt mỏi, chán ăn	56	69,1
	Sụt cân (cân nặng giảm trên 2%)	31	38,3
	Sốt trên 38 <sup>0</sup> C	2	2,5
	Hạch cổ	2	2,5

**Nhận xét:** Các triệu chứng thường gặp là: hội chứng tăng áp lực nội sọ (72,8%), mệt mỏi chán ăn (69,1%), ho khan (59,3%), đau ngực (53,1%). Có 9,9% BN không có triệu chứng hô hấp và 14,8% BN không có triệu chứng thần kinh trước khi điều trị.

**Bảng 3.3: Đặc điểm về tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào**

Tiền sử hút thuốc	Nam		Nữ		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
Không hút thuốc	6	10,5	24	100,0	30	37,0
Hút thuốc lá	16	28,1	0	0,0	16	19,8
Hút thuốc lá, thuốc lào	24	42,1	0	0,0	24	29,6
Hút thuốc lào	11	19,3	0	0,0	11	13,6

**Nhận xét:** Tỷ lệ BN có tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào là 63,0%, trong đó ở nam giới là 51/57(89,5%).

**Bảng 3.4: Đặc điểm khối u nguyên phát và hạch vùng**

Hạch vùng Khối u	N0	N1	N2	N3	Tổng
T1a	0	0	1	0	1
T1b	0	1	1	0	2
T2a	14	2	9	7	32
T2b	2	1	4	2	9
T3	0	1	1	2	4
T4	15	4	8	6	33
Tổng	31	9	24	17	81

**Nhận xét:** Trong số 81 BN có 44 trường hợp ở giai đoạn T1-2, chiếm 54,3%; có 31 trường hợp ở giai đoạn N0 (38,3%).

**Bảng 3.5: Số lượng, vị trí cơ quan di căn**

Số cơ quan di căn	Số lượng cơ quan bị di căn		n	%
	Số lượng	Vị trí		
Số cơ quan di căn	1	Phổi	41	50,6
	2	Gan	25	30,9
	3	Thượng thận	8	9,9
	4	Hạch động mạch chủ bụng	6	7,4
	5	Phân mền	1	1,2
Vị trí cơ quan di căn ngoài não	Phổi		15	18,5
	Gan		6	7,4
	Thượng thận		4	4,9
	Hạch động mạch chủ bụng		1	1,2
Phân mền		1	1,2	

**Nhận xét:** Có 50,6% BN chỉ có di căn não; 49,4% trường hợp ngoài não còn kết hợp các di căn ở các vị trí khác. Phổi là vị trí di căn ngoài não thường gặp nhất (18,5%)

**Bảng 3.6: Đặc điểm di căn não**

Đặc điểm	n	%	
Số u não di căn	1	42	51,9
	2	26	32,1
	3	13	16,0
Vị trí di căn não	Bán cầu đại não	67	82,8
	Tiểu não	4	4,9
	Bán cầu đại não+tiểu não	10	12,3
Kích thước u não trung bình	< 10	3	3,7
	10-19	22	27,2
	20-30	56	69,1

**Nhận xét:** Tỷ lệ di căn não 1 u là 51,9%; ở bán cầu đại não là 82,8%; kích thước dưới 20 mm là 30,9%.

**Bảng 3.7: Đặc điểm về chất chỉ điểm khối u, loại mô bệnh học**

Tỷ lệ %	Đáp ứng hoàn toàn	Đáp ứng một phần	Bệnh ổn định
100	20 (29,0%)	19 (23,5%)	25 (30,9%)
80	42 (60,9%)	43 (53,1%)	22 (27,2%)
60	6 (8,7%)	12 (14,8%)	11 (13,6%)
40	1 (1,4%)	7 (8,6%)	23 (28,3%)
20	3,3	40	40 (49,4%)
0	Cyfra21-1 (n = 69)	3,3-10	24 (29,6%)
	Triệu chứng thần kinh (n = 69)	Triệu chứng ngoài hệ thần kinh (n = 81)	14 (17,3%)
	Biểu mô tuyến	Biểu mô vảy	62 (76,6%)
	Biểu mô biểu mô	Tế bào lớn	1 (1,2%)
	Biểu mô tuyến vảy		1 (1,2%)

**Biểu đồ 3.1: Đáp ứng lâm sàng theo nhóm triệu chứng**

Lưu ý: Trong số 69 BN có triệu chứng thần kinh, 67 trường hợp cải thiện triệu chứng chiếm 89,9%, trong đó hệ hoàn toàn triệu chứng ở 29,0% BN.

**Bảng 3.10: Thay đổi kích thước, tính chất u sau điều trị**

Nhận xét: 30,9% BN có CEA và 49,4% BN có Cyfra 21-1 huyết thanh trong

Đáp ứng khách quan	Trước điều trị		Sau điều trị		p		
	n	%	n	%			
<b>Bảng 3.8: Đối chiếu loại mô bệnh học với một số yếu tố liên quan</b>							
Kích thước u nguyên phát (cm)	3-7	54 (66,7%)	35	43,2	0,042		
	> 7	27	33,3				
Phân loại mô bệnh học	Ung thư biểu mô tuyến	22 (27,6%)	10	12,3	0,046		
	Ung thư biểu mô vảy	19 (23,5%)	11	13,6			
Kích thước u đi căn não (ng/ml)	CEA ≤ 10	148	28,6	10	26	249,5	0,039
	CEA > 10	489	66,9	7	45	533,8	
Cyfra 21-1 (ng/ml)	Cyfra ≤ 3,3	32 (22,08%)	6,94	0	11,22	38,35	0,293
	Cyfra > 3,3	109	85,2	11	30	416,2	
Tính chất u đi căn não	Ở trên ngưỡng hàng	mq tuyến: 148 (14,8%)	CEA ≤ 5 ng/ml	3,80	10,024		

Nhận xét: Ở trên ngưỡng hàng mq tuyến: 148 (14,8%) CEA ≤ 5 ng/ml (3,80) hơn (48/62=77,4% so với 7/17= 41,2%, p=0,004) nhưng Cyfra 21-1 >3,3ng/ml thấp hơn (10/45=22,2% so với 11/30= 36,7%, p=0,039) sau điều trị. Kết quả điều trị trước điều trị (p<0,05). Sau điều trị, có 23/81 BN u đi căn não dạng đặc.

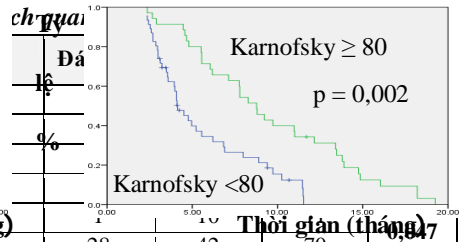
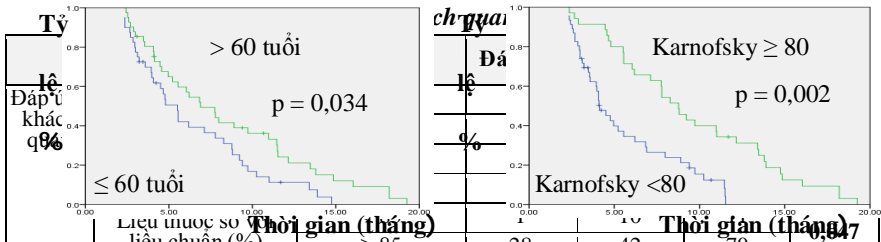
**Bảng 3.9: Thay đổi về chỉ số Karnofsky sau điều trị**

Thay đổi chỉ số Karnofsky	ĐUKQ		ĐUKQ tại não		ĐUKQ ngoài não	
	Tăng	%	Tăng	%	Tăng	%
ĐUKQ	12	14,9	12	14,9	12	14,9
ĐUKQ tại não	19	23,5	19	23,5	19	23,5
ĐUKQ ngoài não	26	32,1	26	32,1	26	32,1

**Bảng 3.11: Đáp ứng sau điều trị**

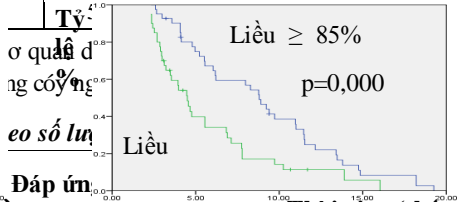
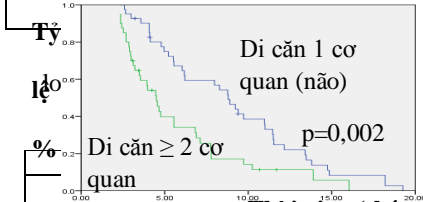
Thay đổi chỉ số ĐUKQ	ĐUKQ		ĐUKQ tại não		ĐUKQ ngoài não	
	Tăng	%	Tăng	%	Tăng	%
ĐUKQ	12	14,9	12	14,9	12	14,9
ĐUKQ tại não	19	23,5	19	23,5	19	23,5
ĐUKQ ngoài não	26	32,1	26	32,1	26	32,1

Nhận xét: Trong số 81 BN, có 39 trường hợp ĐUKQ, chiếm 35,8%. Trong đó ĐUKQ là 19,8% (6/8) BN cải thiện chỉ số Karnofsky sau điều trị. Trong số 81 BN có 67 trường hợp đáp ứng khách quan, chiếm 82,7%, trong đó ĐUKQ là 17,3%.



**Biểu đồ 3.3: STKT theo nhóm tuổi và theo Karnofsky**

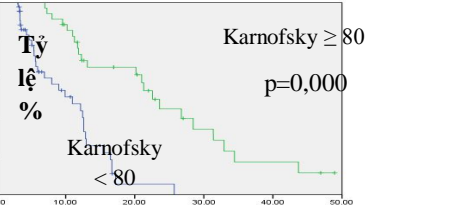
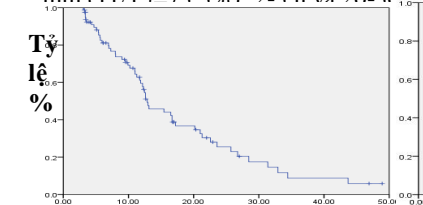
Liều nước so với liều chuẩn (%)	Thời gian (tháng)	Thời gian (tháng)
≥ 85	28	42
Biểu mô tuyến	37	62
<b>Nhận xét:</b> Ở nhóm > 60 tuổi: trung vị STKT là 6,9 tháng; STKT 6 tháng là 59,7% cao hơn có ý nghĩa so với 5,5 tháng; 42,1% tương ứng ở nhóm ≤ 60 tuổi	37	62
Đáp ứng khác quan tại não	36	41
<b>Nhận xét:</b> Ở nhóm Karnofsky ≥ 80: trung vị STKT là 8,8 tháng; STKT 6 tháng là 71,4% cao hơn có ý nghĩa so với 4,1 tháng; 34,5% tương ứng ở nhóm Karnofsky < 80 (p=0,002).	36	41
<b>Tổng</b>	6	11



**Biểu đồ 3.4: STKT theo số cơ quan di căn và theo liều hóa chất**

Số lượng di căn	Thời gian (tháng)	Thời gian (tháng)
< 20	10	10
20-30	20	24
30-40	10	14
40-50	10	22
50-60	10	22
<b>Tổng</b>	59	81

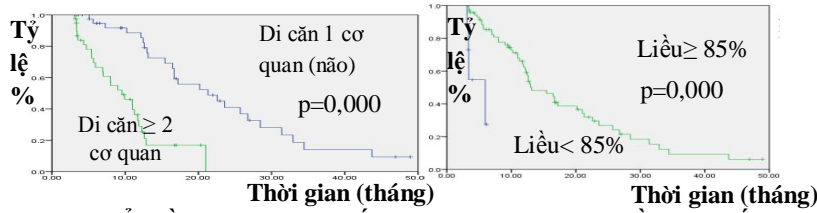
**Nhận xét:** Ở nhóm chỉ có di căn não: trung vị STKT là 8,8 tháng; STKT 6 tháng là 67,2% cao hơn có ý nghĩa so với 4,5 tháng; 34,1% tương ứng ở nhóm có di căn ngoại não kết hợp (p=0,002). Ở nhóm nhận liều hóa chất > 85% liều chuẩn có trung vị STKT là 6,8 tháng. STKT 6 tháng là 55,9% cao hơn có ý nghĩa so với 3,1 tháng; 0,0% tương ứng ở nhóm nhận liều < 85% (p<0,001).



**Biểu đồ 3.5: Thời gian sống không tiến triển (TSS) theo Karnofsky**

Thời gian TSS trung vị là 12,9 tháng, trung bình là 17,8 ± 15,0 tháng; SRTTB 6 tháng là 81,1%, 1 năm là 59,5%. Trung vị SRTTB ở nhóm BN có Karnofsky < 80 (tháng) (min: 2,3; max: 19,3) STKT 6 tháng là 81,5%, 6 tháng: 51,1%, 1 năm: 17,9%.





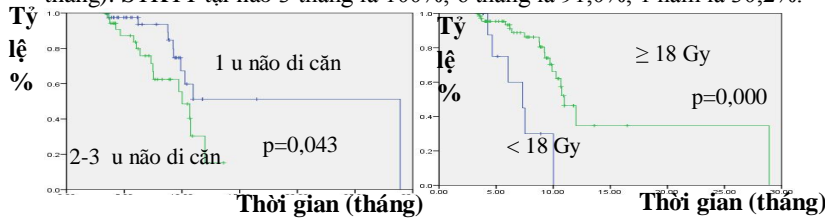
**Biểu đồ 3.6: STTB theo số cơ quan di căn và theo liều hoá chất**

**Nhận xét:** Trung vị STTB ở nhóm chỉ có di căn não là 21,3 tháng, có di căn ngoài não kết hợp là 9,6 tháng ( $p < 0,001$ ); ở nhóm nhận liều hoá chất  $< 85\%$  là 5,9 tháng, nhận liều  $\geq 85\%$  là 13,1 tháng ( $p < 0,001$ )



**Biểu đồ 3.7: STKTT tại não**

- STKTT tại não trung vị là 10,8 tháng (min: 3,5 tháng; max: 28,9 tháng). STKTT tại não 3 tháng là 100%; 6 tháng là 91,0%; 1 năm là 30,2%.



**Biểu đồ 3.8: STKTT tại não theo số u não di căn và liều xạ phẫu**

**Nhận xét:** Ở nhóm di căn não 1u có trung vị STKTT tại não là 16,5 tháng; STKTT 6 tháng là 97,5% cao hơn có ý nghĩa so với 7,5 tháng và 83,6% tương ứng ở nhóm di căn não nhiều u ( $p = 0,043$ ).

**Bảng 3.14: Phân tích đa biến các yếu tố liên quan sống thêm**

Sống thêm	Yếu tố	Hệ số $\beta$	Sai số chuẩn	p	Tỷ suất nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy (95% CI)
STKTT	Karnofsky ( $\geq 80$ ; $< 80$ )	-1,028	0,302	<b>0,001</b>	0,358	0,198 - 0,647
	Số cơ quan di căn ( $> 1$ ; 1)	0,569	0,275	<b>0,038</b>	1,766	1,031- 3,026
STTB	Karnofsky ( $\geq 80$ ; $< 80$ )	-1,318	0,350	<b>0,000</b>	0,268	0,135-0,532
	Số cơ quan di căn ( $> 1$ ; 1)	1,896	0,400	<b>0,000</b>	6,656	3,042-14,564
STKTT tại não	Số lượng u não di căn (1; 2-3)	-0,554	0,477	<b>0,024</b>	0,574	0,225-1,465

**Nhận xét:** Số u não là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STKTT tại não của BN ( $p < 0,05$ ). BN di căn não 1 u giảm 42,6% nguy cơ tiến triển tại não.

**Liều  $> 85\%$  Bảng 3.15: Tác dụng không mong muốn**

Độc tính	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Đau đầu	12	14,8	56	69,1	8	9,9	3	3,7	2	2,5
Hạ bạch cầu	63	77,8	5	6,2	6	7,4	5	6,2	2	2,5
Hạ BCTT	62	76,5	2	2,5	7	8,6	8	9,9	2	2,5
Hạ tiểu cầu	77	95,1	3	3,7	1	1,2	0	0,0	0	0,0
Men gan	65	80,3	15	18,5	1	1,2	0	0,0	0	0,0
Creatinin	76	93,8	5	6,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Rụng tóc	0	0,0	22	27,2	59	72,8				
Buồn nôn	58	71,6	21	25,9	2	2,5	0	0,0	0	0,0
Nôn	69	85,2	11	13,6	1	1,2	0	0,0	0	0,0
Tiêu chảy	75	92,6	6	7,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Rối loạn thân kinh cảm giác ngoại vi	60	74,1	20	24,7	1	1,2	0	0,0	0	0,0
Đau cơ	65	80,2	16	19,8						
Đau khớp	67	82,7	14	17,3						

**Nhận xét:** Tỷ lệ hạ huyết sắc tố là 85,2%; hạ bạch cầu là 22,2%; hạ bạch cầu trung tính là 23,5%; hạ tiểu cầu là 4,9%; trong đó độ 1-2 là 79,0%; 14,6%; 11,1%; 4,9% tương ứng. Tỷ lệ tăng men gan (GOT, GPT) là 19,7%; tăng creatinin là 6,2%.

**CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN**

**4.1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng**

**4.1.1. Tuổi, giới, thời gian từ khi có triệu chứng đầu tiên đến khi vào viện**

Trong số 81 BN nghiên cứu, phần lớn BN ở nhóm tuổi trên 40 (93,9%), trong đó lứa tuổi thường gặp là 50 -70, chiếm 71,7%. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu trước đây về UTP. Nghiên cứu của chúng tôi thấy UTP không tế bào nhỏ di căn não gặp ở nam nhiều hơn nữ với tỷ lệ nam/nữ = 2,4. Tỷ lệ này có thấp hơn các nghiên cứu về UTP nói chung. Tuy nhiên, kết quả này tương tự nghiên cứu của Baosheng và cs (2000) về UTP di căn não đơn ổ với tỷ lệ nam/nữ là 2,9. Ở Việt Nam, cho tới nay chưa có nhiều nghiên cứu về UTP di căn não. Nghiên cứu của Nguyễn Thanh Phương (2012) trên 30 BNUTP di căn não, tỷ lệ nam/nữ = 2,8. Xu hướng UTP di căn não gặp ở nữ nhiều hơn nam được thấy trong nghiên cứu của Nguyễn Tuyết Mai (2013). Tuy nhiên, cỡ mẫu của nghiên cứu này còn nhỏ (8/13 BN là nữ). Điều này có thể là đặc điểm riêng của nhóm BNUTP di căn não: Khoảng cách chênh lệch về tỷ lệ mắc nam/nữ được rút ngắn hơn so với UTP nói chung.

Biểu đồ 3.2 cho thấy, phần lớn BN đến viện trong 3 tháng đầu kể từ khi có triệu chứng đầu tiên, chiếm 71,6%. Trong đó 17,3% tổng số trường hợp đến viện trong 1 tháng đầu. Kết quả này phù hợp với nhận xét của một số tác giả nghiên cứu về UTP giai đoạn muộn. Theo Ngô Quý Châu (2008), Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuận, Nguyễn Tuyết Mai (2010) phối là cơ quan ở sâu trong cơ thể, các triệu chứng thường không đặc hiệu, có thể gặp ở nhiều loại bệnh khác nhau của hệ hô hấp.

**4.1.2. Triệu chứng lâm sàng, tiền sử hút thuốc**

Do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là các BNUTP giai đoạn muộn đã có di căn xa nên các triệu chứng lâm sàng đa dạng. Chúng tôi chia các triệu



chứng này thành 4 nhóm: Triệu chứng hô hấp; triệu chứng thần kinh; triệu chứng chèn ép, xâm lấn trong lồng ngực và nhóm triệu chứng khác. Kết quả phân tích cho thấy, nhóm triệu chứng hô hấp là những dấu hiệu thường gặp nhất, có ở 90,1% số BN nghiên cứu. Trong đó ho khan là triệu chứng phổ biến nhất, gặp ở 59,3% BN, tiếp theo là ho có đờm (17,3%), ho ra máu (8,6%). Kết quả này phù hợp với các nhận xét của nhiều tác giả nghiên cứu về UTP nói chung: ho khan, đau ngực là các triệu chứng thường gặp nhất. Trong nhóm triệu chứng thần kinh, chúng tôi thấy tăng áp lực nội sọ là hội chứng thường gặp nhất, chiếm 72,8%. Các BN này biểu hiện bằng triệu chứng đau đầu, buồn nôn, nôn, rối loạn ý thức,... Kết quả này cũng phù hợp với các nhận xét của Nguyễn Thanh Phương (2012), Andrew, Patrick, Santosh (2005), Chamberlain (2012). Theo NCCN (2013), khoảng 10% các trường hợp di căn não nhưng không có triệu chứng lâm sàng. Các trường hợp không có triệu chứng thần kinh trong nghiên cứu của chúng tôi, lúc đầu được chẩn đoán xác định là UTP không tế bào nhỏ nhưng trong quá trình đánh giá giai đoạn, chúng tôi chụp MRI sọ não và phát hiện các tổn thương di căn. Trong số 12 BN này, 3 trường hợp có kích thước dưới 10 mm, 9 trường hợp kích thước từ 10-20 mm và đều ở thùy trán và thùy đỉnh của bán cầu đại não. Điều này cho thấy, vai trò của chụp MRI trong việc phát hiện tổn thương di căn não ở những BN không có triệu chứng thần kinh.

Nghiên cứu của chúng tôi thấy 63,0% BN có tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào. Phân tích theo giới, tỷ lệ hút thuốc ở nam giới là 89,5 %, trong khi ở nữ giới không có BN nào hút thuốc. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả trong nước trong thời gian gần đây.

#### 4.1.3. Đặc điểm khối u nguyên phát, hạch vùng

Chúng tôi đánh giá tổn thương khối u nguyên phát, hạch vùng, di căn xa bằng khám lâm sàng, nội soi phế quản, chẩn đoán hình ảnh (CT lồng ngực, MRI sọ não, siêu âm ổ bụng), chẩn đoán y học hạt nhân (xạ hình xương, PET/CT) và áp dụng phân loại TNM theo AJCC 2010, chúng tôi thấy có 54,3% BN ở giai đoạn T1-2, trong đó T2 là 50,6%. Nghiên cứu của Nguyễn Thanh Phương (2012) cũng cho thấy, có 10 trường hợp giai đoạn T1-2 trong tổng số 30 BNUTP (trong đó có 29 BNUTP không tế bào nhỏ), chiếm 33,3%. Điều này cho thấy, UTP không tế bào nhỏ di căn não được xếp vào giai đoạn muộn (giai đoạn IV) nhưng không phụ thuộc vào độ lớn của T, nhiều BN ở giai đoạn T nhỏ nhưng đã có di căn não. Vì vậy, việc đánh giá toàn thân, trong đó có chụp MRI sọ não đóng vai trò hết sức quan trọng để phát hiện các tổn thương di căn não ngay cả khi T còn sớm.

Nghiên cứu của chúng tôi thấy tỷ lệ di căn hạch vùng là 61,7% (50/81), trong đó giai đoạn N2 gặp nhiều nhất (24/81=29,6%). Kết quả này phù hợp với nhận xét của Nguyễn Thanh Phương (2012). Tuy nhiên, tỷ lệ phát hiện hạch vùng trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu khác về UTP. Nghiên cứu của Lê Hoàn, Ngô Quý Châu (2013), tỷ lệ phát hiện hạch vùng là 40,5%. Tỷ lệ này trong nghiên cứu của Trần Nguyễn Phú (2005) là 52,8%. Trong hai nghiên cứu này, đánh giá tình trạng hạch vùng dựa vào chụp x quang và CT lồng ngực. Trong khi đó, nghiên cứu của chúng tôi có một số BN được chụp PET/CT với độ nhạy, độ đặc hiệu cao hơn trong việc phát hiện di căn hạch vùng. Hơn nữa, BN trong nghiên cứu của chúng tôi đã có di căn xa, tức là bệnh đã ở giai đoạn muộn. Mặc dù vậy, chúng tôi cũng ghi nhận một tỷ lệ không nhỏ (40/81=49,4%) các BN tuy đã có di căn não nhưng tổn thương hạch trên CT hoặc PET/CT chỉ ở giai đoạn N0-1, trong đó N0 là 38,3% (31/81).

#### 4.1.4. Đặc điểm di căn xa

Mặc dù chúng tôi đã loại trừ các trường hợp di căn xương, tràn dịch màng phổi, màng tim ác tính nhưng trong số 81 BN, có 49,4% trường hợp ngoài tổn thương di căn não còn kết hợp với tổn thương ở các vị trí khác. Trong đó, di căn phổi thường gặp nhất, chiếm 18,5 %, tiếp theo là gan (7,4%), thượng thận (4,9%). Trong số 81 BN nghiên cứu, di căn não 1 u chiếm 51,9 %, cao hơn so với loại 2 u (32,1%) và 3 u (16,0%). Theo y văn, khi có nhiều u não trên một BN ung thư thường là do di căn. Tuy nhiên, theo Khosla, 50% các trường hợp di căn não là một u, 20% là 2 u, 30% là từ 3 u trở lên. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù chỉ lựa chọn những BN di căn không quá 3 u nhưng tỷ lệ di căn 1 u vẫn chiếm ưu thế (51,9%). Đối với các trường hợp di căn não 1 u, để chẩn đoán phân biệt với các tổn thương lành tính (tổn thương lao, sản não, áp xe não...) và các u nguyên phát ở não chúng tôi dựa vào các dấu hiệu di căn não điển hình trên hình ảnh MRI (dấu hiệu phù não quanh, ngấm thuốc dạng viền sau tiêm chất đối quang từ) kết hợp với lâm sàng (tiền sử lao, tiền sử ăn uống, có ổ nhiễm trùng, hội chứng nhiễm trùng...), cận lâm sàng (cộng thức máu, phản ứng huyết thanh, xét nghiệm dịch não tủy...). Trong một số trường hợp nghi ngờ, chúng tôi chụp cộng hưởng từ phổ, cộng hưởng từ khuếch tán. Nghiên cứu vị trí tổn thương di căn não trên phim MRI, kết quả cho thấy, trong 81 BN có 82,8% trường hợp di căn ở bán cầu đại não; 4,9% ở tiểu não và 12,3% ở cả bán cầu đại não và tiểu não. Theo Eichler, Loeffler (2007), vị trí di căn não hay gặp nhất là ở bán cầu đại não (80%), tiếp theo là tiểu não (15%), thân não (5%). Điều này có thể được giải thích là do mức độ tưới máu ở các vùng nhu mô não khác nhau. Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi chỉ gồm những BN có u di căn không quá 30 mm. Đây là giới hạn kích thước mà nhiều nghiên cứu trước đó đã chứng minh phương pháp xạ phẫu định vị bằng dao gamma có hiệu quả tốt nhất. Trong đó, 30,9% BN có kích thước u dưới 20 mm, còn lại 69,1% là từ 20- 30 mm. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, cũng gặp 3 trường hợp có kích thước u não dưới 10 mm. Tuy nhiên, cả 3 BN đều không có triệu chứng thần kinh nhưng chúng tôi phát hiện di căn não dựa vào chụp MRI sọ não trước khi điều trị.

#### 4.1.5. Đặc điểm về chất chỉ điểm khối u, mô bệnh học

Kết quả của chúng tôi cho thấy nồng độ CEA trung vị trong huyết thanh là 14,43 ng/ml. Tỷ lệ BN có CEA > 5 ng/ml (độ nhạy) là 69,1%; trong đó, BN có CEA > 20ng/ml, chiếm 41,9%. Độ nhạy của CEA trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn kết quả của Lê Ngọc Hùng, Trần Minh Thông (2013) (81,2%) do nghiên cứu này lấy ngưỡng là 3 ng/ml. Bảng 3.7 cho thấy, trong 81 BN, 50,6% trường hợp có Cyfra 21-1 > 3,3 ng/ml. Điều này chỉ ra độ nhạy của Cyfra 21-1 trong UTP không tế bào nhỏ di căn não thấp hơn so với CEA (50,6% so với 69,1%). Kết quả của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Điều Thị Thuý Chuyên và cs (2012) (59,3%), nhưng thấp hơn của Lê Ngọc Hùng, Trần Minh Thông (2013) (76,0%) do giá trị ngưỡng được sử dụng là 2,0ng/ml và cao hơn nghiên cứu của Xiang và cs (2011), (24,1%) với giá trị ngưỡng là 4,0ng/ml. Áp dụng phân loại mô bệnh học của WHO-2004 cho UTP, nghiên cứu của chúng tôi thấy 62/81 (76,6%) BN ung thư biểu mô tuyến; 21,0% ung thư biểu mô vảy. Trong các nghiên cứu về UTP di căn não của các tác giả trong nước và quốc tế đều ghi nhận loại biểu mô tuyến chiếm cao nhất và cao hơn nhiều so với loại biểu mô vảy. Theo Nguyễn Thanh Phương (2012, n=30), ung thư biểu mô tuyến chiếm 66,7% trong khi loại biểu mô vảy là 10% (biểu

mô tuyến/biêu mô vảy= 6,7 lần).Nguyễn Tuyết Mai nghiên cứu 13 BN UTP di căn não thì 100% BN là ung thư biểu mô tuyến. Noel và cs (2003) nghiên cứu trên 92 BN UTP: Tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến là 59%, biểu mô vảy là 15% (tuyến/vảy=3,9) . Tỷ lệ này trong nghiên cứu của chúng tôi là 3,6. Nghiên cứu của của Escuina và cs (2007) cho nhận xét: UTP không tế bào nhỏ di căn não chủ yếu gặp ở loại biểu mô tuyến. Hay nói cách khác, UTP loại biểu mô tuyến thường hay di căn não nhiều hơn ung thư biểu mô vảy.

Khi so sánh 2 nhóm, chúng tôi thấy nhóm ung thư biểu mô tuyến có CEA >5 ng/ml là 77,5% (48/62); trong khi tỷ lệ này ở biểu mô vảy là 41,2% (7/17). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p=0,004$ ). Nghiên cứu của Xiang (2011), tỷ lệ CEA>5ng/ml nhóm ung thư biểu mô tuyến là 79,1%, trong khi ở biểu mô vảy là 8,5% tương tự như nghiên cứu của chúng tôi. Nhóm biểu mô tuyến có Cyfra 21-1 vượt ngưỡng 3,3 ng/ml thấp hơn nhóm biểu mô vảy (30/62=48,4% so với 11/17=64,8%). Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ( $p= 0,233$ ). Nghiên cứu của Xiang và cs (2011), BN có Cyfra 21-1>4,0ng/ml ở nhóm ung thư biểu mô tuyến là 8,6%, trong khi ở nhóm biểu mô vảy là 79,1%. Theo Vasic (2007), tỷ lệ Cyfra 21-1 vượt ngưỡng gặp nhiều nhất ở nhóm UTP loại biểu mô vảy, trong khi CEA hay gặp ở ung thư biểu mô tuyến.

#### 4.2. Kết quả điều trị

##### 4.2.1. Thay đổi chỉ số Karnofsky

Đánh giá sự thay đổi chỉ số Karnofsky so với trước điều trị, chúng tôi thấy 80,3% BN có cải thiện chỉ số này. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Baosheng và cs (2000) về xạ phẫu tổn thương di căn não 1 u, kích thước dưới 45 mm ở UTP: Karnofsky tăng so với trước điều trị ở nhóm điều trị xạ phẫu đơn thuần là 82,6%.

##### 4.2.2. Đánh giá đáp ứng

###### 4.2.2.1. Đáp ứng chủ quan

Theo dõi trong và sau khi kết thúc điều trị, chúng tôi thấy 67/81 (82,7%) trường hợp có đáp ứng với điều trị, trong đó 17,3% BN hết hoàn toàn triệu chứng chủ quan. Tỷ lệ đáp ứng chủ quan trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu về hiệu quả của phác đồ PC trên BN UTP không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV nói chung của Lê Thu Hà (2010) là 77,7% và của Trần Đình Thanh và cs (2013) là 74,5% mặc dù tất cả BN trong nghiên cứu của chúng tôi đều là giai đoạn IV, có di căn não. Điều này được giải thích do nghiên cứu của chúng tôi ngoài điều trị hoá chất PC, còn kết hợp dao gamma quay. Bảng 3.9 và biểu đồ 3.1 cho thấy, trong 69 BN có triệu chứng thần kinh thì 62 trường hợp cải thiện triệu chứng hoàn toàn hoặc một phần, chiếm 89,9%. Điều này khẳng định tác dụng của xạ phẫu dao gamma quay. Như vậy, dao gamma quay đã giúp cải thiện triệu chứng thần kinh và làm tăng tỷ lệ đáp ứng chủ quan ở BN UTP không tế bào nhỏ di căn não.

###### 4.2.2.2. Đáp ứng khách quan

Đánh giá đáp ứng theo RECIST, chúng tôi thu được tỷ lệ đáp ứng khách quan toàn bộ là 35,8%, trong đó có 1 trường hợp đáp ứng hoàn toàn cả tổn thương tại não và ngoài não, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 66,7%. Cho tới nay, chưa có nghiên cứu nào về điều trị hoá chất PC kết hợp dao gamma quay trong điều UTP không tế bào nhỏ di căn não. Vì vậy, chúng tôi chỉ so sánh với một số nghiên cứu về PC trong điều trị UTP không tế bào nhỏ giai đoạn III-IV, không rõ hoặc có ít BN di căn não.

**Bảng 4.1: Tỷ lệ đáp ứng khách quan trong một số nghiên cứu về hoá chất PC trong UTP không tế bào nhỏ**

Tác giả (năm, cỡ mẫu)	Đặc điểm BN	Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ
Stathopoulos và cs (2004, n=185)	IIIA-IV, 11 di căn não	45,9%
Mok và cs (2009, n=608)	IIIB-IV, biểu mô tuyến, không rõ số di căn não	43,0%
Zhou và cs (2013, n=136)	IIIB-IV, không tế bào nhỏ, không vảy, không rõ số di căn não	26,0% (kiểm soát khối u: 89,0%)
Lê Thu Hà (2010, n= 45)	IIIB-IV, không rõ số di căn não, Karnofsky > 70	31,1% (kiểm soát khối u: 73,3%)
Nguyễn Trọng Hiều, Trần Đăng Khoa (2013, n=44)	IIIB-IV, không rõ số di căn não, Karnofsky ≥ 70	40,9%
Phạm Văn Thái (2014, n=81)	IV, di căn não, Karnofsky ≥ 60, kết hợp dao gamma quay	35,8% (kiểm soát khối u: 66,7%)

Đánh giá sự thay đổi kích thước khối u nguyên phát ở phổi, chúng tôi thấy hoá chất PC đã làm thu nhỏ khối u (từ  $5,26 \pm 1,92$  cm xuống  $2,14 \pm 1,33$ ;  $p < 0,05$ ). Trước điều trị, có 11,1% BN với  $u \leq 3$  cm nhưng sau điều trị tỷ lệ này là 44,5%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Như vậy, hoá chất PC đã giúp điều trị có hiệu quả trong việc điều trị tổn thương nguyên phát ở phổi và khi kết hợp với dao gamma quay đã làm tăng tỷ lệ đáp ứng khách quan toàn bộ, đạt được kết quả cao hơn một số nghiên cứu điều trị PC đơn thuần ở giai đoạn IIIB-IV, không rõ di căn não hoặc có toàn trạng tổn thương nguyên cứu của chúng tôi. Qua phân tích, chúng tôi thấy: chỉ số Karnofsky, số lượng u di căn, loại mô bệnh học, liều thuốc so với liều chuẩn lành vùng yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng khách quan. Bảng 3.10 cho thấy, kích thước trung bình của u di căn não sau điều trị nhỏ hơn có ý nghĩa so với trước điều trị ( $11,22 \pm 2,35$  so với  $22,08 \pm 6,94$ ;  $p = 0,039$ ). Đánh giá sự thay đổi về hình thái khối u sau điều trị, có 23/81 BN u di căn não dạng đặc bị thoái hoá, hoại tử chuyển thành u có cấu trúc dạng nang, chiếm 28,4%. Tỷ lệ u có cấu trúc dạng nang sau điều trị là 53,8% cao hơn hẳn so với trước điều trị là 14,8%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,024$ ). Qua phân tích, chúng tôi thấy tỷ lệ đáp ứng khách quan tại não là 72,9% (59/81) cao hơn hẳn so với tỷ lệ đáp ứng ngoài não (27/81 = 33,3%). Trong số 59 trường hợp đáp ứng, có 16 BN đáp ứng hoàn toàn (khối u biến mất), chiếm 19,8% và 43 BN đáp ứng một phần (thu nhỏ kích thước u) (53,1%). Như vậy, mặc dù hoá chất tập trung thuốc ở nhu mô não với nồng độ thấp và tỷ lệ đáp ứng không cao như ở ngoài não nhưng khi kết hợp với dao gamma quay đã làm tăng tỷ lệ đáp ứng với điều trị và đạt tỷ lệ kiểm soát bệnh 90,1%. Điều này phù hợp với nhiều nghiên cứu của các tác giả nước ngoài về xạ phẫu điều trị trí di căn não với tỷ lệ kiểm soát khối u não 90-97%, tùy từng nghiên cứu. So sánh hiệu quả của dao gamma quay với phương pháp điều trị phổ biến trước đây là xạ trị toàn não với tỷ lệ đáp ứng khoảng 40,0-60,0% thì kết quả này cao hơn. Theo nhiều tác giả, tổn thương di căn não với đặc điểm thường là hình cầu, gianh giới rõ, ít xâm lấn, kích thước nhỏ nên rất thích hợp cho xạ phẫu. Nguyên lý của xạ phẫu nói chung, trong đó có dao gamma quay là sử dụng liều bức xạ cao (15-24 Gy), trong một lần chiếu xạ, tập chung chính xác vào khối u di căn, nhờ thiết bị cố định và định vị nên sẽ tạo ra hiệu ứng sinh học cao, phá huỷ tổn thương. Nhờ vậy, tỷ lệ đáp ứng sẽ cao hơn xạ trị toàn não (với liều lượng bức xạ thấp hơn, trong nhiều buổi chiếu). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy đáp ứng tại não cao hơn ở những BN di căn não 1 u, kích thước nhỏ dưới 20 mm, nhận liều bức xạ 18-24 (Gy) so với nhóm còn lại ( $p < 0,05$ ).

Tóm lại, xạ phẫu dao gamma quay đã khắc phục được nhược điểm của hoá chất, làm biến mất khối u (19,8%), thu nhỏ kích thước u (53,1%), thay đổi hình thái tổn thương (thoái hoá chuyên dạng nang) ở 28,4% BN. Tỷ lệ kiểm soát khối u não sau điều trị là 90,1%.

#### 4.2.3. Kết quả sống thêm

##### 4.2.3.1. Sống thêm không tiến triển

Cho tới nay, mặc dù có nhiều tiến bộ về chẩn đoán và điều trị nhưng UTP không tế bào nhỏ vẫn là bệnh có tiên lượng xấu, bệnh thường tiến triển nhanh với thời gian sống thêm toàn bộ (STTB) và sống thêm không tiến triển (STKTT) ngắn, đặc biệt trong trường hợp giai đoạn muộn đã có di căn xa. Một trong những mục đích chính của điều trị trong các trường hợp này là kéo dài thời gian sống thêm không tiến triển cho người bệnh. Nhiều nghiên cứu của các tác giả trên thế giới cho thấy, phác đồ PC trong điều trị UTP không tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển (bao gồm cả giai đoạn IIIB) giúp kéo dài thời gian STKTT trung vị từ 2,9 đến 5,8 tháng và cao hơn so với nhiều phác đồ khác. Tuy nhiên các nghiên cứu này đều loại trừ hoặc có ít BN di căn não. Để khắc phục nhược điểm của hoá chất là không hoặc ít qua hàng rào máu não, chúng tôi kết hợp hoá chất PC với dao gamma quay để tiêu diệt các tổn thương di căn não. Kết quả nghiên cứu cho thấy, việc phối hợp giữa biện pháp điều trị toàn thân và tại chỗ đã mang lại hiệu quả về kéo dài thời gian STKTT cho người bệnh với giá trị trung bình là 7,5 tháng trung vị là: 6,0 tháng. STKTT 6 tháng: 51,1%; 1 năm: 17,9%.

##### 4.2.3.2. Sống thêm toàn bộ

Hiện nay, ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về đánh giá kết quả sống thêm ở BN UTP di căn não được điều trị hoá chất kết hợp dao gamma. Các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài về xạ phẫu dao gamma trong điều trị tổn thương di căn não từ UTP cho thời gian STTB trung vị từ 8,0 đến 18,0 tháng, tùy từng nghiên cứu. Tuy nhiên, phần lớn các báo cáo này không nói rõ loại biện pháp điều trị kết hợp, loại phác đồ hoá chất và loại xạ phẫu không phải là dao gamma quay. Một số nghiên cứu có kết quả thấp hơn của chúng tôi, do đối tượng bao gồm cả các BN di căn não do bệnh tiến triển sau thất bại với các phương pháp điều trị khác và cả các trường hợp UTP tế bào nhỏ. Trong khi đối tượng của chúng tôi là các BN được chẩn đoán UTP không tế bào nhỏ di căn não ngay từ thời điểm trước điều trị.

**Bảng 4.2: STTB trong một số nghiên cứu điều trị UTP không tế bào nhỏ bằng hoá chất phác đồ PC đơn thuần**

Tác giả (năm, cỡ mẫu)	Đặc điểm BN	Sống thêm toàn bộ
Sandler và cs (2006, n=444)	IIIB-IV, tái phát, không rõ di căn não	-Trung vị: 10,3 tháng -Sống thêm 1 năm: 44,0%
Scagliotti và cs (2010, n=462)	IIIB-IV, không di căn não	Trung vị: 10,6 tháng
Lynch và cs (2012, n=65)	IIIB-IV, không di căn não	- Trung vị: 8,3 tháng - Sống thêm 1 năm: 39,0%
Zhou và cs (2013, n=136)	IIIB-IV, không tế bào nhỏ, không vảy, không rõ di căn não	Trung vị: 6,5 tháng
Lê Thu Hà (2010, n= 45)	IIIB-IV, không rõ di căn não	Trung vị: 8,7 tháng
Phạm Văn Thái (2014, n=81)	Giai đoạn IV, di căn não, kết hợp dao gamma quay.	-Trung vị: 12,9 tháng -Sống thêm 1 năm: 59,5%

**Bảng 4.3: Thời gian STTB trong một số nghiên cứu về điều trị di căn não bằng xạ phẫu dao gamma có kết quả thấp hơn**

Tác giả (năm, cỡ mẫu)	Đặc điểm BN	Sống thêm toàn bộ
Noel và cs (2003)	UTP (không tế bào nhỏ: 82). Di căn não 1-2 u: 83,0%	- Trung vị: 9 tháng - Sống thêm 1 năm: 37,0%
Aoyama (2006)	Ung thư di căn não 1-4 u, ≤ 4cm	- Trung vị: 8 tháng
Serizawa (2009)	UTP (không tế bào nhỏ: 387)	-Trung vị: 8,9 tháng
Abacioglu và cs (2010)	UTP không tế bào nhỏ, 49 tái phát, 51 mới chẩn đoán	- Trung vị: 9 tháng
Phạm Văn Thái (2014)	UTP không tế bào nhỏ di căn não 1-3 u, ≤ 3 cm, kết hợp PC.	-Trung vị: 12,9 tháng - Sống thêm 1 năm: 59,5%

Tuy nhiên, trong một số nghiên cứu khác cho kết quả thời gian STTB cao hơn kết quả của chúng tôi do đối tượng nghiên cứu là BN di căn từ ung thư khác, có thể trạng chung tốt hơn, di căn não đơn độc (không có di căn ngoài não), 1 u não di căn và hoặc liều xạ phẫu trung bình cao hơn (bảng 4.4).

**Bảng 4.4: Thời gian STTB trong một số nghiên cứu về điều trị di căn não bằng xạ phẫu dao gamma có kết quả cao hơn**

Tác giả (năm, cỡ mẫu)	Đặc điểm BN	Sống thêm toàn bộ
Gerosa và cs (2005, n= 504)	UTP không tế bào nhỏ di căn não. Liều xạ phẫu trung bình: 21,4 Gy	Trung vị: 14,5 tháng
Chang và cs (2008, n=58)	Ung thư di căn não 1-3 u, Karnofsky > 70	Trung vị: 15,2 tháng
Flannery và cs (2008, n= 42)	UTP không tế bào nhỏ di căn não 1 u đơn độc, Karnofsky trung bình=90	-Trung vị: 18 tháng -Sống thêm 1 năm 71,3%
Phạm Văn Thái (2014, n=81)	UTP không tế bào nhỏ di căn não 1-3 u, ≤ 3 cm. Kết hợp hoá chất PC. Liều xạ phẫu trung bình: 18,7 Gy. Karnofsky ≥ 60	-Trung vị: 12,9 tháng -Sống thêm 1 năm: 59,5%

Phân tích đơn biến các yếu tố ảnh hưởng tốt đến STKTT là tuổi > 60, Karnofsky ≥ 80, di căn não đơn độc, liều hoá chất ≥ 85%; đến STTB là Karnofsky ≥ 80, di căn não đơn độc, liều hoá chất ≥ 85%. Phân tích đa biến yếu tố ảnh hưởng tốt đến STKTT là Karnofsky ≥ 80, di căn não đơn độc; đến STTB là Karnofsky ≥ 80, di căn não đơn độc.

##### 4.2.3.3. Sống thêm không tiến triển tại não

Trong nghiên cứu này, việc điều trị tổn thương di căn não bằng dao gamma quay đã giúp kéo dài thời gian STKTT tại não với giá trị trung vị là 10,8 (tháng), cao hơn gần 5 tháng so với trung vị STKTT nói chung (6,0 tháng). 100% BN trong 3 tháng sau xạ phẫu, khối u di căn não không tiến triển. STKTT tại não 6 tháng là 91,0% và tại thời điểm 1 năm chỉ còn 30,2%. Như

vậy, có tới 69,8% u di căn não tiến triển sau điều trị 1 năm. Phân tích STKTT tại não theo một số yếu tố, chúng tôi thấy số u não di căn, liều xạ phẫu là các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm khi phân tích đơn biến. Phân tích đa biến, kết quả bảng 3.14 chi ra số lượng u não di căn là yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến STKTT tại não ( $p < 0,05$ ). BN di căn não 1 u giảm 42,6% nguy cơ tiến triển tại não ( $HR = 0,574$ ). Nhiều nghiên cứu nước ngoài cho thấy, xạ phẫu dao gamma giúp kiểm soát khối u di căn tại não tốt, tương đương với phẫu thuật ở những trường hợp di căn não 1 u, trong khi thời gian nằm viện ngắn và tránh được các biến chứng liên quan với phẫu thuật, có thể điều trị toàn thân kết hợp được sớm sau xạ phẫu.

#### 4.3. Các tác dụng không mong muốn trong và sau điều trị

Trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy phần lớn các độc tính ở độ 1 và 2, không có trường hợp nào tử vong do tác dụng phụ của phương pháp điều trị. Trên huyết học, phần lớn BN có giảm huyết sắc tố trong và sau điều trị (85,2%), trong đó chủ yếu độ 1,2 (79,0%). Có 5/81 BN (6,2%) hạ huyết sắc tố độ 3-4 (bảng 3.15). Tỷ lệ giảm huyết sắc tố trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn một số nghiên cứu trong và ngoài nước về điều trị UTP không tế bào nhỏ bằng phác đồ PC (từ 9,0-57,0%).

**Bảng 4.5: Tỷ lệ hạ bạch cầu, bạch cầu trung tính trong một số nghiên cứu điều trị hoá chất PC trong UTP không tế bào nhỏ**

Nghiên cứu	Hạ bạch cầu độ 3-4 (%)	Hạ bạch cầu trung tính độ 3-4 (%)
Lê Thu Hà (2010)	6,6	6,6
Nguyễn Trọng Hiếu (2013)	9,1	
Giorgio và cs (2010)		6,0
Thomas và cs (2012)		10,0
Treat và cs (2010)	13,1	21,3
Phạm Văn Thái (2014)	8,7	12,4

Bảng 3.15 cho thấy độc tính giảm bạch cầu và bạch cầu trung tính lần lượt là 22,2%; 23,5%. Tỷ lệ hạ bạch cầu và bạch cầu trung tính độ 3-4 trong nghiên cứu của chúng tôi tương ứng là 8,7% và 12,4%. Tỷ lệ hạ bạch cầu, bạch cầu trung tính trong nghiên cứu của chúng tôi không khác biệt nhiều với một số nghiên cứu tại Việt Nam và trên thế giới khi điều trị hoá chất phác đồ PC (bảng 4.5). Chúng tôi thấy có 16/81 BN tăng men gan (GOT, GPT), chiếm 19,7%. Tuy nhiên, đều ở mức độ nhẹ, chủ yếu là độ 1 (15 ca), độ 2 (1 ca), không có độ 3-4. Nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước cũng cho thấy, tăng men gan chủ yếu là độ 1-2, tỷ lệ độ 3-4 từ 0 đến 2% tùy từng nghiên cứu. Chúng tôi ghi nhận 5/81 BN có tăng creatinin huyết thanh sau kết thúc điều trị, chiếm 6,2%. Tuy nhiên tất cả đều là độ 1 và chức năng thận được phục hồi sau khi ngừng sử dụng hoá chất và điều trị nội khoa bằng thuốc lợi tiểu. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu Nguyễn Trọng Hiếu, Trần Đăng Khoa (2013); của Ohe và cs (2007). Theo các tác giả nước ngoài, xạ phẫu điều trị di căn não là phương pháp an toàn, ít tác dụng phụ so với các phương pháp khác.

## KẾT LUẬN

### 1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bệnh thường gặp ở nam giới (70,4%), 50-70 tuổi (71,7%), đến viện trong vòng 3 tháng đầu tính từ khi có triệu chứng (54,3%). Triệu chứng phổ biến nhất là: Tăng áp lực nội sọ (72,8%), ho khan (59,3%), đau ngực (53,1%). Có 9,9% bệnh nhân không có triệu chứng hô hấp; 14,8% bệnh nhân không có triệu chứng thần kinh; tiền sử hút thuốc là 63,0% (ở nam giới là 89,5%).

Ung thư phổi không tế bào nhỏ có di căn xa rất sớm, có tới 54,3% u nguyên phát chỉ là T1-2 và 38,7% không di căn hạch vùng nhưng đã có di căn não (100%) và di căn ngoài não kết hợp (49,4%), trong đó nhiều nhất là phổi (18,5%). Trên hình ảnh MRI sọ não, phần lớn u não di căn ở bán cầu đại não (82,8%), 1 u (51,9%), kích thước 20-30 mm (69,1%).

Đa số bệnh nhân là ung thư biểu mô tuyến (76,6%), tiếp theo là biểu mô vảy (21,0%). Ở nhóm ung thư biểu mô tuyến: tỷ lệ CEA > 5 ng/ml cao hơn (77,4% so với 41,2%,  $p = 0,004$ ) nhưng Cyfra 21-1 > 3,3 ng/ml thấp hơn ung thư biểu mô vảy (48,4% so với 64,7%,  $p = 0,233$ ).

### 2. Kết quả điều trị

Xạ phẫu dao gamma quay làm biến mất khối u di căn não (19,8%), thu nhỏ kích thước u (53,1%), thay đổi hình thái tổn thương (thoái hoá, hoại tử chuyển dạng nang) (28,4%), kiểm soát khối u não ở 90,1% bệnh nhân.

Dao gamma quay kết hợp hoá chất Paclitaxel-Carboplatin giúp cải thiện chỉ số Karnofsky ở 80,3%; triệu chứng chủ quan ở 82,7% bệnh nhân (đáp ứng hoàn toàn là 17,3%); đáp ứng khách quan ở 35,8%. Đáp ứng cao hơn ở nhóm bệnh nhân Karnofsky  $\geq 80$ , di căn não đơn độc, nhận liều hoá chất  $\geq 85\%$ , ung thư biểu mô tuyến so với nhóm còn lại ( $p < 0,05$ ). Đáp ứng tại não cao nhất ở nhóm di căn não 1 u và kích thước nhỏ dưới 20 mm, nhận liều xạ phẫu 18-24 Gy.

Có 81,1% bệnh nhân sống thêm toàn bộ 6 tháng; 59,5% sống thêm toàn bộ 1 năm và có đến 25,5% sống thêm toàn bộ 2 năm; 51,1% sống thêm không tiến triển bệnh 6 tháng; 17,9% sống thêm không tiến triển bệnh 1 năm. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng tốt đến sống thêm không tiến triển bệnh và sống thêm toàn bộ là Karnofsky  $\geq 80$ , di căn não đơn độc; đến sống thêm không tiến triển tại não là số u di căn não.

Hoá chất phác đồ Paclitaxel-Carboplatin kết hợp xạ phẫu dao gamma quay là phương pháp an toàn, độc tính chấp nhận được.

## KIẾN NGHỊ

Nên áp dụng xạ phẫu dao gamma quay kết hợp hoá chất toàn thân phác đồ Paclitaxel-Carboplatin cho các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não 1 u, đường kính  $\leq 30$  mm, chỉ số toàn trạng tốt (Karnofsky  $\geq 80$ ), di căn não đơn độc.

## INTRODUCTION

Lung cancer (LC) is one of the most common malignant disease and leading cause of death worldwide. Advanced LC often progresses to brain metastases (30-50% of cases with brain metastases derive from lungs). In the past, treatment of brain metastases due to LC was difficult because almost chemicals are not or less capable of passing through the blood brain barrier. Many patients are just applied symptomatic treatments to control symptoms like cerebral edema, convulsion... then treatment outcomes are limited, a median survival time only 1-2 months. Surgery improves a survival time but its indication is limited and only applied for patients with one brain metastases and it can later cause many serious complications. Whole brain radiotherapy also damages healthy brain tissues, requires a long treatment time while the median survival time is only 3-6 months.

Many worldwide studies showed that treatment of brain metastases by radiosurgery has many advantages like it can control local metastases (90-97%), improve symptoms, enhance life quality and prolong survival time of patients better than whole brain radiotherapy (8-18 months) and equivalent to surgery (with one brain metastase). Almost patients treated by radiosurgery has any serious replications, low recurrent rate, can be conducted at cerebral areas that can not be treated by surgery or have contraindication to surgery. Radiosurgery includes: Conventional Gamma Knife, Cyber Knife, LINAC and recent rotating gamma knife. In addition, chemicals are used to treat extracranial lesions including primary tumors and extracranial metastases. Results of several clinical trials have showed that the platin-containing regimen (Cisplatin, Carboplatin) of PC (Paclitaxel + Carboplatin) gave a higher response rate than conventional regimens in treatment of phase IIIB-IV of non-small cell lung cancer. However, these trials excluded or had small numbers of patients with brain metastases. Until now, the assessments of results from chemicals-radiosurgery combination in treatment of brain metastases from non-small cell lung cancer are few.

In Vietnam, we have applied rotating gamma system in treatment of intracranial tumors and diseases including brain metastases from non-small cell lung cancer. However, currently there is any scientific paper in our country using the combination between PC regimen and radiosurgery by rotating gamma system in treatment of these diseases. With a desire to improve survival time and enhance life quality for patients with brain metastases from non-small cell lung cancer, we conducted this study with following objectives:

**1. To describe certain clinical characteristics and subclinical features of non small cell lung cancer patients with brain metastases**

**2. To evaluate the therapeutic results on non small cell lung cancer patients with brain metastases treated by the combination of PC regime and Rotating Gamma Knife**

### NEW CONTRIBUTIONS OF THE THESIS

Beside to describe clinical and subclinical characteristics of patients with

brain metastases from non-small cell lung cancer, the thesis has following new contributions:

Radiosurgery by rotating gamma system resulted in disappearance of brain metastases (19.8%), reducing tumor size (53.1%), changing lesion morphology (degeneration, necrosis with cystic changes) (28.4%), controlling brain tumors in 90.1% of patients.

Rotating gamma system in combination with Paclitaxel-Carboplatin improved Karnofsky index in 80.3%, subjective symptoms in 82.7% of patients (the complete response is 17.3%), objective symptoms in 35.8% of patients. Higher response rates in patients with Karnofsky index  $\geq 80$ , solitary brain metastases, chemical received doses  $\geq 85\%$  and adenocarcinomas than other groups ( $p < 0.05$ ). The highest response rate in patients with one brain metastase and tumor size under 20 mm, radiation received doses from 18-24 Gy.

There were 81.8% of patients survived for an overall 6 months; 59.5% survived for an overall 1 year and 25.5% survived for an overall 2 years; 51.1% survived with a progression-free for 6 months and 17.9% survived with a progression-free for 1 year. Multivariate analysis showed that the factors positively affecting progression-free survival and overall survival were Karnofsky index  $\geq 80$ , solitary metastasis in brain; and the factor affecting brain progression-free survival was a number of metastatic brain tumors.

### STRUCTURE OF THE THESIS

The thesis has 135 pages including: Forewords: 2 pages; Overview: 37 pages; Subjects and methods of study: 17 pages; Study results: 39 pages; Discussion: 37 pages; Conclusion: 2 pages; Recommendations: 1 page; Related articles: 1 page. In the study's results, there are 47 tables and 40 charts. The thesis referred 138 Vietnamese and English References Appendices include typical clinical cases with illustrative images; medical records; letters querying treatment results; List of patients.

### CHAPTER 1: OVERVIEW

#### 1.1. Diagnostic methods of brain metastases from non-small cell lung cancer

##### 1.1.1. Clinical diagnosis

##### 1.1.2. Subclinical diagnostic methods

- Diagnostic Imaging: X-rays, Computerized tomography (TC), Magnetic resonance imaging (MRI)
- Flexible bronchoscopy; mediastinal endoscopy
- Trans-thoracic wall biopsy under CT guidance
- Cytologic and histopathologic tests; gene mutation analysis.
- Bone scan by SPECT
- PET/CT
- Other tests: Pleural endoscopy; tumor marker test; Abdominal ultrasound, measuring respiratory function; other tests for evaluating bilan

#### 1.2. Treatment methods for brain metastases from non-small cell lung cancer

### 1.2.1. Chemicals

### 1.2.2. Targeted treatment

### 1.2.3. Surgeries

Including: Removal Surgery of metastatic tumors in brain metastases for patients with one metastatic tumor and removal surgery of primary lung tumors in some cases (T1-2 N0-1; T3N0)

### 1.2.4. Radiotherapies

Including: thoracic radiotherapy, whole brain radiotherapy; pain relief radiotherapy

### 1.2.5. Stereotactic radiosurgeries

Including 2 groups:

- *X-rays*: Cyber Knife, LINAC

- *Radiation gamma*: Conventional gamma knife, Rotating Gamma Knife

## 1.3. Rotating Gamma Knife System

### 1.3.1. Structure

Comprising: rotating gamma system (Gamma ART-6000™), radiosurgery planning system, stereotactic frame, controller of American Radiosurgery, Inc (US), manufactured in 2007. **Main components of the gamma system include:** Radio sources, primary collimator (source body), secondary collimator (body), shielding structures, hospital bed

### 1.3.2. Principles of operation

A treatment beginning: The sources and primary collimator will be aligned with the secondary collimator having diameter chosen by the planner. Then they will be closed or opened by relative rotation between the primary collimator and secondary collimator. By concurrently rotating both collimators when they are aligned, 30 arcs containing radioactive sources will be at a non-overlapping position and fill a 360 degree arc. Emission of gamma beam from Co-60 sources during the treatment period due to rotation is the key difference between the old design of conventional gamma knife (Leksell) and rotating gamma knife. In rotating gamma system, several non-coplanar beams are emitted simultaneously from various radioactive sources with high doses at the same time, the radiation will focus and concentrate exactly on the target of treatment, which is the fixed metastatic brain tumor and will the position to kill cancer cells and destroy the lesion.

### 1.3.3. Advantages of radiosurgery by rotating gamma knife

In radiosurgery by rotating gamma knife, the gamma beam has to be divided for a greater volume than using static beam (non-rotating) conventional gamma knife or linear accelerator. Thus, the radiation dose in healthy brain tissues surrounding a lesion will reduce and the ratio between dose at the target and dose at a healthy structure will be improved. In addition, rotating gamma system has automatic positioning system helping the treatment becomes more convenient and safer with high accuracy ( $\leq 0.1$  mm) and shorten the treatment duration. On the

other hand, the number of radio sources reduces from 201 (in the conventional gamma knife) to 30 thereby reduce the cost for changing these sources. Moreover, because of the special rotation between the secondary collimator and the primary collimator then it is easier and time saving to change state of the collimators with different diameters in comparison with using the conventional gamma knife. During non therapeutic operation time, overall the primary collimator aligns with the cover position preventing gamma rays from travel to the radiation region as well as the radio sources will be blocked by tungsten bars. Therefore, it reduces radiation leakage to healthy surrounding areas of patient and environment.

In addition, the radiation is further blocked by the steel door and the treatment chamber. Thus, the system meets standards about radiation safety. In the design of rotating gamma knives, the secondary collimators instantly equipped with shielding position help completely eliminate using helmets as in the conventional gamma knife. Three dimensional planning system ensures an optimal dose distribution: a maximum dose at the lesion while reducing to a minimum dose in the surrounding healthy area.

The Structural characteristics: having patient follow-up via camera and sound communication system; signal controlled warning system; UPS to ensure normal operation for 30 minutes after electrical failure providing higher safety for radiosurgery by gamma knife.

## 1.4. Paclitaxel and Carboplatin

- Paclitaxel: Is the next generation of anticancer drugs belonging to the taxane group

- Carboplatin: Is a second generation of Platinum-based antineoplastic drugs (after Cisplatin)

## 1.5. Some domestic and foreign studies on treatment of brain metastases from lung cancer by radiosurgery, Paclitaxel-Carboplatin regimen

### 1.5.1. Studies on treatment of brain metastases by radiosurgery

Until now, several studies of foreign authors on treatment of brain metastases by radiotherapy have been communicated. However, almost of these reports: are unclear on systemic therapy or various regimens were used; the patients with many types of primary cancers; including the failure cases after treatment with other various methods like Cyber Knife, LINAC or conventional gamma knife.

Serizawa (2009) conducted a study on 443 LC patients with brain metastases (among 387 non-small cell LC cases) treated by gamma knife in Chiba - Japan, the results were: a median survival time was 8.9 months. In 2009, Park et al. conducted radiosurgeries for 33 non-small cell LC patients with multi-tumors brain metastases (2-20 tumors), divided into 2 groups, group 1 containing 14 patients treated by gamma knife, group 2 treated by whole brain radiotherapy. The results showed that the outcome in the group treated by radiosurgery was better than the group treated by whole brain radiotherapy with a median survival time was 7.5 months, the patients survived for 6 months was 64.3%, for more than 1 year was 47.7% while in the group treated by whole brain radiotherapy these numbers were

5.6 months; 42.1%; 10.5% respectively with  $p < 0.05$ . Multivariate analysis showed that survival time increased in the group locally controlled tumors and treated by radiosurgery ( $p=0.03$  and  $p=0.04$  respectively). A study of Flannery et al. (2008) on 42 non-small cell LC patients with 1 tumor brain metastase treated by gamma knife at the Department of Radiation Oncology, Maryland University, US. The authors have conducted treatments for removing lesion inside the chest for 26 among 41 patients (61.9%) wherein, 9 cases continued with chemicals and radiotherapy, 12 cases were treated by surgery and 5 cases were treated by chemicals before surgery. The result were: the median survival time was 18 months, patients survived for 1 years was 71.3%, for 2 years was 34.1%; for 5 years was 21%. However, patients in this study had a good condition (mean Karnofsky index = 90), no other metastatic position than brain. The factors affecting overall survival time in the multivariate analysis were: Removal treatment of the chest ( $p=0.020$ ), Karnofsky index ( $p=0.001$ ). Median survival time in the group with Karnofsky index  $> 90$  was 27.8 months while in the group with Karnofsky index  $< 90$  was 13.1 months ( $p<0.001$ ). An Abacioglu et al's study (2010) on 100 patients with 184 tumors of brain metastases from non-small cell LC, wherein there were 49 cases of recurrence and 51 new cases were treated by gamma knife. The results: a average survival time was 9 months after radiotherapy, a tumor control rate was 95.0%. Multivariate analysis showed: adenocarcinoma type, Karnofsky index  $>80$ , number of brain tumors being 1-3 tumors, diameter of brain tumor  $< 20$  mm were the factors affecting overall survival time of patients.

In Vietnam, study of Mai Trong Khoa et al (2009) evaluated treatment results of brain metastases from different types of cancers by using rotating gamma knife on 49 patients including 23 LC patients, the results showed that the response rate after 3 months was 61%, of which 19% were complete response.

### 1.5.2. Studies on chemotherapy using Paclitaxel-Carboplatin regimen

Until now, there were many studies demonstrating efficacy of Carboplatin-Paclitaxel regimen. However, patients in these studies including both patients at IIIB stage, patients without brain metastasis or low rate of brain metastasis.

A randomized, multicenter, open-label phase III clinical trial of Mok et al (2009) included 608 LC patients with phase IIIB-IV adenocarcinomas, unknown number of cases with brain metastases treated by PC, the results showed that the progression-free survival time was 5.8 months, the complete response rate was 43.0%. The complete response rate in the group with positive EGFR mutation was: 71.2% while in the group with negative EGFR mutation was 23.5%. In another phase III clinical trial of Treat et al (2010), the patients were treated by 3 different chemical regimens. Wherein, 379 phase IIIB-IV non-small cell LC patients (16.9% patients with brain metastases) received PC regimen. The results showed that: the response rate was 29.8%; the median survival time was 8.7 months; patients survived for 1 and 2 years were 35.6% and 13.3% respectively. A Scagliotti et al's study (2010) on 462 phase IIIB-IV patients without brain metastasis treated by PC regimen gave an 10.6 months average overall survival time ; 4.6 months non-

progression survival time . A randomized, phase II, double-blind clinical trial of Lynch et al (2012) on 204 phase IIIB-IV non-small cell LC patients without brain metastasis including 65 cases treated by PC regimen. The results showed that in the PC group, the average overall survival time was 8.3 months, the patients survived for 1 year was 39.0%; 2 years: 18.0%. The results from the study of Zhou et al (2013) on 276 non-small cell LC not squamous cell carcinoma patients, wherein 136 patients were treated by PC regimen showed the disease control rate of the group was 89.0%; the complete response rate was 26.0%; the median non-progression survival time was 6.5 months.

In Vietnam, a study of Le Thu Ha (2010) on 45 phase IIIB-IV non-small cell LC patients treated by PC regimen resulted that the tumor control rate was 73.3%, wherein the overall response rate was 31.1%, the median survival time was 10.4 months for both phases. The study of Nguyen Trong Hieu, Tran Dang Khoa (2013) on 44 phase IIIB-IV non-small cell LC patients treated by Paclitaxel nano-Carboplatin resulted: the response rate was 40.9%. However, this study didn't indicate the number of cases with brain metastases and the treatment result of this group.

Thus, until now there is any domestic scientific work studying about combination treatment between systemic PC regimen and a new local method which is radiosurgery by rotating gamma knife in the treatment brain metastases from non-small cell lung cancer.

## CHAPTER 2: SUBJECTS AND METHODS OF THE STUDY

### 2.1. Subjects of the study

81 patients diagnosed with brain metastases from non-small cell lung cancer were treated by PC in combination with Rotating Gamma Knife in the Center of Nuclear Medicine and Oncology, Bach Mai Hospital from January 2009 to July 2014.

#### 2.1.1. Inclusion criteria

- Patients diagnosed with lung cancer had histopathology results were being non-small cell carcinoma.
- MRI films showed brain metastases: 1-3 tumors, maximum diameter of each tumor  $\leq 30$  mm, tumor drew drug after injection, had a surrounding cerebral edema.
- Karnofsky index  $\geq 60$  or PS=0; 1; 2
- Liver, kidney and bone marrow functions were within acceptable limits for chemical infusion: Leukemia  $\geq 4$  (G/l); platelets  $\geq 100$  (G/l); hemoglobin  $\geq 100$  (g/l); GOT, GPT  $\leq 2$  times of normal limits; total bilirubin  $\leq 1.5$  times of normal limit; creatinin  $\leq 1.5$  times of normal limit.
- Did not have severe chronic and acute diseases. New patients treated the first time.
- Above 18 years old, voluntarily participated in the study.

#### 2.1.2. Exclusion criteria



Patients did not meet above inclusion criteria and:

- Patients with respiratory failure, superior vena cava syndrome, pleural and pericardial effusion.
- Patients with metastatic bone lesions on bone scan image or PET/CT
- Cases contraindicated with chemotherapy: patients with liver failure, kidney failure, severe chronic and acute diseases, having a risk of near death.
- Women who are pregnant or nursing. Patients with other cancers.

## 2.2. Method of the study

### 2.2.1. Study design

This is a clinical intervention study without control group.

### 2.2.2. Sample size

Sample size was calculated by following expression:

$$n = Z_{(1-\alpha/2)}^2 \frac{1-p}{\mathcal{E}^2 \cdot p}$$

## 2.3. Procedures

### 2.3.1. Clinical, subclinical examination before treatment

Clinical, subclinical examination recorded the characteristics of age; sex; history of smoking tobacco, pipe tobacco; duration from appearance of the first symptom to hospital admission; clinical symptoms; general status (systemic condition); characteristics of the primary tumor, regional lymph nodes; brain metastasis, non-brain metastasis; tumor markers (CEA, Cyfra 21-1); histopathological characteristics.

### 2.3.2. Treatments

#### 2.3.2.1. Chemotherapy

The Paclitaxel dose was calculated according to skin area (175mg/m<sup>2</sup>); Carboplatin dose with AUC = 6. Reduced chemical dose to under 85.0% of standard dose when: Karnofsky index=60; age > 80. Conducted by-step treatment.

#### 2.3.2.2. Treatment of brain metastases by radiosurgery with rotating gamma knife

After finishing the first chemotherapy cycle for 1-2 days, conducted treatment by following steps: prepared patient and equipment; fixed a frame to the lesion position; scanned simulative MRI; did a planning for radiosurgery with radiation dose between 15- 24 Gy depending on the highest diameter, the number and location of the metastatic brain tumor and general status (24 Gy for small tumor < 20 mm; one tumor; Karnofsky index ≥ 90; cerebral hemispheres or cerebellum metastasis. Dose 15 Gy for large tumor > 20 mm; 3 tumors; Karnofsky index = 60 or brain stem metastasis); performed therapeutic procedure; removed positioning frame, finished radiosurgery; followed -up, assessed and managed unwanted effects, if any.

### 2.3.3. Result assessment

#### 2.3.3.1. Subjective response

*Time of assessment:* From the start of treatment until the end of chemotherapy, radiosurgery. *Assessment method:* Asked patients and their family, observed patients during examination. *Degree:* Based on the change of symptoms to subjectively assessed 4 degrees according to WHO: complete response; partial response; stable disease and progressive disease.

#### 2.3.3.2. Objective response

Including: Assessed the change of a tumor size, characteristics of the tumor; determined objective response rates according to RECIST and relations between the response and some factors. *Time of assessment:* After finished 6 cycles of chemotherapy or when occurring abnormal changes in clinical practice. For patients treated by < 6 cycles of chemotherapy: Time of assessment was after finishing treatment or the last assessment time, if any. *Assessment means:* Clinical examination, imaging diagnosis (X-rays, ultrasound, CT, MRI), nuclear medicine

diagnosis (bone scan SPECT, FDG PET/CT). *Degrees*: Assessed the response according to RECIST

### 2.3.3.3. Change of Karnofsky index

### 2.3.3.4. Survival result

Assessed survival according to Kaplan-Meier method. Including non-progression survival time, overall survival time, non-progression survival time in brain. Analysed survival following some factors: sex, age, Karnofsky index, number of metastatic organs, number of metastatic brain tumors, histopathological type, dose of chemicals, dose of radiation.

### 2.3.3.5. Unwanted effects

*Time of assessment*: Tested blood count and blood biochemistry each 3 weeks before chemotherapy or when occurring abnormal clinical symptoms. Some special cases were conducted more tests. During the treatment course, recorded most severe toxicity, its management and interruption of treatment. *Hematological toxicity, liver and kidney functions*: Assessed according to WHO's criteria on category toxicities of anticancer drugs. *Other unwanted effects*: Based on Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 of the US National Cancer Institute - 2009.

## 2.4. Data collection and processing

Data was collected through designed medical records. Data collection methods: clinical and subclinical examination; calling or letter querying about the treatment results;. Data was encrypted and processed by using medical statistical software SPSS 16.0 with statistical algorithms. Values of survival was calculated by Kaplan-Meier method. Univariate analysis: Used test Log-rank when comparing survival curves between groups. Multivariate analysis: Used Cox regression model with confidence rate of 95% ( $p=0.05$ ).

## CHAPTER 3: RESULTS OF THE STUDY

### 3.1. Some clinical, subclinical characteristics

*Table 3.1: Characteristics of age, sex, duration from appearance of a first symptom to hospital admission*

	Age	n	%
Age	< 40	5	6.1
	40-49	10	12.3
	<b>50-59</b>	<b>25</b>	<b>30.9</b>
	<b>60-70</b>	<b>33</b>	<b>40.8</b>
	> 70	8	9.9
Sex	Male	57	70.4
	Female	24	29.6
Duration from appearance of the first symptom to	< 1 month	14	17.3
	1-3 months	44	54.3
	> 3 months	23	28.4

hospital admission			

*Comment*: Almost patients > 40 years old (93.9%), the number of male patients higher than the number of female, The patients being admitted hospital within 1-3 months since appearance of the symptom was with a highest rate (54.3%).

*Table 3.2: Clinical symptoms, syndromes before treatment*

Symptom	n	%		
Neurological symptom, syndrome	Increased intracranial pressure	<b>59</b>	<b>72.8</b>	
	Cerebellar syndrome	13	16.0	
	Hemiplegia	16	19.8	
	Convulsion	6	7.4	
	Memory loss	14	17.3	
	No Neurological symptom	<b>12</b>	<b>14.8</b>	
Respiratory symptom, syndrome	Dry cough	<b>48</b>	<b>59.3</b>	
	Productive cough	14	17.3	
	Cough up blood	7	8.6	
	Atelectasis	2	2.5	
No respiratory symptom		<b>8</b>	<b>9.9</b>	
	Symptom, syndrome due to intrathoracic compression, invasion	Chest pain	<b>43</b>	<b>53.1</b>
		Hoarseness	2	2.5
Pancoast Tobias syndrome		4	4.9	
Systemic symptom	Tiredness, anorexia	<b>56</b>	<b>69.1</b>	
	Weight loss	<b>31</b>	<b>38.3</b>	
	Fever above 38°C	2	2.5	
	Cervical lymph nodes	2	2.5	

*Comment*: Common symptoms were: Increased intracranial pressure (72.8%), Tiredness, anorexia (69.1%), dry cough (59.3%), chest pain (53.1%). 9.9% of patients did not have respiratory symptom and 14.8% did not have Neurological symptom before treatment.

*Table 3.3: Characteristics of history of smoking tobacco, pipe tobacco*

History of smoking	Male		Female		Overall	
	n	%	n	%	n	%
Non-smoking	6	10.5	24	100.0	30	37.0
Smoking tobacco	16	28.1	0	0.0	16	19.8
Smoking tobacco. pipe tobacco	24	42.1	0	0.0	24	29.6

Smoking pipe tobacco	11	19.3	0	0.0	11	13.6
----------------------	----	------	---	-----	----	------

**Comment:** The rate of patients with history of smoking tobacco, pipe tobacco was 63.0%, in which, this rate in male patients was 51/57(89.5%).

**Table 3.4: Characteristics of primary tumor and regional lymph nodes**

Regional lymph node Tumor	N0	N1	N2	N3	Overall
T1a	0	0	1	0	1
T1b	0	1	1	0	2
T2a	14	2	9	7	32
T2b	2	1	4	2	9
T3	0	1	1	2	4
T4	15	4	8	6	33
Overall	31	9	24	17	81

**Comment:** Among 81 patients there were 44 cases at T1-2 stage, accounted 54.3%; 31 cases at N<sub>0</sub> stage (38.3%).

**Table 3.5: Number, position of metastatic organs**

	Number of metastatic organs	n	%
Number of metastatic organs	1	41	50.6
	2	25	30.9
	3	8	9.9
	4	6	7.4
	5	1	1.2
Position of non-brain metastatic organs	Lung	15	18.5
	Liver	6	7.4
	Adrenal	4	4.9
	Paraaortic lymph nodes	1	1.2
	Soft tissue	1	1.2

**Comment:** There were 50.6% of patients with brain metastases only; 49.4% of patients with brain metastases in combination with metastasis to other positions. Lung is the most common position of non-brain metastasis (18.5%)

**Table 3.6: Characteristic of brain metastasis**

	Characteristic	n	%
Number of metastatic brain tumors	1	42	51.9
	2	26	32.1
	3	13	16.0
Position of brain metastasis	Cerebral hemispheres	67	82.8
	Cerebellum	4	4.9
	Cerebral hemispheres + Cerebellum	10	12.3
Average brain tumor size	< 10	3	3.7
	10-19	22	27.2
	20-30	56	69.1

**Comment:** The rate of patients with 1 metastatic brain tumor was 51.9%;

metastatic. Table 3.7: Characteristics of tumor markers and histopathological type was 30.9%.

Characteristic		n	%	
Tumor marker	CEA (ng/ml)	≤ 5.00	25	30.9
		5.01- 20.00	22	27.2
		20.01- 40.00	11	13.6
		> 40	23	28.3
	Cyfra21-1 (ng/ml)	< 3.3	40	49.4
		3.3-10	24	29.6
		10.01-20	14	17.3
	> 20	3	3.7	
Histopathological type	Epithelium	62	76.6	
	Squamous epithelium	17	21.0	
	Large cell	1	1.2	
	Epithelium-Squamous epithelium	1	1.2	

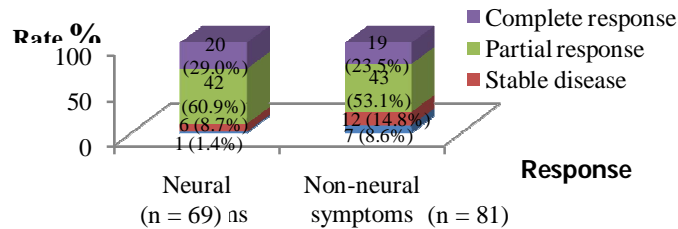
**Comment:** 30.9% of patients had serum CEA and 49.4% of patients had serum Cyfra 21-1 within normal limits. Among 81 cases, there were 62 cases with adenocarcinoma (76.6%); 17 cases with BN squamous carcinoma (21.0%).

### 3.2. Treatment results

**Table 3.8: Changes in Karnofsky index and subjective response**

		n	%
Change in Karnofsky index	Increase	65	80.3
	Stable	9	11.1
	Reduce	7	8.6
Subjective response	Complete response	14	17.3
	Partial response	53	65.4
	Stable	4	4.9
	Progressive	10	12.4

**Comment:** There were 80.3% (65/81) of patients improved Karnofsky index after treatment. Among 81 patients, 67 patients had subjective response, accounted 82.7% including 17.3% of complete response.



**Chart 3.1: Subjective response according to symptoms**

*Comment:* Among 69 patients with neural symptoms, 62 patients improved symptoms accounted 89.9% including 29.0% of patients had complete response.

**Table 3.9: Changes in tumor size and characteristics after treatment**

Objective response		Before treatment		After treatment		p
		n	%	n	%	
Size of primary tumor (cm)	≤3	9	11.1	36	44.5	0.042
	3-7	54	66.7	35	43.2	
	> 7	18	22.2	10	12.3	
	Mean size	5.26 ± 1.92		2.14 ± 1.33		0.046
Size of metastatic brain tumor	< 10	6	4.5	62	46.7	0.039
	10-19	38	28.6	26	19.5	
	20-30	89	66.9	45	33.8	
	Mean size	22.08 ± 6.94		11.22 ± 2.35		0.041
Characteristics of metastatic brain tumor	Solid tumors	69	85.2	30	46.2	0.024
	Cystic tumors	12	14.8	35	53.8	

*Comment:* Mean sizes of primary tumors and metastatic brain tumors after treatment were smaller than those before treatment ( $p < 0.05$ ). After treatment, there were 23/81 patients with metastatic brain solid tumors changed to cystic tumors, accounted 28.4%.

**Table 3.10: Response after treatment**

Response	Complete response		Partial response		Stable disease		Progressive disease	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Objective response	1	1.2	28	34.6	25	30.9	27	33.3
Objective response inside brain	16	19.8	43	53.1	14	17.2	8	9.9
Objective response outside brain	1	1.2	26	32.1	34	42.0	20	24.7

*Comment:* Among 81 patients, there were 39 cases had objective response, accounted 35.8% including 1.2% of complete response; 59/81 patients had response inside brain accounted 72.9% including 19.8% of complete response.

73/81 patients controlled brain tumors, accounted 90.1%.

**Table 3.11: Objective response according to some factors**

			Response	No response	Overall	p ( $\chi^2$ )
Objective response	Karnofsky index	<80	8	38	46	<b>0.001</b>
		$\geq 80$	21	14	35	
	Number of metastatic organs	1	21	20	41	<b>0.003</b>
		>1	8	32	40	
	Drug dose compared to standard dose (%)	< 85	1	10	11	<b>0.047</b>
		$\geq 85$	28	42	70	
	Histopathological type	Epithelium	25	37	62	<b>0.028</b>
		Squamous epithelium	2	15	17	
		>3.3	16	25	41	
Objective response inside brain	Number of metastatic tumors	1 tumor	36	6	42	<b>0.007</b>
		2-3 tumors	23	16	39	
	Dose of radiation	< 18 Gy	6	5	11	<b>0.047</b>
		18-24 Gy	53	17	70	

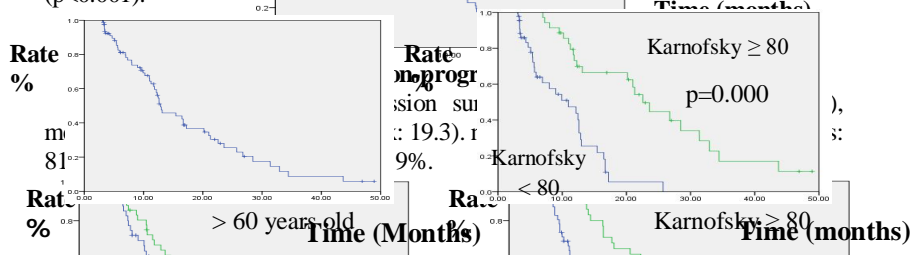
*Comment:* Karnofsky index, number of metastatic organ, drug dose compared to standard dose, histopathological type are factors significantly affecting objective response ( $p < 0.05$ ).

**Table 3.12: Response inside brain according to number and size of metastatic brain tumors**

Characteristics of brain metastases		Response	No response	Overall
Number of tumors	Mean size (mm)			
1	< 20	10	0	10
	20-30	28	4	32
2-3	< 20	11	4	15
	20-30	10	14	24
<b>Overall</b>		<b>59</b>	<b>22</b>	<b>81</b>

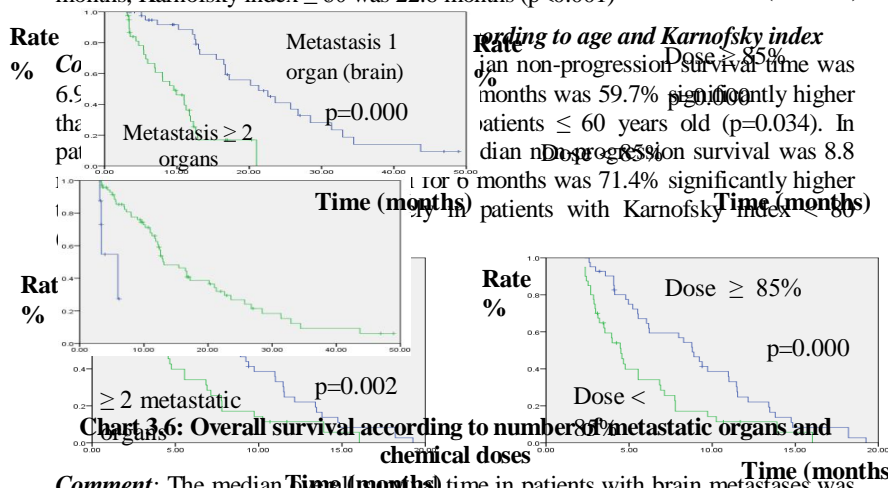
*Comment:* The inside brain response was highest (100%) in patients with 1 tumor and tumor size under 20 mm (10/10), next to 1 tumor with size between 20-30 mm (28/32=87.5%); next to 2-3 tumors with size under 20 mm (11/15=73.3%); 2-3

time was 12.9 months (10.24 and 17.0) (p=0.046) survival for 6 months was 67.2% significantly higher than 4.5 months and 34.1% respectively in patients with brain metastases in combination with other organ metastasis (p=0.002). In patients receiving chemical dose  $\geq 85\%$  standard dose the median non-progression survival time was 6.8 months, non-progression survival for 6 months was 55.9% significantly higher than 3.1 months and 0.0% in those received dose  $< 85\%$  (p<0.001).



**Chart 3.5: Overall survival time and overall survival according to Karnofsky index**

The median overall survival time was 12.9 months, the average  $17.8 \pm 15.0$  months. The overall survival for 6 months was 81.6%. The overall survival for 6 months was 59.5%. The median overall survival time in patients with Karnofsky index  $< 80$  was 11.0 months, Karnofsky index  $\geq 80$  was 22.6 months (p<0.001)

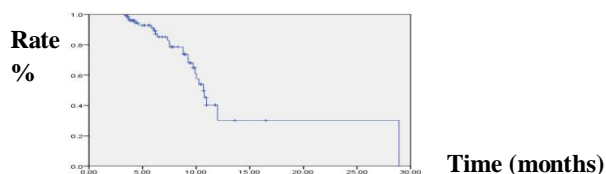


**Chart 3.6: Overall survival according to number of metastatic organs and chemical doses**

**Comment:** The median overall survival time in patients with brain metastases was 21.3 months, with brain+other organ metastasis was 9.6 months (p<0.001); in patients receiving chemical dose  $< 85\%$  was 5.9 months, dose  $\geq 85\%$  was 13.1 months (p<0.001).

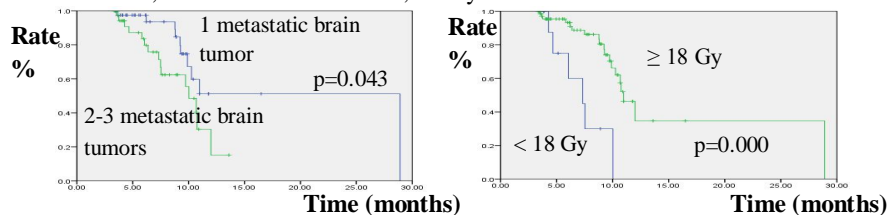
**Comment:** In patients with brain metastases: the median non-progression survival





**Chart 3.7: Non-progression survival time in brain**

- The median non-progression survival time in brain was 10.8 months (min: 3.5 months; max: 28.9 months). The non-progression survival in brain for 3 months was 100%; for 6 months was 91.0% ; for 1 year was 30.2%.



**Chart 3.8: Non-progression survival in brain according to number of metastatic brain tumors and radiation doses**

*Comment:* In patients suffering 1 metastatic brain tumor, the median non-progression survival time in brain was 16.5 months; the non-progression survival for 6 months was 97.5%, significantly higher than 7.5 months and 83.6% respectively in patients with more metastatic brain tumors (p=0.043).

**Table 3.13: Multivariate analysis of factors relating to survival**

Survival	Factor	$\beta$	Standard error	p	Hazard ratio (HR)	The confidence interval (95% CI)
Non-progression survival	Karnofsky index ( $\geq 80$ ; $< 80$ )	-1.028	0.302	<b>0.001</b>	0.358	0.198 - 0.647
	Number of metastatic organs ( $> 1$ ; 1)	0.569	0.275	<b>0.038</b>	1.766	1.031- 3.026
Overall survival	Karnofsky index ( $\geq 80$ ; $< 80$ )	-1.318	0.350	<b>0.000</b>	0.268	0.135-0.532

	Number of metastatic organs ( $>1$ ; 1)	1.896	0.400	<b>0.000</b>	6.656	3.042-14.564
Non-progression survival in brain	Number of metastatic brain tumors (1; 2-3)	-0.554	0.477	<b>0.024</b>	0.574	0.225-1.465

*Comment:* The number of brain tumors is an independently pronostic factor affecting non-progression survival in brain of patients (p<0.05). The patients with 1 metastatic brain tumor reduced 42.6% risk of progression in brain.

Table 3.14: Side effects

Toxicity	Level 0		Level 1		Level 2		Level 3		Level 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Low hemoglobin count	12	14.8	56	69.1	8	9.9	3	3.7	2	2.5
Low white blood cell count	63	77.8	5	6.2	6	7.4	5	6.2	2	2.5
Low neutrophil	62	76.5	2	2.5	7	8.6	8	9.9	2	2.5
Thrombocytopenia	77	95.1	3	3.7	1	1.2	0	0.0	0	0.0
High liver enzymes	65	80.3	15	18.5	1	1.2	0	0.0	0	0.0
Creatinine	76	93.8	5	6.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Hair loss	0	0.0	22	27.2	59	72.8				
Nausea	58	71.6	21	25.9	2	2.5	0	0.0	0	0.0
Vomiting	69	85.2	11	13.6	1	1.2	0	0.0	0	0.0
Diarrhea	75	92.6	6	7.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Peripheral sensory Nerver Disorder	60	74.1	20	24.7	1	1.2	0	0.0	0	0.0
Muscle pain	65	80.2	16	19.8						
Arthralgia	67	82.7	14	17.3						

**Comment:** The patients with low hemoglobin count accounted 85.2%; Low leukemia accounted 22.2%; low neutrophil accounted 23.5%; thrombocytopenia accounted 4.9%; including levels 1-2 with 79.0%; 14.6%; 11.1%; 4.9% respectively. Patients with high liver enzymes (GOT,GPT) accounted 19.7%; high creatinin accounted 6.2%.

## CHAPTER 4: DISCUSSION

### 4.1. Some clinical, subclinical characteristics

#### 4.1.1. Characteristics of primary tumor and regional lymph nodes

We assessed primary tumor lesions, regional lymph nodes, distant metastasis by clinical examination, bronchoscopy, diagnostic imaging (chest CT, cranial MRI, abdominal ultrasound), diagnostic nuclear medicine (bone scan, PET/CT) and applied TNM classification according to AJCC 2010, we found 54.3% of patients at stages T1-2 including 50.6% at stage T2. Study of Nguyen Thanh Phuong (2012) also showed that there were 10 cases at stages T1-2 among total 30 LC patients (including 20 non-small cell LC patients), accounted 33.3%. This suggests that non-small cell LC with brain metastasis is classified at later stage (stage IV) but does not depend on the extent of T, many patients being at small T but already have brain metastasis. Therefore, systemic evaluation, including cranial MRI scan is very important in detecting metastatic brain lesions even when T is early.

Our study found that the rate of regional lymph node metastasis was 61.7% (50/81), including stage N<sub>2</sub> was most common (24/81=29.6%). This result is consistent with comment of Nguyen Thanh Phuong (2012). However, regional lymph node detection rate in our study was higher than in other studies. In the study of Le Hoan, Ngo Quy Chau (2013), this rate was 40.5%. This rate of Tran Nguyen Phu (2005) was 52.8%. In these 2 studies, regional lymph nodes were evaluated based on X-rays and chest CT. Meanwhile, our study had a number of patients evaluated by PET/CT with higher specificity and sensitivity in detecting regional lymph node metastasis. Moreover, patients in our study had distant metastasis, it means their disease was at later stage. However, we also noted a significant rate (40/81 = 49.4%) of patients with brain metastases but lymph node lesions on PET/CT were at the stage N<sub>0-1</sub>, including stage N<sub>0</sub> was 38.3% (31/81).

#### 4.1.2. Characteristic of distant metastasis

Although we excluded cases with bone metastasis, malignant pleural and pericardial effusion but among 81 patients, there were 49.4% of patients beside brain metastasis also had metastasis to other organs. Wherein, lung metastasis was most common with 18.5%, next to liver (7.4%), adrenal (4.9%). Among 81 patients, patients with 1 metastatic brain tumor accounted 51.9%, higher than those with 2 tumors (32.1%) and 3 tumors (16.0%). According to the literature, when patient having many tumors in one cancer, it is often due to metastasis. However, according to Khosla, 50% of cases with brain metastases had 1 tumor, 20% of those had 2 tumors and 30% of those had 3 tumors or more. In our study, although we only selected patients with not more than 3 tumors but patients with 1 tumors still accounted a high rate (51.9%). For patients with 1 metastatic brain tumor, to diagnostically differentiate between a benign lesion (tuberculosis lesion, brain parasite, brain abscess...) from primary brain tumors, we based on typical metastatic brain signs on MRI image (cerebral edema around tumor, drug draw in border form after being injected magnetic contrast agent...) in combination with clinical characteristics (history of tuberculosis, history of eating, infection, infection syndrome...), subclinical characteristics (blood count, serology, CSF test...). In some cases of suspicion, we performed MRI, Diffusion Weighted Imaging. Studing brain lesions on MRI films, we found that, among 81 patients, there were 82.8% had brain metastasis to cerebral hemispheres; 4.9% to cerebellum and 12.3% to both positions. According to Eichler, Loeffler (2007), the most common position of brain metastasis is cerebral hemispheres (80%), next to cerebellum (15%) and brainstem (5%). This can be explained by the level of blood flow in different brain parenchymas. Subjects of our study includes patients with tumor size not more than 30 mm. This is a size limit that many previous studies demonstrated that radiosurgery by rotating gamma knife giving a best efficacy. Wherein, 30.9% of patients having tumor size under 20 mm, the 69.1% remained had tumor size within 20-30 mm. Our study also found 3 cases having tumor size under 10 mm. However, all these 3 patients didn't have neurological symptoms but

we detected a brain metastasis by cranial RMI before treatment.

#### 4.1.3. Characteristics of tumor markers and histopathology

Our study results showed that the median serum CEA level was 14.43 ng/ml. Patients with CEA > 5 ng/ml (sensitivity) accounted 69.1%; including patients with CEA > 20 ng/ml, accounted 41.9%. Sensitivity of CEA in our study lower than result of Le Ngoc Hung, Tran Minh Thong (2013) (81.2%) because this study used the threshold of 3 ng/ml. Table 3.7 shows that, among 81 patients, 50.6% of cases had Cyfra 21-1 > 3.3 ng/ml. This suggest that the sensitivity of Cyfra 21-1 in non-small cell LC with brain metastases lower than that of CEA (50.6% vs 69.1%). Our result is similar to the study of Dieu Thi Thuy Chuyen et al (2012) (59.3%), but lower than that of Le Ngoc Hung, Tran Minh Thong (2013) (76.0%) because the threshold used was 2.0 ng/ml and higher than that of Xiang et al (2011), (24.1%) with threshold of 4.0 ng/ml. Applied histopathological classification of WHO-2004 for LC, our study found 62/81 (76.6%) of patients had adenocarcinoma, 21.0% squamous carcinoma. In studies about LC with brain metastases of domestic and foreign authors, they noted that adenocarcinoma accounted a highest rate and significantly higher than squamous carcinoma. According to Nguyen Thanh Phuong (2012, n=30), adenocarcinoma accounted 66.7% while squamous carcinoma accounted 10% (adenocarcinoma / squamous carcinoma = 6.7 times). Nguyen Tuyet Mai studied 13 LC patients with brain metastases and found 100% of patients had adenocarcinoma. Noel et al (2003) studied 92 LC: The rate of adenocarcinoma was 59%, squamous carcinoma was 15% (adenocarcinoma / squamous carcinoma=3.9 times). This ratio in our study was 3.6. Study of Escuina et al (2007) commended: non-small cell LC with brain metastases mainly occurred in adenocarcinoma. In other words, adenocarcinoma LC or brain metastasis are higher than squamous carcinoma.

#### 4.2. Treatment results

##### 4.2.1. Change of Karnofsky index

Evaluated the posttherapeutic change of Karnofsky index vs before treatment, we found that 80.3% of patients improved this index. This result is similar to result from the study of Baosheng et al (2000) on radiosurgery to treat 1 metastatic brain tumor with tumor size under 45 mm from LC: Karnofsky index increased 82.6% comparing to before treatment in patients treated by radiosurgery .

##### 4.2.2. Response assessment

###### 4.2.2.1. Subjective response

Follow up during and after finished treatment, we found that 67/81 (82/7%) of patients responded to treatment including 17.3% of patients completely disappeared the subjective symptoms. The subjective response rate in our study is higher than in the study on efficacy of PC regimen at stage IIIB-IV non-small cell LC patients in general of Le Thu Ha (2010) was 77.7% and of Tran Dinh Thanh et al (2013) was 74.5% although all patients in our study were at stage IV with brain metastases. This can be explained by our study that our patients treated by

chemotherapy using PC regimen, we also combined with radiosurgery by rotating gamma knife. Table 3.8 and chart 3.1 suggest that, among 69 patients had neurological symptoms there were 62 cases improved their symptoms completely or partially, accounted 89.9%. This confirms the effect of radiosurgery by rotating gamma knife. Thus, Rotating Gamma Knife helped improve neurological symptoms and increased the subjective response rate in non-small cell LC patients with brain metastases.

###### 4.2.2.2. Objective response

Assessed response according to RECIST, we obtained a complete response rate was 35.8% including 1 case with a complete response both inside and outside the brain, the disease control rate was 66.7%. Until now, there is no study on chemotherapy by PC regimen in combination with radiosurgery by Rotating Gamma Knife in treatment of non-small cell LC with brain metastases. Therefore, we only compared with some studies about PC in treatment of unknown or less brain metastases stage III-IV non-small cell LC patients..

*Table 4.1: Objective response rate in some studies about PC regimen in treatment of non-small cell LC*

Author (year, sample size)	Characteristics of patients	Complete response rate
Stathopoulos et al (2004, n=185)	Stage IIIA-IV, 11 metastatic brain tumors	45.9%
Mok et al (2009, n=608)	Stage IIIB-IV, adenocarcinoma, unknown brain metastasis	43.0%
Zhou et al (2013, n=136)	Stage IIIB-IV, non-small cell, non-squamous, unknown brain metastasis	26.0% (tumor controlled: 89.0%)
Le Thu Ha (2010, n= 45)	Stage IIIB-IV, unknown brain metastasis, Karnofsky index > 70	31.1% (tumor controlled: 73.3%)
Nguyen Trong Hieu, Tran Dang Khoa (2013, n=44)	Stage IIIB-IV, unknown brain metastasis, Karnofsky index ≥ 70	40.9%
Pham Van Thai (2014, n=81)	Stage IV, brain metastasis, Karnofsky index ≥60, in combination with rotating gamma knife	35.8% (tumor controlled: 66.7%)

Assessed the change in size of primary tumors in the lung, we found that PC reduced tumors (from  $5.26 \pm 1.92$  cm to  $2.14 \pm 1.33$ ;  $p < 0.05$ ). Before treatment, there were 11.1% of patients with tumor size  $\leq 3$  cm but after treatment this rate was 44.5%. The difference is statistically significant ( $p < 0.05$ ). Thus, PC is effective in treatment of primary lesions in the lung and when combined with Rotating Gamma Knife it increased a complete subjective response rate, the results obtained higher than the results from some studies on treatment by PC in patients at stage IIIB-IV, unknown brain metastases and had better systemic condition in our study. After analysis, we found that:

Karnofsky index, number of metastatic organs, histopathological type, compared to standard drug dose are factors affecting objective response. Table 3.9 showed that, average size of metastatic brain tumors after treatment was significantly smaller than before treatment ( $11.22 \pm 2.35$  vs  $22.08 \pm 6.94$ ;  $p=0.039$ ). Assessed the change in tumor morphology after treatment, there were 23/81 patients with solid metastatic brain tumors degenerated, progressed necrosis into cystic tumors, accounted 28.4%. Patients with cystic tumors after treatment accounted 53.8% higher than 14.8% before treatment, the difference is statistically significant ( $p=0.024$ ). After analysis, we found the objective response rate in brain was 72.9% (59/81) significantly higher than non-brain response rate (27/81= 33.3%). Among 59 cases having response, there were 16 cases with a complete response (the tumors disappeared), accounted 19.8% and 43 patients with a partial response (the tumors reduced in size) (53.1%). Thus, although the concentration of chemicals in the brain parenchyma was low and the response rate was lower than the response rate outside the brain but when chemotherapy combined with rotating gamma knife, the response rate increased and reached the disease control rate of 90.1%. This is consistent with several studies of foreign authors about radiosurgery in treatment of brain metastases with tumor control rate of 90-97%, depending on each study. In effective comparison of Rotating Gamma Knife with a previous whole brain radiation with a response rate about 40.0-60.0%, we observed that our result was higher. According to many authors, the characteristics of metastatic brain tumors are spherical, clear boundaries, less invasive, small size then suitable for radiosurgery. Principles of radiosurgery in general and Rotating Gamma Knife in particular are using high radiation dose (15-24 Gy) in one time of radiation to exactly focus on the metastatic tumor by fixing and positioning an equipment to produce a high biological effect to destroy the lesion. Thus, the response rate is higher than in radiotherapy to whole brain (with lower radiation dose, in more radiation sessions). We observed a higher response rate in brain of patients with 1 metastatic brain tumor and tumor size under 20 mm, receiving a radiation dose of 18 -24 (Gy) than other patients ( $p<0.05$ ).

In short, radiosurgery by Rotating Gamma Knife has overcome disadvantages of chemotherapy, disappeared tumors (19.8%), reduced tumor size (53.1%), changed lesion morphology (degenerated to cystic tumors) in 28.4% of patients. The brain tumor control rate after treatment was 90.1%.

#### 4.2.3. Survival

##### 4.2.3.1. Non-progression survival

Until now, although there are many advances in diagnosis and treatment of non-small cell LC but this disease is still a poor prognostic disease. It often rapidly progresses with an overall survival time and a non-progression and a short survival time, especially in the case of late stage with distant metastases. One of the main goals of treatment in these cases is to prolong a non-progression survival for patient. Many studies of worldwide authors showed that, the PC regimen in treatment of advanced non-small cell LC (including stage IIIB) helps prolong a median non-progression survival time from 2.9 to 5.8 months and higher than

many other regimens. However, these studies excluded all or limited patients with brain metastases. To overcome disadvantage of chemotherapy (the chemical does not or less pass through blood brain barrier), we combined PC regimen with Rotating Gamma Knife to kill metastatic brain lesions. The results from our study showed that, the combination between systemic and local treatment brought a prolonged non-progression survival time for patients with 7.5 months average value and 6.0 months median value. The non-progression survival rate for 6 months was 51.1% and for 1 year was 17.9%.

##### 4.2.3.2. Overall survival

Currently, there is no study in Vietnam assessing survival of LC with brain metastases patients treated by chemotherapy combined with rotating gamma knife. Studies of foreign authors about radiosurgery by Rotating Gamma Knife in treatment of metastatic brain lesions from LC provided median overall survival time from 8.0 to 18.0 months, depending on each study. However, most of these studies didn't clearly state the kind of combination treatment method, the regimen of chemotherapy and the modality of radiosurgery, which was not rotating gamma knife. Some studies had lower results than our study because their subjects included both patients with brain metastases due to the disease progression after failure by other treatment methods and even patients with small cell LC. While subjects of our study were non-small cell LC patients diagnosed with brain metastases before treatment.

**Table 4.2: Overall survival in some studies on treatment of non-small cell LC with PC regimen only**

Author (year, sample size)	Characteristics of patient	Overall survival time (months)
Sandler et al (2006, n=444)	Stage IIIB-IV, recurrent, unknown brain metastases	- Median: 10.3 months - Survival for 1 year: 44.0%
Scagliotti et al (2010, n=462)	Stage IIIB-IV, no brain metastases	Median: 10.6 months
Lynch et al (2012, n=65)	Stage IIIB-IV, no brain metastases	- Median: 8.3 months - Survival for 1 year: 39.0%
Zhou et al (2013, n=136)	Stage IIIB-IV, non-small cell, non-squamous, unknown brain metastases	Median: 6.5 months
Le Thu Ha (2010, n= 45)	Stage IIIB-IV, unknown brain metastases	Median: 8.7 months
Pham Van Thai (2014, n=81)	Stage IV, brain metastases, combined with rotating gamma knife	- Median: 12.9 months - Survival for 1 year: 59.5%

However, in some other studies, the overall survival time was higher than our result because the subject of study were patients with metastases from other types of cancers, having a better general status and solitary brain metastases (no

other metastases except brain), 1 metastatic brain tumor and higher average radiation dose.

Univariate analysis showed that factors well affecting non-progression survival were: age > 60, Karnofsky index  $\geq 80$ , solitary brain metastasis, chemical dose  $\geq 85\%$ ; factors affecting overall survival were Karnofsky index  $\geq 80$ , solitary brain metastasis, chemical dose  $\geq 85\%$ . Multivariate analysis showed that factors well affecting non-progression survival were Karnofsky index  $\geq 80$ , solitary brain metastasis; factors affecting overall survival were Karnofsky index  $\geq 80$ , solitary brain metastasis.

#### 4.2.3.3. Non-progression survival in brain

In this study, treatment of metastatic brain lesions by Rotating Gamma Knife helped prolong non-progression survival time in brain with the median value was 10.8 months, nearly 5 months higher than the median non-progression survival time in general (6.0 months). 100% of patients during 3 months after radiosurgery, the metastatic brain tumor did not progress. Patients with non-progression survival in brain for 6 months accounted 91.0% and for 1 years accounted 30.2%. Thus, there were 69.8% of metastatic brain tumors progressed after treatment for 1 years. Analysed non-progression survival in brain according to some factors we found that the number of metastatic brain tumors, radiation dose were factors affecting survival in univariate analysis. In multivariate analysis, results in table 3.13 showed that the number of metastatic brain tumors was an independently prognostic factor affecting non-progression survival in brain ( $p < 0.05$ ). Patients with 1 metastatic brain tumor reduced 42.6% risk of progression in brain ( $HR = 0.574$ ). Many foreign studies showed that, radiosurgery by Rotating Gamma Knife helps control metastatic brain tumors with good results, equivalent to surgery in case of 1 tumor because the hospital staying time was shorter, it could avoid complications relating to surgery, and the patients can be treated systemically after radiosurgery.

#### 4.3. Side effects during and after treatment

In this study, we observed that the majority of toxicity were at levels 1 and 2, no death case due to side effects of treatment. In hematology, most patients decreased hemoglobin during and after treatment (85.2%), wherein most of them were at levels 1,2 (79.0%). There were 5/81 patients (6.2%) decreased hemoglobin at levels 3-4 (Table 3.14). The decreased hemoglobin rate in our study was higher than other domestic and foreign studies of non-small cell LC treatment by using PC regimen (from 9.0-57.0%).

Table 3.14 showed that the low white blood cell count and low neutrophil count rates were 22.2% and 23.5% respectively. These rates of low white blood cell count and low neutrophil count level 3-4 in our study were 8.7% and 12.4% respectively. The low neutrophil count rate in our study did not differ from other studies in Vietnam and worldwide when treated for patients with PC regimen. In our study, patients with increased liver enzymes (GOT, GPT), accounted 16/81 cases (19.7%). However, the degree were mild, mostly at level 1 (15 cases), level 2 (1 case), non levels 3-4. Studies of domestic and foreign authors also found increased liver enzymes mostly at levels 1-2, the rate of levels 3-4 was from 0 to 2% depending on each study. We noted 5/81 patients had increased serum

creatinine level after finished treatment, accounted 6.2%. However, all of them were at level 1 and their kidney functions restored after stop using chemicals and treated by diuretics. These results are consistent with results from studies of Nguyen Trong Hieu, Tran Dang Khoa (2013); Ohe et al (2007). According to domestic and foreign authors we can commend that treatment of brain metastases by radiosurgery is a safe method with less side effects than other methods.

## CONCLUSIONS

### 1. Some clinical, subclinical characteristics

The disease is more common in men (70.4%), 50-70 years old (71.7%), admitted hospital within 3 months from the onset of first symptom (54.3%). Most common symptoms: increased intracranial pressure (72.8%), dry cough (59.3%), chest pain (53.1%). 9.9% of patients didn't have respiratory symptoms; 14.8% of patients didn't have neurological symptoms; 63.0% of patients had history of smoking (89.5% male patients).

Non-small cell lung cancer progresses to distant metastases very soon, up to 54.3% of primary tumors were T1-2 and 38.7% didn't have regional lymph node metastases but had brain metastases (100%) and accompanied non-brain metastases (49.4%), the most of them were lung metastases (18.5%). On the cranial MRI image, almost metastatic brain tumors were in the cerebral hemispheres (82.8%), 1 tumor (51.9%), tumor size 20-30 mm (69.1%).

The majority of patients had adenocarcinoma (76.6%), next to squamous carcinoma (21.0%). In patients with adenocarcinoma: the rate of CEA > 5 ng/ml higher (77.4% vs 41.2%,  $p = 0.004$ ) but Cyfra 21-1 > 3.3 ng/ml, lower than in those with squamous carcinoma (48.4% vs 64.7%,  $p = 0.233$ ).

### 2. Results of treatment

Radiosurgery by Rotating Gamma Knife systems resulted in disappearance of brain metastases (19.8%), reducing tumor size (53.1%), changing lesion morphology (degeneration, necrosis with cystic changes) (28.4%), controlling brain tumors in 90.1% of patients.

Rotating gamma systems in combination with Paclitaxel-Carboplatin improved Karnofsky index in 80.3%, subjective symptoms in 82.7% of patients (complete response is 17.3%), objective symptoms in 35.8% of patients. Higher response rates in patients with Karnofsky index  $\geq 80$ , solitary brain metastases, receiving chemical doses  $\geq 85\%$  and adenocarcinomas were more than other groups ( $p < 0.05$ ). There was a highest response rate in patients with one brain metastase and tumor size under 20 mm, receiving radiosurgery doses from 18-24 Gy.

There were 81.8% of patients survived for overall 6 months; 59.5% survived for overall 1 year and 25.5% survived for overall 2 years; 51.1% survived with progression-free for 6 months and 17.9% survived with progression-free for 1 year. Multivariate analysis showed that factors positively affecting progression-free survival and overall survival were Karnofsky index  $\geq 80$ , solitary metastasis in brain; and factor affecting brain progression-free survival was the number of metastatic brain tumors. Paclitaxel-Carboplatin regimen in combination with

radiosurgery by rotating gamma systems is a safe treatment method with acceptable toxicity.

#### **RECOMMENDATIONS**

We should apply radiosurgery by Rotating Gamma Knife in combination with systemic chemotherapy by Paclitaxel-Carboplatin regimen for non-small cell lung cancer patients with 1 metastatic brain tumor, a tumor diameter  $\leq 30$  mm, a good general status (Karnofsky index  $\geq 80$ ), solitary brain metastasis.