

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN VIỆT HÀ

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ
UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IIIB-IV
BẰNG PHÁC ĐỒ PEMETREXED VÀ CISPLATIN
TẠI BỆNH VIỆN K**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2022

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

=====

NGUYỄN VIỆT HÀ

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ
UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IIIB-IV
BẰNG PHÁC ĐỒ PEMETREXED VÀ CISPLATIN
TẠI BỆNH VIỆN K**

Chuyên ngành : Ung thư

Mã số : 9720108

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Nguyễn Tuyết Mai

HÀ NỘI - 2022

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin trân trọng cảm ơn Giáo sư, tiến sỹ Trần Văn Thuán, Thứ trưởng Bộ Y tế, Chủ nhiệm bộ môn Ung thư - Trường Đại học Y Hà Nội, người thầy đã giúp đỡ, tạo điều kiện cho tôi trong quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Giáo sư, tiến sỹ Lê Văn Quảng, Giám đốc Bệnh viện K, Phó chủ nhiệm Bộ môn Ung thư – Trường Đại học Y Hà Nội, người thầy đã chỉ bảo, đóng góp cho tôi nhiều ý kiến quý báu trong quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến Phó giáo sư, tiến sỹ Nguyễn Tuyết Mai, người thầy đã tận tình hướng dẫn, giúp đỡ tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Tiến sỹ Đặng Văn Khoa nguyên Giám đốc bệnh viện 74 Trung ương, Tiến sỹ Vũ Quang Diễn Giám đốc bệnh viện 74 Trung ương; Tiến sỹ Phùng Thị Huyền Trưởng khoa Nội 6 - Bệnh viện K, Tiến sỹ Nguyễn Thị Thái Hòa Trưởng khoa Nội 2 - Bệnh viện K, Tiến sỹ Đỗ Hùng Kiên Trưởng khoa Nội 1 - Bệnh viện K đã tạo mọi điều kiện, động viên và giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, làm việc và hoàn thành luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám đốc Bệnh viện K, Ban Giám hiệu, Bộ môn Ung thư, Phòng Quản lý sau đại học - Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình thực hiện luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn Khoa Nội 1, Khoa Nội 2, Khoa Nội 6, phòng Kế hoạch tổng hợp - Bệnh viện K đã giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện luận án.

Trân trọng biết ơn cha, mẹ, chồng, con, gia đình, bạn bè và các đồng nghiệp những người luôn bên tôi động viên, chia sẻ khó khăn và dành cho tôi những điều kiện thuận lợi nhất.

Hà Nội, ngày 05 tháng 03 năm 2022

Nguyễn Việt Hà

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Việt Hà nghiên cứu sinh khóa 33 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Ung thư, xin cam đoan:

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

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

Hà Nội, ngày 05 tháng 03 năm 2022

Người viết cam đoan

Nguyễn Việt Hà

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Viết tắt	Tiếng Việt	Tiếng Anh
AJCC	Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ	American Joint Committee on Cancer
BSC	Best supportive care	Chăm sóc hỗ trợ tốt nhất
CLVT	Cắt lớp vi tính	
FDA	Cục Quản lý Thực phẩm và Dược Hoa Kỳ	U.S.Food and Drug Administration
MRI	Chụp cộng hưởng từ	Magnetic Resonance Imaging
NSPQ	Nội soi phế quản	
PET	Ghi hình bức xạ	Positron Emission Tomography
		Single-photon emission computed tomography
RECIST	Tiêu chí đánh giá đáp ứng khối u đặc	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SPECT	Chụp cắt lớp vi tính phát xạ đơn photon	World Health Organization
STBKTT	Sống thêm bệnh không tiến triển	
STTB	Sống thêm toàn bộ	
TKI	Thuốc ức chế Tyrosine Kinase	Tyrosine Kinase inhibitor
UICC	Ủy ban phòng chống ung thư Quốc tế	Union International Cancer Control
UTBM	Ung thư biểu mô	
UTP	Ung thư phổi	
UTPKTBN	Ung thư phổi không tế bào nhỏ	
WHO	Tổ chức Y tế thế giới	

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. TÌNH HÌNH DỊCH TỄ VÀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ.....	3
1.1.1. Tình hình dịch tễ.....	3
1.1.2. Các yếu tố nguy cơ.....	4
1.2. CHẨN ĐOÁN.....	5
1.2.1. Lâm sàng.....	5
1.2.2. Cận lâm sàng.....	7
1.3. ĐIỀU TRỊ UTPKTBN.....	18
1.4. ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT UTPKTBN GIAI ĐOẠN MUỘN.....	21
1.4.1. Tổng quan điều trị hóa chất giai đoạn muộn.....	21
1.4.2. Một số nghiên cứu về kết quả điều trị hoá chất với các phác đồ khác nhau cho UTPKTBN giai đoạn muộn.....	23
1.4.3. Tình hình nghiên cứu trong nước và thế giới về phác đồ Pemetrexed-Cisplatin.....	26
1.5. CÁC THUỐC SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU.....	31
1.5.1. Thuốc pemetrexed.....	31
1.5.2. Thuốc Cisplatin.....	33
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	35
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.....	35
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân.....	35
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân.....	35
2.2. THỜI GIAN VÀ ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU.....	36
2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	36
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu.....	36
2.3.2. Cỡ mẫu.....	36

2.4. QUY TRÌNH NGHIÊN CỨU	37
2.4.1. Khám lâm sàng, cận lâm sàng trước điều trị	37
2.4.2. Điều trị hóa chất.....	39
2.4.3. Đánh giá kết quả điều trị và tác dụng không mong muốn.....	42
2.5. PHƯƠNG PHÁP THU THẬP SỐ LIỆU	46
2.6. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU	46
2.7. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU.....	47
Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	49
3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU	49
3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ.....	53
3.2.1. Đáp ứng điều trị	53
3.2.2. Sống thêm bệnh không tiến triển.....	56
3.3. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA PHÁC ĐỒ	
PEMETREXED - CISPLATIN	78
3.3.1. Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết	78
3.3.2. Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết	79
3.3.3. Mối liên quan giữa đáp ứng điều trị với các tác dụng không mong muốn trên bệnh nhân.....	80
3.3.4. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm với các tác dụng không mong muốn trên bệnh nhân	81
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	85
4.1. ĐẶC ĐIỂM NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU	85
4.1.1. Đặc điểm chung	85
4.1.2. Đặc điểm lâm sàng.....	90
4.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN MUỘN BẰNG PHÁC ĐỒ PEMETREXED KẾT HỢP CISPLATIN	97
4.2.1. Điều trị ung thư phổi giai đoạn di căn xa	97

4.2.2. Đáp ứng điều trị	100
4.2.3. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển.....	105
4.2.4. Thời gian sống thêm toàn bộ	106
4.2.5. Một số yếu tố ảnh hưởng thời gian sống thêm	108
4.3. MỘT SỐ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA PHÁC ĐỒ .	111
4.3.1. Một số tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết	112
4.3.2. Một số tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết	113
4.3.3. Mối liên quan giữa tác dụng không mong muốn với đáp ứng điều trị và sống thêm toàn bộ.....	114
4.3.4. So sánh tác dụng không mong muốn của phác đồ pemetrexed – cisplatin và các phác đồ hóa trị khác	116
KẾT LUẬN	118
KHUYẾN NGHỊ.....	120
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN TÀI LIỆU THAM KHẢO PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1. Phân bố tuổi của bệnh nhân nghiên cứu	49
Bảng 3.2. Các yếu tố liên quan đến bệnh lý	50
Bảng 3.3. Đặc điểm lâm sàng	51
Bảng 3.4. Đặc điểm khối u phổi.....	52
Bảng 3.5. Số chu kỳ điều trị của bệnh nhân.....	53
Bảng 3.6. Đáp ứng thực thể của bệnh nhân nghiên cứu	54
Bảng 3.7. Phân loại đáp ứng điều trị của bệnh nhân.....	54
Bảng 3.8. Đáp ứng cơ năng của bệnh nhân nghiên cứu.....	55
Bảng 3.9. Một số yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị.....	55
Bảng 3.10. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển.....	56
Bảng 3.11. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo thể trạng.....	57
Bảng 3.12. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo đáp ứng cơ năng.....	58
Bảng 3.13. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo đáp ứng thực thể	59
Bảng 3.14. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo tuổi.....	60
Bảng 3.15. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo giới.....	61
Bảng 3.16. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo tình trạng hút thuốc ..	62
Bảng 3.17. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo mô bệnh học	62
Bảng 3.18. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan STBKTT của bệnh nhân nghiên cứu.....	64
Bảng 3.19. Thời gian sống thêm toàn bộ	66
Bảng 3.20. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giới.....	67
Bảng 3.21. Thời gian sống thêm toàn bộ theo tuổi	68
Bảng 3.22. Thời gian sống thêm theo toàn trạng	69
Bảng 3.23. Thời gian sống thêm toàn bộ theo kích thước u (T).....	70
Bảng 3.24. Thời gian sống thêm toàn bộ theo di căn hạch (N)	71

Bảng 3.25. Thời gian sống thêm toàn bộ theo di căn xa (M)	72
Bảng 3.26. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh.....	73
Bảng 3.27. Thời gian sống thêm toàn bộ theo mô bệnh học	74
Bảng 3.28. Thời gian sống theo toàn bộ theo đáp ứng cơ năng.....	75
Bảng 3.29. Thời gian sống theo toàn bộ theo đáp ứng thực thể	76
Bảng 3.30. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan tới STTB của bệnh nhân nghiên cứu.....	77
Bảng 3.31. Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết/ tổng số BN.....	78
Bảng 3.32. Một số tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết / tổng số BN...	79
Bảng 3.33. Mối liên quan giữa đáp ứng thực thể với các tác dụng không mong muốn trên bệnh nhân.....	80
Bảng 3.34. Mối liên quan giữa đáp ứng cơ năng với các tác dụng không mong muốn của bệnh nhân	80
Bảng 3.35. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ và tác dụng không mong muốn trên bệnh nhân	81
Bảng 3.36. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến sống thêm toàn bộ của bệnh nhân nghiên cứu	82
Bảng 3.37. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và tác dụng không mong muốn trên bệnh nhân.....	83
Bảng 3.38. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan STBKTT của bệnh nhân nghiên cứu.....	84
Bảng 4.1. Lứa tuổi mắc ung thư phổi trong một số nghiên cứu.	86
Bảng 4.2. Tỷ lệ nam/nữ mắc ung thư phổi ở một số nghiên cứu.....	87
Bảng 4.3. Tần suất triệu chứng ung thư phổi trong một số nghiên cứu.....	90

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Phân bố giới tính của bệnh nhân nghiên cứu	50
Biểu đồ 3.2. Phân loại TNM ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ ...	51
Biểu đồ 3.3. Kích thước khối u phổi trên phim chụp cắt lớp vi tính	53
Biểu đồ 3.4. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của bệnh nhân nghiên cứu.....	56
Biểu đồ 3.5. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của bệnh nhân nghiên cứu theo thể trạng.....	57
Biểu đồ 3.6. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của bệnh nhân nghiên cứu theo đáp ứng cơ năng.....	58
Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của bệnh nhân nghiên cứu theo đáp ứng thực thể.....	59
Biểu đồ 3.8. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của bệnh nhân nghiên cứu theo tuổi	60
Biểu đồ 3.9. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của bệnh nhân nghiên cứu theo giới	61
Biểu đồ 3.10. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của bệnh nhân nghiên cứu theo tình trạng hút thuốc	62
Biểu đồ 3.11. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của bệnh nhân nghiên cứu theo mô bệnh học	63
Biểu đồ 3.12. Các yếu tố liên quan đến thời gian STBKTT của bệnh nhân nghiên cứu.....	65
Biểu đồ 3.13. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân nghiên cứu.....	66
Biểu đồ 3.14. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giới.....	67
Biểu đồ 3.15. Thời gian sống thêm toàn bộ theo tuổi.....	68
Biểu đồ 3.16. Thời gian sống thêm toàn bộ theo toàn trạng.....	69

Biểu đồ 3.17. Thời gian sống thêm toàn bộ theo kích thước u (T).....	70
Biểu đồ 3.18. Thời gian sống thêm toàn bộ theo di căn hạch (N)	71
Biểu đồ 3.19. Thời gian sống thêm toàn bộ theo di căn xa (M)	72
Biểu đồ 3.20. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh	73
Biểu đồ 3.21. Thời gian sống thêm toàn bộ theo mô bệnh học	74
Biểu đồ 3.22. Thời gian sống thêm toàn bộ theo đáp ứng cơ năng	75
Biểu đồ 3.23. Thời gian sống thêm toàn bộ theo đáp ứng thực thể	76
Biểu đồ 3.24. Các yếu tố liên quan đến thời gian STTB của bệnh nhân nghiên cứu.....	78
Biểu đồ 3.25. Sống thêm toàn bộ và tác dụng không mong muốn giảm huyết sắc tố	81
Biểu đồ 3.26. Sống thêm bệnh không tiến triển và tác dụng không mong muốn giảm huyết sắc tố	83

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu	48
-----------------------------------	----

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Phân bố vùng mắc ung thư phổi.....	3
Hình 1.2. Khối u phổi trên phim X-quang ngực thẳng - nghiêng.....	7
Hình 1.3. Đánh giá khối u phổi xâm lấn màng phổi, trung thất của CT đa dãy 8	
Hình 1.4. Đánh giá xâm lấn cột sông mạch máu	9
Hình 1.5. Hình ảnh nội soi phát hiện u sùi trong lòng phế quản	11
Hình 1.6. Hình ảnh sinh thiết khối u phổi dưới hướng dẫn của CT.....	11
Hình 1.7. Công thức hóa học của pemetrexed	31
Hình 1.8. Công thức hóa học của Cisplatin	33

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN 2020 ước tính có khoảng 2,2 triệu ca ung thư mới và 1,8 triệu ca tử vong trong đó ung thư phổi là bệnh ung thư có tỷ lệ mắc đứng hàng thứ hai và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các bệnh ung thư, ung thư phổi chiếm khoảng 1/10 (11,4%) bệnh ung thư được chẩn đoán và 1/5 (18,0%) số tử vong [1][2]. Ở Việt Nam theo ước tính năm 2020, UTP đứng hàng thứ 2 ở cả hai giới với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi ở nam giới là 36,8 / 100.000 dân và ở nữ giới là 11,8 / 100.000 dân và tỷ lệ tử vong là 19,4 % sau ung thư gan [3].

Ung thư phổi có tiên lượng xấu. Hơn một nửa số người được chẩn đoán mắc ung thư phổi chết trong vòng một năm sau khi được chẩn đoán. Tỷ lệ sống sau 5 năm là 17,8% [2]. Ung thư phổi được phân thành hai nhóm chính là ung thư phổi không tế bào nhỏ và ung thư phổi tế bào nhỏ, hai nhóm bệnh này khác nhau về đặc điểm bệnh, điều trị và tiên lượng. Ung thư phổi không tế bào nhỏ chiếm 80-85% các trường hợp và có tiên lượng tốt hơn ung thư phổi tế bào nhỏ [4].

Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ nói chung phụ thuộc vào giai đoạn bệnh, giai đoạn sớm phẫu thuật đóng vai trò chủ đạo, hóa trị, xạ trị đóng vai trò hỗ trợ, giai đoạn muộn, di căn xa chủ yếu điều trị toàn thân bằng hóa trị, các thuốc nhắm trúng đích, miễn dịch [5]. Khoảng 40% bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ khi được phát hiện đã có di căn không còn khả năng phẫu thuật hoặc hóa xạ đồng thời. Việc điều trị ở những giai đoạn này chủ yếu để giảm nhẹ triệu chứng cũng như kéo dài thời gian sống cho người bệnh.

Trước đây phác đồ hóa chất đã được khuyến cáo trong điều trị bước một ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa bao gồm cisplatin hoặc carboplatin kết hợp với một trong các thuốc như docetaxel, paclitaxel, gemcitabine, vinorelbine [6], [7], [8]. Các phác đồ này mang lại tỷ lệ đáp ứng

20–30%, thời gian sống thêm trung bình 7 đến 11 tháng, tỷ lệ sống thêm một năm trung bình khoảng 30-35%, tác dụng không mong muốn thường gặp là ức chế tủy xương gây ảnh hưởng tới liều và liệu trình điều trị.

Đầu thập kỉ 21 pemetrexed đã được đưa vào điều trị u trung biểu mô màng phổi và UTPKTBN tiến triển [9]. Pemetrexed được chứng minh có lợi thế về thời gian sống thêm cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn di căn lan tràn. Các phân tích cho thấy hiệu quả vượt trội hơn của pemetrexed trên bệnh nhân không phải tế bào vảy và bệnh nhân Á Đông với các dữ liệu về an toàn thuận lợi so với các phương án điều trị chuẩn khác [10],[14]. Các thử nghiệm lâm sàng với Pemetrexed trên bệnh nhân UTPKTBN cho kết quả đầy triển vọng với tỷ lệ đáp ứng 40,9% thời gian sống thêm toàn bộ lên tới 11,8 tháng, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển 5,5 tháng [10] [11], [12].Thuốc được chỉ định điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ tại nhiều nước trên thế giới bao gồm cả Châu Á. Tại Việt Nam pemetrexed kết hợp Cisplatin đã được đưa vào điều trị cho bệnh nhân UTPKTBN, đã có một số nghiên cứu của các tác giả tại Việt Nam hiệu quả cũng như các tác dụng không mong muốn phác đồ này, tuy nhiên các nghiên cứu còn nhỏ lẻ. Xuất phát từ thực tiễn lâm sàng đó, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài **“Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV bằng phác đồ Pemetrexed và Cisplatin tại Bệnh viện K”** nhằm hai mục tiêu:

+ **Mục tiêu 1:** *Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV bằng phác đồ Pemetrexed kết hợp Cisplatin tại Bệnh viện K từ tháng 11/2014 đến tháng 11/2019 và một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị ở nhóm bệnh nhân trên.*

+ **Mục tiêu 2:** *Nhận xét một số tác dụng không mong muốn của phác đồ ở nhóm bệnh nhân trên.*

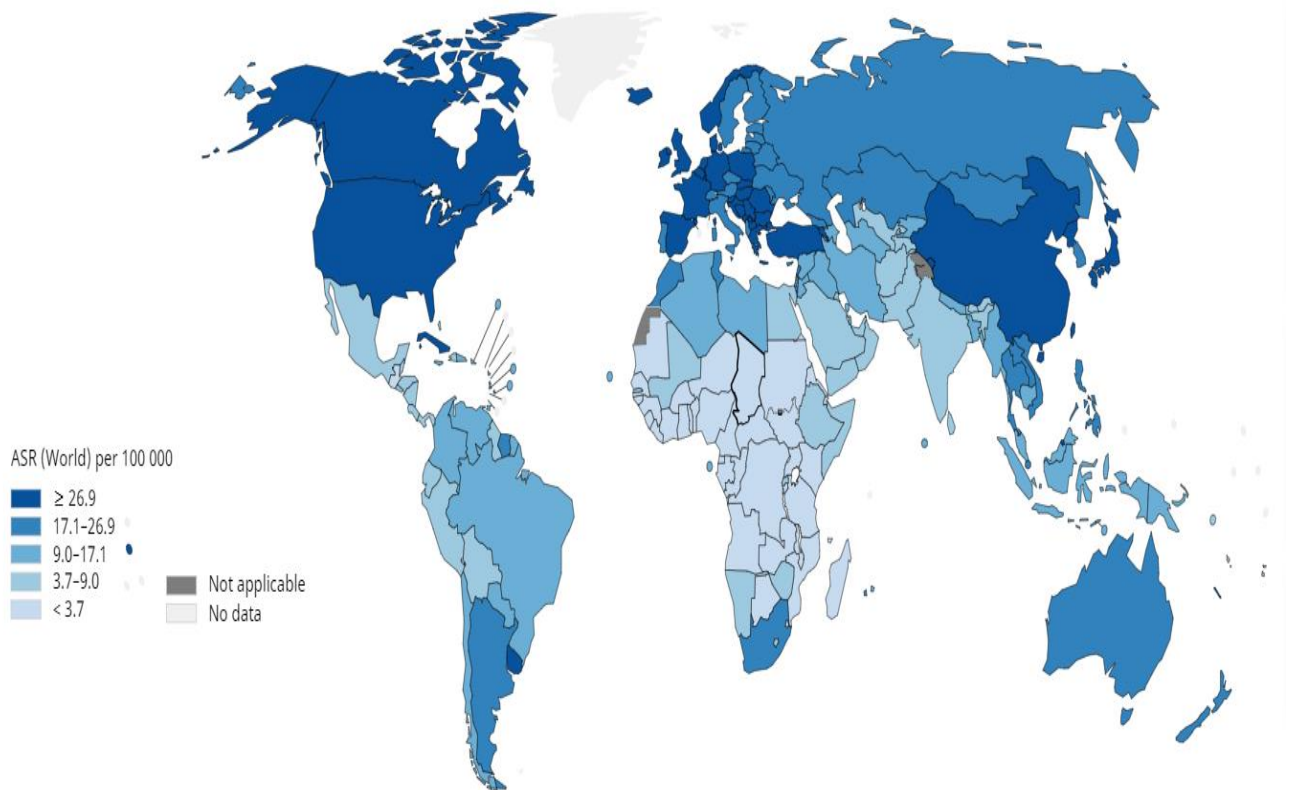
CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. TÌNH HÌNH DỊCH TỄ VÀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

1.1.1. Tình hình dịch tễ

Phân bố khu vực



Hình 1.1. Phân bố vùng mắc ung thư phổi [1]

Nguồn từ: GLOBOCAN (2020) [1]

Các khu vực có tỷ lệ mắc ung thư phổi (trên 100.000 dân) cao nhất xếp theo thứ tự theo ước tính đến năm 2020 lần lượt là: Serbia 47,3; Hà Lan 36,2; Pháp 34,9; Trung Quốc 34,8; Mỹ 33,1; Ireland 34,6; Anh 32,3; Đức 31,9; Tây Ban Nha 29,0; Canada 28,9; Iceland 28,8; Cuba 28,5; Úc 25,3; Việt Nam 23,8; Lào 20,0 [1].

Tần suất mắc bệnh

- Trên thế giới ung thư phổi (UTP) có tỷ lệ mắc là 11,4% đứng thứ hai sau ung thư vú [7]. Tại Việt Nam: ung thư phổi có tỷ lệ mắc là 14,4% đứng thứ hai sau ung thư gan [8].

Tỷ lệ tử vong.

Tỷ lệ tử vong hàng năm là 18 /100.000 dân, đứng hàng thứ nhất trong tất cả các loại ung thư. Theo ghi nhận của Globocan (2020) tỷ lệ tử vong của UTP là 30/100.000 dân ở nam và 11,1/100.000 dân ở nữ. Tỷ lệ sống thêm được 5 năm dao động từ 15% - 50% tùy thuộc vào giai đoạn bệnh [1],[2].

1.1.2. Các yếu tố nguy cơ

- Thuốc lá: Hút thuốc lá được coi là yếu tố nguy cơ chính gây UTP, khoảng 85% đến 90% các trường hợp UTP có liên quan đến hút thuốc lá [15]. Những người hút trên 1 bao thuốc/ngày thì nguy cơ tăng lên 10 – 20 lần [16]. Những người sống trong môi trường có khói thuốc lá (hút thuốc lá thụ động) có nguy cơ ung thư lên tới 53% [17].

- Các yếu tố nguy cơ khác có liên quan đến bệnh ung thư phổi như : mắc các bệnh phổi mạn tính (COPD, lao phổi, các chấn thương xơ sẹo phổi), tiền sử mắc bệnh ung thư, tiền sử gia đình có người mắc ung thư phổi [18].

- Ô nhiễm môi trường: Nguy cơ mắc UTP ngày càng tăng theo quá trình công nghiệp hóa và ô nhiễm môi trường. Các bụi amiante, berylli, radon và amiant khi bị hít vào phổi làm tăng nguy cơ mắc UTP. Sự tiếp xúc với niken, crom, sắt, thạch tín, than, nhựa, khí đốt, dầu mỏ, khói động cơ diezen, bức xạ ion hóa cũng góp phần làm tăng nguy cơ gây bệnh [19], [20], [21], [22].

- Tuổi: Tần số mắc UTP tăng dần theo tuổi. Phần lớn UTP được chẩn đoán ở lứa tuổi 35 – 75, đỉnh cao ở lứa tuổi 55 – 65 [5].

- Giới : Nhìn chung tỷ lệ mắc nam/nữ là 4/1. Tại Việt Nam từ trước năm 1994 tỷ lệ mắc nam/nữ là 8/1, hiện nay tỷ lệ này là 4/1 [2], [14].

- Yếu tố gen: Những bất thường di truyền học trong UTP rất đa dạng. Mất đoạn nhiễm sắc thể vùng 3p là bất thường hay gặp nhất, bên cạnh đó có thể gặp các mất đoạn trên các nhiễm sắc thể khác như 4q, 5q, 8p, 10q, 13q,

17p. Từ 40% - 60% có đột biến gen p53 trên bệnh nhân UTKPTBN [23]. Ngoài ra còn rất nhiều các biến đổi khác đang được nghiên cứu để áp dụng những phương pháp điều trị mới trong UTPKTBN [24].

1.2. CHẨN ĐOÁN

1.2.1. Lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng của UTP rất khác nhau. Ở giai đoạn sớm bệnh thường không có triệu chứng, giai đoạn này thường kéo dài, chiếm 75% thời gian phát triển của bệnh [25]. Có khoảng 5% – 10% bệnh nhân UTP không có biểu hiện triệu chứng lâm sàng lúc chẩn đoán mà được phát hiện tình cờ khi khám sức khỏe hoặc đến viện vì một bệnh khác [26]. UTP giai đoạn muộn có các biểu hiện lâm sàng phong phú.

1.2.1.1. Những biểu hiện tại chỗ của bệnh (nhóm các triệu chứng hô hấp):

- Ho: là dấu hiệu thường gặp nhất, ho kéo dài, ho khan hoặc ho thành cơn, ho là do kích thích các receptor nội phế quản do khối u chèn ép hoặc do viêm. Triệu chứng ho gặp ở 50 - 80 % trong đó ho trầm trọng khoảng 20% [27].

- Ho ra máu: có nhiều mức độ khác nhau nhưng thường số lượng ít lần với đờm thành dạng dây, máu màu đỏ hoặc hơi đen đôi khi chỉ khạc máu đơn thuần. Tỷ lệ ho ra máu gặp ở 54 – 72% các trường hợp [28].

- Đau ngực: là triệu chứng khá thường gặp chiếm 55 – 65 %, đau ở các mức độ khác nhau do chèn ép thần kinh, do xâm lấn màng phổi, thành ngực, trung thất [29].

- Khó thở: thường tăng dần, các nguyên nhân gây khó thở thường bao gồm khối u gây tắc nghẽn khí quản, phế quản gốc hoặc tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng tim hoặc bệnh nhân có các bệnh tim, phổi mạn tính khác kèm theo. Tỷ lệ khó thở gặp từ 60 – 87% [30],[31].

- Thở rít : do khối u xâm lấn chèn ép vào khí quản, phế quản gốc hoặc do co thắt phế quản.

- Hội chứng nhiễm trùng phế quản, phổi: Viêm phổi, áp xe phổi xuất hiện sau chỗ hẹp phế quản do khối u, gây ứ đọng đờm, tăng khả năng nhiễm trùng [29].

1.2.1.2. Những biểu hiện của bệnh tiến triển tại chỗ:

- Khàn tiếng do chèn ép dây thần kinh quặt ngược trái, nấc, nuốt khó hoặc đau, thở rít, liệt dây thần kinh hoành, tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng tim [32],[33].

- Hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên là một biến chứng tương đối thường gặp của UTP, do các hạch cạnh khí quản ở bên phải to lên hoặc do khối u nguyên phát ở thùy trên phải lan rộng về trung tâm.

- Hội chứng Pancoast- Tobias: là hiện tượng đau vai và thành ngực trên do khối u ở đỉnh phổi xâm lấn vào cấu trúc lân cận. Hội chứng này thường đi kèm với hội chứng Horner [34].

- Hội chứng Claude – Bernard – Horner : Gây ra do sự tổn thương của hạch thần kinh cổ trên và bao gồm sụp mi cùng bên, co đồng tử, thụt nhãn cầu và giảm tiết mồ hôi nửa mặt cùng bên [35].

- Viêm bạch huyết lan toả: bệnh nhân khó thở, ho, thiếu ô-xy tăng dần theo mức độ lan rộng của sự xâm nhập [35].

1.2.1.3. Các biểu hiện di căn xa

- Di căn não, xương, gan, tuyến thượng thận và các hạch trong ổ bụng là các vị trí thường gặp

- Các vị trí di căn khác có thể gặp trong UTP như: Da, mô mềm, tụy, ruột, buồng trứng và tuyến giáp [5],[35].

1.2.1.4. Các hội chứng cận u:

Gồm những biểu hiện toàn thân không do di căn xuất hiện ở các bệnh ác tính. Tỷ lệ hội chứng cận u gặp ở 19,5% các bệnh nhân UTP, bao gồm: Hội chứng tăng canxi huyết, hội chứng hạ natri máu ác tính, hội chứng tăng tiết ACTH, các hội chứng cơ xương khớp cận u, hội chứng thần kinh, huyết học, các biểu hiện về da [5],[27].

1.2.1.5. Nhóm các triệu chứng hệ thống:

Gồm các triệu chứng toàn thân như sốt, gầy sút, kém ăn và thiếu máu [35]
Các triệu chứng lâm sàng của UTP thường không mang tính đặc hiệu mà chỉ có ý nghĩa định hướng cho chẩn đoán.

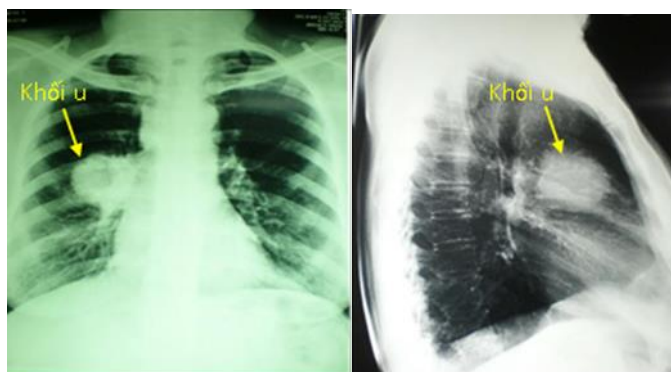
1.2.2. Cận lâm sàng

1.2.2.1. Chẩn đoán hình ảnh

- Chụp Xquang phổi thẳng nghiêng

Chụp Xquang lồng ngực là kỹ thuật thường quy được sử dụng trong chẩn đoán UTP. Hình ảnh chụp X quang có thể giúp đánh giá xâm lấn của tổn thương vào trung thất, màng phổi, màng tim, đánh giá tình trạng hạch trong trung thất và rốn phổi hai bên, tổn thương là một khối hay nhiều khối, một bên phổi hay cả hai bên phổi, đánh giá các di căn xương [36].

**Hình 1.2. Khối u phổi
trên phim X-quang
ngực thẳng - nghiêng**
Nguồn từ: Bùi Công
Toàn (2008) [37]



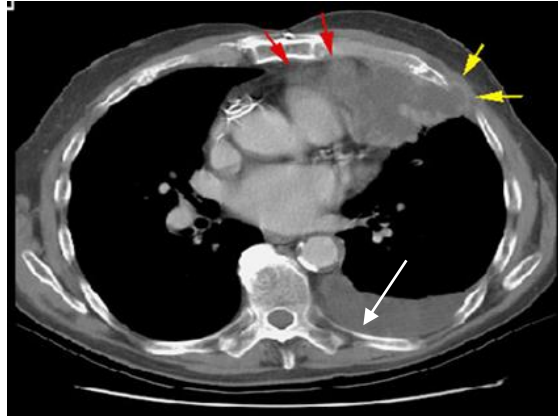
- Chụp cắt lớp vi tính (Computed Tomography - CT)

Phương pháp chụp với các lớp cắt mỏng trên các máy được trang bị đa dãy đầu dò có vai trò đánh giá khối u nguyên phát và có thể phát hiện được khối u có đường kính trên 0,5 cm, đánh giá xâm lấn của khối u vào các cấu trúc giải phẫu của ngực, đánh giá di căn hạch và tình trạng di căn xa, xác định khả năng phẫu thuật và tiên lượng. [37] [38].

** Đánh giá khối u nguyên phát :*

Đánh giá khối u: Xác định kích thước, vị trí, mật độ và tính chất ngấm thuốc cản quang của khối u. Chẩn đoán chính xác khối u có đường kính ≤ 3 cm với độ tin cậy 80 - 96%. [39].

Đánh giá mức độ xâm lấn của khối u. các nốt vệ tinh, xâm lấn màng phổi, thành ngực, trung thất [40].



Hình 1.3. Đánh giá khối u phổi xâm lấn màng phổi, trung thất của CT đa dãy

Nguồn từ: Harvey I. Pass (2010) [38]

* *Đánh giá mức độ di căn hạch:* đánh giá kích thước, vị trí hạch, tính chất ngấm thuốc cản quang, khả năng di căn của từng nhóm hạch. CT- scan xác định di căn hạch trung thất : 8% cho những hạch < 10 mm, 30% cho những hạch từ 10 – 20 mm, 60% cho những hạch > 20 mm. Độ nhạy: 57% - 84,4%, độ đặc hiệu : 52% - 81,1% [41].

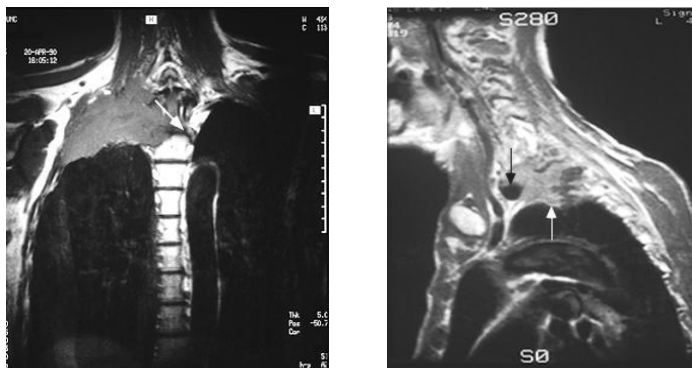
* *Đánh giá tình trạng di căn:* Di căn tại phổi biểu hiện bằng các nốt mờ trong nhu mô phổi cùng bên hoặc đối bên. Tỷ lệ phát hiện di căn não, xương, gan, tuyến thượng thận gần tương đương nhau: 30%, còn 10% cho các bộ phận cơ quan khác như hệ thống xương, cột sống, hạch bụng, tụy, thận [42].

- **Chụp cộng hưởng từ hạt nhân-MRI**

MRI là phương pháp có giá trị trong các trường hợp: thăm khám khối u ở đỉnh phổi, cơ hoành và cột sống, màng phổi, u và hạch rốn phổi, u trung thất, đánh giá xâm lấn tại chỗ của khối u vào mạch máu, di căn xâm lấn tủy xương, xác định di căn xa đánh giá giai đoạn UTP: não, xương, gan [43], MRI có thể phát hiện các nốt nhỏ dưới 1cm [44].

Đánh giá di căn hạch trung thất : MRI đã được chứng minh là tương đương hoặc tốt hơn CT trong phân chia giai đoạn hạch [45]

Đánh giá tổn thương xâm lấn thành ngực, các cấu trúc lân cận bao gồm trung thất (khí quản, phế quản, tim, các mạch máu lớn), cơ hoành, thành ngực. Đánh giá xâm lấn cột sống MRI vượt trội hơn so với CT [45].



Hình 1.4. Đánh giá xâm lấn cột sống mạch máu

Nguồn từ : Bruzzi JF, (1997)[44]

- PET và PET /CT, PET/MRI.

PET là chụp xạ hình cắt lớp bức xạ điện tử dương, sử dụng các đồng vị phóng xạ có gắn hoặc không gắn các chất mang, các chất này sẽ tập trung đặc hiệu tại cơ quan cần khảo sát, dựa trên hoạt tính sinh học của tế bào ung thư là hấp thụ và chuyển hóa Glucose cao hơn các tế bào bình thường. Các chất phóng xạ thường được sử dụng trong PET/CT là 18-FDG (Fluoro Deoxy Glucose), 13N, 11C [46], [47], [48].

Đánh giá khối u : PET/CT có giá trị chẩn đoán cao với độ nhạy 94,7%, có khả năng phát hiện các tổn thương ≤ 1 cm. Với những khối u kích thước 1 - 2 cm độ nhạy là 92% [49].

Đánh giá di căn hạch : PET- CT ưu việt hơn so với CT trong việc đánh giá di căn hạch trung thất. PET – CT có độ nhạy trung bình là 89% (67-100), độ đặc hiệu là 92% (79-100) và độ chính xác là 90% (78-100) còn CT có độ nhạy là 65% (20-86), độ đặc hiệu là 80% (43-90) và độ chính xác là 75% (52-79). [50].

Đánh giá di căn xa: PET giúp đánh giá di căn xa ở 34-45% số bệnh nhân, hầu hết là ở tuyến thượng thận, xương, gan và não. PET có độ nhạy cao trong việc phát hiện di căn tuyến thượng thận. So sánh với chụp xạ hình xương, thì PET có độ nhạy tương tự hoặc cao hơn một chút, nhưng độ đặc hiệu thì cao hơn rõ rệt. Đối với di căn gan, PET có giá trị hơn so với CT, MRI bởi khả năng phân

biệt các tổn thương không rõ tại gan. Độ nhạy của PET không cao trong việc phát hiện di căn não [51],[52].

Sự kết hợp của PET và cộng hưởng từ (PET – MRI) cho các giá trị tương đương PET – CT. Tuy nhiên PET- MRI phát hiện các tổn thương ở não tốt hơn [53].

Hiện nay phương pháp này giúp đánh giá chính xác giai đoạn, phát hiện sớm những tổn thương di căn, hữu hiệu cho việc lập kế hoạch điều trị, đánh giá đáp ứng sau điều trị.

- Chụp SPECT phổi và SPECT – CT.

Sử dụng đồng vị phát tia gamma để ứng dụng xạ hình (^{99m}Tc MIBI) có giá trị trong đánh giá tưới máu phổi và giúp đánh giá di căn hạch trung thất xác định giai đoạn trong UTP. Nghiên cứu so sánh giá trị của SPECT – CT và PET-CT trong đánh giá di căn hạch trung thất cho thấy độ đặc hiệu của SPECT – CT cao hơn PET-CT: 94,6% so với 75% nhưng độ nhạy và giá trị phát hiện các tổn thương nốt ở phổi thì không có sự khác biệt [54]. Xạ hình xương giúp đánh giá được toàn bộ hệ thống xương của cơ thể

- Siêu âm

Có giá trị trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng tim và phát hiện các tổn thương di căn gan, thận, hạch ổ bụng

1.2.2.2. Chẩn đoán mô bệnh học.

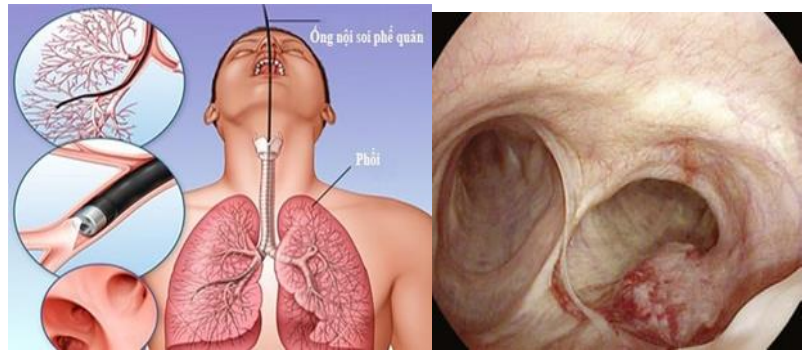
➤ Các phương pháp lấy bệnh phẩm để chẩn đoán mô bệnh học.

- ❖ Nội soi phế quản ống mềm

Nội soi phế quản bằng ống mềm dưới ánh sáng trắng hoặc ánh sáng huỳnh quang quan sát trực tiếp được tổn thương, xác định được vị trí tổn thương trên cây phế quản dưới dạng u sùi hoặc loét, thâm nhiễm, chít hẹp... Qua nội soi, tiến hành các kỹ thuật chải rửa niêm mạc phế quản, sinh thiết khối u, sinh thiết kim nhỏ xuyên thành phế quản, làm chẩn đoán tế bào học, mô bệnh học với độ nhạy độ đặc hiệu cao hơn chụp CLVT (Hình 1.5).

Hình 1.5. Hình ảnh nội soi phát hiện u sùi trong lòng phế quản

Nguồn từ: Shaham D (2000) [55]



Nội soi phế quản sử dụng Video scope phóng đại, nhuộm màu giúp quan sát dễ hơn, nhờ vậy phát hiện tổn thương từ rất sớm với độ chính xác 95% [55]

❖ **Nội soi siêu âm**

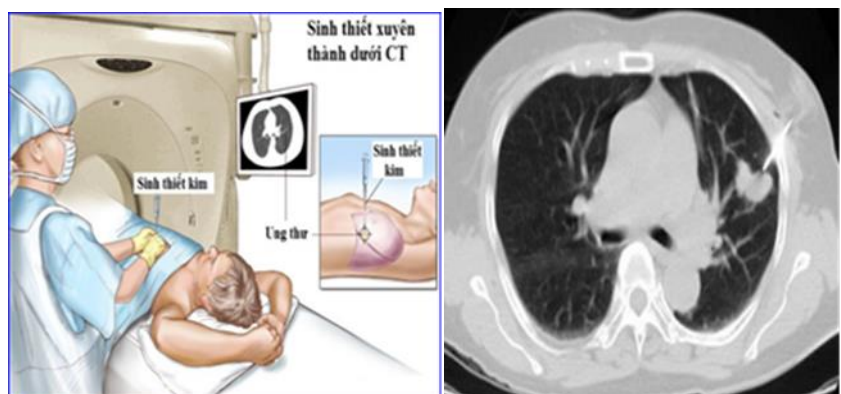
Nội soi có siêu âm dẫn đường giúp sinh thiết chính xác các hạch trung thất cung cấp bằng chứng để đánh giá các di căn hạch. Phương pháp này cũng để đánh giá sự xâm lấn của khối u vào tim, các mạch máu lớn, màng phổi, các di căn xa đến gan, lách, dạ dày và các hạch bụng [56].

❖ Sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của cắt lớp vi tính.

Sinh thiết xuyên thành ngực là thủ thuật chẩn đoán đầu tay giúp chẩn đoán các tổn thương trong phổi và trung thất, thường được tiến hành dưới sự hướng dẫn của chụp CLVT, siêu âm hoặc dưới màn huỳnh quang tăng sáng [57].

Hình 1.6. Hình ảnh sinh thiết khối u phổi dưới hướng dẫn của CT

Nguồn từ: Harvey I. Pass (2010) [40]



❖ Nội soi phế quản ảo bằng CT đa đầu dò (Virtual bronchoscopy)

Chụp CT lồng ngực bằng máy đa đầu dò sau đó tái tạo lại hình ảnh 3D mô phỏng chi cây phế quản và vị trí khối u. Phương pháp này có thể thăm dò được những khối u có đk < 1cm và tiếp cận được tới phế quản cấp 6 -

8. Theo Hirohisa Yoshizawa và CS (2012) nội soi phế quản ảo có độ nhạy chẩn đoán hạch trung thất là 87% độ đặc hiệu 100% trong khi nội soi thường chỉ đạt 68% [58].

❖ **Phẫu thuật nội soi chẩn đoán**

Phương pháp can thiệp thăm dò khoang màng phổi và trung thất, sử dụng từ 1 đến 3 trocar có thể tiếp cận được tổn thương nhỏ từ 2 - 3 mm ở ngoại vi phổi, khoang màng phổi và trung thất như các nốt, nhân di căn nhỏ màng phổi, hạch rốn phổi và hạch trung thất...

❖ **Nội soi trung thất**

Kỹ thuật này sử dụng để đánh giá giai đoạn trong ung thư phổi và chẩn đoán các bệnh lý u, hạch trung thất

❖ **Sinh thiết các vị trí di căn : hạch, xương, mô mềm...**

Trong một số trường hợp khối u ở phổi khó tiếp cận để lấy bệnh phẩm hoặc khối u nguyên phát không phát triển mà chỉ phát hiện được các khối di căn tại các vị trí ngoài phổi, lúc này sẽ sinh thiết các vị trí di căn để lấy bệnh phẩm làm chẩn đoán mô bệnh học

❖ **Xét nghiệm tế bào học và mô bệnh học**

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

Tế bào học chấy và dịch rửa phế quản qua nội soi có độ nhạy khoảng 70%

Kỹ thuật "khối tế bào" (cells block) từ dịch màng phổi, dịch phế quản, giúp tăng độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác của chẩn đoán.

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

➤ **Phân loại mô bệnh học theo WHO 2015:**

Mô bệnh học là tiêu chuẩn vàng không thể thiếu được trong chẩn đoán xác định bệnh ung thư và phân loại tít mô bệnh học giúp cho việc đặt ra chiến lược điều trị và tiên lượng bệnh. Phân loại các khối u của phổi, màng phổi, tuyến ức và tim năm 2015 của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) [57] vừa

được công bố với nhiều thay đổi quan trọng từ việc phân loại của WHO năm 2004 gồm các nhóm:

- UTBM vảy chiếm tỷ lệ 25% - 30 %, được chia ra các type : sừng hóa, không sừng hóa, dạng đáy, tiền xâm nhập.

- UTBM tuyến : chủ yếu gặp ở ngoại vi của phổi, là typ ung thư gặp nhiều nhất trong ung thư phổi (40%). Phân loại ung thư biểu mô tuyến phổi năm 2015 có những thay đổi như : ngưng các thuật ngữ ung thư tiểu phế quản phế nang và ung thư biểu mô tuyến hỗn hợp, bổ sung tổn thương tiền xâm lấn (Hình 2.6), tổn thương xâm lấn tối thiểu, phân loại ung thư biểu mô tuyến xâm lấn theo phân typ phụ.

- UTBM tế bào lớn: hóa mô miễn dịch có vai trò quan trọng khi phân loại typ ung thư này.

- UTBM tuyến - vảy: Phân loại ung thư biểu mô tuyến vảy khi có bằng chứng chắc chắn của biệt hóa vảy và tuyến được tìm thấy trong cùng một khối u với khối lượng gần bằng nhau và mỗi loại chiếm ít nhất 10% toàn bộ khối u.

- UTBM tế bào nhỏ chiếm tỷ lệ khoảng 10 - 12% gồm loại tổ hợp và ung thư thần kinh nội tiết.

❖ **Phân độ mô học:** Xác định mức độ biệt hóa của khối u (Grade) gồm

G_x: Không thể đánh giá được độ mô học. G₁: Độ biệt hóa cao. G₂: Độ biệt hóa trung bình. G₃: Độ biệt hóa kém. G₄: Không biệt hóa

Độ biệt hóa càng cao thì tiên lượng càng tốt, tỷ lệ sống 5 năm sau mổ với UTP có độ biệt hóa cao là 40%; biệt hóa vừa 20%; kém biệt hóa 7% [60].

❖ **Hóa mô miễn dịch:** Theo phân loại WHO 2015 hóa mô miễn dịch được sử dụng trong suốt quá trình phân loại khối u phổi.

1.2.2.3. Chẩn đoán sinh học phân tử

Các xét nghiệm phân tử: được phát triển mạnh mẽ trong những năm gần đây và đã được sử dụng trong UTPKTBN, có giá trị trong định hướng và dự báo đáp ứng với điều trị nhắm trúng đích, điều trị miễn dịch.

❖ *Đột biến gen EGFR*

EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) là thụ thể yếu tố phát triển biểu mô, là một glycoprotein xuyên màng có khả năng tyrosine kinase kích hoạt con đường tín hiệu nội bào, kích thích sự tăng sinh, biệt hoá của tế bào bình thường và các tế bào ác tính.

Thông qua các trục tín hiệu RAS/RAF và PI3K/AKT, sự hoạt hóa bình thường của EGFR sẽ chi phối sự tăng sinh và tăng trưởng bình thường của tế bào. Khi các trục tín hiệu này bị kích hoạt bất thường và liên tục do đột biến gen EGFR hoặc KRAS sẽ làm tế bào chuyển dạng ác tính. Đột biến gen EGFR liên quan đến tính đáp ứng với thuốc điều trị đích thuộc 4 exon từ 18-21 của gen EGFR và được chia làm 2 nhóm. Nhóm đột biến làm tăng tính nhạy cảm của tế bào ung thư với 4 thuốc điều trị đích gồm 85-90% là các đột biến xóa đoạn tại exon 19 và đột biến điểm L858R tại exon 21. Nhóm đột biến gây kháng thuốc điều trị đích gồm chủ yếu là các đột biến chèn đoạn và đột biến điểm T790M tại exon 20 [61].

Trong bệnh UTPKTBN, đột biến gen EGFR gặp với tần suất cao ở các nước Đông Á, nữ giới và không hút thuốc lá với tỷ lệ khoảng 25% -62% [5]

❖ *Đột biến gen KRAS*

KRAS là một gen thuộc họ RAS có vai trò trong việc truyền tín hiệu từ bề mặt tế bào vào trong nhân. Protein KRAS đột biến tại codon 12 và 13 có khả năng tự kích hoạt con đường tín hiệu xuôi dòng mà không phụ thuộc vào sự hoạt hóa của EGFR thượng nguồn. Do đó, gen KRAS bị đột biến sẽ làm mất tác dụng của thuốc ức chế hoạt tính tyrosine kinase của EGFR (EGFR TKIs). Ngược lại với EGFR, đột biến gen KRAS phổ biến hơn ở bệnh nhân Âu Mỹ và có hút thuốc lá [62].

❖ *Đột biến gen ALK*

Đột biến ALK là một đột biến ở gen ALK (anaplastic lymphoma kinase), đột biến này do sự sắp xếp lại gen – một tổ hợp của 2 gen có tên ALK và EML4. Gen bất thường này kích thích tyrosine kinase hoạt động như

những chất dẫn truyền hóa học, truyền tín hiệu nội bào kích thích tế bào tăng sinh và phát triển.

Khoảng 2% đến 7% bệnh nhân UTPKTBN có sự sắp xếp lại gen ALK, các bệnh nhân có đột biến ALK thường kháng với EGFR-TKIs nhưng lại có tỷ lệ đáp ứng cao với Crizotinib(khoảng trên 60%) [63]. Đột biến ALK thường gặp trên bệnh nhân nam giới, trẻ, không hút thuốc hoặc hút thuốc lá rất ít, ung thư biểu mô tuyến [64]. Đột biến ALK hiếm gặp ở typ ung thư biểu mô tế bào vảy. Nếu có thường gặp trên các typs mô học vảy hỗn hợp [65].

❖ Đột biến gen BRAF

Gen BRAF đột biến kích hoạt dẫn truyền tín hiệu trong con đường MAPK, bao gồm các enzym RAS, RAF, MEK, và ERK, dẫn đến tế bào tăng sinh và thoát khỏi chết theo chương trình. Đột biến gen BRAF thường xảy ra ở khoảng 50% của tất cả các khối u ác tính. BRAF là một thành viên của gia đình RAF kinase serine / threonine protein. Có ba đồng dạng RAF ở người: ARAF, BRAF, và craf [67].

• Bộc lộ PD L1

PD 1 là điểm kiểm soát miễn dịch ức chế tế bào chết theo chương trình. PD 1 bộc lộ trên các tế bào Limpho T và điều chỉnh sự hoạt động của các tế bào Limpho T ở mô ngoại vi [68]. PD-1 có hai phối tử là PD-L1 (còn gọi là B7-H1 hoặc CD274) và PD-L2 (B7-DC hoặc CD273). Các phối tử này được biểu hiện trên một phạm vi rộng các tế bào miễn dịch, các tế bào trình bày kháng nguyên, và tế bào khối u. PD-1 được kích hoạt khi gắn với phối tử PD-L1 trên tế bào khối u tạo ra một số hiệu ứng nội bào dẫn đến giảm hoạt động của tế bào Limpho T và tạo cơ hội cho các tế bào u tăng sinh [69].

Trọng tâm điều trị trong UTPKTBN là làm gián đoạn sự kết hợp PD-1 và phối tử PD-L1 giữa các tế bào khối u và tế bào miễn dịch bằng cách sử dụng các kháng thể đơn dòng chống lại PD-L1 hoặc PD-1. Hóa mô miễn dịch được sử dụng để chọn ra những bệnh nhân UTPKTBN có khả năng đáp ứng với liệu pháp miễn dịch, kết quả xét nghiệm PD-L1 dương tính khác nhau tùy

thuộc vào việc sử dụng phương pháp xét nghiệm sinh học nào. Mức biểu hiện PD-L1 $\geq 50\%$ cho phép điều trị bước một với pembrolizumab [70].

- Đột biến ROS1

ROS1 là một thụ thể tyrosine kinase riêng biệt, nó rất giống với ALK và các thành viên của họ receptor insulin, ROS1 có mức độ đồng nhất với ALK (khoảng 50% trong miền kinase và 75% trong vùng liên kết ATP)[71]. Sự sắp xếp lại ROS1 xảy ra ở 1% -2% bệnh nhân UTPKTBN, thường gặp ở phụ nữ trẻ ung thư biểu mô tuyến, không hút thuốc và không có các đột biến EGFR, đột biến KRAS và đột biến ALK [72].

- Đột biến gen NTRK

Đột biến gen NTRK mã hóa các protein dung hợp của thụ thể tropomyosin kinase (TRK) (ví dụ: TRKA, TRKB, TRKC) hoạt động gây nhiều loại ung thư như ung thư phổi, tuyến nước bọt, tuyến giáp và sarcoma [73] Một loạt các khối u rắn ở Trẻ em và người lớn có thể do hợp nhất gen NTRK (ví dụ: NTRK1, NTRK2, NTRK3). Đột biến NTRK xảy ra ở 0,2% bệnh nhân NSCLC và thường không trùng lặp với các gen gây ung thư khác như EGFR, ALK hoặc ROS1 [74].

- ❖ Các đột biến gen METex14

C-MET, thụ thể của yếu tố tăng trưởng tế bào gan, là một thụ thể tyrosine kinase có liên quan đến sự tồn tại và tăng sinh của tế bào; Các thay đổi gen điều khiển gây ung thư trong MET bao gồm đột biến METex14, tăng hoặc khuếch đại số bản sao gen MET và biểu hiện quá mức của protein MET[75]. Đột biến METex14 xảy ra ở 3% đến 4% bệnh nhân mắc ung thư biểu mô tuyến NSCLC và 1% đến 2% bệnh nhân có mô học NSCLC khác [76]

- ❖ Đột biến gen RET

RET là một thụ thể tyrosine kinase ảnh hưởng đến sự tăng sinh và biệt hóa của tế bào. Sự sắp xếp lại xảy ra trong NSCLC giữa gen RET và các miền khác dẫn đến sự biểu hiện quá mức của protein RET. Sự sắp xếp lại

RET xảy ra trong khoảng 1 % đến 2% bệnh nhân bị NSCLC và thường gặp ở bệnh nhân có mô học ung thư biểu mô tuyến [77].

1.2.2.4. Các chất chỉ điểm khối u và xét nghiệm khác

❖ Các chất chỉ điểm khối u

CEA (Carcino Embryonic Antigen): Trong UTP, CEA thường tăng có ý nghĩa, nghiên cứu của Tomita M và CS (2005) cho thấy hàm lượng CEA tăng có sự khác biệt giữa giai đoạn I và III, những BN có nồng độ CEA tăng cao trước phẫu thuật thì có tiên lượng xấu, đặc biệt là UTBM tuyến [78].

SCC (Squamous Cell Carcinoma): Độ nhạy của SCC trong UTP không cao, từ 25 - 60% và rất thấp ở UTBM tuyến của phổi <5% [79].

Cyfra 21-1 (Fragments of Cytokeratin 19): Độ nhạy của Cyfra 21-1 đạt từ 55 - 83% tùy theo từng type mô bệnh học và kích thước khối u [78].

Pro-GRP (Pro - Gastrin Releasing Peptide): Tăng cao có ý nghĩa trong UTP tế bào nhỏ. Độ nhạy từ 40 - 65% ở giai đoạn khu trú và 75 - 85% ở giai đoạn lan tràn, Pro-GRP có độ nhạy cao hơn NSE [79].

NSE (neuron specific enolase) có giá trị trong UTP tế bào nhỏ với độ nhạy 60% ở giai đoạn khu trú và 79% ở giai đoạn lan tràn [79].

❖ **Xét nghiệm khác:** Các xét nghiệm thăm dò chức năng: Thăm dò chức năng hô hấp, chức năng gan thận, huyết học và tim mạch.

1.2.2.5. Chẩn đoán giai đoạn ung thư phổi không tế bào nhỏ.

Phân loại giai đoạn UTPKTBN nhằm đánh giá sự lan rộng của khối u, vị trí, kích thước u, tình trạng di căn hạch và các cơ quan khác ngoài lồng ngực. Đánh giá chính xác giai đoạn là hết sức quan trọng, không thể thiếu trong chẩn đoán, là chìa khóa trong điều trị và tiên lượng bệnh. Phân loại TNM theo IASLC 2009 [80] (Phụ lục 3).

Chẩn đoán giai đoạn ung thư phổi dựa vào các phương tiện chẩn đoán hình ảnh như chụp cắt lớp vi tính, chụp công hưởng từ, siêu âm. Sự kết hợp giữa chẩn đoán hình ảnh và y học hạt nhân đã mang lại các phương pháp đầy ưu việt giúp chẩn đoán chính xác giai đoạn ung thư phổi như chụp PET và PET /CT, PET/MRI ; SPECT.

Phân giai đoạn bệnh: Các giai đoạn trong UTPKTBN

T/M 7		N0	N1	N2	N3
T1	T1a ($\leq 2\text{cm}$)	Ia	IIa	IIIa	IIIb
	T1b ($> 2\text{cm} - \leq 3\text{cm}$)	Ia	IIa	IIIa	IIIb
T2	T2a ($> 3\text{cm} - \leq 5\text{cm}$)	Ib	IIa	IIIa	IIIb
	T2b ($> 5\text{cm} - \leq 7\text{cm}$)	IIa	IIb	IIIa	IIIb
T3	T3 $> 7\text{cm}$	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 (xâm nhập)	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
	T3 (nốt cùng thùy)	IIb	IIIa	IIIa	IIIb
T4	T4 (xâm lấn)	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
	T4 (cùng bên)	IIIa	IIIa	IIIb	IIIb
M1a	M1a(TDMP)	IV	IV	IV	IV
	M1a(đôi bên)	IV	IV	IV	IV
M1b		IV	IV	IV	IV

1.3. ĐIỀU TRỊ UTPKTBN

Các phương pháp điều trị chính là phẫu thuật, xạ trị, và các phương pháp điều trị toàn thân bao gồm hóa trị, điều trị đích, điều trị miễn dịch, trong đó điều trị bằng phẫu thuật là phương pháp mang lại kết quả tốt nhất, tuy nhiên trên thực tế chỉ có khoảng 25% bệnh nhân đến viện ở giai đoạn còn khả năng phẫu thuật được. Liệu pháp đa mô thức đã và đang tiếp tục được vận dụng tối đa để tăng sống thêm cho các bệnh nhân UTP. Điều trị trúng đích là chiến lược mới trong điều trị UTP hiện nay. Chỉ định điều trị UTPKTBN chủ yếu phụ thuộc vào giai đoạn bệnh [5],[19].

❖ Giai đoạn I

Cắt thùy phổi và vét hạch hệ thống là điều trị chuẩn cho bệnh nhân giai đoạn này, giúp tăng thời gian sống thêm, giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ, di căn xa [81].

Ở giai đoạn này, điều trị hóa chất và xạ trị hỗ trợ không kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân đã được phẫu thuật triệt căn [82],[83],[84],[85]

Xạ trị đơn thuần liều cao có thể sử dụng cho những bệnh nhân giai đoạn I không có khả năng phẫu thuật và bệnh nhân cao tuổi (≥ 75 tuổi) giúp cải thiện đáng kể thời gian sống thêm cho bệnh nhân [86].

Có thể điều trị hóa chất bổ trợ đối với giai đoạn IB có $u > 4$ cm.

❖ Giai đoạn II

Phương pháp điều trị chính vẫn là phẫu thuật [81].

Hóa chất bổ trợ được chứng minh có hiệu quả giúp cải thiện thời gian sống thêm và dự phòng tái phát [87],[88].

Xạ trị hậu phẫu thường được chỉ định trong giai đoạn này [82].

Vai trò của điều trị hóa chất tân bổ trợ đang được nghiên cứu nhưng chưa có kết quả rõ ràng.

Với các bệnh nhân không có khả năng phẫu thuật, xạ trị đơn thuần liều cao giúp cải thiện thời gian sống thêm cho bệnh nhân [89]

❖ Giai đoạn III

Giai đoạn IIIA mở được

Phẫu thuật được chỉ định với nhóm BN có thể phẫu thuật triệt căn sau đó điều trị hóa chất và xạ trị bổ trợ.

Phác đồ hóa chất bổ trợ có chứa Cisplatin giúp cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ [87],[88]. Xạ trị bổ trợ giúp giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ nhưng không cải thiện được thời gian sống thêm toàn bộ [82].

Điều trị hóa chất trước: Vai trò của hóa chất tân bổ trợ được chứng minh qua các thử nghiệm lâm sàng giúp giảm kích thước u tạo thuận lợi cho phẫu thuật, tiêu diệt các vi di căn sớm, cải thiện thời gian sống thêm [90],[91]. Tuy nhiên hình thức điều trị này chưa mang lại hiệu quả vượt trội.

Giai đoạn IIIA không mở được

Hóa xạ trị là điều trị chuẩn với nhóm BN giai đoạn này giúp cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian sống thêm không bệnh [92],[93]. Hóa xạ đồng thời giúp cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ nhiều hơn hóa xạ tuần tự, tuy nhiên lại có tác dụng không mong muốn nhiều hơn.

Xạ trị đơn thuần được chỉ định khi bệnh nhân không điều trị được hóa chất giúp cải thiện triệu chứng như đau, khan tiếng, ho máu, chèn ép tĩnh mạch chủ trên.

❖ Giai đoạn IIIB

Hóa xạ trị đồng thời đã được nghiên cứu rộng rãi cho UTPKTBN tiến xa tại chỗ và trở thành điều trị tiêu chuẩn giúp cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ so với xạ trị đơn thuần [94],[95]. Trong hầu hết các nghiên cứu lâm sàng cisplatin và etoposid là hai loại hóa chất có tác dụng hiệp đồng với nhau và làm tăng tính nhạy cảm với tia xạ của khối u, giúp kiểm soát tại vùng tốt hơn [94].

Xạ trị đơn thuần giảm nhẹ cho các bệnh nhân ung thư phổi có triệu chứng bệnh di căn xa như não, xương .. và cho những bệnh nhân tiến triển tại chỗ nhưng không đủ điều kiện điều trị hóa xạ trị đồng thời do sức khỏe yếu . Xạ trị giảm nhẹ cho bệnh ung thư phổi là một phương pháp điều trị phổ biến và hiệu quả giúp tăng chất lượng sống hoặc giảm triệu chứng ở 2/3 số bệnh nhân và cải thiện chất lượng cuộc sống ở 1/3 số bệnh nhân được chiếu xạ [93].

Hóa trị với các trường hợp khối u quá lớn xâm lấn không hóa xạ trị đồng thời được hoặc bệnh nhân từ chối hóa xạ đồng thời [96].

❖ Giai đoạn IV

Phẫu thuật không được chỉ định trong giai đoạn này.

Hóa chất có platinum kết hợp với paclitaxel, gemcitabine, docetaxel, vinorelbine, hoặc pemetrexed. Điều trị hóa chất bước 2 với docetaxel, pemetrexed, hay erlotinib đều có tác dụng cải thiện thời gian sống thêm với bệnh nhân có thể trạng tốt [8],[97],[98].

Điều trị đích ở nhóm bệnh nhân có đột biến gen (EGFR, ALK, ROS1, BRAF V600E..), điều trị miễn dịch với các bệnh nhân có bộc lộ PD-L1 quá mức [96]. Các nghiên cứu đã chứng minh hiệu quả vượt trội của các thuốc nhắm trúng đích và miễn dịch trong điều trị các bệnh nhân UTPKTBN có đột biến dẫn đường, là phương pháp điều trị hiệu quả cho bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn di căn giúp giảm nhẹ triệu chứng, cải thiện chất lượng cuộc

sống, làm chậm diễn tiến của khối bướu và kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân.

Xạ trị có tác dụng tốt để giảm nhẹ triệu chứng của bệnh [93]. Trường hợp di căn não đơn độc có thể phẫu thuật cắt bỏ hoặc xạ trị Gamma Knife. Nếu di căn não đa ổ nên được cân nhắc điều trị xạ trị toàn não.

1.4. ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT UTPKTBN GIAI ĐOẠN MUỘN

1.4.1. Tổng quan điều trị hóa chất giai đoạn muộn

Đối với UTPKTBN ở giai đoạn IIIB và IV tổn thương di căn lan tràn không còn khả năng phẫu thuật được, việc lựa chọn điều trị tùy thuộc vào giai đoạn bệnh, thể trạng của bệnh nhân.

Giai đoạn IIIB không còn chỉ định phẫu thuật, xu hướng điều trị là hóa xạ đồng thời, sau đó điều trị hóa chất bổ sung. Tuy nhiên việc kết hợp điều trị hai mô thức này đòi hỏi bệnh nhân có thể trạng tốt, đi đôi với trang thiết bị. Các trường hợp không có chỉ định điều trị kết hợp thì hóa chất hoặc xạ trị có tác dụng làm giảm nhẹ triệu chứng. Giai đoạn IV với các tổn thương di căn khu trú xét khả năng phẫu thuật lấy tổn thương di căn kết hợp phẫu thuật u phổi sau đó hóa chất toàn thân hoặc hóa chất trước sau đó xét phẫu thuật. Các trường hợp M1a (tràn dịch màng phổi, màng tim) sẽ kết hợp điều trị tại chỗ (dẫn lưu dịch màng phổi, màng tim) và điều trị toàn thân. Với các tổn thương lan tỏa hóa chất đơn thuần, tia xạ chống chèn ép, chống đau và điều trị đích [96].

Tại thời điểm chẩn đoán khoảng 40% bệnh nhân UTP không tế bào nhỏ đã có di căn và không còn khả năng phẫu thuật hoặc hóa xạ đồng thời. UTPKTBN di căn thường có tiên lượng rất xấu, thời gian sống trung bình khoảng 4 tháng và chỉ 5% - 10% số bệnh nhân có thể sống thêm 1 năm nếu không được điều trị. Điều trị hóa chất đã được chứng minh kéo dài thời gian sống thêm và cải thiện chất lượng cuộc sống ở nhóm bệnh nhân này. Các phân tích tổng hợp từ giữa những năm 1990 đã chứng minh lợi ích có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm của các phác đồ hóa chất kinh điển so với chăm sóc triệu chứng mặc dù chỉ ở mức khiêm tốn. Thời gian sống được kéo

dài trung bình khoảng 6 tuần và cải thiện 10% về thời gian sống 1 năm. Các phân tích cũng cho thấy Cisplatin là thuốc duy nhất giúp cải thiện thời gian sống so với chăm sóc triệu chứng trong khi đó các thuốc Alkyl hóa lại có tác động xấu so với chăm sóc triệu chứng, do đó Cisplatin đã trở thành thuốc chuẩn được sử dụng trong hầu hết các phác đồ hóa chất hiện đại [100].

Sự xuất hiện các thuốc thế hệ mới (các Taxan, Vinorelbin, Gemcitabin) trong thập kỉ sau đã dẫn tới một số nghiên cứu đánh giá việc sử dụng các thuốc này trên UTPKTBN giai đoạn muộn. Sau khi chứng minh hoạt tính khi sử dụng đơn chất các nhà nghiên cứu đã kết hợp các thuốc này với Cisplatin hoặc Carboplatin để so sánh với các phác đồ hóa chất cổ điển. Các phác đồ phối hợp thuốc thế hệ mới và platin cho tỷ lệ đáp ứng chung 25 – 35%, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển khoảng 4 – 6 tháng, thời gian sống thêm toàn bộ 8 – 10 tháng, tỷ lệ sống 1 năm 30 – 40%, 2 năm 10 – 15% [7],[8],[9]. Như vậy các phác đồ phối hợp thuốc thế mới với platin có tỷ lệ đáp ứng cao hơn, thời gian sống thêm dài hơn so với các phác đồ hóa chất cổ điển, các phác đồ này cũng đã được chứng minh ưu thế trên lâm sàng về tính dung nạp và chất lượng cuộc sống tốt hơn. Do đó các thuốc thế hệ thứ ba đã được chấp thuận sử dụng kết hợp với Platin trong điều trị bước đầu cho UTPKTBN giai đoạn muộn.

Phác đồ hóa trị là liệu pháp ban đầu cho ung thư phổi di căn mà thầy thuốc lựa chọn cho người bệnh có khả năng mang lại lợi ích cao nhất với độc tính có thể chấp nhận được. Hoá trị liệu dựa trên platin giúp kéo dài thời gian sống thêm, cải thiện kiểm soát triệu chứng và mang lại chất lượng cuộc sống cao hơn so với chăm sóc hỗ trợ tốt nhất [101]. Phác đồ bộ đôi được ưu tiên sử dụng, phác đồ bộ ba tăng tỷ lệ đáp ứng nhưng tăng độc tính và không tăng thời gian sống thêm, đơn trị liệu có thể phù hợp trong một số trường hợp cụ thể (bệnh nhân cao tuổi, bệnh phối hợp, thể trạng kém) [102].

Hiện tại mô học và tình trạng đột biến gen là các yếu tố tiên đoán được khuyến cáo có thể cho phép lựa chọn việc tiếp cận điều trị cho các bệnh nhân UTPKTBN tiến triển. Đối với ung thư biểu mô tuyến của phổi có đến 64% đã

tìm được nguyên nhân sinh ung thư là các đột biến, các đột biến này đã có thuốc điều trị trúng đích cho từng loại mang lại nhiều kết quả khả quan. Các trường hợp bộc lộ PD L1 quá mức việc áp dụng điều trị hóa chất kết hợp miễn dịch đã giúp kéo dài thời gian sống thêm cho người bệnh. Các đột biến còn lại và các trường hợp không rõ đột biến vẫn đề chọn lựa điều trị bước một được đề nghị hóa trị kết hợp kháng thể đơn dòng. Tuy nhiên điều trị miễn dịch hay kháng thể đơn dòng không được áp dụng một cách đại trà, đa phần bệnh nhân khó tiếp cận được các phương pháp này. Vì vậy đối với UTPKTBN giai đoạn di căn lan tràn không có các đột biến dẫn đường hóa trị trên nền platin vẫn là phương pháp điều trị chủ yếu.

Pemetrexed là một dẫn chất của folate thuộc nhóm chống chuyển hóa có tác động ức chế con đường chuyển hóa phụ thuộc folate, vốn đóng vai trò thiết yếu cho sự nhân đôi của tế bào. Các nghiên cứu thực nghiệm cho thấy pemetrexed có khả năng ức chế các enzyme phụ thuộc folate (TS, DHFR, GARFT) tham gia vào sự tân tạo các nucleotide nhân thymidine và purine [10]. Đối với các bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn muộn hoặc đã di căn có mô học tế bào không vảy, tình trạng đột biến không rõ pemetrexed đã được chứng minh là lựa chọn hàng đầu (kết hợp cisplatin) hoặc dùng đơn độc như liệu pháp thay thế (hàng thứ hai) do thuốc có cơ chế tác dụng chống ung thư nhiều mục tiêu vì vậy có hiệu lực cao hơn và phổ hoạt động kháng u rộng hơn khi so với các thuốc chống chuyển hóa khác [10],[11], [12]. Tác dụng phụ của pemetrexed thấp hơn đáng kể so với các thuốc chống ung thư khác khi được bổ sung vitamin B12 và acid folic trong quá trình điều trị [103]. Thuốc đã được nghiên cứu rộng rãi ở các giai đoạn, ở các thử nghiệm lâm sàng khác nhau và đã được chấp thuận trong điều trị bước một UTPKTBN giai đoạn di căn lan tràn (kết hợp với Platin) [104].

1.4.2. Một số nghiên cứu về kết quả điều trị hoá chất với các phác đồ khác nhau cho UTPKTBN giai đoạn muộn

Điều trị cho những bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn di căn lan tràn luôn là vấn đề khó. Mục tiêu điều trị chủ yếu là cải thiện chất lượng

sống, điều trị triệu chứng và kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân. Nhiều thử nghiệm pha II, III đã chứng minh tính dung nạp và hoạt tính của hóa chất khi sử dụng điều trị cho các bệnh nhân giai đoạn di căn lan tràn không phẫu thuật được

Nhóm nghiên cứu Cochrane đã tổng kết 6 thử nghiệm lâm sàng so sánh phác đồ đơn trị, phác đồ bộ ba so với phác đồ bộ đôi đã được công bố từ năm 1980 đến năm 2006 được tiến hành trên 13.601 bệnh nhân và đưa ra kết luận như sau: Tỷ lệ đáp ứng của phác đồ hai chất cao hơn tỷ lệ đáp ứng của phác đồ đơn hóa trị liệu và thời gian sống thêm 1 năm cao hơn ở nhóm bệnh nhân điều trị hai loại hóa chất (tăng từ 30% lên 35%). Tuy nhiên thời gian sống thêm 1 năm giữa nhóm bệnh nhân điều trị ba loại hóa chất không cao hơn so với nhóm bệnh nhân điều trị hai loại hóa chất [105].

Một phân tích gộp đã so sánh vai trò của cisplatin và carboplatin qua 9 thử nghiệm lâm sàng ở 2.968 bệnh nhân đưa ra kết luận sau: Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm điều trị bằng cisplatin cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm điều trị bằng carboplatin (30% so với 24%). Hạ tiêu cầu gặp nhiều hơn ở nhóm điều trị bằng carboplatin (12% so với 6%), còn ở nhóm điều trị bằng cisplatin thì nôn, buồn nôn gặp nhiều hơn (18% so với 8%) và tác dụng không mong muốn trên thận gặp nhiều hơn (1,5% so với 0,5%) [106]

Năm 2017, Trần Bảo Ngọc và cộng sự thực hiện nghiên cứu “Kết quả điều trị phác đồ Paclitaxel, Cisplatin bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB, IV tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên” với thiết kế mô tả hồi cứu, cắt ngang trên 81 bệnh nhân cho kết quả: Tỷ lệ đáp ứng cơ năng chung 65,5%; tỷ lệ đáp ứng thực thể toàn bộ đạt 35,8% (không có bệnh nhân nào đáp ứng hoàn toàn). Các yếu tố ảnh hưởng đáp ứng có ý nghĩa là chỉ số PS, giai đoạn IIIB, tình trạng di căn hạch. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 13,2 tháng. Tỷ lệ sống thêm 1 năm, 2 năm lần lượt ước tính 35,6 và 16,4 tương ứng. Một số yếu tố khiến sống thêm dài hơn có ý nghĩa là giai đoạn bệnh, giai đoạn N, tình trạng đáp ứng điều trị và chỉ số PS trước điều trị. Các độc tính chủ yếu gặp với hệ tạo huyết (dòng bạch cầu) với mức độ thấp,

có thể kiểm soát được. Nghiên cứu kết luận phác đồ Paclitaxel-Cisplatin cho kết quả điều trị khá tốt và độc tính chấp nhận được với các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB, IV [107].

Năm 2018, Hàn Thị Thanh Bình thực hiện nghiên cứu “Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB, IV bằng hóa trị phác đồ Cisplatin kết hợp với Paclitaxel hoặc Etoposide”. Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp can thiệp lâm sàng có đối chứng, theo dõi dọc, nghiên cứu hồi cứu và tiền cứu trên 168 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Bệnh viện K Trung ương. Kết quả nghiên cứu cho thấy: Tỷ lệ đáp ứng: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, một phần, bệnh giữ nguyên, bệnh tiến triển của nhóm PC (Paclitaxel-Cisplatin) là 2,4%, 28,6%, 54,8%, 14,3% và nhóm EP (Etoposide-Cisplatin) là 1,2%, 17,9%, 44,0%, 36,9%. Tỷ lệ đáp ứng nhóm PC cao hơn hẳn nhóm EP: Tỷ lệ đáp ứng khách quan của nhóm PC là 31%, (2,4% + 28,6%) nhóm EP là 19,1% (1,2% + 17,9%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển bệnh của nhóm PC là 5,95 tháng, nhóm EP là 4,1 tháng, $p = 0,002$. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình nhóm PC là $13,55 \pm 8,76$ tháng, thời gian sống thêm trung bình nhóm EP là $9,8 \pm 4,24$ tháng. Trung vị sống thêm toàn bộ của nhóm PC và EP là 10,3 tháng và 8,7 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm nhóm PC lần lượt là 39,3%; 13,1%; 3,6% và nhóm EP lần lượt là 17,9%; 4,8%; 0%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,0001$. Các tác dụng không mong muốn của phác đồ bao gồm: Độc tính giảm bạch cầu và bạch cầu đa nhân trung tính của nhóm PC cao hơn nhóm EP, với $p < 0,05$. Tuy nhiên đối với độc tính thiếu máu và giảm tiểu cầu thì không có sự khác biệt giữa hai nhóm $p > 0,05$. Độc tính suy chức năng gan và suy thận: gặp chủ yếu độ I trên cả 2 nhóm và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Độc tính ngoài hệ huyết học: Nhóm PC có các độc tính như nôn, buồn nôn độ III, thần kinh, đau cơ, cao hơn hẳn ở nhóm EP có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$. Kết quả này phù hợp với

các nghiên cứu nước ngoài khác. Với các độc tính khác như rụng tóc, mệt mỏi thì ghi nhận trên cả hai nhóm như nhau, 100% số bệnh nhân rụng tóc. Không có trường hợp nào trong cả hai nhóm có độc tính với tim [108].

1.4.3. Tình hình nghiên cứu trong nước và thế giới về phác đồ Pemetrexed-Cisplatin

Trong lịch sử điều trị UTPKTBN tiến xa, dạng mô học không có mối liên hệ với hiệu quả điều trị, yếu tố tiên lượng hoặc quyết định lựa chọn phương pháp điều trị toàn thân. Nhưng vào những năm gần đây, các nghiên cứu pha III với cỡ mẫu lớn đã cho thấy vai trò của dạng mô học như là một yếu tố tiên đoán hiệu quả điều trị. Ở nhóm mô bệnh học dạng tuyến và tế bào lớn, BN được điều trị bằng cisplatin và pemetrexed có thời gian sống thêm toàn bộ cao hơn nhóm được điều trị bằng cisplatin và gemcitabine, còn ở nhóm có mô bệnh học là tế bào vảy, phác đồ kết hợp gemcitabine và cisplatin cho kết quả tốt hơn [11,[12].

Đối với bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn xa không có các đột biến gen, không bộc lộ PD L1 phác đồ kết hợp pemetrexed với cisplatin là phương pháp điều trị tiêu chuẩn.

Nghiên cứu pha III của Scagliotti GV và cộng sự đã so sánh giữa hai phác đồ Cisplatin cộng với Gemcitabine (PG) và Cisplatin kết hợp với Pemetrexed (PP) với cỡ mẫu lớn 1.725 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB hoặc IV có thể trạng tốt (PS = 0 hoặc 1) [11]. Tiêu chí chính là so sánh thời gian sống thêm toàn bộ. Khoảng một nửa số bệnh nhân được điều trị 6 chu kỳ cisplatin 75 mg/m² ngày 1 kết hợp với gemcitabine 1.250 mg/m² ngày 1 và 8 (n = 863) chu kỳ 3 tuần/lần và một nửa số còn lại được điều trị 6 chu kỳ bằng cisplatin 75 mg/m² kết hợp với pemetrexed 500 mg/m² vào ngày 1 (n = 862) chu kỳ 3 tuần/lần. Kết quả như sau:

– Thời gian sống thêm toàn bộ ở cả hai nhóm như nhau (10,3 tháng so với 10,3 tháng) (HR, 0,94; 95% CI, 0,84% – 1,05%).

- Tuy nhiên thời gian sống thêm ở nhóm BN được điều trị bằng pemetrexed – cisplatin cao hơn nhóm BN được điều trị bằng gemcitabine – cisplatin với mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến (n = 847, 12,6 tháng so với 10,9 tháng) và tế bào lớn (n = 153, 10,4 tháng so với 6,7 tháng).

- Ngược lại, ở nhóm bệnh nhân có mô bệnh học là ung thư biểu mô vảy, thời gian sống thêm ở nhóm BN được điều trị bằng gemcitabine – cisplatin cao hơn nhóm BN được điều trị bằng pemetrexed – cisplatin (n = 473, 10,8 tháng so với 9,4 tháng).

- Tác dụng không mong muốn hạ bạch cầu độ 3;4, thiếu máu, hạ tiểu cầu, rụng tóc thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm BN được điều trị bằng pemetrexed – cisplatin. Tuy nhiên nôn và buồn nôn ở cả hai phác đồ là như nhau.

Nghiên cứu của Scagliotti GV và cộng sự cũng đánh giá tác dụng không mong muốn của phác đồ cisplatin và pemetrexed so với cisplatin và Gemcitabine ở bệnh nhân NSCLC giai đoạn IIIB / IV đã chứng minh hiệu quả không thua kém và khả năng dung nạp tốt hơn đối với cisplatin và pemetrexed. Thời gian sống thêm không có độc tính độ 3 hoặc 4 liên quan đến thuốc dài hơn đáng kể đối với bệnh nhân được điều trị bằng cisplatin và pemetrexed so với cisplatin và gemcitabine (HR = 0,70; P <0,001), cũng như thời gian sống thêm mà không có độc tính độ 4 liên quan đến thuốc (HR = 0,83; P <0,001) ở nhóm bệnh nhân bị NSCLC không vảy điều trị cisplatin và pemetrexed tốt hơn so với cisplatin và gemcitabine (thời gian sống thêm trung bình 11,1 so với 10,1 tháng; tỷ lệ nguy cơ [HR] = 0,84 [KTC 95%: 0,74–0,96]; P = 0,011).

Trong khi không có sự khác biệt về thời gian sống thêm đối với phân nhóm ung thư biểu mô vảy được quan sát thấy giữa 2 nhóm điều trị.

Nghiên cứu kết luận: Bệnh nhân NSCLC không vảy được điều trị bằng cisplatin - pemetrexed có tỷ lệ sống sót cao hơn mà không có độc tính (tức là lợi ích lâm sàng trên nguy cơ) so với bệnh nhân được điều trị bằng cisplatin và gemcitabine

Một nghiên cứu khác ở Trung Quốc cũng so sánh hiệu quả và độc tính của hai phác đồ cisplatin - gemcitabine (PG) và cisplatin - pemetrexed (PP). Hu X, S Jiao và cộng sự đã tiến hành chia 251 bệnh nhân ngẫu nhiên vào hai nhóm: 127 bệnh nhân nhận pemetrexed $500\text{mg}/\text{m}^2$ tĩnh mạch ngày 1 và cisplatin $75\text{mg}/\text{m}^2$ tĩnh mạch ngày 1; 124 bệnh nhân nhận gemcitabine $1000\text{mg}/\text{m}^2$ tĩnh mạch ngày 1 và 8, cisplatin $75\text{mg}/\text{m}^2$ tĩnh mạch ngày 1. Cả hai nhóm đều được bổ sung acid folic, vitamin B₁₂ và dexamethasone. Tỷ lệ đáp ứng cho PP và GP tương ứng là 25,20% và 17,74%; tỷ lệ đáp ứng ở tế bào không vảy là 27,62% và 16,00% ; thời gian bệnh không tiến triển là 6,5 và 5,6 tháng. Sống còn toàn bộ tương ứng là 16,9 và 17,0 tháng. Tỷ lệ sống một năm tương ứng là 59,62% và 65,87%. Hiệu quả của ung thư biểu mô tế bào không vảy trong nhóm PP cao hơn nhóm PG đáng kể. Tỷ lệ các độc tính bao gồm giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm huyết sắc tố, rụng tóc trong nhóm PP thấp hơn nhóm PG có ý nghĩa thống kê [109].

Schuette WH và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu pha II pemetrexed kết hợp với cisplatin hoặc carboplatin điều trị bước 1 cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển, di căn. 65 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào điều trị hai nhóm song song : pemetrexed $500\text{mg}/\text{m}^2$ cộng với cisplatin $75\text{mg}/\text{m}^2$ hoặc carboplatin AUC. Kết quả ở nhóm pemetrexed - cisplatin tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 50,5%; thời gian sống còn không bệnh là 6,0 tháng; thời gian sống trung bình toàn bộ là 11,7 tháng; tỷ lệ sống 1 năm là 47,5%. Độc tính độ 3,4 bao gồm hạ bạch cầu trung tính 16,9%; thiếu máu 7,7%; giảm tiểu cầu 3,1% và buồn nôn 4,6%. Kết quả ở nhóm pemetrexed- carboplatin tỷ lệ đáp ứng 34,9%; thời gian sống còn không bệnh là 4,7 tháng; thời gian sống trung bình toàn bộ là 8,9 tháng; tỷ lệ sống 1 năm là 39,2%. Độc tính độ 3,4 bao gồm hạ bạch cầu trung tính 26,2%; giảm tiểu cầu 16,9%; thiếu máu 10,8% và buồn nôn 7,7% [110].

Tác giả Yuko Kawano nghiên cứu về hiệu quả của pemetrexed - cisplatin bệnh nhân Nhật Bản mắc UTPKTBN tiến triển chưa từng hóa trị. Bệnh nhân nhận được bốn chu kỳ pemetrexed (500 mg /m^2) kết hợp với cisplatin (75 mg /m^2) vào ngày 1, chu kỳ ba tuần một lần. Điểm cuối chính là tỷ lệ đáp ứng (RR) và điểm cuối phụ là độc tính, khả năng sống sót không tiến triển (PFS) và tỷ lệ sống sót tổng thể (OS). Kết quả: Tổng số 50 bệnh nhân được phân tích (nam, 68%; ung thư biểu mô tuyến, 80%). Không có đáp ứng hoàn toàn, 22 trường hợp đáp ứng một phần, 17 trường hợp bệnh ổn định, 10 trường hợp bệnh tiến triển và một trường hợp không đánh giá được do viêm phổi cấp 5 trong chu kỳ điều trị đầu tiên. Như vậy, tỷ lệ đáp ứng chung là 44,0% [khoảng tin cậy 95% (CI) = 30,0% -58,0%], và tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) là 78,0% (95% CI = 66,0% -90,0%; Tại thời gian theo dõi trung bình 19,0 tháng (khoảng tin cậy = 1,4-35,2 tháng), PFS và OS trung bình là 4,3 tháng (95% CI = 3,9-4,8 tháng và 22,2 tháng (95% CI = 13,4- 31.0 tháng), tương ứng. Độc tính được đánh giá ở tất cả bệnh nhân trong tất cả các chu kỳ. Giảm bạch cầu độ 3 hoặc 4 được quan sát thấy ở tám bệnh nhân (16%) và nhiễm trùng độ 3 ở ba bệnh nhân (6%), nhưng không có trường hợp nào bị sốt giảm bạch cầu. Ngoài ra, thiếu máu độ 3 hoặc 4 đã được quan sát thấy ở tám bệnh nhân (16%), và tăng creatinin huyết thanh độ 3 được quan sát thấy ở hai bệnh nhân [111].

Từ các thử nghiệm lâm sàng trên đưa ra kết luận: nên điều trị hóa chất bước 1 phác đồ pemetrexed – cisplatin cho bệnh nhân UTPKTBN không tế bào vảy giai đoạn muộn, không có đột biến gen, không phù hợp điều trị miễn dịch và bevacizumab.

Nghiên cứu về phác đồ pemetrexed – platin điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn tại Việt Nam

Năm 2020, Nguyễn Thị Thái Hòa thực hiện nghiên cứu “Kết quả điều trị pemetrexed-carboplatin ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn IV ở bệnh nhân cao tuổi với thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu và tiền cứu

trên 37 bệnh nhân được điều trị tại bệnh viện K từ tháng 1 năm 2017 đến hết tháng 6 năm 2019 cho kết quả: tuổi trung bình $67 \pm 4,1$ (60-74); tỷ lệ nam/nữ = 2,7/1. Tỷ lệ hút thuốc lá 66,2%; 78% bệnh nhân có bệnh lý kèm theo; 56,8% có bệnh tim mạch. Tỷ lệ đáp ứng khách quan 35,1%; tỷ lệ kiểm soát bệnh 59,5%. Tác dụng không mong muốn chủ yếu độ 1-2, không có bệnh nhân nào tử vong liên quan đến thuốc. Nghiên cứu đi đến kết luận: phác đồ pemetrexed-carboplatin điều trị bệnh nhân cao tuổi ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn IV cho tỷ lệ đáp ứng và dung nạp thuốc tương tự các nhóm tuổi khác [112].

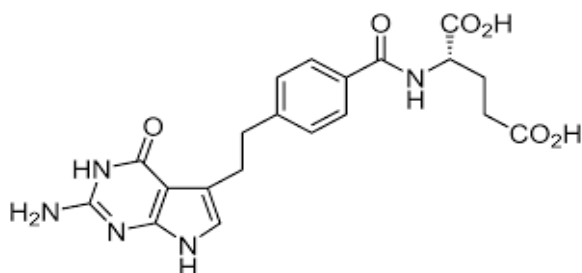
Tiếp tục theo hướng pemetrexed-carboplatin, năm 2020, Nguyễn Thị Thái Hòa tiến hành một nghiên cứu trên 51 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, không vảy giai đoạn tiến xa nhằm mục tiêu đánh giá sống còn toàn bộ (overall survival – OS) và sống còn không tiến triển (progression – free survival – PFS). Tất cả các bệnh nhân này đều đạt kiểm soát bệnh sau điều trị hóa chất bước 1 pemetrexed-cisplatin, tiếp tục điều trị duy trì pemetrexed, liều lượng $500\text{mg}/\text{m}^2$ truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày tại Bệnh viện K. Bệnh nhân được ghi nhận thời gian sống thêm bệnh không tiến triển toàn bộ (OS), và đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả OS. Kết quả nghiên cứu cho thấy: Sống toàn bộ trung vị 16,1 tháng. Sống không tiến triển trung vị 7,8 tháng. Nhóm bệnh nhân đạt được đáp ứng với điều trị bước 1 có trung vị OS và PFS là 22,8 tháng và 9,8 tháng, bệnh nhân bệnh ổn định với điều trị bước 1 có mOS và mPFS là 13,6 tháng và 6,6 tháng. Kết quả này đã chứng minh, điều trị duy trì liên tục pemetrexed kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ [113].

Điều trị UTP tại Việt Nam hiện nay đã có rất nhiều tiến bộ, các hướng dẫn điều trị, các thuốc mới liên tục được cập nhật và ứng dụng trong thực tiễn lâm sàng. Đã có nhiều công trình nghiên cứu về các phác đồ hóa trị UTP nói chung tại các bệnh viện K, bệnh viện Ung bướu Hà nội, bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh tuy nhiên các công trình nghiên cứu về phác đồ kết hợp pemetrexed – cisplatin điều trị bước một UTPKTBN được công bố còn khiêm tốn.

1.5. CÁC THUỐC SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU

1.5.1. Thuốc pemetrexed

Hình 1.7. Công thức hóa học của pemetrexed



Đặc tính dược động học

Pemetrexed có thể tích phân bố ở trạng thái cân bằng là 9 lít/ m², 81% thuốc gắn với protein huyết tương. Pemetrexed ít chuyển hóa ở gan, thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, hệ số thanh thải là 91,8ml/phút và thời gian bán thải là 3,5 giờ. Các đặc tính dược động học của pemetrexed không bị ảnh hưởng bởi cisplatin, acid folic và vitamin B₁₂ dùng đồng thời.

Cơ chế tác dụng

Pemetrexed là thuốc chống ung thư kháng folat có tác dụng nhờ phá vỡ các quá trình chuyển hóa chủ yếu phụ thuộc folat cần thiết cho sự sao chép tế bào. So với các thuốc kháng folate khác, pemetrexed có một nhân pyrolopyrimidine duy nhất và ức chế nhiều enzym phụ thuộc folate. Pemetrexed có ái tính gắn kết cao với thụ thể - α1 của folate và khi vào trong tế bào, nó được chuyển đổi nhanh chóng thành các dẫn xuất polyglutamate hoạt động. Quá trình đa glutamat hóa kéo dài sự giữ lại pemetrexed trong tế bào và làm tăng sự tương tác của pemetrexed với thymidate synthase và các enzym mục tiêu phụ thuộc folate khác.

Chỉ định

+ Lựa chọn hàng đầu trong UTPKTBN giai đoạn muộn hoặc đã di căn, không phải tế bào vảy (kết hợp cisplatin) hoặc dùng đơn độc như liệu pháp thay thế (phác đồ bậc 2).

+ U trung biểu mô màng phổi ác tính không thể phẫu thuật và chưa hóa trị (kết hợp cisplatin).

Liều dùng

Bổ sung ít nhất 5 liều acid folic (hoặc chế phẩm nhiều vitamin chứa acid folic (350 – 1000 mcg) trong 7 ngày trước liều pemetrexed đầu tiên, tiếp tục uống trong đợt điều trị và trong 21 ngày sau liều pemetrexed cuối cùng.

Tiêm tĩnh mạch vitamin B12 (1000 mcg) trong tuần trước liều pemetrexed đầu tiên và cứ 3 chu kỳ một lần sau đó (có thể cùng ngày với pemetrexed).

Chống chỉ định

Mẫn cảm với thành phần thuốc. Ngừng cho con bú trong khi điều trị với pemetrexed.

Thận trọng

Độ thanh thải creatinin < 45mL/phút, trẻ em và thiếu niên < 18 tuổi: không khuyến cáo. Bệnh nhân bị mất nước, tăng huyết áp, đái tháo đường, có yếu tố nguy cơ tim mạch từ trước, điều trị tia xạ, suy thận, có thai, lái xe, vận hành máy móc.

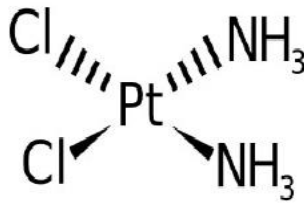
Tác dụng không mong muốn

Giảm bạch cầu trung tính, bạch cầu hạt, giảm bạch cầu, giảm huyết sắc tố, giảm tiểu cầu. Viêm kết mạc. Tiêu chảy, viêm miệng, họng, nôn, buồn nôn, chán ăn, táo bón, khó tiêu, mệt mỏi, mất nước. Bệnh thần kinh cảm giác, loạn vị giác. Tăng creatinin, giảm độ thanh thải creatinin. Ban, rụng tóc.

Tương tác thuốc

Thận trọng phối hợp: aminoglycosid, thuốc lợi tiểu quai, hợp chất platin, cyclosporin, probenecid, penicillin, thuốc chống viêm không steroid (liều cao), aspirin, thuốc uống chống đông.

1.5.2. Thuốc Cisplatin



Hình 1.8. Công thức hóa học của Cisplatin

Tên khoa học : Diamindicloroplatin, cisdiamindicloroplatin

Đặc tính dược động học

Sau khi tiêm nhanh vào tĩnh mạch liều thường dùng, thuốc có thời gian bán thải lúc ban đầu trong huyết tương từ 25 đến 50 phút. Sau đó nồng độ toàn phần của thuốc giảm xuống với nửa đời trong huyết tương là 60 - 70 giờ hoặc lâu hơn. 90% thuốc gắn với protein huyết tương. Nồng độ cisplatin cao nhất thấy ở thận, gan, tuyến tiền liệt, thấp hơn đôi chút ở bàng quang, cơ, tinh hoàn, tụy, lách, và thấp nhất ở ruột, tuyến thượng thận, tim, phổi, não và tiểu não. Chỉ một lượng nhỏ thuốc được thải trừ qua thận trong 6 giờ đầu tiên.

Cơ chế tác dụng

Thuốc chống ung thư do kìm hãm tế bào. Tính chất hóa sinh rất giống các chất alkyl hóa. Có tác dụng chọn lọc trên phân tử DNA.

Tương tác

Do hợp đồng tác dụng gây độc với thận và tai nên không dùng phối hợp với các aminosid. Nếu có, nhóm thuốc sẽ gây tử và mất hoạt tính.

Chỉ định

Ung thư phổi. Ung thư dạng biểu bì (ung thư đầu mặt cổ, cổ tử cung, bàng quang). Ung thư tinh hoàn. Ung thư buồng trứng.

Thuốc thường được dùng phối hợp với các thuốc chống ung thư khác.

Liều dùng

Dùng đơn độc: Liều cho người lớn và trẻ em là 50 – 100mg/m² da, cứ 3 đến 6 tuần/lần trong ngày, hoặc chia 2 – 5 ngày.

Dùng phối hợp: Liều lượng cần thay đổi tùy theo bản chất và tác dụng không mong muốn của thuốc phối hợp.

Chống chỉ định

Tuyệt đối: Những người dị ứng với cisplatin hoặc các thuốc có platinum, phụ nữ có thai cho con bú.

Tương đối: Có tổn thương chức năng gan thận. Về nguyên tắc nếu creatinin gấp 2 lần bình thường thì không dùng hoặc có tác dụng không mong muốn trên thính giác.

Không phối hợp với kháng sinh aminosid. Theo dõi thính lực và kiểm tra về tinh thần.

Tác dụng không mong muốn

Ức chế tủy: thường gặp mức độ nhẹ đến trung bình tùy theo liều lượng thuốc. Thiếu máu hay gặp và có thể tan máu.

Buồn nôn và nôn thường nặng và khó điều trị xuất hiện trong vòng 1 giờ sau khi truyền và kéo dài từ 8 – 12 giờ.

Tổn thương ống thận do thuốc gây độc cho thận, đặc biệt khi truyền dịch và lợi tiểu không đủ. Các kháng sinh độc với thận làm tăng gia nguy cơ suy thận cấp.

Đối với cơ quan thính giác, ù tai hay xuất hiện ngay khi dùng liều đầu tiên và tăng dần theo các đợt truyền thuốc.

Rụng tóc thường gặp.

Có thể gặp rối loạn điện giải nặng: giảm natri, kali, calci, magie và có thể xuất hiện sau vài ngày điều trị. Sốc phản vệ có thể gặp sau vài liều điều trị.

Quá liều

Khi dùng quá liều phải theo dõi chặt chẽ chức năng thận, thính giác, công thức máu. Nếu quá liều phải thẩm tách máu để tránh ngấm vào nhu mô thận.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện trên 94 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB – IV được điều trị bằng hoá chất phác đồ Pemetrexed – Cisplatin

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân trên 18 tuổi, được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ không phải tế bào vảy, giai đoạn IIIB (không phù hợp điều trị hóa xạ trị đồng thời) hoặc giai đoạn IV (Theo phân loại của IASLC năm 2009).

- Chỉ số toàn trạng PS = 0-1 theo thang điểm ECOG
- Xét nghiệm đột biến EGFR âm tính
- Có các tổn thương đích để có thể đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST.
- Chức năng tủy xương, gan, thận trong giới hạn cho phép điều trị hóa chất
- Không mắc các bệnh cấp tính, mãn tính trầm trọng trong thời gian gần.
- Điều trị pemetrexed – cisplatin bước 1, điều trị tối thiểu 02 chu kỳ
- Tự nguyện tham gia nghiên cứu và kí cam kết tình nguyện.
- Có hồ sơ ghi nhận thông tin đầy đủ.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân

- Bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn IV có di căn não.
- Ung thư biểu mô tuyến vảy
- Mắc kèm các bệnh ung thư khác cùng lúc.
- Bệnh nhân dị ứng với một trong các thành phần của thuốc.
- Phụ nữ có thai hoặc nuôi con bú.
- Không có thông tin theo dõi sau điều trị.

2.2. THỜI GIAN VÀ ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU

- Thời gian: Từ tháng 11/2014 đến tháng 10/2019

- Địa điểm: Các khoa Nội – Bệnh viện K

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp can thiệp lâm sàng không đối chứng, có theo dõi dọc.

2.3.2. Cỡ mẫu

Thiết kế giai đoạn II hai giai đoạn minimax của A Simon [114] được sử dụng để xác định cỡ mẫu tối thiểu để có ý nghĩa thống kê:

Được xác định theo công thức:

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

Trong đó:

n: Cỡ mẫu cần cho nghiên cứu.

α : Mức ý nghĩa thống kê, chọn $\alpha = 0,05$ (ứng với độ tin cậy là 95%).

$Z_{(1-\alpha/2)}$: Giá trị Z thu được từ bảng Z tương ứng với giá trị α được chọn (thường chọn hệ số tin cậy Z là 95% tương ứng $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ và $\alpha = 0,05$).

p: Tỷ lệ sống thêm một năm sau điều trị phác đồ Pemetrexed – cisplatin trong điều trị UTPKTBN giai đoạn di căn lan tràn ($p = 0,409$) [111].

ε : Khoảng sai lệch tương đối. Chúng tôi chọn $\varepsilon = 0,3$.

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu trên, chúng tôi tính được cỡ mẫu lý thuyết là $n \approx 62$ bệnh nhân. Thực tế trong nghiên cứu này, chúng tôi thu thập được 94 bệnh nhân đáp ứng đủ các tiêu chuẩn lựa chọn và không vi phạm tiêu chuẩn loại trừ tham gia vào nghiên cứu.

2.4. QUY TRÌNH NGHIÊN CỨU

2.4.1. Khám lâm sàng, cận lâm sàng trước điều trị

Khám đánh giá lâm sàng, cận lâm sàng trước khi bắt đầu phác đồ điều trị, trước mỗi chu kỳ hóa trị và theo dõi sau điều trị

❖ **Khám lâm sàng:** Tất cả các bệnh nhân nghiên cứu được khám lâm sàng tỉ mỉ các triệu chứng tại chỗ, khai thác các triệu chứng cơ năng và toàn thân. Đánh giá toàn trạng bệnh nhân trước khi điều trị dựa theo thang điểm ECOG (PS). Trong nghiên cứu này chọn những bệnh nhân có chỉ số PS 0 -1 tại thời điểm trước điều trị.

Ghi nhận các thông tin (các chỉ số biến số nghiên cứu)

- Đặc điểm chung
 - + Tuổi, giới.
 - + Ngày vào viện, ngày tái phát di căn, vị trí tái phát di căn.
 - + Ngày tử vong.
 - + Tiền sử bệnh nội khoa.
- Đặc điểm lâm sàng
 - + Triệu chứng lâm sàng hiện có: gồm các triệu chứng cơ năng, thực thể, toàn thân
 - + Triệu chứng hô hấp: ho khan, ho khạc đờm, ho ra máu, đau ngực, khó thở.
 - + Triệu chứng và hội chứng khác: đau xương khớp, ngón tay dùi trống, vú to, phù áo khoác, sụp mi, dị cảm.
 - + Triệu chứng toàn thân: Hạch ngoại vi, sốt, gầy sút cân, chỉ số toàn trạng PS.

❖ **Khám Cận lâm sàng:**

* **Chẩn đoán hình ảnh:**

- + Chụp Xquang thường, siêu âm ổ bụng
- + Chụp cắt lớp vi tính lồng ngực đánh giá tình trạng khối u, hạch rốn phổi.
- + Chụp SPECT phổi, PET – CT (chỉ định theo từng trường hợp cụ thể).
- + Chụp cộng hưởng từ, xạ hình xương đánh giá di căn xa.

* **Các phương pháp lấy bệnh phẩm làm chẩn đoán giải phẫu bệnh:**

+ Nội soi phế quản: Hình thái tổn thương quan sát được khi nội soi và vị trí lấy bệnh phẩm.

+ Sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của chụp cắt lớp vi tính.

+ Sinh thiết hạch ngoại vi.

+ Chọc hút hạch, chọc dò dịch màng phổi, màng tim lấy bệnh phẩm làm chẩn đoán tế bào học, khối tế bào (cells block).

* Xét nghiệm: Sinh hóa máu, công thức máu, điện tâm đồ, đo chức năng hô hấp để đánh giá chức năng các cơ quan tim, phổi, gan, thận trước mỗi đợt điều trị.

* Xét nghiệm chỉ điểm khối u.

* Xét nghiệm đột biến EGFR

Ghi nhận các thông tin (các chỉ số biến số nghiên cứu)

* **Chẩn đoán hình ảnh:**

+ Kết quả đánh giá khối u trên X quang thường, CLVT, MRI, PET –CT

Xác định kích thước, vị trí u và hạch, xác định các tổn thương di căn.

+ Hình ảnh tổn thương qua nội soi: u sùi, hình ảnh thâm nhiễm, chít hẹp phế quản, xung huyết.

+ Kết quả xạ hình xương, SPECT phổi.

* Chẩn đoán mô bệnh học:

UTBM tuyến

UTBM tế bào lớn

* Kết quả các xét nghiệm:

Sinh hóa máu, công thức máu, điện tâm đồ, đo chức năng hô hấp, xét nghiệm chỉ điểm khối u, xét nghiệm đột biến EGFR

* Phân loại Mô bệnh học theo bảng phân loại Mô bệnh học các khối u phổi và màng phổi của Tổ chức Y tế thế giới WHO 2015.

* Phân loại giai đoạn theo IASLC 2009.

* Đánh giá thang điểm toàn trạng theo thang điểm ECOG (PS)[115](Phụ lục 2)

2.4.2. Điều trị hóa chất

Các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được đưa vào nghiên cứu và được điều trị hóa chất theo phác đồ: Pemetrexed – Cisplatin.

- Pemetrexed 500 mg/m² da truyền tĩnh mạch ngày 1

- Cisplatin 75 mg/m² da truyền tĩnh mạch ngày 1

- Chu kỳ 21 ngày

* Quy trình điều trị:

Bước 1: Chuẩn bị:

- Giải thích cho BN về quy trình tiến hành điều trị, các tác dụng không mong muốn của hóa chất

- Chuẩn bị các thuốc: Pemetrexed, Cisplatin, các loại dịch truyền, thuốc chống nôn, thuốc dự phòng và chống sốc.

Bước 2: Chuẩn bị trước khi truyền hóa chất

- *Chuẩn bị trước khi truyền Pemetrexed:*

Acid Folic 500mcg/ngày uống 7 ngày trước khi truyền liều đầu tiên và uống liên tục hàng ngày trong suốt quá trình điều trị và tiếp tục 21 ngày sau khi kết thúc điều trị

Vitamin B₁₂ 1000mcg tiêm bắp một liều trước truyền hóa chất 7 ngày, mỗi 3 tuần.

- *Chuẩn bị trước khi truyền Cisplatin:*

Glucose 5% x 1500 ml

Natriclorua 0,9% x 1500ml

Kali clorua 20 mEq/l

Magie sulphat 8 mEq/l

Bắt đầu truyền dịch trước khi truyền Cisplatin 2 giờ và tiếp tục truyền song song trong và sau quá trình truyền hóa chất. Tốc độ truyền 500ml/h.

- *Chuẩn bị trước khi truyền phác đồ hóa chất 30 phút*

Odanstron 8 mg x 02 ống tiêm tĩnh mạch

Hoặc Palonosetron 0,25mg x 1 ống tiêm tĩnh mạch

Depersolon 30mg x 01 ống tiêm tĩnh mạch

Bước 3: Pemetrexed 500 mg/m² pha trong 100ml dung dịch Natriclorua 0,9% truyền tĩnh mạch trong 10 phút ở ngày thứ 1.

Bước 4: Cisplatin 75 mg/m² pha trong 500ml dung dịch Natricorua truyền trong 2 giờ ở ngày thứ 1 sau truyền Pemetrexed 30 phút.

Bước 5: Theo dõi, đánh giá và xử trí các tác dụng không mong muốn nếu có

Mỗi chu kỳ điều trị cách nhau 21 ngày, mỗi bệnh nhân điều trị tối đa 06 đợt hóa chất. Đánh giá đáp ứng điều trị sau mỗi 2-3 đợt hoặc khi bệnh nhân có triệu chứng bất thường.

*** *Xử trí một số tác dụng phụ***

- Tác dụng phụ trên hệ tạo huyết:

+ Độ 1-2: Nghỉ ngơi, theo dõi. Bổ sung dinh dưỡng, sắt, vitamin

+ Độ 3-4: nghỉ ngơi, có thể cách ly

+ Giảm BC: thuốc kích thích tăng sinh bạch cầu hoặc truyền khối bạch cầu.

+ Giảm HC, Hb: thuốc kích thích tăng sinh hồng cầu, hoặc truyền khối HC.

+ Giảm TC: truyền khối tiểu cầu.

- Rối loạn tiêu hóa: điều trị theo các triệu chứng của rối loạn tiêu hóa.

- Suy thận: nghỉ ngơi, dùng thuốc lợi tiểu hoặc chạy thận nhân tạo.

- Tăng men gan: nghỉ ngơi, dùng thuốc hạ men gan nếu không hiệu quả

điều trị lọc máu.

*** *Điều trị phối hợp:***

- Di căn xương: xạ trị, Biphosphonate.

- Chống đau: thuốc giảm đau, corticoid.

*** *Điều chỉnh kế hoạch điều trị***

Sau mỗi đợt điều trị bệnh nhân sẽ được khám lại để đánh giá lâm sàng, cận lâm sàng để có thể điều chỉnh thuốc cho thích hợp. Đáp ứng với điều trị

được đánh giá sau mỗi 2-3 đợt hoặc khi có bằng chứng bệnh tiến triển trên lâm sàng. Tùy từng tình huống lâm sàng cụ thể mà có thái độ xử trí phù hợp như sau:

- Đáp ứng điều trị hoặc bệnh ổn định: tiếp tục điều trị duy trì với Pemetrexed.

- Không đáp ứng: chuyển điều trị phác đồ hóa chất khác hoặc tiến hành điều trị TKI, xạ trị.

- Toàn trạng kém PS 3 - 4: chăm sóc triệu chứng.

2.4.3. Đánh giá kết quả điều trị và tác dụng không mong muốn

2.4.3.1. Đánh giá đáp ứng điều trị

Đánh giá đáp ứng điều trị sau 03 đợt và 06 đợt điều trị hóa chất với các bệnh nhân thu nhận trước tháng 5/2017, các bệnh nhân thu nhận sau giai đoạn này sẽ đánh giá đáp ứng điều trị sau 02 đợt và 04 đợt điều trị hóa chất do có sự điều chỉnh về hướng dẫn [166]. Đánh giá khi bệnh nhân có triệu chứng bất thường

- ❖ Đáp ứng cơ năng : đánh giá bằng bộ câu hỏi do nhóm nghiên cứu về Chất lượng Cuộc sống của Tổ chức nghiên cứu và điều trị ung thư châu Âu xây dựng và đã được phê duyệt [116].

Sự thuyên giảm các triệu chứng cơ năng trên lâm sàng. Gồm:

- Cải thiện : Triệu chứng cơ năng trên lâm sàng trở về bình thường hoặc giảm một phần

- Không thay đổi: Các triệu chứng không thay đổi so với trước điều trị về mức độ và số lượng.

- Xấu hơn và tử vong: Các triệu chứng nặng hơn hoặc xuất hiện triệu chứng mới.

❖ **Đáp ứng thực thể**

Đánh giá mức độ đáp ứng theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng khối u đặc RECIST phiên bản 1.1 của Tổ chức nghiên cứu và điều trị ung thư châu Âu [117]. Đây là hệ thống đánh giá được áp dụng phổ biến trong các nghiên cứu, thử nghiệm lâm sàng trong ung thư trên toàn thế giới hiện nay, chia làm chia làm 4 mức độ dựa vào khám lâm sàng và cận lâm sàng:

+ **Đánh giá các tổn thương đo được :**

Đáp ứng hoàn toàn : Tất cả các tổn thương tan hoàn toàn.

Đáp ứng một phần: Giảm trên 30% tổng kích thước của các tổn thương đích (dưới 5 tổn thương/cơ quan và tối đa 10 tổn thương có thể đo lường được với đường kính dài nhất và thuận lợi cho việc đánh giá một cách chính xác) + tổn thương không phải đích: không tiến triển. Hoặc tổn thương đích tan hoàn toàn + tổn thương không đích không tan hoàn toàn, không tiến triển.

Bệnh ổn định: Tổn thương đích giảm dưới 30% hoặc tăng không quá 20% tổng kích thước + tổn thương không đích: không tiến triển.

Bệnh tiến triển: Tăng trên 20% tổng kích thước của các tổn thương đích hoặc xuất hiện thêm tổn thương mới và hoặc tổn thương không đích tiến triển.

+ **Đánh giá các tổn thương không đo được**

Đáp ứng hoàn toàn: Tất cả các tổn thương tan hoàn toàn.

Đáp ứng một phần/bệnh ổn định: Vẫn tồn tại một hoặc nhiều tổn thương không phải đích hoặc/và các chất chỉ điểm u vẫn cao hơn giới hạn bình thường.

Bệnh tiến triển: xuất hiện một hoặc nhiều tổn thương mới hoặc/và các tổn thương không phải đích vốn có trước đó tiến triển rõ.

+ Một số quy ước:

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

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

- **Tổn thương đích:** Là tất cả các tổn thương đo được (nêu trên) với tối đa 5 tổn thương mỗi cơ quan và tổng cộng 10 tổn thương trên cơ thể và tất cả các cơ quan có tổn thương có đại diện. Các tổn thương này được ghi lại lúc trước điều trị.

2.4.3.2. Đánh giá thời gian sống thêm

Thời gian sống thêm bao gồm sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ [118].

Sống thêm toàn bộ (OS – Overall Survival):

Thời gian sống thêm toàn bộ được tính từ ngày bắt đầu điều trị đến ngày tử vong, mất theo dõi hoặc kết thúc nghiên cứu. Những bệnh nhân không tử vong vào thời điểm phân tích thống kê sẽ được ghi nhận là còn sống.

Sống thêm bệnh không tiến triển (PFS - Progression Free Survival)

Được xác định là thời gian từ ngày bắt đầu điều trị đến ngày bệnh tiến triển theo đánh giá khách quan hoặc ngày tử vong bởi bất kì nguyên nhân

nào trong trường hợp không xác định là bệnh tiến triển. Các bệnh nhân không có bệnh tiến triển hoặc không tử vong vào thời điểm phân tích thống kê sẽ được tính là bệnh không tiến triển tại thời điểm đánh giá khách quan ở lần theo dõi cuối cùng.

- Xác định các mốc thời gian

- + Ngày bắt đầu điều trị hoá chất.
- + Ngày xuất hiện bệnh tiến triển khi đánh giá đáp ứng khách quan.
- + Ngày bệnh nhân tử vong.
- + Ngày có thông tin cuối cùng.
- + Ngày kết thúc nghiên cứu.

Theo dõi và ghi nhận:

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ; Thời gian sống thêm toàn bộ; Tỷ lệ sống thêm 01 năm, 02 năm, 03 năm

2.4.3.3. Đánh giá các tác dụng không mong muốn

- Thời điểm đánh giá: Xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu được thực hiện trước mỗi đợt điều trị hoá chất hoặc khi xuất hiện các triệu chứng lâm sàng bất thường. Trong một số trường hợp đặc biệt được bổ sung xét nghiệm. Đánh giá các tác dụng không mong muốn trước mỗi đợt điều trị hóa chất. Trong quá trình điều trị mỗi bệnh nhân sẽ ghi nhận các tác dụng không mong muốn nặng nhất, cách khắc phục, sự gián đoạn điều trị.

- Đánh giá tác dụng không mong muốn trên huyết học, chức năng gan, thận, tiêu hóa và một số các tác dụng không mong muốn khác theo tiêu chuẩn

phân độ các tác dụng không mong muốn của thuốc chống ung thư CTCAE của Viện ung thư Quốc gia Hoa Kỳ [72] (Phụ lục 3)

2.5. PHƯƠNG PHÁP THU THẬP SỐ LIỆU

- Các bệnh nhân đều được đăng kí theo mẫu bệnh án nghiên cứu. Thu thập thông tin nghiên cứu bằng đánh giá lâm sàng, cận lâm sàng trước điều trị, theo dõi bệnh nhân trong quá trình điều trị.

- Đánh giá thời gian sống thêm bằng gửi thư mời bệnh nhân đến khám lại và đánh giá kết quả điều trị theo mẫu in sẵn hoặc trao đổi với bệnh nhân, gia đình bệnh nhân qua điện thoại. Thư được gửi đến gia đình bệnh nhân theo địa chỉ liên hệ trong bệnh án. Nếu qua 3 lần gửi thư, mỗi lần cách nhau 1 tháng mà không có thư trả lời, sẽ gửi 1 mẫu thư khác tới trạm y tế địa phương. Nếu sau 5 lần gửi thư mà vẫn không nhận được thư trả lời thì được coi là mất thông tin.

2.6. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU

Các số liệu được mã hoá và xử lý bằng phần mềm thống kê y học SPSS 20.0. Phân tích đa biến bằng phần mềm Stada 8.0. Phân tích thời gian sống thêm theo phương pháp Kaplan – Meier. Các thuật toán thống kê gồm:

- Mô tả: giá trị trung bình (X), độ lệch chuẩn, tỷ lệ %, giá trị max, min.

- Kiểm định so sánh:

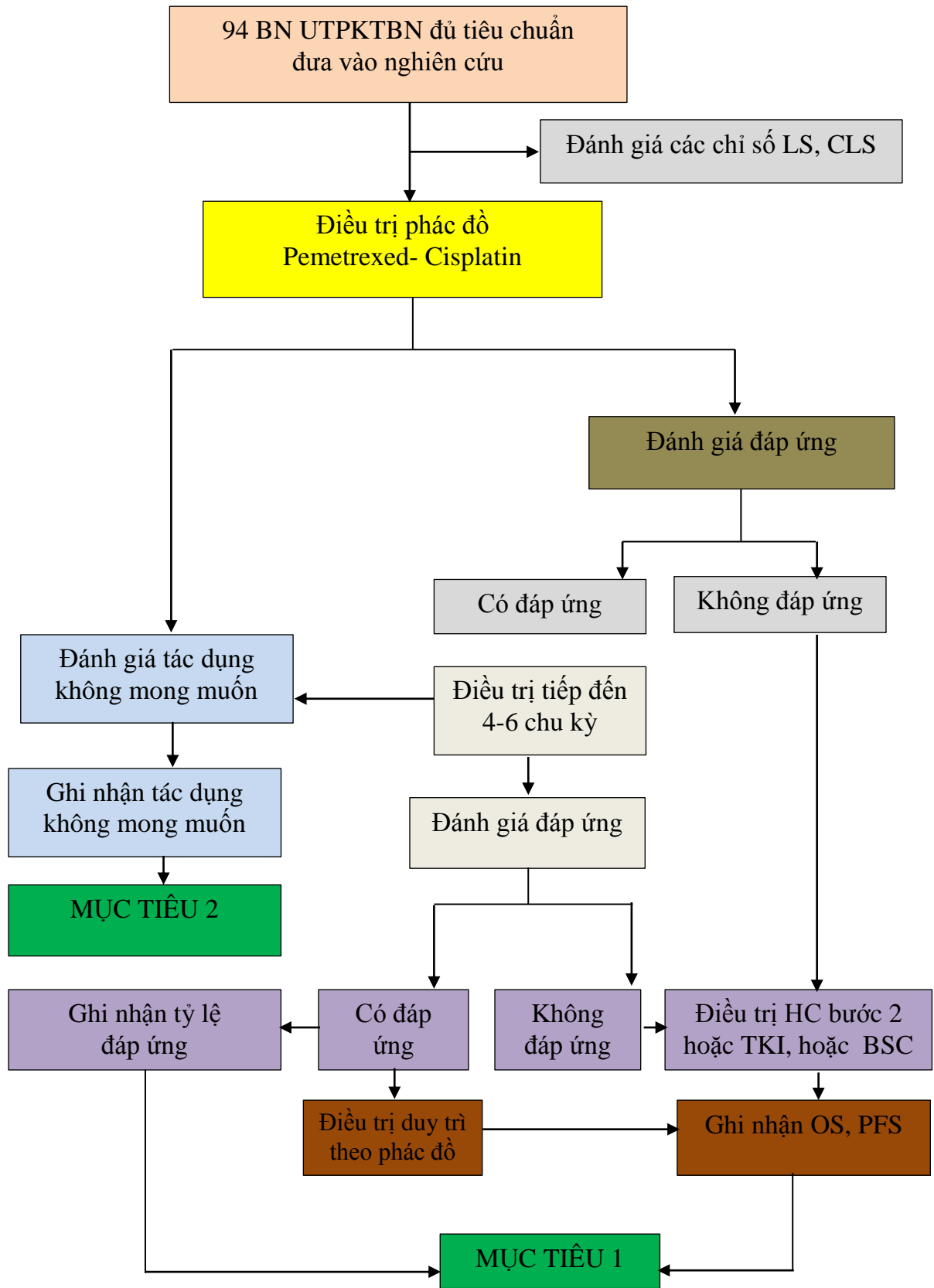
+ Đối với biến định tính: Sử dụng test so sánh χ^2 , so sánh có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trong trường hợp mẫu nhỏ hơn 5 sử dụng test χ^2 có hiệu chỉnh Fisher.

+ Đối với biến định lượng: Sử dụng T-test và test ANOVA, biến số định lượng phân bố không chuẩn bằng test phi tham số.

- Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng và thời gian sống thêm:
- + Kiểm định so sánh sự khác biệt về khả năng sống thêm với một số yếu tố liên quan bằng Log-rank test.
- + Sử dụng phương trình hồi quy tỷ suất nguy cơ Cox (trong phân tích đa biến) nhằm khảo sát các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến đáp ứng và thời gian sống thêm.

2.7. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

- Phác đồ nghiên cứu đã được áp dụng điều trị rộng rãi ở nhiều nước trên thế giới.
- Phác đồ điều trị đã được thông qua hội đồng bệnh viện, đảm bảo đúng quy trình chuyên môn.
- Tính tự nguyện: Tất cả BN trong nghiên cứu đều hoàn toàn tự nguyện tham gia. Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, không nhằm mục đích nào khác. Những BN có đủ tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được giải thích đầy đủ, rõ ràng về nghiên cứu, về quy trình điều trị, các ưu, nhược điểm của từng phương pháp điều trị, các rủi ro có thể xảy ra. Những BN đồng ý tham gia sẽ có cam kết trước khi đưa vào nghiên cứu. Bệnh nhân có quyền được rút khỏi nghiên cứu. Tất cả các thông tin chi tiết về tình trạng bệnh tật, các thông tin cá nhân của người bệnh được bảo mật thông qua việc mã hoá các số liệu trên máy vi tính.
- Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng chăm đề cương nghiên cứu sinh và được quyết định công nhận của Trường Đại học Y Hà Nội.



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

Chương 3

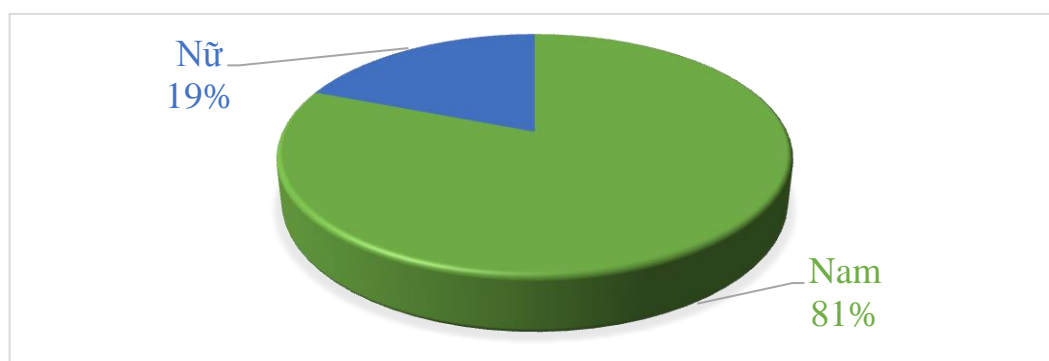
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Phân bố tuổi của bệnh nhân nghiên cứu (N=94)

Nhóm tuổi	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
≤ 40	8	8,5
41-50	14	14,9
51- ≤ 60	41	43,6
> 60	31	33,0
Tổng	94	100
Trung bình	55,82	
Độ lệch chuẩn	10,02	
Nhỏ nhất	26	
Lớn nhất	75	

Nhận xét: Bệnh nhân trong nghiên cứu có tuổi trung bình là $55,82 \pm 10,02$ tuổi, lớn nhất là 75 tuổi và nhỏ nhất là 26 tuổi. Bệnh nhân chủ yếu thuộc nhóm tuổi từ 51-60 chiếm tỷ lệ 47,9%, nhóm bệnh nhân ít hơn 40 tuổi có tỷ lệ mắc bệnh ít hơn (8,5%).



Biểu đồ 3.1. Phân bố giới tính của bệnh nhân nghiên cứu (N=94)

Nhận xét: Giới nam nhiều hơn nữ, tỷ lệ nam 81%, nữ 19%. Tỷ lệ nam/nữ: 4,2/1.

Bảng 3.2. Các yếu tố liên quan đến bệnh lý (N=94)

	Yếu tố	Số lượng (n)	Tỷ lệ %
Hút thuốc lá	Có	68	72.3
	Không	26	27.7
Thể trạng	PS0	46	48.9
	PS1	48	51.1
Mô bệnh học	UTBM tuyến	91	96.8
	UTBM tế bào lớn	3	3.2
PP lấy bệnh phẩm	Nội soi phế quản	13	13,8
	Sinh thiết xuyên thành ngực	64	68,1
	Phương pháp khác	17	19,1
Tổng		94	

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có hút thuốc là 72,3%. Trong đó ghi nhận không có trường hợp nữ nào hút thuốc

Bệnh nhân có PS = 1 có tỷ lệ nhiều nhất (51,1%). Tỷ lệ PS = 0 là 48,9%.

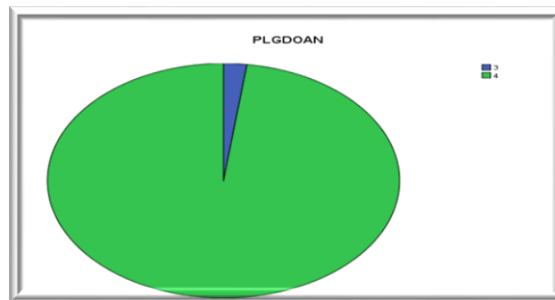
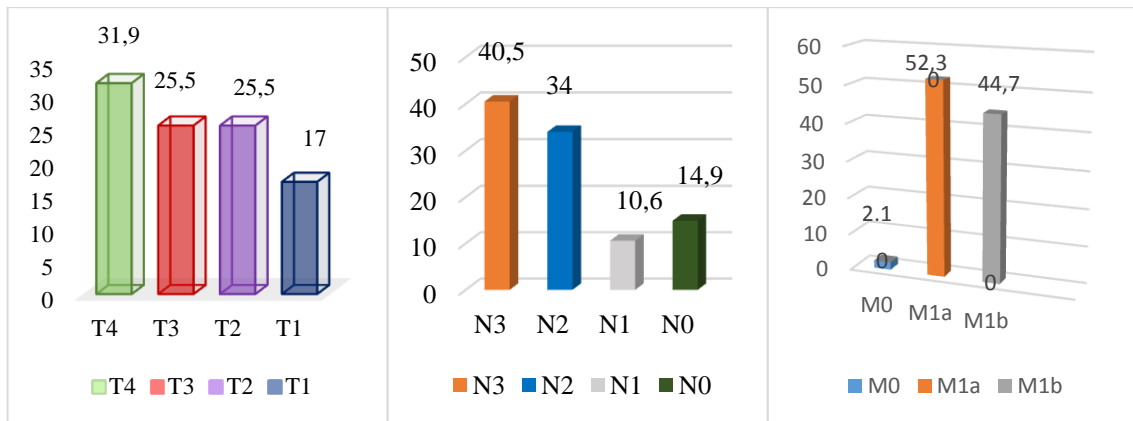
Có 68,1% số bệnh nhân được lấy bệnh phẩm bằng sinh thiết kim xuyên thành ngực dưới cắt lớp vi tính và 13,8% số bệnh nhân qua nội soi phế quản.

Phần lớn bệnh nhân có giải phẫu bệnh là UTBM tuyến (96,8%); 3 trường hợp còn lại có giải phẫu bệnh là UTBM tế bào lớn (3,2%).

Bảng 3.3. Đặc điểm lâm sàng (N=94)

	Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Lý do vào viện	Ho (khan, kéo dài, máu..)	40	42,6
	Đau ngực	31	33,0
	Khó thở	10	10,6
	Sốt	3	3,2
	Nổi hạch	5	5,3
	Khám định kì	5	5,3
Triệu chứng đầu tiên	Ho	64	68,4
	Đau (lưng, ngực, hạ sườn..)	63	66,7
	Hạch cổ	5	5,3
	Khó thở	10	10,6
Thời gian xuất hiện triệu chứng đến vào viện (tuần)		6,33±4,37	

Nhận xét: Tỷ lệ triệu chứng phổ biến nhất là ho (kéo dài/ra máu/khan) với 64/94 bệnh nhân xuất hiện, chiếm 68,4%; đau với 63/94 bệnh nhân xuất hiện, chiếm 66,7%.



Biểu đồ 3.2. Phân loại TNM ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (N=94)

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB là 2,1%, giai đoạn IV là 97,9%

U nguyên phát T4 chiếm tỷ lệ nhiều nhất tương ứng là 31,9 %, tiếp đến là T3 và T2 đều có tỷ lệ là 25,5%; ít nhất là giai đoạn T1 (17%).

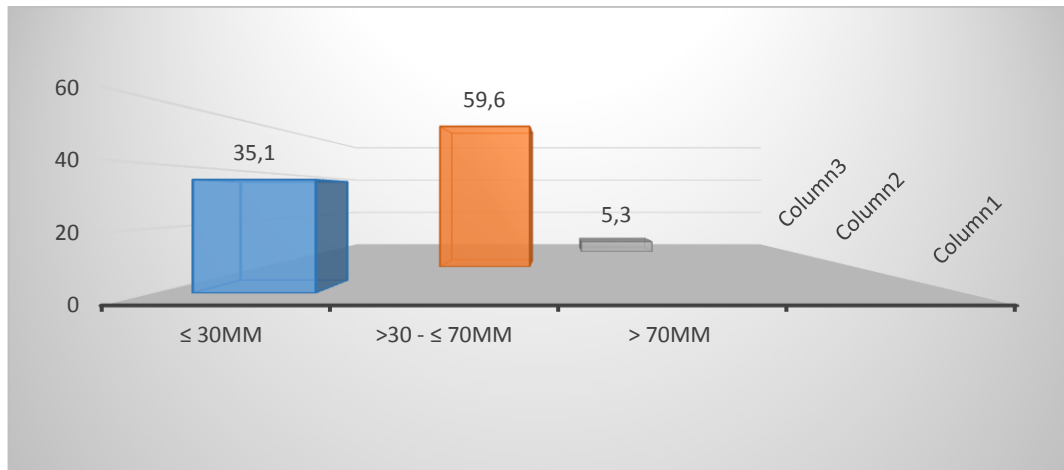
Tỷ lệ bệnh nhân có hạch đối bên nhiều nhất chiếm 40,5%, tỷ lệ di căn hạch trung thất cùng bên là 34%; có 14,9% bệnh nhân không phát hiện di căn hạch trên phim chụp CLVT lồng ngực

Bệnh nhân di căn xa một vị trí chiếm tỷ lệ cao nhất 52,3%, tiếp theo là di căn xa nhiều vị trí 44,7%.

Bảng 3.4. Đặc điểm khối u phổi

Vị trí	Phổi phải	Phổi trái	Tổng số
Thùy trên	24(25,5%)	28(29,8%)	56(58,6%)
Thùy giữa	6(6,4%)		6(6,4%)
Thùy dưới	14(14,9%)	15(15,9%)	29(30,8%)
Hai thùy	5(5,3%)	2(2,1%)	7(7,4%)
Tổng số	49 (52,1%)	45(47,9%)	94
<i>Ngoại vi</i>	59(62,3%)		
<i>Trung tâm</i>	45(37,7%)		

Nhận xét: Vị trí u nguyên phát: phổi phải chiếm nhiều hơn phổi trái (52,1% so với 47,9%), u thường ở ngoại vi hơn trung tâm (62,3% so với 37,7%), u hay gặp ở thùy trên phổi nhiều hơn thùy giữa và thùy dưới với tỷ lệ 58,6%.



Biểu đồ 3.3. Kích thước khối u phôi trên phim chụp cắt lớp vi tính (mm)

Nhận xét: Kích thước trung bình của u phôi là $41,45 \pm 23,18$ (mm), kích thước khối u từ $>30 - \leq 70$ mm chiếm tỷ lệ cao nhất (59,6%) tiếp đến là khối u có kích thước ≤ 30 mm chiếm tỷ lệ 35,1%. Khối u có kích thước > 70 mm ít gặp nhất.

3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

3.2.1. Đáp ứng điều trị

3.2.1.1. Số chu kỳ điều trị trung bình của bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.5. Số chu kỳ điều trị của bệnh nhân

Chu kỳ điều trị		
Số đợt hóa trị (chu kỳ)	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
2	4	4,2
3	5	5,3
4	50	53,3
5	10	10,6
6	25	26,6
Tổng số	94	100
Số chu kỳ trung bình		4,5
Tổng số chu kỳ		423
Số chu kỳ trì hoãn		25 (6,23%)

Nhận xét: Số chu kỳ tối thiểu là 2 chu kỳ, tối đa là 6 chu kỳ. Số chu kỳ trung bình là 4,5. Tổng số chu kỳ hóa trị là 423 chu kỳ. Số chu kỳ bị trì hoãn là 25 do tác dụng không mong muốn chiếm 6,23% tổng số chu kỳ hóa trị.

3.2.1.2. Đáp ứng thực thể của bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.6. Đáp ứng thực thể của bệnh nhân nghiên cứu

Đáp ứng điều trị	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Một phần	37	39,4
Ổn định	37	39,4
Tiến triển	20	21,2
Tổng	94	100

Nhận xét: Bệnh nhân đáp ứng một phần, ổn định, tiến triển có tỷ lệ lần lượt là 39,4%, 39,4%, 21,2%.

Bảng 3.7. Phân loại đáp ứng điều trị của bệnh nhân

Phân loại	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Có đáp ứng điều trị	37	39,4
Kiểm soát bệnh	74	78,8
Không đáp ứng	20	21,2
Tổng	94	100

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng thực thể 39,4%; tỷ lệ kiểm soát bệnh 78,8%.

3.2.1.3. Đáp ứng cơ năng của bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.8. Đáp ứng cơ năng của bệnh nhân nghiên cứu

Đáp ứng cơ năng	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Cải thiện	55	58,5
Ổn định	24	25,5
Xấu hơn	15	16,0
Tổng	94	100

Nhận xét: Bệnh nhân đáp ứng cơ năng mức cải thiện chiếm tỷ lệ cao nhất (58,5%), bệnh nhân có đáp ứng cơ năng ổn định, xấu hơn có tỷ lệ lần lượt là 25,5%, 16,0%.

3.2.1.4 Một số yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị

Bảng 3.9. Một số yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị

Yếu tố		Đáp ứng điều trị		Tổng	p
		Đáp ứng	Không đáp ứng		
Tuổi	< 60	27 (40,9%)	39 (59,1%)	94	0,41
	≥60	10 (35,7 %)	18 (64,3%)		
Thể trạng	PS0	26 (56,5%)	20(43,5%)	94	0,002
	PS1	11 (22,9%)	37 (71,1%)		
Giới	Nam	28 (36,8 %)	40 (63,2%)	94	0,42
	Nữ	9 (50 %)	9 (50 %)		
Giai đoạn	IIIB	1 (50%)	1 (50%)	94	0,03
	IV	36 (39,1%)	56 (60,9%)		
Hút thuốc	Có	22 (32,4%)	46(67,6%)	94	0,03
	Không	15(57,7%)	11 (42,3%)		
Mô bệnh học	UTBMT	36(39,6%)	55(64,4%)	94	0.66
	UTBMTBL	1(33,3%)	2(66,7%)		

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng điều trị có mối liên quan với các yếu tố : thể trạng, giai đoạn, tình trạng hút thuốc, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với, với $p < 0,05$

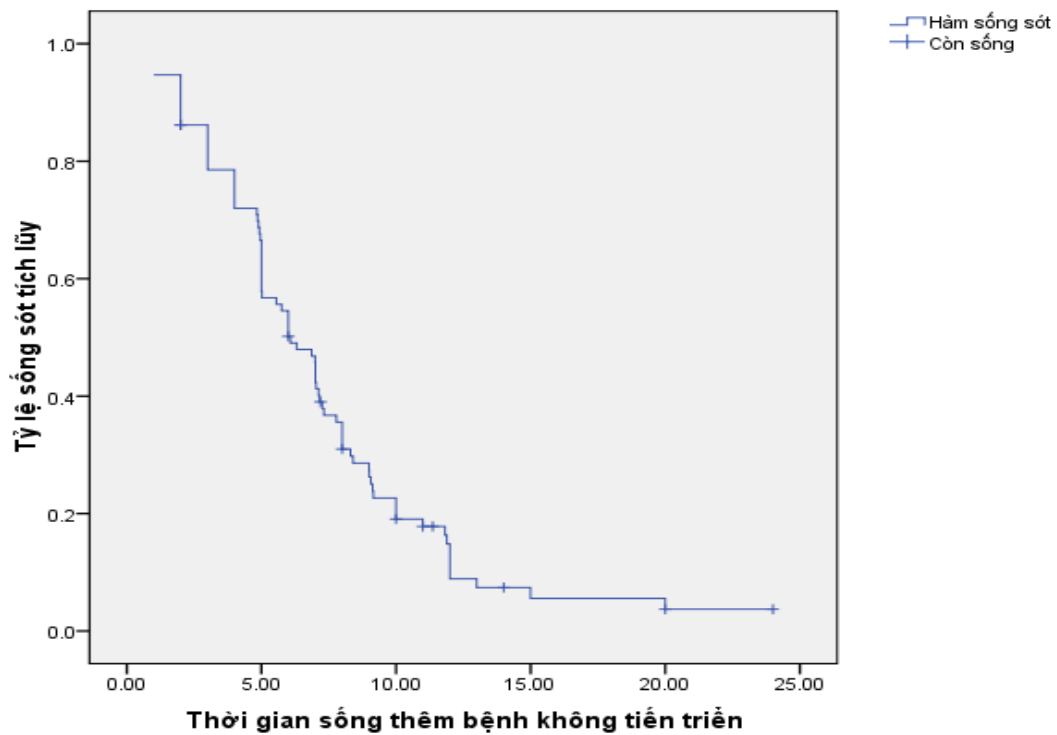
Tỷ lệ đáp ứng điều trị cao hơn ở nhóm tuổi thấp hơn hoặc bằng 60 tuổi, nhóm nữ giới, ung thư biểu mô tuyến tụy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với, với $p > 0,05$

3.2.2. Sống thêm bệnh không tiến triển.

3.2.2.1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Bảng 3.10. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Các chỉ số	Trung bình	Độ lệch chuẩn	95%CI	Trung vị	Min	Max
Thời gian sống thêm BKTT	7,23±0,55	4,56	6,20 – 8,34	6,09	0,0	24,0



Biểu đồ 3.4. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của bệnh nhân nghiên cứu

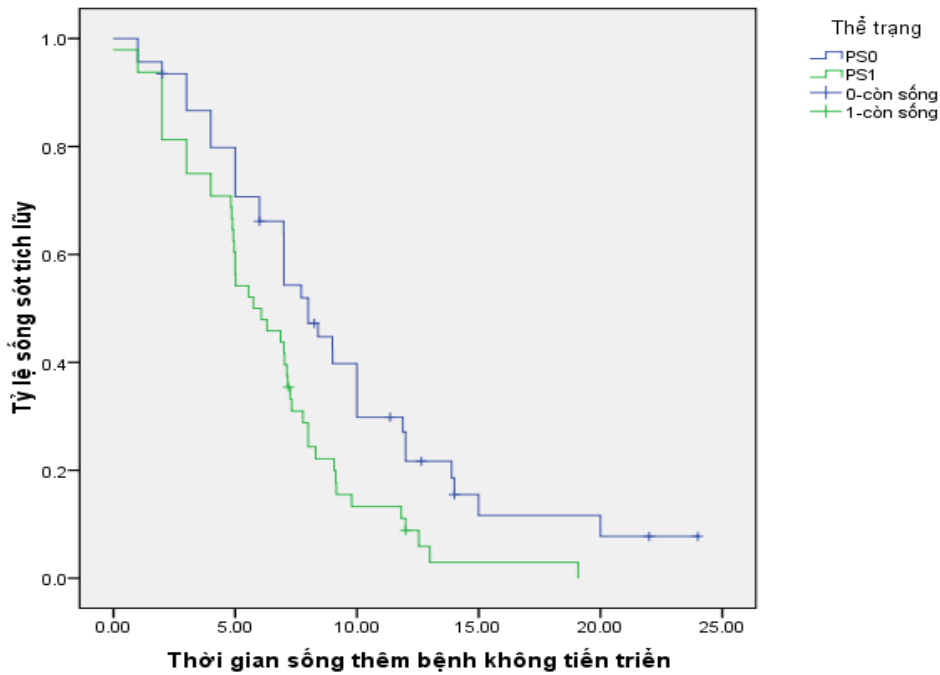
Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 6,09 tháng, tối đa là 24 tháng.

3.2.2.2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển với một số yếu tố liên quan

* Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo thể trạng

Bảng 3.11. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo thể trạng

Thể trạng	Trung vị STKBTT (95%CI)	p
PS0	8,72±0,97 (6,83-10,62)	0,01
PS1	5,93±0,48 (5,00-6,86)	



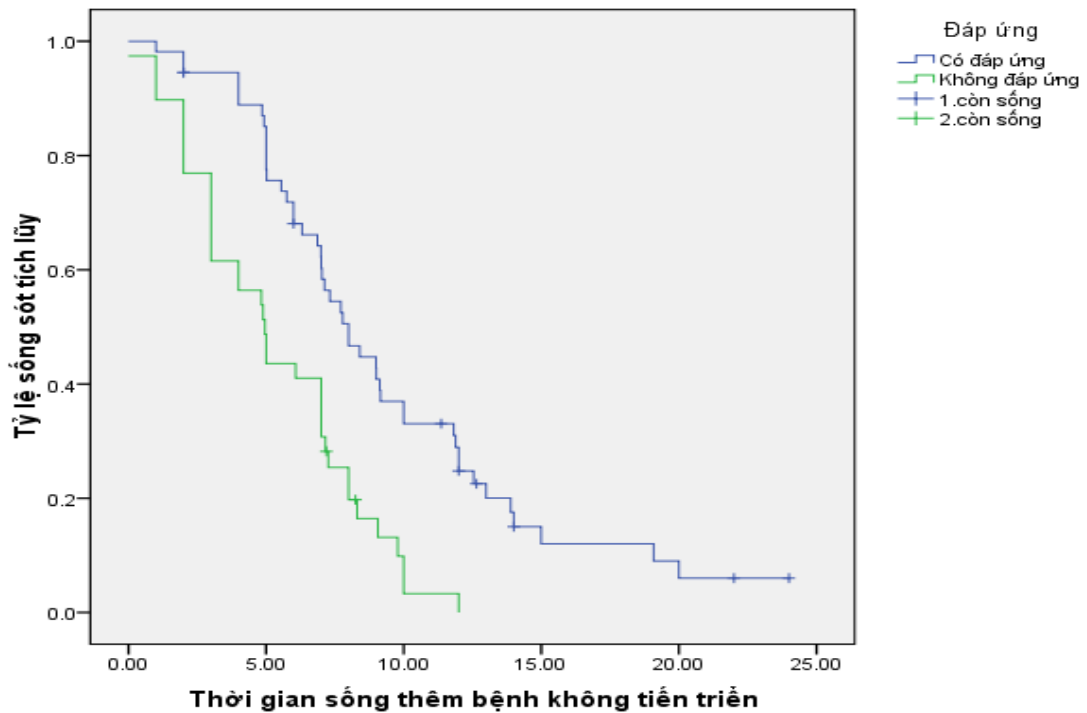
Biểu đồ 3.5. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của bệnh nhân nghiên cứu theo thể trạng

Nhận xét: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm bệnh nhân có thể trạng PS0 cao hơn nhóm PS1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

* Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo đáp ứng cơ năng

Bảng 3.12. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo đáp ứng cơ năng

Đáp ứng	Trung vị STKBTT (95%CI)	p
Có đáp ứng	8,78±0,59 (6,62-8,94)	<0,001
Không đáp ứng	4,42±1,18 (1,68-6,32)	



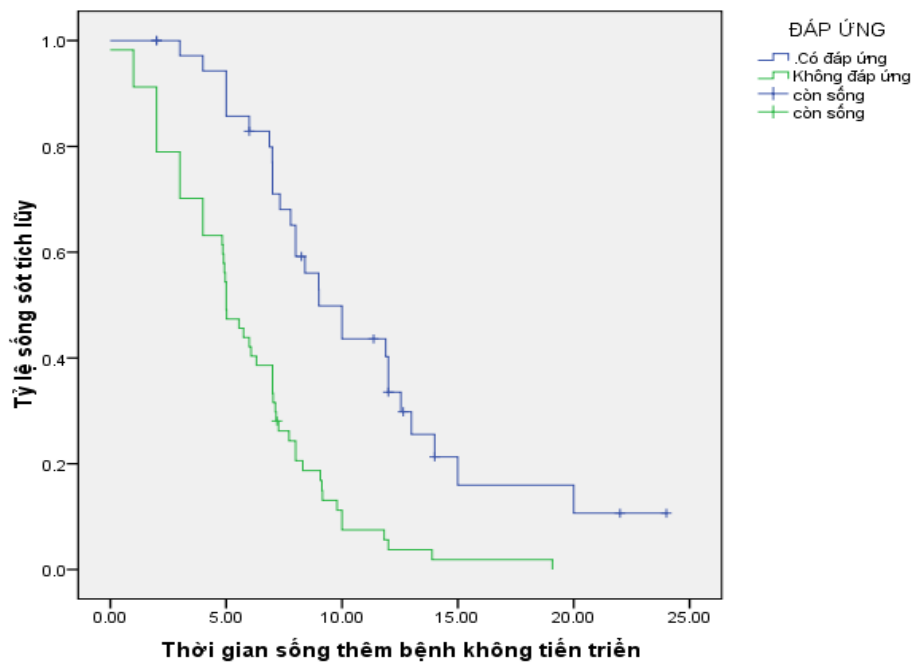
Biểu đồ 3.6. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của bệnh nhân nghiên cứu theo đáp ứng cơ năng

Nhận xét: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm bệnh nhân có đáp ứng cơ năng cao hơn nhóm không đáp ứng sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$

**Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo đáp ứng thực thể*

Bảng 3.13. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo đáp ứng thực thể

Đáp ứng thực thể	Trung vị STBKTT (95%CI)	p
Có đáp ứng	9,00±1,38 (6,29-11,70)	<0,001
Không đáp ứng	4,12±0,38 (1,19-5,67)	



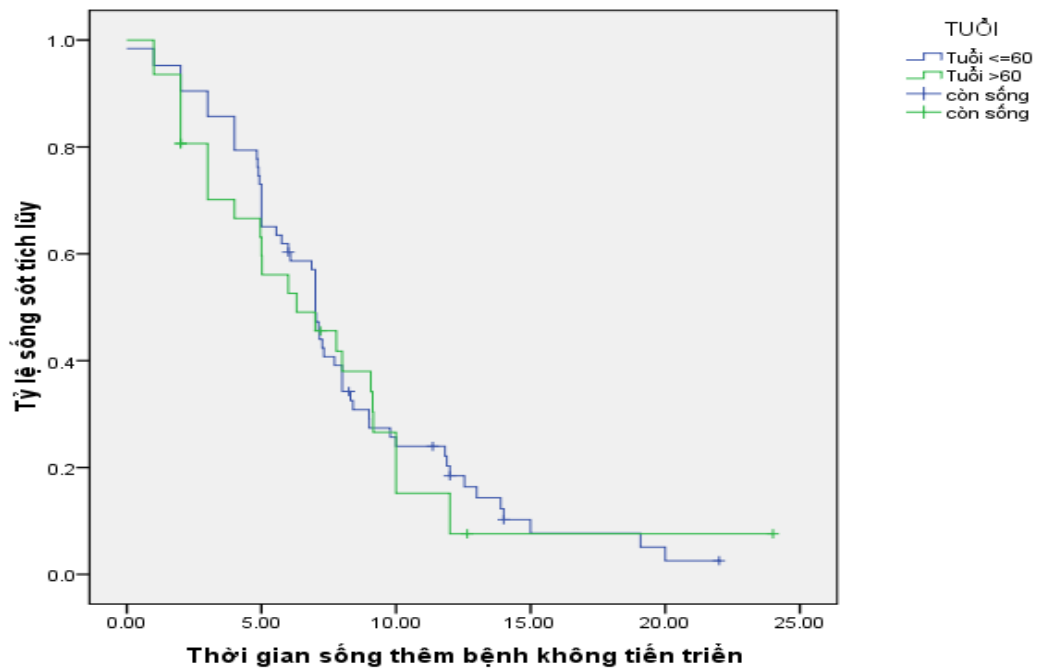
Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của bệnh nhân nghiên cứu theo đáp ứng thực thể

Nhận xét: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm bệnh nhân có đáp ứng thực thể cao hơn nhóm không đáp ứng sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

***Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo tuổi**

Bảng 3.14. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo tuổi

Tuổi	Trung vị STBKTT (95%CI)	p
≤ 60 tuổi	7,47±0,59 (6,31 – 8,63)	0,39
> 60 tuổi	6,65±1,04 (4,60 – 8,69)	



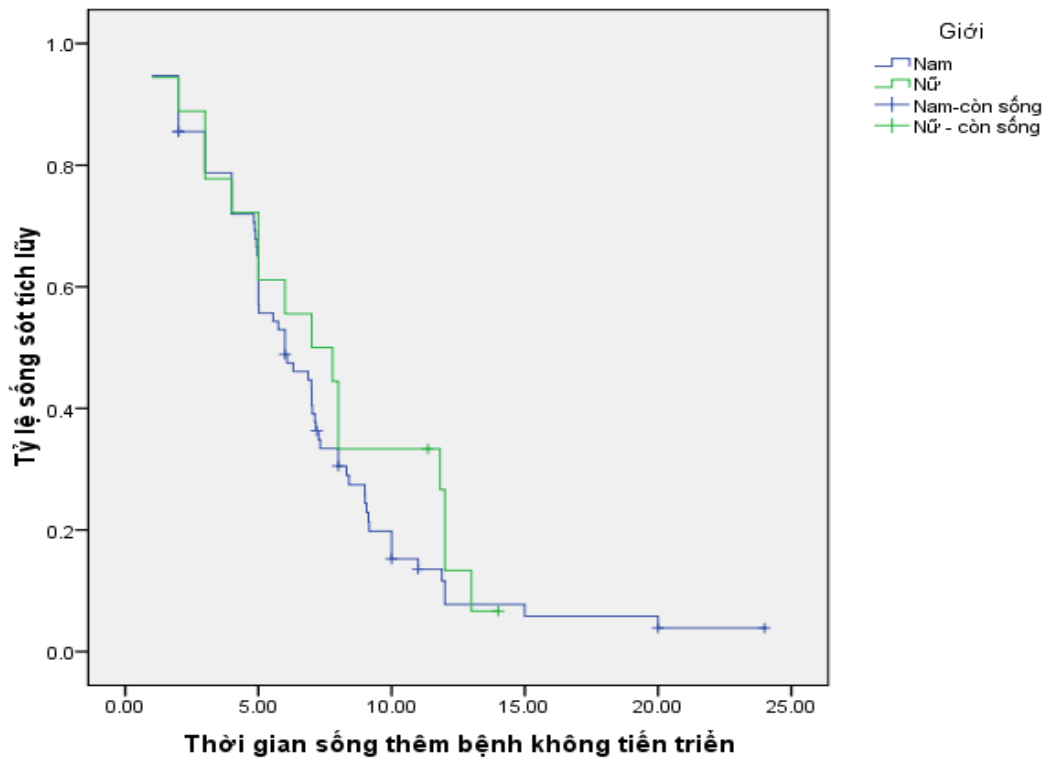
Biểu đồ 3.8. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của bệnh nhân nghiên cứu theo tuổi

Nhận xét: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm bệnh nhân nhỏ hơn hoặc bằng 60 tuổi dài hơn nhóm bệnh nhân lớn hơn 60 tuổi tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

***Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo giới**

Bảng 3.15. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo giới

Giới	Trung vị STBKTT (95%CI)	p
Nam	7,11±0,61 (5,93 – 8,30)	0,35
Nữ	7,51±0,9 (5,62 – 9,39)	



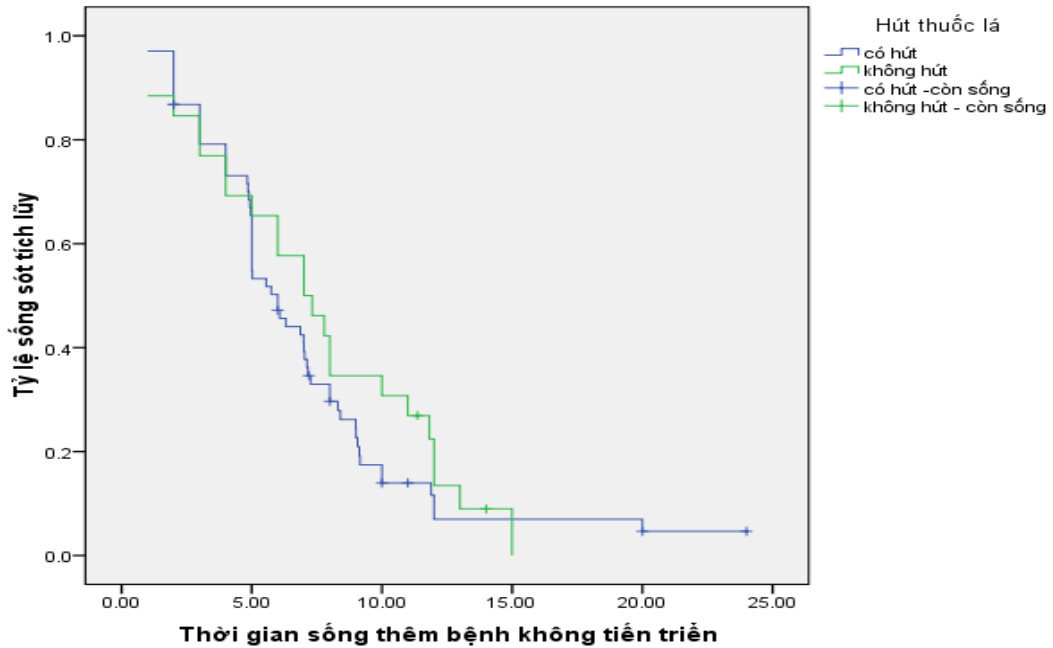
Biểu đồ 3.9. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của bệnh nhân nghiên cứu theo giới

Nhận xét: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển không có sự khác biệt giữa nam giới và nữ giới ($p > 0,05$).

***Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo tình trạng hút thuốc**

Bảng 3.16. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo tình trạng hút thuốc

Hút thuốc lá	Trung vị STBKTT (95%CI)	p
Có	7,13±0,67 (5,82 – 8,44)	0,36
Không	7,46±0,87 (5,76 – 9,17)	



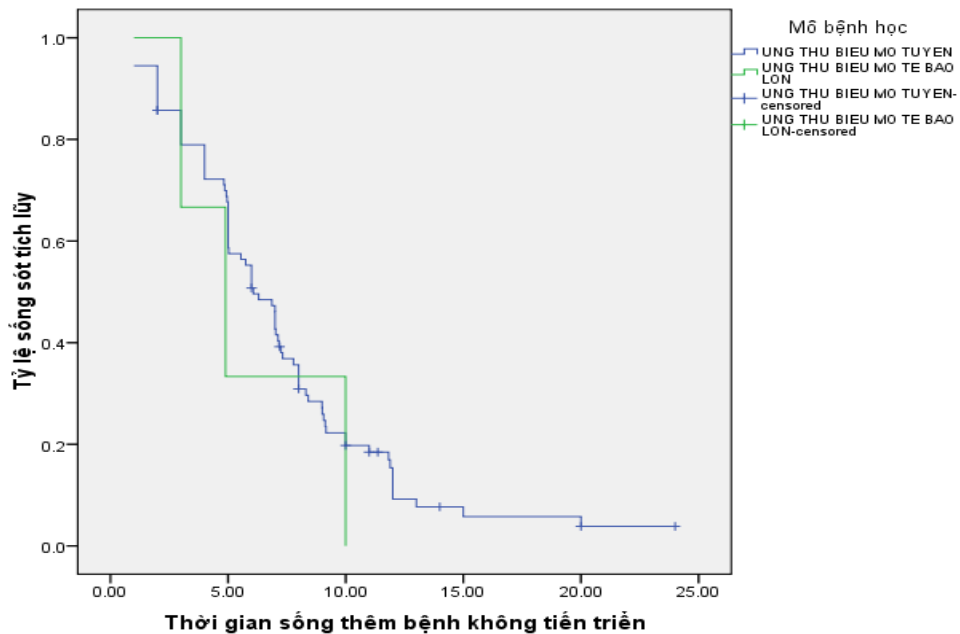
Biểu đồ 3.10. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của bệnh nhân nghiên cứu theo tình trạng hút thuốc

Nhận xét: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển giữa nhóm bệnh nhân có hút thuốc lá và nhóm không hút không có sự khác biệt ($p > 0,05$).

**Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo mô bệnh học*

Bảng 3.17. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo mô bệnh học

Hút thuốc lá	Trung vị STBKTT (95%CI)	p
Có	7,13±0,67 (5,82 – 8,44)	0,36
Không	7,46±0,87 (5,76 – 9,17)	



Biểu đồ 3.11. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của bệnh nhân nghiên cứu theo mô bệnh học

Nhận xét: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo mô bệnh học không có sự khác biệt giữa hai nhóm bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô tế bào lớn ($p > 0,05$).

** Phân tích đa biến một số yếu tố liên quan tới STBKTT của bệnh nhân nghiên cứu*

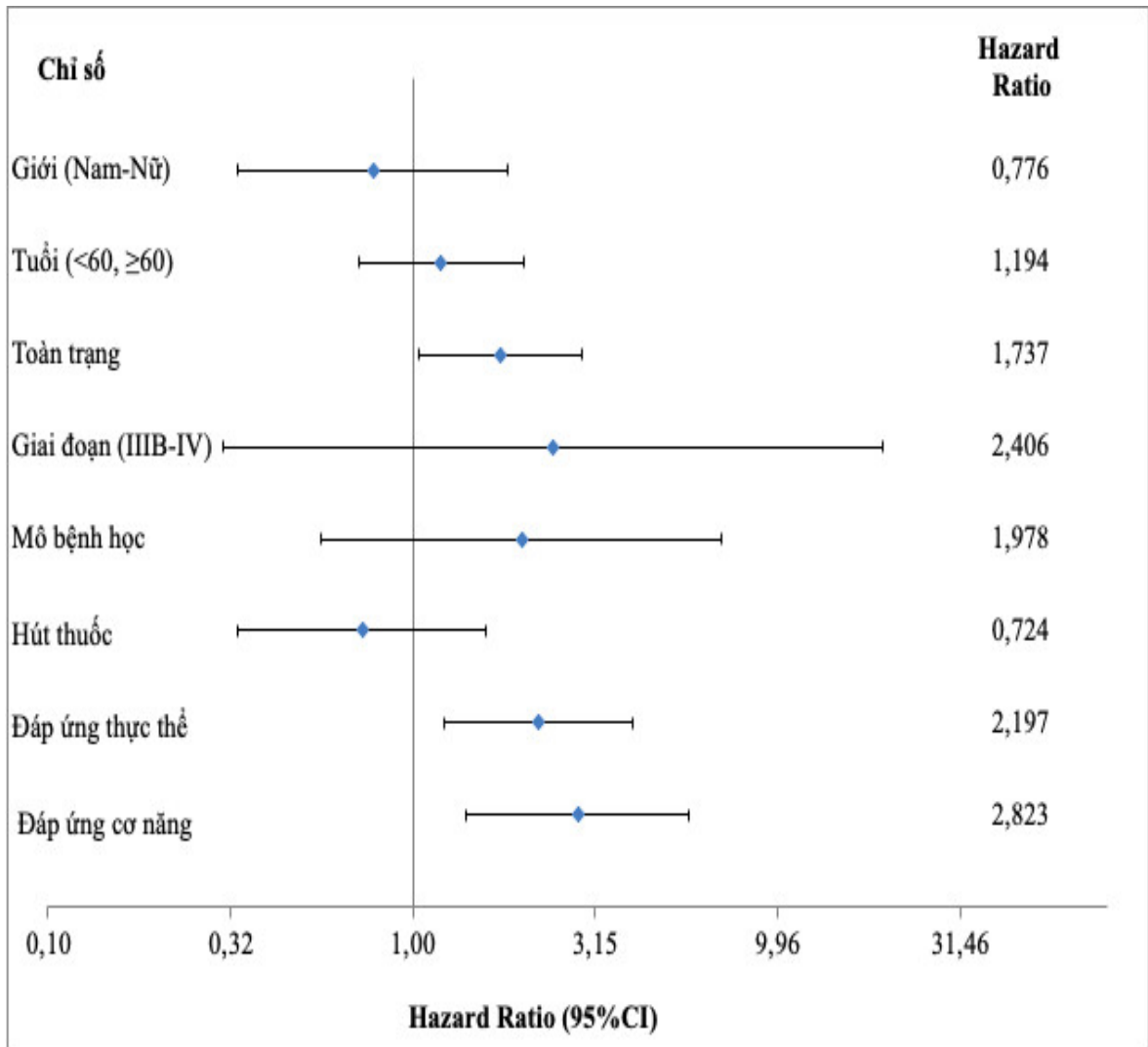
Bảng 3.18. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan STBKTT của bệnh nhân nghiên cứu

Chỉ số	Hệ số B	Sai số chuẩn	Bậc tự do	p	Tỷ số nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy 95% của HR	
						Thấp	Cao
Giới (Nam-Nữ)	-0,25	0,43	1	0,56	0,78	0,33	1,82
Tuổi (<61, ≥61)	0,18	0,26	1	0,50	1,19	0,71	2,00
Toàn trạng (PS)	0,55	0,26	1	0,03	1,74	1,04	2,09
Giai đoạn (IIIB-IV)	0,75	0,38	1	0,51	2,13	1,00	4,50
Mô bệnh học	0,68	0,65	1	0,29	1,98	0,56	7,00
Đáp ứng thực thể	1,04	0,36	1	0,00	2,82	1,39	5,71
Đáp ứng cơ năng	0,79	0,30	1	0,01	2,20	1,21	3,98
Hút thuốc lá	-0,32	0,39	1	0,42	0,72	0,33	1,58
Tổng số	94						

Nhận xét:

- Sử dụng phương pháp phân tích đa biến tìm mối tương quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của bệnh nhân nghiên cứu với các biến tuổi, toàn trạng, giới tính, giai đoạn, mô bệnh học, đáp ứng thực thể, đáp ứng cơ năng và tình trạng hút thuốc lá.

- Các biến đáp ứng thực thể, toàn trạng, đáp ứng cơ năng có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với thời gian sống thêm bệnh không tiến triển với $p < 0,05$.



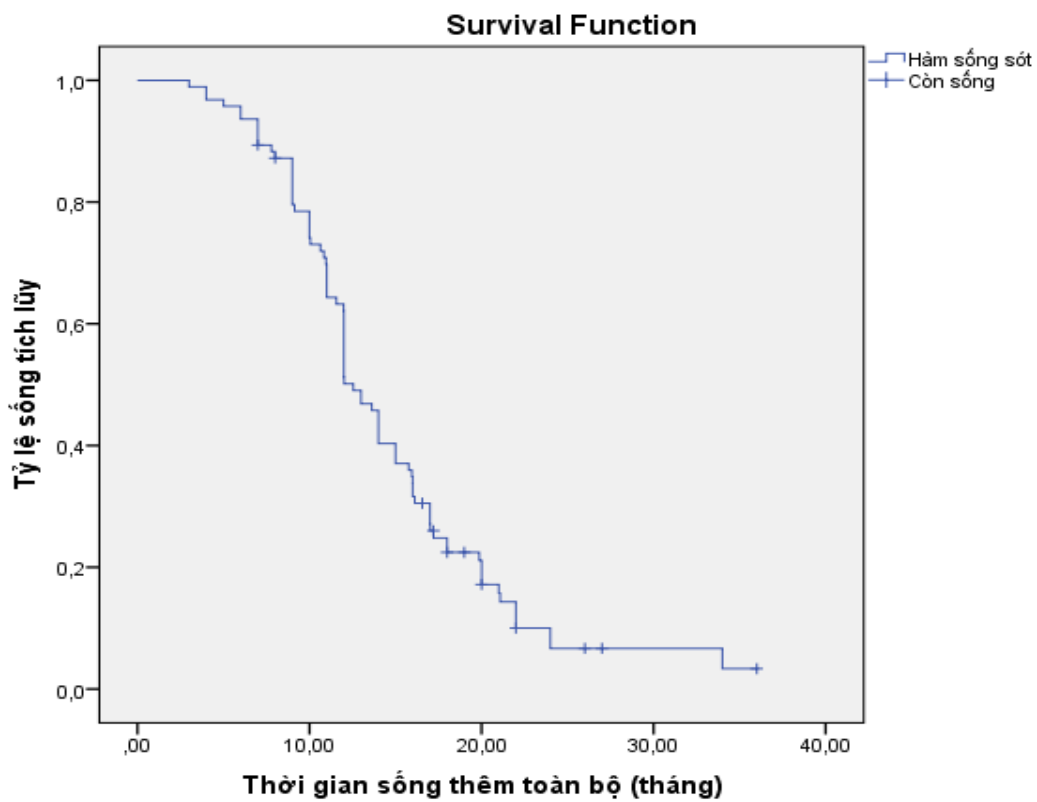
Biểu đồ 3.12. Các yếu tố liên quan đến thời gian STBKT của bệnh nhân nghiên cứu

Nhận xét: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của bệnh nhân có liên quan tới các yếu tố toàn trạng (PS0) (HR=1,74), đáp ứng thực thể (HR=2,82), đáp ứng cơ năng (HR=2,20) của bệnh nhân với $p < 0,05$.

3.2.2.3. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.19. Thời gian sống thêm toàn bộ

Các chỉ số	Trung bình	Độ lệch chuẩn	95%CI	Trung vị	Min	Max
Thời gian STTB	13,27± 0,79	5,86	11,71– 14,83	12,03	3,0	36,0



Biểu đồ 3.13. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân nghiên cứu

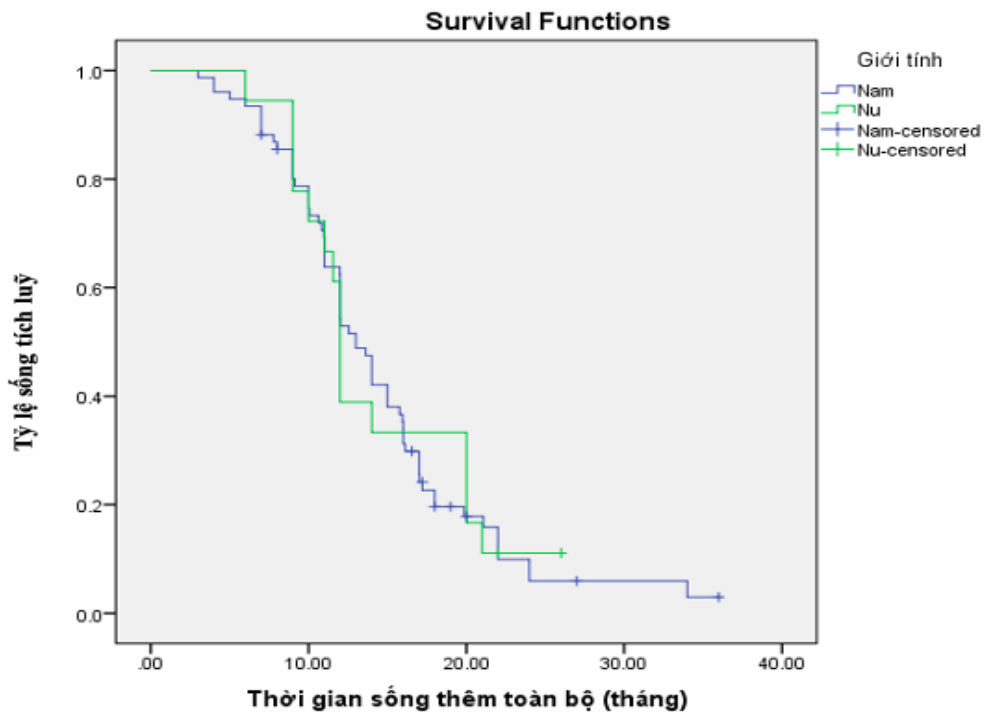
Nhận xét: Thời gian sống thêm trung bình $13,27 \pm 5,87$ tháng. Thời gian ngắn nhất 3 tháng, thời gian dài nhất 36 tháng. Trung vị thời gian STTB là 12,03 tháng. Tỷ lệ sống thêm 1 năm là 41,5%; 2 năm là 7,3%.

3.2.2.4. Một số yếu tố liên quan đến thời gian STTB của bệnh nhân nghiên cứu

* Thời gian STTB theo giới

Bảng 3.20. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giới

Giới	Trung vị (95%CI)	Tỷ lệ sống tích lũy tại thời điểm			p
		1 năm	2 năm	3 năm	
Nam	13,00±0,57 (11,87-14,13)	54,10 %	6,0%	0	0,82
Nữ	12,00±0,23 (11,55-12,45)	39,21%	0	0	



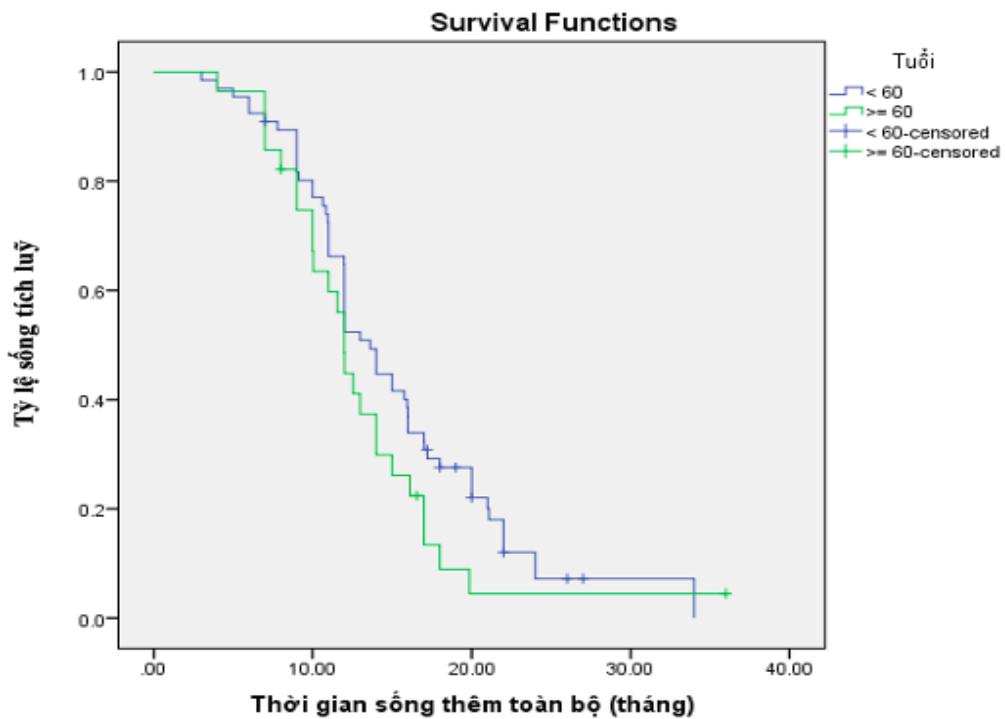
Biểu đồ 3.14. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giới

Nhận xét: Trung vị thời gian STTB và tỷ lệ sống tại các thời điểm 1 năm, 2 năm của bệnh nhân nam và nữ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

* Thời gian STTB theo độ tuổi

Bảng 3.21. Thời gian sống thêm toàn bộ theo tuổi

Tuổi	Trung vị (95%CI)	Tỷ lệ sống tích lũy tại thời điểm			p
		1 năm	2 năm	3 năm	
<60	13,63±0,62 (12,41-14,85)	52,4%	7,0%	0	0,15
≥60	11,40±0,39 (10,23-12,77)	41,6%	0	0	



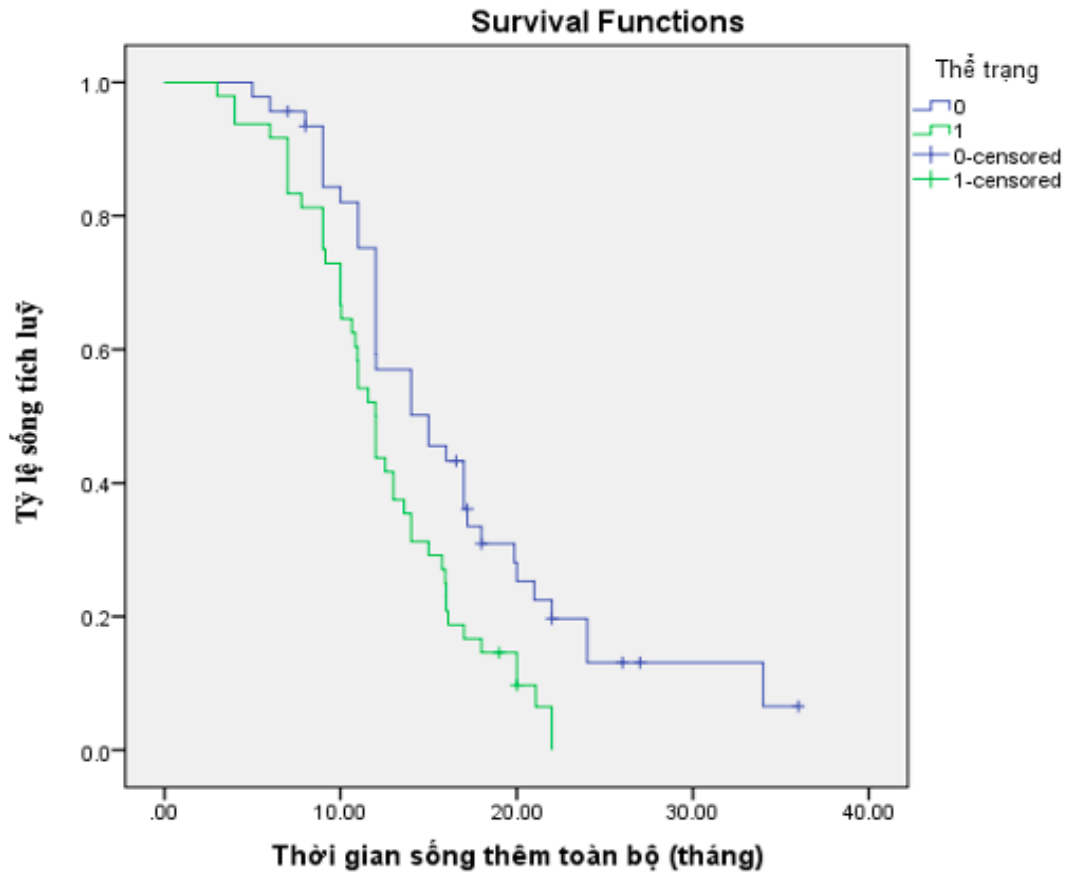
Biểu đồ 3.15. Thời gian sống thêm toàn bộ theo tuổi

Nhận xét: Trung vị thời gian STTB và tỷ lệ sống tại các thời điểm của bệnh nhân nghiên cứu tuổi < 60 tuổi và ≥ 60 tuổi không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

* Thời gian STTB theo toàn trạng

Bảng 3.22. Thời gian sống thêm theo toàn trạng

PS	Trung vị (95%CI)	Tỷ lệ sống tích lũy tại thời điểm			p
		1 năm	2 năm	3 năm	
PS0	16,09±0,89 (11,71-14,28)	59,3%	14,6%	0	0,002
PS1	11,98±0,01 (10,98-12,08)	35,4%	0	0	



Biểu đồ 3.16. Thời gian sống thêm toàn bộ theo toàn trạng

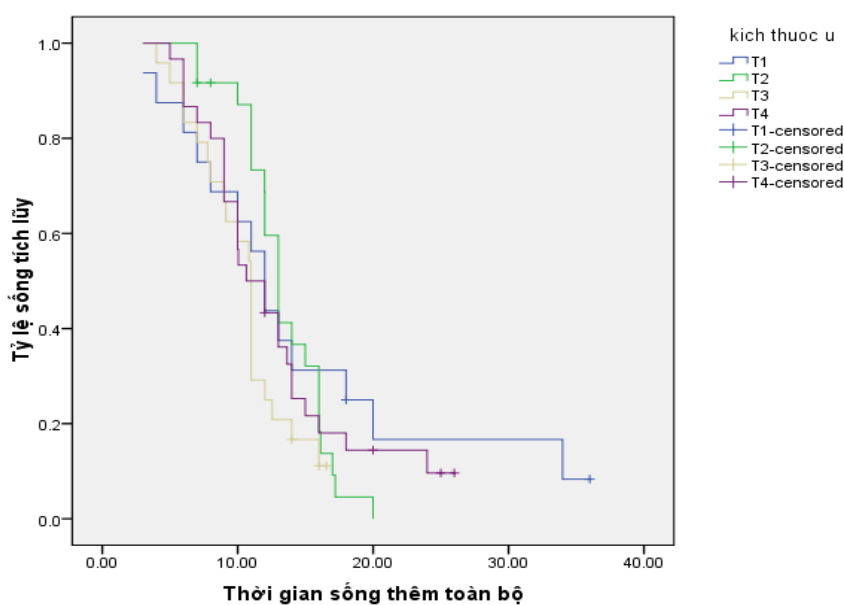
Nhận xét: Thời gian STTB ở những BN có PS0 kéo dài hơn PS1 có ý nghĩa thống kê với $p = 0,009$.

*** Thời gian STTB theo phân loại TNM**

- Theo kích thước u (T)

Bảng 3.23. Thời gian sống thêm toàn bộ theo kích thước u (T)

Kích thước u T	Trung vị (95%CI)	Tỷ lệ sống tại thời điểm			p
		1 năm	2 năm	3 năm	
T1	13,85±0,89 (10,05-16,92)	43,8%	4,6%	1,1%	0,43
T2	13,34±0,67 (11,87-14,65)	41,2%	3,2%	0	
T3	10,53±0,43 (09,11-11,95)	25,5%	0	0	
T4	11,82±0,06 (10,64-15,01)	32,5%	0	0	



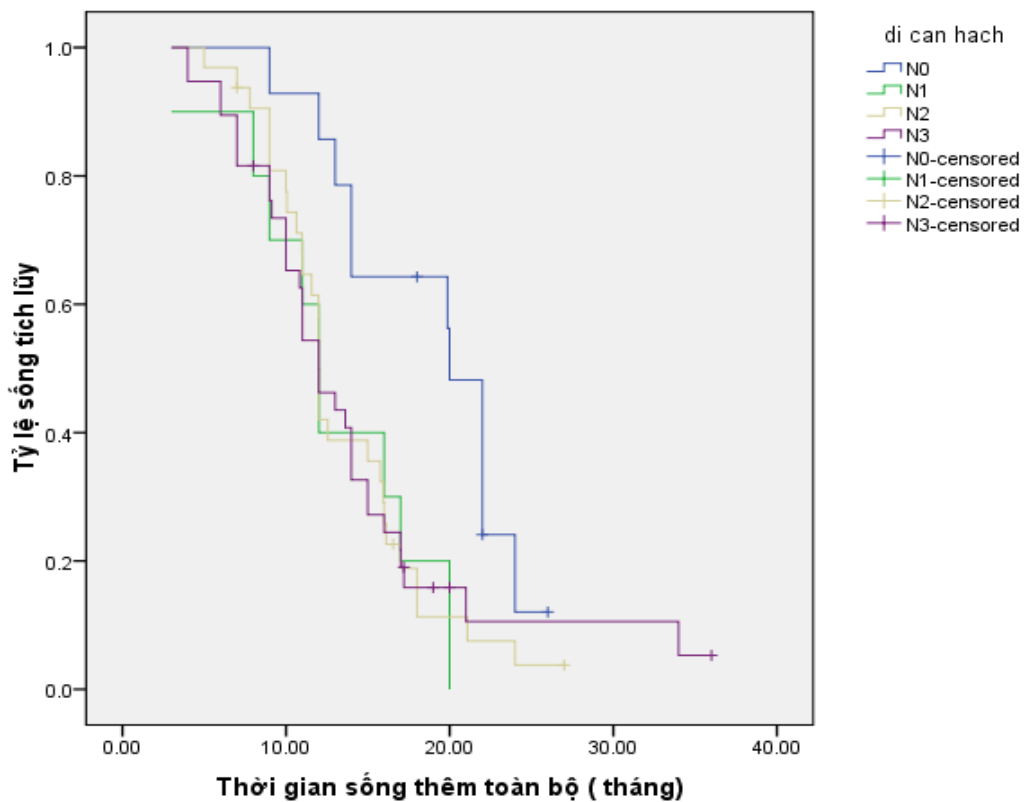
Biểu đồ 3.17. Thời gian sống thêm toàn bộ theo kích thước u (T)

Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ ở giai đoạn T1, T2 dài hơn ở giai đoạn T3, T4. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

- Theo di căn hạch (N)

Bảng 3.24. Thời gian sống thêm toàn bộ theo di căn hạch (N)

Di căn hạch (N)	Trung vị (95%CI)	Tỷ lệ sống tại thời điểm			p
		1 năm	2 năm	3 năm	
N0	17,06±0,53 (14,40-20,15)	48,3%	2,1%	0	0,03
N1	12,00±0,45 (8,29-15,91)	31,9%	0,1%	0	
N2	12,17±0,18 (11,20-14,64)	10,6%	0	0	
N3	10,50±0,49 (10,68-15,08)	12,8%	0	0	



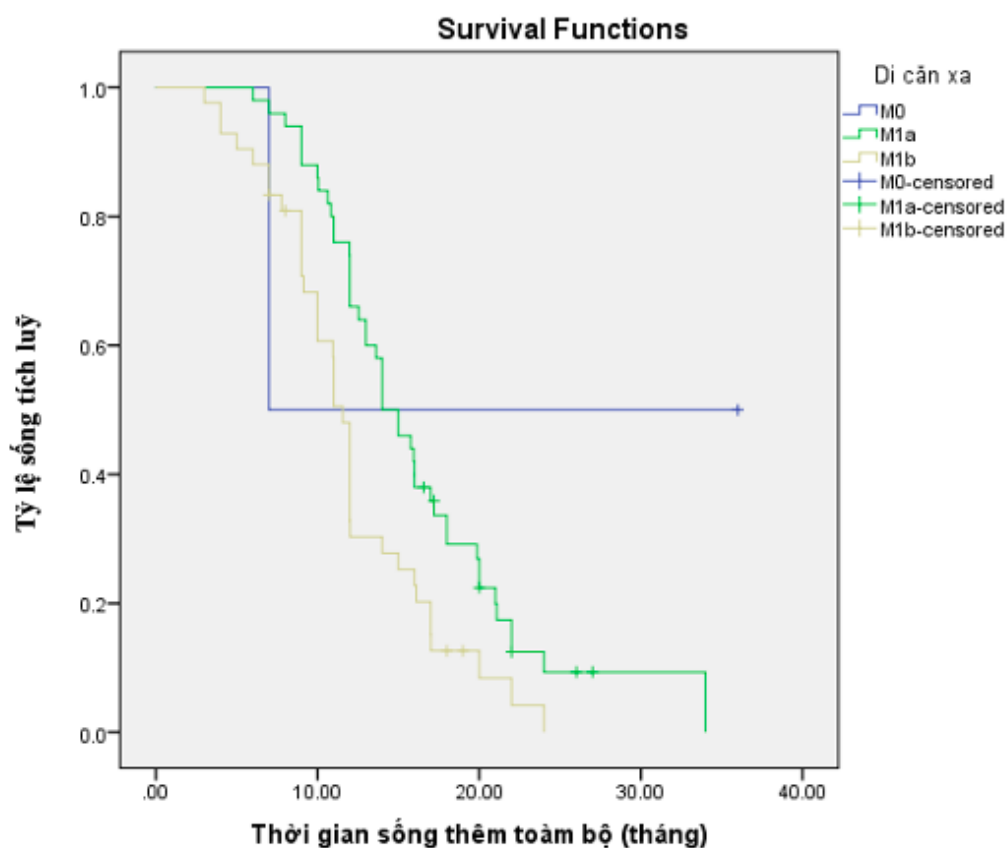
Biểu đồ 3.18. Thời gian sống thêm toàn bộ theo di căn hạch (N)

Nhận xét: Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa thời gian STTB của bệnh nhân và phân độ di căn hạch (N) với $p < 0,05$.

- Theo di căn xa (M)

Bảng 3.25. Thời gian sống thêm toàn bộ theo di căn xa (M)

Di căn xa (M)	Trung vị (95%CI)	Tỷ lệ sống tại thời điểm			p
		1 năm	2 năm	3 năm	
M0	21,50±10,23 (1,99-41,59)	50,0%	50,0%	50,0%	0,02
M1a	14,55±1,12 (12,35-16,74)	41,5%	2,1%	0	
M1b	11,06±0,76 (9,99-13,06)	28,0 %	0	0	



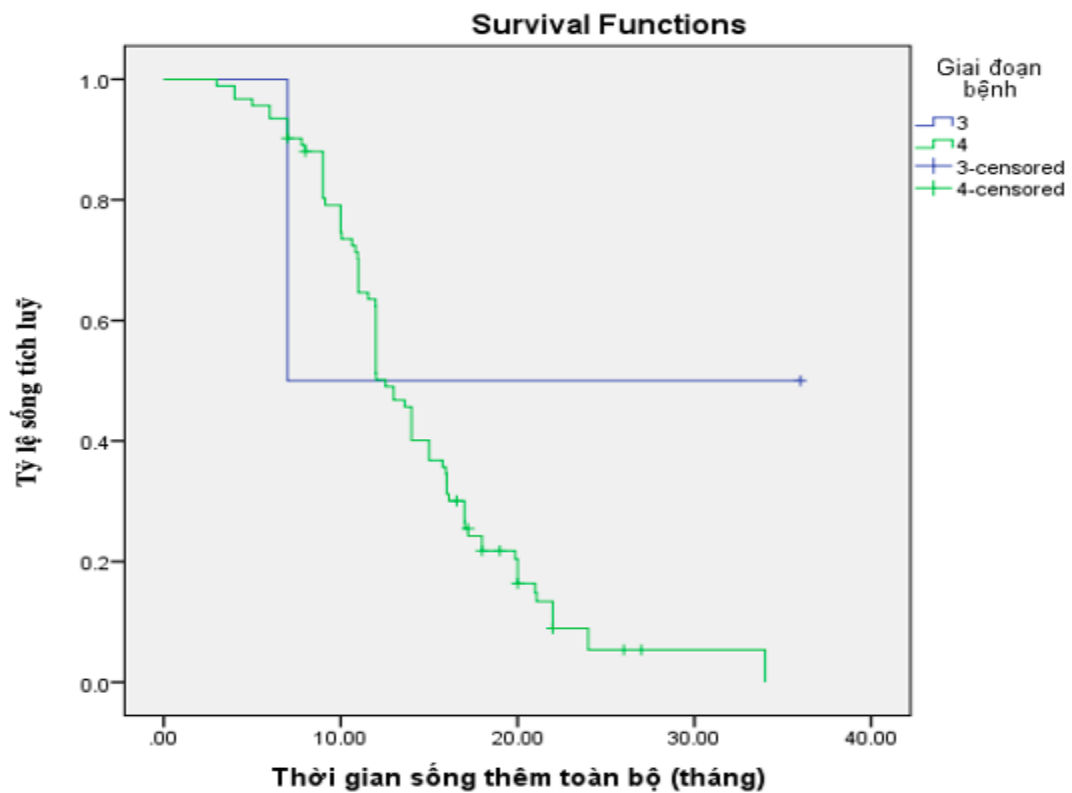
Biểu đồ 3.19. Thời gian sống thêm toàn bộ theo di căn xa (M)

Nhận xét: Bệnh nhân ở giai đoạn M0 có thời gian STTB lâu hơn giai đoạn M1a và M1b. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

* Thời gian STTB theo giai đoạn bệnh

Bảng 3.26. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh

GDB	Trung vị (95%CI)	Tỷ lệ sống tại thời điểm			p
		1 năm	2 năm	3 năm	
IIIB	21,50±10,25 (1,40-41,35)	50,0%	50,0%	50,0%	0,19
IV	11,99±0,74 (11,53-14,44)	41,3%	6,0%	0,0%	



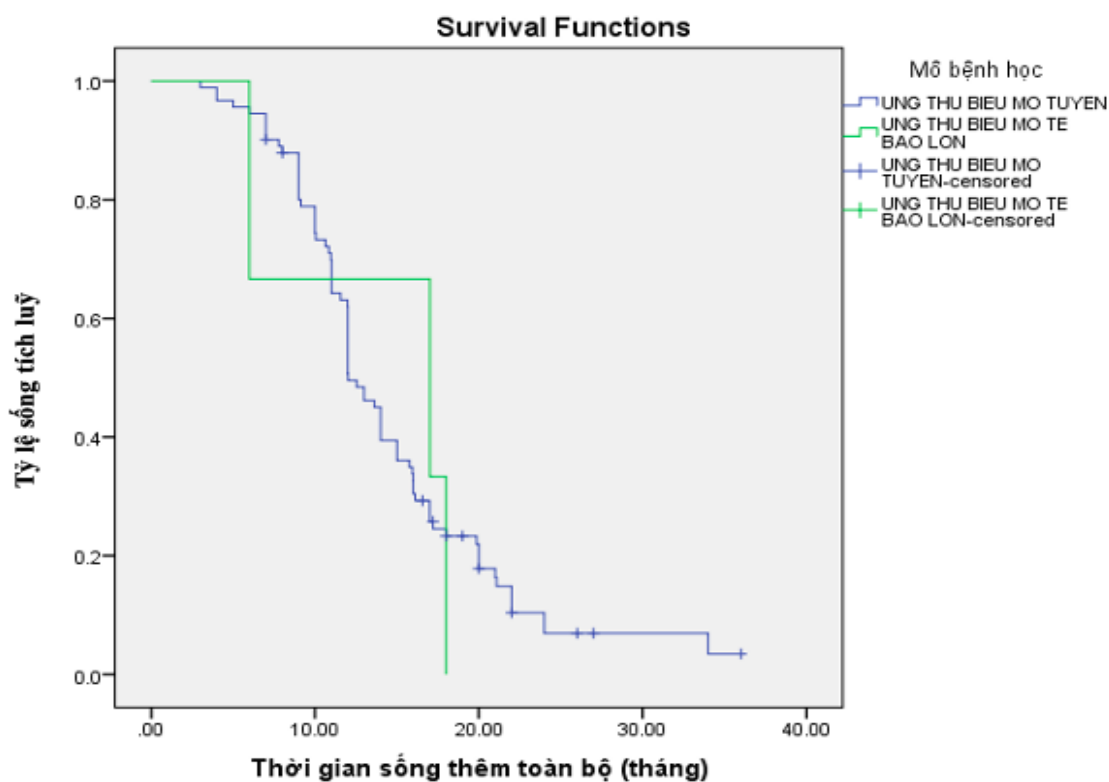
Biểu đồ 3.20. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh

Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ giai đoạn IIIB kéo dài hơn sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê so với giai đoạn IV với $p > 0,05$.

* Thời gian STTB theo mô bệnh học

Bảng 3.27. Thời gian sống thêm toàn bộ theo mô bệnh học

Mô bệnh học	Trung vị (95%CI)	Tỷ lệ sống tại thời điểm			p
		1 năm	2 năm	3 năm	
Biểu mô tuyến	12,01±0,31 (11,74-14,94)	52,0%	3,3%	0,0%	0,74
Biểu mô tế bào lớn	11,00±1,60 (6,23-16,43)	33,3%	0,0%	0,0%	



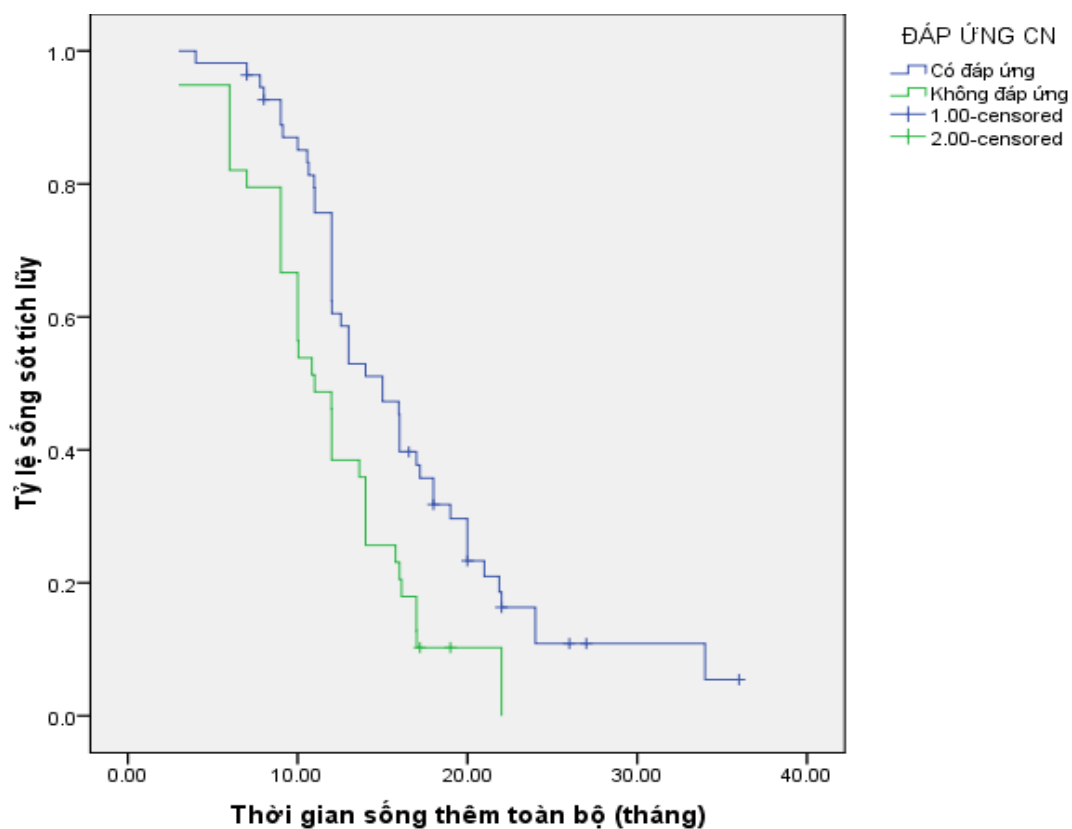
Biểu đồ 3.21. Thời gian sống thêm toàn bộ theo mô bệnh học

Nhận xét: Thời gian STTB theo MBH là UTBM tuyến và UTBM tế bào lớn không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

* Thời gian STTB theo đáp ứng điều trị

Bảng 3.28. Thời gian sống theo toàn bộ theo đáp ứng cơ năng

Đáp ứng điều trị CN	Trung vị (95%CI)	Tỷ lệ sống tại thời điểm			p
		1 năm	2 năm	3 năm	
Có đáp ứng	15,05±1,25 (12,54-17,46)	58,6%	10,9%	0	0,002
Không đáp ứng	11,23±0,89 (9,25-12,75)	38,5%	0	0	

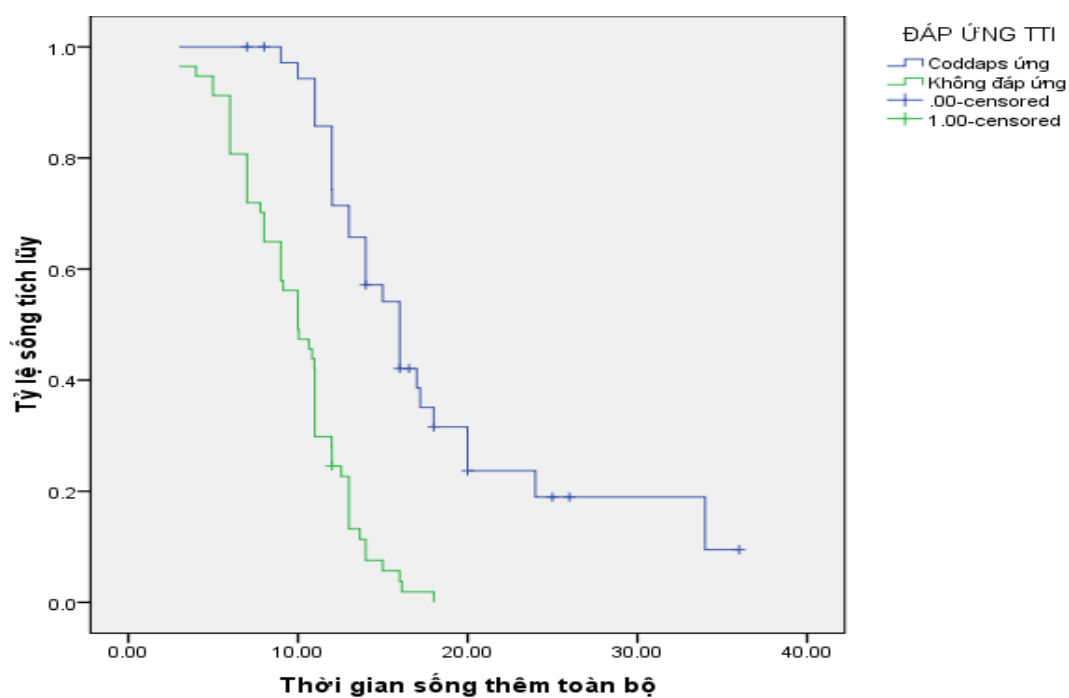


Biểu đồ 3.22. Thời gian sống thêm toàn bộ theo đáp ứng cơ năng

Nhận xét: Thời gian STTB của bệnh nhân nghiên cứu có mối liên quan tới tình trạng đáp ứng cơ năng với $p < 0,05$.

Bảng 3.29. Thời gian sống theo toàn bộ theo đáp ứng thực thể

Đáp ứng điều trị TT	Trung vị (95%CI)	Tỷ lệ sống tại thời điểm			p
		1 năm	2 năm	3 năm	
Có đáp ứng	17,67±1,12 (13,80-18,20)	71,4%	38,6%	1,1%	<0,001
Không đáp ứng	10,17±0,92 (10,14-11,86)	29,8%	0,0%	0,0%	

**Biểu đồ 3.23. Thời gian sống thêm toàn bộ theo đáp ứng thực thể**

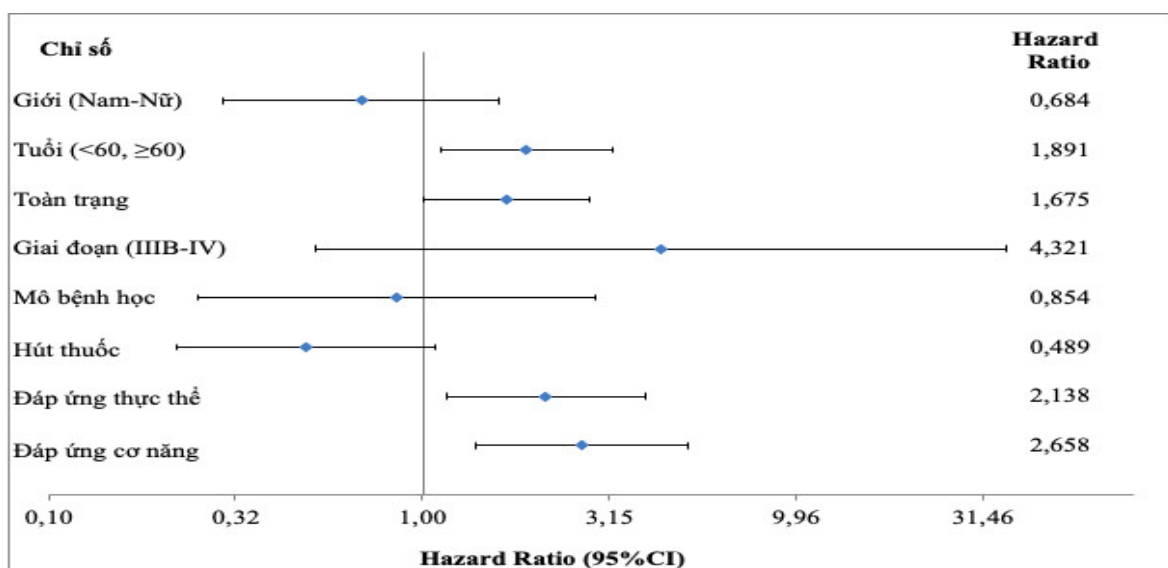
Nhận xét: Thời gian STTB của bệnh nhân nghiên cứu có mối liên quan tới tình trạng đáp ứng thực thể với $p < 0,05$.

** Phân tích đa biến một số yếu tố liên quan tới STTB của bệnh nhân nghiên cứu*

Bảng 3.30. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan tới STTB của bệnh nhân nghiên cứu

Chỉ số	Hệ số B	Sai số chuẩn	Khi bình phương	Bậc tự do	p	Tỷ số nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy 95% của HR	
							Thấp	Cao
Giới (Nam-Nữ)	-0,38	0,43	0,76	1	0,38	0,68	0,29	1,60
Tuổi (<60, ≥60)	0,64	0,27	5,57	1	0,01	1,89	1,11	3,21
Toàn trạng	0,52	0,26	3,93	1	0,04	1,68	1,01	2,79
Giai đoạn (IIB-IV)	1,46	1,08	1,82	1	0,18	4,32	0,52	36,25
Mô bệnh học	-0,16	0,62	0,06	1	0,80	0,85	0,25	2,90
Đáp ứng thực thể	0,76	0,31	5,91	1	0,01	2,14	1,16	3,95
Đáp ứng cơ năng	0,76	0,31	5,91	1	0,02	2,14	1,16	3,95
TT Hút thuốc lá	-0,72	0,40	3,12	1	.077	0,49	0,22	1,08
Tổng số	94							

Nhận xét: Sử dụng phân tích hồi quy Cox's, phân tích đa biến so sánh thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân nghiên cứu với một số yếu tố. Yếu tố toàn trạng, độ tuổi, đáp ứng thực thể và đáp ứng cơ năng là các yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ với $p < 0,05$. Các yếu tố như giới, giai đoạn, mô bệnh học và tình trạng hút thuốc lá không ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân nghiên cứu với $p > 0,05$.



Biểu đồ 3.24. Các yếu tố liên quan đến thời gian STTB của bệnh nhân nghiên cứu

Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân nghiên cứu có liên quan tới độ tuổi, toàn trạng, đáp ứng thực thể và đáp ứng cơ năng của bệnh nhân với $p < 0,05$.

3.3. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA PHÁC ĐÓ PEMETREXED - CISPLATIN

3.3.1. Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết

Bảng 3.31. Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết/ tổng số BN

Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết	Độ									
	0		1		2		3		4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Giảm bạch cầu	77	81,9	6	6,4	2	2,1	6	6,4	3	3,2
Giảm bạch cầu hạt	72	76,6	6	6,4	6	6,4	5	5,3	5	5,3
Giảm huyết sắc tố	69	73,4	16	17,0	2	2,1	6	6,6	1	1,1
Giảm tiểu cầu	86	91,5	8	8,5	0	0	0	0	0	0
Tổng số bệnh nhân: 94										

Nhận xét: Hạ bạch cầu gặp ở 19,1% số bệnh nhân, trong đó hạ bạch cầu độ 3; 4 chiếm 9,6%. Hạ bạch cầu trung tính gặp ở 25,4% số bệnh nhân, trong đó hạ bạch cầu trung tính độ 3; 4 chiếm 10,6%

Giảm huyết sắc tố gặp ở 26,6% số bệnh nhân, trong đó thiếu máu độ 3; 4 chiếm 7,7%

Hạ tiểu cầu gặp ở 8,5% số bệnh nhân, trong đó toàn bộ bệnh nhân hạ tiểu cầu đều ở độ 1.

3.3.2. Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết

Bảng 3.32. Một số tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết / tổng số BN

Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết	Độ									
	0		1		2		3		4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tăng SGOT, SGPT	80	85,1	12	12,8	2	2,1	0	0	0	0
Tăng Creatinin máu	87	92,6	7	7,4	0	0	0	0	0	0
Nôn, buồn nôn	76	80,9	10	10,6	6	6,4	2	2,1	0	0
Ỉa chảy	86	91,5	7	7,4	1	1,1	0	0	0	0
Dị ứng	90	95,7	4	4,3	0	0	0	0	0	0
Rụng tóc	86	91,5	7	7,4	1	1,1	0	0	0	0
Tổng số bệnh nhân = 94										

Nhận xét:

Tăng men gan gặp ở 14,1% số bệnh nhân, tất cả tác dụng không mong muốn đều ở mức độ nhẹ (độ 1; 2)

Tăng creatine máu gặp ở 7 bệnh nhân, chiếm 7,4% số bệnh nhân, cả 7 bệnh nhân đều ở độ 1

Nôn, buồn nôn gặp ở 19,1% số bệnh nhân, có 2 bệnh nhân ở mức độ nặng (độ 3), chiếm 2,1%

Ỉa chảy gặp ở 8 bệnh nhân (chiếm 8,5%), ở mức độ 1,2

3.3.3. Mối liên quan giữa đáp ứng điều trị với các tác dụng không mong muốn trên bệnh nhân

Bảng 3.33. Mối liên quan giữa đáp ứng thực thể với các tác dụng không mong muốn trên bệnh nhân

Tác dụng không mong muốn		Đáp ứng thực thể		p
		Đáp ứng	Không đáp ứng	
Giảm bạch cầu	Có	8 (8,4%)	9 (9,6%)	0,23
	Không	29 (30,9%)	48 (51,1%)	
Giảm huyết sắc tố	Có	5 (5,3%)	20 (21,3%)	0,01
	Không	32 (34,0%)	37(39,4%)	
Giảm tiểu cầu	Có	3(3,2%)	5 (5,3%)	0,91
	Không	34 (36,2%)	52 (53,3%)	
Tăng men gan	Có	8 (8,5%)	6(6,3%)	0,12
	Không	29(30,9%)	51 (54,3%)	
Tăng Creatinin	Có	5 (5,3%)	2 (2,1%)	0,34
	Không	66 (70,2%)	21 (22,4%)	

Nhận xét: Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tác dụng không mong muốn giảm huyết sắc tố với đáp ứng thực thể của bệnh nhân nghiên cứu ($p<0,05$)

Bảng 3.34. Mối liên quan giữa đáp ứng cơ năng với các tác dụng không mong muốn của bệnh nhân

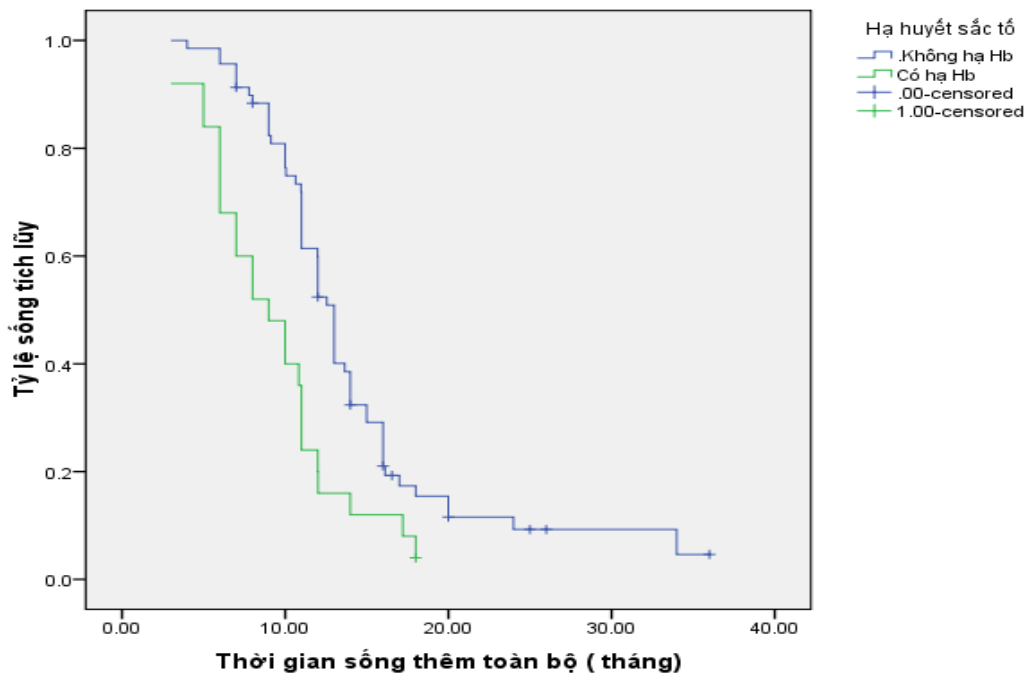
Tác dụng không mong muốn		Đáp ứng cơ năng		p
		Đáp ứng	Không đáp ứng	
Giảm bạch cầu	Có	8 (8,5%)	9 (9,6%)	0,21
	Không	47 (50,0%)	30 (31,9%)	
Giảm huyết sắc tố	Có	8 (8,5%)	17(18,1%)	0,002
	Không	47 (50,0%)	22(23,4%)	
Giảm tiểu cầu	Có	3 (3,2%)	5 (5,3%)	0,20
	Không	52 (55,3%)	34(36,2%)	
Tăng men gan	Có	10(10,6%)	4(4,3%)	0,23
	Không	45(47,9%)	35 (37,2%)	
Tăng Creatinin	Có	3 (3,2%)	4(4,3%)	0,38
	Không	52(55,3%)	35 (37,2%)	

Nhận xét: Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tác dụng không mong muốn giảm huyết sắc tố với khả năng đáp ứng cơ năng của bệnh nhân nghiên cứu ($p<0,05$). Các bệnh nhân không bị giảm huyết sắc tố có đáp ứng điều trị tốt hơn hẳn so với các bệnh nhân bị giảm huyết sắc tố.

3.3.4. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm với các tác dụng không mong muốn trên bệnh nhân

Bảng 3.35. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ và tác dụng không mong muốn trên bệnh nhân

Tác dụng không mong muốn		Thời gian sống thêm toàn bộ	p	Khoảng tin cậy 95%CI
Giảm bạch cầu	Có	11,23±1,10	0,21	7,98 – 12,01
	Không	13,60±7,5		11,12 – 12,88
Giảm huyết sắc tố	Có	10,33±1,05	0,01	6,71 – 11,23
	Không	14,22±0,95		11,34 – 12,62
Giảm tiểu cầu	Có	10,86±2,10	0,12	5,15 – 12,85
	Không	13,43±0,82		11,39 – 12,62
Tăng men gan	Có	13,10±0,90	0,68	8,98 – 18,32
	Không	14,56±1,37		10,23 – 11,72
Tăng Creatinin	Có	12,73±2,20	0,32	8,43 – 13,57
	Không	13,16±0,80		11,39 – 12,61



Biểu đồ 3.25. Sống thêm toàn bộ và tác dụng không mong muốn giảm huyết sắc tố

Nhận xét:

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa thời gian sống thêm toàn bộ và tác dụng không mong muốn giảm huyết sắc tố ($p < 0,05$). Các bệnh nhân không bị hạ huyết sắc tố có thời gian sống thêm toàn bộ dài hơn hẳn so với các bệnh nhân bị hạ huyết sắc tố.

Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm toàn bộ và các tác dụng không mong muốn: giảm tiểu cầu, giảm tiểu cầu, suy gan, suy thận (với $p > 0,05$)

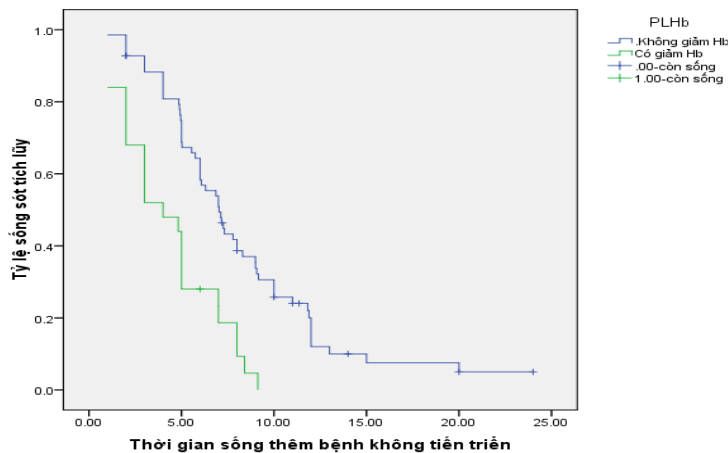
Bảng 3.36. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến sống thêm toàn bộ của bệnh nhân nghiên cứu

Chỉ số	Hệ số B	Sai số chuẩn	Khi bình phương	Bậc tự do	p	Tỷ số nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy 95% của HR	
							Thấp	Cao
Giảm huyết sắc tố	.700	.303	5.342	1	.021	2.013	1.112	3.643
Đáp ứng thực thể	1.287	.369	12.165	1	.000	3.623	1.757	7.468
Toàn trạng	.361	.288	1.571	1	.010	1.434	.816	2.522
Giới	-.629	.457	1.890	1	.169	.533	.218	1.307
Hút thuốc lá	-.868	.400	4.702	1	.030	.420	.191	.920
Tuổi	.235	.281	.700	1	.403	1.265	.729	2.196
Đáp ứng cơ năng	.510	.285	3.205	1	.023	1.665	.953	2.908
Giảm tiểu cầu	-.727	.497	2.143	1	.143	.483	.183	1.279
Tăng Creatinin	-.327	.476	.472	1	.492	.721	.283	1.834
Giảm bạch cầu	.036	.326	.012	1	.912	1.037	.548	1.963
Tăng men gan	-.332	.354	.878	1	.349	.718	.359	1.437

Nhận xét: Khi phân tích đa biến với mô hình hồi quy Cox với các yếu tố liên quan thời gian sống thêm toàn bộ thì tình trạng giảm huyết sắc tố cũng là một yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân nghiên cứu.

Bảng 3.37. Mối liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và tác dụng không mong muốn trên bệnh nhân

Tác dụng không mong muốn		Thời gian sống thêm BKTT	p	Khoảng tin cậy 95%CI
Giảm bạch cầu	Có	5,01±0,12	0,97	4,77 – 5,23
	Không	6,07±0,78		4,54 – 7,60
Giảm huyết sắc tố	Có	4,01±1,01	<0,001	2,01 – 5,98
	Không	7,03±0,72		5,61 – 8,44
Giảm tiểu cầu	Có	5,10±2,12	0,45	0,84 – 9,16
	Không	6,02±0,90		4,23 – 7,77
Tăng men gan	Có	5,74±0,33	0,19	5,10 – 6,39
	Không	8,40±1,34		5,79 – 11,03
Tăng Creatinin	Có	6,03±0,99	0,79	4,05 – 7,95
	Không	5,00±2,62		0,01 – 10,13



Biểu đồ 3.26. Sống thêm bệnh không tiến triển và tác dụng không mong muốn giảm huyết sắc tố

Nhận xét:

Thời gian sống thêm BKTT ở nhóm bệnh nhân không bị hạ huyết sắc tố cao hơn nhóm bệnh nhân bị hạ huyết sắc tố có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Không có mối liên quan giữa thời gian sống thêm BKTT và các tác dụng không mong muốn: giảm tiểu cầu, giảm tiểu cầu, suy gan, suy thận (với $p > 0,05$)

Bảng 3.38. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan STBKTT của bệnh nhân nghiên cứu

Chỉ số	Hệ số B	Sai số chuẩn	Khi bình phương	Bậc tự do	p	Tỷ số nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy 95% của HR	
							Thấp	Cao
Giảm huyết sắc tố	.765	.301	6.447	1	.011	2.149	1.191	3.880
Đáp ứng thực thể	1.054	.342	9.508	1	.002	2.868	1.468	5.603
Toàn trạng	.371	.271	1.870	1	.041	1.449	.851	2.468
Giới	-.977	.475	4.231	1	.040	.376	.148	.955
Hút thuốc lá	-.904	.405	4.973	1	.026	.405	.183	.896
Tuổi	.000	.282	.000	1	1.000	1.000	.576	1.737
Đáp ứng cơ năng	.686	.279	6.050	1	.014	1.986	1.150	3.433
Giảm tiểu cầu	-.331	.455	.529	1	.467	.718	.294	1.753
Tăng Creatinin	-.314	.467	.450	1	.502	.731	.292	1.826
Giảm bạch cầu	.186	.326	.325	1	.569	1.204	.636	2.282
Tăng men gan	-.636	.364	3.042	1	.081	.530	.259	1.082

Nhận xét: Tình trạng giảm huyết sắc tố cũng là một yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của bệnh nhân nghiên cứu khi phân tích đa biến trong mô hình hồi quy Cox với các yếu tố khác.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm chung

** Đặc điểm tuổi:*

Tuổi là một trong những yếu tố nguy cơ mắc UTP quan trọng nhất, vì tuổi phản ánh quá trình tích lũy thời gian tiếp xúc với các yếu tố gây ung thư, đặc biệt trong các UTBM. Trong số 94 bệnh nhân nghiên cứu, phần lớn bệnh nhân chủ yếu thuộc nhóm tuổi từ 51-60 chiếm tỷ lệ 47,9%, nhóm bệnh nhân ít hơn 40 tuổi có tỷ lệ mắc bệnh ít hơn chiếm 8,5%. Tuổi trung bình của các bệnh nhân nghiên cứu là $55,82 \pm 10,02$ (tuổi), lớn nhất là 75 tuổi và nhỏ nhất là 26 tuổi.

Theo nghiên cứu hồi cứu mô tả của Nguyễn Thị Hoài Nga, Bùi Diệu, Trần Văn Thuấn, Bùi Công Toàn (2011) khảo sát trên 11.555 BN chẩn đoán UTP và điều trị tại Bệnh viện K Trung ương trong 10 năm trước đó, nhóm tuổi hay gặp nhất là 50 - 59 tuổi chiếm tỷ lệ 37,7%. Điều này phù hợp với lứa tuổi BN được thu nạp vào trong NC của chúng tôi [119].

Kết quả thu được của chúng tôi về độ tuổi mắc bệnh phù hợp với nhiều nghiên cứu trong nước. Bùi Xuân Tám (1996) nghiên cứu 337 trường hợp UTP thấy 75% BN có độ tuổi trên 50 tuổi [120]. Trong những báo cáo gần đây của các tác giả trong nước cũng không thấy nhiều thay đổi trong phân bố độ tuổi mắc bệnh của UTP, theo Lê Tuấn Anh (2012), nghiên cứu trên 158 BN UTP thấy độ tuổi trung bình là 56 tuổi, tập trung nhiều ở nhóm 50 - 59 tuổi [121]. Trần Văn Thuấn (2014) nghiên cứu trên 76 trường hợp UTP được nội soi phế quản tại Bệnh viện K thấy tỉ lệ BN trên 40 tuổi chiếm tới 93,4% [122].

Theo Scagliotti GV và CS (2008) nghiên cứu trên 1.725 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB-IV, độ tuổi trung bình là 61 [11]. Theo nghiên cứu PARAMOUNT, tác giả Paz-Ares L, Ciuleanu T và CS (2012) nghiên cứu trên 663 bệnh nhân giai đoạn IIIB-IV, tuổi trung bình là 60,5 [132]. Sở dĩ có sự khác biệt này, theo chúng tôi, lý do có thể là tuổi thọ trung bình ở Việt Nam thấp hơn các nước Châu Âu, châu Mỹ và do bệnh nhân cao tuổi thường không chấp nhận điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với một số nghiên cứu (bảng 4.1).

Bảng 4.1. Lứa tuổi mắc ung thư phổi trong một số nghiên cứu.

Tác giả	Lứa tuổi	Tỷ lệ (%)	$\bar{x} \pm SD$
Wu C. F. và cs. (2015) [123]	25- 83		62,8
Lê Thu Hà (2009) [124]	50-59	48,9	56,0 ± 8,04
Nguyễn Công Minh (2009) [125]	50-70	61,0	56,91 ± 8,39
Nguyễn Thị Lê (2012) [126]	50 - 69	71,1	55,20 ± 7.23
Lê Thị Huyền Sâm (2012) [127]	50 - 59	44,8	58,91 ± 7,39
Nguyễn Việt Hà và cs. (2013) [128]	50 - 69	82,2	58,9 ± 6,4
Cung Văn Công (2015) [129]	≥ 40	95,0	56,8 ± 10,7
Nguyễn Khắc Kiểm (2016) [130]	51- 60	48,6	56,2 ± 8,59

*** Đặc điểm giới:**

Số liệu ghi nhận về ung thư trên thế giới cho thấy tỷ lệ mắc ung thư phổi ở nam cao hơn nữ, do nam giới có nhiều yếu tố nguy cơ hơn. Tuy nhiên, tỷ lệ mắc UTP ở nam ngày càng có xu hướng giảm xuống trong khi tỷ lệ mắc

bệnh và tử vong ở nữ giới lại có xu hướng gia tăng [1]. Tại Việt Nam, trước năm 1994, tỷ lệ mắc nam/nữ khoảng 8/1, hiện nay tỷ lệ này chỉ còn 4/1[119]

Nghiên cứu của chúng tôi thấy ung thư phổi không tế bào nhỏ gặp ở nam (81%) nhiều hơn nữ (19%). Tỷ lệ nam/nữ =4,26/1. Tỷ lệ nghiên cứu chúng tôi cũng khá tương đồng với các tác giả khác như: Lê Thu Hà (2009): 4,0/1; Cung Văn Công (2015)): 4,64 /1; Nguyễn Bá Đức (2010) tỷ lệ nam/nữ \approx 4/1[130]. Nguyễn Thị Hoài Nga và cộng sự (2011) tỷ lệ nam/ nữ 3,93/1; Nguyễn Khắc Kiềm (2016) tỉ lệ nam : nữ là 4:1 [130].

Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Công Minh (2009) [125], Lê Thị Huyền Sâm (2012) [127], Lê Tuấn Anh (2012): nam/nữ là 3,5/1 và thấp hơn Nguyễn Thị Lê (2012) [126].

Bảng 4.2. Tỷ lệ nam/nữ mắc ung thư phổi ở một số nghiên cứu.

Tác giả	Tỷ lệ nam/nữ
Nguyễn Công Minh (2009) [125]	3,0/1,0
Lê Thu Hà (2009) [124]	4,0/1,0
Nguyễn Thị Lê (2012) [126]	5,1/1,0
Lê Thị Huyền Sâm (2012) [127]	2,54/1,0
Tạ Bá Thắng và cs. (2012)[134]	3,48/1,0
Cung Văn Công (2015) [129]	4,64/1,0
Nguyễn Khắc Kiềm (2016) [130]	4,0/1,0

Theo một số nghiên cứu trước đây tỷ lệ nữ giới mắc UTP thấp hơn so với hiện nay như: Bùi Xuân Tám (1996) tỉ lệ nam: nữ là 7,2:1 [120]. Hoàng Đình Chân (2004) nam/nữ = 6,6/1[121]; Nguyễn Đình Kim (1990) nam/nữ = 5,5/1 [132].

Hiện tượng suy giảm về tỉ lệ nam: nữ mắc UTP cũng gặp ở Hoa Kỳ, theo thống kê của Hội bệnh phổi Hoa Kỳ, tỉ lệ nam: nữ trong UTP tại Hoa Kỳ năm 1979 là 2,84:1 song tỉ lệ này chỉ còn 1,22:1 trong năm 2012. Đi kèm với sự thay đổi tỉ lệ nam: nữ, các tác giả nhận thấy có sự thay đổi về tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi với xu hướng giảm ở nam giới (89,4/100.000 dân năm 1975 xuống 64,8/100.000 dân năm 2011) và tăng ở nữ giới (24,5/100.000 dân năm 1975 lên 48,6/100.000 dân năm 2011). Nguyên nhân của sự thay đổi tỷ lệ mắc theo giới được cho là do tỷ lệ hút thuốc lá ở nữ giới tăng lên. [2].

Tại Việt Nam hiện chưa có thống kê chính thức trên toàn quốc về thay đổi tỉ lệ mắc UTP giữa hai giới theo thời gian. Tuy nhiên theo công bố của Cơ quan Quốc tế Nghiên cứu Ung thư (IARC) năm 2012 thì tại Việt Nam UTP đã vươn lên đứng hàng thứ hai trong 10 ung thư phổ biến ở nữ giới, vượt qua cả các loại ung thư đặc trưng của nữ giới như ung thư cổ tử cung và chỉ đứng sau ung thư vú [119].

❖ *Chỉ số toàn trạng theo ECOG*

Chỉ số đánh giá toàn trạng (PS) của bệnh nhân được đánh giá trước điều trị hóa chất cũng đánh giá trong quá trình điều trị bệnh xem tình trạng sức khỏe của bệnh nhân tốt lên hay xấu đi.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân có chỉ số toàn trạng Tỷ lệ PS = 1 chiếm nhiều nhất (51,1%). Tỷ lệ bệnh nhân có PS = 0 là 48,9%. chỉ số PS trong nhóm bệnh nhân của chúng tôi là phù hợp để áp dụng phác đồ phối hợp hai loại hóa chất.

Tác giả Kawano Y nghiên cứu 50 bệnh nhân NSCLC giai đoạn IIIB và IV có 31 bệnh nhân PS 0 (62%) và 19 bệnh nhân PS 1 (38%) tỷ lệ bệnh nhân có PS = 0 cao hơn nghiên cứu của chúng tôi [144].

Một số nghiên cứu khác có tỷ lệ PS=0 thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu PARAMOUNT (2009), tác giả Ciuleanu T và CS nghiên cứu trên 663 bệnh nhân giai đoạn IIIB-IV, có 39,4% bệnh nhân có PS = 0 và 60,3% bệnh nhân có PS = 1 và [54]. Theo Scagliotti GV và CS (2008) (1.725 bệnh nhân giai đoạn IIIB-IV), tỷ lệ bệnh nhân có PS = 1 là 64,3%, PS = 0 là 35,7% [10]. Chúng tôi cho rằng có sự khác nhau là do quần thể bệnh nhân ở các nghiên cứu khác nhau về địa dư.

❖ Tình trạng hút thuốc

Hút thuốc là nguyên nhân chính gây UTP. Những người hút trên 1 bao thuốc/ngày thì nguy cơ tăng lên 10 – 20 lần [16]. Mức độ tăng nguy cơ tùy theo loại tế bào ung thư, nguy cơ ung thư biểu mô tế bào vảy và ung thư biểu mô tế bào nhỏ ở những người hút thuốc tăng 5 – 20 lần, còn nguy cơ bị ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô tế bào lớn tăng 2 – 5 lần so với những người không hút thuốc. Nguy cơ mắc tăng theo số lượng thuốc hút mỗi ngày, số năm hút thuốc, tuổi bắt đầu hút, độ sâu khi hút. Nguy cơ bắt đầu giảm trong vòng 2 – 3 năm đầu sau khi bỏ thuốc và giảm đều đặn trong 10 năm sau [17]. Hút thuốc lá thụ động cũng làm tăng nguy cơ mắc UTP với chỉ số nguy cơ tương đối khoảng từ 1,2 đến 1,5 [6],[18]. Thuốc lá không những là yếu tố nguy cơ gây UTP mà còn làm tăng nguy cơ ảnh hưởng đến tiên lượng cũng như làm giảm hiệu quả của hóa trị [16],[59].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ hút thuốc là 72,3 %, không ghi nhận trường hợp nữ hút thuốc. Tại Việt Nam, khi nghiên cứu về tình trạng hút thuốc, tỷ lệ hút thuốc theo các tác giả Nguyễn Thị Thu Hương (2014)[140], Đinh Ngọc Việt (2014) [141] lần lượt là 84% và 85%. Tỷ lệ hút thuốc lá trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu của các tác giả trong nước nhưng tương đồng với các tác giả nước ngoài như Scagliotti

GV (2008) (1.725 bệnh nhân), Ciuleanu T (2009) (663 bệnh nhân) tỷ lệ hút thuốc lần lượt là 73%, 72% [11],[142].

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng

❖ Triệu chứng cơ năng

Kết quả nghiên cứu cho thấy các triệu chứng cơ năng thường gặp là ho khạc đờm, ho khan, đau ngực, khó thở. Tiếp đến là các triệu chứng ho ra máu, sút cân, mệt mỏi, đau vai- tay, hội chứng cận u và sốt kéo dài.

Nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ triệu chứng phổ biến nhất là ho 68,4%; đau ngực 66,7%. So sánh với các nghiên cứu khác trong bảng 4.4, chúng tôi nhận thấy có sự tương đồng.

Bảng 4.3. Tần suất triệu chứng ung thư phổi trong một số nghiên cứu.

Tác giả	Tần suất các triệu chứng (%)					
	Đau ngực	Ho khan	Ho ra máu	Khó thở	Sút cân	Tình cờ
Nguyễn Hoài Nam (2003)[135]	20,0	86,0	20,0		86,6	3,3
Trần Đình Thanh (2006)[136]	64,4	69,3		22,2		
Lê Thu Hà (2009)[124]	78,4				57,8	6,7
Trần Minh Thông (2010)[137]	69,4	75,0			61,1	
Nguyễn Việt Long (2010)	75,5	72,0	38,0	36,0	40,7	88,0
Nguyễn Khắc Kiêm (2016) [130]	56,4	52,8	19,5	9,6	13,1	15,2

❖ Vị trí khối u nguyên phát

Các thăm dò chẩn đoán hình ảnh có vai trò đặc biệt quan trọng trong chẩn đoán xác định, chẩn đoán giai đoạn UTP. Chụp X quang phổi chuẩn cung cấp nhiều thông tin quan trọng như vị trí, kích thước, ranh giới, sự xâm

lấn của tổn thương. Tuy nhiên, khó phân biệt được khối u nằm ở thùy sau, thùy giữa hay những hạch cạnh rốn phổi di căn. Hiện nay, việc chẩn đoán giai đoạn và đánh giá đáp ứng điều trị dựa vào CLVT lồng ngực đã trở nên thường quy. Tất cả 94 bệnh nhân, chúng tôi đều chụp CLVT trước, sau mỗi 2-3 đợt điều trị. Kết quả của chúng tôi ghi nhận:

Về vị trí u nguyên phát: phổi phải chiếm nhiều hơn phổi trái (52,3% so với 47,7%), u thường ở ngoại vi hơn trung tâm (62,3% so với 37,7%), u hay gặp ở thùy trên phổi nhiều hơn thùy giữa và thùy dưới với tỷ lệ 58,6 %. Các tác giả trong nước cũng cho kết quả tương tự. Theo Nguyễn Thị Thu Hương (2014), tỷ lệ u phổi phải, ngoại vi, ở thùy trên lần lượt là 70%, 72,5%, 42,5% [140]. Theo Nguyễn Việt Cồ, tỷ lệ u phổi phải, thùy trên lần lượt là 64,2% và 52,4% [143]. Như vậy, u nguyên phát hay gặp ở bên phải, ngoại vi và ở thùy trên nhiều hơn. Điều này có thể lý giải, do phổi phải chiếm thể tích nhiều hơn phổi trái (chiếm 55 – 65% thể tích nhu mô phổi) và do cấu trúc góc chia nơi cựa khí quản và phế quản gốc phải làm cho chất sinh ung thư đi vào phổi phải dễ dàng hơn.

❖ Thời gian khởi phát bệnh

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

Thời gian biểu hiện bệnh trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $6,33 \pm 4,37$ tuần.

Tác giả Vũ Văn Vũ (1999), trong một NC lên đến 1151 BN đề cập tới khoảng thời gian khởi bệnh thay đổi từ nửa tháng cho tới 17 tháng, thời gian trung bình 3,6 tháng [131]

❖ Triệu chứng khởi phát

Là triệu chứng đầu tiên xuất hiện khi BN mắc bệnh, đây có thể không phải là lý do khiến BN đến viện khám. Những triệu chứng này khởi phát dần dần theo thời gian và nếu không được điều trị sẽ tăng dần lên. Triệu chứng khởi phát hay gặp nhất là ho có thể ho khan hoặc ho có đờm.

Nghiên cứu chúng tôi triệu chứng khởi phát chủ yếu ở các bệnh nhân là ho kèm đau ngực, ho khan hoặc ho ra máu với 35,5%. Tiếp đến là tình trạng đau hạ sườn phải và lưng hoặc ngực (22,3%). Đây cũng là triệu chứng chính khiến bệnh nhân phải đi khám.

Mặc dù khoảng 10% ung thư phổi ở những bệnh nhân không có triệu chứng và phát hiện tình cờ qua Xquang, tuy nhiên, nhiều nghiên cứu cũng đã gợi ý rằng việc chẩn đoán thường được đặt ra khi các triệu chứng ung thư bắt đầu. Biểu hiện này có thể mới hoặc đã xuất hiện nhiều tháng trước đó, sớm nhất thường là khó thở, sụt cân rồi đến ho dai dẳng, ho ra máu, đau ngực, nổi hạch, phù. Tuy nhiên, thiếu kiến thức về bệnh cũng là một trong những nguyên nhân khiến bệnh nhân không thăm khám sớm dẫn đến điều trị bệnh khó khăn do ở giai đoạn cuối và kết cục sống sót sau ung thư kém.

Nghiên cứu của tác giả Pu-Yuan Xing (n=7184) dựa trên cơ sở dữ liệu hồi cứu 10 năm tại Trung Quốc, tỷ lệ triệu chứng lâm sàng khiến bệnh nhân nhập viện lần lượt như sau: ho mạn tính (4156, 65,0%), khạc ra máu (2110, 33,0%), đau ngực (1146, 17,9%), khó thở (1090, 17,0%), nổi hạch cổ và hạch

thượng đòn (629, 9,8%), sụt cân (529, 8,3%), đau (378, 5,9%), mệt mỏi (307, 4,8%), sốt (272, 4,3%) và khó thở (270, 4,2%) [139]. Nghiên cứu của Ngô Quốc Duy (2016) cũng cho thấy một tỷ lệ cao bệnh nhân xuất hiện ho kéo dài (33,3%), đau ngực (22,2%) và khó thở (19,4%); biểu hiện ho ra máu xuất hiện ít (8,4%) nhưng xuất hiện hạch cổ lại cao hơn nghiên cứu của chúng tôi (13,9%)[145]. Một vài nghiên cứu lại cho kết quả biểu hiện ho khan chiếm đến hơn một nửa số bệnh nhân nhập viện như Tạ Bá Thắng (71%)[134]; Phạm Văn Thái (59,3%); Nguyễn Khắc Kiêm (52,8%)[130] trong đó, những đối tượng xuất hiện đa dạng triệu chứng thường có tuổi trẻ hơn so với nhóm ít hoặc biểu hiện triệu chứng ung thư phổi không rõ ràng.

Nếu như bệnh nhân giai đoạn sớm thường chỉ biểu hiện bởi một hay ít triệu chứng thì với những bệnh nhân giai đoạn muộn luôn biểu hiện phối hợp bởi các triệu chứng của bệnh tại chỗ, lan tràn xung quanh, di căn xa kết hợp với các triệu chứng suy kiệt toàn thân.

*** Triệu chứng hô hấp**

Nghiên cứu của các tác giả Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuán, Nguyễn Tuyết Mai (2010) : ho trong UTP liên quan đến các yếu tố như khối u trung tâm, viêm phổi tắc nghẽn, khối di căn nhu mô phổi và tràn dịch màng phổi [146]. Triệu chứng ho khan kéo dài, cũng có khi khạc đờm trong hay đờm vàng nếu có viêm nhiễm kèm theo. Khởi đầu ho chỉ gặp khoảng 20% BN sau tăng dần lên và gặp ở hầu hết các BN. Với BN giai đoạn muộn thời gian ủ bệnh lâu nên tỷ lệ này là rất cao. Khảo sát của Tác giả Vũ Văn Vũ (1999) ghi nhận triệu 105 chứng ho khan chiếm 41,1%.[131] Lê Thu Hà (2017) ghi nhận tỷ lệ này là 62%. BN có thể ho ra máu với nhiều mức độ khác nhau như dây máu lẫn đờm, máu tươi số lượng từ vài chục đến vài trăm ml, theo các tác giả ho ra máu thường xảy ra với các khối u phổi thể trung tâm gần rốn phổi[124].

Khó thở là một triệu chứng thường gặp trong ung thư phổi. Khó thở đến từ nhiều nguyên nhân khác nhau như khối u chèn chỗ vị trí của các phế nang, xẹp phổi do tắc nghẽn, viêm bạch huyết lan tỏa, tràn dịch màng phổi, viêm phổi, tràn dịch màng tim.... Tổng hợp nhiều báo cáo nước ngoài cũng cho thấy các triệu chứng khó thở chiếm tỷ lệ 40 - 60%. Ở giai đoạn muộn triệu chứng khó thở thường gặp nhiều hơn, tuy nhiên trong NC này các BN hầu hết ở tình trạng khó thở nhẹ khi gắng sức. Các tác giả Nguyễn Đình Kim (1990); Hoàng Đình Chân (2004) đều ghi nhận triệu chứng hô hấp là nổi trội nhất trong UTP với tần suất từ 56,4% - 90,1% [153], [154].

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

Đau ngực là dấu hiệu hay gặp nhất trong các triệu chứng do khối u lan ra tổ chức xung quanh như xâm lấn nhu mô phổi, xâm lấn thành ngực, cơ hoành, xâm lấn trung thất gây ra. Càng ở giai đoạn muộn thì triệu chứng xâm lấn này bộc lộ càng rõ ràng.

Rất nhiều các NC trong và ngoài nước cho tỷ lệ đau ngực khác nhau vì còn phụ thuộc vào giai đoạn khi khám và phát hiện bệnh. Theo Lê Thu Hà (2017) tỷ lệ đau là 79,7% giai đoạn muộn thất bại hóa trị. Các tác giả khác Nguyễn Đình Kim (1990); Hoàng Đình Chân (2004) cho tỷ lệ từ 24,5 - 60%.

Khàn tiếng là tổn thương dây thần kinh quặt ngược trái dẫn đến liệt dây thanh âm trái. Hội chứng Pancoast - Tobias không hay gặp, là biểu hiện của tổn thương u vùng đỉnh phổi xâm lấn gây đau vai và thành ngực trên, tỷ lệ gặp trong các nghiên cứu dao động từ 8,3% - 6,7% theo một số tác giả [153], [154].

*** Triệu chứng bệnh di căn xa**

Tràn dịch màng phổi là một trong số các triệu chứng di căn xa hay gặp trong UTP. Trong khi một số tác giả khác cho tỷ lệ cao tới 30,4% - 46,5%.

Di căn xương cũng rất hay gặp trong UTP, bệnh nhân thường có biểu hiện đau xương vùng di căn, như đau cột sống lưng, đau vùng xương ức, đau cạnh sườn hoặc vai...

❖ *Mô bệnh học*

Mô bệnh học là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán các loại ung thư nói chung và UTP nói riêng, giúp các nhà lâm sàng xác định phương pháp điều trị hiệu quả nhất và tiên lượng bệnh.

Trong lịch sử điều trị UTP không tế bào nhỏ giai đoạn muộn, mô bệnh học không có mối liên hệ với hiệu quả điều trị, yếu tố tiên lượng hoặc quyết định lựa chọn phương pháp điều trị toàn thân. Nhưng vào những năm gần đây, các nghiên cứu pha III với cỡ mẫu lớn đã cho thấy vai trò của dạng mô bệnh học như là một yếu tố dự đoán hiệu quả điều trị. Ở nhóm mô bệnh học dạng biểu mô tuyến và tế bào lớn, bệnh nhân được điều trị kết hợp cisplatin và pemetrexed có thời gian sống thêm toàn bộ cao hơn nhóm được điều trị bằng cisplatin và gemcitabine, còn ở nhóm có mô bệnh học là tế bào vảy, phác đồ kết hợp cisplatin và gemcitabine cho kết quả tốt hơn [12].

Do chúng tôi sử dụng phác đồ kết hợp cisplatin và pemetrexed trong nghiên cứu nên đối tượng bệnh nhân chủ yếu có giải phẫu bệnh là UTBM tuyến và UTBM tế bào lớn, trong đó UTBM tuyến chiếm đa số (96,8%) và UTBM tế bào lớn chiếm 3,2%.

❖ *Giai đoạn bệnh*

Tỷ lệ bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB là 2,1%, giai đoạn IV là 97,9% với mức T4, N3, M1a cao nhất (tương ứng 31,9%; 40,5% và 53,3%); sau đó là T3, T2, N2 và M1b (tương ứng 25,5%; 34% và 44,7%). Tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn T1 thấp nhất với 17% và N1 là 10,6%; M0 là 2,1%.

Về kích thước u (T)

Kích thước trung bình của u phổi là $41,45 \pm 23,18$ (mm), phần lớn kích thước $u \geq 30$ mm, chiếm 72,2%, kích thước u thường gặp nhất là 31 – 70 mm chiếm tỷ lệ 58,5%., có 3 trường hợp kích thước khối u trên 100mm (3,2%).

Kích thước khối u trung bình ở nam ($43,07 \pm 24,26$) lớn hơn ở nữ ($34,61 \pm 16,81$) tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê

Kết quả này thấp hơn so với các tác giả trong nước. Theo Lê Thu Hà (2008), Phan Văn Trường (2013) tỷ lệ $u \geq 3\text{cm}$ lần lượt là 80%, 78% [124],[144]. Điều này một lần nữa khẳng định, các triệu chứng lâm sàng của UTP thường âm thầm, không đặc hiệu. Khi các triệu chứng đã rõ ràng, bệnh thường đã ở giai đoạn muộn và khối u có kích thước lớn.

Về tình trạng di căn hạch (N):

Tỷ lệ bệnh nhân có di căn hạch trung thất chiếm 74,5%. Các tác giả trong nước cho kết quả tương tự. Theo Phan Văn Trường (2013), Phan Lê Thắng (2002), tỷ lệ phát hiện di căn hạch trung thất trên CLVT lần lượt là 68,3%, 84,3% [144],[155]. Những hạch viêm lành tính thường ít khi ở cửa sổ chủ phổi, vùng mỡ cạnh tim do vậy những hạch lớn hơn 8mm ở những vùng này đã nghi ngờ bị di căn. Còn ở những vị trí khác, kích thước hạch dưới 10mm, khả năng di căn là dưới 13%, kích thước hạch từ 10 – 15 mm thì khả năng di căn là trên 50%, trong khi đó khi kích thước hạch trên 15mm thì khả năng di căn là trên 67% [157]. Theo một phân tích gộp trên 5.111 bệnh nhân ở 35 nghiên cứu, CLVT phát hiện di căn hạch trung thất với độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 51% và 86% [157]. Do vậy, cần phải kết hợp các phương pháp khác như siêu âm nội soi kết hợp sinh thiết xuyên thành phế quản, nội soi trung thất, giúp tăng khả năng chẩn đoán đúng mức độ di căn hạch để giúp chẩn đoán giai đoạn chính xác và đưa ra phương pháp điều trị có hiệu quả nhất.

Về tình trạng di căn xa (M):

Hiện tại các phương tiện chẩn đoán hình ảnh như CLVT giúp đánh giá tình trạng di căn phổi đối bên, tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng ngoài tim ác tính, thậm chí có thể phát hiện di căn gan, di căn tuyến thượng thận. Siêu

âm ổ bụng, CLVT ổ bụng giúp phát hiện di căn gan, tuyến thượng thận. MRI sọ não giúp phát hiện di căn não. Xạ hình xương giúp phát hiện di căn xương.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các bệnh nhân đều được chụp CLVT lồng ngực, siêu âm ổ bụng, xạ hình xương để phát hiện di căn xa. Một số trường hợp được chụp PET – CT, giúp chẩn đoán giai đoạn chính xác hơn. Theo nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ di căn xa một vị trí là 52,3%, tỷ lệ di căn nhiều vị trí là 44,7%. Theo Nguyễn Thị Thu Hương (2014), kết quả cũng tương tự, tỷ lệ di căn phổi đối bên, màng phổi, xương, gan, thượng thận lần lượt là 52,5%, 45%, 17,5%, 20%, 7,5% [140].

Bệnh nhân được chẩn đoán chủ yếu ở giai đoạn muộn, có thể do nhận thức và hiểu biết về bệnh của bệnh nhân còn thấp; việc khám sức khỏe định kỳ cũng như khám sàng lọc bệnh ung thư chưa được phổ biến ở nước ta. Mặt khác, lâm sàng của UTP thường không điển hình, thậm chí điển biến, tiến triển âm thầm; nếu có cũng chỉ là các triệu chứng cơ năng gặp trong nhiều bệnh và không đặc hiệu nên bệnh nhân dễ bỏ qua. Khi biểu hiện lâm sàng đã rõ, bệnh tiến triển một thời gian dài và đã ở giai đoạn muộn, gây nhiều khó khăn cho điều trị. Đây là một trong những nguyên nhân khiến tỷ lệ tử vong ở BN UTP cao; đặt ra nhiều thách thức cho y học hiện đại trong sàng lọc, phát hiện và chẩn đoán sớm UTP.

4.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN MUỘN BẰNG PHÁC ĐỒ PEMETREXED KẾT HỢP CISPLATIN

4.2.1. Điều trị ung thư phổi giai đoạn di căn xa

UTP giai đoạn di căn có tiên lượng rất xấu với mục tiêu điều trị là giảm nhẹ triệu chứng và kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân. Phương pháp điều trị chủ yếu cho bệnh nhân UTP giai đoạn muộn là điều trị nội khoa. Lựa chọn phác đồ điều trị phụ thuộc vào mô bệnh học, đặc điểm sinh học phân tử

cùng với tuổi, toàn trạng, và phác đồ điều trị trước đó. Với nhóm bệnh nhân có đột biến gen EGFR, ALK (anaplastic lymphoma kinase), ROS1, NTRK, PD-L1.. thì lựa chọn đầu tay là các thuốc nhắm trúng đích, kháng thể đơn dòng và thuốc miễn dịch. Với nhóm bệnh nhân không có các đột biến thì phác đồ điều trị vẫn là hóa trị. Các phác đồ hóa chất khác nhau như đơn trị hay đa trị đã được nghiên cứu ở rất nhiều thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên, được tổng kết lại ở các phân tích gộp và có một số kết luận được đưa ra:

- Phác đồ gồm bộ ba không những không cải thiện thời gian sống thêm mà còn có nhiều tác dụng không mong muốn so với phác đồ bộ đôi.
- Phác đồ có platinum tỏ ra hiệu quả hơn so với phác đồ không có platinum.
- Phác đồ có cisplatin giúp cải thiện thời gian sống thêm nhiều hơn phác đồ chứa carboplatin nhưng lại có tác dụng không mong muốn trên thận, buồn nôn và nôn nhiều hơn [92],[97],[98].

Nghiên cứu pha III với cỡ mẫu lớn đã so sánh thời gian sống thêm toàn bộ ở 1.725 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB hoặc IV có thể trạng tốt (PS = 0 hoặc 1) [12]. Khoảng một nửa số bệnh nhân được điều trị 6 chu kỳ cisplatin 75 mg/m² ngày 1 kết hợp với gemcitabine 1,250 mg/m² ngày 1 và 8 (n = 863) chu kỳ 3 tuần/lần và một nửa số còn lại được điều trị 6 chu kỳ bằng cisplatin 75 mg/m² kết hợp với pemetrexed 500 mg/m² vào ngày 1 (n = 862) chu kỳ 3 tuần/lần. Kết quả như sau:

- Thời gian sống thêm toàn bộ ở cả hai nhóm như nhau (10,3 tháng so với 10,3 tháng) (HR, 0,94; 95% CI; 0,84% – 1,05%).
- Tuy nhiên thời gian sống thêm ở nhóm BN được điều trị bằng pemetrexed – cisplatin cao hơn nhóm BN được điều trị bằng gemcitabine –

cisplatin với mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến (n = 847, 12,6 tháng so với 10,9 tháng) và tế bào lớn (n = 153, 10,4 tháng so với 6,7 tháng)

– Ngược lại, ở nhóm bệnh nhân có mô bệnh học là ung thư biểu mô vảy, thời gian sống thêm ở nhóm BN được điều trị bằng gemcitabine – cisplatin cao hơn nhóm BN được điều trị bằng pemetrexed – cisplatin (n = 473, 10,8 tháng so với 9,4 tháng)

– Tác dụng không mong muốn hạ bạch cầu độ 3; 4, thiếu máu, hạ tiểu cầu, rụng tóc thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm BN được điều trị bằng pemetrexed – cisplatin. Tuy nhiên, nôn và buồn nôn ở cả hai phác đồ là như nhau.

Từ các thử nghiệm lâm sàng trên đưa ra kết luận: nên điều trị hóa chất bước 1 phác đồ pemetrexed – cisplatin cho bệnh nhân UTP không tế bào nhỏ, không tế bào vảy giai đoạn muộn

Về chu kỳ hóa trị: Hầu hết các nghiên cứu đều chỉ ra rằng, không nên điều trị hóa chất bước 1 bao gồm 2 hóa chất quá 6 chu kỳ. Theo một phân tích gộp 5 thử nghiệm lâm sàng được thực hiện trên tổng số 1.139 bệnh nhân UTP giai đoạn muộn, trong đó có 568 bệnh nhân được điều trị 6 chu kỳ, có 571 bệnh nhân được điều trị 3 chu kỳ hoặc 4 chu kỳ. Tác giả cho rằng không có sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm bệnh nhân được điều trị 6 chu kỳ và nhóm bệnh nhân được điều trị ít hơn 6 chu kỳ (9,54 tháng so với 8,68 tháng, với $p = 0,33$). Nhóm bệnh nhân điều trị 06 chu kỳ chịu nhiều tác dụng không mong muốn hơn nhóm điều trị 04 chu kỳ [166].

Mặc dù kéo dài thời gian hóa trị bước 1 (bao gồm 2 hóa chất) quá 6 chu kỳ không được chỉ định nhưng điều trị duy trì bằng đơn hóa chất như pemetrexed, docetaxel, gemcitabine hoặc kết hợp hóa chất đơn trị và thuốc điều trị đích bevacizumab cũng giúp tăng thời gian sống thêm không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm bệnh nhân có đáp ứng hoặc giữ nguyên sau điều trị hóa chất bước 1 [113],[133],[158].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thực hiện đánh giá đáp ứng điều trị sau 03 đợt và 06 đợt điều trị hóa chất với 58 bệnh nhân thu nhận trước tháng 5/2017, 36 bệnh nhân thu nhận sau giai đoạn này sẽ đánh giá đáp ứng điều trị sau 02 đợt và 04 đợt điều trị hóa chất theo khuyến cáo hướng dẫn mới. Tổng số 94 bệnh nhân được điều trị tổng số 423 chu kỳ hóa chất, trung bình số chu kỳ hóa trị là 4,5. Số chu kỳ bị trì hoãn do tác dụng không mong muốn là 25 (6,4%). Theo tác giả Kawano Y(2013) số chu kỳ trung bình của bệnh nhân NSCLC điều trị phác đồ Pemetrexed- Cisplatin là 4,5 [111]. Theo Scagliotti và CS (2008) số chu kỳ bị trì hoãn do tác dụng không mong muốn là 8,6 % [11].

4.2.2. Đáp ứng điều trị

4.2.2.1. Đáp ứng cơ năng

Mục tiêu điều trị điều trị bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn di căn là giúp bệnh nhân kiểm soát triệu chứng, ví dụ giúp bệnh nhân đỡ đau, đỡ khó thở, khoảng cách giữa các lần chọc dịch màng phổi cho bệnh nhân tăng lên và giúp cải thiện chất lượng cuộc sống.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân cải thiện (thuyên giảm triệu chứng cơ năng) là 58,5 %, trong đó có đáp ứng cơ năng hoàn toàn (hết hẳn các triệu chứng lâm sàng) là 17,0%. Các tác giả trong nước cũng nghiên cứu trên nhóm đối tượng bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn muộn, nhưng tiến hành điều trị bằng các phác đồ hóa chất khác nhau, tuy nhiên tỷ lệ đáp ứng cơ năng cũng tương tự. Theo Nguyễn Thị Thu Hương (2014), điều trị phác đồ kết hợp gemcitabine với cisplatin cho tỷ lệ đáp ứng cơ năng là 57,5% [140]

Theo Đinh Ngọc Việt (2014), điều trị phác đồ kết hợp docetaxel với carboplatin cho tỷ lệ đáp ứng cơ năng là 66% . Tỷ lệ này cao hơn nghiên cứu của chúng tôi do tỷ lệ bệnh nhân có PS=0 cao hơn nghiên cứu của chúng tôi [141]

Ngô Quốc Duy (2016) nghiên cứu trên 36 BN UTP giai đoạn IV điều trị phác đồ Pemetrexed và Cisplatin nhận thấy tỷ lệ bệnh nhân thuyên giảm triệu chứng cơ năng là 63,9%, trong đó có đáp ứng cơ năng hoàn toàn là 11,1% [145].

4.2.2.2. Đáp ứng thực thể

Đối với bệnh nhân UTP giai đoạn muộn có mô bệnh học không phải tế bào nhỏ, không phải tế bào vảy, không điều trị thuốc ức chế tyrosin kinase, không điều trị thuốc miễn dịch, phác đồ hóa chất bước 1 pemetrexed kết hợp với cisplatin được sử dụng rộng rãi trên toàn thế giới.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong tổng số 94 bệnh nhân điều trị, tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng điều trị thực thể một phần, ổn định, tiến triển có tỷ lệ lần lượt là 39,4%, 39,4%, 21,2%. Như vậy, tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR – Disease Control Rate) (bao gồm tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng một phần và tỷ lệ bệnh nhân có bệnh ổn định) trong nghiên cứu của chúng tôi là 78,8 %. Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả của tác giả Doebele RC và CS (2015), tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ kiểm soát bệnh lần lượt là 38% và 70,4% [148].

Theo tác giả Kawano Y và CS (2013), nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân UTP giai đoạn muộn tại Nhật Bản cho tỷ lệ đáp ứng là 44%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 78% [111]. Tác giả Shepherd và CS (2001) nghiên cứu pha II thực hiện trên 31 bệnh nhân UTP giai đoạn tiến triển, tỷ lệ đáp ứng là 45% [152]. Tỷ lệ đáp ứng của các tác giả này cao hơn nghiên cứu của chúng tôi là do tỷ lệ bệnh nhân giai đoạn IIIB trong các nghiên cứu này cao hơn.

Tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ kiểm soát bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu: tác giả Belani CP và CS (2014), tỷ lệ kiểm soát bệnh là 64,9% [147]. Theo Novello S và CS (2016), tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ kiểm soát bệnh lần lượt là 30,6% và 67,1% [149]. Sở dĩ như vậy là do trong nghiên cứu

của chúng tôi có tỷ lệ bệnh nhân PS=0 cao hơn và tỷ lệ bệnh nhân dưới 60 tuổi cao hơn các nghiên cứu này.

Tỷ lệ bệnh nhân tiến triển theo kết quả của chúng tôi là 21,2%. Các tác giả Kawano Y (2013), Belani CP (2014), Doebele RC (2015) cho kết quả tương tự với tỷ lệ bệnh nhân tiến triển sau khi điều trị lần lượt là 22%; 35,1%; 29,6%. Những bệnh nhân tiến triển trong quá trình điều trị, phần lớn đều xuất hiện thêm các tổn thương di căn mới. Trong nghiên cứu, một số bệnh nhân đáp ứng một phần sau 3 chu kỳ, nhưng sau 6 chu kỳ bệnh lại tiến triển. Chúng tôi cho rằng có thể do hiện tượng kháng thuốc trên nhóm bệnh nhân này.

So sánh với các phác đồ khác : Tác giả Trần Bảo Ngọc và cộng sự (2017) nghiên cứu kết quả điều trị phác đồ Paclitaxel - Cisplatin bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB, IV với thiết kế mô tả hồi cứu, cắt ngang trên 81 bệnh nhân cho kết quả: Tỷ lệ đáp ứng thực thể toàn bộ đạt 35,8% (không có bệnh nhân nào đáp ứng hoàn toàn) [117]. Tác giả Hàn Thị Thanh Bình (2018) cũng nghiên cứu phác đồ này cho tỷ lệ đáp ứng chung là 31% [108]. Kết quả nghiên cứu của cả hai tác giả đều thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

Theo Y. Kim và CS (2014), khi so sánh phác đồ pemetrexed kết hợp với cisplatin và phác đồ kết hợp docetaxel và cisplatin, kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng ở hai nhóm là tương đương nhau (31,2% và 33,3%) [164].

4.2.2.3. Một số yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ đáp ứng điều trị có mối liên quan với các yếu tố: thể trạng, giai đoạn, tình trạng hút thuốc lá. Tỷ lệ đáp ứng điều trị cao hơn ở nhóm tuổi thấp hơn 60 tuổi, nhóm nữ giới, ung thư biểu mô tuyến tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

Về chỉ số toàn trạng PS: là một yếu tố ảnh hưởng đến điều trị và khả năng dung nạp của thuốc. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ số toàn trạng có liên quan đến tỷ lệ đáp ứng. Theo Park và CS (2016), kết quả cũng gần tương tự, tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân có PS = 0 cao hơn nhóm bệnh nhân có PS ≥ 1 , tuy sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê nhưng giá trị p cũng gần sát với chỉ số có ý nghĩa, với $p = 0,068$ [150]. Chúng ta đã biết, đa số bệnh nhân UTP giai đoạn muộn có tuổi trung bình dao động trong khoảng từ 51 – 60 tuổi. Tỷ lệ bệnh nhân trên 60 tuổi khá cao, khi đó thể trạng cũng không tốt. Tuổi càng cao và chỉ số toàn trạng càng kém thì tác dụng không mong muốn do hóa trị ở bệnh nhân UTP giai đoạn muộn càng cao.

Về giai đoạn bệnh: tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân giai đoạn IIIB cao hơn giai đoạn IV, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tác giả Chih-Hsin Y(2010) nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị trên nhóm PC cũng nhận thấy giai đoạn có ảnh hưởng đến đáp ứng tổng thể ($p=0,001$) [165].

Về tình trạng hút thuốc: tỷ lệ đáp ứng ở nhóm không hút thuốc là 57,7% cao hơn nhóm hút thuốc (32,4%) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của tác giả Chih-Hsin Y(2010) cũng cho kết quả tương tự tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân không hút thuốc là 42,2% cao hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân có hút thuốc (27,3%) [165]. Hút thuốc lá là nguyên nhân hàng đầu gây UTP và cũng là yếu tố ảnh hưởng không tốt đến kết quả điều trị của bệnh nhân ung thư phổi. Vì vậy, muốn giảm được tỷ lệ UTP và hiệu quả điều trị cần phải có chương trình giáo dục nhằm giảm tỷ lệ hút thuốc. Hiện nay, nhiều nước trên thế giới đã phát động chương trình giáo dục cộng đồng nhằm giảm tỷ lệ hút thuốc lá để phòng tránh UTP và một số bệnh ung thư khác.

Về tuổi: không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân trên 60 tuổi và nhóm bệnh nhân từ 60 tuổi trở xuống, với $p = 0,41$. Tác giả Park và CS (2016) cũng cho kết quả tương tự. Trong nghiên cứu của Park, không có sự khác biệt về tuổi trung bình trong nhóm đáp ứng tốt ($59,2 \pm 10,1$) và tuổi trung bình trong nhóm không đáp ứng ($59,1 \pm 10,1$) [150].

Về giới: tương tự như trên, trong nghiên cứu của chúng tôi, không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng nam và nữ, với $p = 0,42$. Trong nghiên cứu của Park và cộng sự nghiên cứu trên 314 bệnh nhân có 145 bệnh nhân nữ, tác giả cho rằng tỷ lệ đáp ứng ở nữ giới cao hơn ở nam giới, với $p = 0,009$ [150]. Như vậy theo Park, nữ giới là một yếu tố tiên lượng tốt với đáp ứng điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nữ giới có tỷ lệ đáp ứng cao hơn nam giới (50% so với 36,8%) nhưng chưa có sự khác biệt.

Về thể mô bệnh học, tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân có giải phẫu bệnh là UTBM tuyến và nhóm bệnh nhân có giải phẫu bệnh là UTBM tế bào lớn không khác nhau, với $p = 0,65$. Ở 91 bệnh nhân có giải phẫu bệnh là UTBM tuyến, tỷ lệ đáp ứng là 39,6%. Các tác giả trong nước như Nguyễn Thị Thu Hương (2014) [140], Đinh Ngọc Việt (2014) [141] cũng cho rằng mô bệnh học cũng không liên quan đến tỷ lệ đáp ứng của hóa trị.

Theo Park S và CS (2016) nghiên cứu trên 314 bệnh nhân UTP giai đoạn muộn với mục đích tìm ra các yếu tố dự đoán khả năng đáp ứng khi điều trị UTP không tế bào nhỏ và không tế bào vảy bằng pemetrexed đơn thuần hoặc phối hợp với hóa chất khác, tác giả thấy tỷ lệ đáp ứng trên nhóm bệnh nhân có giải phẫu bệnh là UTBM tuyến là 28,1% (83/285 bệnh nhân). Tỷ lệ đáp ứng trong nghiên cứu này thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi và các kết quả khác, lý do là vì nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của tác giả Park và CS được điều trị chủ yếu bằng pemetrexed đơn thuần, (263/314 bệnh nhân), và đa số bệnh nhân được điều trị từ bước 2 trở nên (270/314 bệnh nhân) [150].

4.2.3. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là một trong những tiêu chí quan trọng khi đánh giá hiệu quả điều trị của một phác đồ hóa trị cho bệnh nhân ở giai đoạn di căn xa. Hơn nữa, kéo dài thời gian sống thêm bệnh không tiến triển có vai trò quan trọng với bệnh nhân vì khi đó thời gian sống thêm có chất lượng tốt được kéo dài và giúp trì hoãn được triệu chứng của bệnh lâu hơn. Đánh giá thời gian sống thêm bệnh không tiến triển cho kết quả nhanh hơn đánh giá thời gian sống thêm toàn bộ và không bị ảnh hưởng bởi liệu pháp điều trị sau đó.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 6,09 tháng, tối đa là 24 tháng.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của các tác giả : Scagliotti và CS (2008) đã thực hiện một nghiên cứu pha III với cỡ mẫu lớn đã so sánh thời gian sống thêm ở 1.725 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB hoặc IV có thể trạng tốt (PS = 0 hoặc 1) [11]. Kết quả là thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là 5,9 tháng với nhóm bệnh nhân có giải phẫu bệnh là UTBM tuyến và UTBM tế bào lớn.

Nghiên cứu của Novello và CS (2016) có 81 bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn muộn có mô bệnh học không phải tế bào nhỏ, không phải tế bào vảy được điều trị pemetrexed và cisplatin, thời gian sống thêm không tiến triển của nhóm bệnh nhân này là 5,22 tháng [134].

Theo Doebele và CS (2015), thời gian sống thêm không tiến triển là 5,6 tháng [148]. Patel JD và CS (2015), thời gian sống thêm không tiến triển là 5,6 tháng [158]. Chúng tôi cho rằng sở dĩ thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn là do nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có chỉ số PS =0 cao hơn các tác giả trên.

So sánh thời gian sống thêm bệnh không tiến triển với các phác đồ khác:

Nghiên cứu Hu X, S Jiao và cộng sự (2012) ở Trung Quốc so sánh hiệu quả và tác dụng không mong muốn của hai phác đồ cisplatin - pemetrexed (PP) và cisplatin - gemcitabine (PG). Kết quả cho thấy thời gian bệnh không tiến triển là 6,5 đối với nhóm điều trị cisplatin - pemetrexed cao hơn nhóm cisplatin - gemcitabine là 5,6 tháng [109].

Theo Y. Kim và CS (2014), so sánh phác đồ pemetrexed kết hợp với cisplatin và phác đồ kết hợp docetaxel và cisplatin cho kết quả thời gian bệnh không tiến triển là 4,7 tháng (khoảng tin cậy 95% [CI], 4,4-5,0) ở nhóm Pem-Cis và 4,4 tháng (95% CI, 3,7-5,1) ở nhóm Doc-Cis ($P > 0,05$) [164].

Chih-Hsin Y và CS (2010) so sánh hiệu quả và độ an toàn của phác đồ Cisplatin/Pemetrexed so với Cisplatin/Gemcitabine trên bệnh nhân Đông Á bị ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn, nghiên cứu cho kết quả sống thêm bệnh không tiến triển là 4,8 tháng với nhóm điều trị Cisplatin/Pemetrexed và 5,1 tháng với nhóm Cisplatin/Gemcitabine. Khi phân tích dưới nhóm theo mô bệnh học thì phân nhóm không vảy có thời gian STBKTT nghiêng về Cisplatin/Pemetrexed (5,3 tháng so với 5,0 tháng)[165].

Như vậy so với các phác đồ khác thì nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả sống thêm bệnh không tiến triển tương đương hoặc cao hơn.

4.2.4. Thời gian sống thêm toàn bộ

Ung thư phổi giai đoạn muộn có tiên lượng rất xấu với mục tiêu điều trị là giảm nhẹ triệu chứng và kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân. Đã có rất nhiều thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm so sánh điều trị hóa chất có chứa muối platinum với chăm sóc triệu chứng đơn thuần, kết quả là, hóa trị giúp cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ. Theo kết quả của một phân tích gộp 16 thử nghiệm lâm sàng trên 2.714 bệnh nhân UTP giai đoạn muộn, hóa trị giúp

tăng tỷ lệ sống thêm 1 năm so với nhóm chỉ được điều trị triệu chứng đơn thuần (29% so với 20%, HR 0,77; 95% CI 0,71- 0,83) [157]. Nghiên cứu của tác giả Spiro SG (2004) được tiến hành ở châu Âu trên 725 bệnh nhân UTP giai đoạn muộn được điều trị hoặc bằng hóa trị có chứa muối platinum kết hợp và chăm sóc triệu chứng hoặc chỉ được chăm sóc triệu chứng đơn thuần. Kết quả là nhóm được điều trị thêm hóa trị có thời gian sống thêm toàn bộ cao hơn nhóm không được điều trị hóa trị (8 tháng so với 5,7 tháng) [160].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống trung bình toàn bộ là $13,27 \pm 0,79$ tháng. Thời gian ngắn nhất 3 tháng, thời gian dài nhất 36 tháng. Trung vị thời gian STTB là 12,03 tháng. Kết quả này tương đồng với các tác giả nước ngoài.

Theo Scagliotti và CS (2008) đã thực hiện một nghiên cứu pha III với cỡ mẫu lớn đã so sánh thời gian sống thêm toàn bộ ở 1.725 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB hoặc IV có thể trạng tốt (PS = 0 hoặc 1) [11]. Kết quả là trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 11,8 tháng với nhóm bệnh nhân có giải phẫu bệnh là UTBM tuyến và UTBM tế bào lớn.

Theo Doebele và CS (2015), thời gian sống thêm toàn bộ là 10,4 tháng [138].

Theo Novello và CS (2016), nghiên cứu trên cùng nhóm đối tượng cho thời gian sống thêm toàn bộ là 10,38 tháng [149].

Theo Wu YL và CS (2014), nghiên cứu trên 256 bệnh nhân Trung Quốc có mô bệnh học không phải tế bào nhỏ và không phải tế bào vảy, trong đó có 126 bệnh nhân được điều trị bằng pemetrexed kết hợp với cisplatin, thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân này là 11,76 tháng [161]

So sánh thời gian sống thêm toàn bộ với các phác đồ khác:

Cùng nghiên cứu về phác đồ Paclitaxel – Cisplatin trong điều trị UTPKTBN tiên triển, tác giả Trần Bảo Ngọc (2017) cho kết quả gian sống

thêm toàn bộ là 13,2 tháng[107], tương đương với kết quả của Hàn Thị Thanh Bình (2018) là 13,5 tháng [108].

Nghiên cứu Hu X, S Jiao và cộng sự (2012) ở Trung Quốc so sánh hiệu quả và tác dụng không mong muốn của hai phác đồ cisplatin - pemetrexed (PC) và cisplatin - gemcitabine (PG). Kết quả cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ của cisplatin - pemetrexed là 11,76 tháng và phác đồ cisplatin - gemcitabine 10,94 tháng [109].

Theo Y. Kim và CS (2014), so sánh phác đồ pemetrexed kết hợp với cisplatin và phác đồ kết hợp docetaxel và cisplatin cho kết quả thời gian sống thêm toàn ở nhóm Doc-Cis (13,3 tháng; KTC 95%, 8,1-18,5) lâu hơn ở nhóm Pem-Cis (11,7 tháng; KTC 95%, 8,6-14,8; $P > 0,05$) tuy nhiên không có sự khác biệt [164].

Nghiên cứu của Chih-Hsin Y và CS (2010) so sánh phác đồ Cisplatin/Pemetrexed so với Cisplatin/Gemcitabine trên bệnh nhân Đông Á bị ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn, nghiên cứu cho kết quả sống thêm toàn bộ ở cả hai nhóm là 10,3 tháng. Khi phân tích dưới nhóm theo mô bệnh học thì phân nhóm không vảy có thời gian STTB nghiêng về Cisplatin/Pemetrexed (11 tháng so với 10,1 tháng)[165].

Như vậy so với các phác đồ khác thì nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương đương hoặc cao hơn về thời gian sống thêm toàn bộ.

4.2.5. Một số yếu tố ảnh hưởng thời gian sống thêm

Như chúng ta đã biết, trước đây, dạng mô bệnh học không có mối liên hệ với kết quả điều trị. Tuy nhiên trong thời gian gần đây, trong các nghiên cứu pha III với cỡ mẫu lớn cho thấy dạng mô học giúp tiên lượng và lựa chọn phác đồ điều trị. Theo Scagliotti và CS (2008), khi bệnh nhân được điều trị bằng pemetrexed kết hợp với cisplatin thì nhóm bệnh nhân có giải phẫu bệnh

là UTBM tuyến và UTBM tế bào lớn có thời gian sống thêm dài hơn nhóm bệnh nhân có giải phẫu bệnh là UTBM tế bào vảy (11,8 tháng so với 10,4 tháng) [11].

Tình trạng đáp ứng có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm (bao gồm cả thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm bệnh không tiến triển) theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm có đáp ứng sau điều trị hóa chất là $16,67 \pm 1,12$ tháng và $8,78 \pm 0,89$ tháng cao hơn nhóm không đáp ứng sau điều trị hóa chất là $10,17 \pm 0,92$ tháng và $4,42 \pm 0,66$ tháng sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p = 0,001$. Điều này có thể dễ dàng lý giải vì những bệnh nhân có đáp ứng với hóa trị, tổn thương đích sẽ thu nhỏ, các triệu chứng cơ năng cũng được cải thiện giúp cải thiện thời gian sống thêm cho bệnh nhân.

Chỉ số toàn trạng cũng ảnh hưởng tới thời gian sống thêm. Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân có PS = 0 là $13,09 \pm 0,89$ tháng. Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân có PS = 1 là $11,00 \pm 0,01$ tháng. Nhóm bệnh nhân PS = 1 có thời gian sống thêm toàn bộ cao hơn nhóm bệnh nhân PS = 0, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,00$. Theo Scagliotti và CS (2008), trong số 862 bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ pemetrexed kết hợp với cisplatin, thời gian sống thêm trung bình ở nhóm bệnh nhân có PS = 0 là 14,88 tháng cao hơn ở nhóm bệnh nhân có PS = 1 là 9,33 tháng [11]. Điều này cũng phản ánh đúng thực tế lâm sàng và hoàn toàn logic với phần bàn luận trên, tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân có thể trạng bệnh nhân tốt cao hơn nhóm bệnh nhân có thể trạng không tốt, từ đó góp phần kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân.

Theo nghiên cứu của chúng tôi, trung vị thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân dưới 60 tuổi là $13,63 \pm 0,62$ tháng. Trung vị thời gian

sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên là $11,40 \pm 0,39$ tháng. Nhóm bệnh nhân dưới 60 tuổi có thời gian sống thêm toàn bộ cao hơn nhóm bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên. Tác giả Syrigos KN và CS (2010) cũng cho kết quả thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm bệnh nhân dưới 65 tuổi cao hơn nhóm bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên [162].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có sự khác biệt về thời gian sống thêm 1 năm giữa nhóm có mô bệnh học là UTBM tuyến và nhóm có mô bệnh học là UTBM tế bào lớn. Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm ung thư biểu mô tuyến là $12,01 \pm 0,30$ tháng và nhóm ung thư biểu mô tế bào lớn là $11,0 \pm 1,63$ tháng

Theo Ngô Quốc Duy (2016) không có sự khác biệt về thời gian sống thêm 1 năm giữa nhóm có mô bệnh học là UTBM tuyến và nhóm có mô bệnh học là UTBM tế bào lớn. Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm ung thư biểu mô tuyến là $10,1 \pm 0,6$ tháng. Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm ung thư biểu mô tế bào lớn là $8,0 \pm 0,0$ tháng [145].

Tác giả Syrigos KN và CS (2010) cũng cho kết quả tương tự. Theo Syrigos, thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân có mô bệnh học là UTBM tuyến và UTBM tế bào lớn lần lượt là 12,6 tháng và 10,4 tháng. Thời gian sống thêm ở 2 nhóm bệnh nhân trên cũng không có sự khác biệt với $p = 0,06$ [162].

Sử dụng phân tích hồi quy Cox's, phân tích đa biến tìm hiểu mối liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của bệnh nhân nghiên cứu với một số yếu tố. Chúng tôi nhận thấy các yếu tố : toàn trạng, đáp ứng điều trị bao gồm cả đáp ứng cơ năng và đáp ứng thực thể là các yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ, sống thêm bệnh không tiến triển với $p < 0,05$. Yếu tố độ tuổi có ảnh hưởng đến sống

thêm toàn bộ nhưng không ảnh hưởng tới sống thêm bệnh không tiến triển. Các yếu tố không ảnh hưởng đến thời gian sống thêm là giới, giai đoạn bệnh, mô bệnh học và tình trạng hút thuốc lá (với $p > 0,05$).

Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi tình trạng đáp ứng, chỉ số toàn trạng là các yếu tố có ảnh hưởng tới thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm bệnh không tiến triển . Độ tuổi có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ. Các yếu tố như : giới, giai đoạn bệnh, mô bệnh học, tình trạng hút thuốc không ảnh hưởng tới thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm bệnh không tiến triển.

4.3. MỘT SỐ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA PHÁC ĐỒ

Hóa trị là phương pháp hiệu quả trong việc điều trị các bệnh ung thư bằng cách ngăn cản hoặc tiêu diệt các tế bào ung thư, giúp làm chậm sự phát triển của khối u, giúp giảm đau do bệnh đồng thời tạo thuận lợi cho xạ trị hoặc phẫu thuật. Bên cạnh đó hóa trị cũng có những tác động lên các tế bào lành đặc biệt là tế bào chưa trưởng thành gây nên các tác dụng không mong muốn lên cơ thể khi điều trị hóa trị. Do đó tác dụng không mong muốn của hóa chất luôn là một trong những vấn đề quan tâm hàng đầu khi điều trị hóa chất. Một số bệnh nhân có thể nguy hiểm đến tính mạng nếu tác dụng không mong muốn không được phát hiện và xử trí kịp thời. Ngoài ra, với những bệnh nhân dung nạp thuốc kém do nhiều tác dụng không mong muốn, bác sĩ lâm sàng cần phải cân nhắc việc giảm liều và trì hoãn liệu trình điều trị, thậm chí phải chuyển sang một phác đồ hóa chất khác. Nghiên cứu của chúng tôi trên bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn IIIB - IV, mục đích của điều trị là cải thiện triệu chứng và nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân, vì vậy việc cân nhắc giữa hiệu quả và tác dụng không mong muốn phải được đặt lên hàng đầu. Phác đồ hóa chất kết hợp pemetrexed với cisplatin là một trong những

phác đồ được chứng minh là có hiệu quả và an toàn cho bệnh nhân UTP giai đoạn muộn có mô bệnh học không phải tế bào nhỏ.

4.3.1. Một số tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết

Trên hệ huyết học, thiếu máu độ 1, 2, 3 và 4 trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu lần lượt là: 17%; 2,1%; 6,6% và 1,1%. Giảm bạch cầu là 19,1% trong đó giảm độ 3 và 4 là 9,6%. Giảm bạch cầu hạt là 23, 4%, độ 3-4 là 10,6%. Giảm tiểu cầu 8,5%.

Scagliotti và CS (2014) nghiên cứu trên 1725 bệnh nhân UTP giai đoạn muộn, trong đó có 839 bệnh nhân được điều trị pemetrexed và cisplatin, tỷ lệ hạ bạch cầu độ 3; 4 là 4,8%, hạ bạch cầu trung tính độ 3; 4 là 15,1%, thiếu máu độ 3; 4 là 5,6%, hạ tiểu cầu độ 3; 4 là 4,1% [11].

Kawano và CS (2013) nghiên cứu trên 50 bệnh nhân UTP giai đoạn muộn có mô bệnh học không phải tế bào nhỏ, không phải tế bào vảy được điều trị pemetrexed và cisplatin, tỷ lệ hạ bạch cầu độ 3; 4 là 2%, hạ bạch cầu trung tính độ 3; 4 là 15,1%, thiếu máu độ 3; 4 là 16%, hạ tiểu cầu độ 3; 4 là 4% [111].

Theo nghiên cứu LUX – Lung 3, Sequist LV và CS (2013) nghiên cứu trên 111 bệnh nhân UTP giai đoạn muộn có mô bệnh học UTBM tuyến được điều trị pemetrexed và cisplatin, tỷ lệ hạ bạch cầu độ 3; 4 là 8,1%, hạ bạch cầu trung tính độ 3; 4 là 18%, thiếu máu độ 3; 4 là 6,3% [163].

Nhìn chung, tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết trong nghiên cứu của chúng tôi thường thấp và tương tự như kết quả của các nghiên cứu nước ngoài. Điều này cũng khẳng định ưu điểm của phác đồ khi kết hợp pemetrexed với cisplatin trong điều trị bước một UTP giai đoạn muộn có mô bệnh học không phải tế bào nhỏ và không phải tế bào vảy.

4.3.2. Một số tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tăng men gan gặp ở 14,9% số bệnh nhân, tất cả tác dụng không mong muốn đều ở mức độ nhẹ (độ 1; 2); tăng creatine máu gặp ở 7 bệnh nhân, chiếm 7,4% số bệnh nhân, cả 7 bệnh nhân đều ở độ 1; nôn, buồn nôn gặp ở 19,1% số bệnh nhân, có 2 bệnh nhân ở mức độ nặng (độ 3), chiếm 2,1%. Một số độc tính khác như tiêu chảy, dị ứng, rụng tóc ít gặp trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

Scagliotti và CS (2008) nghiên cứu trên 1.725 bệnh nhân UTP giai đoạn muộn, trong đó có 839 bệnh nhân được điều trị pemetrexed và cisplatin, tỷ lệ nôn độ 3; 4 là 6,1%, buồn nôn độ 3; 4 là 7,2% [11].

Kawano và CS (2013) nghiên cứu trên 50 bệnh nhân UTP giai đoạn muộn có mô bệnh học không phải tế bào nhỏ, không phải tế bào vảy được điều trị pemetrexed và cisplatin, tỷ lệ tăng creatine là 30%, tất cả các bệnh nhân đều ở độ 1. Tỷ lệ tăng men gan là 40%, tất cả bệnh nhân đều ở mức độ nhẹ, độ 1; 2 [111].

Belani CP và CS (2014) nghiên cứu trên 57 bệnh nhân UTP giai đoạn muộn có mô bệnh học không phải tế bào nhỏ, không phải tế bào vảy được điều trị pemetrexed và cisplatin, tỷ lệ nôn, buồn nôn là 29%, trong đó độ 3; 4 là 2%. Tỷ lệ tiêu chảy là 16%, trong đó không có bệnh nhân nào ở độ 3; 4. Tỷ lệ tăng men gan độ 3; 4 là 4%. Tỷ lệ tăng creatine độ 3; 4 là 6% [147].

Novello và CS (2016) nghiên cứu trên 81 bệnh nhân UTP giai đoạn muộn có mô bệnh học không phải tế bào nhỏ, không phải tế bào vảy được điều trị pemetrexed và cisplatin, tỷ lệ tăng creatine trong máu là 16%, trong đó độ 3; 4 chỉ có 1,2%. Tỷ lệ nôn, buồn nôn là 30,9%, trong đó độ 3; 4 là 1,2% [149].

Theo nghiên cứu LUX – Lung 3, Sequist LV và CS (2013) nghiên cứu trên 111 bệnh nhân UTP giai đoạn muộn có mô bệnh học UTBM tuyến được

điều trị pemetrexed và cisplatin, tỷ lệ nôn, buồn nôn là 42,3%, trong đó độ 3; 4 là 2,7%. Tỷ lệ bệnh nhân tiêu chảy là 15,3%, không có bệnh nhân nào ở độ 3; 4 [163].

Như vậy kết quả các nghiên cứu trên đều cho thấy tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết của phác đồ Pemetrexed-Cisplatin đều ở mức thấp.

4.3.3. Mối liên quan giữa tác dụng không mong muốn với đáp ứng điều trị và sống thêm toàn bộ

Mặc dù hóa trị cải thiện thời gian sống thêm cho bệnh nhân UTPKTBN di căn nhưng hiệu quả của nó có thể bị ảnh hưởng bởi các tác dụng không mong muốn liên quan đến lâm sàng. Tác dụng không mong muốn có ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống, thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư.

Tác giả Pujol nghiên cứu 541 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn điều trị đơn chất pemetrexed hoặc Docetacel, tác giả nhận thấy thời gian sống thêm vượt trội ở các bệnh nhân không có tác dụng không mong muốn ở nhóm điều trị pemetrexed (PFS 5,8 tháng) [99]

Scagliotti và CS (2009) nghiên cứu trên 1.725 bệnh nhân UTP giai đoạn muộn cũng cho thấy ở nhóm bệnh nhân điều trị Pemetrexed-Cisplatin sống thêm toàn bộ trên nhóm không có tác dụng không mong muốn là 12,8 tháng và STKBTT là 6,3 tháng [14].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tình trạng hạ huyết sắc tố có ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị, thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian sống thêm không bệnh tiến triển của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

Tỷ lệ đáp ứng điều trị ở nhóm bệnh nhân không hạ huyết sắc tố cao hơn nhóm bệnh nhân có hạ huyết sắc tố ($p < 0,001$). Theo chúng tôi do tình trạng thiếu máu có ảnh hưởng tới quá trình chuyển hóa thuốc.

Tỷ lệ đáp ứng điều trị ở nhóm bệnh nhân không hạ bạch cầu cao hơn nhóm bệnh nhân hạ bạch cầu nhưng chưa có sự khác biệt

Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa đáp ứng điều trị và các tác dụng không mong muốn : giảm tiểu cầu, suy gan, suy thận.

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ ở nhóm bệnh nhân không bị hạ huyết sắc tố cao hơn nhóm bệnh nhân bị hạ huyết sắc tố ($p < 0,05$).

Thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển lâu hơn ở nhóm không có tác dụng không mong muốn giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm tiểu cầu, suy gan, suy thận nhưng chưa có sự khác biệt.

Sử dụng phân tích hồi quy Cox's, phân tích đa biến tìm hiểu mối liên quan giữa thời gian sống thêm bao gồm sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của bệnh nhân nghiên cứu với các tác dụng không mong muốn và một số yếu tố. Chúng tôi nhận thấy các yếu tố : tình trạng giảm huyết sắc tố, toàn trạng, tình trạng hút thuốc lá, đáp ứng điều trị bao gồm cả đáp ứng cơ năng và đáp ứng thực thể là các yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ, sống thêm bệnh không tiến triển với $p < 0,05$. Các yếu tố không ảnh hưởng đến thời gian sống thêm là giới, tuổi, giai đoạn bệnh, mô bệnh học và các tác dụng không mong muốn như giảm bạch cầu, tiểu cầu, tăng men gan và tăng Creatinin (với $p > 0,05$).

Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi tình trạng đáp ứng, chỉ số toàn trạng , giảm huyết sắc tố, tình trạng hút thuốc là các yếu tố có ảnh hưởng tới thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm bệnh không tiến triển. Các yếu tố như : giới, tuổi, giai đoạn bệnh, mô bệnh học và các tác dụng không mong muốn như giảm bạch cầu, tiểu cầu, tăng men gan và tăng Creatinin không ảnh hưởng tới thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm bệnh không tiến triển.

4.3.4. So sánh tác dụng không mong muốn của phác đồ pemetrexed – cisplatin và các phác đồ hóa trị khác

Như chúng ta đã biết, phác đồ hóa trị bao gồm 2 hóa chất dựa trên nền tảng platinum là phác đồ cơ bản điều trị UTP không tế bào nhỏ giai đoạn muộn khi bệnh nhân không có chỉ định điều trị thuốc đích hoặc không có điều kiện sử dụng thuốc điều trị đích. Trong hơn một thập kỷ vừa qua, mặc dù tái phát, di căn là gánh nặng trong điều trị bệnh ung thư, nhưng việc xuất hiện nhiều thuốc mới mang lại nhiều hy vọng mới cho bệnh nhân UTP giai đoạn muộn như nhóm taxan, gemcitabine, vinorelbine và pemetrexed. Tuy nhiên, hóa chất không chỉ tiêu diệt các tế bào ung thư mà cũng tiêu diệt luôn những tế bào lành, do đó tác dụng không mong muốn của hóa chất luôn là một trong những vấn đề quan tâm hàng đầu khi điều trị hóa chất. Khi so sánh về tác dụng không mong muốn giữa các phác đồ hóa chất, phác đồ pemetrexed kết hợp với cisplatin vẫn có tính an toàn cao đảm bảo hiệu quả điều trị.

Theo Scagliotti và CS (2008), khi so sánh về tác dụng không mong muốn độ 3; 4, phác đồ pemetrexed kết hợp với cisplatin có tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính, hạ bạch cầu trung tính có sốt, thiếu máu, hạ tiểu cầu, đặc biệt là rụng tóc thấp hơn hẳn so với phác đồ kết hợp gemcitabine và cisplatin [12]. Hơn nữa, khi điều trị phác đồ pemetrexed và cisplatin, bệnh nhân được truyền 3 tuần một lần, trong khi đó khi điều trị phác đồ gemcitabine và cisplatin, bệnh nhân thường phải đến truyền hóa chất hàng tuần, phần nào khiến cho bệnh nhân vất vả hơn trong quá trình điều trị.

Theo Y. Kim và CS (2014), khi so sánh về tác dụng không mong muốn độ 3; 4, phác đồ pemetrexed kết hợp với cisplatin an toàn hơn, cụ thể tỷ lệ hạ bạch cầu, hạ bạch cầu trung tính, rụng tóc thấp hơn hẳn phác đồ kết hợp docetaxel và cisplatin [164].

Như vậy, tổng hợp lại từ các nghiên cứu khác nhau, chúng tôi có thể đưa ra kết luận, phác đồ hóa chất kết hợp pemetrexed và cisplatin điều trị cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn là an toàn, các tác dụng không mong muốn thường ở mức độ nhẹ, có thể kiểm soát được bằng các thuốc hỗ trợ khi điều trị ung thư.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 94 bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB – IV được điều trị hóa chất phác đồ pemetrexed – cisplatin tại các khoa Nội - Bệnh viện K trung ương từ tháng 1/2014 đến tháng 10/2019, chúng tôi rút ra được một số kết luận như sau :

1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu

- Tuổi trung bình là 55,82. Tỷ lệ nam 80,9%, nữ 19,1%. Nam/nữ : 4,2/1. Tỷ lệ hút thuốc lá 72,3 %

- Triệu chứng lâm sàng thường gặp là ho, chiếm 68,4 %, tiếp đến là đau (66,7 %), khó thở (4,4%), sờ thấy hạch cổ (4,4%).

- Thể trạng PS1 : 51,1%; PS0 : 48,9 %. UTBM tuyến, chiếm 96,8 % ; giai đoạn IV là 97,9 %

2. Kết quả điều trị phác đồ pemetrexed kết hợp với cisplatin

- Tỷ lệ đáp ứng:

+ Đáp ứng cơ năng : Bệnh nhân đáp ứng cơ năng mức cải thiện chiếm tỷ lệ cao nhất (58,5%), bệnh nhân có đáp ứng cơ năng ổn định, xấu hơn có tỷ lệ lần lượt là 25,5%, 16,0%.

+ Đáp ứng thực thể một phần là 39,4 %, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 78,8%.

- Liên quan giữa đáp ứng thực thể và một số yếu tố

+ Tỷ lệ đáp ứng điều trị có mối liên quan với các yếu tố : thể trạng, giai đoạn bệnh, tình trạng hút thuốc và không liên quan với các yếu tố : độ tuổi, giới, mô bệnh học.

- Thời gian sống thêm:

+ Thời gian sống thêm trung bình BKTT là 7,23 tháng, trung vị STBKTT là 6,09 tháng

+ Thời gian sống thêm trung bình toàn bộ là 13,27 tháng, trung vị 12,03 tháng. Tỷ lệ sống thêm 1 năm là 41,5% ; 2 năm là 7,3%.

+ Liên quan giữa thời gian sống thêm và một số yếu tố : toàn trạng, đáp ứng cơ năng, đáp ứng thực thể, tình trạng hút thuốc , giảm huyết sắc tố là những yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ và STBKTT.

3. Tác dụng không mong muốn của phác đồ

- Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết : tỷ lệ giảm huyết sắc tố : 26,6% (độ 3-4 : 7,5%) ; tỷ lệ giảm bạch cầu là 19,1% trong đó giảm độ 3 và 4 là 9,6%. Tỷ lệ giảm bạch cầu hạt là 23, 4%, độ 3-4 là 10,6%. Giảm tiểu cầu là 8,5%

- Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết : tỷ lệ tăng men gan là 14,9 % ; tăng creatine máu chiếm 7,4 % , đều ở độ 1-2; tỷ lệ nôn, buồn nôn gặp ở 19,1% số bệnh nhân, có 2,1%. mức độ nặng (độ 3).

- Mối liên quan giữa tác dụng không mong muốn với đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm: Giảm huyết sắc tố có mối liên quan với đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm bệnh không tiến triển

Hầu hết các tác dụng không mong muốn đều ở mức độ nhẹ, và không ảnh hưởng đến liều điều trị cho bệnh nhân.

KHUYẾN NGHỊ

Cho đến hiện nay phác đồ Pemetrexed-Cisplatin vẫn có hiệu quả và dung nạp tốt trên các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn di căn xa, không có các đột biến gen. Mặc dù với sự phát triển mạnh mẽ của sinh học phân tử và đã có thêm nhiều thuốc mới để điều trị phù hợp với các đột biến, tuy nhiên do giá thành vô cùng đắt nên việc tiếp cận điều trị trở nên hạn chế. Do đó phác đồ Pemetrexed-Cisplatin vẫn nên tiếp tục được áp dụng điều trị cho các bệnh nhân UTPKTBN tiến triển.

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

1. Nguyễn Việt Hà, Nguyễn Tuyết Mai. Kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB –IV bằng phác đồ Pemetrexed – Cisplatin. Tạp chí Y học Việt Nam, số 01 năm 2021: 264-268.
2. Nguyễn Việt Hà, Nguyễn Tuyết Mai. Ung thư phổi không tế bào nhỏ - Lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh. Tạp chí Y Dược học. số 21 năm 2021: 113-117.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Worldwide. Lung Cancer Incidence and Mortality (2020) Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:7-30.
3. World Health Organization- International Agency for Research on Cancer. Globocan Asia Fact Sheet 2020. Available at <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/935-asia-factsheets.pdf>. Accessed May 2020.
4. Travis WD (2015). Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Pathology and Genetics, IARC, France
5. Hà Hoàng Kiệt (2014). *Ung thư phổi, chẩn đoán và điều trị*. Bệnh học nội khoa, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
6. Baggstrom MQ, Stinchcombe TE, Fried DB et al.(2007). Third-generation chemotherapy agents in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Oncol*. 2007; 2 (9): 845–853
7. Pallis AG, Agelaki S, Agelidou A, et al (2010). A randomized phase III study of docetaxel / carboplatin combination versus docetaxel monotherapy as second line treatment for advanced nonmetastatic / metastatic lung cancer patients. *BMC cancer*, 10, 633.
8. Gao G, Jiang J, Liang X, et al (2009). Analysis of platinum plus gemcitabine or vinorelbine for the treatment of non-small cell lung cancer. *Lung cancer*, 65 (3), 339-344
9. Jones RJ, Twelves CJ (2002). Pemetrexed: a multi-targeting anti-cancer drug (Alimta, LY-231514) *Expert Rev Anticancer Ther*, 2, 13-22. doi: 10.1586 / 14737140.2.1.13.

10. Rossi A, Ricciardi S, Maione P, de Marinis F, Gridelli C (2009). Pemetrexed for advanced lung cancer without psoriasis. *Lung cancer*, 66 (2), 141-149.
11. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J et al (2008). Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 26(21), 3543-3551.
12. Scagliotti G, Hanna N, Fossella F, et al (2009). Differential effects of pemetrexed histologic NSCLC: review of two phase III studies. *Cancer specialist*, 14 (3), 253-263.
13. Scagliotti GV et al (2009) Survival without toxicity for cisplatin plus pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemo-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer: A risk-benefit analysis of a large phase III study. *Eur J Cancer* Volume 45, Issue 13, P2298-2303
14. Orlando M, et al (2009) Efficacy of pemetrexed-cisplatin (PC) in East Asian patients (pts): Subgroup analysis of a phase III study comparing PC versus gemcitabine-cisplatin (GC) in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. Volume 27, Issue 15_suppl
15. Andreas S, Rittmeyer A, Hinterthaler M et al (2013). Smoking cessation in lung cancer-achievable and effective. *Dtsch Arztebl Int*, 110(43), 719-24
16. Secretan B, Straif K, Baan R, et al (2009). A review of human carcinogens--Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol*;10:1033-1034.
17. Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. *Int J Epidemiol* 2007;36:1048-1059.
18. Brock MV, Ford JG, et al. Epidemiology of lung cancer (2013). Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*;143:e1S-e29S. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23649439>.

19. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, et al (2009). A review of human carcinogens--part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol*,10, 453-454
20. Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, et al (2005). The global burden of disease due to occupational carcinogens. *Am J Ind Med*, 48, 419-431.
21. Humans IWGotEoCRt (2012). Arsenic, metals, fibres, and dusts. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 100, 11-465
22. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer(2011).Epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med* ;32:605-44. 10.1016/j.ccm.2011.09.001.
23. Mogi A, Kuwano H (2011). TP53 mutations in non-small-cell lung cancer. *J Biomed Biotechnol*. 2011:583-929
24. De Bruin EC, McGranahan N, Mitter R, et al (2014). Spatial and temporal diversity in genomic instability processes determine lung cancer progression. *Science*. October 10, 346 (6206): 251-6.
25. Spiro SG, MK Gould and GL Colice (2007). Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 132(3 Suppl): p. 149s-160s.
26. Cheville A L, Novotny P J, Sloan J A et al (2011). The value of a symptom cluster of fatigue, dyspnea, and cough in predicting clinical outcomes in lung cancer survivors. *J Pain Symptom Manage*, 42(2), pp. 213-21.
27. Charles B, Simone II, Joshua A. Jones (2013) Palliative care for patients with locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer. *Annals of Palliative Medicine* PDF Pages: 158-160
28. Chi Y., Gao S., Du F. et al (2016). Diagnosis, treatment, and prognosis of bronchopulmonary carcinoid: an analysis of 74 patients. *Anticancer Drugs*,. 27(1), 54-9

29. Murray N (1990). Lung cancer in the 1990. *Can Fam Physician*, 36, pp. 960-4.
30. Patil T, Aisner DL, Noonan SA et al (2016). Malignant pleural disease is highly associated with subsequent peritoneal metastasii patients with stage IV non-small cell lung cancer independent of oncogene status. *Lung Cancer*, 96: p. 27-32.
31. Tyszka A, Szela S, Pozowska M et al (1981). Metastases to the pericardium with cardiac tamponade and to the cervico-supraclavicular lymph nodes as the first symptom of bronchial cancer. *Wiad Lek*, 34(9): p. 757-9
32. Panagopoulos N, Leivaditis V, Koletsis E, et al (2014). Pancoast tumors: characteristics and preoperative assessment. *J Thorac Dis*, 6 Suppl 1: p. S108-15.
33. Kong YX, Wright G, Pesudovs K, et al (2007). Horner syndrome. *Clin Exp Optom*, 90(5): p. 336-44.
34. Zhang, K. and Y. Huang (2006), Clinical features and diagnosis of pulmonary lymphangitic carcinomatosis. *Ai Zheng*, 25(9): p. 1127-30.
35. Cheek G A (2007). Lung cancer. *Respiratory Disease*, 3 ed, *Wilkins*, Philadelphia.
36. Munden RF, Swisher SS, Stevens CW, et al (2005). Imaging of the patient with non-small cell lung cancer. *Radiology*, 237(3): p. 803-18
37. Bùi Anh Thắng (2010). *Vai trò chụp cắt lớp vi tính đa dãy trong phân giai đoạn ung thư phế quản phổi*. Luận văn bác sĩ chuyên khoa II. Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
38. Harvey I. Pass, David P.C, David H.J, John D.M (2010). Principles and practice of lung Cancer 2010. 4rd edition, Lippincott William and Wilkins a Wolters Kluwer Company
39. Lê Hữu Linh và Phan Thanh Hải (2004). Chụp cắt lớp điện toán đa lát cắt: các ứng dụng mới trong bệnh lý lồng ngực. *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, 8, 145.

40. W. De Wever, J. Coolen, J.A. Verschakelen (2011). Imaging techniques in lung cancer. *Breathe* 7: 338-346; DOI: 10.1183/ 20734735 .022110.
41. Ngô Quang Định (2011). *Bước đầu nghiên cứu giá trị của chụp cộng hưởng từ toàn thân trong đánh giá giai đoạn của ung thư phổi*. Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ nội trú bệnh viện. Trường Đại học Y Hà Nội
42. Li B, Li Q, Chen C et al (2014). A systematic review and meta-analysis of the accuracy of diffusion-weighted MRI in the detection of malignant pulmonary nodules and masses. *Acad Radiol*, 21(1): p. 21-9.
43. Cieszanowski A, Lisowska A, Dabrowska M et al. (2016), MR Imaging of Pulmonary Nodules: Detection Rate and Accuracy of Size Estimation in Comparison to Computed Tomography. *PLoS One*, 11(6): p. e0156272
44. Bruzzi JF, Komaki R, Walsh GL et al (2008). Imaging of non-small cell lung cancer of the superior sulcus: part 2: initial staging and assessment of resectability and therapeutic response. *Radiographics*. 28(2):561-72
45. A.Khalila, V.Gounant , A.Hess, M.P.Debray (2016).Contribution of magnetic resonance imaging in lung cancer imaging. *Diagnostic and Interventional Imaging*. Volume 97, Issue 10. 991-1002
46. Chao F., Zhang H. (2012). PET/CT in the staging of the non-small-cell lung cancer. *Journal of Biomed Biotechnol*: 739-83
47. Antoch G, Stattaus J, Nemat AT et al (2003). Non - small cel lung cancer: Ddal- mordality PET/CT in preoperative in staging. *Radiology*, 229, pp. 526-533.
48. Turkmen C, Sonmezoglu K, Toker A et al (2007). The additional value of FDG PET imaging for distinguishing N0 or N1 from N2 stage in preoperative staging of non-small cell lung cancer in region where the prevalence of inflammatory lung disease is high. *Clin Nucl Med*, 32(8): 607-12

49. Ladron de Guevara HD, Furnaro LF, Yévenes AS et al (2015). Positron emission tomography/computed tomography for lung cancer staging. *Rev Med Chil*, 143(1):22-9.
50. Qu X, Huang X, Yan W et al (2012). A meta-analysis of 18FDG-PET-CT, 18FDG-PET, MRI and bone scintigraphy for diagnosis of bone metastases in patients with lung cancer. *Eur J Radiol*, 81(5): p. 1007-15
51. Lee SM, Goo JM, Park CM et al (2016). Preoperative staging of non-small cell lung cancer: prospective comparison of PET/MR and PET/CT. *Eur Radiol*. 26 (11): 3850-3857.
52. Jin X, Liang N, Wang M et al (2016). Integrin Imaging with 99mTc-3PRGD2 SPECT/CT Shows High Specificity in the Diagnosis of Lymph Node Metastasis from Non-Small Cell Lung Cancer. *Radiology*, 281 (3): 958-966
53. Wiese T., Kvale P.A. (2005). *Bronchoscopy. Baums Textbook of pulmonary diseases, 7th ed, Lippincott William & Wilkins, Philadelphia*: 81-92.
54. Colella S, Vilmann P, Konge L et al (2014). Endoscopic ultrasound in the diagnosis and staging of lung cancer. *Endosc Ultrasound*, 3(4): 205-12.
55. Shaham D (2000). Semi-invasive and invasive procedures for the diagnosis and staging of lung cancer. I. Percutaneous transthoracic needle biopsy. *Radiol Clin North Am*, 38(3): 525-34
56. American Cancer Society (2012). Lung Cancer Facts & Figures. Atlanta, G. <http://www.cancer.org/downloads>.
57. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG et al (2015). The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*, 10(9): 1243-60.

58. Shimosato Y. (2010). Pulmonary Neoplasms. Diagnostic surgical pathology, Lippincott William & Wilkins, Philadelphia, pp. 1069-15
59. Sobol RE, Astarita RW, Hofeditz C et al (1987). Epidermal growth factor receptor expression in human lung carcinomas defined by a monoclonal antibody. *J Natl Cancer Inst*, 79(3): 403-7.
60. Biernacka A, Tsongalis PD, Peterson J D et al (2016). The potential utility of re-mining results of somatic mutation testing: KRAS status in lung adenocarcinoma. *Cancer Genet*. 209(5): 195-8
61. Castellanos EH, Horn L (2016). Re-Evaluating Progression in an Era of Progress: A Review of First- and Second-Line Treatment Options in Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist*. 21(6): 755-61.
62. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al (2009). Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4- ALK. *J Clin Oncol*; 27:4247-4253
63. Wong DW, Leung EL, So KK, et al (2009). The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer*, 115(8): 1723-33.
64. Ali G, Proietti A, Pelliccioni S, et al (2014). ALK rearrangement in a large series of consecutive non-small cell lung cancers: comparison between a new immunohistochemical approach and fluorescence in situ hybridization for the screening of patients eligible for crizotinib treatment. *Arch Pathol Lab Med*, 138(11): 1449-58.
65. Sanchez-Torres JM, Viteri S, Molina MA et al (2013). BRAF mutant non-small cell lung cancer and treatment with BRAF inhibitors. *Transl Lung Cancer Res*, 2(3): 244-50

66. Melosky B, Chu Q, Juergens R et al (2016). Pointed Progress in Second-Line Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Rapidly Evolving Field of Checkpoint Inhibition. *J Clin Oncol*, 34(14): 1676-88.
67. Kerr KM, Tsao MS, Nicholson AG et al (2015). Programmed Death-Ligand 1 Immunohistochemistry in Lung Cancer: In what state is this art? *J Thorac Oncol*, 10(7): 985-9
68. Kerr KM and MC Nicolson (2016). Non-Small Cell Lung Cancer PD-L1 and the Pathologist. *Arch Pathol Lab Med*, 140(3): 249-54.
69. Mazieres J, Zalcman G, Crino L, et al (2015). Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: Results from the EUROS1 cohort. *J Clin Oncol*;33:992-999
70. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al (2012). ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*; 30:863-870
71. Kazandjian D, Blumenthal GM, Luo L, et al (2016). Benefit-risk summary of crizotinib for the treatment of patients with ROS1 alteration-positive, metastatic non-small cell lung cancer. *Oncologist*; 21:974-980
 - Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): Version 5.0, 2017. Available at https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50.
72. Gatalica Z, Xiu J, Swensen J, Vranic S. (2019).Molecular characterization of cancers with NTRK gene fusions. *Mod Pathol*; 32:147-153
73. Farago AF, Taylor MS, Doebele RC, et al (2018). Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer harboring an NTRK gene fusion. *JCO Precis Oncol*; . PO.18.00037

74. Vansteenkiste JF, Van De Kerkhove C, Wauters E, Van Mol P (2019). Capmatinib for the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*;19:659-671.
75. Vuong HG, Ho ATN, Altibi AMA, et al (2018). Clinicopathological implications of MET exon 14 mutations in non-small cell lung cancer - A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*;123:76-82
76. Gautschi O, Milia J, Filleron T, et al (2017). Targeting RET in patients with RET-rearranged lung cancers: Results from the global, multicenter RET registry. *J Clin Oncol*;35:1403-1410.
77. Okamura K., Takayama K., Izumi M., et al (2013). Diagnostic value of CEA and CYFRA 21-1 tumor markers in primary lung cancer, www.ncbi.nlm.nih.gov, 80(1): 9-45
78. Nguyễn Thị Kim Oanh (2014). Nghiên cứu giá trị chẩn đoán của một số dấu ấn khối u ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, *Tạp chí Y dược học quân sự*, 9 (2014): 133-137
79. Goldstraw P (2009). The 7th Edition of TNM in Lung Cancer: what now? *J Thorac Oncol*, 4(6): 671-3
80. Manser R, Wright G, Hart D et al (2005). Surgery for early stage non-small cell lung cancer, in Cochrane Database Syst Rev: CD002142
81. PORT Meta-analysis Trialists Group (1998). Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet*, 352(9124), 257-63.
82. Deygas N, Froudarakis M, Ozenne G et al (2001). Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma. *Chest*, 120(1), 26-31.
83. Strauss GM, Herndon JE, Maddaus MA et al (2008). Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol*, 26(31), 5043-51.

84. J.P. Wisnivesky, M. Bonomi, C. Henschke, et al. Radiation therapy for the treatment of unresected stage I–II non-small cell lung cancer. *Chest*, 128 (2005):1461-1467
85. Gauden S, Ramsay J, and Tripcony L (1995). The curative treatment by radiotherapy alone of stage I non-small cell carcinoma of the lung. *Chest*, 108(5), 1278-82.
86. Winton T, Livingston R, Johnson D et al (2005). Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 352(25), 2589-97.
87. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV et al (2008). Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*, 26(21), 3552-9.
88. Dosoretz DE, Katin MJ, Blitzer PH et al (1992). Radiation therapy in the management of medically inoperable carcinoma of the lung: results and implications for future treatment strategies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 24(1), 3-9.
89. Burdett, Stewart LA, and Rydzewska L (2007). Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006157.
90. Gilligan D, Nicolson M, Smith I et al (2007). Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review. *Lancet*, 369(9577), 1929-37.
91. Albain K. S., Rusch V. W., Crowley J. J. et al. (1995), Concurrent cisplatin, etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stage IIIA (N2) and IIIB nonsmall cell lung cancer: Mature results of southwest Oncology Group phase II study 8805, *Journal of clinical Oncology*, 13, 1880- 1892.

92. Støchkel Frank M, Schou Nørøxe D, Nygård L, et al.(2018) Fractional palliative thoracic radiotherapy in non-small cell lung cancer - useless or worthwhile? *BMC Palliat Care*; 17:15. 10.1186 / s12904-017-0270-4
93. Aupérin A, Le Péchoux C, Pignon JP et al (2006). Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol*, 17(3), 473-83.
94. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ et al (2011) Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst*, 103(19), 1452-60.
95. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2019). Lung cancer: diagnosis and management NICE Guide, No. 122 Mar. ISBN-13: 978-1-4731-3307-5
96. D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB et al (2005). Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *J Clin Oncol*, 23(13), 2926-36.
97. Pujol JL, Barlesi F and Daurès JP. (2006). Should chemotherapy combinations for advanced non-small cell lung cancer be platinum-based? A meta-analysis of phase III randomized trials. *Lung Cancer*, 51(3),335-45.
98. Pujol JL, Paul S, Chouaki N, et al. Survival without common toxicity criteria grade 3/4 toxicity for pemetrexed compared with docetaxel in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a risk-benefit analysis. *J Thorac Oncol* 2007;2:397–401
99. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group(1995). Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *Bmj*, 311(7010): p. 899-909

100. Rapp E, Pater JL, Willan A, et al (1988). Chemotherapy may prolong survival in patients with advanced non-small cell lung cancer - report of a multicenter randomized study in Canada. *J Clin Oncol*, 6: 633 - 641
101. Reck, M. and U. Gatzemeier (2004). Chemotherapy in stage-IV NSCLC. *Lung Cancer*, 45 Suppl 2: p. S217-22
102. Adjei AA (2004). Pemetrexed (ALIMTA), a novel multitargeted antineoplastic agent. *Clin Cancer Res*, 10(12 Pt 2): 4276s-4280s.
103. Zornosa C, Vandergrift JL, Kalemkerian GP, et al (2012). First-line systemic therapy practice patterns and concordance with NCCN guidelines for patients diagnosed with metastatic NSCLC treated at NCCN institutions. *J Natl Compr Canc Netw*, 10: 847-856
104. Delbaldo C, Michiels S, Rolland E et al (2007). Second or third additional chemotherapy drug for non-small cell lung cancer in patients with advanced disease. *Cochrane Database Syst Rev*, (4), CD004569.
105. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M et al (2007). Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 99(11), 847-57.
106. Trần Bảo Ngọc, Hoàng Minh Tú, Nguyễn Thị Hoa và cộng sự (2017). Kết quả điều trị phác đồ Paclitaxel - Cisplatin bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB, IV tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2(3/2017): 169-174.
107. Hàn Thị Thanh Bình (2018). *Nghiên cứu điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB, IV bằng hóa trị phác đồ Cisplatin kết hợp với Paclitaxel hoặc Etoposide*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
108. Hu X., Jiao S., Zhang S. et al. (2012), Efficacy and toxicity of pemetrexed or gemcitabine combined with cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small cell lung cancer, *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*, 15(10), 569-75.

109. Yamamoto, Nobuyuki, et al (2018). Randomized Phase III Study of Cisplatin With Pemetrexed and Cisplatin With Vinorelbine for Completely Resected Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer: The JIPANG Study Protocol. *Clinical lung cancer* 19.1: e1-e3.
110. Kawano Y, Fumiyoshi O, Noriko Y et al (2013). Pemetrexed and Cisplatin for the treatment of secretory non-small cell lung cancer in Japanese patients: A phase II study. *Anti-Cancer Research August*, 33 (8) 3327-3333
111. Nguyễn Thị Thái Hòa (2020). Kết quả điều trị Pemetrexed-Carboplatin ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn IV ở bệnh nhân cao tuổi, *Tạp chí Nghiên cứu khoa học*, Viện sức khỏe cộng đồng, 3(56): 13-16.
112. Nguyễn Thị Thái Hòa (2020). Vai trò của duy trì liên tục Pemetrexed trong ung thư phổi không tế bào nhỏ, không vảy giai đoạn tiến xa: kết quả phân tích sau cùng, *Tạp chí Nghiên cứu khoa học*, Viện sức khỏe cộng đồng, 3(56): 17-23.
113. Simon R (1989). Optimal two-phase designs for phase II clinical trials. *Testing Control Clin* 10 : 1 – 10.
114. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655.
115. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30; A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 85:365-376, 1993.
116. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 45(2), 228-47.

117. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. Additional copies are available from: Office of Communications, Division of Drug Information Center for Drug Evaluation and Research Food and Drug Administration. FDA-2005-D-0225
118. Nguyễn Hoài Nga, Bùi Diệu, Trần Văn Thuấn và cs (2011). Nhận xét một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng ung thư phổi nguyên phát. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam* số 3 - 2011.: 210 -215.
119. Bùi Xuân Tám (1996), *Tổng kết nghiên cứu lâm sàng, Xquang phổi chuẩn và các kỹ thuật xâm nhập chẩn đoán mô bệnh - tế bào ở bệnh nhân ung thư phế quản nguyên phát*. Áp dụng khoa học kỹ thuật phòng chống ung thư phổi ở Việt Nam, Tổng hội y dược học Việt Nam. Hội lao và bệnh phổi - Viện lao và bệnh phổi: 43-80
120. Lê Tuấn Anh (2012). *Nghiên cứu mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với hóa mô miễn dịch và yếu tố tăng trưởng nội mạch ở bệnh nhân ung thư phế quản*, Luận án tiến sỹ y học, Học viện Quân y
121. Trần Văn Thuấn (2014), Nhận xét đặc điểm hình ảnh nội soi của bệnh nhân ung thư phế quản phổi, *Y học thực hành*. 914 (Số 4/2014):. 82-85.
122. Wu C. F., Fu J. Y., Yeh C. J. et al. (2015), Recurrence Risk Factors Analysis for Stage I Non-small Cell Lung Cancer. *Medicine (Baltimore)*, 94(32):e1337
123. Lê Thu Hà (2008). *Đánh giá hiệu quả điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn IIIB - IV phác đồ Paclitaxel - Carboplatin tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội*. Luận án thạc sỹ y học. Trường Đại học Y Hà Nội
124. Nguyễn Công Minh (2009). *Đánh giá kết hợp đa mô thức trong điều trị Ung thư phổi không phải tế bào nhỏ tại Bệnh viện Chợ Rẫy trong 9 năm 1999- 2007*, *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, tập 13, phụ bản số 1, chuyên đề ngoại khoa.

125. Nguyễn Thị Lê (2012). *Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng phẫu thuật và hóa chất tại bệnh viện phổi trung ương. Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội*
126. Lê Thị Huyền Sâm (2012). *Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV bằng phác đồ Paclitaxel-Carboplatin tại Hải Phòng. Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.*
127. Nguyễn Việt Hà, Đặng Văn Khoa (2013), *Đánh giá hiệu quả phác đồ Paclitaxel – Cisplatin trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB- IV, Tạp chí Y học thực hành, (873) – số 6/2013, 28- 31*
128. Cung Văn Công (2015). *Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh cắt lớp vi tính đa dãy đầu thu ngược trong chẩn đoán ung thư phổi nguyên phát ở người lớn. Luận án Tiến sĩ Y học, Viện Nghiên cứu Khoa học Y dược lâm sàng 108*
129. Nguyễn Khắc Kiểm (2016), *Nghiên cứu nạo vét hạch theo bản đồ trong phẫu thuật điều trị ung thư phổi, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội*
130. Vũ Văn Vũ (1999). *Điều trị ung thư phổi nguyên phát tại trung tâm ung bướu TP HCM 1995 - 1997, Luận văn chuyên khoa cấp II ung thư học, Trường Đại học Y dược Thành phố HCM.*
131. Nguyễn Đình Kim (1990). *Tổng quan về ung thư phổi ở Việt Nam (phân tích 389 trường hợp điều trị phẫu thuật). Nội san Lao và Bệnh phổi, tập 7: 149-54.*
132. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M et al (2012). Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol, 13(3), 247-55*

133. Tạ Bá Thắng, Tạ Văn Thượng, Nguyễn Huy Lực (2015). Kết quả bước đầu điều trị hóa chất ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn, *Tạp chí Y học Việt Nam, số Chào mừng hội nghị khoa học thường niên Hội hô hấp Việt Nam*, 11(2015), chuyên đề, tr 34-40.
134. Nguyễn Hoài Nam (2004), Nghiên cứu hình thái giải phẫu bệnh và lâm sàng của ung thư phổi được điều trị bằng phẫu thuật, *Y học TP Hồ Chí Minh*. Phụ bản số 1 – tập 7, 61- 68.
135. Trần Đình Thanh, Hoàng Thị Quý, Lê Tiến Dũng và cs. (2006), Nhận xét bước đầu về ung thư phổi tại khoa Ung bướu BV Phạm Ngọc Thạch, *Y học TP. Hồ Chí Minh*, 10 (4), Chuyên đề: Ung Bướu học, tr. 312.
136. Trần Minh Thông, Lê Hoa Duyên, Nguyễn Ngọc Sơn và cs. (2010), Khảo sát đặc điểm lâm sàng-giải phẫu bệnh 36 trường hợp carcinôm tế bào gai ở phổi, *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 14 (2), Chuyên đề: HNKHKT BV Chợ Rẫy, tr. 380
137. Nguyễn Chi Lăng (1992). *Góp phần nghiên cứu chẩn đoán ung thư phổi phế quản bằng kỹ thuật soi phế quản ống mềm sinh thiết xuyên thành phế quản và chải rửa phế quản mù*. Luận án phó tiến sĩ y học. Trường Đại học Y Hà nội
138. Pu-Yuan Xing , Yi-Xiang Zhu, Le Wang et al (2019). What are the clinical symptoms and physical signs for non-small cell lung cancer before a diagnosis is made? A nationwide multicenter 10-year retrospective study in China. *Europe PMC*, 8 (8): 4055-4069.
139. Nguyễn Thị Thu Hương (2014). *Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV bằng phác đồ gemcitabine và cisplatin*. Luận án thạc sĩ y học. Trường Đại học Y Hà Nội.

140. Đinh Ngọc Việt (2014). *Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV bằng phác đồ docetaxel và carboplatin*. Luận án thạc sĩ y học. Trường Đại học Y Hà Nội.
141. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C et al (2009). Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*, 374(9699), 1432-40
142. Nguyễn Việt Cồ (1994). *Ung thư phổi, phế quản qua 573 trường hợp*. Nội san Lao và Bệnh phổi, 15, 18-29.
143. Phạm Văn Trường (2013). *Đánh giá hiệu quả hóa trị phác đồ vinorelbine - cisplatin trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIb-IV tại bệnh viện K*. Luận án thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội
144. Ngô Quốc Duy (2016). *Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV bằng phác đồ pemetrexed – cisplatin*. Luận án thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội
145. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010). *Ung thư phổi. Điều trị nội khoa bệnh ung thư*, Nhà xuất bản Y học, Hà nội, 81 - 98.
146. Belani CP, Yamamoto N, Bondarenko IM et al (2014). Randomized phase II study of pemetrexed/cisplatin with or without axitinib for non-squamous non-small-cell lung cancer. *BMC Cancer*, 14, 290
147. Doebele RC, Spigel D, Tehfe M et al (2015). Phase 2, randomized, open-label study of ramucirumab in combination with first-line pemetrexed and platinum chemotherapy in patients with nonsquamous, advanced/metastatic non-small cell lung cancer. *Cancer*, 121(6), 883-92

148. Novello S, Scagliotti G, de Castro G Jr et al (2016). Brief Report: An Open-Label, Multicenter, Randomized, Phase II Study of Cisplatin and Pemetrexed With or Without Cixutumumab (IMC-A12) as a First-Line Therapy in Patients With Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 12 (2): 383-389
149. Park S, Kim HJ, Choi CM et al (2016). Predictive factors for a long-term response duration in non-squamous cell lung cancer patients treated with pemetrexed. *BMC Cancer*, 7 16 : 417.
150. Nguyễn Bá Đức, Bùi Diệu, Trần Văn Thuận và cộng sự (2010). Tình hình mắc ung thư tại Việt nam năm 2010 qua số liệu của 6 vùng ghi nhận giai đoạn 2004 - 2008. *Tạp chí ung thư học Việt nam*, (1), 9 - 17.
151. Shepherd FA, Dancey J, Arnold et al (2001) Phase II study of pemetrexed disodium, a multitargeted antifolate, and cisplatin as first-line therapy in patients with advanced nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer*, 92, 595-600.
152. Nguyễn Đình Kim (1990). *Tổng quan về ung thư phổi ở Việt Nam (phân tích 389 trường hợp điều trị phẫu thuật)*. Nội san Lao và Bệnh phổi, tập 7: 149-54
153. Hoàng Đình Chân và CS (2004). Đánh giá kết quả phẫu thuật điều trị ung thư phổi tại bệnh viện K. *Tạp chí Y học thực hành*, số 489/2004. Hội thảo Quốc gia, Bộ Y tế xuất bản: 145 -148.
154. Phan Lê Thắng (2001). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học ung thư phổi nguyên phát đã phẫu thuật tại bệnh viện K 1999- 2001*. Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
155. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML et al (2007). Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*, 132(3 Suppl), 178S-201S.

156. Group NSCLC (2008). Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol*, 26(28), 4617-25
157. Patel JD, Bonomi P, Socinski MA et al (2009). Treatment rationale and study design for the pointbreak study: a randomized, open-label phase III study of pemetrexed/carboplatin/bevacizumab followed by maintenance pemetrexed/bevacizumab versus paclitaxel/carboplatin/bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 10(4), 252-6
158. Son C., Lee S. K., Choi P. J. et al. (2013), Characteristics of additional primary malignancies in Korean patients with non-small cell lung cancer, *J Thorac Dis.*, 5(6):737-44.
159. Spiro SG, Rudd RM, Souhami RL et al (2004). Chemotherapy versus supportive care in advanced non-small cell lung cancer: improved survival without detriment to quality of life. *Thorax*, 59(10), 828-36
160. Wu YL, Lu S, Cheng Y et al (2014). Efficacy and safety of pemetrexed/cisplatin versus gemcitabine/cisplatin as first-line treatment in Chinese patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 85(3), 401-7
161. Syrigos KN, Vansteenkiste J, Parikh P et al (2010). Prognostic and predictive factors in a randomized phase III trial comparing cisplatin-pemetrexed versus cisplatin-gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*, 21(3), 556-61
162. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N et al (2013). Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*, 31(27), 3327-34

163. Kim Y, Oh I, Jang T et al (2014). A randomized phase III study of docetaxel plus cisplatin versus pemetrexed plus cisplatin in first line non-squamous non-small cell lung cancer (NSQ-NSCLC). *Annals of Oncology*, 25(4).
164. Chih-Hsin Y, Lorinda S.M, Keunchil P et al (2010). Efficacy and Safety of Cisplatin/Pemetrexed Versus Cisplatin/Gemcitabine as First-Line Treatment in East Asian Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer: Results of an Exploratory Subgroup Analysis of a Phase III Trial. *Journal of Thoracic Oncology* Volume 5, Issue 5: 688-695.
165. Rossi A, Chiodini P2, Sun JM et al (2016). Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*, 15(11), 1254-62.

Phụ lục 1
BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

BỆNH VIỆN K

Mã bệnh án:.....

Số vào viện:.....

ID nghiên cứu:.....

Người cung cấp thông tin

Bệnh nhân

Người nhà

Khác:.....

A. Hành chính

Q1. Họ và tên:

.....
.....

Q2. Tuổi:

.....
.....

≤ 40

41-50

51-60

≥ 61

Q3. Giới tính: nam nữ

Q4. Nghề nghiệp hiện tại:

.....
.....

Q5. Nơi sống: thành thị nông thôn miền núi

Q6. Trình độ học vấn cấp I,II,III đại học sau đại học

B. Khám

1. Tiền sử

Q7. Hút thuốc lá chủ động thụ động không hút

Q8. Số năm hút thuốc:

..... năm

Q9. Bệnh lý nội khoa kèm theo:

.....

Q10. Bệnh lý ngoại khoa kèm theo:

.....

Q11. Thời điểm xuất hiện triệu chứng:

.....

Q12. Phác đồ đang dùng:

.....

.....

Q13. Giai đoạn bệnh:

.....

.....

Q14. Gia đình có người ung thư: có không

2. Triệu chứng

Q15. Lý do vào viện:

A.1 Ho

A.2 Kéo dài

A.2 Khan

A. Ho

A.3 Máu

A.4 Đau ngực

A.5 Khó thở

A.6 Sốt

B. Đau 1. Khác

B.1.1 Bụng

B.1.2 Lưng/Cột sống thắt lưng

B.1.3 Đầu

B.1.4 Xương

B.2.1 Đau ngực

2. Ngực B.2.2 Đau ngực khó thở

B.2.3 Đau ngực ho

B.2.4 Tức ngực

3. Hạch B.3.1 Hạch cổ

B.3.2 Hạch thượng đòn

C. Khám định kỳ kiểm tra

Q16. Triệu chứng xuất hiện đầu tiên:

.....

Q17. Thời gian từ triệu chứng → chẩn đoán:

..... tháng

Q18. Triệu chứng hiện tại:

.....

.....

.....

Q19. Số đợt hóa chất đã điều trị:

.....

2

3

4

5

6

Q20. Đáp ứng điều trị khối u phổi của bệnh nhân:

- Tiến triển
- Một phần
- Ổn định

Q21. Triệu chứng đầu tiên ở bệnh nhân:

- Đau (hạ sườn phải/lưng/ngực)
- Hạch cổ
- Ho (đau ngực/khan/máu)
- Khó thở/tức ngực

Q22. Đặc điểm khối u phổi

- A.1.1. Hai phổi
- 1. Phổi
 - A.1.2. Phổi trái
 - A.1.3. Phổi phải
- 2. Rốn phổi phải
 - A.3.1. Thùy dưới phổi phải
 - A.3.2. Thùy dưới phổi trái
 - A.3.3. Thùy giữa phổi phải
 - A.3.4. Thùy trên-dưới trái
 - A.3.5. Thùy trên phổi phải
 - A.3.6. Thùy trên phổi trái
 - A.3.7. Thùy trên và giữa phổi phải
- A. Vị trí khối u
 - 3. Thùy phổi
- B. Tình trạng hạch
 - B.1. Không phát hiện hạch
 - B.2. Hạch rốn phổi
 - B.3. Hạch trung thất cùng bên
 - B.4. Hạch trung thất đối bên ± hạch thượng đòn

Q23. Kích thước khối u phổi:.....

Q24. Phân loại TNM ở bệnh nhân UTPKTBN:

- | | | |
|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> T1 | <input type="checkbox"/> N0 | <input type="checkbox"/> M0 |
| <input type="checkbox"/> T2 | <input type="checkbox"/> N1 | <input type="checkbox"/> M1a |
| <input type="checkbox"/> T3 | <input type="checkbox"/> N2 | <input type="checkbox"/> M1b |
| <input type="checkbox"/> T4 | <input type="checkbox"/> N3 | |

Q25. Thời gian sống thêm không tiến triển:

..... tháng

Q26. Thời gian sống thêm toàn bộ:

..... tháng

3. Khám lâm sàng

Q27. Chiều cao:

.....
.....

Q28. Cân nặng hiện tại:

.....

Q29. PS PS0 PS1 PS2 PS3 PS4

Q30. Mạch

Q31. Huyết áp

Q32. Nhiệt độ

Kết quả cận lâm sàng sinh hoá máu

Q33. Hồng cầu

Q34. Bạch cầu

Q35. Huyết sắc tố

Q36. Hematocrit

Q37. Tiểu cầu

Q38. MCV

Q39. MCH

Q40. MCHC

- Q41. Ure
- Q42. Creatinin
- Q43. AST
- Q44. ALT
- Q45. Billirubin
- Q46. Xét nghiệm khác
-

Tác dụng không mong muốn

Q47. Nổi ban, tróc vảy, bong vảy có không

Phân độ độ 1 độ 2 độ 3 độ 4

Q48. Hồng ban có không

Phân độ độ 1 độ 2 độ 3 độ 4

Q49. Khô da có không

Phân độ độ 1 độ 2 độ 3 độ 4

Q50. Thay đổi móng có không

Phân độ độ 1 độ 2 độ 3 độ 4

Q51. Ngứa có không

Phân độ độ 1 độ 2 độ 3 độ 4

Q52. Nhiễm trùng có không

Phân độ độ 1 độ 2 độ 3 độ 4

Q53. Thay đổi sắc tố da có không

Phân độ độ 1 độ 2 độ 3 độ 4

Q54. Hội chứng bàn tay, bàn chân có không

Phân độ độ 1 độ 2 độ 3 độ 4

Q55. Nôn có không

Phân độ độ 1 độ 2 độ 3 độ 4

Q56. Tiêu chảy có không

Phân độ độ 1 độ 2 độ 3 độ 4

Q57. Viêm loét dạ dày có không

Phân độ độ 1 độ 2 độ 3 độ 4

Q58. Dị ứng có không

Phân độ độ 1 độ 2 độ 3 độ 4

Q59. Viêm niêm mạc miệng có không

Phân độ độ 1 độ 2 độ 3 độ 4

Q60. Mệt mỏi có không

Ghi rõ

Q61. Chán ăn có không

Ghi rõ

Q62. Rụng tóc có không

Ghi rõ

Q63. Viêm phổi có không

Ghi rõ

Q64. Đau cơ có không

Ghi rõ

Q65. Tim mạch có không

Ghi rõ

Q66. Thần kinh có không

Ghi rõ

Q67. Thính lực có không

Ghi rõ

Q68. Đau khớp có không

Ghi rõ

Q69. Sốc phản vệ có không

Ghi rõ

Q70. KPS

Chỉ số 100% 90% 80% 70% 60% 50% 40% 30%
 20% 10%

Q71. Cân nặng trước khi hóa trị (kg)

Q72. Khó thở có không

Q73. Viêm thực quản có không

Q74. Thiếu máu:

Giảm HST Độ 0 Độ 1 Độ 2 Độ 3, 4

Q75. Suy thận:

Creatinin Độ 0 Độ 1 Độ 2, 3, 4

Q76. Suy gan:

SGOT/SGPT

Độ 0

Độ I

Độ II

Độ III

Độ IV

Q77. Biểu hiện tác dụng không mong muốn khác

.....
.....
.....
.....

PHỤ LỤC 2 : PHÂN LOẠI GIAI ĐOẠN UNG THƯ PHỔI

* Phân loại TNM

T- u tiên phát (Primary Tumor).

T0 :Không thấy u tiên phát.

T1:U \leq 3cm, được bao bọc bởi phổi hoặc màng phổi tạng, không gần hơn phế quản thùy.

T1a : U \leq 2cm.

T1b : U > 2cm nhưng \leq 3cm.

T2 : U > 3cm nhưng \leq 7cm hoặc u có bất kỳ đặc điểm:

Xâm lấn vào màng phổi tạng, tổn thương tại phế quản gốc nhưng cách carina \geq 2cm, xẹp phổi/ viêm phổi tắc nghẽn lan đến rốn phổi nhưng không tổn thương toàn bộ phổi.

T2a : U > 3cm nhưng \leq 5cm.

T2b : U > 5cm nhưng \leq 7cm.

T3 : U > 7cm

Hoặc xâm lấn trực tiếp vào thành ngực, vòm hoành, thần kinh hoành, màng phổi trung thất, hoặc màng ngoài tim

Hoặc u ở phế quản gốc cách carina < 2cm

Hoặc xẹp phổi/ viêm phổi tắc nghẽn toàn bộ phổi

Hoặc có những u khác ở cùng thùy.

T4 : U có đường kính bất kỳ xâm lấn vào tim, mạch máu lớn, khí quản, thần kinh thanh quản quặt ngược, thực quản, thân đốt sống, hoặc carina.

Hoặc có những u khác ở thùy phổi khác cùng bên.

N- hạch vùng (Regional Lymph Nodes).

N0 :Không di căn vào hạch vùng.

N1 :Di căn vào hạch lympho quanh phế quản và/hoặc hạch quanh rốn phổi cùng bên và những hạch trong phổi, kể cả tổn thương xâm lấn trực tiếp.

N2 :Di căn vào hạch lympho trung thất và/hoặc dưới carina.

N3 :Di căn vào hạch lympho trung thất đối bên, hạch rốn phổi đối bên, hạch cơ bậc thang cùng hoặc đối bên, hoặc hạch lympho thượng đòn.

M- di căn xa (Distant **M**etastasis).

M0 :Không có di căn xa.

M1a :Có u khác ở thùy phổi đối bên

Hoặc u với những nốt (nodes) ở màng phổi hoặc sự lan tràn màng phổi ác tính (dissemination).

M1b : Di căn xa.

PHỤ LỤC 3 : THANG ĐIỂM ĐÁNH GIÁ TOÀN TRẠNG ECOG

0: Hoạt động bình thường.

1: Bị hạn chế hoạt động nặng, đi lại được và làm việc nhẹ.

2: Đi lại được nhưng không làm được các việc, hoàn toàn chăm sóc được bản thân, phải nghỉ ngơi dưới 50% thời gian thức.

3: Chỉ chăm sóc bản thân tối thiểu, phải nghỉ trên 50% thời gian.

4: Phải nằm nghỉ hoàn toàn.

PHỤ LỤC 4 : SO SÁNH PHÂN LOẠI TNM 7 VÀ TNM 8

Mô tả	Phân loại TNM 7	Phân loại TNM 8
T : Kích thước u		
0 cm (ung thư biểu mô tuyến lepidic đơn thuần)	T1a if $\leq 2\text{cm}$; t1b is $>2-3\text{cm}$	Tis (ais)
$\leq 0,5\text{cm}$ kích thước xâm lấn (ung thư biểu mô tuyến lepidic chiếm tổng kích thước $\leq 3\text{cm}$)	T1a if $\leq 2\text{cm}$;T1b is $>2-3\text{cm}$	T1mi
$\leq 1\text{cm}$	T1a	T1a
$>1-2\text{cm}$	T1a	T1b
$>2-3\text{cm}$	T1b	T1c
$>3-4\text{cm}$	T2a	T2a
$>4-5\text{cm}$	T2a	T2b
$>5-7\text{cm}$	T2b	T3
$>7\text{cm}$	T3	T4
Cách phế quản $> 2\text{cm}$ từ carina	T3	T2
Viêm phổi sau khối u	T3	T2
Xâm lấn cơ hoành	T3	T4
Xâm lấn màng phổi trung thất	T3	T4
N : Di căn hạch		
Không đánh giá được, không liên quan hoặc liên quan đến các hạch bạch huyết khu vực	NX, N0, N1, N2, N3	Không thay đổi
M : Di căn xa		
Di căn trong lồng ngực	M1a	M1a
Di căn xa một vị trí	M1b	M1b
Di căn xa nhiều vị trí	M1c	M1c

PHỤ LỤC 5: BẢNG BIẾN SỐ NGHIÊN CỨU

STT	Biến số	Định nghĩa biến	Phân loại biến số	PP/Cách thu thập thông tin
I	Thông tin chung về ĐTNC			
1	Tuổi	Tuổi hiện tại của ĐTNC tính theo năm dương lịch	Định lượng	Bệnh án NC
2	Giới tính	Giới tính của ĐTNC	Nhị phân	Bệnh án NC
3	Ngày vào viện	Ngày nhập viện đầu tiên	Định danh	Bệnh án NC
4	Tình trạng hút thuốc	Tình trạng có hút thuốc hay không của ĐTNC	Nhị phân	Bệnh án NC
5	Ngày tử vong , kết thúc theo dõi	Ngày tử vong, mất theo dõi, kết thúc theo dõi của ĐTNC	Định danh	Bệnh án NC
5	Triệu chứng đầu tiên	Triệu chứng xuất hiện đầu tiên của ĐTNC	Định danh	Bệnh án NC
6	Triệu chứng hô hấp:	Triệu chứng hô hấp của ĐTNC	Định danh	Bệnh án NC
7	Triệu chứng toàn thân	Triệu chứng toàn thân của ĐTNC	Định danh	Bệnh án NC
8	Toàn trạng	Chỉ số toàn trạng của ĐTNC	Định danh	Bệnh án NC
II	Kết quả nghiên cứu			
9	Kích thước u nguyên phát	Kích thước lớn nhất của u nguyên phát tính theo mm của ĐTNC	Định lượng	Bệnh án NC
10	Vị trí u nguyên phát	Vị trí u nguyên phát tại phổi của ĐTNC	Định danh	Bệnh án NC
11	Hình ảnh tổn thương qua nội soi	Hình ảnh tổn thương qua nội soi phế quản của ĐTNC	Định danh	Bệnh án NC
12	Di căn hạch	Di căn hạch trung thất, rốn	Định lượng	Bệnh án NC

STT	Biến số	Định nghĩa biến	Phân loại biến số	PP/Cách thu thập thông tin
		phổi của ĐTNC		
13	Vị trí, số lượng di căn xa	Vị trí, số lượng di căn xa ngoài phổi của ĐTNC	Định lượng	Bệnh án NC
14	Phân loại TNM	Phân loại giai đoạn TNM của ĐTNC	Định danh	Bệnh án NC
15	Mô bệnh học	Phân loại mô bệnh học khối u phổi của ĐTNC	Định danh	Bệnh án NC
12	Số chu kì hóa trị	Số chu kì hóa trị của ĐTNC	Định lượng	Bệnh án NC
13	Đáp ứng cơ năng	Tình trạng đáp ứng cơ năng sau điều trị hóa trị PC của ĐTNC	Định danh	Bệnh án NC
14	Đáp ứng thực thể	Tình trạng đáp ứng thực thể sau điều trị hóa trị PC của ĐTNC	Định lượng	Bệnh án NC
15	Thời gian sống thêm BKT	Thời gian sống thêm từ ngày bắt đầu điều trị đến khi BTT hoặc tử vong không do BTT của ĐTNC	Định lượng	Bệnh án NC
16	Thời gian sống thêm toàn bộ	Thời gian sống thêm từ ngày bắt đầu điều trị đến khi tử vong, mất theo dõi hoặc kết thúc nghiên cứu của ĐTNC	Định lượng	Bệnh án NC
II	Tác dụng không mong muốn của phác đồ			
17	SGOT	Chỉ số đánh giá chức năng gan của ĐTNC	Định lượng	Bệnh án NC
18	SGPT	Chỉ số đánh giá chức năng gan của ĐTNC	Định lượng	Bệnh án NC
19	Ure	Chỉ số đánh giá chức năng thận của ĐTNC	Định lượng	Bệnh án NC

STT	Biến số	Định nghĩa biến	Phân loại biến số	PP/Cách thu thập thông tin
20	Creatinin	Chỉ số đánh giá chức năng thận của ĐTNC	Định lượng	Bệnh án NC
21	Hồng cầu	Chỉ số hồng cầu trong máu ngoại vi của ĐTNC	Định lượng	Bệnh án NC
22	Huyết sắc tố	Chỉ số huyết sắc tố trong máu ngoại vi của ĐTNC	Định lượng	Bệnh án NC
23	Bạch cầu, BCDNTT	Chỉ số bạch cầu, BCDNTT trong máu ngoại vi của ĐTNC	Định lượng	Bệnh án NC
24	Tiểu cầu	Chỉ số tiểu cầu trong máu ngoại vi của ĐTNC	Định lượng	Bệnh án NC
25	Tiêu chảy	Tình trạng, số lần tiêu chảy của ĐTNC	Định lượng	Bệnh án NC
26	Nôn và buồn nôn	Tình trạng, số lần nôn và buồn nôn của ĐTNC	Định lượng	Bệnh án NC
26	Dị ứng	Tình trạng dị ứng của ĐTNC	Định lượng	Bệnh án NC
27	Rụng tóc	Tình trạng rụng tóc của ĐTNC	Định lượng	Bệnh án NC

BỆNH ÁN MINH HỌA

Hành chính

BN nam 69 tuổi

Ngày vào viện : 22/2/2016

Lý do : Ho ra máu, đau lưng

Bệnh sử : Khoảng 03 tháng trước ngày vào viện bệnh nhân ho ra máu rải rác số lượng ít, máu sẫm màu sau đó 1 tháng xuất hiện đau lưng, mệt nhẹ , không sốt, không khó thở.

TS : Hút thuốc lá 40 năm , 2 bao/ ngày

Khám lâm sàng :

Bệnh nhân ho ra máu rải rác sẫm màu, đau vùng cột sống ngực âm ỉ , không khó thở, không sốt

Thể trạng hơi gầy. Da, niêm mạc hồng, không phù, không xuất huyết dưới da

Hạch ngoại vi không to, tuyến giáp không sờ thấy

Phổi : Lòng ngực cân đối, RRFN rõ, không có ran

Tim nhịp đều T1T2 rõ, không có tiếng tim bệnh lý

Không liệt khu trú

Khám cận lâm sàng

CT ngực : Nốt tỷ trọng tổ chức kích thước ~ 25x17mm phân thùy VI phổi trái, bờ không đều, sau tiêm ngấm thuốc.

Hạch trung thất đối bên, hạch dưới carina

MRI : Tổn thương di căn đốt sống ngực 7.

Xạ hình xương : Di căn xương đốt sống ngực 7

Mô bệnh học : Ung thư biểu mô tuyến

Xét nghiệm gen : Đột biến EGFR âm tính

CT não, siêu âm ổ bụng không phát hiện tổn thương

Chẩn đoán

Ung thư phổi T1c N3 M1a

Giai đoạn IVA. PS = 0

Điều trị :

Hóa chất : Pemetrexed – Cisplatin x 06 ck

Thuốc chống hủy xương , xạ trị

Sau 06 chu kì : Bệnh nhân hết ho máu, không đau lưng, không khó thở.

Không mất ngủ, tăng cân

CT ngực : tổn thương thu gọn 60%.

Xạ hình xương sau 6 chu kì tổn thương cột sống thu gọn không có tổn thương mới

BN tiếp tục được điều trị duy trì Pemetrexed 20 chu kì

Hình ảnh CT ngực trước điều trị và sau điều trị 3 chu kì, 6 chu kì

