

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Đặt vấn đề

Ung thư phổi (UTP) là ung thư phổ biến nhất và là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến tử vong trên toàn thế giới trong những năm gần đây.

Liên quan giữa UTP với viêm và đáp ứng viêm ngày càng được quan tâm và có liên quan chặt chẽ với nhau. Viêm đóng vai trò quan trọng trong tạo vi môi trường u, thúc đẩy tăng sinh và tăng trưởng khối u, xâm lấn tế bào u, tăng sinh mạch, tăng tốc di căn và thời gian sống thêm của bệnh nhân. Bởi vậy, dấu ấn viêm có thể trở thành yếu tố phù hợp trong tiên lượng UTP. Việc xác định các dấu ấn viêm và đáp ứng miễn dịch dễ thực hiện, với chi phí thấp và được sử dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng như số lượng tiểu cầu (SLTC), số lượng bạch cầu (SLBC), lymphô, mônô, bạch cầu trung tính (BCTT), tỷ lệ bạch cầu trung tính/lymphô (NLR), tỷ lệ số lượng tiểu cầu/lymphô (PLR).

Bên cạnh việc phát hiện mối liên quan giữa những dấu ấn viêm với phát triển ung thư, thì gần đây cũng có một số nghiên cứu về những bất thường đông cầm máu trên bệnh nhân UTP đã được ghi nhận. Thay đổi đông cầm máu thường được phát hiện trong ung thư phổi và mức độ hoạt hóa hệ thống đông cầm máu và tiêu sợi huyết có liên quan đến tiến triển lâm sàng của bệnh.

Hoạt hóa hệ thống đông cầm máu và tiêu sợi huyết (TSH) ở bệnh nhân UTP có thể biểu hiện ở mức độ lâm sàng và cận lâm sàng. Đó là một phản ứng phức tạp, có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của huyết khối và triệu chứng bệnh. Bệnh nhân (BN) có biểu hiện huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc tăng đông mức độ cận lâm sàng luôn liên quan đến tăng trưởng khối u, di căn, điều hòa đáp ứng viêm, tăng sinh mạch, và có tiên lượng xấu.

Trên thế giới đã có một số nghiên cứu về thay đổi huyết học, đông cầm máu và hệ thống tiêu sợi huyết trên bệnh nhân UTP. Song ở Việt Nam những nghiên cứu về vấn đề này còn ít, trong khi đó UTP là bệnh khá phổ biến. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu:

1. *Nghiên cứu sự thay đổi các chỉ số tế bào máu ngoại vi và đông máu trên bệnh nhân ung thư phổi nguyên phát.*
2. *Phân tích mối liên quan giữa thay đổi một số chỉ số tế bào máu ngoại vi và đông máu với đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân ung thư phổi nguyên phát.*

2. Tính cấp thiết của luận án

Theo Tổ chức Y tế thế giới báo cáo năm 2012 ước khoảng 1,8 triệu người mới mắc và khoảng 1,59 triệu bệnh nhân tử vong do UTP trên toàn cầu. Đến năm 2018 con số này tăng lên khoảng 2,1 triệu người mới mắc và khoảng 1,8 triệu bệnh nhân tử vong. Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong điều trị và chẩn đoán UTP, nhưng tiên lượng UTP vẫn còn là vấn đề khó khăn, tỷ lệ sống thêm sau 5 năm thấp, chỉ khoảng 15%.

3. Những đóng góp mới của luận án

- Xác định được tỷ lệ thiếu máu, tăng số lượng bạch cầu, tăng số lượng tiểu cầu, tăng lượng fibrinogen, nồng độ D-dimer và tỷ lệ bất thường một số chất kháng đông sinh lý ở bệnh nhân UTP.

- Tỷ lệ huyết khối

- Mối liên quan giữa thể mô bệnh học, NLR, PT(%), lượng fibrinogen, và nồng độ D-dimer với kích thước khối u.

- Liên quan giữa SLTC, lượng fibrinogen và nồng độ D-dimer với giai đoạn bệnh.

- Xác định được các yếu tố gồm SLBC, LMR, PT(%) và CT_{INTEM} - là những yếu tố có giá trị tiên lượng độc lập với TGSTTB ở bệnh nhân UTP nguyên phát.

4. Bố cục của luận án: Luận án gồm 146 trang. Ngoài phần đặt vấn đề (2 trang), kết luận và kiến nghị (3 trang), luận án có 4 chương. Chương 1: Tổng quan (35 trang); Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (18 trang); Chương 3: Kết quả nghiên cứu (37 trang); Chương 4: Bàn luận (51 trang). Luận án có 47 bảng, 16 biểu đồ, 2 hình minh họa và 4 sơ đồ. Luận án có 203 tài liệu tham khảo, trong đó có 19 tài liệu tiếng Việt và 172 tài liệu tiếng Anh.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Đặc điểm dịch tễ, yếu tố nguy cơ và cơ chế gây ung thư phổi

1.1.1. Đặc điểm dịch tễ học ung thư phổi nguyên phát

UTP cũng là ung thư có tỷ lệ tử vong cao nhất trên toàn cầu. Theo thống kê của TCYTTG (2018) ước có khoảng 1,8 triệu trường hợp tử vong do UTP và chiếm 18,4% tổng số trường hợp tử vong do ung thư. Ở Việt Nam, năm 2012, có trên 19.000 trường hợp tử vong do UTP, chiếm tổng số 20,6%. Tỷ lệ tử vong ở nam giới là 37,2/100.000 dân, ở nữ giới là 10,9/100.000 dân. Đến năm 2018 số ca tử vong do

1. Clinicians can conduct D-dimer concentrations, and ROTEM tests for LC patients to detect a condition that activates plasma coagulation in these patients.

UTP là 20.710 trường hợp (chiếm 19,14%) tổng số trường hợp tử vong do ung thư (đứng hàng thứ 2 sau ung thư gan).

1.1.2. Yếu tố nguy cơ và cơ chế bệnh sinh ung thư phổi

1.1.2.1. Các yếu tố nguy cơ

Theo Tổ chức Y tế Thế giới, hút thuốc lá, thuốc lá, xì gà, tẩu hoặc các tác dụng của hút thuốc khác có đốt sợi thuốc lá (gọi chung là thuốc lá) đã gây chết 100 triệu người trên toàn thế giới.

1.1.2.2. Cơ chế bệnh sinh ung thư phổi

Ở mức độ tế bào và phân tử cho thấy các tế bào ung thư có nhiều sự thay đổi cả về số lượng và cấu trúc NST không hồi phục là những chỉ điểm quan trọng của sự xuất hiện UTP.

Cùng với bất thường NST là các bất thường về gen như: gen P53 liên quan đến sửa chữa ADN, phân chia tế bào, chết theo chương trình và điều hòa tăng trưởng tế bào. Họ gen Ras (K-ras, Hras, Nras) là các gen tiền ung thư quan trọng trong phát triển UTP. Đột biến EGFR (HER1) là một loại của nhóm protein dẫn truyền tín hiệu xuyên tế bào.

1.2. Một số kết quả nghiên cứu về thay đổi huyết học, đông máu trong UTP.

1.2.1. Thay đổi tế bào máu trong ung thư phổi

1.2.1.1. Thiếu máu trong bệnh nhân ung thư phổi

Trong ung thư, tỷ lệ thiếu máu có thể gặp 30% bệnh nhân. Tuy nhiên, tỷ lệ này phụ thuộc vào từng loại ung thư. Thiếu máu trong ung thư có thể liên quan đến quá trình tự diễn biến của bệnh hoặc do điều trị như hóa trị liệu hoặc xạ trị và/hoặc phẫu thuật. Các yếu tố liên quan đến thiếu máu thường gặp là rối loạn chuyển hóa sắt, giảm số lượng tế bào đầu dòng của dòng hồng cầu trong tủy xương, tăng nồng độ các chất cytokin gây viêm, tan máu ngoài mạch, dị hóa của những BN có gánh nặng u và liên quan đến thiếu hụt erythropoietin. Theo kết quả nghiên cứu của Aoe K và CS (2005) nghiên cứu trên 611 bệnh nhân UTP cho thấy tỷ lệ thiếu máu là 48,8%, trong đó tỷ lệ thiếu máu trong UTP KTBN là 50,62% và tỷ lệ thiếu máu ở UTP TBN là 43,88%. Liên quan đến thiếu máu và giảm TGST đã được chứng minh, trong nghiên cứu tác giả cho thấy nhóm BN bị thiếu máu nặng có TGST trung vị là 4,4 tháng và tỷ lệ sống thêm sau 1 năm là 14,7%; trong khi đó ở nhóm BN bị thiếu máu mức độ trung bình có TGST trung vị là 7,6 tháng và tỷ lệ sống thêm sau 1 năm là

33,6%; ở nhóm BN bị thiếu máu nhẹ có TGST trung vị là 8,8 tháng và tỷ lệ sống thêm sau 1 năm là 34,4 %; và ở nhóm BN không thiếu máu có TGST trung vị là 11,8 tháng và tỷ lệ sống thêm sau 1 năm là 49,6%, sự khác biệt giữa các nhóm với $p < 0,001$.

1.2.1.2. Thay đổi số lượng bạch cầu, tiểu cầu trong ung thư phổi

Tăng SLBC là triệu chứng thường gặp trong BN UTP hoặc là tại thời điểm chẩn đoán hoặc là trong quá trình điều trị bệnh. Nó có thể do một hoặc nhiều yếu tố như nhiễm trùng, ung thư di căn tủy xương, hoặc điều trị bằng phác đồ có sử dụng corticosteroid. Tuy nhiên, BN UTP thường có biểu hiện tăng SLBC mà không liên quan đến những yếu tố trên. Đó là tăng bạch cầu do khối u (tumor related leukocytosis), nguyên nhân chính là do sản xuất các cytokin kích thích sinh máu mất kiểm soát từ tế bào u. Đến nay, đã có trên 40 cytokin kích thích sinh máu khác nhau được tổng hợp từ tế bào UTP hoặc dòng tế bào u khác đã được xác định. Nghiên cứu của Boddu P và CS (2016) trên 571 bệnh nhân UTP KTBN cho thấy tăng bạch cầu do u không những là yếu tố tiên lượng xấu từ rất sớm mà còn có thể giúp phân biệt giữa tổn thương lành tính và tổn thương ác tính. Tỷ lệ tăng SLBC là 9,90%, tăng SLTC là 5,15% và tăng cả SLBC và SLTC là 1,98%. Liên quan đến thời gian sống thêm với bất thường SLBC, SLTC tác giả cho thấy ở nhóm BN tăng SLBC có TGST trung bình là $3 \pm 0,5$ tháng, tăng SLTC có TGST trung bình là $5 \pm 1,3$ tháng, nhóm tăng phối hợp cả số lượng bạch tiểu cầu có TGST trung bình là $2 \pm 1,6$ tháng đều ngắn hơn so với nhóm không tăng số lượng bạch tiểu cầu có TGST trung bình là $16 \pm 1,3$ tháng với p lần lượt là $p < 0,001$, $p < 0,001$ và $p = 0,2$.

1.2.2. Thay đổi đông cầm máu trong ung thư phổi.

1.2.2.1. Hoạt hóa đông cầm máu huyết tương trong ung thư

Tăng đông là biểu hiện thường gặp và làm tăng nguy cơ huyết khối ở bệnh nhân ung thư. Cơ chế bệnh sinh của huyết khối trong ung thư là phức tạp, thường có liên quan đến bất thường của tam giác Virchow (tình trạng dòng chảy, tổn thương mạch máu và tăng đông). Liên quan giữa ung thư với hệ thống đông cầm máu là tác động qua lại: một mặt là, tế bào ung thư có hoạt tính tiền đông máu, có khả năng hoạt hóa tại chỗ hệ thống đông cầm máu dẫn đến bất thường đông cầm máu với biểu hiện huyết khối và/hoặc xuất huyết. Rối loạn đông cầm máu là nguyên nhân thông thường gây ra tử vong ở bệnh

✚ ROTEM tests with overall survival

The LC patients with $CT_{INTEM} > 202$ seconds had a median OS of 13 months, shorter than the LC group with $CT_{INTEM} \leq 202$ seconds with the OS of 19 months, with $p = 0.017$ (table 3.14).

Multivariate analysis of prognostic factors, CT_{INTEM} is an independent prognostic factor for OS in patients with LC with $HR = 2.030$ and $p = 0.006$ (table 3.15).

CONCLUSIONS

1. Change some peripheral blood cell indicators and blood clotting

- The rate of anemia is 20.4%, increase WBC is 24.1%, increase platelet count is 26.3%.
- Abnormal rate: reducing PT (%) to 7.3%; increasing fibrinogen level by 40.1%, increasing D-dimer concentration by 53.3%, reducing the PC by 10.2% and reducing PS by 32.8%, increasing the $A5_{INTEM}$ by 38.7%; increased $A5_{EXTEM}$ to 28.5% and increased $A5_{FIBTEM}$ by 48.9%.
- The rate of thrombosis is 19.0%

2. The relationship between changes in some peripheral blood cell parameters and coagulation tests with clinical characteristics.

- * Relationship between some peripheral blood cell indicators and coagulation tests with clinical characteristics and pathology.
 - Relationship between platelet count, fibrinogen levels and D-dimer levels with the disease stage in NSCLC patients (with $p < 0.05$).
 - Positive relationship between tumor size with NLR, fibrinogen content, and D-dimer concentration ($p < 0.05$).
- * Relation between some peripheral blood cell indicators and coagulation test with overall survival in patients with primary LC factors of WBC, LMR, PT(%), CT_{INTEM} have independent prognostic value on OS in primary LC patients.

RECOMMENDATIONS

$p < 0.001$ and the OS was also shorter than the group with $WBC < 7.8G/L$ with $HR = 1.328$ with $p < 0.001$. Huang W (2018) studied 589 NSCLC patients who saw $WBC \geq 7.805G/L$ with a shorter PFS with an $HR = 1.386$ ($p = 0.007$) and with an OS with $HR = 1.379$ ($p = 0.008$).

LMR with overall survival

LC patients had $LMR > 2.26$ with median OS of 19 months, longer than the $LMR \leq 2.26$ group with a mean OS of 15 months, with $p = 0.003$ (table 3.13). In the multivariate analysis, LMR is an independent prognostic factor in LC group with $HR = 0.513$ ($p = 0.003$) (table 3.15).

The research results of some authors on this issue such as Li W (2017) meta-analysis on 3,954 LC patients found that in patients with low LMR group, there was a shorter time DFS compared with patients with high LMR with $HR = 1.431$ with $p < 0.001$ and shorter OS in the low LMR group with $HR = 1.651$ with $p < 0.001$. Minami S (2018) studied 159 NSCLC patients. Gao Y (2017) studied 358 NSCLC patients. Teng J.J (2016) 8,377 meta-cancer analysis in which 2,011 LC patients. Chen Y.M (2015) studied 1,310 patients. Hu P (2014) studied 1,453 LC patients with also saw similar results.

4.3.2.2. The relationship between coagulation tests and overall survival time.

PT test with overall survival

Results in table 3.14 showed that LC patients had $PT > 92.55\%$ with median OS of 22 months, longer than the LC group with $PT \leq 92.55\%$ with OS of 17 months, with $p = 0.038$. Multivariate analysis, $PT(\%)$ is an independent prognostic factor with $HR = 0.614$ and $p = 0.033$ (table 3.15). This result is similar to Zhu J.F (2014) studied of 275 patients with NSCLC found that the patients with $PT \leq 13.5$ seconds was 15.4 months longer than that of patients with $PT > 13.5$ seconds is 10.4 months with $p < 0.046$. Tas F (2013) studied 110 LC patients found that the rate of OS after 6 months in normal $PT(\text{seconds})$ group was 80.7% compared to the prolonged $PT(\text{seconds})$ group was 58.8% with $p = 0.05$; OS of normal INR group was 81.7% compared to the OS of increased INR was 57.5% with $p = 0.014$.

nhân ung thư. Mặt khác, hoạt hóa đông cầm máu kéo theo sự tham gia của tế bào ung thư và chất đệm u làm khởi động di căn tế bào ung thư theo đường máu. Một số nghiên cứu mô bệnh học cho thấy có hiện tượng lắng đọng fibrin và ngưng tập tiểu cầu ở trong và xung quanh khối u, điều đó chứng tỏ có hoạt hóa đông cầm máu tại chỗ.

1.2.2.2. Vai trò của hệ thống tiêu sợi huyết trong ung thư

Các thành phần của hệ thống plasminogen-plasmin đều tham gia vào nhiều quá trình sinh lý như phát triển phôi thai, hàn gắn vết thương, tăng sinh và di cư tế bào cũng như trong bệnh lý là tăng sinh, xâm lấn và di căn u thông qua tác động tăng sinh mạch và di cư tế bào. Liên quan giữa hệ thống plasminogen-plasmin và sinh học u là rất phức tạp, song có ý nghĩa trong việc tiên lượng bệnh. Toàn bộ các bước từ tăng sinh, chết theo chương trình, di cư, xâm nhập tế bào và tăng sinh mạch đều có sự tham gia của hệ thống plasminogen-plasmin.

1.2.2.3. Ung thư và huyết khối

Huyết khối là biến chứng thường gặp trong những bệnh ác tính và nó cũng góp phần làm tăng mức độ nặng của bệnh cũng như mức độ tử vong. Huyết khối có thể biểu hiện tiên phát hoặc có thể sau phẫu thuật, sau xạ trị hoặc sau quá trình hóa trị liệu chống ung thư.

Ung thư có liên quan đến tăng tỷ lệ mắc huyết khối tĩnh mạch từ 4% đến 20% và huyết khối động mạch từ 2% đến 5%. Có thể do thay đổi các yếu tố đông máu, tăng kết dính tiểu cầu và giảm tiêu fibrin là những cơ chế chính có thể giải thích huyết khối liên quan đến ung thư.

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 137 BN được chẩn đoán xác định là UTP được điều trị bằng phác đồ PC và IP tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai trong thời gian từ tháng 3 năm 2014 đến tháng 12 năm 2017 và 34 người trưởng thành khỏe mạnh là nhóm tham chiếu.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Các BN được chẩn đoán xác định UTP nguyên phát.
- Mới điều trị lần đầu.
- Từ 16 tuổi trở lên.
- Tự nguyện tham gia vào nghiên cứu.
- Chức năng gan, thận, bình thường.

- Không dùng thuốc ảnh hưởng đến tế bào máu và hệ thống đông máu như: heparin, kháng đông đường uống và thuốc chống kết dính tiểu cầu.

- Bệnh nhân được điều trị theo phác đồ PC và IP

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ khỏi nghiên cứu

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

- Có chẩn đoán ung thư phổi thứ phát do di căn từ ung thư khác đến phổi.

- Có chống chỉ định điều trị hóa chất: suy gan, suy thận, mắc một số bệnh cấp và mạn tính trầm trọng và có nguy cơ tử vong gần.

- Phụ nữ có thai hoặc đang nuôi con bú.

- Có kết hợp với bệnh ung thư khác.

- Không đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

2.1.3. Tiêu chuẩn chọn nhóm tham chiếu

34 người trưởng thành khỏe mạnh được lựa chọn từ học viên, nhân viên, người khám sức khỏe... có tỉ lệ nam/nữ và độ tuổi tương đương nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Không có tiền sử mắc các bệnh hệ thống tạo máu, rối loạn đông cầm máu, không dùng các thuốc ảnh hưởng đến xét nghiệm tế bào máu, đông cầm máu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu mô tả tiến cứu, và có nhóm chứng.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức kiểm định sự khác biệt giữa giá trị của 2 biến định lượng (công thức của Tổ chức Y tế Thế giới):

$$n = \frac{2\sigma^2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Trong đó :

• Mức tin cậy α = 5%

• Lực của test $1-\beta$ = 80%

• $Z_{1-\alpha/2}$ = 1,96

• $Z_{1-\beta}$ = 0,842

• Độ lệch chuẩn σ = 70.9

• Giá trị D-dimer nhóm người bình thường $\mu_1 = 375\mu\text{g/l}$ (ngưỡng giá trị bình thường)

7cm is 70% higher in the group with lung tumor size $\leq 7\text{cm}$ is 41%, and the difference is statistically significant with $p < 0.05$.

L.P Ge (2015) studied 82 NSCLC patients found that the rate of increase of D-dimer in IV stage was 80.6% higher than that III B stage of 50%, with $p = 0.047$. Kaseda K (2017) studied 237 patients with NSCLC, who found D-dimer levels different between those with tumor size $\leq 3\text{ cm}$ and $> 3\text{ cm}$ with $p = 0.023$. Changes in coagulation and fibrinolysis systems at the subclinical level were frequently detected in LC patients, according to Ferrigno D (2001) studied 343 LC patients found that D-dimer abnormalities were 55%, AT III was 28%, factor VII is 27%, factor X is 20% and factor II is 16%. Lima LG (2013), over 50% of cancer patients and more than 90% of patients with metastases have coagulant abnormalities such as prolonged and shortened PT, APTT, increase and decrease factor II, V, VII, VIII, IX, X, XI, fibrinogen, AT III, degradation products of fibri/fibrinogen.

4.3.2. The relationship between some white blood cell indicators and coagulation tests with overall survival

4.3.2.1. The relationship between the white blood cells indicators with overall survival time

✦ The white blood cell indicators with overall survival

Results in table 3.13 showed that LC group had $\text{WBC} > 7.3\text{G/L}$ with median OS of 19 months, shorter than LC group with $\text{WBC} \leq 7.3\text{G/L}$ with median OS of 23 months, with $p = 0.01$. Multivariate analysis showed that WBC was an independent prognostic factor for survival in LC patients with $\text{HR} = 2.805$ with $p = 0.028$ (table 3.15).

This result is similar to the study results of Holgersson G (2012) on 1146 NSCLC patients found that patients group with $\text{WBC} > 9.0\text{G/L}$ had median OS of 11.6 months and the following survival rate 5 years was 3.1% while patients group with $\text{WBC} 3.5\text{-}9.0\text{ G/L}$ had median OS of 15.4 months and the survival rate after 5 years was 10.4% with $p < 0.0001$. Liu W (2017) studied 1120 NSCLC patients who found that the group with $\text{WBC} \geq 7.8\text{G L}$ had shorter PFS with $\text{HR} = 1.343$ with

patients, indicating a 32.7% thrombocytosis in the NSCLC higher than thrombocytosis in the SCLC group of 6.6% with $p < 0.001$. Gonzalez Barcala F.J (2010) studied 481 LC patients who found no association between platelet count and SCLC and NSCLC with $p > 0.05$; but is related to the disease stage with $p = 0.009$.

4.3.1.2. Change some maternal imbalances, disease stage and tumor size

📌 Changes in the fibrinogen level according to disease stage and tumor size

The correlation between the fibrinogen level and the disease stage (table 3.10) shows that the average fibrinogen level in II-III B stage is 3.74g/L lower than in IV stage of 4.58g/L, the difference is significant for $p < 0.05$ but not significant for SCLC ($p > 0.05$).

In relation to lung tumor size (table 3.12) shows the proportion of patients with fibrinogen levels $> 4.8\text{g/L}$ with lung tumor size $> 7\text{cm}$ is 55% higher in the group with lung tumor size $\leq 7\text{cm}$ is 30,8%, and the difference is statistically significant with $p < 0.05$.

Zhu JF (2014) studied the fibrinogen level and platelet count with OS in NSCLC patients with brain metastasis, showing a relationship between the fibrinogen level and lymph node status (N), tumor size (T) with $p < 0,05$. Zhao J (2012) studied 160 NSCLC patients found no relationship between changing the fibrinogen level before treatment and after treatment with histopathology and disease stage with $p > 0.05$. Chen YS (2014) studied 370 LC patients found a relationship between fibrinogen level and histopathology with $p < 0.001$, associated with the disease stage in NSCLC patients with $p < 0.001$; there was no association with the disease stage in SCLC patients with $p > 0.05$.

📌 Changes in D-dimer concentrations according to disease stage and tumor size

Relation between D-dimer concentration and disease stage (table 3.10) shows that the average D-dimer level in II-III B stage is 1.04mg/L lower than in IV stage is 2.27mg/L difference significant with $p < 0.05$ but no difference in the SCLC patients (with $p > 0.05$).

In relation to lung tumor size table 3.12, the proportion of patients with D-dimer level $> 0.78\text{mg/L}$ in the lung tumor size group

• Giá trị D-dimer nhóm tử vong $\mu_2 = 406,5\mu\text{g/l}$ từ nghiên cứu của Ursavaş A và CS năm 2010.

Áp dụng công thức trên, chúng tôi tính được cỡ mẫu lý thuyết là 80 BN. Trong nghiên cứu này, chúng tôi có 137 BN.

2.2.3. Nội dung nghiên cứu cụ thể

2.2.3.1. Nghiên cứu sự thay đổi một số chỉ số tế bào máu ngoại vi và đông máu trên bệnh nhân ung thư phổi nguyên phát.

* Các thông số đánh giá thay đổi tế bào máu ngoại vi

- Hồng cầu: SLHC, HST, MCV, MCh, MCHC, RDW-CV%
- Bạch cầu: SLBC, BCTT, lymphô, mônô, NLR, NWR, LWR, LMR, MWR, PLR

- Số lượng tiểu cầu (G/L).

* Các thông số đánh giá thay đổi đông máu.

- PT (INR, tỷ lệ %), APTT_r, fibrinogen, D-dimer, anti thrombin III, protein C, protein S
- ROTEM: INTEM, EXTEM, FIBTEM (các chỉ số CT, A5, MCF, TPI)

* Thời điểm lấy máu làm xét nghiệm trong nghiên cứu

Mẫu máu làm xét nghiệm được lấy sau khi có chẩn đoán xác định và trước khi tiến hành điều trị lần đầu.

* Các thông số lâm sàng và cận lâm sàng khác sử dụng trong nghiên cứu như: thể mô bệnh học, giai đoạn bệnh, kích thước khối u, tình trạng huyết khối và thời gian sống thêm toàn bộ.

2.2.4. Thu thập và phương pháp xử lý thống kê

- Số liệu của từng bệnh nhân nghiên cứu được ghi theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất

- Các số liệu thu thập sẽ được mã hóa và xử lý, phân tích trên chương trình SPSS 16.0.

2.2.5. Khía cạnh đạo đức của đề tài

Nghiên cứu này tiến hành ở đối tượng là bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị thường quy tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu Bệnh viện Bạch Mai.

Thực hiện nghiên cứu khi được sự đồng ý của bệnh nhân và gia đình bệnh nhân, không can thiệp điều trị, không yêu cầu bệnh nhân chi phí, chỉ nhằm bảo vệ và nâng cao sức khỏe cho bệnh nhân, không nhằm mục đích nào khác.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu 137 BN được chẩn đoán UTP và 34 người trưởng thành khỏe mạnh, chúng tôi thu được một số kết quả sau.

3.1. Một số đặc điểm về tuổi và giới của bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới

Chỉ số	Nhóm NC	Bệnh nhân (n=137)	Tham chiếu (n=34)	p
Tuổi (năm)		58,6±9,0	55,0±14,6	>0,05
Nhóm tuổi	<45	13 (9,5%)	9 (26,5%)	>0,05
	45-59	57(41,6%)	11 (32,4%)	>0,05
	60-75	64 (46,7%)	13 (38,2%)	>0,05
	>75	3 (2,2%)	1 (2,9%)	>0,05
Giới	Nam	112 (81,8%)	26 (76,5%)	>0,05
	Nữ	25 (18,2%)	8 (23,5%)	>0,05
	Tỷ lệ nam/nữ	4,5	3,3	-

Nhận xét:

+ Tuổi trung bình và nhóm tuổi giữa nhóm bệnh nhân và nhóm tham chiếu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (với $p>0,05$).

+ Trong nhóm UTP, bệnh nhân nam (chiếm 81,8%), gặp nhiều hơn bệnh nhân nữ (chiếm 18,2%) và tỷ lệ nam:nữ là 4,5.

3.2. Một số thay đổi về tế bào máu ngoại vi và xét nghiệm đông máu

3.2.1. Một số đặc điểm tế bào máu ngoại vi

Bảng 3.2. Đặc điểm các chỉ số hồng cầu ở bệnh nhân UTP và nhóm tham chiếu

Chỉ số	Bệnh nhân		Tham chiếu		p
	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
SLHC (T/L)	137	4,5±0,6	34	4,9±0,5	<0,01
HST (g/L)	137	133,6±17,6	34	143,4±13,5	<0,01
MCV (fl)	137	89,4±6,9	34	88,4±6,1	>0,05
MCH (pg)	137	29,7±2,6	34	29,5±2,5	>0,05
MCHC (g/L)	137	330,1±28,1	34	333,1±13,5	>0,05
RDW-CV%	137	13,7±1,3	34	12,7±0,9	<0,001

Nhận xét:

- Số lượng hồng cầu, lượng huyết sắc tố ở nhóm bệnh nhân UTP thấp hơn so với nhóm tham chiếu và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,01$.

- Chỉ số RDW-CV% ở nhóm UTP cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm tham chiếu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$.

inflammatory cytokines, peripheral blood dissolution, erythropoietin deficiency [49]. Cancer patients with anemia and consequently a partial reduction in blood oxygen pressure in the tumor can cause genetic changes and increase tumor growth, promote vascular proliferation and enhance metastasis. In addition, hypoxemia may reduce the response to chemotherapy, radiation therapy through the development of multi-drug resistance and against apoptosis.

✚ **Changes in the number of leukocytes, stage disease and tumor size**

The average WBC at the extensive stage is the highest at 12.3G/L and the lowest at II-IIIB stage. However, we have not found any difference in WBC between the stage in LC patients with $p> 0.05$ (table 3.9). Increasing WBC in cancer may be due to tumor cells increasing cytokin synthesis. Stimulating blood production like G-CSF (Granulocyte colony stimulating factor). Similarly, anemia and thrombocytopenia in cancer are considered as near-phenomenon, although the mechanism of abnormal blood cell generation in LC is not fully understood, but the soluble molecules are related to tumor cells is one of the possible mechanisms. These molecules are secreted from tumor cells and stimulate the patient's body to cause leukocytosis, anemia and thrombocytopenia.

✚ **Changes in platelet count, disease stage and tumor size.**

Platelet count by disease stage (table 3.9) shows that the average platelet count in IV stage is statistically higher than in II-IIIBb stage ($p < 0.05$). The platelet count in the limited stage was significantly higher than the extensive stage with $p < 0.05$. Kim M (2014) studied in 199 NSCLC patients found that the rate of increased platelet count in the squamous cell group was higher than that of adenocarcinoma group with $p=0.002$. The rate of increase platelet count is not related to the disease stage with $p > 0.05$. Yang L (2018), the correlation between circulating tumor cells with D-dimer and platelet count in LC patients showed an association between platelet count and disease stage and distant metastasis with $p < 0.05$. Kim K.H (2014) studied the prognostic significance of fibrinogen and platelet count in late-stage NSCLC patients showed no relation between platelet count and disease stage with $p=0.91$. Kotsori AA (2006) studied 317 LC

Thrombotic manifestations indicate that thrombosis occurs mainly in patients with advanced stage LC (IV stage in the NSCLC group is 23.6%; the extensive stage of SCLC is 18.2%) (table 3.8).

The rate of thrombosis in our study is similar to the thrombosis rate of some foreign authors. Blom WJ (2004) studied 678 NSCLC patients with thrombosis manifesting 5.75%, the rate of thrombosis is higher in adenocarcinoma group compared with squamous cell (HR=3.1). The incidence of thrombosis increases during chemotherapy, or radiation therapy or when there is distant metastasis. The author also recommends that anticoagulation therapy for patients with LC or LC patients develop distant metastasis to prevent thrombosis [79]. Walker AJ (2016) was studied 10,598 LC patients with 364 DVT (accounted for 3.6%), of which the highest rate of adenocarcinoma was 27.5%, squamous cell was 20.3%, SCLC was 9.1%. The median time of thrombosis diagnosis was 107 days, of which the risk of thrombosis in the first 6 months was 76.7/1000 people/year and 15.8/1000 people/year in the first year after diagnosis. The incidence of thrombosis in adenocarcinoma is higher than that of squamous cell with HR=1.9. The rate of thrombosis in distant metastasis was higher than that of the group without distant metastasis with HR=1.8. The author also found a relationship between thrombosis and pathology with $p=0.017$

4.3. Relation between changes in some peripheral blood cells indicators and coagulation tests with clinical and subclinical characteristics

4.3.1. Change some peripheral blood cells indicators and coagulation tests according to disease stage and tumor size

4.3.1.1. Change some peripheral blood cells indicators according to disease stage and tumor size

Changes in hemoglobin concentration according to the disease stage and tumor size

The average Hb of LC patients by stage group (table 3.9) shows that the average Hb in IV stage is 132.6g/L, the lowest among the stage groups. However, there is no correlation between the Hb and the disease stage (with $p > 0.05$).

Chen Z (2017) studied 821 LC patients who found hemoglobin difference between T stages with $p < 0.01$. Anemia in LC is often associated with a number of iron metabolic disorders, reduced stem cell count of red blood cells in the bone marrow, increased

Bảng 3.3. Đặc điểm các chỉ số bạch cầu ở bệnh nhân UTP và nhóm tham chiếu

Nhóm NC Chỉ số BC	Bệnh nhân		Tham chiếu		P
	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
SLBC (G/L)	137	10,57±4,15	34	6,71±1,56	<0,001
BCTT (G/L)	137	7,22±3,76	34	3,77±1,18	<0,001
Lymphô (G/L)	137	2,12±0,85	34	2,25±0,72	>0,05
Mônô (G/L)	137	0,89±0,48	34	0,40±0,12	<0,001
NLR	137	3,97±3,26	34	1,78±0,70	<0,001
NWR	137	0,22±0,08	34	0,55±0,08	<0,001
LWR	137	0,22±0,08	34	0,34±0,11	<0,001
LMR	137	2,81±1,61	34	5,90±1,82	<0,001
MWR	137	0,09±0,04	34	0,06±0,01	<0,001
PLR	137	175,58±90,33	34	123,32±33,09	<0,001

Nhận xét:

- Số lượng bạch cầu, bạch cầu trung tính, mônô, NLR, MWR và PLR trong nhóm UTP cao hơn so với nhóm tham chiếu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

- NWR, LWR, LMR trong nhóm UTP thấp hơn so với nhóm tham chiếu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.4. Đặc điểm số lượng tiểu cầu ở bệnh nhân UTP và nhóm tham chiếu

SLTC Nhóm	Bệnh nhân		Tham chiếu		P
	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
SLTC (G/L)	137	330,1±122,7	34	259,3±42,6	<0,001

Nhận xét: SLTC trung bình của nhóm UTP cao hơn nhiều so với SLTC trung bình ở nhóm tham chiếu, sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,001$.

Bảng 3.5. Tỷ lệ bất thường của một số chỉ số TBMNV

Chỉ số	Đợt điều trị	Trước điều trị (n=137)	
		n	Tỷ lệ %
Thiếu máu		28	20,4
SLBC (G/L)	<4,0	0	0,0
	>12,0	33	24,1
SLTC (G/L)	<150	4	2,9
	>400	36	26,3

Nhận xét: tỷ lệ thiếu máu là 20,4%, tăng SLBC là 24,1%, có 26,3% bệnh nhân ung thư phổi có tăng SLTC và 2,9% bệnh nhân có giảm số lượng tiểu cầu <150G/L.

3.2.2. Một số thay đổi về xét nghiệm đông máu

Bảng 3.6. Đặc điểm một số chỉ số đông máu ở bệnh nhân UTP và nhóm tham chiếu

Nhóm NC XNĐM	n	Bệnh nhân		Tham chiếu		P
		$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	n	
PT%	137	93,94±13,21	34	108,48±17,13		<0,001
PT-INR	137	1,05±0,11	34	0,97±0,07		<0,001
APTT _r	137	1,04±0,15	34	0,99±0,09		<0,01
Fibrinogen (g/L)	137	4,40±1,49	34	3,16±0,74		<0,001
D-dimer (mg/L)	137	2,00±3,74	34	0,24±0,22		<0,001

Nhận xét:

- Ở nhóm UTP có tỷ lệ PT(%) trung bình thấp hơn, chỉ số INR, lượng fibrinogen và nồng độ D-dimer trung bình cao hơn so với nhóm tham chiếu, với p<0,001.

- APTT_r trung bình ở nhóm UTP lớn hơn so với nhóm tham chiếu với p<0,01.

3.2.3. Đặc điểm huyết khối ở bệnh nhân ung thư phổi.

Trong số 137 bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị, qua theo dõi, chúng tôi phát hiện được 26 bệnh nhân có huyết khối chiếm 19,0%. Một số đặc điểm huyết khối được trình bày ở các bảng từ 3.7 đến 3.8.

Bảng 3.7. Vị trí biểu hiện huyết khối

Tỷ lệ và vị trí huyết khối	n	Tỷ lệ (%)
Nhồi máu não	9	34,62
Xơ vữa động mạch	4	15,38
Huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới	4	15,38
Huyết khối động mạch phổi	3	11,54
Huyết khối tĩnh mạch cảnh	2	7,69
Huyết khối động mạch trụ 2 bên	1	3,85
Nhồi máu lách	1	3,85
Huyết khối tĩnh mạch phổi	1	3,85
Huyết khối tĩnh mạch đùi chung	1	3,85
Tổng số	26	100,00

difference with p<0.001. The lowest amount of fibrinogen is 0.84g/L and the highest fibrinogen is 10.73g/L.

Chen YS (2014) found that the fibrinogen level of LC group was 4.51±1.62g/L compared with the fibrinogen level of control group of 2.83±0.39g/L with p<0.001. Tas F (2012) studied 110 patients with LC patients, the median fibrinogen level of 4.1g/L was higher than the control of 2.45g/L with p<0.001. Fei X (2017) study on 205 NSCLC patients found that the fibrinogen group was 3.99g/L compared with the reference group of 3.01g/L with p<0.01. Sheng L (2013) studied 567 NSCLC patients with median fibrinogen levels of 3.61 g/L, of which 39.5% had an increase in fibrinogen

4.2.2.4. Change D-dimer concentration

LC patients, there is a strong correlation between hypercoagulability and distant metastasis of cancer cells. Cancer cells act on the blood coagulation system by secreting inflammatory cytokines, releasing blood clotting proteins and binding between cancer cells and normal cells. D-dimer concentration is a degradation product of the fibrinolytic system, which is considered an important marker in diagnosing hypercoagulability. Further, increasing the D-dimer concentration also indicates a secondary fibrinolytic condition in the body.

The table 3.6 shows that the average D-dimer concentration of LC group is 2.00mg/L, much higher than the reference group of 0.24mg/L, the difference with p<0.001. The lowest D-dimer concentration is 0.09mg/L and the highest D-dimer concentration is 27.24mg/L. The results of our study are similar to some authors such as Taguchi O (1997). Research on 70 LC patients with concentration of D-dimer is 276.7 ± 34.2 ng/ml higher than the reference group is 52.8±3.9ng/ml with p <0.0001. Fei X (2017) studied 205 NSCLC patients with average D-dimer levels is 0.79 mg/L compared with the reference group (102 healthy people) is 0.56 with p< 0.01.

4.2.3. Characteristics of thrombotic expression

In 137 LC patients treated and monitored at the Center for Nuclear Medicine and Oncology we recorded 26 patients with thrombotic manifestations (accounting for 19.0%).

Location of thrombotic manifestations, according to table 3.7, shows that cerebral infarction is the most common, accounting for 34.62%, followed by atherosclerosis and deep vein thrombosis with the same rate of 15.38%. Pulmonary infarction is 11.54% and pulmonary venous thrombosis is 3.85%.

patients with increase platelet count were 26.3% (table 3.5). Ferrigno D and CS (2001) 13% of patients had thrombocytosis, whereas 3% had a decrease platelet count (<150G/L).

4.2.2. Some changes in coagulation tests

4.2.2.1. Change in PT test

The table 3.6 shows that the average PT(%) of LC group is 93.94% lower than the reference group of 108.48%, the difference with $p < 0.001$. Komurcuoglu B (2011), the study of 100 LC patients found that the average PT (second) in the group was 13.63 ± 1.4 seconds longer than the reference group ($n=25$) was $11.6 \pm 1,2$ seconds with $p > 0.05$. The INR index of the disease group was 1.15 ± 0.17 higher than the reference group of 0.98 ± 0.11 with $p > 0.05$. Tas F (2013) studied 110 LC patients with median PT (second) of 14.6 seconds longer than the control group of 14.2 seconds with $p < 0.05$; The median PT (%) of the disease group was 81% lower than the control group of 88.4% with $p < 0.001$; The median INR of the disease group was 1.10 higher than the control group of 1.01 with $p < 0.001$.

4.2.2.2. Change in APTT test

Table 3.6 shows that the average APTT_r of the LC group is 1.04 higher than the reference group of 0.99 differences with $p = 0.003$.

This result, similar to the results of Ujjan ID (2009), studied 40 LC patients and 30 healthy people found that APTT LC group had 41.5 ± 6.2 seconds compared to the control group of 25.8 ± 3.7 with $p = 0.0027$. According to Komurcuoglu B (2011), the study on 100 LC patients found that the average APTT in the group was 31.81 ± 3.96 seconds longer than the reference group ($n=25$) was $29.2 \pm 3,1$ seconds with $p > 0.05$

4.2.2.3. Change the fibrinogen levels

Fibrinogen can promote sustainable adhesion between cancer cells, platelets and endothelial cells. In addition, fibrinogen promotes the metastasis and apoptosis suppression of natural killer cells (NK)-mediated cancer cells. Fibrinogen also influences the concentration of several growth factors such as VEGF, FGF2, promotes cell adhesion, proliferation and tumor cell migration as well as increased vascularity in the tumor. Abnormal activation of the blood coagulation and fibrinolysis system has increased fibrinogen levels.

The table 3.6 shows that the average fibrinogen of LC group is 4.40g/L, much higher than the reference group of 3.16g/L, the

Nhận xét: vị trí huyết khối hay gặp nhất là nhồi máu não (34,62%), tiếp đến là HKTMSCD và xơ vữa động mạch có tỷ lệ bằng nhau đều chiếm 15,38%. Huyết khối động mạch phổi chiếm 11,54%.

Bảng 3.8. Biểu hiện huyết khối theo giai đoạn bệnh

GPB	GD	n	HK	Tỷ lệ (%)	p
UTP KTBN	II	4	0	0,0	>0,05
	III	28	3	10,7	
	IV	89	21	23,6	
UTP TBN	Khu trú	5	0	0,0	>0,05
	Lan tràn	11	2	18,2	
Tổng số		137	26	19,0	

Nhận xét: tỷ lệ huyết khối gặp chủ yếu ở nhóm bệnh nhân UTP giai đoạn muộn (giai đoạn IV là 23,6% và giai đoạn lan tràn là 18,2%).

3.3. Phân tích mối liên quan giữa thay đổi một số chỉ số tế bào máu ngoại vi và xét nghiệm đông máu với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư phổi nguyên phát

3.3.1. Đặc điểm của một số chỉ số TBMNV, XNDM theo giai đoạn bệnh.

3.3.1.1. Đặc điểm của một số chỉ số TBMNV theo giai đoạn bệnh.

Bảng 3.9. Đặc điểm của một số chỉ số TBMNV theo giai đoạn bệnh

GD bệnh	Chỉ số TBMNV	UTP KTBN		UTP TBN	
		GD II-IIIb (n=32)	GD IV (n=89)	GD khu trú (n=5)	GD lan tràn (n=11)
HST (g/L)	$\bar{X} \pm SD$	135,2±16,9	132,6±18,5	134,8±11,1	136,0±13,4
	p	>0,05		>0,05	
SLBC (G/L)	$\bar{X} \pm SD$	10,1±3,2	10,5±3,8	11,3±4,5	12,3±8,0
	p	>0,05		>0,05	
SLTC (G/L)	$\bar{X} \pm SD$	285,3±95,5	340,8±126,3	465,8±97,5	311,8±124,1
	p	<0,05		<0,05	
NLR	$\bar{X} \pm SD$	3,6±1,7	4,1±3,6	3,4±1,6	4,5±4,1
	p	>0,05		>0,05	
PLR	$\bar{X} \pm SD$	156,1±82,2	188,7±108,0	231,9±144,6	157,1±51,5
	p	>0,05		>0,05	

Nhận xét:

- Lượng HST trung bình ở giai đoạn IV là thấp nhất, cao nhất ở giai đoạn lan tràn. Tuy nhiên, lượng HST trung bình giữa các giai đoạn ở nhóm UTP KTBN cũng như ở nhóm UTP TBN là như nhau (với $p > 0,05$).

- SLBC trung bình ở giai đoạn II-IIIb là thấp nhất, cao nhất ở giai đoạn lan tràn. Tuy nhiên, SLBC trung bình giữa các giai đoạn ở nhóm UTP KTBN cũng như ở nhóm UTP TBN là như nhau (với $p > 0,05$).

- SLTC trung bình ở giai đoạn IV cao hơn có ý nghĩa so với giai đoạn II-IIIb ở nhóm UTP KTBN với $p < 0,05$. Ở nhóm UTP TBN, SLTC trung bình ở giai đoạn lan tràn cao hơn có ý nghĩa so với giai đoạn khu trú (với $p < 0,05$).

3.3.1.2. Đặc điểm của một số xét nghiệm đông máu theo giai đoạn bệnh.

Bảng 3.10. Đặc điểm một số XNĐM theo giai đoạn bệnh

XNĐM	GD bệnh	UTP KTBN		UTP TBN	
		GD II-IIIb (n=32)	GD IV (n=89)	GD khu trú (n=5)	GD lan tràn (n=11)
PT(%)	$\bar{X} \pm SD$	95,46±12,74	93,50±14,04	96,70±14,11	91,87±6,18
	p	>0,05		>0,05	
APTT _r	$\bar{X} \pm SD$	1,10±0,20	1,03±0,12	0,98±0,14	1,07±0,18
	p	>0,05		>0,05	
Fibrinogen (g/L)	$\bar{X} \pm SD$	3,74±1,23	4,58±1,52	4,88±1,42	4,59±1,67
	p	<0,05		>0,05	
D-dimer (mg/L)	$\bar{X} \pm SD$	1,04±1,67	2,27±4,15	0,51±0,10	3,22±4,86
	p	<0,05		>0,05	

Nhận xét:

- PT(%) trung bình thấp hơn ở các giai đoạn muộn so với giai đoạn sớm. Trong đó thấp nhất ở giai đoạn lan tràn, tiếp theo là giai đoạn IV.

- Lượng fibrinogen và nồng độ D-dimer trung bình ở giai đoạn IV tăng cao hơn so với giai đoạn II-IIIb, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.3.2. Liên quan giữa một số chỉ số lâm sàng, TBMNV và XNĐM với kích thước khối u phổi.

Bảng 3.11. Liên quan giữa một số chỉ số TBMNV với kích thước khối u phổi

Chỉ số	Điểm cắt	n	Kích thước u phổi		p
			≤7cm, n(%)	>7cm, n(%)	
			n=117	n=20	
HST (g/L)	<120	28	23 (19,7)	5 (25,0)	>0,05
	≥120	109	94 (80,3)	15 (75,0)	
SLTC (G/L)	≤315	73	63 (53,8)	10 (50,0)	>0,05
	>315	64	54 (46,2)	10 (50,0)	
SLBC (G/L)	≤7,3	21	18 (15,4)	3 (15,0)	>0,05
	>7,3	116	99 (84,6)	17 (85,0)	
NLR	≤3,24	70	64 (54,7)	6 (30,0)	<0,05
	>3,24	67	53 (45,3)	14 (70,0)	
PLR	≤170	77	66 (56,4)	11 (55,0)	>0,05
	>170	60	51 (43,6)	9 (45,0)	

Nhận xét: ở nhóm bệnh nhân có kích thước khối u phổi >7cm có chỉ số NLR >3,24 là 70% cao hơn so với ở nhóm NLR ≤3,24 là 30% và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Table 3.2 results show that average RBC is 4.5T/L and average Hb is 133.6g/L significantly lower than RBC as well as average Hb of the reference group with $p < 0.05$. The rate of anemia is 20.4% (table 3.5). This result is similar to the results of Arslanagic S (2012), the study of 239 LC patients showed significant reduction in the Hb concentration in LC patients compared to the reference group with $p < 0.05$. Aoe K(2005) studied 611 LC patients found anemia of 48.8%. Tomita M (2008) studied 240 NSCLC patients with anemia of 36.67%.

4.2.1.2. Change in the white blood cells count

Table 3.3 shows that the average WBC of the LC group is 10.57 G/L which is much higher than the reference group of 6.71 G/L and the difference with $p < 0.001$. WBC is the lowest of 4.26G/L and the highest is 32.10G/L.

Research results of some other authors such as Rokicka EW (2018) study on 72 LC patients found median WBC is 10.5G/L, of which the lowest is 3.2G/L and the highest is 23,0G/L. Inagaki N (2014) studied 268 patients with NSCLC and 134 healthy people who found that the average WBC in LC group was 8.56±4.19G/L in the reference group of 6.48±1.97 with $p < 0.0001$.

The rate of WBC increase (>12G/L) at pre-treatment time was 24.1%, there was no case of reducing WBC (table 3.5). Our results on increase WBC rate are similar to those of some other studies such as Boddu P and CS (2016) studying 571 NSCLC patients showed increase WBC is 10.51%. Ferrigno D (2003) studied 1201 LC patients with increased WBC by 32%.

4.2.1.3. Changes in platelet count

Table 3.4 shows that the average platelet count of LC group is 330.1G/L higher than the average platelet count of the reference group of 259.3G/L and the difference is statistically significant with $p < 0.001$. The lowest platelet count is 106G/L and the highest is 703G/L.

The results of our study are similar to the results of some other authors such as Inagaki N (2014), which studied 268 NSCLC patients and 134 healthy people who found that the average platelet count of LC group was 272±87G/L and the reference group is 217±55G/L, with $p < 0.0001$. Tas F (2013), median platelet count of the LC group of 289G/L is higher than the control group of 201 G/L with $p < 0.001$. Abnormal rate of platelet count, the study showed that 29.2% of patients had abnormal platelet count, in which the percentage of patients with decreasing platelet count (<150G/L) was 2.9% and

Table 3.15. Multivariate analysis of factors affecting overall survival in lung cancer

Factors	β	SE	P value	HR	95% CI
WBC ($\leq 7,3$ G/L; $> 7,3$ G/L)	1,03	0,47	0,028	2,81	1,119-7,030
LMR ($\leq 2,26$; $> 2,26$)	-0,67	0,23	0,003	0,51	0,330-0,799
PT ($\leq 92,55\%$; $> 92,55\%$)	-0,49	0,23	0,033	0,61	0,393-0,960
CT _{INTEM} (≤ 202 second; > 202 second)	0,71	0,26	0,006	2,03	1,223-3,370

Comment: in multivariate analysis, there are 4 factors: WBC, LMR, PT(%) and CT_{INTEM} are independent prognostic factors in primary lung cancer patients (p <0.05).

CHAPTER 4: DISCUSSION

4.1. Characteristics of age and gender of research patients

Of the 137 patients studied, the majority of patients aged 45-75 years (88.3%), of which the age group from 45-59 years old, accounted for 41.6% and the age group of 60-75 years old accounted for the highest rate is 46.7%. The average age of the study group was 58.6 \pm 9.0 years, the lowest age was 31 years and the highest age was 79 years (table 3.1). This result is also consistent with some domestic studies on lung cancer. Nguyen Thi Lan Anh (2017), the average age of lung adenocarcinoma patients is 59.6 \pm 9.9 and the group of patients over 50 accounts for 85.5%. Vu Huu Khiem (2017), the average age of NSCLC patients is 57, the age group over 50 years old is 83.3%. Our study showed that the group of male patients (81.8%) was more than female patients (18.2%) with the rate of male/female was 4.5 (table 3.1). This ratio in the study of Vu Van Thinh (2014) is 2.0. Pham Van Thai (2015) is 2.4. Nguyen Thi Lan Anh (2017) is 2.53. Vu Huu Khiem (2017) is 4.98.

4.2. Some changes in peripheral blood cell indexes, coagulation tests in lung cancer

4.2.1. Some characteristics of peripheral blood cells

4.2.1.1. Changes in the erythrocytes count and red blood cell indexes

Bảng 3.12. Liên quan giữa một số XNĐM với kích thước khối u phổi

Chỉ số	Điểm cắt	n	Kích thước u phổi		p
			≤ 7 cm, n(%)	> 7 cm, n(%)	
			n=117	n=20	
PT (%)	$\leq 92,55$	61	48 (41,0)	13 (65,0)	<0,05
	$> 92,55$	76	69 (59,0)	7 (35,0)	
APTT _r	$\leq 1,14$	107	88 (75,2)	19 (95,0)	>0,05
	$> 1,14$	30	29 (24,8)	1 (5,0)	
Fibinogen (g/L)	$\leq 4,8$	90	81 (69,2)	9 (45,0)	<0,05
	$> 4,8$	47	36 (30,8)	11 (55,0)	
D-dimer (mg/L)	$\leq 0,78$	75	69 (59,0)	6 (30,0)	<0,05
	$> 0,78$	62	48 (41,0)	14 (70,0)	

Nhận xét: ở nhóm bệnh nhân UTP có kích thước khối u phổi > 7 cm có tỷ lệ PT (%) $\leq 92,55\%$; lượng fibrinogen $> 4,8$ g/L và nồng độ D-dimer $> 0,78$ mg/L cao hơn so với ở nhóm bệnh nhân UTP có kích thước khối u phổi ≤ 7 cm, và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p <0,05.

3.3.3. Liên quan giữa một số chỉ số TBMNV, XNĐM với thời gian sống thêm.

3.3.3.1. Liên quan giữa một số chỉ số tế bào máu ngoại vi với thời gian sống thêm toàn bộ.

Bảng 3.13. Thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm UTP theo một số chỉ số TBMNV

Chỉ số TBMNV	n	Trung vị (tháng)	Thời gian sống thêm toàn bộ			p Logrank	
			6 tháng	12 tháng	24 tháng		
HST (g/L)	< 120	28	14	90,9	63,6	9,1	0,021
	≥ 120	109	18	92,8	72,5	31,8	
SLTC (G/L)	≤ 315	73	19	97,2	73,0	33,4	0,025
	> 315	64	15	87,1	68,7	19,7	
SLBC (G/L)	$\leq 7,3$	21	23	95,0	89,4	63,2	0,010
	$> 7,3$	116	19	92,1	68,1	22,1	
BCTT (G/L)	$\leq 5,5$	46	23	93,2	78,8	48,3	0,003
	$> 5,5$	91	17	92,2	67,3	15,6	
Mônô (G/L)	$\leq 0,8$	78	19	92,1	70,9	37,6	0,024
	$> 0,8$	59	16	93,0	71,2	13,3	
NLR	$\leq 3,24$	70	20	94,1	76,9	38,5	0,026
	$> 3,24$	67	15	90,8	65,1	17,1	
LMR	$\leq 2,26$	54	15	88,5	66,5	12,3	0,003
	$> 2,26$	83	19	95,1	73,8	37,8	
PLR	≤ 170	77	18	96,0	70,5	34,6	0,093
	> 170	60	17	88,1	71,8	16,8	
LWR	$\leq 0,19$	54	18	88,5	70,5	15,8	0,094
	$> 0,19$	83	17	95,1	71,3	36,4	

Nhận xét: một số yếu tố như thiếu máu, SLTC, SLBC, BCTT, mônô, NLR và LMR cao trong phân tích đơn biến đều có TGSTTB ngắn hơn có ý nghĩa so với những bệnh nhân không thiếu máu, SLTC, SLBC, BCTT, mônô, NLR và LMR thấp (với $p < 0,05$).

3.3.3.2. Liên quan giữa một số xét nghiệm đông máu với thời gian sống thêm toàn bộ.

Bảng 3.14. Thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm UTP theo một số XNĐM

Chỉ số XNĐM		Thời gian sống thêm toàn bộ					
		n	Trung vị (tháng)	6 tháng	12 tháng	24 tháng	p Logrank
PT%	$\leq 92,55$	61	17	93,2	61,7	13,4	0,038
	$> 92,55$	76	22	91,9	77,9	36,3	
D-dimer (mg/L)	$\leq 0,78$	75	20	95,9	76,3	38,1	0,010
	$> 0,78$	62	16	88,2	64,3	9,8	
CT _{INTEM} (giây)	≤ 202	110	19	94,4	76,2	29,4	0,017
	> 202	27	13	85,2	51,9	14,9	
MCF _{INTEM} (mm)	$\leq 67,5$	80	19	94,9	74,6	35,7	=0,05
	$> 67,5$	57	17	89,1	66,0	13,7	
A5 _{EXTEM} (mm)	$\leq 51,5$	62	22	93,5	77,8	40,2	0,009
	$> 51,5$	75	17	91,7	65,2	15,1	
A5 _{FIBTEM} (mm)	$\leq 28,5$	109	19	92,4	73,5	30,7	0,006
	$> 28,5$	28	14	92,6	59,5	6,5	
MCF _{FIBTEM} (mm)	$\leq 32,5$	109	19	93,4	73,7	31,0	0,004
	$> 32,5$	28	14	88,9	59,9	6,6	

Nhận xét:

- Bệnh nhân có $PT \leq 92,55\%$ có TGSTTB ngắn hơn có ý nghĩa so với những bệnh nhân có $PT > 92,55\%$ (với $p < 0,05$).

- Một số chỉ số đông máu khác như nồng độ D-dimer, CT_{INTEM}, MCF_{INTEM}, A5_{EXTEM}, A5_{FIBTEM} và MCF_{FIBTEM} cao có TGSTTB ngắn hơn có ý nghĩa so với những bệnh nhân có chỉ số trên trong giới hạn thấp (với $p < 0,05$).

Comment:

- Patients with $PT \leq 92.55\%$ had significantly shorter median overall survival compared to patients with $PT > 92.55\%$ (with $p < 0.05$).

- A number of other coagulation indicators such as high D-dimer level, CT_{INTEM}, MCF_{INTEM}, A5_{EXTEM}, A5_{FIBTEM} and MCF_{FIBTEM} indexes have significantly shorter median overall survival compared to patients with the lower indexes (with $p < 0,05$).

(G/L)	>0,8	59	16	93,0	71,2	13,3	
NLR	≤3,24	70	20	94,1	76,9	38,5	0,026
	>3,24	67	15	90,8	65,1	17,1	
LMR	≤2,26	54	15	88,5	66,5	12,3	0,003
	>2,26	83	19	95,1	73,8	37,8	
PLR	≤170	77	18	96,0	70,5	34,6	0,093
	>170	60	17	88,1	71,8	16,8	
LWR	≤0,19	54	18	88,5	70,5	15,8	0,094
	>0,19	83	17	95,1	71,3	36,4	

Comment:some factors such as anemia, increasing platelet, WBC, neutrophil, mono, NLR and LMR in the univariate analysis are significantly shorter than patients without anemia, platelet, WBC, neutrophil, mono, NLR and LMR are low (with $p < 0.05$).

3.3.3.2. Relationship between some coagulation tests with overall survival.

Table 3.14. Coagulation tests with overall survival in lung cancer

Indexes	overall survival						
	n	Median (month)	6 months	12 months	24 months	p	
PT%	≤92,55	61	17	93,2	61,7	13,4	0,038
	>92,55	76	22	91,9	77,9	36,3	
D-dimer (mg/L)	≤0,78	75	20	95,9	76,3	38,1	0,010
	>0,78	62	16	88,2	64,3	9,8	
CT _{INTEM} (second)	≤202	110	19	94,4	76,2	29,4	0,017
	>202	27	13	85,2	51,9	14,9	
MCF _{INTEM} (mm)	≤67,5	80	19	94,9	74,6	35,7	=0,05
	>67,5	57	17	89,1	66,0	13,7	
A5 _{EXTEM} (mm)	≤51,5	62	22	93,5	77,8	40,2	0,009
	>51,5	75	17	91,7	65,2	15,1	
A5 _{FIBTEM} (mm)	≤28,5	109	19	92,4	73,5	30,7	0,006
	>28,5	28	14	92,6	59,5	6,5	
MCF _{FIBTEM} (mm)	≤32,5	109	19	93,4	73,7	31,0	0,004
	>32,5	28	14	88,9	59,9	6,6	

Bảng 3.15. Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến TGSTTB ở BN UTP

Yếu tố	Hệ số β	Sai số chuẩn	p	Tỷ suất nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy (95% CI)
SLBC (≤7,3G/L; >7,3G/L)	1,03	0,47	0,028	2,81	1,119-7,030
LMR (≤2,26; >2,26)	-0,67	0,23	0,003	0,51	0,330-0,799
PT (≤92,55%; >92,55%)	-0,49	0,23	0,033	0,61	0,393-0,960
CT _{INTEM} (≤202 giây; >202 giây)	0,71	0,26	0,006	2,03	1,223-3,370

Nhận xét:trong phân tích đa biến, có 4 yếu tố là SLBC, LMR, PT% và CT_{INTEM} là các yếu tố tiên lượng độc lập TGSTTB ở bệnh nhân UTP nguyên phát (với $p < 0,05$).

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm về tuổi và giới của bệnh nhân nghiên cứu

Trong số 137 BN nghiên cứu, phần lớn BN ở nhóm tuổi từ 45-75 tuổi (88,3%), trong đó nhóm tuổi từ 45-59 tuổi, chiếm tỷ lệ 41,6% và nhóm tuổi 60-75 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 46,7%. Tuổi trung bình của nhóm BN nghiên cứu là 58,6±9,0 tuổi, tuổi thấp nhất là 31 tuổi và tuổi lớn nhất là 79 tuổi (bảng 3.1). Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu trong nước về ung thư phổi. Theo Nguyễn Thị Lan Anh (2017) tuổi trung bình của bệnh nhân UTP biểu mô tuyến là 59,6±9,9 và nhóm BN trên 50 tuổi chiếm 85,5%. Vũ Hữu Khiêm (2017) tuổi trung bình của bệnh nhân UTPKTBN là 57, nhóm tuổi trên 50 tuổi gặp 83,3%. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nhóm BN nam (81,8%) nhiều hơn BN nữ (18,2%) với tỷ lệ nam/nữ là 4,5 (bảng 3.1). Tỷ lệ này trong nghiên cứu của Vũ Văn Thịnh (2014) là 2,0. Phạm Văn Thái (2015) là 2,4. Nguyễn Thị Lan Anh (2017) là 2,53. Vũ Hữu Khiêm (2017) là 4,98.

4.2. Một số thay đổi về tế bào máu ngoại vi, xét nghiệm đông máu trong ung thư phổi

4.2.1. Một số đặc điểm về tế bào máu ngoại vi

4.2.1.1. Thay đổi về số lượng hồng cầu và các chỉ số hồng cầu

Kết quả bảng 3.2 cho thấy SLHC trung bình là 4,5T/L và lượng HST trung bình là 133,6g/L thấp hơn rõ rệt so với SLHC cũng như lượng HST trung bình của nhóm tham chiếu với $p < 0,05$. Tỷ lệ thiếu máu là 20,4% (bảng 3.5). Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của Arslanagic S và CS (2012) nghiên cứu 239 bệnh nhân UTP thấy lượng HST ở bệnh nhân UTP giảm có ý nghĩa so với nhóm tham

chiều với $p < 0,05$. Aoe K và CS (2005) nghiên cứu trên 611 bệnh nhân UTP thấy thiếu máu là 48,8%. Tomita M và CS (2008) nghiên cứu 240 bệnh nhân UTPKTBN thấy thiếu máu là 36,67%.

4.2.1.2. Thay đổi về số lượng bạch cầu

Qua *bảng 3.3* cho thấy SLBC trung bình của nhóm UTP là 10,57 G/L cao hơn nhiều so với nhóm tham chiếu là 6,71 G/L và sự khác biệt với $p < 0,001$. Trong đó, SLBC thấp nhất là 4,26G/L và cao nhất là 32,10G/L.

Kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác như Rokicka E.W và CS (2018) nghiên cứu trên 72 bệnh nhân UTP thấy SLBC trung vị là 10,5G/L trong đó thấp nhất là 3,2G/L và cao nhất là 23,0G/L. Inagaki N và CS (2014) nghiên cứu trên 268 bệnh nhân UTPKTBN và 134 người khỏe mạnh thấy SLBC trung bình ở nhóm UTP là $8,56 \pm 4,19$ G/L ở nhóm tham chiếu là $6,48 \pm 1,97$ với $p < 0,0001$.

Tỷ lệ tăng SLBC (> 12 G/L) ở thời điểm trước điều trị là 24,1%, không gặp trường hợp nào giảm SLBC (*bảng 3.5*). Kết quả của chúng tôi về tỷ lệ tăng SLBC cũng tương tự như kết quả của một số nghiên cứu khác như: Boddu P và CS (2016) nghiên cứu 571 bệnh nhân UTPKTBN thấy tăng SLBC là 10,51%. Ferrigno D và CS (2003) nghiên cứu trên 1201 bệnh nhân UTP tăng SLBC là 32%.

4.2.1.3. Thay đổi về số lượng tiểu cầu

Qua *bảng 3.4* cho thấy SLTC trung bình của nhóm UTP là 330,1G/L cao hơn nhiều SLTC trung bình của nhóm tham chiếu là 259,3G/L và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. SLTC thấp nhất là 106G/L và cao nhất là 703G/L.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác như: Inagaki N (2014) nghiên cứu trên 268 bệnh nhân UTPKTBN và 134 người khỏe mạnh thấy SLTC trung bình của nhóm UTP là 272 ± 87 G/L nhóm tham chiếu là 217 ± 55 G/L, với $p < 0,0001$. Tas F và CS (2013), SLTC trung vị của nhóm bệnh là 289G/L cao hơn so với nhóm chứng là 201 G/L với $p < 0,001$. Về tỷ lệ bất thường SLTC, qua nghiên cứu cho thấy 29,2% bệnh nhân có SLTC bất thường, trong đó tỷ lệ bệnh nhân bị giảm SLTC (< 150 G/L) là 2,9% và bệnh nhân có tăng SLTC là 26,3% (*bảng 3.5*). Ferrigno D và CS (2001) 13% bệnh nhân có tăng tiểu cầu, trong khi đó có 3% giảm SLTC < 150 G/L.

NLR	$\leq 3,24$	70	64 (54,7)	6 (30,0)	<0,05
	$> 3,24$	67	53 (45,3)	14 (70,0)	
PLR	≤ 170	77	66 (56,4)	11 (55,0)	>0,05
	> 170	60	51 (43,6)	9 (45,0)	

Comment: LC patients with lung tumor size > 7 cm with $NLR > 3,24$ is 70% higher than in LC patients group with lung tumor size ≤ 7 cm, with $NLR \leq 3,24$ is 45.3% and the difference is statistically significant with $p < 0,05$.

Table 3.12. Relation between some coagulation tests with tumor size

Index	Cut off	n	Lung tumor size		p
			≤ 7 cm, n(%)	> 7 cm, n(%)	
PT (%)	$\leq 92,55$	61	48 (41,0)	13 (65,0)	<0,05
	$> 92,55$	76	69 (59,0)	7 (35,0)	
APTT _r	$\leq 1,14$	107	88 (75,2)	19 (95,0)	>0,05
	$> 1,14$	30	29 (24,8)	1 (5,0)	
Fibrinogen (g/L)	$\leq 4,8$	90	81 (69,2)	9 (45,0)	<0,05
	$> 4,8$	47	36 (30,8)	11 (55,0)	
D-dimer (mg/L)	$\leq 0,78$	75	69 (59,0)	6 (30,0)	<0,05
	$> 0,78$	62	48 (41,0)	14 (70,0)	

Comment: LC patients with lung tumor size > 7 cm has a $PT \leq 92,55\%$; fibrinogen level $> 4,8$ g/L and D-dimer level $> 0,78$ mg/L was higher than in LC patients with lung tumor size ≤ 7 cm, and the difference was statistically significant with $p < 0,05$.

3.3.3. Relation between some peripheral blood cell indicators and coagulation test with overall survival.

3.3.3.1. Relationship between some peripheral blood cell indicators with overall survival

Table 3.13. Peripheral blood cell indicators with overall survival in lung cancer

Indexes	overall survival					p	
	n	Median (month)	6 months	12 months	24 months		
Hb (g/L)	< 120	28	14	90,9	63,6	9,1	0,021
	≥ 120	109	18	92,8	72,5	31,8	
Plt (G/L)	≤ 315	73	19	97,2	73,0	33,4	0,025
	> 315	64	15	87,1	68,7	19,7	
WBC (G/L)	$\leq 7,3$	21	23	95,0	89,4	63,2	0,010
	$> 7,3$	116	19	92,1	68,1	22,1	
NEU (G/L)	$\leq 5,5$	46	23	93,2	78,8	48,3	0,003
	$> 5,5$	91	17	92,2	67,3	15,6	
Mono	$\leq 0,8$	78	19	92,1	70,9	37,6	0,024

- Average WBC in II-IIIb stage is the lowest and highest in the ES. However, the average WBC between stages in the NSCLC group as well as the SCLC group was the same (with $p > 0.05$).

- Average platelet count in IV stage was significantly higher than stage II-IIIb in NSCLC group with $p < 0.05$. In the SCLC group, Average platelet count was significantly higher in the extensive stage than in the limited stage (with $p < 0.05$).

3.3.1.2. Characteristics of some coagulation tests according to the disease stage.

Table 3.10. Characteristics of some coagulation tests according to the disease stage

Index	Stage	NSCLC		SCLC	
		II-IIIb stage (n=32)	IV stage (n=89)	LS (n=5)	ES (n=11)
PT(%)	$X \pm SD$	95,46±12,74	93,50±14,04	96,70±14,11	91,87±6,18
	p	>0,05		>0,05	
APTT _r	$X \pm SD$	1,10±0,20	1,03±0,12	0,98±0,14	1,07±0,18
	p	>0,05		>0,05	
Fibrinogen (g/L)	$X \pm SD$	3,74±1,23	4,58±1,52	4,88±1,42	4,59±1,67
	p	<0,05		>0,05	
D-dimer (mg/L)	$X \pm SD$	1,04±1,67	2,27±4,15	0,51±0,10	3,22±4,86
	p	<0,05		>0,05	

Comment:

- Average PT(%) is lower than in the later stages compared to the early stage. In it is the lowest in the ES, followed by IVstage.

- The average fibrinogen level and the average D-dimer level in IV stage increased higher than that of II-IIIbstage, the difference was statistically significant with $p < 0.05$.

3.3.2. Relation between some clinical indicators, peripheral blood cell indicators and coagulation tests with lung tumor size.

Table 3.11. Relation between some peripheral blood cell indicators with tumor size

Index	Cut off	n	Lung tumor size		p
			≤7cm, n(%)	>7cm, n(%)	
			n=117		
HB(g/L)	<120	28	23 (19,7)	5 (25,0)	>0,05
	≥120	109	94 (80,3)	15 (75,0)	
Platelet (G/L)	≤315	73	63 (53,8)	10 (50,0)	>0,05
	>315	64	54 (46,2)	10 (50,0)	
WBC (G/L)	≤7,3	21	18 (15,4)	3 (15,0)	>0,05
	>7,3	116	99 (84,6)	17 (85,0)	

4.2.2. Một số thay đổi về xét nghiệm đông máu

4.2.2.1. Thay đổi về xét nghiệm PT

Qua **bảng 3.6** cho thấy tỷ lệ PT(%) trung bình của nhóm UTP là 93,94% thấp hơn so với nhóm tham chiếu là 108,48%, sự khác biệt với $p < 0,001$. Theo Komurcuoglu B và CS(2011) nghiên cứu trên 100 BN UTP thấy thời gian PT trung bình ở nhóm bệnh là 13,63±1,4 giây dài hơn so với nhóm tham chiếu (n=25) là 11,6±1,2 giây với $p > 0,05$. Chỉ số INR ở nhóm bệnh là 1,15±0,17 cao hơn so với nhóm tham chiếu là 0,98±0,11 với $p > 0,05$. Tas F và CS(2013) nghiên cứu 110 BN UTP thời gian PT trung vị của nhóm bệnh là 14,6giây dài hơn so với nhóm chứng là 14,2 với $p < 0,05$; tỷ lệ PT(%) trung vị của nhóm bệnh là 81% thấp hơn so với nhóm chứng là 88,4% với $p < 0,001$; chỉ số INR trung vị của nhóm bệnh là 1,10 cao hơn so với nhóm chứng là 1,01 với $p < 0,001$.

4.2.2.2. Thay đổi về xét nghiệm APTT

Qua **bảng 3.6** cho thấy APTT_r (APTT bệnh/chứng) trung bình của nhóm UTP là 1,04 cao hơn so với nhóm tham chiếu là 0,99 sự khác biệt có với $p = 0,003$.

Kết quả này, tương tự kết quả nghiên cứu của Ujjan I.D và CS(2009) nghiên cứu 40 bệnh nhân UTP và 30 người khỏe mạnh thấy APTT nhóm bệnh là 41,5±6,2 giây so với nhóm chứng là 25,8±3,7 với $p = 0,0027$. Theo Komurcuoglu B và CS(2011) nghiên cứu trên 100 bệnh nhân UTP thấy thời gian APTT trung bình ở nhóm bệnh là 31,81±3,96 giây dài hơn so với nhóm tham chiếu (n=25) là 29,2±3,1 giây với $p > 0,05$.

4.2.2.3. Thay đổi lượng fibrinogen

Fibrinogen có thể thúc đẩy việc kết dính bền vững giữa các tế bào ung thư, tiểu cầu và tế bào nội mạc. Ngoài ra, fibrinogen thúc đẩy khả năng di căn và kim hãm chết theo chương trình của các tế bào ung thư qua trung gian tế bào diệt tự nhiên (NK). Fibrinogen cũng ảnh hưởng đến nồng độ một số yếu tố phát triển như VEGF, FGF2, thúc đẩy kết dính tế bào, tăng sinh và di cư tế bào u cũng như tăng sinh mạch trong khối u. Hoạt hóa bất thường của hệ thống đông máu và tiêu sợi huyết đã làm tăng lượng fibrinogen.

Qua **bảng 3.6** cho thấy lượng fibrinogen trung bình của nhóm UTP là 4,40g/L cao hơn nhiều so với nhóm tham chiếu là 3,16g/L, sự khác

biệt với $p < 0,001$. Lượng fibrinogen thấp nhất là 0,84g/L và lượng fibrinogen cao nhất là 10,73g/L.

Kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác như Chen Y.S và CS (2014) thấy lượng fibrinogen của nhóm UTP là $4,51 \pm 1,62$ g/L so với lượng fibrinogen nhóm chứng là $2,83 \pm 0,39$ g/L với $p < 0,001$. Tas F và CS (2012) nghiên cứu 110 bệnh nhân UTP, lượng fibrinogen trung vị là 4,1g/L cao hơn so với chứng là 2,45g/L với $p < 0,001$. Fei X và CS (2017) nghiên cứu trên 205 bệnh nhân UTPKTBN thấy fibrinogen nhóm bệnh là 3,99g/L so với nhóm tham chiếu là 3,01g/L với $p < 0,01$. Sheng L (2013) nghiên cứu 567 bệnh nhân UTPKTBN có lượng fibrinogen trung vị là 3,61g/L, trong đó 39,5% bệnh nhân có tăng fibrinogen.

4.2.2.4. Thay đổi nồng độ D-dimer

Trên bệnh nhân UTP có liên quan rất chặt chẽ giữa tình trạng tăng đông với tình trạng di căn xa của tế bào ung thư. Các tế bào ung thư tác động lên hệ thống đông máu bằng việc tiết các cytokin gây viêm, giải phóng protein đông máu và kết dính giữa tế bào ung thư với các tế bào bình thường. Nồng độ D-dimer là sản phẩm thoái giáng của hệ thống tiêu sợi huyết, nó được coi là dấu ấn quan trọng trong chẩn đoán tình trạng tăng đông. Hơn nữa, tăng nồng độ D-dimer cũng đồng thời chỉ ra có tình trạng tiêu sợi huyết thứ phát trong cơ thể.

Qua *bảng 3.6* cho thấy nồng độ D-dimer trung bình của nhóm UTP là 2,00mg/L cao hơn nhiều so với nhóm tham chiếu là 0,24mg/L, sự khác biệt với $p < 0,001$. Trong đó nồng độ D-dimer thấp nhất là 0,09mg/L và nồng độ D-dimer cao nhất là 27,24mg/L. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự một số tác giả như Taguchi O và CS (1997) nghiên cứu trên 70 bệnh nhân UTP nồng độ D-dimer trong nhóm bệnh là $276,7 \pm 34,2$ ng/ml cao hơn nhóm tham chiếu là $52,8 \pm 3,9$ ng/ml với $p < 0,0001$. Fei X và CS (2017) nghiên cứu trên 205 bệnh nhân UTPKTBN có nồng độ D-dimer trung bình của nhóm bệnh là 0,79mg/L so với nhóm tham chiếu (102 người khỏe mạnh) là 0,56 với $p < 0,01$.

4.2.3. Đặc điểm về biểu hiện huyết khối

Trong 137 bệnh nhân UTP được điều trị và theo dõi tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu chúng tôi ghi nhận có 26 bệnh nhân có biểu hiện huyết khối (chiếm 19,0%).

Vị trí biểu hiện huyết khối, theo *bảng 3.7* cho thấy nhồi máu não là gặp nhiều nhất chiếm 34,62%, tiếp theo là xơ vữa động mạch và

NSCLC	II	4	0	0,0	>0,05
	III	28	3	10,7	
	IV	89	21	23,6	
SCLC	LS	5	0	0,0	>0,05
	ES	11	2	18,2	
Total		137	26	19,0	

Comment: the prevalence of thrombosis occurs mainly in patients with late LC (stage IV is 23.6% and the extensive stage is 18.2%).

3.3. Analysis of the relationship between changes in some peripheral blood cell indicators and coagulation tests with clinical and subclinical characteristics of lung cancer patients

3.3.1. Characteristics of some peripheral blood cell indicators and coagulation tests according to the stage of disease.

3.3.1.1. Characteristics of some peripheral blood cell indicators according to disease stage.

Table 3.9. Characteristics of some peripheral blood cell indicators according to disease stage

Indexes	Stage	NSCLC		SCLC	
		II-III B Stage (n=32)	IV Stage (n=89)	LS (n=5)	ES (n=11)
Hb (g/L)	$\bar{X} \pm SD$	135,2 \pm 16,9	132,6 \pm 18,5	134,8 \pm 11,1	136,0 \pm 13,4
	p	>0,05		>0,05	
WBC (G/L)	$\bar{X} \pm SD$	10,1 \pm 3,2	10,5 \pm 3,8	11,3 \pm 4,5	12,3 \pm 8,0
	p	>0,05		>0,05	
Plt (G/L)	$\bar{X} \pm SD$	285,3 \pm 95,5	340,8 \pm 126,3	465,8 \pm 97,5	311,8 \pm 124,1
	p	<0,05		<0,05	
NLR	$\bar{X} \pm SD$	3,6 \pm 1,7	4,1 \pm 3,6	3,4 \pm 1,6	4,5 \pm 4,1
	p	>0,05		>0,05	
PLR	$\bar{X} \pm SD$	156,1 \pm 82,2	188,7 \pm 108,0	231,9 \pm 144,6	157,1 \pm 51,5
	p	>0,05		>0,05	

Comment:

- The average Hb concentration in IV stage is the lowest and highest in the ES. However, the average Hb concentration between stages in the NSCLC group as well as the SCLC group was the same (with $p > 0.05$).

Index	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
PT%	137	93,94±13,21	34	108,48±17,13	<0,001
PT-INR	137	1,05±0,11	34	0,97±0,07	<0,001
APTT _r	137	1,04±0,15	34	0,99±0,09	<0,01
Fibrinogen (g/L)	137	4,40±1,49	34	3,16±0,74	<0,001
D-dimer (mg/L)	137	2,00±3,74	34	0,24±0,22	<0,001

Comment:

- In the LC group, there was a lower average PT (%), INR, fibrinogen level and D-dimer levels higher than the reference group, with $p < 0.001$.

- The average APTT_r in the LC group is higher than the reference group with $p < 0.01$.

3.2.3. Thrombosis characteristics in patients with lung cancer.

Among 137 patients diagnosed and treated, we detected 26 patients with thrombosis accounting for 19.0%. Some thrombotic characteristics are shown in tables 3.7 and 3.8.

Table 3.7. Thrombotic expression location

Thrombosis rate and location	n	Rate (%)
Brain infarction	9	34,62
Atherosclerosis	4	15,38
Vein thrombosis deep lower limb	4	15,38
Pulmonary artery thrombosis	3	11,54
Blood vein of venous veins	2	7,69
Bilateral arterial thrombosis	1	3,85
Spleen infarction	1	3,85
Pulmonary vein thrombosis	1	3,85
Thrombosis of the general femoral vein	1	3,85
Total	26	100,00

Comment: the most common thrombosis site is cerebral infarction (34.62%), followed by DVT and atherosclerosis of equal proportions accounting for 15.38%. Pulmonary artery thrombosis accounts for 11.54%.

Table 3.8. Thrombotic expression according to the stage of disease

Pathology	Stage	n	Thrombosis	Rate (%)	P
-----------	-------	---	------------	----------	---

huyết khối tĩnh mạch sâu chi dưới đều chiếm tỷ lệ như nhau là 15,38%. Nhồi máu động mạch phổi là 11,54% và huyết khối tĩnh mạch phổi là 3,85%.

Biểu hiện huyết khối theo giai đoạn bệnh, cho thấy huyết khối gặp chủ yếu ở nhóm bệnh nhân UTP giai đoạn muộn (giai đoạn IV ở nhóm UTPKTBN là 23,6%; giai đoạn lan tràn ở nhóm UTPTBN là 18,2%) (bảng 3.8).

Tỷ lệ huyết khối trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với tỷ lệ huyết khối của một số tác giả nước ngoài như. Blom W.J và CS (2004) nghiên cứu 678 bệnh nhân UTPKTBN có biểu hiện huyết khối là 39/678 (chiếm 5,75%) trong đó chủ yếu là HKTM sâu có 17 bệnh nhân (43,6%), nhồi máu phổi 15 BN (38,5%) và 7 BN vừa có HKTM sâu vừa bị NMP (17,9%), tỷ lệ huyết khối cao hơn ở nhóm UTBM tuyến so với UTBM vảy (HR=3,1). Tỷ lệ huyết khối tăng lên trong giai đoạn hóa trị liệu, hoặc xạ trị hoặc khi có biểu hiện di căn xa. Tác giả cũng đề xuất nên điều trị chống đông cho bệnh nhân UTP hoặc bệnh nhân UTP có xuất hiện di căn xa để dự phòng huyết khối. Theo Walker A.J và CS (2016) nghiên cứu 10.598 bệnh nhân UTP có HKTM là 364 chiếm 3,6% trong đó tỷ lệ gặp HKTM cao nhất ở UTBM tuyến là 27,5%, UTBM vảy 20,3%, UTBM tế bào nhỏ 9,1%. Thời gian trung vị chẩn đoán huyết khối là 107 ngày, trong đó nguy cơ huyết khối trong 6 tháng đầu là 76,7/1000 người/năm và 15,8/1000 người/năm trong 1 năm đầu sau chẩn đoán. Tỷ lệ huyết khối ở UTBM tuyến cao hơn so với UTBM vảy với tỷ suất (HR) là 1,9. Tỷ lệ huyết khối ở nhóm di căn xa cao hơn so với nhóm không có di căn xa với HR là 1,8. Tác giả cũng thấy có liên quan giữa huyết khối với giải phẫu bệnh với $p=0,017$.

4.3. Liên quan giữa thay đổi một số chỉ số TBMNV và XNĐM với đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

4.3.1. Thay đổi một số chỉ số TBMNV và XNĐM theo giai đoạn bệnh và kích thước khối u

4.3.1.1. Thay đổi một số chỉ số TBMNV theo giai đoạn bệnh và kích thước khối u

Thay đổi về lượng huyết sắc tố theo, giai đoạn bệnh và kích thước khối u

Lượng HST trung bình của bệnh nhân UTP theo nhóm giai đoạn (bảng 3.9) cho thấy lượng HST trung bình ở giai đoạn IV là 132,6g/L

thấp nhất trong các nhóm giai đoạn. Tuy nhiên, chưa thấy có liên quan giữa lượng HST với giai đoạn bệnh (với $p>0,05$).

Chen Z (2017) nghiên cứu trên 821 bệnh nhân UTP thấy lượng huyết sắc tố có khác biệt giữa các giai đoạn T với $p<0,01$. Thiếu máu trong UTP thường có liên quan đến một số yếu tố rối loạn chuyển hóa sắt, giảm số lượng tế bào đầu dòng của dòng hồng cầu trong tủy xương, tăng các cytokin viêm, tan máu ngoại mạch, thiếu hụt erythropoietin. Những bệnh nhân ung thư bị thiếu máu và hậu quả là giảm một phần áp lực oxy máu trong khối u từ đó có thể gây biến đổi gen và tăng cường phát triển khối u, thúc đẩy tăng sinh mạch và tăng cường di căn. Ngoài ra, giảm oxy máu có thể làm giảm đáp ứng với hóa, xạ trị thông qua cơ chế phát triển kháng đa thuốc và chống lại chết theo chương trình.

Thay đổi về số lượng bạch cầu theo, giai đoạn bệnh và kích thước khối u

SLBC trung bình ở giai đoạn lan tràn là cao nhất là 12,3G/L và thấp nhất ở giai đoạn II-IIIb. Tuy nhiên, chúng tôi cũng chưa thấy có sự khác biệt về SLBC giữa các nhóm giai đoạn bệnh ở bệnh nhân UTP với $p>0,05$ (bảng 3.9). Tăng SLBC trong ung thư có thể do tế bào u tăng tổng hợp cytokin kích thích sinh máu như G-CSF (Granulocyte colony stimulating factor). Tương tự như vậy, thiếu máu và tăng tiểu cầu trong ung thư được coi như hiện tượng cận u, mặc dù cơ chế phát sinh bất thường tế bào máu trong UTP chưa được hiểu biết đầy đủ, nhưng những phân tử hòa tan liên quan đến tế bào u là một trong những cơ chế có thể. Những phân tử này được tiết ra từ tế bào u và kích thích cơ thể người bệnh gây tăng bạch cầu, thiếu máu và tăng tiểu cầu.

Thay đổi về số lượng tiểu cầu theo, giai đoạn bệnh và kích thước khối u.

SLTC theo giai đoạn bệnh (bảng 3.9) cho thấy, SLTC trung bình ở giai đoạn IV cao hơn có ý nghĩa thống kê so với giai đoạn II-IIIb ($p<0,05$). SLTC ở giai đoạn khu trú cao hơn có ý nghĩa so với giai đoạn lan tràn với $p<0,05$. Kim M (2014) nghiên cứu trên 199 bệnh nhân UTPKTBN thấy tỷ lệ tăng SLTC ở nhóm UTBM vấp cao hơn ở nhóm UTBM tuyến với $p=0,002$. Tỷ lệ tăng SLTC không liên quan với giai đoạn bệnh theo TNM với $p>0,05$. Theo Yang L (2018) nghiên cứu mối tương quan giữa các tế bào u tuần hoàn với nồng độ

Monocytes (G/L)	137	0,89±0,48	34	0,40±0,12	<0,001
NLR	137	3,97±3,26	34	1,78±0,70	<0,001
NWR	137	0,22±0,08	34	0,55±0,08	<0,001
LWR	137	0,22±0,08	34	0,34±0,11	<0,001
LMR	137	2,81±1,61	34	5,90±1,82	<0,001
MWR	137	0,09±0,04	34	0,06±0,01	<0,001
PLR	137	175,58±90,33	34	123,32±33,09	<0,001

Comment:

- The number of white blood cells, neutrophils, monocytes, NLR, MWR and PLR in the LC group was higher than the reference group, the difference was statistically significant with $p<0.001$.

- NWR, LWR, LMR in the LC group are lower than the reference group, the difference is statistically significant with $p<0.001$.

Table 3.4. Characteristics of platelet count

Group Index	Patients		Reference		p
	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
Platelet count	137	330,1±122,7	34	259,3±42,6	<0,001

Comment: Average platelet count of LC group is much higher than the average platelet count in the reference group, the difference is significant with $p<0.001$.

Table 3.5. Abnormal rate of some peripheral blood cell indicators

Index	Rate	Before treatment (n=137)	
		n	Rate (%)
Anemia		28	20,4
WBC (G/L)	<4,0	0	0,0
	>12,0	33	24,1
Platelet (G/L)	<150	4	2,9
	>400	36	26,3

Comment: anemia rate is 20.4%, increase WBC is 24.1%, increase platelet is 26.3% and 2.9% of patients have reduced platelet count <150G/L.

3.2.2. Some changes in coagulation tests

Table 3.6. Characteristics of some coagulation indexes

Group	Patients	Reference	p
-------	----------	-----------	---

Age group	<45	13 (9,5%)	9 (26,5%)	>0,05
	45-59	57(41,6%)	11 (32,4%)	>0,05
	60-75	64 (46,7%)	13 (38,2%)	>0,05
	>75	3 (2,2%)	1 (2,9%)	>0,05
gender	Male	112 (81,8%)	26 (76,5%)	>0,05
	Female	25 (18,2%)	8 (23,5%)	>0,05
	Male/female ratio	4,5	3,3	-

Comment:

+ The mean age and age group between the patient group and the reference group did not differ significantly (with $p > 0.05$).

+ In the LC group, male patients (accounting for 81.8%), higher than female patients (accounting for 18.2%) and male: female ratio was 4.5.

3.2. Some changes in peripheral blood cells and coagulation tests**3.2.1. Some characteristics of peripheral blood cells****Table 3.2. Characteristics of red blood cells index**

Index \ Group	Patients		Reference		p
	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
RBC (T/L)	137	4,5±0,6	34	4,9±0,5	<0,01
Hb (g/L)	137	133,6±17,6	34	143,4±13,5	<0,01
MCV (fl)	137	89,4±6,9	34	88,4±6,1	>0,05
MCH (pg)	137	29,7±2,6	34	29,5±2,5	>0,05
MCHC (g/L)	137	330,1±28,1	34	333,1±13,5	>0,05
RDW-CV%	137	13,7±1,3	34	12,7±0,9	<0,001

Comment:

- The number of erythrocytes, hemoglobin in LC patients is lower than the reference group and the difference is statistically significant with $p < 0.01$.

- The index of RDW-CV% in LC group was significantly higher than the reference group, the difference was statistically significant with $p < 0.001$.

Table 3.3. Characteristics of white blood cells

Index \ Group	Patients		Reference		p
	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
WBC (G/L)	137	10,57±4,15	34	6,71±1,56	<0,001
Neutrophils (G/L)	137	7,22±3,76	34	3,77±1,18	<0,001
Lymphocytes (G/L)	137	2,12±0,85	34	2,25±0,72	>0,05

D-dimer và SLTC ở nhóm bệnh nhân UTP thấy có mối liên quan giữa SLTC với giai đoạn bệnh và tình trạng di căn xa với $p < 0,05$. Kim K.H (2014) nghiên cứu về ý nghĩa tiên lượng của fibrinogen và SLTC trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn thấy không có liên quan giữa SLTC với giai đoạn bệnh với $p = 0,91$. Kotsori A.A (2006) nghiên cứu về tỷ lệ tăng tiểu cầu ở 317 bệnh nhân UTP nguyên phát cho thấy tỷ lệ tăng tiểu cầu ở nhóm UTP KTBN là 32,7% cao hơn ở nhóm UTPTBN là 6,6% với $p < 0,001$. Gonzalez Barcala F.J (2010) nghiên cứu trên 481 bệnh nhân UTP thấy không có liên quan giữa SLTC với UTPTBN và KTBN với $p > 0,05$; nhưng có liên quan với giai đoạn bệnh với $p = 0,009$.

4.3.1.2. Thay đổi một số XNĐM theo, giai đoạn bệnh và kích thước khối u**Thay đổi về lượng fibrinogen theo giai đoạn bệnh và kích thước khối u**

Liên quan giữa lượng fibrinogen với giai đoạn bệnh *bảng 3.10* cho thấy lượng fibrinogen trung bình ở giai đoạn II-IIIb là 3,74g/L thấp hơn ở giai đoạn IV là 4,58g/L, sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$ nhưng không có ý nghĩa với UTP TBN ($p > 0,05$).

Liên quan đến kích thước khối u phổi *bảng 3.12* cho thấy tỷ lệ BN có lượng fibrinogen $> 4,8g/L$ có kích thước khối u phổi $> 7cm$ là 55% cao hơn ở nhóm có kích thước khối u phổi $\leq 7cm$ là 30,8%, và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Zhu J.F (2014) nghiên cứu về lượng fibrinogen và SLTC với TGST ở bệnh nhân UTPKTBN có di căn não cho thấy có liên quan giữa lượng fibrinogen với tình trạng hạch (N), kích thước khối u (T) với $p < 0,05$. Zhao J (2012) nghiên cứu 160 bệnh nhân UTPKTBN thấy không có liên quan giữa thay đổi lượng fibrinogen trước điều trị và sau điều trị với giải phẫu bệnh UTP và giai đoạn bệnh với $p > 0,05$. Chen YS (2014) nghiên cứu 370 bệnh nhân UTP thấy có liên quan giữa fibrinogen với thể mô bệnh học của UTP với $p < 0,001$, liên quan với giai đoạn bệnh ở nhóm UTPKTBN với $p < 0,001$; không có liên quan với giai đoạn bệnh ở nhóm UTPTBN với $p > 0,05$.

Thay đổi về nồng độ D-dimer theo, giai đoạn bệnh và kích thước khối u

Liên quan giữa nồng độ D-dimer với giai đoạn bệnh *bảng 3.10* cho thấy nồng độ D-dimer trung bình ở giai đoạn II-IIIb là 1,04mg/L

thấp hơn ở giai đoạn IV là 2,27mg/L sự khác biệt có ý nghĩa với $p < 0,05$ nhưng không có khác biệt ở nhóm UTPPTBN (với $p > 0,05$).

Liên quan đến kích thước khối u phổi *bảng 3.12* cho thấy tỷ lệ BN có nồng độ D-dimer $> 0,78\text{mg/L}$ ở nhóm kích thước khối u phổi $> 7\text{cm}$ là 70% cao hơn ở nhóm có kích thước khối u phổi $\leq 7\text{cm}$ là 41%, và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Kết quả nghiên cứu của Ge L.P (2015) nghiên cứu 82 bệnh nhân UTPKTBN thấy tỷ lệ tăng D-dimer ở giai đoạn IV là 80,6% cao hơn so với giai đoạn IIIB là 50%, với $p = 0,047$. Kaseda K (2017) nghiên cứu trên 237 bệnh nhân UTP KTBN thấy nồng độ D-dimer có khác biệt giữa nhóm có kích thước khối u $\leq 3\text{ cm}$ và $> 3\text{ cm}$ với $p = 0,023$. Thay đổi hệ thống đông máu và TSH ở mức độ xét nghiệm được phát hiện thường xuyên ở bệnh nhân UTP theo Ferrigno D (2001) nghiên cứu 343 bệnh nhân UTP thấy bất thường D-dimer là 55%, AT-III là 28%, yếu tố VII là 27%, yếu tố X là 20% và yếu tố II là 16%. Theo Lima L.G (2013) trên 50% BN ung thư và trên 90% BN đã có di căn đều có bất thường đông máu như kéo dài và rút ngắn PT, APTT, tăng và giảm yếu tố II, V, VII, VIII, IX, X, XI, fibrinogen, AT-III, sản phẩm thoái giáng của fibri/fibrinogen.

4.3.2. Mối liên quan giữa một số chỉ số tế bào máu ngoại vi và xét nghiệm đông máu với thời gian sống thêm toàn bộ

4.3.2.1. Mối liên quan giữa chỉ số bạch cầu với thời gian sống thêm toàn bộ

🚩 Số lượng bạch cầu chung với thời gian sống thêm toàn bộ

Kết quả ở *bảng 3.13* cho thấy nhóm BN UTP có SLBC $> 7,3\text{G/L}$ có TGSTTB trung vị là 19 tháng, ngắn hơn so với nhóm UTP có SLBC $\leq 7,3\text{G/L}$ với TGSTTB là 23 tháng, với $p = 0,01$. Phân tích đa biến thấy SLBC là yếu tố tiên lượng độc lập với thời gian sống thêm ở bệnh nhân UTP có HR 2,805 với $p = 0,028$ (*bảng 3.15*).

Kết quả này tương tự như kết quả nghiên cứu của Holgersson G (2012) nghiên cứu trên 1146 bệnh nhân UTPKTBN thấy nhóm BN có SLBC $> 9,0\text{G/L}$ có TGSTTB trung vị là 11,6 tháng và tỷ lệ sống thêm sau 5 năm là 3,1% trong khi đó nhóm BN có SLBC 3,5-9,0 G/L có TGSTTB trung vị là 15,4 tháng và tỷ lệ sống thêm sau 5 năm là 10,4% với $p < 0,0001$. Liu W (2017) nghiên cứu trên 1120 bệnh nhân UTPKTBN thấy nhóm có SLBC $\geq 7,8\text{G/L}$ có TGSTKT ngắn hơn với HR=1,343 với $p < 0,001$ và TGSTTB cũng ngắn hơn so với nhóm

2.2.3.1. Study on changes in some peripheral blood cells and coagulation indexes in lung cancer patients.

- * Evaluation parameters of peripheral blood cell changes
 - Red blood cells: RBC, Hb, MCV, MCh, MCHC, RDW-CV%
 - White blood cells: WBC, neutrophils, lymphocytes, monocytes, NLR, NWR, LWR, LMR, MWR, PLR
 - Platelet count (G/L).
- * Evaluation parameters of coagulation changes.
 - PT (INR, percentage (%)), APTTr, fibrinogen level, D-dimer level, anti thrombin III, C protein, S protein
 - ROTEM: INTEM, EXTEM, FIBTEM (CT, A5, MCF, TPI indicators)
- * Time to take blood for testing in research
 - The blood sample for testing is collected after a definitive diagnosis and before the initial treatment.
- * Other clinical and subclinical parameters used in the study such as histopathology, disease stage, tumor size, thrombosis status and overall survival time.

2.2.4. Collect and method of statistical processing

- Data of each research patient are recorded according to a unified study medical record
- The collected data will be encrypted and processed and analyzed on SPSS 16.0 program.

2.2.5. The moral aspect of the topic

This study was conducted on patients who were diagnosed and treated regularly at Bach Mai Hospital's Center for Nuclear Medicine and Oncology.

Conducting research upon consent of patients and their families, without treatment intervention, without requiring patients to pay expenses, only to protect and improve patients' health, not for any purpose other.

CHAPTER 3: RESULTS

Through research 137 patients diagnosed with LC and 34 healthy adults, we obtained some of the following results.

3.1. Some characteristics of age and gender of patients

Table 3.1. Distribution of patients by age and gender

Index \ Group	Patients (n=137)	Reference (n=34)	p
Age (year)	58,6±9,0	55,0±14,6	>0,05

- Voluntarily participate in research.
- Function of liver, kidney are normal.
- Do not use drugs that affect blood cells and coagulation systems such as heparin, oral anticoagulants and antiplatelet agents.
- Patients are treated according to PC and IP regimens

2.1.2. Exclusion criteria from research

The patients do not meet the above selection criteria and:

- There is a diagnosis of secondary lung cancer due to metastasis from other cancers to the lungs.
- Contraindications for chemical treatment: liver failure, kidney failure, severe acute and chronic diseases and near-death risk.
- Women who are pregnant or breastfeeding.
- Combined with other cancers.
- Do not agree to participate in the study

2.1.3. Standard select reference group

34 healthy adults were selected from students, staff, health examiners...with male/female ratio and age equivalent to the study group. There is no history of hematological systemic diseases, hemostatic coagulopathy, do not use drugs that affect blood cell, hemostasis.

2.2. Research Methods

2.2.1. research design

Research method described in advance, and with control group.

2.2.2. Sample size of the study

The sample size is calculated according to the formula of testing the difference between the value of 2 quantitative variables (formula of the World Health Organization):

$$n = \frac{2\sigma^2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Inside:

- Reliability level $\alpha = 5\%$
- Force of test $1-\beta = 80\%$
- $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$
- $Z_{1-\beta} = 0,842$
- Standard deviation $\sigma = 70.9$
- Normal D-dimer value $\mu_1 = 375 \mu\text{g/l}$ (normal value threshold)
- D-dimer value of death $\mu_2 = 406,5 \mu\text{g/l}$ from Ursavaş A et al (2010).

Applying the above formula, we calculated the theoretical sample size of 80 patients. In this study, we have 137 patients

2.2.3. Specific research content

có SLBC < 7,8G/L với HR = 1,328 với $p < 0,001$. Huang W (2018) nghiên cứu trên 589 bệnh nhân UTPKTBN thấy SLBC $\geq 7,805\text{G/L}$ có TGSTKT ngắn hơn với chỉ số HR là 1,386 ($p = 0,007$) và với TGSTTB có chỉ số HR là 1,379 ($p = 0,008$).

✚ LMR với thời gian sống thêm

Qua phân tích đơn biến về TGSTTB theo LMR chúng tôi thấy: nhóm bệnh nhân UTP có LMR > 2,26 có TGSTTB trung vị là 19 tháng, dài hơn so với nhóm LMR $\leq 2,26$ có TGSTTB là 15 tháng, với $p = 0,003$ (bảng 3.13). Trong phân tích đa biến thấy LMR là yếu tố tiên lượng độc lập ở nhóm UTP với HR = 0,513 ($p = 0,003$) (bảng 3.15). Điều đó chứng tỏ LMR là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa với TGSTTB ở bệnh nhân UTP.

Kết quả nghiên cứu của một số tác giả về vấn đề này như Li W (2017) phân tích gộp trên 3.954 bệnh nhân UTP thấy ở nhóm BN có LMR thấp có TGSTKT ngắn hơn so với nhóm BN có LMR cao với HR 1,431 với $p < 0,001$ và TGSTTB ngắn hơn ở nhóm có LMR thấp với HR 1,651 với $p < 0,001$. Tác giả Minami S (2018) nghiên cứu 159 bệnh nhân UTPKTBN. Gao Y (2017) nghiên cứu trên 358 bệnh nhân UTPKTBN. Teng J.J (2016) phân tích gộp 8.377 BN ung thư trong đó bệnh nhân UTP. Hu P (2014) nghiên cứu trên 1.453 bệnh nhân UTP cũng cho kết quả tương tự.

4.3.2.2. Mối liên quan giữa xét nghiệm đông máu với thời gian sống thêm

✚ Xét nghiệm PT với thời gian sống thêm

Kết quả ở bảng 3.14 thấy nhóm bệnh nhân UTP có PT > 92,55% có TGSTTB trung vị là 22 tháng, dài hơn so với nhóm UTP có PT $\leq 92,55\%$ với TGSTTB là 17 tháng, sự khác biệt về TGSTTB giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với $p = 0,038$. Qua phân tích đa biến thấy PT% là yếu tố tiên lượng độc lập với HR = 0,614 và $p = 0,033$ (bảng 3.15). Kết quả này cũng tương tự với Zhu J.F (2014) nghiên cứu 275 bệnh nhân UTPKTBN thấy TGSTTB ở những BN có PT $\leq 13,5$ giây là 15,4 tháng dài hơn có ý nghĩa so với nhóm BN có PT > 13,5 giây là 10,4 tháng với $p < 0,046$. Tas F (2013) nghiên cứu 110 bệnh nhân UTP thấy tỷ lệ STTB sau 6 tháng ở nhóm PT (giây) bình thường là 80,7% so với nhóm PT (giây) kéo dài là 58,8% với $p = 0,05$; nhóm INR bình thường là 81,7% so với nhóm INR tăng là 57,5% với $p = 0,014$.

✚ Xét nghiệm ROTEM với thời gian sống thêm

Nhóm bệnh nhân UTP có $CT_{INTEM} > 202$ giây có TGSTTB trung vị là 13 tháng, ngắn hơn so với nhóm UTP có $CT_{INTEM} \leq 202$ giây với TGSTTB là 19 tháng, sự khác biệt về TGSTTB giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với $p=0,017$. (bảng 3.14).

Phân tích đa biến các yếu tố tiên lượng, chỉ số CT_{INTEM} là yếu tố tiên lượng độc lập với TGSTTB ở bệnh nhân UTP với $HR=2,030$ và $p=0,006$ (bảng 3.15).

KẾT LUẬN

1. Có sự thay đổi một số chỉ số tế bào máu ngoại vi và đông máu

- Tỷ lệ thiếu máu là 20,4%, tăng SLBC là 24,1%, tăng SLTC là 26,3%.
- Tỷ lệ bất thường: giảm PT(%) là 7,3%; tăng lượng fibrinogen là 40,1%, tăng nồng độ D-dimer là 53,3%, giảm PC là 10,2% và giảm PS là 32,8%, tăng chỉ số $A5_{INTEM}$ là 38,7%; tăng chỉ số $A5_{EXTEM}$ là 28,5% và tăng $A5_{FIBTEM}$ là 48,9%.
- Có 19,0% bệnh nhân biểu hiện huyết khối.

2. Có mối liên quan giữa thay đổi của một số chỉ số tế bào máu ngoại vi và đông máu với đặc điểm lâm sàng.

* **Liên quan giữa một số chỉ số tế bào máu ngoại vi và xét nghiệm đông máu với đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh.**

- Liên quan giữa SLTC, lượng fibrinogen và nồng độ D-dimer với giai đoạn bệnh ở nhóm UTPKTBN (với $p < 0,05$).
- Liên quan thuận giữa kích thước khối u với NLR, lượng fibrinogen, và nồng độ D-dimer ($p < 0,05$).

* **Liên quan giữa một số chỉ số tế bào máu ngoại vi và xét nghiệm đông máu với thời gian sống thêm toàn bộ ở bệnh nhân UTP nguyên phát**

4 yếu tố SLBC, LMR, PT(%), CT_{INTEM} có giá trị tiên lượng về TGSTTB ở bệnh nhân UTP nguyên phát.

KIẾN NGHỊ

1. Bác sỹ lâm sàng có thể tiến hành các xét nghiệm định lượng nồng độ D-dimer, và xét nghiệm ROTEM cho bệnh nhân UTP để có thể phát hiện một tình trạng tăng hoạt hóa đông máu huyết tương ở những bệnh nhân này.

coagulation system leading to abnormal coagulation. blood with thrombosis and/or bleeding. Hemostatic coagulation disorder is a common cause of death in cancer patients. On the other hand, activating hemostatic coagulation involves the involvement of cancer cells and tumor buffers, which initiate cancer cell metastasis according to blood. Some histopathological studies show that there is fibrin deposition and platelet aggregation in and around the tumor, which indicates activation of local hemostasis.

1.2.2.2. The role of fibrinolytic system in cancer

The components of the plasminogen-plasmin system are all involved in many physiological processes such as embryo development, healing wounds, proliferation and cell migration as well as pathology of proliferation, invasion and metastasis through vascular proliferation and cell migration. The relationship between plasminogen-plasmin system and tumor biology is very complex, but meaningful in prognosis. All steps from proliferation, programmed death, migration, cell infiltration and angiogenesis are involved in plasminogen-plasmin system.

1.2.2.3. Cancer and thrombosis

Thrombosis is a common complication in malignant diseases and it also contributes to increased severity of the disease as well as mortality. Thrombosis can be primary or postoperative, after radiotherapy or after anticancer chemotherapy. Cancer is associated with an increased incidence of venous thromboembolism from 4% to 20% and arterial thrombosis from 2% to 5%. Perhaps due to changes in clotting factors, increased platelet aggregation and reduced fibrinolysis are the main mechanisms that can explain cancer-related thrombosis.

CHAPTER 2: SUBJECTS AND METHODS

2.1. Research subjects

Including 137 patients diagnosed as LC were treated at Bach Mai Hospital's Center for Nuclear Medicine and Oncology during March 2014 to December 2017 and 34 people being healthy is a reference group.

2.1.1. Criteria to select patients

- Patients were diagnosed with primary LC.
- New treatment for the first time.
- From age 16 and up.

rate after 1 year was 33.6%; In patients with mild anemia, median OS was 8.8 months and the survival rate after 1 year was 34.4%; and in patients without anemia, median OS was 11.8 months and the survival rate after 1 year was 49.6%, the difference between groups with $p < 0.001$.

1.2.1.2. Change the number of white blood cells, platelets in lung cancer

Increased WBC is a common symptom in LC patients either at the time of diagnosis or during treatment. It may be due to one or more factors such as infection, bone marrow metastatic cancer, or treatment with a corticosteroid-containing regimen. However, patients with LC often show an increase in SLBC without regard to these factors. It was an increase in tumor related leukocytosis, the main cause of which was the production of uncontrolled blood-producing cytokines from tumor cells. To date, more than 40 different blood-stimulating cytokines have been synthesized from LC cells or other tumor cell lines have been identified. The study of Boddu P and CS (2016) on 571 patients with NSCLC showed that leukocytosis due to tumors is not only a poor prognostic factor early on but can also help distinguish between benign and malignant lesions. increase WBC rate is 9.90%, increase of platelets is 5.15% and increase of both WBC and platelets is 1.98%. In relation to the OS with abnormalities of WBC and platelet, authors showed that in the group of patients with increased WBC, the average OS was 3 ± 0.5 months, the increase platelet had the average OS was 5 ± 1.3 months, the group of patients with increased both WBC and platelets with the average OS of 2 ± 1.6 months was shorter than the group with no increase leukocytes and platelets with an average of 16 ± 1.3 months with respectively, $p < 0.001$, $p < 0.001$ and $p = 0.2$.

1.2.2. Change hemostatic coagulation in lung cancer

1.2.2.1. Activating plasma hemostasis in cancer

Hypercoagulation is a common manifestation and increases the risk of thrombosis in cancer patients. The pathogenesis of thrombosis in cancer is complex, often related to abnormalities of Virchow's triangle (flow status, vascular injury, and hypercoagulation). The relationship between cancer and the coagulation system is a reciprocal effect: on the one hand, cancer cells have pre-coagulation activity, which is able to activate on the spot the hemostatic

INTRODUCTION TO THE THESIS

1. Background

Lung cancer (LC) is the most common cancer and is the leading cause of death worldwide in recent years.

The relationship between LC and inflammation and inflammatory response is increasingly concerned and closely related. Inflammation plays an important role in creating microenvironment, promoting proliferation and tumor growth, tumor cell invasion, increased vascularity, accelerating metastasis and patient's survival time. Therefore, inflammatory markers may become an appropriate factor in prognosis of lung cancer. The determination of inflammatory markers and immune response is easy to implement, low cost and widely used in clinical practice such as platelet count, white blood cell count (WBC), lymphocytes, monocytes, neutrophils, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR).

In addition to detecting the association between markers and cancer development, there have also been some recent studies of hemostatic abnormalities in lung cancer patients. Changes in hemostatic coagulation are often detected in lung cancer and the degree of activation of the hemostatic and fibrinolytic system is related to the clinical progression of the disease.

Activation of hemostatic coagulation system and fibrinolysis in lung cancer patients may be clinically and subclinical. It is a complex reaction, which plays an important role in the pathogenesis of thrombosis and disease symptoms. Patients with deep vein thrombosis or hypercoagulability levels are always associated with tumor growth, metastasis, inflammatory response, angiogenesis, and poor prognosis.

In the world, there have been some studies on hematological changes, hemostatic coagulation and fibrinolytic system in lung cancer patients. But in Vietnam, studies on this issue are few, while lung cancer is quite common. Therefore, we conduct this topic with the goal:

1. *Research on changes in peripheral blood cells and coagulation tests in lung cancer patients.*
2. *Analysis of the relationship between changes in some peripheral blood cell and coagulation indicators with the clinical characteristics of lung cancer patients.*

2. Urgency of the thesis

According to the World Health Organization, in 2012, about 1.8 million people were newly infected and about 1.59 million people died of lung cancer globally. By 2018 this number has increased to about 2.1 million newly infected people and about 1.8 million patients have died. Although progress has been made in the treatment and diagnosis of lung cancer, but lung cancer prognosis is still a problem, with the overall survival rate after 5 years low, only about 15%.

3. New contributions of the thesis

- Determine the rate of anemia, increase the WBC, increase platelet count, increase fibrinogen level, D-dimer level and abnormal rate of some physiological anticoagulants in LC patients.

- Rate of thrombosis

- The relationship between histopathology, NLR, PT(%), fibrinogen level, and D-dimer level with tumor size.

- Relationship between platelet count, fibrinogen level and D-dimer level with the disease stage.

- Determination of factors including WBC, LMR, PT(%) and CT_{INTEM} are independent prognostic factors for overall survival in LC patients.

4. The layout of the thesis:

The thesis consists of 146 pages. In addition to the problem set (2 pages), conclusions and recommendations (3 pages), the thesis has 4 chapters. Chapter 1: Overview (35 pages); Chapter 2: Subjects and research methods (18 pages); Chapter 3: Research results (37 pages); Chapter 4: Discussion (51 pages). The thesis has 46 tables, 16 charts, 2 illustrations, 4 diagrams. The thesis has 203 references, including 21 Vietnamese documents and 182 English documents.

CHAPTER 1: OVERVIEW

1.1. Epidemiological characteristics, risk factors and pathogenesis mechanisms for lung cancer

1.1.1. Epidemiological characteristics of primary lung cancer

LC is also the cancer with the highest mortality rate globally. According to WHO statistics (2018), there are about 1.8 million LC deaths and 18.4% of all deaths from cancer. In Vietnam, in 2012, there were over 19,000 deaths due to LC, accounting for a total of

20.6%. The mortality rate in men is 37.2/100,000 people, in women is 10.9/100,000 people. By 2018 the number of deaths due to LC is 20,710 cases (accounting for 19.14%) of all deaths due to cancer (ranked second after liver cancer).

1.1.2. Risk factors and mechanisms for lung cancer

1.1.2.1. The risk factors

According to the WHO, smoking cigarettes, pipe tobacco, cigars, pipes or other tobacco-smoking effects (collectively referred to as cigarettes) has killed 100 million people worldwide.

1.1.2.2. Mechanism of lung cancer

At the cellular and molecular levels showed that cancer cells have many changes in both the number and the irreversible chromosome structure that are important indicators of LC. Along with chromosomal abnormalities are genetic abnormalities such as: P53 gene involved in DNA repair, cell division, programmed death and cell growth regulation. The Ras (K-ras, Hras, Nras) gene family are important pre-cancer genes in LC development. EGFR (HER1) mutation is a type of trans-cellular signaling protein group.

1.2. Some research results on hematological changes, coagulation in LC.

1.2.1. Change peripheral blood cell parameters in lung cancer

1.2.1.1. Anemia in lung cancer patients

In cancer, the incidence of anemia may occur in 30% of patients. However, this rate depends on each type of cancer. Anemia in cancer may be related to the process of disease itself or by treatment such as chemotherapy or radiotherapy and/or surgery. Factors associated with anemia are common metabolic disorder, decreased stem cell count of red blood cells in the bone marrow, increased levels of inflammatory, hemolytic cytokines, and catabolism of patients with tumor burdens and related erythropoietin deficiency. According to the study results of Aoe K and et al (2005), the study on 611 LC patients showed anemia rate of 48.8%, in which the prevalence of anemia in NSCLC is 50.62% and the rate of deficiency SCLC blood is 43.88%. In relation to anemia and reduced OS, the author's study found that patients with severe anemia had a median OS of 4.4 months and an additional 1-year survival rate of 14.7%; meanwhile, in patients with average anemia level of median OS was 7.6 months and the survival