

A. GIỚI THIỆU LUẬN ÁN ĐẶT VẤN ĐỀ

Hóa trị cho UTPKTBN giai đoạn IIIB, IV đến nay vẫn là một trong những phương pháp chính. Phác đồ phối hợp platinum được coi là phác đồ chuẩn cho hiệu quả cao trong điều trị về tỷ lệ đáp ứng cũng như kéo dài thời gian sống thêm. Ngoài phác đồ kết hợp etoposide là phác đồ kinh điển thì phác đồ platinum kết hợp với những thuốc mới như paclitaxel, docetaxel, gemcitabin, vinorelbine, pemetrexed cũng bắt đầu được áp dụng từ những năm 2000. Chúng tôi nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị phác đồ cisplatin kết hợp paclitaxel hoặc etoposide.

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Đánh giá kết quả điều trị hóa chất phác đồ cisplatin kết hợp với paclitaxel hoặc etoposide trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB, IV tại Bệnh viện K giai đoạn 2009 - 2013.
2. Đánh giá tác dụng không mong muốn của hai phác đồ trên.

TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI

Mặc dù điều trị đích được coi là phương pháp tiên bộ nhất trong điều trị UTPKTBN giai đoạn IIIB, IV hiện nay. Tuy vậy, số BN được lựa chọn điều trị bằng phương pháp này chỉ chiếm một tỷ lệ nhỏ. Một mặt BN cần có tình trạng đột biến gen, kiểu mô bệnh học phù hợp, mặt khác giá thành của thuốc rất lớn không phù hợp với điều kiện kinh tế của hầu hết BN nước ta. Đó là lý do cho tới nay hóa trị vẫn là phương pháp điều trị chính cho các BN giai đoạn này ở Việt nam.

Ngoài phác đồ hóa chất kinh điển là etoposide - cisplatin được đưa vào điều trị đầu những năm 2000 thì cuối những năm 2000 một loạt các phác đồ phối hợp platinum và các thuốc mới khác cũng được đưa vào sử dụng ở Việt nam. Những phác đồ này đã được chứng minh về hiệu quả tương đương và tính an toàn trên thế giới. Tại Việt nam cũng đã nghiên cứu được một số phác đồ với cỡ mẫu nhỏ, thời gian theo dõi ngắn. Phác đồ paclitaxel - cisplatin là một trong số các phác đồ mới có chu trình mỗi 3 tuần một lần so với các phác đồ khác 1 tuần một lần, rất thuận tiện và giúp giảm chi phí đi lại cho các bệnh nhân ở xa trung tâm điều trị. Mặc dù vậy, hiệu quả điều trị và độc tính của phác đồ này trên quần thể bệnh nhân Việt nam cho đến nay vẫn chưa được tác giả nào trong nước nghiên cứu và đánh giá.

Ý NGHĨA THỰC TIỄN VÀ ĐÓNG GÓP MỚI

1. Mô tả đặc điểm nhóm bệnh nhân được hóa trị bằng phác đồ cisplatin kết hợp paclitaxel hoặc etoposide trong điều trị UTPKTBN giai đoạn IIIB, IV tại Bệnh viện K
2. Đánh giá kết quả điều trị của 2 phác đồ: Tỷ lệ đáp ứng khối u, thời gian sống thêm không tiến triển bệnh, thời gian sống thêm toàn bộ.
3. Đánh giá độc tính, độ an toàn của 2 phác đồ: Độc tính trên hệ huyết học, ngoài hệ huyết học.
4. Phân tích được một số yếu tố liên quan đến hiệu quả điều trị, giúp đưa ra lựa chọn điều trị tốt hơn trên những dưới nhóm bệnh nhân cụ thể.

CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án dài 132 trang bao gồm 6 phần: Đặt vấn đề 2 trang; Tổng quan 39 trang; Đối tượng và phương pháp nghiên cứu 17 trang; Kết quả nghiên cứu 38 trang; Bàn luận 33 trang; Kết luận 2 trang và Kiến nghị 1 trang. Luận án có 47 bảng; 17 biểu đồ. Luận án sử dụng 197 tài liệu tham khảo, trong đó có 28 tài liệu Tiếng Việt 169 tài liệu Tiếng Anh.

B. NỘI DUNG LUẬN ÁN CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

1.1. Tình hình mắc bệnh và tử vong của ung thư phổi

1.1.1. Thế giới

UTP là ung thư phổ biến và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong số các bệnh ung thư trên thế giới. Theo Globocan, năm 2012, ước đoán số ca mới mắc toàn thế giới là 1,8 triệu ca chiếm 12,9% tổng số mắc do ung thư và 1,59 triệu ca tử vong chiếm 19,4% tổng số ca tử vong do ung thư. Khoảng 18% bệnh nhân chẩn đoán ung thư phổi sống quá 5 năm. Tỷ lệ mới mắc chuẩn theo tuổi cao nhất ở Trung và Đông Âu 53,5/100.000 và Đông Á là 50,4/100.000.

1.1.2. Việt Nam

Năm 2012, theo Globocan UTP là bệnh đứng đầu trong cả hai giới. Tổng số BN mắc mới 125.000 ca và tử vong 97.000 ca. UTP mắc hàng thứ nhất đối với nam giới, tỷ lệ mới mắc chuẩn theo tuổi là 41,1/100.000 và xếp thứ hai đối với nữ giới sau ung thư vú, tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 12,2/100.000. Tuổi thường gặp 40 - 79, nhóm tuổi mắc cao nhất 50 - 69 chiếm tỷ lệ hơn 50%.

1.2. Chẩn đoán ung thư phổi

1.2.1. Lâm sàng

Cơ năng: Ho, ho máu, khó thở, đau ngực.

Thực thể: *Hội chứng, triệu chứng do bệnh tiến triển tại chỗ:* Khàn tiếng, hội chứng tĩnh mạch chủ trên, hội chứng Pancoast, Horner, tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng tim; *Hội chứng, triệu chứng do di căn xa:* Đau do di căn xương, gan to do di căn gan, hội chứng não, màng não do khối u di căn.

Triệu chứng toàn thân: mất cân, sút kéo dài, mệt mỏi.

Hội chứng cận u

1.2.2. Các phương pháp cận lâm sàng

1.2.2.1. Chẩn đoán hình ảnh

Chụp X - quang lồng ngực thẳng - nghiêng; Chụp cắt lớp vi tính; Chụp cộng hưởng từ hạt nhân; Chụp PET/CT (Positron Emission Tomography/CT); Xạ hình bằng máy SPECT; Siêu âm tổng quát

1.2.2.2. Các phương pháp thăm dò xâm nhập lấy bệnh phẩm

Nội soi phế quản ống mềm; Nội soi phế quản ảo bằng CT đa đầu dò; Phẫu thuật nội soi chẩn đoán; Nội soi trung thất; Sinh thiết xuyên thành ngực dưới hướng dẫn của CLVT.

1.2.2.3. Xét nghiệm tế bào học và MBH

Phân loại MBH: Theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) năm 2004.

- Ung thư biểu mô vảy; Ung thư biểu mô tuyến; Ung thư biểu mô tế bào lớn; Ung thư biểu mô tuyến vảy; Khác: ung thư biểu mô dạng saccôm; u carcinoid; u tuyến nước bọt.

Xếp độ mô học: Gx: Không đánh giá được độ mô học, G1: Biệt hoá cao, G2: Biệt hoá trung bình, G3: Biệt hoá kém, G4: Không biệt hoá

1.2.2.4. Sinh học phân tử: Đột biến gen EGFR (Epithelial grow factor receptor), đột biến gen ALK (Anaplastic lymphoma kinase) và một số loại khác.

1.2.2.5. Các chất chỉ điểm sinh học và xét nghiệm khác: CEA (Carcino Embryonic Antigen); SCC (Squamous Cell Carcinoma); Cyfra 21 - 1 (Fragments of Cytokeratin 19).

1.2.3. Chẩn đoán xác định ung thư phổi: Dựa vào lâm sàng có tính chất gợi ý, chụp CLVT, MRI có giá trị định hướng chẩn đoán xác định và chẩn đoán giai đoạn bệnh. Mô bệnh học có ý nghĩa chẩn đoán quyết định.

1.2.4. Chẩn đoán giai đoạn ung thư phổi: Hệ thống phân loại giai đoạn TNM (u, hạch và di căn) lần thứ 7 xuất bản năm 2009, được Hiệp hội phòng chống ung thư quốc tế (UICC) và Hiệp hội Phòng chống ung thư Hoa Kỳ (AJCC) chấp thuận.

1.3. Hóa chất ung thư phổi

1.3.1. Lịch sử hóa chất trong điều trị UTP giai đoạn muộn

Lịch sử hóa trị cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn được NC và áp dụng từ đầu những năm 1980. Có hơn 50 hóa chất được NC. Tuy nhiên, chỉ có vài tác nhân cho kết quả kháng u trên 15% như: cisplatin, ifosphamide, mytomycin C, vindesin, vinblastin và etoposide. Trong số đó đơn chất platinum cho STTB trung vị 6 - 8 tháng.

Bước sang thập niên 90, nhiều tác nhân chống ung thư mới được phát hiện như taxans (docetaxel, paclitaxel), vinorelbin, gemcitabine. Phác đồ điều trị phối hợp platinum với một trong số tác nhân mới là xu hướng chủ đạo cho thời kỳ này giúp kéo dài sống thêm toàn bộ với trung vị 8 - 10 tháng. Không chứng minh được sự khác biệt về hiệu quả giữa các phác đồ này nhưng hiệu quả cao hơn phác đồ phối hợp platinum và etoposide cả đáp ứng khối u, thời gian sống thêm và cải thiện chất lượng sống trong nhiều NC. Carboplatin là đồng phân cisplatin được sử dụng thay thế cho cisplatin với độc tính ít hơn.

Vào những năm 2000, pemetrexed kết hợp với platin trên bệnh nhân ung thư biểu mô không phải tế bào vảy cho kết quả cao hơn hẳn phác đồ vẫn sử dụng trước đó với trung vị sống thêm toàn bộ lên tới 11 tháng.

Tiếp sau và cho đến hiện tại, điều trị ung thư phổi KTBN giai đoạn muộn liên tục nhận được những thành tựu mới bởi các thuốc điều trị đích, ức chế miễn dịch điểm kiểm soát cho kết quả điều trị cao hơn về STTB cũng như hạn chế bớt các tác dụng phụ, giúp cải thiện chất lượng sống tốt hơn cho bệnh nhân so với hóa trị.

1.3.2. Một số nghiên cứu về hóa chất trong điều trị ung thư phổi giai đoạn IIIB, IV tại Việt Nam

Vũ Văn Vũ (2006) nghiên cứu trên 124 ca hóa trị tại Bệnh viện Ung bướu TPHCM từ 2001 - 2006, 96,3% BN được dùng hóa trị phối hợp bước một. Các phác đồ phối hợp chủ yếu cisplatin/ etoposide và carboplatin/ etoposide là 67,7%. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 32,2%. Có 60 - 80% bệnh nhân giảm được các triệu chứng ho, khó thở, đau ngực, khó chịu nhờ điều trị hóa chất. Trung vị sống thêm toàn bộ 9,87 tháng, sống thêm 1 năm 25%.

Bùi Quang Huy (2008) nghiên cứu phác đồ Gemcitabin/Cisplatin trên 45 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB, IV điều trị tại Bệnh viện K giai đoạn 2001 - 2006, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 39,9%. Thời gian sống thêm trung bình 8,9 tháng. Sống thêm trung bình 2 năm 4,4%.

Lê Thu Hà (2009) nghiên cứu 45 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB, IV điều trị phác đồ paclitaxel - carboplatin tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội giai đoạn 2006 - 2009. Tỷ lệ đáp ứng là 31,1%, không có đáp ứng toàn bộ. Thời gian sống trung bình 10,65 tháng. Sống thêm toàn bộ 2 năm 6,9%.

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

168 BN chẩn đoán xác định UTPKTBN giai đoạn IIIB, IV hóa trị tại Bệnh viện K bằng phác đồ paclitaxel - cisplatin (nhóm PC) hoặc phác đồ etoposide - cisplatin (nhóm EP) từ tháng 1 năm 2009 đến tháng 6 năm 2013.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

BN được chẩn đoán xác định UTPKTBN giai đoạn IIIB, IV chưa điều trị hóa trị trước đó; Tuổi ≥ 18 tuổi; Không mắc bệnh phối hợp: nhiễm trùng đang hoạt động, ĐTD Glucose máu > 200 mg/dl, tăng HA không kiểm soát, ĐTN không ổn định, suy tim ứ huyết, tiền sử NMCT, suy gan, suy thận nặng, viêm gan virus B hoạt động, ung thư thứ hai; BN giai đoạn IIIB không có chỉ định hóa xạ trị triệt căn; Thể trạng ECOG 0,1; Không di căn não; XN huyết học, chức năng gan thận trong giới hạn bình thường; Có thông tin lưu trữ đầy đủ.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

BN không đủ tiêu chuẩn chọn lựa; BN bỏ dở điều trị không vì lý do chuyên môn.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. *Thiết kế nghiên cứu:* Sử dụng mô hình nghiên cứu hồi cứu và tiền cứu, can thiệp mô tả có đối chứng, theo dõi dọc.

Thu thập bệnh nhân từ tháng 1/2009 đến tháng 06/2013.

2.2.2. Phương tiện nghiên cứu

Các thuốc dùng trong nghiên cứu

Paclitaxel: Hàm lượng: Lọ 100 mg, 150 mg, 30 mg, 300 mg; Dây truyền có gắn màng vi lọc với đường kính lỗ lọc $\leq 0,22\mu\text{m}$.

Cisplatin: Hàm lượng: Lọ 50 mg, 10 mg

Etoposid: Hàm lượng: Lọ 100 mg, 50 mg

PC Response Rate is significantly higher than the EP Group: The objective response rate of the PC group was 31%, (2.4% + 28.6%) of the EP group was 19.1% (1.2% + 17.9%), the difference was statistically significant with $p < 0.01$.

Progression free survival: The median lifetime of non-progressive PC group was 5.95 months, the EP group was 4.1 months, $p = 0.002$.

Overall survival: The median total survival of the PC group was 13.55 ± 87.58 months, the overall survival of the EP group was 9.8 ± 4.24 months. The overall survival of the PC group and EP was 10.3 months and 8.7 months, $p < 0.0001$.

2. Unwanted effects of two regimens

Hematological toxicity: The neutropenia and neutrophils of the PC group were significantly higher than that of the EP group, with $p < 0.05$. However, for anemic anemia and TC reduction, there was no difference between the two groups.

Toxicity of hepatic function and renal impairment: Primary grade I was found in both groups and there was no statistically significant difference.

PC toxicity: vomiting, nausea, neuropathy, myopathy, was significantly higher in the EP group, $p < 0.05$. This result is consistent with other foreign studies. With other toxicities such as hair loss, fatigue recorded on both groups the same, 100% of patients with hair loss. None of the two groups had cardiac toxicity.

REQUEST

Based on the results of our study, the paclitaxel-cisplatin regimen was assigned to pediatric patients in phase IIIB and IV with the following criteria:

- Good condition PS 0, 1.

- There is no mutation in EGFR, ALK, PD - L1 $< 50\%$ and patients with mutations in these genes but not economically able to use targeted drugs.

Patients with non-squamous cell carcinoma but not able to pay for the combination chemotherapy regimen bevacizumab is also recommended.

- Patients with stage IIIB do not have radiotherapy.

- Patients with distant, unfavorable access to the weekly hospital can use this regimen.

Anemia and thrombocytopenia are not affected as much as leukopenia. Bonomi's anemia was highest in the EP group at 28% and in two high-dose PCR regimens, 19% and 21% respectively. Our study showed anemia scores of 0, I, II, III and IV in the PC group were 6.0%, 23.8%, 46.4%; 16.7%; 7.1% and in the EP group was 4.8%; 27.4%; 41.7%; 17.9%; 8.3%. The difference was not statistically significant between the two groups with $p = 0.958 > 0.05$. Lower levels of III and IV are less common. The rates in the two groups were 4.8%; 2.4% and 6.0%; 1,3. Mainly encountered reduction of TC degree I and II. There were no statistically significant differences between the two groups with $p = 0.900 > 0.05$. The rate of thrombocytopenia according to foreign studies of EP regimen was 15 to 44.9%, and the PC was about 0.5 to 4%.

Toxic on liver and kidney

Elevated levels of liver enzymes were mainly I and II, accounting for 10.7% in the PC group and EP; 4.8% and 13.1%; 3.6%. There were no elevated liver enzymes levels III, IV in both groups. There were no statistically significant differences between the two groups, $p = 0.839 > 0.05$. Primary grade I kidney failure was observed in both groups. The PC group was 10.7% (9/84), the EP group was 8.3% (7/84). There was no statistically significant difference between the two groups with $p > 0.05$. According to foreign studies, hepatotoxicity is rarely observed. Renal dysfunction is seen in platinum-containing regimens at a low rate of 3% -10% Grade II-IV. In our study, grade I hepatitis was mainly diagnosed.

Non-hematologic toxicity

The most common non-haematological toxicities were nausea, vomiting III and IV in the PC group were higher than in the EP group, 25% vs. 13.1%, $p = 0.049 < 0.05$. Hair loss occurred in all patients in both groups. Muscular disease was more common in the PC group than the rate of 8.3% versus 0%, $p = 0.007 < 0.05$. No cardiovascular complications were reported on either group. Neurological toxicity was also higher in the PC group, 38.1% versus 16.7%, $p < 0.05$. Other toxicities such as fatigue were observed in almost all groups, with no statistically significant difference. These toxicities were also reported in other studies. The nausea and vomiting toxicity associated with cisplatin in the regimen. Symptoms such as muscle pain, neuropathy are common with paclitaxel.

CONCLUSION

168 patients with non-small cell lung cancer, IIB and IV, were divided into two groups. The PC group of 84 patients treated with paclitaxel-cisplatin and the EP group of 84 patients treated with etoposide - cisplatin we draw the following conclusions:

1. Treatment efficacy of two regimens:

Response rate: Complete, partial response rate, progressive disease, progressive disease of the PC group was 2.4%, 28.6%, 54.8%, 14.3% and the EP group was 1. , 2%, 17.9%, 44.0%, 36.9%.

2.2.3. Đánh giá kết quả điều trị

Đánh giá đáp ứng chủ quan: Bộ câu hỏi EORTC QOL - C30 và EORTC QOL - LC 13 cho bệnh nhân ung thư phổi; Đánh giá đáp ứng khách quan: Tiêu chuẩn đánh giá RECIST; Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (STKTT); Thời gian sống thêm toàn bộ (STTB).

2.2.3.8. Đánh giá độc tính phác đồ

Tiêu chuẩn đánh giá độc tính của Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ, phiên bản 4.0, xuất bản năm 2009.

2.3. Phân tích và xử lý số liệu

Các số liệu nghiên cứu được mã hóa phân tích và xử lý trên máy tính bằng phần mềm SPSS 16.0. Kết quả kiểm định được coi là có ý nghĩa thống kê với giá trị $p < 0,05$.

2.4. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

Phác đồ điều trị đã được thông qua Hội đồng Khoa học của Bệnh viện K, Hội đồng Khoa học của Trường Đại học Y Hà nội.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân 2 nhóm nghiên cứu

3.1.1. Tuổi

Tuổi trung bình nhóm PC là $53,71 \pm 8,12$; trung vị là 55 tuổi, tuổi thấp nhất là 30 và cao nhất là 68 tuổi. Tuổi trung bình nhóm EP là $53,87 \pm 8,01$; trung vị là 54 tuổi, tuổi thấp nhất là 31 tuổi, cao nhất là 69 tuổi.

Lứa tuổi gặp nhiều nhất 51 - 60 tuổi với tỷ lệ 48,8% và 44,1% lần lượt cho 2 nhóm PC và EP.

3.1.2. Giới

Nam giới chiếm tỷ lệ chủ yếu trong cả 2 nhóm. Phân bố giới tính nhóm PC như sau: tỷ lệ nam 70,2% (59/84 BN), nữ 29,8% (25/84 BN), tỷ lệ nam/nữ là 2,36/1. Nhóm EP: tỷ lệ nam 78,6% (66/84 BN), nữ 21,4% (18/84), tỷ lệ nam/nữ là 3,66/1.

3.1.3. Tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào

Số bệnh nhân có tiền sử hút thuốc lá, thuốc lào trong 2 nhóm PC và EP là 59,5% (50/84 BN) và 61,9% (52/84 BN). Nam giới hút thuốc chiếm chủ yếu.

3.1.4. Tiền sử mắc các bệnh nội khoa

Tỷ lệ mắc bệnh lý nội khoa kèm theo trong nhóm PC là 29,8% (25/84) và nhóm EP là 28,6% (24/84). Các bệnh thường gặp như: viêm loét dạ dày, viêm gan virus B không ở thể hoạt động, cao huyết áp kiểm soát được bằng thuốc, dị ứng thời tiết...

3.1.5. Tiền sử gia đình

Có 6% (5/84 BN) nhóm PC và 10,7% (9/84 BN) nhóm EP có tiền sử gia đình có người mắc bệnh ung thư.

3.1.6. Thời gian khởi phát bệnh

Thời gian bệnh khởi phát hay gặp nhất khoảng 1 - 2 tháng chiếm 29,8% (25/84 BN) nhóm PC và 27,4% (23/84 BN) nhóm EP.

3.1.7. Triệu chứng khởi phát

Hay gặp nhất là ho gồm ho khan, ho đờm chiếm 47,6% (40/84 BN) trong nhóm PC và 45,2% (38/84BN) trong nhóm EP. Tiếp theo là đau ngực chiếm 22,6% (19/84 BN) nhóm PC và 26,2% (22/84 BN) nhóm EP.

3.1.8. Triệu chứng, hội chứng lâm sàng

Các triệu chứng hay gặp như ho khan, đờm; khó thở; đau ngực. Các triệu chứng lâm sàng khác ít gặp hơn gồm ho máu, đau do di căn xương chiếm tỷ lệ 26,2%; 20,2% trong nhóm PC và 20,2%; 16,7% trong nhóm EP. Các triệu chứng toàn thân chiếm tỷ lệ cao bao gồm mệt mỏi, gầy sút cân, sốt với các tỷ lệ 77,4%; 76,2%; 22,6% nhóm PC và 79,8%; 73,8%; 21,4% ở nhóm EP.

3.1.9. Chỉ số toàn trạng và chỉ số khối cơ thể

Chỉ số toàn trạng ECOG của 2 nhóm chủ yếu là PS1 chiếm 72,6% ở nhóm PC và 72,6% ở nhóm EP. Số BN thiếu cân (BMI <18,5) chiếm tỷ lệ 32,1% (27/84 BN) trong nhóm PC và 27,4% (23/84 BN) nhóm EP.

3.1.10. Giai đoạn

Tỷ lệ BN giai đoạn IIIB, IV trong nhóm PC là 36,9% và 63,1% và EP là 40,5% và 59,5%. Phân bố tỷ lệ GD của 2 nhóm đồng đều, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.1.11. Vị trí tổn thương phổi

Tổn thương ung thư hay gặp phổi phải nhiều hơn phổi trái chiếm tỷ lệ 57,1% (48/84 BN) ở nhóm PC và 52,4% (44/84 BN) ở nhóm EP.

3.1.12. Vị trí di căn

Di căn hạch thượng đòn, xương và phổi đối bên là hay gặp nhất. Tỷ lệ này lần lượt của nhóm PC là 35,7%, 31,0%, 29,8% và nhóm EP là 39,3%; 28,6%; 27,4%. Một số vị trí di căn khác ít gặp hơn như gan, tuyến thượng thận, màng phổi.

3.1.13. Mô bệnh học

Tỷ lệ UTBM tuyến, không phải UTBM tuyến trong nhóm PC là 61,9%; 38,1% và trong nhóm EP là 57,1%; 42,9%.

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Đặc điểm phương pháp điều trị

3.2.1.1. Số chu kỳ điều trị trung bình 2 nhóm nghiên cứu

Tổng số chu kỳ hóa chất điều trị trong nhóm PC là 446 chu kỳ, trung bình mỗi bệnh nhân điều trị $5,31 \pm 0,94$. Nhóm EP là 440 chu kỳ, trung bình là $5,24 \pm 0,94$. Số chu kỳ tối thiểu là 3 chu kỳ, tối đa là 6 chu kỳ. Không có bệnh nhân nào kéo dài điều trị trên 6 chu kỳ, $p = 0,624 > 0,05$.

3.2.1.2. Xạ trị phối hợp

Nhân xét: Nhóm giai đoạn IIIB, là những BN không còn chỉ định hóa XT triệt căn, XT liều điều trị triệu chứng 20 - 30 Gy nhằm mục đích giảm đau, chống chèn ép.... Số bệnh nhân xạ trị trước, xạ trị sau hóa chất và không xạ trị của hai

Survival rate after 2 years of PC regimen in our study was 13.1%. This result is consistent with other authors in the world from 10% to 15% (Bellani: 17%, Kelly: 13%, Shiller: 15%). However, other studies in the country showed lower results such as Nguyen Thi Thanh Huyen 4.2%; Le Thu Ha 6.9%; Bui Quang Huy 6.4%.

Relate the extra life time to some variables

Using Cox's regression analysis, multivariate analysis compares the survival of two groups with a number of variables. There was a difference in survival curves between the two PC groups and EP with $p < 0.0001$. Elements of weight loss, stage response, and treatment response were independent predictors of survival with $p < 0.05$. Factors that did not affect the difference of extra life span were age, sex, histopathology and overall, stage IIIB radiation with $p > 0.05$.

Belani (2004) refers to factors such as overall well-being, weight loss that affect life expectancy in both univariate and multivariate analyzes. Other factors, such as age, sex, tumor size, and pathology, are not related to length of stay. This is in line with our research.

Vu Van Vu found the following factors were associated with statistically significant levels of $p < 0.05$ such as: Good with step 1 chemotherapy, high PS and unrelated factors such as gender, clinical stage (IIIB, IV), histopathology, metastatic lesions. In our study period the factor was statistically significant.

4.5. Toxicity

Hematologic toxicity

Leukopenia and neutropenia are common toxicities when using combination chemotherapy with cisplatin. In this study, the leukopenia toxicity levels III and IV in the PC group were higher in the EP group 64.3% (54/84 cas) compared with 42,9 0% (36/84 cas). The difference was statistically significant with $p < 0.05$

Neutropenia levels III and IV were higher in the PC group than in the EP group, with 58.4% (49/84 patients) compared with 38,1% (32/84 patients). Neutropenia of grade III, IV with fever accounted for 11.9% (10/84 patients) in the PC group, and 3.6% (3/84 patients) in the EP group. The difference was statistically significant with $p = 0.002$.

This result is consistent with foreign studies. According to a study by Bonomi P (2000), the eosinophilia rate in the high-dose combination group (250 mg / m²) was 27% and 16% and 14% etoposide - cisplatin and paclitaxel - low dose cisplatin (135 mg / m²). However, with neutropenic neutropenia, no association was observed with respect to the dose of paclitaxel due to the high incidence of neutropenia in the etoposide-cisplatin group, cisplatin-high-dose paclitaxel and cisplatin Low doses of paclitaxel are 55%, 65% and 74%. Neutropenia III / IV in Schiller's 2002 paclitaxel-cisplatin regimen was 75%.

Bonomi (2000) compared the overall survival of two groups of patients treated with paclitaxel - cisplatin and etoposide - cisplatin for a median total survival time of complete paclitaxel - cisplatin regimen compared with the regimen etoposide - cisplatin with 9.9 months versus 7.6 months, survival rate after 1 year was 38.9% versus 31.8%, significant for $p = 0.048 < 0.05$.

According to Schiller (2002), the study compared the efficacy of 4 paclitaxel-cisplatin regimens; gemcitabine - cisplatin; docetaxel - cisplatin; carboplatin - paclitaxel with a total of 1155 patients resulted in an additional survival in the paclitaxel - cisplatin group as follows: a median of 7.8 months, an overall survival of 1 year 31%, 2 years 10%. Comparisons with other groups were not statistically significant.

Egbert (2003), in a Phase III clinical study, compared 3 paclitaxel-cisplatin, gemcitabine-cisplatin and paclitaxel-gemcitabine regimens on 480 patients, showing that the median total survival of paclitaxel-cisplatin regimen was 8, 1 month (95% CI 6.2 - 9.9 months), the whole 1 year survival rate was 35.9% (95% CI 28.4 - 43.3). Compared with the other two regimens there was no statistically significant difference in overall survival with $p = 0.668$ and 0.108 .

The whole additional life span is referenced in other foreign studies at the rate of domestic and also in accordance with our study. Bonomi lived a total of 7.6 to 10 months, such as Kosmidi for 10 months.

Table 4.1: Total survival time of some authors

Authors	n	Protocol	Median survival time	1 year
Bonomi (2000)	599	Cisplatin/Etoposide	7,6	32%
		Cisplatin/Paclitaxel (liều thấp)	9,5	37%
		Cisplatin/Paclitaxel (liều cao)	10	40%
Belani (2005)	369	Paclitaxel/Carboplatin	9,1	37%
		Etoposide/Cisplatin	7,7	32%
Kosmidi (2002)	224	Carboplatin/Paclitaxel Gemcitabin/Paclitaxel	10	41,7%
Scaglioti (2002)	612	Cisplatin/Gemcitabin	9,8	37%
		Carboplatin/Paclitaxel	9,9	43%
Schiller (ECOG 2002)	284 290 280 289	Carboplatin/Paclitaxel	8,3	34%
		Paclitaxel/ Cisplatin	7,9	
		Cisplatin/Gemcitabin	8,1	
		Docetaxel/Cisplatin	7,4	
Fossella (2003)	1218	Cisplatin/Vinorelbin	5,3	14%
		Docetaxel/Platinum		24,5%
Scaglioti (2008)	1725	Cisplatin/Pemetrexete	10,3	-
		Cisplatin/ Gemcitabin	10,3	
Bùi Quang Huy (2008)	45	Gemcitabin/Cisplatin	8,9	28,89%
Nguyễn Thị Thanh Huyền (2007)	65	Docetaxel/Carboplatin	11	34,6%
Lê Thu Hà	45	Paclitaxel/Carboplatin	10,65	34,7%
		Paclitaxel/Cisplatin	10,3	39,3%
This study (2017)	168	Etoposide/ Cisplatin	8,7	17,9%

nhóm lần lượt là: Nhóm PC gồm 61,3% (19/31BN), 19,4% (6/31BN), 19,4% (6/31 BN) và nhóm EP gồm 58,8% (20/34BN), 20,6% (7/34 BN), 20,6% (7/34 BN). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$; *Nhóm giai đoạn IV*, sự phân bố XT triệu chứng của 2 nhóm như sau. Nhóm PC có 26,4% (14/53 BN) xạ trị và 73,6% (39/53 BN) không XT triệu chứng. Nhóm EP có 24% (12/50 BN) XT triệu chứng và 76,0% (38/50 BN) không XT triệu chứng. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm với $p = 0,778$.

3.2.1.3. Điều trị thuốc ức chế hủy xương

Nhận xét: 100% bệnh nhân GD IV có di căn xương ở 2 nhóm NC đều được sử dụng thuốc ức chế hủy xương theo phác đồ.

3.2.2. Đáp ứng điều trị

* Đáp ứng chủ quan

Bảng 3.1. Đáp ứng chủ quan 2 nhóm NC

Cải thiện triệu chứng	Nhóm PC (n = 84)		Nhóm EP (n = 84)		P
	n	%	n	%	
Ho	46/67BN	68,7%	34/66	51,5%	< 0,05
Khó thở	29/44	65,9%	21/47	44,7%	
Đau ngực	34/46	73,9%	23/40	57,5%	

Nhận xét:

- Hòa trị phác đồ PC và EP đều cho kết quả về đáp ứng chủ quan, cải thiện hầu hết các triệu chứng như ho, khó thở, đau ngực. Tỷ lệ cải thiện các triệu chứng nhóm PC là: ho 68,7% (46/67 BN); khó thở 65,9% (29/44 BN); đau ngực 73,9% (34/46) và nhóm EP là: ho 51,5% (34/66 BN); khó thở 44,7% (21/47 BN); đau ngực 57,5% (23/40 BN).

- Tỷ lệ đáp ứng chủ quan nhóm PC cao hơn nhóm EP có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

* Đáp ứng khách quan

Bảng 3.2. Tỷ lệ đáp ứng khách quan 2 nhóm NC

Đáp ứng	Nhóm PC (n = 84)	Nhóm EP (n = 84)	P
Hoàn toàn	2	1	< 0,05
	2,4%	1,2%	
Một phần	24	15	< 0,05
	28,6%	17,9%	
Bệnh giữ nguyên	46	37	< 0,05
	54,8%	44,0%	
Bệnh tiến triển	12	31	

	14,3%	36,9%	
--	-------	-------	--

Nhân xét: Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (Đáp ứng hoàn toàn + Đáp ứng một phần) trong nhóm PC là 30,9% (26/84 BN) cao hơn nhóm EP là 19,1% (16/84 BN). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,008 < 0,05$. Tỷ lệ bệnh giữ nguyên và tiến triển (Không đáp ứng) trong nhóm PC là 54,8% (46/84 BN); 14,3% (12/84 BN) và nhóm EP là 44,0% (37/84 BN); 36,9% (31/84 BN).

3.2.2.1. Đáp ứng điều trị theo tuổi

Nhân xét:

-Nhóm PC: Tỷ lệ ĐƯTB nhóm < 61 tuổi và ≥ 61 tuổi là 31,34% và 29,41%. Không có mối liên quan giữa đáp ứng khối u và yếu tố tuổi trong nhóm PC, với $p > 0,05$.

-Nhóm EP: Tỷ lệ ĐƯTB nhóm < 61 tuổi và ≥ 61 tuổi là 20,31% và 15%. Không có mối liên quan giữa đáp ứng khối u và yếu tố tuổi trong nhóm EP, với $p > 0,05$.

3.2.2.2. Đáp ứng điều trị theo giới

Nhân xét:

- Nhóm PC: Tỷ lệ ĐƯTB nhóm Nam giới và Nữ giới là 28,81% và 36,0%. Không có mối liên quan giữa đáp ứng khối u và yếu tố giới trong nhóm PC, với $p > 0,05$.

- Nhóm EP: Tỷ lệ ĐƯTB nhóm Nam giới và Nữ giới là 16,67% và 27,78%. Không có mối liên quan giữa đáp ứng khối u và yếu tố giới trong nhóm EP, với $p > 0,05$.

3.2.2.3. Đáp ứng điều trị theo toàn trạng

Nhân xét:

- Nhóm PC: Tỷ lệ ĐƯTB ở BN có PS 0 là 58,33% (14/24 BN) cao hơn hẳn PS 1 là 20,0% (12/60). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

- Nhóm EP: Tỷ lệ ĐƯTB ở BN có PS 0 là 45,45% (10/22 BN) cao hơn hẳn PS 1 là 9,68% (6/62). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

3.2.2.4. Đáp ứng điều trị theo giai đoạn

Nhân xét:

- Nhóm PC: Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ ở BN giai đoạn IIIB là 64,5% cao hơn hẳn giai đoạn IV là 11,32%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

- Nhóm EP: Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ ở BN giai đoạn IIIB là 35,29% cao hơn hẳn giai đoạn IV là 8,0%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

- Tỷ lệ đáp ứng khối u của nhóm PC cao hơn nhóm EP có ý nghĩa thống kê trong phân nhóm giai đoạn IIIB, với $p = 0,012 < 0,05$. Không có ý nghĩa trong phân nhóm giai đoạn IV.

3.2.2.5. Đáp ứng điều trị theo mô bệnh học

Nhân xét:

- Nhóm PC: Tỷ lệ ĐƯTB ở BN ung thư BM tuyến là 32,69% và không phải BM tuyến là 28,13%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

some variables are associated with an increased survival time without disease progression.

The variables associated with non-progressive survival were: $p < 0.0001$; tumor response < 0.0001 .

Other variables, such as age, general condition, gender, histopathology were not associated with no further survival, $p > 0.05$.

In the Bonomi study (2000), the median survival time of non-progressive etoposide group was 2.0 months.

4.4. Survival

PC group: Mean survival was 13.55 ± 7.583 months. The shortest 5 months, the longest 48 months. Median total lifetime of 10.3 months (CI 95% 9,081 - 10,919). Four patients gave up. One-year, two-year, three-year survival rates were 39.3% (33/84 patients), 13.1% (11/84 patients) and 3.6% (3/84 patients human).

EP: Life expectancy averaged 9.8 ± 4.237 months. The shortest time is 4 months, the longest time is 27 months. Median total survival was 8.7 months (CI 95% 8,554 - 9,446). One patient gave up at 12 months. One-year, two-year, three-year survival rates were 17.9% (15/84 patients), 4.8% (4/84 patients) and 0% (0/84 patients).

Using the Test Log rank compared the overall survival time of the two groups, which showed that the overall survival time of the entire PC group was significantly higher than that of the EP group, with the squared = 16,005 for $p < 0.0001$. Difference is statistically significant, 95% confidence.

The overall survival of the PC regimen in our study was found to be comparable to the results of in-country and off-shore studies with platinum combinations (cisplatin, carboplatin) with other new drugs such as gemcitabine, vinorelbine, docetaxel, pemetrexed, paclitaxel with a median total survival time of 8 to 10.2 months.

Vu Van Vu (2006), in a study of 257 patients with NSCLC in the advanced stage, compared the treatment outcomes between the two groups of patients who did not take chemotherapy and the group of patients treated. The chemical results in a total lifetime of 10.2 months. However, the patients in this study used a wide variety of chemotherapy regimens with the proportion of patients taking platinum (including cisplatin and carboplatin) in combination with etoposide 67.7%; The remaining 26.6% were patients who received combination platinum with paclitaxel or gemcitabine. Patients treated with platinum-mediated chemotherapy had a median overall survival of 10 months versus 6 months for non-chemotherapy patients. Survival of 1 year for both groups was 14.4%; of which chemotherapy was 25% and chemotherapy was only 4.5%. So we can see that the benefits of chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer in the late stage are better than just taking care of any symptom of any medication.

These rates are consistent with local and national studies of histopathological distribution in non-small cell lung cancer.

4.2. Results treatment response

Total treatment cycles in the PC group were 446 cycles. On average, patients treated 5.31 ± 0.94 . Total treatment cycles in the EC group were 440 cycles. On average, each patient receives $5.24 \pm 0,94$. The minimum number of cycles is 3 cycles, with a maximum of 6 cycles. None of the patients treated for more than 6 cycles. There was no statistically significant difference in the mean number of chemotherapy between 2 groups, $p = 0.624 > 0.05$.

PC group subjective satisfaction was higher than that of the EP group with a 68.7% improvement in symptom scores; shortness of breath 65.9% chest pain 73.9% compared to 51.5%; 44.7%; 57.5% were statistically significant with $p < 0.05$.

The complete, partial response rates, retention and progression in the PC group were: 2.4% (2/84 patients); 28.6% (24/84 patients); 54.8% (46/84 patients) and 14.3% (12/84 patients). This rate in the EP group was 1.2% (1/84 patient); 17.9% (15/84 patients); 44.0% (37/84 patients) and 36.9% (31/84 patients). In this study, the overall response rate (complete response + partial response) of the PC group was 31% (2.4% + 28.6%), higher than the EP group of 19.1% (1.2% + 17.9%). This difference was statistically significant with $p = 0.008 < 0.05$.

When analyzing a number of prognostic factors affecting response rates, it was found that a number of factors, such as the overall condition, affect the overall response rate of PC and EP regimens. Other factors such as age, sex, histology, and MBH did not increase the tumor response rate.

The results of the study on higher overall response rates of the PC group compared with the EP regimen were well matched with those of the foreign study.

In 2000, the phase III clinical trial of the European Cooperative Oncology Group (ECOG) investigated over 599 patients with advanced stage lung cancer. The survival of the three arms was based on PC chemotherapy with high and low doses of paclitaxel compared with EP regimens. The results of this study showed that the overall response rate of PCT was 27.7% and that of EP was 12.4%. The overall response rate was significantly higher in the PC group with $p < 0.001$. Also in this study, the improvement in the quality of life of patients receiving paclitaxel was significantly higher than that of the EP group with $p = 0.012$.

4.3. Progression free survival

Average time to live without PC progression was 7.05 months. Minimum of 3 months, maximum of 40 months. The median survival was 5.95 ± 5.35 .

Mean time to live without EP progression was 5.23 months. Minimum of 3 months, maximum of 20 months. The median survival was 4.1 ± 3.58 .

Use the Log Rank check for χ squared 9.64 respectively $p = 0.002 < 0.005$. Thus, the lifetime of non-progressive PC group was longer than that of the statistically significant EP group with 95% confidence interval. When multivariate analysis was used to find correlations between the non-progressive survival of both PC and EP regimens with age, overall, gender, weight loss, segment, histopathology, and tumor response, suggesting that

- Nhóm EP: Tỷ lệ ĐƯTB ở BN ung thư BM tuyến là 20,83% và không phải BM tuyến 16,67%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

3.2.3. Sống thêm không tiến triển

3.2.3.1. Thời gian sống thêm không tiến triển

Bảng 3.3. Sống thêm không tiến triển 2 nhóm NC

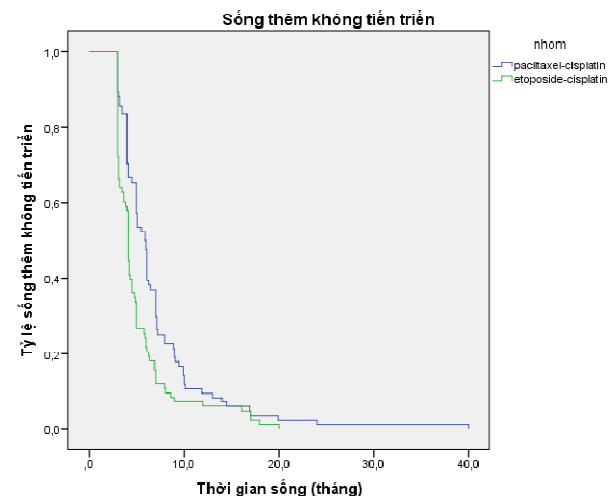
Các chỉ số	Nhóm PC (n = 84)	Nhóm EP (n = 84)	p
Trung bình (tháng)	7,05	5,23	0,002
Trung vị	5,95	4,10	
Độ lệch chuẩn	5,35	3,58	
Min	3,0	3,0	
Max	40,0	20	

Nhận xét:

-Nhóm PC: Thời gian trung bình sống thêm không tiến triển là 7,05 tháng. Tối thiểu là 3 tháng, tối đa là 40 tháng. Trung vị sống thêm không tiến triển là $5,95 \pm 5,35$.

-Nhóm EP: Thời gian trung bình sống thêm không tiến triển là 5,23 tháng. Tối thiểu là 3 tháng, tối đa là 20 tháng. Trung vị sống thêm không tiến triển là $4,1 \pm 3,58$.

-Sử dụng kiểm định Log Rank cho Khi bình phương 9,64 tương ứng $p = 0,002 < 0,005$. Như vậy thời gian STKTT nhóm PC dài hơn nhóm EP có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95%.



Biểu đồ 3.1. Biểu đồ STKTT 2 nhóm NC

3.2.3.2. Thời gian STKTT với một số yếu tố liên quan

Bảng 3.4. Bảng phân tích đa biến các yếu tố liên quan STKTT 2 nhóm NC

	Hệ số β	Sai số chuẩn	Khi bình phương	Bậc tự do	p	Tỷ số nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy 95,0% của HR	
							Thấp	Cao
Nhóm (PC - EP)	-,694	0,168	16,961	1	0,000	0,500	0,359	0,695
Tuổi (<61, ≥ 61)	0,092	0,191	0,233	1	0,629	1,097	0,754	1,595
Toàn trạng (PS0 - PS1)	0,310	0,274	1,285	1	0,257	1,364	0,797	2,333
Giới (Nam - Nữ)	-,077	0,187	0,170	1	0,680	0,926	0,642	1,335
Giai đoạn (IIIB - IV)	1,304	0,305	18,279	1	0,000	3,682	2,026	6,693
MBH	0,099	0,121	0,667	1	0,414	1,104	0,871	1,398
Mất cân	0,546	0,412	1,384	1	0,430	1,236	0,757	2,331
Đáp ứng	0,749	0,259	8,353	1	0,004	2,115	1,273	3,514

Nhận xét:

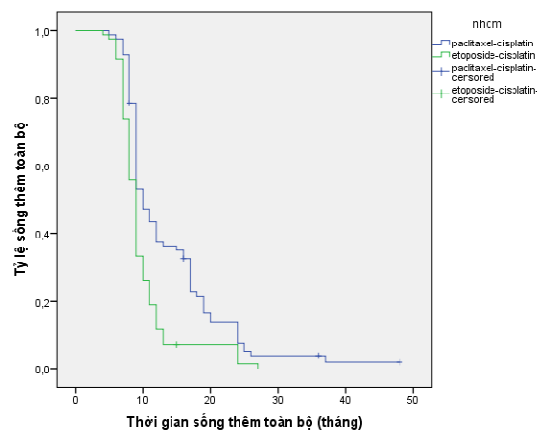
Sử dụng phương pháp phân tích đa biến tìm mối tương quan giữa thời gian STKTT của 2 nhóm PC và EP với các biến tuổi, toàn trạng, giới tính, tình trạng mất cân nặng, giai đoạn, mô bệnh học và đáp ứng khối u.

Các biến có liên quan đến thời gian STKTT như: giai đoạn $p < 0,0001$; đáp ứng khối u $p = 0,004 < 0,005$.

Các biến khác như tuổi, toàn trạng, giới, mô bệnh học không có liên quan đến thời gian STKTT với $p > 0,05$.

3.2.4. Sống thêm toàn bộ

3.2.4.1. Sống thêm toàn bộ 2 nhóm nghiên cứu



Roughness is the left nerve damage leading to left paraplegia. In our study, the husky rate was 3.6 PCs and 2.4% EP. This rate is lower than other reports of 6.4 - 8.9%.

Pancoast - Tobias syndrome is not common, is the manifestation of invasive pulmonary occlusal lesions leading to shoulder and upper chest pain, the rate found in the study was low ranging from 4.8% to 6.7%. In our study, this rate was 2.4% in the PC group and 3.6% in the EP group.

The vaginal compression syndrome and some other syndromes are not documented in this study.

Symptoms of metastatic disease far away

Pleural effusion is one of the distant metastatic symptoms common in lung cancer. However, in this study, the rate was 4.8% in the PC group and 3.6% in the EP group. While some authors give a high rate of 30.4% - 46.5%. The explanation for this is that patients with pleural effusion are often not indicated for treatment with cisplatin regimens because the amount of fluid to be injected is very large, so patients with pleural effusion often have difficulty breathing, will increase the fluid leak causing acute respiratory failure. These patients will have other alternatives to cisplatin such as carboplatin.

Bone metastases are also very common in lung cancer in the PC group was 20.2% and in the EP group was 16.7%.

Systemic symptoms

Body manifestations are most common in patients with cancer in general and in lung cancer in particular. Especially late stage patients. Systemic symptoms may include fever, weight loss, fatigue, anorexia, anxiety. In our study, fatigue, weight loss and fever were recorded at 77.4%; 76.2%; 22.6% in the PC group and 79.8% in the PC group; 73.8%; 21.4% in EP group.

4.1.8. Metastases

Stage IV accounted for 61.3% of the total number of patients. Among metastatic sites, metastasis, supraclavicular lymph nodes, bones and lungs are the most common. This ratio of the PC group is 35.7%, 31.0%, 29.8% and the EP group is 39.3%; 28.6%; 27.4%. Some of the other metastatic sites are less common, such as the liver, adrenal gland, pleura. The differences in the rate of metastasis of the sites in the two groups were not significantly different from $p > 0.05$. This result is consistent with domestic and foreign studies

4.1.9. Stage and histopathology

Patients in stage IIIB, IV accounted for 36.9 and 63.1% in the PC group and 40.5%, 59.5% in the EP group. Thus, the majority of patients in the study are stage IV. Phase distribution in the two study groups was uniform, with no difference from $p > 0.05$.

The incidence of adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, large cell carcinoma, and adenosquamous carcinoma in the PC group were 61.9%, 32.1%, 3.6% and 2.4%; in the EP group were 57.1%, 33.3%, 8.3% and 1.2%. When comparing the histopathologic patterns between the two groups, there was no statistically significant difference between the two groups with $p > 0.05$.

Other symptoms may include bloody sputum, dyspnea, lymphadenopathy, shoulder pain, swollen joint pain, which accounts for 8.3%; 6.0%; 3.6%; 2.4%; 2.4% in the PC group and 9.5%; 4.8%; 2.4%; 3.6%; 3.6% in EP group.

Not all patients have symptoms of onset. Some patients were found to be inadvertently diagnosed through health screening, accounting for 6.0% in the PC group and 3.6% in the EP group. Of these, both patients had stage IV disease but no symptoms were present. The onset symptoms were equally distributed among the 2 patient groups and there was no statistically significant difference with $p > 0.05$.

4.1.7. Clinical symptoms

Data analysis showed that there was no statistically significant difference in the distribution of clinical symptoms of the two groups with $p > 0.05$.

Respiratory symptoms

The most common respiratory syndrome includes dry cough, phlegm; shortness of breath; blood shed accounts for 79.8%; 52.4%; 26.2% in the PC group and 78.6% in the PC group; 56.0%; 20.2% in the EP group. According to Nguyen Ba Duc, Tran Van Thuan, Nguyen Tuyet Mai (2010), cough in lung cancer is associated with factors such as central tumors, obstructive pulmonary disease, metastatic lung metastasis and pleural effusion. Initially coughing occurs only in about 20% of patients after a gradual increase and is seen in most patients. A survey by Vu Van Vu (1999) found that the cough was 41.1%. Le Thu Ha (2017) noted that this ratio was 62%. Patients can cough up blood at various levels such as cords and sputum, fresh blood from a few tens to hundreds of ml, according to the authors cough blood usually occurs with the central lung tumor near the navel lung. The incidence of dyspnea also reflects late stage disease, however, in this study patients were most likely to have mild dyspnea during exertion. Authors Nguyen Dinh Kim (1990); Hoang Dinh Chan (2004); Tran Nguyen Phu (2005) reported respiratory symptoms most prominent in lung cancer with frequency from 56.4% to 90.1%. Authors Jonathan D.C et al. (2005); Spiro S.G. et al. (2007); Detterbeck F.C et al. (2013) also found that respiratory symptoms were essentially 40-67%.

Symptom due to compression, invasion of mediastinum

Chest pain is the most common symptom of tumors spread around the organ such as invasion of the lung tissue, invasion of the chest wall, diaphragm, and mediastinal invasion. The later stage of invasive manifestation is more pronounced. The incidence of chest pain was 54.8% and 47.6%, respectively. This rate increased with the onset of the disease. At the onset of the disease, the number of patients experiencing chest pain only accounted for 26.2% of the group. Many studies at home and abroad give different rates of chest pain as it depends on the stage of the examination and detection of the disease. According to Le Thu Ha (2017), the pain rate was 79.7%. Other authors Nguyen Dinh Kim (1990); Hoang Dinh Chan (2004); Tran Nguyen Phu (2005) for the rate from 24.5 to 60%.

Biểu đồ 3.2. Thời gian sống thêm toàn bộ 2 nhóm PC và EP

Bảng 3.5. Sống thêm toàn bộ 2 nhóm NC

Nhóm PC (n = 84)					
Trung vị (tháng) 95% CI	Min (tháng)	Max (tháng)	1 năm	2 năm	3 năm
10,3 (9,081 - 10,919)	5	48	39,3%	9,5%	3,6%
Nhóm EP (n = 84)					
Trung vị (tháng) 95% CI	Min (tháng)	Max (tháng)	1 năm	2 năm	3 năm
8,7 tháng (8,554 - 9,446)	4	27	17,9%	4,8%	0%
Kiểm định Log Rank, bậc tự do = 1 Khi bình phương 16,005; $P < 0,0001$					

Nhận xét:

- Thời gian theo dõi 50 tháng sau kết thúc thu tuyển bệnh nhân chung cho cả 2 nhóm.

- Nhóm PC: Thời gian sống thêm trung bình $13,55 \pm 7,58$ tháng. Thời gian ngắn nhất 5 tháng, thời gian dài nhất 48 tháng. Trung vị thời gian STTB là 10,3 tháng (CI 95% 9,081 - 10,919). Có 4 bệnh nhân bỏ cuộc. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm nhóm PC lần lượt là 39,3% (33/84 BN), 13,1% (11/84 BN) và 3,6% (3/84 BN).

- Nhóm EP: Thời gian sống thêm trung bình $9,8 \pm 4,24$ tháng. Thời gian ngắn nhất 4 tháng, thời gian dài nhất 27 tháng. Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 8,7 tháng (CI 95% 8,55 - 9,45). Có 1 bệnh nhân bỏ cuộc tại thời điểm 12 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm nhóm EP lần lượt là 17,9% (15/84 BN), 4,8% (4/84 BN) và 0% (0/84 BN).

- Sử dụng Test Log rank so sánh thời gian STTB của 2 nhóm cho thấy thời gian STTB nhóm PC cao hơn hẳn so với nhóm EP, Khi bình phương = 16,005 cho giá trị $p < 0,0001$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, độ tin cậy 95%.

3.2.4.2. Một số yếu tố liên quan đến thời gian STTB của 2 nhóm NC

Bảng 3.6. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan STTB 2 nhóm NC

Yếu tố liên quan	Hệ số β	Sai số chuẩn	Khi bình phương	Bậc tự do	p	Tỷ số nguy cơ (HR)	Khoảng tin cậy 95,0% của HR	
							Thấp	Cao
Tuổi (<61, ≥61)	0,015	0,193	0,006	1	0,938	1,015	0,695	1,483
Nhóm (PC - EP)	- ,641	0,173	13,729	1	0,000	,527	0,376	0,740
Toàn trạng (PS0 - PS1)	0,332	0,276	1,452	1	0,228	1,394	0,812	2,394
Giới (Nam-Nữ)	- ,069	0,187	0,136	1	0,712	,933	0,647	1,347
Mất cân (BMI)	0,741	0,222	11,159	1	0,001	2,098	1,358	3,241
Giai đoạn (IIIB - IV)	1,305	0,293	19,855	1	0,000	3,688	2,077	6,549

MBH	0,087	0,124	0,501	1	0,479	1,091	0,857	1,390
Đáp ứng	0,594	0,153	15,173	1	0,000	1,812	1,344	2,444

Nhận xét: Sử dụng phân tích hồi qui Cox's, phân tích đa biến so sánh thời gian STTB 2 nhóm với một số biến. Thời gian STTB nhóm PC dài hơn nhóm EP có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$, độ tin cậy 95%. Các yếu tố tình trạng mất cân, giai đoạn, đáp ứng điều trị là những yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ, $p < 0,001$. Các yếu tố không ảnh hưởng đến sự khác biệt của thời gian sống thêm toàn bộ như độ tuổi, giới, mô bệnh học và toàn trạng, $p > 0,05$.

3.2.5. Tác dụng phụ không mong muốn

3.2.5.1. Độc tính giảm bạch cầu

Bảng 3.7. Độc tính giảm bạch cầu

Giảm BC	Nhóm PC (n = 84)		Nhóm EP (n = 84)		p
	n	%	n	%	
Độ 0	3	3,6%	3	3,6%	< 0,05
Độ I	12	14,3%	9	10,7%	
Độ II	9	10,7%	34	40,5%	
Độ III	32	38,1%	21	25,0%	
Độ IV	22	26,2%	15	17,9%	

Nhận xét: Giảm bạch cầu độ III, IV trong nhóm PC cao hơn nhóm EP, lần lượt là: 64,3% (54/84 BN) và 42,9% (36/84 BN). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.2.5.2. Giảm bạch cầu hạt trung tính

Bảng 3.8. Độc tính giảm bạch cầu đa nhân trung tính

Giảm BCĐNTT	Nhóm PC (n = 84)		Nhóm EP (n = 84)		p
	n	%	n	%	
Độ 0	6	7%	9	10,8%	< 0,05
Độ I	18	21,4%	16	19,0%	
Độ II	11	13,2%	27	32,1%	
Độ III	24	28,6%	17	20,2%	
Độ IV	25	29,8%	15	17,9%	
Độ III,IV có sốt	10	11,9%	3	3,6%	

Nhận xét: Giảm BCĐNTT độ III, IV trong nhóm PC cao hơn nhóm EP, với tỷ lệ lần lượt là 58,4% (49/84 BN) so với 38,1% (32/84 BN). Giảm BC đa nhân trung tính độ III, IV có sốt chiếm tỷ lệ 11,9% (10/84 BN) trong nhóm

chemotherapy regimen in 45 NSCLC patients with stage IIIB and IV, 17.7% (8/45) repeat with this study. In patients with advanced stages of disease, the general condition associated with many medical conditions is often chosen to use treatment regimens with fewer side effects.

4.1.4. Family history

Genetic factors in the family causing lung cancer have not been fully understood. In a comprehensive report of 28 case-control studies and 17 cohort studies, Matakidou A (2005) found a link between familial and lung cancer. This risk factor is believed to be highest in young patients with lung cancer who have a family history of cancer. In our study, 6% of patients in the PC group and 10.7% of the EP group had a family history of cancer. There was no statistically significant difference in the proportion of patients with a family history of $p = 0.264 > 0.05$. This relationship is directly or parent, sibling with diseases such as lung cancer, liver cancer, stomach cancer, colorectal cancer. Only 4 out of 14 cases have a family history of cancer of the two groups of women, the rest are men. These patients were over 50 years of age and had 4 patients under the age of 50. Vu Van Vu (1999), in a study of 1151 patients with primary lung cancer at Ho Chi Minh City Cancer Center Chi Minh reported 1.5% of cases have blood relatives directly with cancer.

4.1.5. Time onset of disease

Patients with lung cancer often do not come to the hospital as soon as they have the first symptoms. Up to 50% of patients start with coughing, which can lead to confusion as a common inflammation of the respiratory tract, such as bronchitis. Especially in patients who smoke, cough, dry cough, sputum cough is common and prolonged, so often subjective patients ignore the onset period does not go to see immediately. Only after a period of months of treatment does not help, plus severe disease, new symptoms appear accompanied by new additions to the patient to see. In our study, the duration of patients who came to the hospital after the first symptoms ranged from 1 to 2 months, accounting for 29.8% (25/84 cas) in the PC group and 27.4% (23/84 cas) in EP group. Patients with onset for 4 months accounted for 69% of the patients. One patient in the EP group had a disease duration of more than 12 months. There were no statistically significant differences in the two groups with $p = 0.978 > 0.05$. Vu Van Vu (1999), in a study of 1151 patients found that the onset of illness varied from half a month to 17 months, averaging 3.6 months.

4.1.6. Symptoms of onset

As the first symptom occurs when the patient is sick, this may not be the reason for the patient to go to the clinic. These symptoms start gradually over time and if left untreated, they will progressively increase. The most common onset symptom is a cough. In our study, these symptoms accounted for 47.6% in the PC group and 45.2% in the EP group.

statistically significant differences in the proportion of men and women in the two groups with $p = 0.216 > 0.05$.

Le Tuan Anh (2012) studied 112 patients with a male/ female ratio of 77.7% and 22.3% (3.5 / 1); Nguyen Van Hieu (2010); Nguyen Ba Duc (2010) showed that male / female ratio was 4/1. Nguyen Thi Hoai Nga et al. (2011) male/female ratio of 3.93/ 1.

A number of recent studies have shown that higher rates of female lung cancer in women, such as Le Hoan and Ngo Quy Chau (2010), in 46 men and 23 women with a female/ female ratio of 2/1 The Ngo Quang Dinh (2011) male / female ratio = 2.8/ 1; Jemal A (2011) women accounted for 41.5%. This indicates that lung cancer is on the rise in women, consistent with AJCC (2012) statistics. In the United States in 2007, there were 114,760 cases of lung cancer in men and 98,620 cases in women. (1.2 / 1), by 2017 the number of new cases is 222,500 of which 116,990 men and 105,510 women (1.1 / 1). Causes of gender-change-related change are attributed to a change in the rate of smoking among women.

4.1.2. Smoking status

Tobacco is the main cause of lung cancer has been proven, the proportion of Vietnamese men smoke more often than women because of habits, customs. In our study, the overall smoking status of both sexes was as follows: The PC group was 59.5%, in which 47 patients (94%) were male and 3 patients (6%) are female. EP rate of smoking addiction, waterpipe tobacco is 61.9%, in which men accounted for 98.1% and women accounted for 1.9%. The distribution of cigarette smoking status, tobacco smoke in the two groups was not statistically significant, with $p > 0.05$.

This rate is consistent with other studies such as Nguyen Viet Co (2002) 76% of which 89.9% males, 12.1% females; Nguyen Thi Minh Huong (2005) was 77.2%.

Sekine I et al. (1999) studied 3312 lung cancer patients in Japan with a 79.2% tobacco dependence rate, of which 38.9% were female. Yang et al. (2005) studied 5628 patients at the Mayo Clinic with 86.6%.

4.1.3. History of medical conditions

For cancer patients, systemic disease is one of the prognostic factors as well as a criterion for the selection of appropriate treatment options. The incidence of medical conditions included in the PC group and EP was 29.8% (25/84) and 28.6% (24/84) respectively. Co-morbidities include stable gastric ulcer, stable chronic hepatitis B, type 2 diabetes mellitus, etc. No patients with any cardiovascular disease heart failure or high blood pressure. This is because the regimen we use has cisplatin, which should be compensated for many of the renal insuffisance. Excessive fluid intake can lead to hypertension as well as increased burden for patients with a history of cardiovascular disease. There was no statistically significant difference in the distribution of medical conditions in the two study groups with $p = 0.865 > 0.05$.

The medical condition is less well documented in the studies. According to Bui Quang Huy, a study of gemcitabine-cisplatin

PC, còn chiếm 3,6% (3/84 BN) trong nhóm EP. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,002$.

3.2.5.3. Thiếu máu

Bảng 3.9. Độ tính thiếu máu (giảm huyết sắc tố)

Giảm HST	Nhóm PC (n = 84)		Nhóm EP (n = 84)		p
	n	%	n	%	
Độ 0	5	6,0%	4	4,8%	> 0,05
Độ I	20	23,8%	23	27,4%	
Độ II	39	46,4%	35	41,7%	
Độ III	14	16,7%	15	17,9%	
Độ IV	6	7,1%	7	8,3%	

Nhận xét: Thiếu máu độ 0, I, II, III và IV trong nhóm PC lần lượt là: 6,0%; 23,8%; 46,4%; 16,7%; 7,1% và trong nhóm EP là 4,8%; 27,4%; 41,7%; 17,9%; 8,3%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm với $p = 0,958$.

3.2.5.4. Giảm tiểu cầu

Bảng 3.10. Độ tính giảm tiểu cầu

Giảm tiểu cầu	Nhóm PC (n = 84)		Nhóm EP (n = 84)		p
	n	%	n	%	
Độ 0	62	73,8%	60	71,4%	> 0,05
Độ I	7	8,3%	10	11,9%	
Độ II	9	10,7%	8	9,5%	
Độ III	4	4,8%	5	6,0%	
Độ IV	2	2,4%	1	1,2%	

Nhận xét: Giảm tiểu cầu độ III và IV ít gặp. Chiếm tỷ lệ trong 2 nhóm lần lượt là 4,8% (4/84 BN); 2,4% (2/84 BN) và 6,0% (5/84 BN); 1,3 (1/84 BN). Chủ yếu gặp giảm tiểu cầu độ I và II. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm với $p = 0,9 > 0,05$.

3.2.5.5. Độ tính gan

Bảng 3.11. Độ tính gan

SGOT/SGPT	Nhóm PC (n = 84)		Nhóm EP (n = 84)		p
	n	%	n	%	
Độ 0	71	84,5%	70	83,3%	> 0,05
Độ I	9	10,7%	11	13,1%	
Độ II	4	4,8%	3	3,6%	
Độ III+ IV	0	0,0%	0	0,0%	

Nhận xét: Tăng men gan gặp chủ yếu độ I và độ II chiếm tỷ lệ lần lượt trong

nhóm PC và EP là 10,7%; 4,8% và 13,1%; 3,6%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm, $p = 0,839 > 0,05$.

3.2.5.6. Độc tính thận

Bảng 3.12. Độc tính thận

Creatinin	Nhóm PC (n = 84)		Nhóm EP (n = 84)		p
	n	%	n	%	
Độ 0	75	89,3%	77	91,7%	> 0,05
Độ I	9	10,7%	7	8,3%	
Độ II, III, IV	0	0%	0	0%	

Nhận xét: Gặp suy thận độ I trong cả hai nhóm. Nhóm PC là 10,7% (9/84 BN), nhóm EP là 8,3% (7/84 BN). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm với $p > 0,05$.

3.2.5.7. Một số độc tính ngoài hệ huyết học

Bảng 3.13. Độc tính ngoài hệ huyết học

Độc tính	Nhóm PC (n = 84)		Nhóm EP (n = 84)		p
	n	%	n	%	
Nôn, buồn nôn độ III, IV	21	25%	11	13,1%	< 0,05
Rụng tóc	84	100%	84	100%	> 0,05
Đau cơ	7	8,3%	0	0,00%	< 0,05
Tim mạch	0	0,00%	0	0,00%	> 0,05
Thần kinh	32	38,1%	14	16,7%	< 0,05
Mệt mỏi	79	94%	75	89,3%	> 0,05
Thính lực	0	0,00%	0	0,00%	> 0,05

Nhận xét: Các độc tính ngoài hệ huyết học hay gặp như buồn nôn, nôn độ III, IV trong nhóm PC cao hơn nhóm EP, tỷ lệ 25% so với 13,1%, $p = 0,049 < 0,05$. Rụng tóc gặp trên tất cả bệnh nhân ở cả hai nhóm. Đau cơ gặp ở nhóm PC nhiều hơn tỷ lệ 8,3% so với 0%, $p = 0,007 < 0,05$. Không ghi nhận biến chứng tim mạch nào trên cả hai nhóm. Độc tính thần kinh cũng nhận thấy cao hơn ở nhóm PC, tỷ lệ 38,1% so với 16,7%, $p < 0,05$. Một số độc tính khác như mệt mỏi gặp hầu hết ở 2 nhóm, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân hai nhóm nghiên cứu

4.1.1. Tuổi và giới

Tuổi: Trung bình nhóm PC là $53,71 \pm 8,12$; thấp nhất 30 tuổi và cao nhất 68 tuổi. Trung bình nhóm EP là $53,87 \pm 8,01$; thấp nhất 31 tuổi, cao nhất 69 tuổi. Nhóm 51 - 60 tuổi chiếm nhiều nhất 41% ở phác đồ PC và 37% ở phác đồ EP. Phân bố về tuổi giữa 2 nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,910 > 0,05$.

Một số tác giả khác trong nước cũng cho các báo cáo tương tự như Lê Thu Hà (2017), tuổi trung bình $58,8 \pm 8,6$; Trần Đình Hà, Mai Trọng Khoa (2010) với 123 BN UTP thấy tỷ lệ mắc cao nhất ở nhóm tuổi 40 - 60 (91,7%).

3.2.5.7. Some toxic non hematological system

Table 3.13. Non-hematological toxicity

Toxicity	PC group (n = 84)		EP group (n = 84)		p
	n	%	n	%	
Vomiting, degree III, IV	21	25%	11	13,1%	< 0,05
Hair loss	84	100%	84	100%	> 0,05
Muscular pain	7	8,3%	0	0,00%	< 0,05
Cardiology	0	0,00%	0	0,00%	> 0,05
Nervous	32	38,1%	14	16,7%	< 0,05
Fatigue	79	94%	75	89,3%	> 0,05
Audition	0	0,00%	0	0,00%	> 0,05

Comment: The most common non-hematologic toxicities were nausea, vomiting III, IV in the PC group was higher than EP, 25% vs. 13.1%, $p = 0.049 < 0.05$. Hair loss occurred in all patients in both groups. Muscular disease was more common in the PC group than the rate of 8.3% versus 0%, $p = 0.007 < 0.05$. No cardiovascular complications were reported on either group. Neurological toxicity was also higher in the PC group, 38.1% versus 16.7%, $p < 0.05$. Other toxicities such as fatigue were observed in almost all groups, with no statistically significant difference.

CHAPTER 4: DISCUSSIONS

4.1. Patient characteristics of two study groups

4.1.1. Age and sex

Age: Average PC group is 53.71 ± 8.12 ; At least 30 years old and 68 years old. The mean EP group was 53.87 ± 8.01 ; the lowest age is 31, the highest is 69 years old. Group 51 - 60 accounts for at most 41% in PC regimen and 37% in EP regimen. The age distribution between the two groups was not statistically significant, with $p = 0.910 > 0.05$.

Other authors in the country report similarly to Lê Thu Hà (2017), mean age 58.8 ± 8.6 ; Trần Đình Hà, Mai Trọng Khoa (2010) with 123 patients with lung cancer found the highest rate in the age group of 40-60 (91.7%).

With foreign studies, the average age of patients is usually higher, possibly because of epidemiological factors, but it is also possible that foreigners are physically stronger than the Vietnamese. Stronger regimens are more likely to be approved. Authors Bonomi P (2000), conducted a study of 599 patients with late-onset NSCLC treated with platinum containing median age of 61.8. Belani P (2005) conducted similar studies in 369 patients with an average age of 60.7 and 61.3 years.

Gender: Men meet more than women. PC group 70.2% male; women 29.8%; the rate of male / female is 2.36 / 1 EP group of men 78.6%; females 21.4%; the ratio of male / female is 3.66 / 1. There were no

Comment: Anemia levels 0, I, II, III and IV in the PC group are: 6.0%; 23.8%; 46.4%; 16.7%; 7.1% and in the EP group was 4.8%; 27.4%; 41.7%; 17.9%; 8.3%. The difference was not statistically significant between the two groups with $p = 0.958$.

3.2.5.4. Thrombocytopenia

Table 3.10. Toxicity of thrombocytopenia

thrombocytopenia	PC group (n = 84)		EP group (n = 84)		p
	n	%	n	%	
Grade 0	62	73,8%	60	71,4%	> 0,05
Grade I	7	8,3%	10	11,9%	
Grade II	9	10,7%	8	9,5%	
Grade III	4	4,8%	5	6,0%	
Grade IV	2	2,4%	1	1,2%	

Comment: Less common III and IV thrombocytopenia. The rates in the two groups were 4.8% (4/84 patients); 2.4% (2/84 patients) and 6.0% (5/84 patients); 1.3 (1/84 patient). Primary thrombocytopenic purpura I and II. There was no statistically significant difference between the two groups with $p = 0.9 > 0.05$.

3.2.5.5. Liver toxicity

Table 3.11. Liver toxicity

SGOT/SGPT	PC group (n = 84)		EP group (n = 84)		p
Grade 0	71	84,5%	70	83,3%	
Grade I	9	10,7%	11	13,1%	
Grade II	4	4,8%	3	3,6%	
Grade III +IV	0	0,0%	0	0,0%	

3.2.5.6. Kidney toxicity

Table 3.12. Kidney toxicity

Creatinin	PC group (n = 84)		EP group (n = 84)		p
Grade 0	75	89,3%	77	91,7%	
Grade I	9	10,7%	7	8,3%	
Grade II, III, IV	0	0%	0	0%	

Comment: Grade I kidney failure in both groups. PC group was 10.7% (9/84 patients), EP group was 8.3% (7/84 patients). There were no statistically significant differences between the two groups with $p > 0.05$.

Với các NC nước ngoài tuổi trung bình của BN thường cao hơn, có thể vì yếu tố dịch tễ, nhưng cũng có thể về yếu tố thể chất người nước ngoài thường khỏe mạnh hơn người Việt nam nên việc lựa chọn điều trị hóa chất phức đồ mạnh dễ được chấp thuận hơn. Tác giả Bonomi P (2000), thực hiện NC trên 599 BN UTPKTBN giai đoạn muộn hóa trị phức đồ chứa platinum với trung vị tuổi là 61,8. Tác giả Belani P (2005) cũng thực hiện NC tương tự trên 369 BN với độ tuổi trung bình 2 nhóm NC là 60,7 và 61,3.

Giới: Nam gặp nhiều hơn nữ. Nhóm PC tỷ lệ nam giới 70,2%; nữ giới 29,8%; tỷ lệ nam/nữ là 2,36/1 nhóm EP tỷ lệ nam giới 78,6%; nữ giới 21,4%; tỷ lệ nam/nữ là 3,66/1. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ nam/nữ ở 2 nhóm với $p = 0,216 > 0,05$.

Lê Tuấn Anh (2012) nghiên cứu 112 BN tỷ lệ nam/nữ là 77,7% và 22,3% (3,5/1); Nguyễn Văn Hiếu (2010); Nguyễn Bá Đức (2010) đều cho thấy tỷ lệ nam/nữ $\approx 4/1$. Nguyễn Thị Hoài Nga và cộng sự (2011) tỷ lệ nam/ nữ 3,93/1.

Một số các nghiên cứu gần đây cho thấy tỷ lệ nữ mắc UTP ở nữ giới cao hơn như Lê Hoàn và Ngô Quý Châu (2010) với 46 BN nam và 23 BN nữ tỷ lệ nam/nữ = 2/1; Ngô Quang Định (2011) tỷ lệ nam/nữ = 2,8/1; Jemal A (2011) nữ giới chiếm 41,5%. Điều này cho thấy UTP đang có chiều hướng gia tăng ở nữ giới, phù hợp với ghi nhận của AJCC (2012) thông kê tại Mỹ năm 2007 có khoảng 114.760 ca UTP ở nam giới và 98.620 ca ở nữ giới được phát hiện (1,2/1), đến năm 2017 số ca mắc mới là 222.500 trong đó 116.990 nam giới và 105.510 nữ giới (1,1/1). Nguyên nhân của sự thay đổi tỷ lệ mắc theo giới được cho là do sự thay đổi về tỷ lệ hút thuốc lá ở nữ giới tăng lên.

4.1.2. Tình trạng hút thuốc lá

Thuốc lá là nguyên nhân chính gây UTP đã được chứng minh, tỷ lệ nam giới Việt nam hút thuốc lá thường cao hơn phụ nữ rất nhiều do thói quen, phong tục. Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận chung tình trạng nghiện hút thuốc lá, thuốc lào của cả 2 giới như sau: Nhóm PC là 59,5%, trong đó 47 BN (94%) là nam giới và 3 BN (6%) là nữ giới. Nhóm EP tỷ lệ nghiện hút thuốc lá, thuốc lào 61,9%, trong đó nam giới chiếm 98,1% và nữ giới chiếm 1,9%. Sự phân bố về tình trạng nghiện hút thuốc lá, thuốc lào trong 2 nhóm NC như nhau, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,752 > 0,05$.

Tỷ lệ này phù hợp với các NC khác như Nguyễn Việt Cò (2002) 76% trong đó nam giới 89,9%, nữ giới 12,1%; Nguyễn Thị Minh Hương (2005) là 77,2%.

Sekine I và CS (1999) nghiên cứu 3312 BN UTP tại Nhật Bản tỷ lệ nghiện thuốc lá 79,2% trong đó nữ giới 38,9%. Yang P và CS (2005) NC 5628 BN tại Mayo Clinic 86,6%.

4.1.3. Tiền sử mắc các bệnh lý nội khoa

Đối với BN ung thư, bệnh lý toàn thân phối hợp là một trong những yếu tố tiên lượng cũng như là tiêu chí cho việc lựa chọn các phương án điều trị phù hợp. Tỷ lệ mắc bệnh lý nội khoa kèm theo trong 2 nhóm PC và EP là 29,8% (25/84) và 28,6% (24/84). Các bệnh phối hợp bao gồm: viêm loét dạ dày ổn định, viêm gan B mạn tính ổn định, đái tháo đường tuýp 2 đã ổn định,... Không có BN nào mắc bệnh lý về tim mạch như suy tim hay cao

huyết áp. Điều này lý giải vì phác đồ mà chúng tôi sử dụng có cisplatin, là thuốc cần được bù nhiều dịch tránh suy thận. Việc truyền quá nhiều dịch có thể dẫn tới tình trạng tăng huyết áp cũng như tăng gánh cho BN có tiền sử tim mạch. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về việc phân bố tình trạng mắc các bệnh lý nội khoa trong 2 nhóm NC với $p = 0,865 > 0,05$.

Tình trạng bệnh lý nội khoa ít được ghi nhận trong các NC. Theo Bùi Quang Huy ghi nhận trong NC phác đồ hóa chất gemcitabin - cisplatin trên 45 BN ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn IIIB, IV có 17,7% (8/45) mắc các bệnh lý nội khoa trùng lặp với NC này. Với những BN giai đoạn muộn, thể trạng chung yếu kèm theo nhiều bệnh lý nội khoa thường được lựa chọn sử dụng những phác đồ điều trị với ít tác dụng phụ hơn.

4.1.4. Tiền sử gia đình

Yếu tố về gen di truyền trong gia đình gây UTP cho đến nay vẫn chưa được tìm hiểu hết. Trong một báo cáo tổng hợp 28 nghiên cứu bệnh chứng và 17 nghiên cứu thuần tập, tác giả Matakidou A. (2005) nhận thấy có sự liên quan giữa yếu tố gia đình và ung thư phổi. Yếu tố nguy cơ này được cho là tăng lên nhiều nhất ở những bệnh nhân trẻ mắc ung thư phổi có tiền sử gia đình bị ung thư. Trong NC của chúng tôi ghi nhận có 6% BN nhóm PC và 10,7% nhóm EP có tiền sử gia đình có người mắc bệnh ung thư. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ BN có tiền sử gia đình giữa 2 nhóm BN với $p = 0,264 > 0,05$. Liên quan này trực hệ hoặc là bố, mẹ, anh chị em ruột bị mắc các loại ung thư như ung thư phổi, ung thư gan, ung thư dạ dày, ung thư đại trực tràng. Chỉ có 4/14 ca BN có tiền sử gia đình mắc ung thư chung của 2 nhóm là phụ nữ, số còn lại là nam giới. Các BN này có độ tuổi trên 50 tuổi, có 4 BN độ tuổi dưới 50. Tác giả Vũ Văn Vũ (1999), trong một nghiên cứu 1151 BN mắc UTP nguyên phát tại Trung Tâm Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh ghi nhận 1,5% trường hợp có liên hệ huyết thống trực hệ mắc ung thư.

4.1.5. Thời gian khởi phát bệnh

Bệnh nhân mắc UTP thường không tới viện ngay khi có các triệu chứng đầu tiên. Có tới 50 % BN khởi đầu bằng triệu chứng ho do đó khiến BN có thể nhầm lẫn là một triệu chứng viêm nhiễm thông thường của đường hô hấp như viêm phế quản. Đặc biệt ở những BN nghiện thuốc lá, thuốc lao tình trạng ho khan, ho có đờm cũng hay gặp và kéo dài, do vậy bệnh nhân thường chủ quan bỏ qua giai đoạn khởi phát không đến khám ngay. Chỉ sau một thời gian hàng tháng điều trị không đỡ, cộng thêm bệnh diễn biến nặng, xuất hiện các triệu chứng mới phối hợp kèm thêm mới khiến BN đi khám. Trong NC của chúng tôi thời gian bệnh nhân đến viện sau khi có triệu chứng đầu tiên thường trong khoảng 1 - 2 tháng chiếm 29,8% (25/84 BN) ở nhóm PC và 27,4% (23/84 BN) ở nhóm EP. Số BN có thời gian khởi phát trong khoảng thời gian 4 tháng chiếm tỷ lệ 69% mỗi nhóm. Có 1 BN chiếm 1,2% trong nhóm EP có thời gian bệnh khởi phát hơn 12 tháng. Phân bố này không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở 2 nhóm NC với $p = 0,978 > 0,05$. Tác giả Vũ Văn Vũ (1999), trong một NC 1151 BN thấy khoảng thời gian khởi bệnh thay đổi từ nửa tháng cho tới 17 tháng, trung bình 3,6 tháng.

3.2.5.1. Leukopenia toxicity

Table 3.7. Leukopenia toxicity in 2 groups

Leukopenia	PC group (n = 84)		EP group (n = 84)		p
	n	%	n	%	
Grade 0	3	3,6%	3	3,6%	< 0,05
Grade I	12	14,3%	9	10,7%	
Grade II	9	10,7%	34	40,5%	
Grade III	32	38,1%	21	25,0%	
Grade IV	22	26,2%	15	17,9%	

Comment: Leukopenia levels III and IV in the PC group were higher in the EP group 64.3% (54/84 cas) compared with 42,9 0% (36/84 cas). The difference was statistically significant with $p < 0.05$.

3.2.5.2. Neutropenia toxicity

Table 3.8. Neutropenia toxicity in 2 groups

neutropenia	PC group (n = 84)		EP group (n = 84)		p
	n	%	n	%	
Grade 0	6	7 %	9	10,8%	< 0,05
Grade I	18	21,4%	16	19,0%	
Grade II	11	13,2 %	27	32,1%	
Grade III	24	28,6%	17	20,2%	
Grade IV	25	29,8%	15	17,9%	
Grade III, IV with fever	10	11,9%	3	3,6%	

Comment: Neutropenia levels III and IV were higher in the PC group than in the EP group, with 58.4% (49/84 patients) compared with 38,1% (32/84 patients). Neutropenia of grade III, IV with fever accounted for 11.9% (10/84 patients) in the PC group, and 3.6% (3/84 patients) in the EP group. The difference was statistically significant with $p = 0.002$.

3.2.5.3. Anemia

Table 3.9. Anemia (hemoglobin)

Anemia	PC group (n = 84)		EP group (n = 84)		p
	n	%	n	%	
Grade 0	5	6,0%	4	4,8%	> 0,05
Grade I	20	23,8%	23	27,4%	
Grade II	39	46,4%	35	41,7%	
Grade III	14	16,7%	15	17,9%	
Grade IV	6	7,1%	7	8,3%	

Comment: The follow-up period was 50 months after the end of enrollment for both groups.

- PC group: Mean survival was 13.55 ± 7.58 months. The shortest time is 5 months, the longest 48 months. The median duration of STTB was 10.3 months (CI 95% 9,081 - 10,919). Four patients gave up. Survival rate for whole 1 year, 2 years and 3 years of PC group was 39.3% (33/84 patients), 13.1% (11/84 patients) and 3.6% (3/84 patients respectively).

- EP group: Mean survival was 9.8 ± 4.24 months. The shortest time is 4 months, the longest time is 27 months. Median total survival was 8.7 months (CI 95% 8.55 - 9.45). One patient gave up at 12 months. Survival rates for all 1 year, 2 years and 3 years were 17.9% (15/84 patients), 4.8% (4/84 patients) and 0% (0/84 patients) respectively.

-The use of the Test Log rank to compare the total survival time of the two groups showed that the overall survival time of the entire PC group was significantly higher than that of the EP group, when squared = 16,005 for $p < 0.0001$. Difference is statistically significant, 95% confidence.

3.2.4.2. Several factors related to the overall survival time of the two study groups

Table 3.6. Multivariate analyzes of the two factors related to survival of the two study groups

Factors related	Coefficien t β	Standard errors	Chi Squared	degrees	p	Ratio risk (HR)	confidence interval 95,0% for HR	
							Low	Hight
Group (PC - EP)	0,015	0,193	0,006	1	0,938	1,015	0,695	1,483
age ($<61, \geq 61$)	- ,641	0,173	13,729	1	0,000	,527	0,376	0,740
Status (PS0 - PS1)	0,332	0,276	1,452	1	0,228	1,394	0,812	2,394
Status (Men - women)	- ,069	0,187	0,136	1	0,712	,933	0,647	1,347
Stade (IIIB - IV)	0,741	0,222	11,159	1	0,001	2,098	1,358	3,241
MBH	1,305	0,293	19,855	1	0,000	3,688	2,077	6,549
Weight loss	0,087	0,124	0,501	1	0,479	1,091	0,857	1,390
Respondents	0,594	0,153	15,173	1	0,000	1,812	1,344	2,444

Comment:

Using Cox's regression analysis, multivariate analysis compares the whole life span of two groups with a number of variables. The life time of the entire PC group was longer than that of the EP group, with a statistical significance of $p < 0.0001$, 95% confidence interval. Elements of weight loss, stage response, and treatment response were independent predictors of survival, $p < 0.001$. Factors that did not affect the difference of overall survival time were age, sex, histopathology and overall condition, $p > 0.05$.

3.2.5. Side effects

4.1.6. Triệu chứng khởi phát

Là triệu chứng đầu tiên xuất hiện khi BN mắc bệnh, đây có thể không phải là lý do khiến BN đến viện khám. Những triệu chứng này khởi phát dần dần theo thời gian và nếu không được điều trị sẽ tăng dần lên. Triệu chứng khởi phát hay gặp nhất là ho có thể ho khan hoặc ho có đờm. Trong NC của chúng tôi triệu chứng này chiếm 47,6% trong nhóm PC và 45,2% trong nhóm EP.

Một số các triệu chứng khác có thể gặp như ho đờm lẫn máu, khó thở, nổi hạch, đau vai, sưng đau các khớp chiếm tỷ lệ lần lượt 8,3%; 6,0%; 3,6%; 2,4%; 2,4% trong nhóm PC và 9,5%; 4,8%; 2,4%; 3,6%; 3,6% trong nhóm EP.

Không phải tất cả các BN đều có triệu chứng khởi phát. Có một số BN được phát hiện bệnh tình có thông qua khám sức khỏe chiếm 6,0% trong nhóm PC và 3,6% trong nhóm EP. Trong số đó có cả BN ở giai đoạn IV bệnh lan tràn nhưng không có triệu chứng gì biểu hiện trước. Các triệu chứng khởi phát được phân bố như nhau trong 2 nhóm BN và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,992 > 0,05$.

4.1.7. Triệu chứng lâm sàng

Qua phân tích số liệu cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về phân bố những triệu chứng lâm sàng của 2 nhóm nghiên cứu với $p > 0,05$.

Triệu chứng hô hấp

Nhóm các triệu chứng hô hấp hay gặp nhất bao gồm ho khan, đờm; khó thở; ho máu chiếm tỷ lệ lần lượt 79,8%; 52,4%; 26,2% ở nhóm PC và 78,6%; 56,0%; 20,2% ở nhóm EP. Theo Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuận, Nguyễn Tuyết Mai (2010), ho trong UTP liên quan đến các yếu tố như khối u trung tâm, viêm phổi tắc nghẽn, khối di căn nhu mô phổi và tràn dịch màng phổi. Khởi đầu ho chỉ gặp khoảng 20% BN sau tăng dần lên và gặp ở hầu hết các BN. Khảo sát của Tác giả Vũ Văn Vũ (1999) ghi nhận triệu chứng ho khan chiếm 41,1%. Lê Thu Hà (2017) ghi nhận tỷ lệ này là 62%. BN có thể ho ra máu với nhiều mức độ khác nhau như dây máy lẫn đờm, máu tươi số lượng từ vài chục đến vài trăm ml, theo các tác giả ho ra máu thường xảy ra với các khối u phổi thể trung tâm gần rốn phổi. Tỷ lệ khó thở cũng phản ánh tình trạng bệnh ở giai đoạn muộn, tuy nhiên trong NC này các BN hầu hết ở tình trạng khó thở nhẹ khi gắng sức. Các tác giả Nguyễn Đình Kim (1990); Hoàng Đình Chân (2004); Trần Nguyên Phú (2005) đều ghi nhận triệu chứng hô hấp là nổi trội nhất trong UTP với tần suất từ 56,4% - 90,1%. Các tác giả Jonathan D.C và CS (2005); Spiro S.G và CS (2007); Detterbeck F.C và CS (2013) cũng đều thấy các triệu chứng hô hấp là cơ bản từ 40 - 67%.

Triệu chứng do chèn ép, xâm lấn trung thất

Đau ngực là dấu hiệu hay gặp nhất trong các triệu chứng do khối u lan ra tổ chức xung quanh như xâm lấn nhu mô phổi, xâm lấn thành ngực, cơ hoành, xâm lấn trung thất gây ra. Càng ở giai đoạn muộn thì triệu chứng xâm lấn này bộc lộ càng rõ ràng. Tỷ lệ BN đau ngực chiếm 54,8% và 47,6% nhóm PC và EP. Tỷ lệ này tăng lên khi khai thác bệnh sử thấy rằng vào thời điểm khởi phát bệnh số BN có triệu chứng đau ngực chỉ chiếm 26,2% mỗi nhóm mà thôi. Rất nhiều các NC trong và ngoài nước cho tỷ lệ đau ngực khác nhau vì còn phụ

thuộc vào giai đoạn khi khám và phát hiện bệnh. Theo Lê Thu Hà (2017) tỷ lệ đau là 79,7%. Các tác giả khác Nguyễn Đình Kim (1990); Hoàng Đình Chân (2004); Trần Nguyên Phú (2005) cho tỷ lệ từ 24,5 - 60%.

Khàn tiếng là tổn thương dây thần kinh quặt ngược trái dẫn đến liệt dây thanh âm trái. Trong NC của chúng tôi tỷ lệ khàn tiếng gặp phải là 3,6 nhóm PC và 2,4% nhóm EP. Tỷ lệ này thấp hơn so với một số báo cáo khác là 6,4 - 8,9%.

Hội chứng Pancoast - Tobias không hay gặp, là biểu hiện của tổn thương u vùng đỉnh phổi xâm lấn gây đau vai và thành ngực trên, tỷ lệ gặp trong các NC thấp dao động từ 4,8% - 6,7%. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ này là 2,4% ở nhóm PC và 3,6% ở nhóm EP.

Hội chứng chèn ép tĩnh mạch chủ trên và một số hội chứng khác không ghi nhận thấy trong nghiên cứu này.

Triệu chứng bệnh di căn xa

Tràn dịch màng phổi là một trong số các triệu chứng di căn xa hay gặp trong UTP. Tuy nhiên trong nghiên cứu này tỷ lệ chiếm 4,8% ở nhóm PC và 3,6% nhóm EP. Trong khi một số tác giả khác cho tỷ lệ cao tới 30,4% - 46,5%. Lý giải cho điều này là những BN có TDMP thường không được chỉ định điều trị những phác đồ có cisplatin vì số lượng dịch phải truyền vào là rất lớn nên với những BN có tràn dịch màng phổi thường khó thở sẵn sẽ làm tăng tràn dịch gây suy hô hấp cấp. Với những BN này sẽ có những lựa chọn khác thay thế cisplatin như carboplatin.

Di căn xương cũng rất hay gặp trong UTP, bệnh nhân thường có biểu hiện đau xương vùng di căn, như đau cột sống lưng, đau vùng xương ức, đau cạnh sườn hoặc vai...Tỷ lệ đau do di căn xương trong nhóm PC là 20,2% và trong nhóm EP là 16,7%.

Triệu chứng toàn thân

Biểu hiện toàn thân gặp hầu hết trong các bệnh nhân mắc bệnh ung thư nói chung và trong ung thư phổi nói riêng. Đặc biệt là những bệnh nhân giai đoạn muộn. Các triệu chứng toàn thân có thể bao gồm sốt, gây sút, mệt mỏi, chán ăn, lo lắng....

Trong NC của chúng tôi các triệu chứng mệt mỏi, gây sút cân, sốt được ghi nhận với các tỷ lệ 77,4%; 76,2%; 22,6% ở nhóm PC và 79,8%; 73,8%; 21,4% ở nhóm EP.

4.1.8. Tổn thương di căn

Bệnh nhân GD IV chiếm 61,3% tổng số BN. Trong số các vị trí di căn, di căn hạch thượng đòn, xương và phổi đối bên là hay gặp nhất. Tỷ lệ này lần lượt của nhóm PC là 35,7%, 31,0%, 29,8% và nhóm EP là 39,3%; 28,6%; 27,4%. Một số vị trí di căn khác ít gặp hơn như gan, tuyến thượng thận, màng phổi. Sự khác biệt về tỷ lệ di căn của các vị trí trong 2 nhóm không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Kết quả này phù hợp với các NC trong và ngoài nước. Ngoại trừ tỷ lệ di căn màng phổi thấp hơn không phải vì BN ít gặp mà BN được lựa chọn cho những điều trị khác phù hợp hơn.

4.1.9. Giai đoạn và mô bệnh học

Comment:

Multivariate analysis was used to find correlations between the non-progressive life expectancy of both PC and EP groups with age, overall condition, sex, weight loss, stage, histopathology and tumor response.

The variables associated with non-progressive survival were: $p < 0.0001$; tumor response $p = 0.004 < 0.005$.

Other variables, such as age, overall condition, gender, and histopathology were not associated with an additional survival time with $p > 0.05$.

3.2.4. Survival

3.2.4.1. Survival in two groups

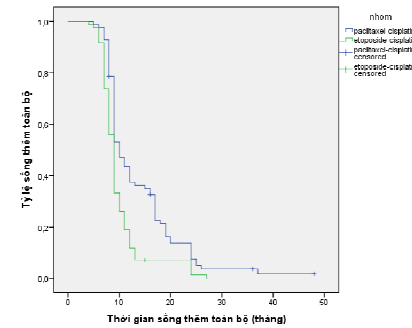


Figure 3.2. Survival in two groups

Bảng 3.5. Survival in two groups

PC group (n = 84)					
Median (month)	Min (month)	Max (month)	1 năm	2 năm	3 năm
10,3 95% CI (9,081 - 10,919)	5	48	39,3%	9,5%	3,6%
EP group (n = 84)					
Median (month)	Min (month)	Max (month)	1 year	2 year	3 year
8,7 month 95% CI (8,554 - 9,446)	4	27	17,9%	4,8%	0%
Verify Log Rank, degree of freedom = 1 Chi squared 16,005 P < 0,0001					

Comment:

- PC group: Mean time to live not progressing was 7.05 months. Minimum of 3 months, maximum of 40 months. The median survival was 5.95 ± 5.35 .

EP group: Mean time to live not progressing was 5.23 months. Minimum of 3 months, maximum of 20 months. The median survival was 4.1 ± 3.58 .

- Use the Log Rank check for When squared 9.64 respectively $p = 0.002 < 0.005$. Thus, the lifetime of non-progressive PC group was longer than that of the statistically significant EP group with 95% confidence interval.

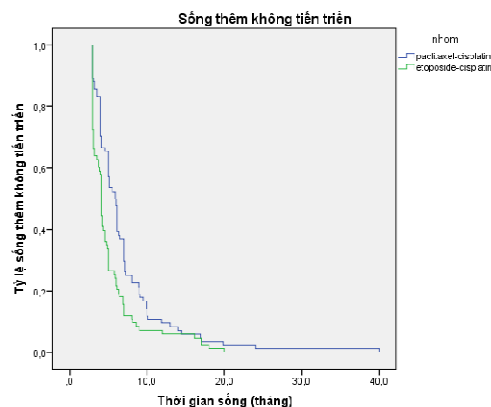


Figure 3.1. Progression free survival in the 2 groups

3.2.3.2. Progression free survival with a number of related factors

Table 3.4. A multivariate analysis of the factors associated with PFS in two research groups

	Coefficient β	Standard errors	Chi Squared	degrees	p	Ratio risk (HR)	confidence interval 95,0% for HR	
							Low	Hight
Group (PC - EP)	-,694	0,168	16,961	1	0,000	0,500	0,359	0,695
age (<61, \geq 61)	0,092	0,191	0,233	1	0,629	1,097	0,754	1,595
Status (PS0 - PS1)	0,310	0,274	1,285	1	0,257	1,364	0,797	2,333
Status (Men - women)	-,077	0,187	0,170	1	0,680	0,926	0,642	1,335
Stage (IIIB - IV)	1,304	0,305	18,279	1	0,000	3,682	2,026	6,693
MBH	0,099	0,121	0,667	1	0,414	1,104	0,871	1,398
Weight loss	0,546	0,412	1,384	1	0,430	1,236	0,757	2,331
Respondents	0,749	0,259	8,353	1	0,004	2,115	1,273	3,514

BN giai đoạn IIIB, IV chiếm 36,9 và 63,1% trong nhóm PC và 40,5%, 59,5% trong nhóm EP. Như vậy phần lớn BN trong nghiên cứu là giai đoạn IV. Phân bố giai đoạn trong 2 nhóm NC là đồng đều, không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Tỷ lệ UTBM tuyến, UTBM vẩy, UTBM tế bào lớn, UTBM tế bào tuyến vẩy trong nhóm PC lần lượt là 61,9%, 32,1%, 3,6% và 2,4%; trong nhóm EP là 57,1%, 33,3%, 8,3% và 1,2%. Khi so sánh các thể mô bệnh học giữa 2 nhóm, kết quả không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm với $p = 0,550 > 0,05$.

Các tỷ lệ này phù hợp với các NC trong và ngoài nước về tỷ lệ phân bố MBH trong UTPKTBN.

4.2. Kết quả đáp ứng điều trị

Tổng số chu kỳ hóa chất điều trị trong nhóm PC là 446 chu kỳ. Trung bình mỗi bệnh nhân điều trị 5,31 \pm 0,94. Tổng số chu kỳ hóa chất điều trị trong nhóm EC là 440 chu kỳ. Trung bình mỗi bệnh nhân nhận được 5,24 \pm 0,94. Số chu kỳ tối thiểu là 3 chu kỳ, tối đa là 6 chu kỳ. Không có bệnh nhân nào kéo dài điều trị trên 6 chu kỳ. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về trung bình số đợt hóa trị giữa 2 nhóm với $p = 0,624 > 0,05$.

Đáp ứng chủ quan nhóm PC cao hơn hẳn nhóm EP với tỷ lệ cải thiện các triệu chứng ho 68,7%; khó thở 65,9% đau ngực 73,9% so với 51,5%; 44,7%; 57,5% có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Các tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, một phần, bệnh giữ nguyên và tiến triển trong nhóm PC lần lượt là: 2,4% (2/84 BN); 28,6% (24/84 BN); 54,8% (46/84 BN) và 14,3% (12/84 BN). Tỷ lệ này trong nhóm EP là 1,2% (1/84 BN); 17,9% (15/84 BN); 44,0% (37/84 BN) và 36,9% (31/84 BN). Như vậy trong nghiên cứu này tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (đáp ứng hoàn toàn + đáp ứng một phần) của nhóm PC là 31% (2,4% + 28,6%), cao hơn nhóm EP là 19,1% (1,2% + 17,9%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,008 < 0,05$.

Khi phân tích một số yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng, nhận thấy một số yếu tố như chỉ số toàn trạng, giai đoạn có ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của các phác đồ PC và EP. Các yếu tố khác như độ tuổi, giới tính, độ mô học, và loại MBH không làm tăng tỷ lệ đáp ứng của khối u.

Kết quả thu nhận được của nghiên cứu về tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cao hơn của nhóm PC so với phác đồ EP hoàn toàn phù hợp với những nghiên cứu nước ngoài.

Năm 2000, trong thử nghiệm lâm sàng pha III của Nhóm hợp tác nghiên cứu ung thư Châu Âu (ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group) nghiên cứu trên 599 BN ung thư phổi giai đoạn tiến triển nhằm so sánh thời gian sống thêm và chất lượng sống của 3 nhánh bệnh nhân sử dụng phác đồ hóa chất PC với 2 liều cao và thấp của paclitaxel so với phác đồ EP. Kết quả của nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của phác đồ PC là 27,7% và EP là 12,4%. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cao hơn có ý nghĩa thống kê trong nhóm PC với $p < 0,001$. Cũng trong nghiên cứu này tỷ lệ cải thiện chất lượng sống nhóm bệnh nhân sử dụng paclitaxel cao hơn hẳn nhóm EP có ý nghĩa thống kê với $p = 0,012$.

4.3. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh

Thời gian trung bình STKTT nhóm PC là 7,05 tháng. Tối thiểu là 3 tháng, tối đa là 40 tháng. Trung vị sống thêm không tiến triển là $5,95 \pm 5,35$.

Thời gian trung bình STKTT nhóm EP là 5,23 tháng. Tối thiểu là 3 tháng, tối đa là 20 tháng. Trung vị sống thêm không tiến triển là $4,1 \pm 3,58$.

Sử dụng kiểm định Log Rank cho Khi bình phương 9,64 tương ứng $p = 0,002 < 0,005$. Như vậy thời gian STKTT nhóm PC dài hơn nhóm EP có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95%. Khi sử dụng phương pháp phân tích đa biến tìm mối tương quan giữa thời gian sống thêm không tiến triển của 2 nhóm paclitaxel - cisplatin và phác đồ etoposide - cisplatin với các biến tuổi, toàn trạng, giới, tình trạng mất cân nặng, giai đoạn, mô bệnh học, và đáp ứng khối u, cho thấy một số biến có liên quan đến thời gian sống thêm không tiến triển bệnh.

Các biến có liên quan đến thời gian sống thêm không tiến triển như: giai đoạn $p < 0,0001$; đáp ứng khối u $< 0,0001$.

Các biến khác như tuổi, toàn trạng, giới, mô bệnh học không có liên quan đến thời gian sống thêm không tiến triển, $p > 0,05$.

Trong NC Bonomi (2000), trung vị thời gian sống thêm không tiến triển nhóm etoposide là 2,0 tháng.

4.4. Thời gian sống thêm toàn bộ

Nhóm PC: Thời gian sống thêm trung bình $13,55 \pm 7,583$ tháng. Ngắn nhất 5 tháng, dài nhất 48 tháng. Trung vị thời gian STTB 10,3 tháng (CI 95% 9,081 - 10,919). Có 4 bệnh nhân bỏ cuộc. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là 39,3% (33/84 BN), 13,1% (11/84 BN) và 3,6% (3/84 BN).

Nhóm EP: Thời gian sống thêm trung bình $9,8 \pm 4,237$ tháng. Thời gian ngắn nhất 4 tháng, thời gian dài nhất 27 tháng. Trung vị thời gian STTB là 8,7 tháng (CI 95% 8,554 - 9,446). Có 1 bệnh nhân bỏ cuộc tại thời điểm 12 tháng. Tỷ lệ STTB 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là 17,9% (15/84 BN), 4,8% (4/84 BN) và 0% (0/84 BN).

Sử dụng Test Log rank so sánh thời gian STTB của 2 nhóm cho thấy thời gian STTB nhóm PC cao hơn hẳn so với nhóm EP, với Khi bình phương = 16,005 cho giá trị $p < 0,0001$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, độ tin cậy 95%.

Thời gian sống thêm toàn bộ của phác đồ paclitaxel - cisplatin trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tương đương với các kết quả của nghiên cứu trong và nước ngoài với các phác đồ phối hợp platinum (cisplatin, carboplatin) với thuốc mới khác như gemcitabin, vinorelbin, docetaxel, pemetrexed, paclitaxel với trung vị thời gian sống thêm toàn bộ dao động 8 đến 10,2 tháng.

Tác giả Vũ Văn Vũ (2006), trong nghiên cứu 257 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiên xa so sánh kết quả điều trị giữa 2 nhóm bệnh nhân không điều trị hóa chất và nhóm bệnh nhân được điều trị hóa chất cho kết quả thời gian sống thêm toàn bộ trung bình 10,2 tháng. Tuy nhiên các BN trong nghiên cứu này được sử dụng rất nhiều loại phác đồ hóa chất khác nhau với tỷ lệ bệnh nhân dùng platinum (bao gồm cisplatin và carboplatin) phối hợp với etoposide là 67,7%; số còn lại 26,6% là các bệnh nhân được dùng phác đồ phối hợp platin với paclitaxel hoặc gemcitabin. Nhóm bệnh nhân được

Comment: PC group: The overall response rate < 61 years and ≥ 61 years old was 31.34% and 29.41%, $p > 0.05$; EP group: The overall response rate < 61 years and ≥ 61 years old was 20.31% and 15%, $p > 0.05$.

3.2.2.2. Treatment response by gender

Comment: PC Group: The overall response rate for men and women was 28.81% and 36.0%. There was no correlation between 2 genders with $p > 0.05$; EP Group: The overall response rate for men and women was 16.67% and 27.78%. There was no correlation between 2 gender with $p > 0.05$.

3.2.2.3. Response to treatment as a performance

Comment: PC group: The overall response rate for patients with PS 0 was 58.33% (14/24 patients), significantly higher than PS 1 (20/60). The difference was statistically significant $p < 0.05$; EP group: The response rate in patients with PS 0 was 45.45%, 9.68% higher than PS 1. The difference was statistically significant $p < 0.05$.

3.2.2.4. Response to stage

Comment: PC group: The overall response rate in patients with stage IIIB was 64.5%, 11.32% higher than in stage IV. The difference was statistically significant $p < 0.05$; EP group: The overall response rate in patients with stage IIIB was 35.29%, 8.0% higher than stage IV. The difference was statistically significant $p < 0.05$; The PC tumor response rate was significantly higher than that of the EP group in the subgroup IIIB, with $p = 0.012 < 0.05$. There is no meaning in the phase IV subgroup.

3.2.2.5. Response to histopathological treatment

Comment: PC group: The overall response rate for patients with adenocarcinoma was 32.69% and non-adenocarcinoma was 28.13%. The difference was not statistically significant $p > 0.05$; EP group: The overall response rate in patients with adenocarcinoma is 20.83% (10/48 patients) and non-adenocarcinoma 16.67% (4/50). The difference was not statistically significant $p > 0.05$.

3.2.3. Progression free survival

3.2.3.1. Progression free survival

Bảng 3.3. Progression free survival in 2 groups

ndicators	PC group (n = 84)	EP group (n = 84)	p
Average (months)	7,05	5,23	
Median	5,95	4,10	
Standard deviation	5,35	3,58	0,002
Min	3,0	3,0	
Max	40,0	20	

symptomatic radiotherapy and 76.0% without symptomatic radiotherapy. There was no statistically significant difference between the two groups with $p = 0.778$.

3.2.1.3. Treatment of bone destruction inhibitors

Comment: 100% of patients with stage IV bone metastases in both groups studied the use of osteoarthritis inhibitor regimens.

3.2.2. Response therapy

* Subjective response

Table 3.1. Subjective response of two research groups

	PC group (n = 84)		EP group (n = 84)		P
	n	%	n	%	
cough	46/67	68,7%	34/66	51,5%	< 0,05
dyspnea	29/44	65,9%	21/47	44,7%	
Chest pain	34/46	73,9%	23/40	57,5%	

Comment: The validity of PC and EP regimens all resulted in subjective responses, which improved symptoms such as cough, dyspnea, and chest pain. The improvement rate for PC group symptoms was: cough 68.7%; dyspnea 65.9%; chest pain 73.9% and EP group: cough 51.5%; shortness of breath 44.7%; chest pain 57.5%. PC group subjective response rate was significantly higher than EP group with $p < 0.05$.

* Objective response

Table 3.2. Objective response rate of 2 groups

Response	PC group (n = 84)	EP group (n = 84)	P
Completely	2	1	< 0,05
	2,4%	1,2%	
Part	24	15	< 0,05
	28,6%	17,9%	
The disease is preserved	46	37	< 0,05
	54,8%	44,0%	
Disease progression	12	31	< 0,05
	14,3%	36,9%	

Comment: The overall response rate (complete response + partial response) in the PC group was 30.9% (26/84 cas), 19.1% higher in the EP group (16/84 cas). The difference was statistically significant with $p = 0.008 < 0.05$. The rate of retention and progression (unresponsive) in the PC group was 54.8% (46/84 cas); 14.3% (12/84 cas) and the EP group were 44.0% (37/84 cas); 36.9% (31/84 cas).

3.2.2.1. Response to treatment by age

điều trị hóa chất phối hợp platin có trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 10 tháng so với 6 tháng là nhóm bệnh nhân không hóa trị. Tỷ lệ sống trên 1 năm cho chung cho cả 2 nhóm là 14,4%; trong đó nhóm hóa trị là 25% và không hóa trị chỉ còn 4,5%. Như vậy chúng ta có thể thấy được lợi ích từ việc dùng hóa chất cho các bệnh nhân UTPKPTBN giai đoạn muộn mang lại kết quả tốt hơn chỉ chăm sóc triệu chứng dù bất kỳ thuốc điều trị nào.

Tác giả Bonomi (2000) so sánh kết quả sống thêm toàn bộ của 2 nhóm bệnh nhân điều trị paclitaxel - cisplatin và etoposide - cisplatin cho kết quả trung vị thời gian STTB phác đồ paclitaxel - cisplatin cao hơn so với phác đồ etoposide - cisplatin với 9,9 tháng so với 7,6 tháng, tỷ lệ sống thêm sau 1 năm 38,9% so với 31,8%, có ý nghĩa với $p = 0,048 < 0,05$.

Theo Schiller (2002), trong nghiên cứu so sánh hiệu quả điều trị 4 phác đồ paclitaxel - cisplatin; gemcitabin - cisplatin; docetaxel - cisplatin; carboplatin - paclitaxel với tổng số BN là 1155 BN cho kết quả sống thêm trong nhóm paclitaxel - cisplatin như sau: trung vị 7,8 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm 31%, 2 năm 10%. Khi so sánh với các nhóm khác không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Egbert (2003), trong nghiên cứu lâm sàng pha III, so sánh 3 phác đồ paclitaxel - cisplatin, gemcitabin - cisplatin và paclitaxel - gemcitabin trên 480 BN, cho thấy trung vị STTB của phác đồ paclitaxel - cisplatin là 8,1 tháng (95% CI 6,2 - 9,9 tháng), tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm là 35,9% (95% CI 28,4 - 43,3). Khi so sánh với 2 phác đồ còn lại không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm toàn bộ với $p = 0,668$ và $0,108$.

Trung vị STTB được tham khảo trong các nghiên cứu nước ngoài không khác tỷ lệ trong nước và cũng phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi. Bonomi trung vị sống thêm toàn bộ được 7,6 đến 10 tháng ví dụ như Kosmidis là 10 tháng.

Bảng 4.1: Thời gian sống thêm toàn bộ của một số tác giả

Tác giả	n	Phác đồ	Trung vị sống thêm (tháng)	Sống thêm toàn bộ 1 năm (%)
Bonomi (2000)	599	Cisplatin/Etoposide	7,6	32%
		Cisplatin/Paclitaxel (liều thấp)	9,5	37%
		Cisplatin/Paclitaxel (liều cao)	10	40%
Belani (2005)	369	Paclitaxel/Carboplatin	9,1	37%
		Etoposide/Cisplatin	7,7	32%
Kosmidis (2002)	224	Carboplatin/Paclitaxel Gemcitabin/Paclitaxel	10	41,7%
Scaglioti (2002)	612	Cisplatin/Gemcitabin	9,8	37%
		Carboplatin/Paclitaxel	9,9	43%
Schiller (ECOG 2002)	284 290 280 289	Carboplatin/Paclitaxel	8,3	34%
		Paclitaxel/ Cisplatin	7,9	
		Cisplatin/Gemcitabin	8,1	
		Docetaxel/Cisplatin	7,4	
Fossella (2003)	1218	Cisplatin/Vinorelbin Docetaxel/Platinum	5,3	14% (2 năm) 24,5%
Scaglioti (2008)	1725	Cisplatin/Pemetrexete	10,3	-
		Cisplatin/ Gemcitabin	10,3	
Bùi Quang Huy	45	Gemcitabin/Cisplatin	8,9	28,89%

(2008)				
Nguyễn Thị Thanh Huyền (2007)	65	Docetaxel/Carboplatin	11	34,6%
Lê Thu Hà	45	Paclitaxel/Carboplatin	10,65	34,7%
Nghiên cứu của chúng tôi (2018)	168	Paclitaxel/Cisplatin	10,3	39,3%
		Etoposide/ Cisplatin	8,7	17,9%

Tỷ lệ sống thêm sau 2 năm của phác đồ paclitaxel - cisplatin trong NC của chúng tôi là 13,1%. Kết quả này phù hợp với các tác giả khác trên thế giới từ 10% đến 15% (Bellani: 17%, Kelly: 13%, Shiller: 15%). Tuy nhiên các NC khác trong nước lại cho kết quả thấp hơn như Nguyễn Thị Thanh Huyền 4,2%; Lê Thu Hà 6,9%; Bùi Quang Huy 6,4%.

Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ với một số biến

Sử dụng phân tích hồi qui Cox's, phân tích đa biến so sánh thời gian sống thêm toàn bộ 2 nhóm với một số biến. Có sự khác biệt về đường cong sống thêm giữa 2 nhóm PC và EP với $p < 0,0001$. Các yếu tố tình trạng mất cân, giai đoạn, đáp ứng điều trị là những yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ với $p < 0,05$. Các yếu tố không ảnh hưởng đến sự khác biệt của thời gian sống thêm như tuổi, giới, mô bệnh học và toàn trạng, xạ trị giai đoạn IIIB với $p > 0,05$.

Belani (2004) đề cập đến yếu tố như chỉ số toàn trạng, sụt cân có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm trong cả phân tích đơn biến và đa biến. Tuy nhiên có chỉ số giới có ảnh hưởng đến sống thêm trong phân tích đơn biến nhưng khi phân tích đa biến lại không có ý nghĩa thống kê. Cũng theo ông, các yếu tố khác như tuổi, giới, kích thước u và giải phẫu bệnh không liên quan tới thời gian sống thêm. Điều này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi.

Theo Vũ Văn Vũ khi khảo sát những yếu tố liên quan đến sống thêm thấy rằng những yếu tố như sau có liên quan với mức ý nghĩa thống kê $p < 0,05$ như: có điều trị hóa trị hơn không hóa trị, đáp ứng tốt với hóa trị bước 1, có chỉ số PS cao và không có sự liên quan như: yếu tố giới, giai đoạn lâm sàng (IIIB, IV), tuýp mô bệnh học, tổn thương di căn. Trong nghiên cứu của chúng tôi giai đoạn là yếu tố ảnh hưởng có mức ý nghĩa thống kê.

4.5. Độc tính

Độc tính trên hệ huyết học

Giảm BC và BCĐNTT là độc tính hay gặp khi sử dụng phác đồ phối hợp hóa chất với cisplatin. Trong NC này độc tính giảm bạch cầu độ III, IV trong nhóm PC cao hơn nhóm EP, lần lượt là: Giảm bạch cầu độ III, IV trong nhóm PC cao hơn nhóm EP, lần lượt là: 64,3% (54/84 BN) và 42,9% (36/84 BN). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Giảm BCĐNTT độ III, IV trong nhóm PC cao hơn nhóm EP, với tỷ lệ lần lượt là 58,4 % (49/84 BN) so với 38,1% (32/84 BN). Giảm BC đa nhân trung

Common symptoms include dry cough, phlegm; shortness of breath; chest pain. Other less common clinical symptoms include cough, bone pain, which accounts for 26.2%; 20.2% in the PC group and 20.2% in the PC group; 16.7% in EP group. Systemic symptoms included fatigue, weight loss, fever at 77.4%; 76.2%; 22.6% PC group and 79.8%; 73.8%; 21.4% in EP group.

3.1.9. Whole body stats and body mass index

The overall ECOG status of the two major groups, PS1, accounted for 72.6% in the PC group and 72.6% in the EP group. The number of patients underweight (BMI <18.5) accounted for 32.1% in the PC group and 27.4% in the EP group.

3.1.10. Staging

The proportion of patients in the group IIIB,IV in the PC group was 36.9% and 63.1% respectively, and EP was 40.5% and 59.5% respectively. The distribution of the two groups was uniform, with no statistically significant difference with $p > 0.05$.

3.1.11. Location of lung injury

The lung lesions were 57.1% in the PC group and 52.4% in the EP group.

3.1.12. Metastatic location

Upper metatarsal lymphadenopathy, adjacent bones and lungs are the most common. This ratio of the PC group is 35.7%, 31.0%, 29.8% and the EP group is 39.3%; 28.6%; 27.4%. Some of the other metastatic sites are less common, such as the liver, adrenal gland, pleura.

3.1.13. Histopathology

The incidence of epithelial adenocarcinoma, non-adenocarcinoma in the PC group was 61.9%; 38.1% and in the EP group 57.1%; 42.9%.

3.2. Treatment results

3.2.1. Characteristics of the treatment

3.2.1.1. Average number of cycles per treatment group

Total treatment cycles in the PC group were 446 cycles, with 5.31 ± 0.94 patients on average. The EP is 440 cycles, averaging 5.24 ± 0.94 . Minimum number of cycles is 3 cycles, maximum is 6 cycles. No patients were treated for longer than 6 cycles, $p = 0.624 > 0.05$.

3.2.1.2. Radiation therapy

Comment: Stage IIIB patients, who are no longer referred to as radiotherapy, are only treated with 20-30 Gy symptomatic treatment for the purpose of relieving pain and relieving pain, radiotherapy after chemotherapy and no radiotherapy of the two groups respectively: PC group including 61.3% (19/31cas), 19.4% (6/31 cas), 19.4% (6/31 cas) and the EP group included 58.8% (20/34 cas), 20.6% (7/34 cas), 20.6% (7/34 cas). The difference was not statistically significant with $p > 0.05$.

Phase IV symptomatic radiotherapy as the PC group had 26.4% radiotherapy and 73.6% without radiotherapy. The EP group had 24%

evaluation: RECIST evaluation criteria; Progression free survival (PFS); Overall survival (OS)

2.2.3.8. Evaluation of toxicity

National Institute for Cancer Evaluation Vulnerability Assessment, version 4.0, published in 2009.

2.3. Analysis and processing of data

The research data is analyzed and processed on computer by SPSS 16.0 software. The test results were statistically significant with $p < 0.05$.

2.4. Ethical issues in research

The treatment protocol was approved by the Scientific Council of the K Hospital, the Scientific Council of Hanoi Medical University.

CHAPTER 3: RESEARCH RESULTS

3.1. Characteristics of patients in two study groups

3.1.1. Age

Mean age of PC group was 53.71 ± 8.12 ; the median is 55 years old, the youngest is 30 and the highest is 68 years old. Mean age of the EP group was 53.87 ± 8.01 ; median age is 54 years old, the youngest is 31 years old, the highest is 69 years old. Ages between 51-60 years old with a rate of 48.8% and 44.1% respectively for two groups of PC and EP.

3.1.2. Gender

Men occupy the predominant proportion in both groups. The sex distribution of the PC group is as follows: 70.2% male (59/84 cas), female 29.8% (25/84 cas), male/ female ratio is 2.36/ 1. EP: male ratio 78.6% (66/84 cas), female 21.4% (18/84 cas), male/ female ratio was 3.66/ 1.

3.1.3. History of smoking, pipe tobacco

Patients with a history of smoking in both PC and EP groups were 59.5% and 61.9%. Male smokers dominate.

3.1.4. History of medical illnesses

The prevalence of medical malady in the PC group was 29.8% and the EP group was 28.6%. Common diseases such as gastric ulcer, hepatitis B is not active, controlled blood pressure medication, allergic weather ...

3.1.5. Family history

There were 6% in the PC group and 10.7% in the EP group had a family history of cancer.

3.1.6. Time onset of disease

The prevalence of the most common onset for 1 to 2 months was 29.8% in the PC group and 27.4% in the EP group.

3.1.7. Symptoms of onset

The most common ones were cough, phlegm, and 47.6% in the PC group and 45.2% in the EP group. Followed by chest pain accounted for 22.6% PC group and 26.2% group EP.

3.1.8. Symptoms, clinical syndrome

tính độ III, IV có sốt chiếm tỷ lệ 11,9% (10/84 BN) trong nhóm PC, còn chiếm 3,6% (3/84 BN) trong nhóm EP. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,002$.

Kết quả này phù hợp với các NC nước ngoài. Theo nghiên cứu của Bonomi P (2000), tỷ lệ hạ bạch cầu độ VI ở nhóm dùng phối hợp cisplatin - paclitaxel liều cao (250 mg/m^2) chiếm 27% và tỷ lệ tương đương 16% và 14% trong 2 nhóm etoposide - cisplatin và nhóm paclitaxel - cisplatin liều thấp (135 mg/m^2). Tuy nhiên với tỷ lệ hạ BCĐNTT thì lại không nhận thấy việc liên quan tới liều lượng paclitaxel nữa vì tỷ lệ hạ BCĐNTT độ 4 trong nhóm etoposide - cisplatin, cisplatin - paclitaxel liều cao và cisplatin - paclitaxel liều thấp là 55%, 65% và 74%. Hạ BCTT độ III/IV trong phác đồ paclitaxel - cisplatin của Schiller (2002) là 75%.

Độc tính thiếu máu và giảm TC không bị ảnh hưởng nhiều như giảm BC. Tỷ lệ thiếu máu độ III trong NC Bonomi cao nhất trong nhóm EP với tỷ lệ 28% và trong 2 phác đồ PC liều cao, thấp tỷ lệ này 19 và 21%. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả thiếu máu độ 0, I, II, III và IV trong nhóm PC lần lượt là: 6,0%, 23,8%, 46,4%; 16,7%; 7,1% và trong nhóm EP là 4,8%; 27,4%; 41,7%; 17,9%; 8,3%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm với $p = 0,958 > 0,05$. Giảm TC độ III và IV ít gặp. Chiếm tỷ lệ trong 2 nhóm lần lượt là 4,8%; 2,4% và 6,0%; 1,3. Chủ yếu gặp giảm TC độ I và II. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm với $p = 0,900 > 0,05$. Tỷ lệ giảm TC theo các NC nước ngoài phác đồ EP gặp 15 - 44,9%, còn PC khoảng 0,5 - 4%.

Độc tính trên gan, thận

Tăng men gan gặp chủ yếu độ I và độ II chiếm tỷ lệ lần lượt trong nhóm PC và EP là 10,7%; 4,8% và 13,1%; 3,6%. Không gặp tăng men gan độ III, IV trong cả 2 nhóm. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm, $p = 0,839 > 0,05$. Chủ yếu gặp suy thận độ I trong cả hai nhóm. Nhóm PC là 10,7% (9/84), nhóm EP là 8,3% (7/84). Không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm với $p > 0,05$. Theo các NC nước ngoài độc tính gan hầu như ít gặp, các độc tính rối loạn chức năng thận đều gặp trên các phác đồ có platinum với tỷ lệ thấp 3% - 10% độ II - IV. Trong NC của chúng tôi ghi nhận độc tính gan thận chủ yếu độ I.

Các độc tính ngoài hệ huyết học

Các độc tính ngoài hệ huyết học hay gặp như buồn nôn, nôn mửa độ III, IV trong nhóm PC cao hơn nhóm EP, tỷ lệ 25% so với 13,1%, $p = 0,049 < 0,05$. Rụng tóc gặp trên tất cả BN ở cả hai nhóm. Đau cơ gặp ở nhóm PC nhiều hơn tỷ lệ 8,3% so với 0%, $p = 0,007 < 0,05$. Không ghi nhận biến chứng tim mạch nào trên cả hai nhóm. Độc tính thần kinh cũng nhận thấy cao hơn ở nhóm PC, tỷ lệ 38,1% so với 16,7%, $p < 0,05$. Một số độc tính khác như

mệt mỏi gặp hầu hết ở 2 nhóm, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Các độc tính này cũng đều được ghi nhận trong các NC khác. Các độc tính buồn nôn, nôn liên quan tới dùng cisplatin trong phác đồ. Còn các triệu chứng như đau cơ, thần kinh thường gặp khi dùng paclitaxel.

KẾT LUẬN

Qua NC 168 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB, IV được chia làm 2 nhóm: Nhóm PC gồm 84 bệnh nhân hóa trị phác đồ paclitaxel - cisplatin và nhóm EP gồm 84 bệnh nhân hóa trị phác đồ etoposide - cisplatin chúng tôi rút ra kết luận sau:

1. Hiệu quả điều trị của hai phác đồ:

Tỷ lệ đáp ứng: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, một phần, bệnh giữ nguyên, bệnh tiến triển của nhóm PC là 2,4%, 28,6%, 54,8%, 14,3% và nhóm EP là 1,2%, 17,9%, 44,0%, 36,9%.

Tỷ lệ ĐƯ nhóm PC cao hơn hẳn nhóm EP: Tỷ lệ đáp ứng khách quan của nhóm PC là 31%, (2,4% + 28,6%) nhóm EP là 19,1% (1,2% + 17,9%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Thời gian sống thêm không tiến triển: Trung vị thời gian STKTT của nhóm PC là 5,95 tháng, nhóm EP là 4,1 tháng, $p = 0,002$.

Thời gian sống thêm toàn bộ: Thời gian STTB trung bình nhóm PC là $13,55 \pm 87,58$ tháng, thời gian STTB trung bình nhóm EP là $9,8 \pm 4,24$ tháng. Trung vị STTB của nhóm PC và EP là 10,3 tháng và 8,7 tháng, $p < 0,0001$.

2. Các tác dụng không mong muốn của hai phác đồ

Độc tính trên hệ huyết học: Giảm BC và bạch cầu ĐNTT của nhóm PC cao hơn hẳn nhóm EP, với $p < 0,05$. Tuy nhiên đối với độc tính thiếu máu và giảm TC thì không có sự khác biệt giữa hai nhóm.

Độc tính suy chức năng gan và suy thận: Gặp chủ yếu độ I trên cả 2 nhóm và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Độc tính ngoài hệ huyết học: Nhóm PC có các độc tính như nôn, buồn nôn độ III, thần kinh, đau cơ, cao hơn hẳn ở nhóm EP có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$. Kết quả này phù hợp với các NC nước ngoài khác. Với các độc tính khác như rụng tóc, mệt mỏi ghi nhận trên cả hai nhóm như nhau, 100% số bệnh nhân rụng tóc. Không có trường hợp nào trong cả hai nhóm có độc tính tim.

KIẾN NGHỊ

Qua kết quả của nghiên cứu của chúng tôi phác đồ paclitaxel - cisplatin được chỉ định bước một cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB, IV có tiêu chuẩn sau:

- Thể trạng tốt PS 0, 1.
- Không có đột biến gen EGFR, ALK, PD - L1 $< 50\%$ và những bệnh nhân có đột biến các gen này song không có điều kiện kinh tế để có thể sử dụng các thuốc điều trị đích.

Bui Quang Huy (2008) studied the Gemcitabine/ Cisplatin regimen in 45 patients with NSCLC stage IIIB and IV in Hospital K for the period of 2001-2006, the total response rate was 39.9%. Average life expectancy was 8.9 months. Additional 2-year average 4.4%.

Le Thu Ha (2009) studied 45 patients with NSCLC in stage IIIB, IV treatment of paclitaxel-carboplatin regimen at the Hanoi Oncological Hospital in 2006-2009. The response rate was 31, 1%, there is no complete response. Average living time is 10.65 months. Survival 2 years is 6.9%.

CHAPTER 2: OBJECTIVES AND RESEARCH METHODS

2.1. Research subjects

168 patients diagnosed with stage IIIB, IV chemotherapy at Hospital K with either the paclitaxel-cisplatin regimen (PC) or the etoposide-cisplatin regimen (EP) from January 2009 to June 2013.

2.1.1. Criteria for selecting patients

- Patients were diagnosed with NSCLC stage IIIB, IV who had not previously received chemotherapy.

- Age ≥ 18 years old.

- No co-morbidity: active infection, diabetes mellitus blood glucose > 200 mg / dl, uncontrolled hypertension, unstable angina, congestive heart failure, liver failure, severe renal failure, active hepatitis B, second cancer.

- Patients with stage IIIB do not have radical radiotherapy.

- ECOG status 0.1.

- No brain metastasis.

- Hematological tests, liver and kidney function within normal limits.

- Have full information.

2.1.2. Exclusion criteria

- Patient does not qualify.

- Patient left untreated for professional reasons.

2.2. Methods

2.2.1. Study design: Use of retrospective and prospective study design, controlled, controlled interventions, vertical tracking. Collection of patients from January 2009 to June 2013.

2.2.2. Research facilities

Drugs used in research

Paclitaxel: Content: 100 mg vial, 150 mg, 30 mg, 300 mg; The microfiltration filter with filter diameter $\leq 0.22\mu\text{m}$.

Cisplatin: Content: Bottle 50 mg, 10 mg

Etoposide: Content: Vial 100 mg, 50 mg

2.2.3. Evaluate treatment results

Subjective response evaluation: EORTC QOL-C30 and EORTC QOL-LC 13 questionnaires for lung cancer patients; Objective response

Squamous cell carcinoma; Adenocarcinome; Large cell carcinoma; Adenosquamous cell carcinoma; Other: cholangiocarcinoma; u carcinoid; salivary gland.

Grading histology: Gx: No histologic evaluation, G1: Highly disfigured, G2: Disaggregated, G3: Poorly subdivided, G4: Not differentiated

1.2.2.4. Molecular Biology: Epithelial growth factor receptor (EGFR), ALK (Anaplastic lymphoma kinase) gene mutation and others..

1.2.2.5. Other biological and laboratory markers: CEA (Carcino Embryonic Antigen); SCC (Squamous Cell Carcinoma); Cyfra21-1 (Fragments of Cytokeratin 19).

1.2.3. Diagnostic criteria for lung cancer: Clinically based. CT, MRI are available for definitive diagnostic and diagnostic stage. Histopathology has significant diagnostic implications.

1.2.4. Lung Cancer Stage Diagnosis: The 7th edition of the TNM (tumor, lymph node and metastatic) classification system published in 2009, published by the International Association for Cancer Research (UICC) and the Cancer Prevention Association The United States (AJCC).

1.3. Chemotherapy in lung cancer

1.3.1. Chemotherapy history of late stage lung cancer treatment

The history of chemotherapy for patients with NSCLC has been studied and applied since the early 1980s. More than 50 chemicals have been studied. However, only a few agents have an effect of 15% on cisplatin, ifosfamide, mytomycin C, vindesine, vinblastine and etoposide. Among them platinum monomer gives the whole median life of 6-8 months. In the 1990s, many new anti-cancer agents were discovered such as taxans (docetaxel, paclitaxel), vinorelbine, gemcitabine. A combination of platinum therapy with one of the new agents is the mainstream trend for this period to extend the survival with a median of 8 to 10 months. No difference in efficacy between these regimens was demonstrated but higher efficacy than platinum and etoposide combination therapy including tumor response, survival and improvement in quality of life in many studies. Carboplatin is a cisplatin isomer used to replace cisplatin with less toxicity. In the 2000s, pemetrexed plus platinum results in significantly higher levels than previously available with a median survival of up to 11 months.

1.3.2. A number of studies on chemotherapy in the treatment of lung cancer in IIIB and IV stages in Vietnam

Vu Van Vu (2006) studied 124 chemotherapy cases at the Ho Chi Minh Oncology Hospital from 2001 to 2006, 96.3% of patients received combination chemotherapy. The major combinations of cisplatin/ etoposide and carboplatin/ etoposide are 67.7%. The total response rate was 32.2%. 60-80% of patients experience cough, dyspnea, chest pain, or agitation due to chemical treatment. The median survival a total of 9.87 months, 1-year survival is 25%.

- Bệnh nhân giai đoạn IIIB không có chỉ định hóa xạ trị triệt căn.
- Bệnh nhân ung thư biểu mô không phải tế bào vảy song cũng không có khả năng chi trả cho điều trị phác đồ hóa chất phối hợp thuốc kháng sinh mạch bevacizumab cũng được khuyến dùng.
- Thời gian mỗi ba tuần thuận lợi hơn cho các bệnh nhân so với những phác đồ hàng tuần về vấn đề đi lại.

A. INTRODUCTION

Chemotherapy for non-small cell lung cancer stage IIIB, IV is still one of the main methods. Platinum combination therapy is considered to be the standard regimen for high efficacy in treatment of response rates as well as prolonged survival. In addition to the combined regimen of etoposide, platinum therapy combined with new drugs such as paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, vinorelbine, pemetrexed also began to apply in the early 2000s. We study results of treatment of cisplatin combination with paclitaxel or etoposide.

Objectives of the study:

3. Evaluation of results of cisplatin chemotherapy regimen combined with paclitaxel or etoposide in patients with non-small cell lung cancer stage IIIB, IV at K Hospital for the period 2009 - 2013.
4. Evaluating the undesirable effects of the two regimens

THE URGENCY OF THE SUBJECT

Although targeted treatment is considered to be the most advanced method of treating NSCLC in stage IIIB, IV. However, the number of patients selected for this treatment is only a small percentage. On the one hand, the patient needs to have a genetic mutation, the appropriate type of histopathology, and the cost of the drug is not suitable for the economic conditions of most patients in our country. That is why chemotherapy is still the main treatment for patients in this stage in Vietnam.

In addition to the classic chemotherapy regimen, etoposide-cisplatin was introduced in the early 2000s, a series of combinations of platinum and other new drugs were introduced in Vietnam in the late 2000s. These protocols have proven to be equally effective and safe in the world. In Vietnam, some protocols have been studied with small sample size and short follow-up time. The paclitaxel-cisplatin regimen is one of the new regimens that runs once every 3 weeks compared to other regimens once a week, which is very convenient and reduces the cost of travel for patients far from the hospital. However, the effectiveness and toxicity of this regime in the Vietnamese population has so far not been studied and evaluated in the country.

PRACTICAL CONCEPTS AND CONTRIBUTIONS

5. Characteristics of patients treated with cisplatin regimen combining paclitaxel or etoposide for the treatment of NSCLC stage IIIB, IV in K Hospital.
6. Assessment of treatment outcome in two regimens: tumor response rate, survival time without disease progression, total survival time.
7. Assessment of toxicity and safety of two regimens: Hematologic toxicity, outside the hematological system.
8. Analyze some of the factors related to treatment effectiveness, which help to make better treatment choices in specific patient groups.

STRUCTURE OF THE THESIS

The 132-page dissertation consists of 6 parts: Issue, 2 pages; Overview, 39 pages; Research subjects and methods, 17 pages; Results, 38 pages; Discussions, 33 pages; Conclusion, 2 pages and recommendation, 1 page. The thesis has 47 tables; 17 charts. The dissertation uses 197 references (28 in Vietnamese, 169 in English).

B. CONTENTS OF THE THESIS

CHAPTER 1: OVERVIEW

1.1. Epidemiology of lung cancer

1.1.1. World

Lung cancer is a common cancer and is the leading cause of death among the world's cancers. According to the Globocan, in 2012, the number of new cases worldwide was estimated at 1.8 million cases, accounting for 12.9% of total cases of cancer and 1.59 million deaths accounted for 19.4% of total deaths. due to cancer. About 18% of patients diagnosed with lung cancer live more than 5 years. The highest standard age-related prevalence in Central and Eastern Europe was 53.5/ 100,000 and East Asia was 50.4 / 100,000.

1.1.2. Vietnam

In 2012, according to Globocan lung cancer is the leading disease in both sexes. Total number of new cases was 125,000 and 97,000 deaths. Lung cancer was the most prevalent among men, the standard age-related incidence was 41.1/ 100,000 and the second for women after breast cancer, the standard age-for-age rate was 12.2 / 100,000. Age 40-79, the highest age group 50-69 accounts for more than 50%.

1.2. Diagnosing lung cancer

1.2.1. Clinical

Mechanical: Cough, shortness of breath, chest pain.

Entity: Super venous syndrome, Pancoast syndrome, Horner, pleural effusion, pericardial effusion syndrome, pain due to bone metastases, enlarged liver due to liver metastases, brain syndrome.

Systemic symptoms: weight loss, prolonged fever, prostatitis.

1.2.2. Paraclinical methods

1.2.2.1. Image analysis

X-ray chest straight - tilt; Computerized tomography; Nuclear magnetic resonance imaging; PET/CT (Positron Emission Tomography/CT); Scan by SPECT; Ultrasound.

1.2.2.2. Invasive methods of taking samples

Bronchoscopy for soft tubing; Virtual bronchoscopy with multiple transducers; Endoscopic surgery; Mediastinum endoscopy; Chest biopsy under the guidance of computerized tomography

1.2.2.3. Cytological and pathology tests

Pathological classification: According to the World Health Organization (WHO) classification in 2004.