

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là bệnh ác tính phổ biến, là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các bệnh ung thư ở nam trên toàn thế giới. Tỷ lệ mắc UTP chiếm tỷ lệ 11,6% trong tổng số các loại ung thư nhưng gây tử vong đến 18,4%. Trong đó ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm tỷ lệ 80-85%.

Bệnh UTPKTBN giai đoạn III gặp khoảng 22% tại thời điểm chẩn đoán ban đầu và tỷ lệ sống thêm 5 năm dao động từ 5 đến 20%, kết quả này phụ thuộc vào phương pháp điều trị. Điều trị tại chỗ đóng vai trò hạn chế do thất bại bởi di căn xa. Đây chính là cơ sở để tiến hành các nghiên cứu phối hợp hóa và xạ trị.

Hiện nay hoá xạ trị đồng thời (HXTĐT) được xem là điều trị chuẩn cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIA hoặc IIIB không phẫu thuật triệt để. HXTĐT có ưu thế về việc kiểm soát bệnh tại chỗ và di căn xa nhờ sự tương tác cùng lúc giữa hóa và xạ trị. Các nghiên cứu của Kelly (2001), Schiller (2002) đã xác định sự phối hợp paclitaxel - carboplatin đồng thời với xạ trị cho kết quả khả quan. Belani (2005), Vokes (2007) và Lau (2001) cũng chứng minh điều này.

Tại Việt Nam, UTP có tỷ lệ mắc và chết hàng năm nhiều thứ hai, chỉ sau ung thư gan và dự đoán ngày càng tăng. Việc tầm soát UTP chưa được triển khai rộng rãi, đa số các bệnh nhân UTP khi đến khám đều ở giai đoạn tiến triển, ảnh hưởng tới kết quả điều trị. Các nghiên cứu điều trị HXTĐT cho UTPKTBN giai đoạn IIIB còn ít, trong đó nghiên cứu HXTĐT UTPKTBN bằng phác đồ etoposide-cisplatin cho tỷ lệ đáp ứng 55,3%, đặc biệt điều trị HXTĐT áp dụng kỹ thuật PET/CT mô phỏng với phác đồ paclitaxel-carboplatin cho tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm tương ứng là 78,6%, 51,3% và 39,6%. Tuy nhiên không phải tất cả các bệnh nhân đều có thể tiếp cận được với kỹ thuật PET/CT mô phỏng trước khi tiến hành điều trị. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **“Đánh giá kết quả hoá xạ trị đồng thời phác đồ paclitaxel- carboplatin trong ung**

**thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB tại Bệnh viện K”** trong thời gian từ 2014-2017 với hai mục tiêu:

1. *Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời phác đồ paclitaxel-carboplatin trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB.*
2. *Đánh giá một số độc tính của phác đồ này.*

### **ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN**

– Ghi nhận hiệu quả điều trị liên quan có ý nghĩa đến phương pháp điều trị: nhóm điều trị đủ cả hai phương pháp hoá xạ trị đem lại thời gian sống thêm toàn bộ (STTB), sống thêm không tiến triển (STKTT) dài hơn có ý nghĩa thống kê khi so sánh với các nhóm điều trị không đủ liệu trình.

– Trong nhóm nhận điều trị không đủ liệu trình hoá hoặc xạ trị, nhóm nhận đủ liều xạ trị có thời gian sống thêm dài hơn có ý nghĩa khi so sánh với các nhóm còn lại.

### **CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN**

Luận án có 110 trang, gồm: đặt vấn đề và mục tiêu nghiên cứu (02 trang), tổng quan (32 trang), đối tượng và phương pháp nghiên cứu (14 trang), kết quả nghiên cứu (28 trang), bàn luận (31 trang), kết luận (2 trang) và kiến nghị (1 trang). Luận án có 29 bảng, 22 biểu đồ, 8 mục hình ảnh, 132 tài liệu tham khảo, trong đó có 21 tài liệu tiếng Việt và 111 tài liệu tiếng Anh.

### **Chương 1: TỔNG QUAN**

#### **1.1. Một số đặc điểm dịch tễ ung thư phổi**

Theo thống kê của Globocan năm 2018 về UTP, thế giới có khoảng 2,094 triệu người mới mắc, xếp thứ 1 về tỷ lệ mới mắc trong số các bệnh ung thư. Đây là một trong những nhóm bệnh ung thư phổ biến nhất, ác tính nhất và để lại hậu quả nặng nề nhất về sức khỏe, kinh tế và xã hội. Trên thế giới, nam có tỷ lệ mới mắc UTP cao nhất ở vùng Bắc Mỹ, Châu Âu và đặc biệt là vùng Trung Đông. Nữ có tỷ lệ mới mắc cao nhất ở Bắc Mỹ, Đông Á, Bắc Âu và một số nước như Trung Quốc, Nhật Bản, Singapore, Anh. Tại Việt Nam, UTP có số mắc và chết hàng năm nhiều thứ hai, chỉ sau ung thư gan. Thực tế số ca mắc và chết do UTP hiện

tại xấp xỉ ung thư gan, với 25.335 ca ung thư gan so với 23.887 ca UTP mới mắc mỗi năm, và số tử vong do ung thư gan là 20.920 so với 19.559 ca tử vong do UTP. Điều đáng lo ngại hơn là, trong khi tỷ lệ mắc ung thư gan nguyên phát có xu hướng giảm trong những năm qua, và dự đoán tiếp tục giảm trong những năm tới nhờ những thành công của chương trình tiêm vaccine phòng viêm gan B trong khi đó tỷ lệ mắc UTP vẫn ngày càng tăng và vẫn sẽ tiếp tục tăng.

Ung thư phổi là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở nam giới trong số các bệnh ung thư tại các nước phát triển và đang phát triển.

Theo thống kê của Globocan, năm 2002 trên thế giới có khoảng 1,2 triệu ca tử vong do UTP. Năm 2008 số ca tử vong khoảng 1,4 triệu ca chiếm 18,2% và năm 2018 gần 1,8 triệu người chết vì căn bệnh này, đứng đầu trong tổng số ca tử vong do ung thư.

## **1.2. Các phương pháp chẩn đoán ung thư phổi**

### **1.2.1. Lâm sàng:**

- Triệu chứng cơ năng: ho khan, ho khạc đờm, đau ngực, khó thở hoặc có thể không có triệu chứng cơ năng.
- Triệu chứng thực thể: phụ thuộc vào giai đoạn với giai đoạn sớm các triệu chứng ít, giai đoạn muộn triệu chứng gồm các dấu hiệu chèn ép hoặc xâm lấn đường thở.
- Triệu chứng toàn thân: mệt mỏi, chán ăn, gầy sút, sốt...

### **1.2.2. Các phương pháp cận lâm sàng gồm:**

- Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh: Chụp X-quang phổi thẳng, chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ hạt nhân, chụp PET/CT để phát hiện tổn thương phổi liên quan tới các cấu trúc xung quanh.
- Các phương pháp nội soi: bao gồm nội soi phế quản ống mềm, nội soi ánh sáng trắng, nội soi ánh sáng huỳnh quang để phát hiện các tổn thương trong lòng phế quản và qua đó sinh thiết tổn thương làm xét nghiệm mô bệnh học.
- Các phương pháp chẩn đoán tế bào học, mô bệnh học, sinh học phân tử.

### **1.2.3. Chẩn đoán giai đoạn bệnh**

Chẩn đoán giai đoạn ung thư phổi dựa vào các tiêu chuẩn sau: khối u nguyên phát (T), di căn hạch vùng (N) và di căn xa (M). Phân loại của Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ năm 2010 đối với ung thư phổi như sau:

<b>Giai đoạn</b>	<b>Giai đoạn T</b>	<b>Giai đoạn N</b>	<b>Giai đoạn M</b>
0	Tis (tại chỗ)	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
IA	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
IB	T <sub>2a</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
IIA	T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
IIB	T <sub>2b</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
IIIA	T <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>1, 2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4</sub>	N <sub>0, 1</sub>	M <sub>0</sub>
IIIB	T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub>	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4</sub>	N <sub>2</sub> , N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
IV	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M <sub>1</sub>

Hiện tại tháng 1/2018 AJCC đã cập nhật phiên bản 8 của ung thư phổi dựa vào phân tích thời gian sống thêm của hơn 95.000 bệnh nhân. Tuy nhiên do thu thập số liệu của chúng tôi từ 12/2014-12/2017 nên chúng tôi vẫn sử dụng phiên bản 7 về xếp loại TNM của ung thư phổi.

### **1.3. Các phương pháp điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ**

#### **1.3.1. Giai đoạn I**

- Phẫu thuật đóng vai trò quan trọng, có thể chữa khỏi 60-80% số bệnh nhân. Hoá trị được chỉ định ở giai đoạn IB khi có kèm theo các yếu tố nguy cơ cao. Xạ trị chưa có vai trò ở giai đoạn này.

#### **1.3.2. Giai đoạn II**

- Phẫu thuật đóng vai trò quan trọng trong giai đoạn này.
- Hoá trị được chỉ định trong giai đoạn này.

- Xạ trị hoặc HXTĐT được chỉ định sau mổ phụ thuộc vào kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật.

### **1.3.3. Giai đoạn III**

Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III được xem như là một bệnh tiến xa tại chỗ tại vùng, có di căn hạch hoặc xâm lấn vào các cấu trúc lân cận phổi và chưa có bằng chứng của di căn xa.

Đối với giai đoạn IIIB hiện tại vẫn có nhiều quan điểm tranh cãi xung quanh chiến lược điều trị cho bệnh nhân. Một số nghiên cứu lâm sàng được thực hiện để đánh giá vai trò phẫu thuật trong UTPKTBN giai đoạn IIIB như là một phần trong liệu pháp phối hợp đa mô thức. Tuy nhiên các nghiên cứu đều khẳng định phẫu thuật sẽ không được lựa chọn khi đã có di căn hạch trung thất.

Vai trò của hoá xạ trị đồng thời vừa giúp điều trị sớm các ổ di căn vi thể, vừa thu nhỏ thể tích u và hạch, đồng thời tận dụng tác động hiệp đồng giữa hoá trị và xạ trị để điều trị khối u tại chỗ. Hoá xạ trị đồng thời còn làm tế bào u tăng nhạy cảm với tia xạ và rút ngắn thời gian điều trị. Các nghiên cứu trên thế giới đánh giá hiệu quả của hoá xạ trị đồng thời với một số phác đồ hoá trị trong đó phác đồ paclitaxel-carboplatin được nghiên cứu một số tác giả như Choy, Yamamoto, Benali CP cho thấy đem lại hiệu quả điều trị và vẫn kiểm soát được tác dụng phụ.

Điều trị củng cố sau hoá xạ trị đồng thời cho thấy vai trò của phẫu thuật, điều trị đích không chứng minh được cải thiện thời gian sống thêm. Điều trị miễn dịch được khẳng định đem lại hiệu quả cao hơn so với theo dõi đơn thuần, tuy nhiên để các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB tiếp cận phương pháp này vẫn còn là thách thức do điều trị kinh tế một phần và một phần thuốc chưa có mặt tại Việt Nam.

### **1.3.4. Giai đoạn IV**

Điều trị giai đoạn IV phụ thuộc vào cá thể hoá điều trị, phụ thuộc vào nhiều yếu tố trong đó quan trọng nhất là thể trạng bệnh nhân, tình trạng đột biến các

gen: EGFR, ALK, PD-1, PD-L1... để đưa ra lựa chọn thích hợp cho từng đối tượng cụ thể để đảm bảo tối đa lợi ích điều trị và giảm tác dụng phụ.

## **Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.1. Đối tượng nghiên cứu**

Gồm 70 bệnh nhân UTPKTBN được điều trị tại Bệnh viện K từ 12/2014-12/2017 thỏa mãn các tiêu chí sau: được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB nguyên phát theo AJCC 2010, chưa được điều trị đặc hiệu, tuổi từ 18-70, có thể trong PS từ 0-1, không cần can thiệp xạ trị gấp, không có bệnh lý nội khoa không kiểm soát được. Tiêu chuẩn loại trừ bao gồm: các bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn trên, có tiền sử ung thư khác.

### **2.2. Phương pháp nghiên cứu**

Nghiên cứu mô tả tiến cứu có theo dõi dọc, sử dụng cỡ mẫu thuận tiện.

### **2.3. Các bước triển khai nghiên cứu**

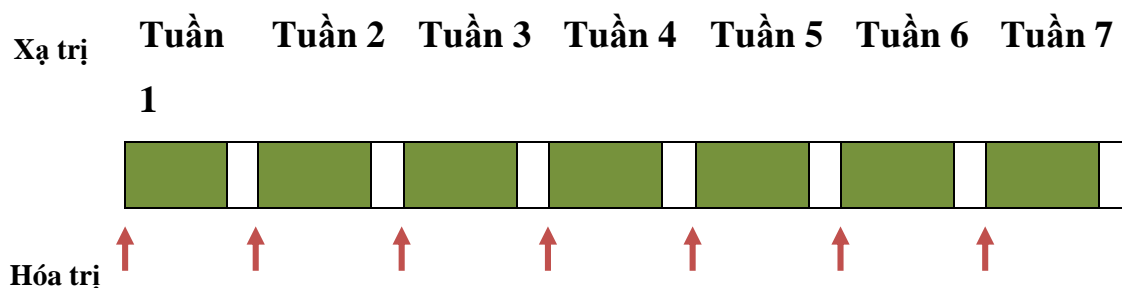
*2.2.3.1. Chẩn đoán xác định:* các bệnh nhân được xét nghiệm mô bệnh học để khẳng định là UTPKTBN qua sinh thiết xuyên thành ngực, soi phế quản đối với u trung tâm. Do vai trò của điều trị đích như: các thuốc kháng tyrosin kinase, kháng ALK... với các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB chưa được khẳng định qua các thử nghiệm lâm sàng nên các bệnh nhân của chúng tôi không làm xét nghiệm đột biến EGFR, sắp xếp lại ALK, PD-L1 ... một cách thường quy.

*2.2.3.2. Chẩn đoán giai đoạn:* kết hợp khám lâm sàng với chẩn đoán hình ảnh như chụp CT ngực, siêu âm ổ bụng (hoặc chụp CT ổ bụng), chụp MRI sọ não, chụp xạ hình xương, một số trường hợp có thể sử dụng PET/CT để bổ sung đánh giá giai đoạn bệnh trước khi tiến hành điều trị.

*2.2.3.3. Đánh giá toàn trạng bệnh nhân cùng các bệnh kèm theo:* làm các xét nghiệm đánh giá bilan trước điều trị bao gồm: chức năng gan, thận, chức năng hô hấp, xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu, nhóm máu, điện tim, siêu âm tim.

- Các bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn IIIB đáp ứng tất cả các tiêu chuẩn nghiên cứu sẽ được đưa vào điều trị hóa xạ trị đồng thời.

2.2.3.4. Quy trình điều trị hoá xạ trị đồng thời: gồm 7 chu kỳ paclitaxel- carboplatin tiến hành đồng thời với tia xạ, liều 63 Gy.



**Sơ đồ 1. Phác đồ hóa xạ trị đồng thời**

#### **2.4. Theo dõi bệnh nhân sau điều trị**

Chúng tôi tuyển bệnh từ tháng 12/2014 và kết thúc 12/2017. Tháng 1/2018 chúng tôi bắt đầu phân tích và xử lý số liệu, bao gồm: đánh giá đáp ứng (bệnh đáp ứng hoàn toàn, một phần hoặc giữ nguyên, bệnh tiến triển sau điều trị), ghi nhận các độc tính liên quan đến điều trị. Ghi nhận sống thêm toàn bộ và sống thêm không tiến triển. Trong trường hợp bệnh tiến triển trong hoặc sau khi kết thúc hoá xạ trị đồng thời sẽ tiến hành điều trị theo hướng dẫn thực hành lâm sàng điều trị UTPKTBN và ghi nhận thời gian sống thêm toàn bộ.

#### **2.5. Thu thập, phân tích và xử lý số liệu**

- Thu thập thông tin bằng bệnh án nghiên cứu. Phân tích và xử lý số liệu bằng phần mềm thống kê y học SPSS 20.0. Ước tính tỷ lệ và thời gian sống thêm bằng phương pháp Kaplan-Meier. Đánh giá đáp ứng dựa theo tiêu chuẩn đáp ứng của khối u đặc RECIST. Đánh giá thời gian sống thêm bao gồm: sống thêm không tiến triển, sống thêm toàn bộ. Đánh giá độc tính trên hệ tạo huyết và ngoài hệ tạo huyết theo tiêu chuẩn của WHO.

#### **2.6. Các tiêu chuẩn đạo đức trong nghiên cứu**

Phương pháp hoá xạ trị đồng thời được áp dụng trong điều trị UTPKTBN giai đoạn IIIB ở các nước trên thế giới. Các bệnh nhân tự nguyện tham gia và có

thể rút ra khỏi nghiên cứu. Khi xảy ra tai biến hoặc tác dụng phụ được chăm sóc theo đúng hướng dẫn thực hành.

### **Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

#### **3.1. Đặc điểm bệnh nhân**

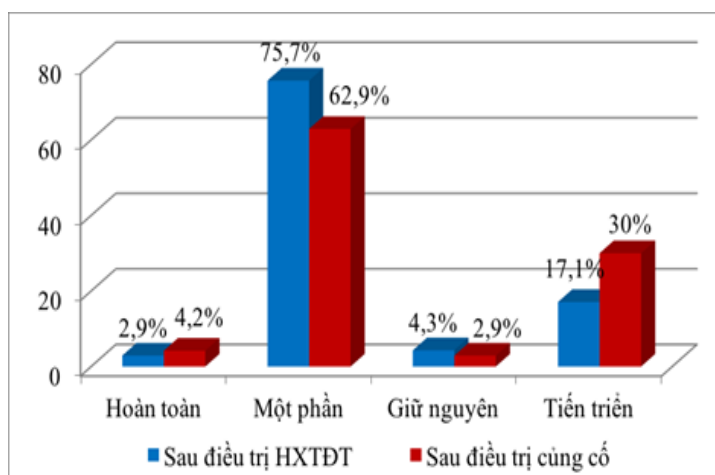
Trong 70 bệnh nhân nghiên cứu, lứa tuổi gặp nhiều nhất là từ 50-68, chiếm tỷ lệ 71,5%, trẻ nhất là 35 và lớn nhất là 68, nam chiếm nhiều hơn nữ (78,6% so với 21,4%). Đa số các bệnh nhân có thể trạng tốt trước khi điều trị (100% PS 0-1). Các triệu chứng của bệnh rất đa dạng trước khi tiến hành điều trị, bao gồm: ho khạc đờm (67,1%), đau ngực (61,4%), ho máu dạng dây (18,6%), các triệu chứng khác chiếm tỷ lệ thấp hơn. Ngoài ra có 17,2% các bệnh nhân không có triệu chứng cơ năng mà đi khám bệnh do tình cờ. Về đặc điểm cận lâm sàng, chúng tôi ghi nhận ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất (62,9%), tiếp đến là ung thư biểu mô vảy (31,4%). Các khối u ở phổi phải chiếm tỷ lệ nhiều hơn ở phổi trái (phải/trái: 1,6/1), trong đó kích thước khối u tăng dần theo tỷ lệ mắc.

#### **3.2. Kết quả điều trị**

##### **3.2.1. Đặc điểm điều trị**

Trong số 70 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn vào điều trị có 56 bệnh nhân hoàn thành đủ liệu trị xạ trị, chiếm 80% và 46 bệnh nhân hoàn thành điều trị đủ 7 chu kỳ hoá trị, chiếm 65,7%. Tỷ lệ đạt đáp ứng hoàn toàn sau HXTĐT là 2,9%, trong đó đáp ứng một phần là 75,7%, bệnh giữ nguyên là 4,3%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 82,9%.





### Biểu đồ 3.1: Kết quả điều trị

Phân tích dưới nhóm trong số 70 bệnh nhân điều trị thấy các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị bao gồm: thể mô bệnh học, kích thước và mức độ xâm lấn của khối u ban đầu. Các yếu tố không ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị bao gồm: tuổi, giới, tình trạng sút cân, liều xạ, số chu kỳ hoá trị, tình trạng hạch.

**Bảng 3.1: Đánh giá đáp ứng theo các yếu tố**

Các yếu tố		Có đáp ứng (Hoàn toàn + một phần)	Không đáp ứng (Giữ nguyên + tiến triển)	Tổng	P
Tuổi	< 50	16 (80%)	4 (20%)	20 (100%)	> 0,05
	≥ 50	39 (78%)	11 (22%)	50 (100%)	
Giới	Nam	43 (78,2%)	12 (21,8%)	55 (100%)	> 0,05
	Nữ	12 (80%)	3 (20%)	15 (100%)	
Sút cân	Có	20 (83,3%)	4 (16,7%)	24 (100%)	> 0,05
	Không	35 (76,1%)	11 (23,9%)	46 (100%)	

MBH	Tuyên	41 (93,2%)	3 (6,8%)	44 (100%)	< 0,05
	Không tuyên	14 (53,8%)	12 (46,2%)	26 (100%)	
Liều xạ	≥ 60Gy	45 (80,4%)	11 (19,6%)	56 (100%)	> 0,05
	< 60 Gy	10 (71,4%)	4 (28,6%)	14 (100%)	
Số chu kỳ hoá trị	7	37 (80,4%)	9 (19,6%)	46 (100%)	> 0,05
	< 7	18 (75%)	6 (25%)	24 (100%)	
N	N2	25 (89,3%)	3 (10,7%)	28 (100%)	> 0,05
	N3	30 (71,4%)	12 (28,6%)	42 (100%)	
T	T1,2	7 (46,6%)	8 (53,4%)	15 (100%)	< 0,05
	T3,4	48 (87,3%)	7 (12,7%)	55 (100%)	
Tổng		55	15	70 (100%)	

### 3.2.2. Kết quả sống thêm toàn bộ và các yếu tố liên quan

**Bảng 3.2: Kết quả sống thêm toàn bộ**

Số BN (N)	Thời gian STTB trung bình (tháng)	Tỷ lệ sống thêm STTB 12 tháng (%)	Tỷ lệ sống thêm STTB 24 tháng (%)	Tỷ lệ sống thêm STTB 36 tháng (%)	STTB trung vị (tháng)
70	29,5 ± 2,4	78	67	37	28,6±3,4

Trong số 70 bệnh nhân nghiên cứu, thời gian sống thêm trung bình là 29,5 tháng, tỷ lệ sống thêm sau 1 năm, 2 năm, 3 năm tương ứng là 78%, 67%, 37%.

**Bảng 3.3: Kết quả sống thêm toàn bộ theo tình trạng sút cân**

Tình trạng sút cân	Số BN	Thời gian STTB	Thời gian p
--------------------	-------	----------------	-------------

<b>cân</b>	<b>(n)</b>	<b>trung bình (tháng)</b>	<b>STTB trung vị (tháng)</b>	
Có sút cân	24	22,3 ± 3,1	21,0 ± 1,7	
Không sút cân	46	33,1 ± 2,9	28,6 ± 1,3	0,044
<b>Tổng</b>	<b>70</b>	<b>29,5 ± 2,4</b>	<b>28,6 ± 1,6</b>	

Thời gian sống thêm toàn bộ trung vị ở nhóm có sút cân là 21 tháng so với nhóm không sút cân là 28,6 tháng, với  $p = 0,044$ .

**Bảng 3.4: Sống thêm toàn bộ theo liều xạ**

<b>Liều xạ trị</b>	<b>Số BN (n)</b>	<b>Thời gian STTB trung bình (tháng)</b>	<b>Thời gian STTB trung vị (tháng)</b>	<b>p</b>
< 60 Gy	14	13,8 ± 3,2	12,4 ± 3,4	
≥ 60 Gy	56	32,2 ± 2,7	31,3 ± 2,1	0,04
<b>Tổng</b>	<b>70</b>	<b>29,5 ± 2,4</b>	<b>28,6 ± 2,3</b>	

Thời gian sống thêm toàn bộ trung vị ở nhóm xạ trị < 60 Gy là 12,4 tháng ngắn hơn so với nhóm xạ trị ≥ 60 Gy là 31,3 tháng với  $p = 0,04$  có ý nghĩa thống kê.

### **3.2.3. Kết quả sống thêm không tiến triển và các yếu tố liên quan**

**Bảng 3.5: Kết quả sống thêm không tiến triển**

<b>Số BN (N)</b>	<b>Thời gian STKTT trung bình (tháng)</b>	<b>Thời gian STKTT trung vị (tháng)</b>	<b>95%CI</b>
<b>70</b>	<b>15,8 ± 1,5</b>	<b>23,3 ± 7,2</b>	<b>9,074–37,592</b>

Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là 15,8 tháng.

**Bảng 3.6: Kết quả sống thêm không tiến triển theo tuổi**

Nhóm	Số BN (n)	Thời gian STKTT trung bình (tháng)	Thời gian STKTT trung vị (tháng)	p
< 50	20	10,0 ± 2,2	11,7 ± 1,7	
≥ 50	50	17,6 ± 1,8	23,3 ± 1,6	0,042
Tổng	70	15,8 ± 1,5	23,3 ± 1,5	

Thời gian sống thêm không tiến triển trung vị ở BN < 50 tuổi là 11,7 tháng so với BN ≥ 50 là 23,3 tháng, với p = 0,042.

**Bảng 3.7: Sống thêm không tiến triển theo liều xạ**

Liều xạ trị	Số BN (n)	Thời gian STKTT trung bình (tháng)	Thời gian STKTT trung vị (tháng)	p
< 60 Gy	14	6,5 ± 2,4	7,5 ± 2,1	
≥ 60 Gy	56	17,0 ± 1,6	23,3 ± 3,2	0,017
Tổng	70	15,8 ± 1,5	23,3 ± 2,1	

Thời gian sống thêm không tiến triển trung vị ở nhóm xạ trị < 60 Gy là 7,5 tháng so với nhóm xạ trị ≥ 60 Gy là 23,3 tháng với p = 0,017.

### 3.2.4. Phân tích mối liên quan giữa sống thêm với phương pháp điều trị

**Bảng 3.8. Phân tích mối liên quan giữa sống thêm với phương pháp điều trị**

Điều trị đủ HXTĐT (45 BN)	Điều trị không đủ HXTĐT (25 BN)	Tổng 70 BN	P
---------------------------	---------------------------------	------------	---

STTB trung bình (tháng)	<b>32,5± 2,7</b>	<b>22,1±3,9</b>	29,5±2,4	<b>0,008</b>
STKTT trung bình (tháng)	<b>17,6±1,8</b>	<b>10,4±2,2</b>	<b>15,8±1,6</b>	<b>0,035</b>

Trong số 70 BN được HXTĐT có 45 nhận đủ liều hoá trị và xạ trị, thời gian STTB, STKTT trung bình cao hơn so với nhóm không nhận đủ liều điều trị, với p có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 3.9: Phân tích mối liên quan giữa sống thêm trong nhóm điều trị không đủ liều trình HXTĐT**

	HC 7 tuần XT < 60 Gy	HC < 7 tuần XT đủ liều	Không điều trị đủ cả hoá xạ trị	Tổng	P
Số BN	<b>8</b>	<b>11</b>	<b>6</b>	<b>25</b>	
STTB trung bình (tháng)	<b>17,2±4</b>	<b>30,2±5,2</b>	<b>5,5±0,5</b>	<b>29,5±2,4</b>	<b>0,009</b>
STKTT trung bình (tháng)	<b>5,2±1,5</b>	<b>14,5±3</b>	<b>1,3±0,5</b>	<b>15,8±1,5</b>	<b>0,093</b>

Trong nhóm BN không nhận đủ liều trình HXTĐT (25BN), nhóm nhận điều trị đủ liều xạ trị (8BN) có thời gian STTB trung bình cao hơn so với các nhóm còn lại với p có ý nghĩa thống kê.

### 3.2. Độc tính điều trị

#### 3.2.1. Độc tính trên hệ tạo huyết

**Bảng 3.10: Độc tính trên hệ tạo huyết**

Độc tính	Mọi độ		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	Số BN (%)		Số BN (%)		Số BN (%)		Số BN (%)		Số BN (%)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hạ huyết sắc tố	55	78,6	52	74,2	2	2,8	1	1,4	0	0
Hạ bạch cầu	51	72,8	13	18,5	32	45,7	6	8,6	0	0
Hạ bạch cầu trung tính	35	50	19	27,2	11	15,7	5	7,1	0	0
Hạ tiểu cầu	17	24,2	15	21,4	1	1,4	0	0,0	1	1,4

Trong số 70 bệnh nhân điều trị chúng tôi ghi nhận tỷ lệ hạ huyết sắc tố là 78,6%, chủ yếu là hạ độ 1 (74,2%). Tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính chiếm tỷ lệ 50%, không ghi nhận trường hợp nào hạ bạch cầu kèm theo sốt. Tỷ lệ hạ tiểu cầu là 24,2%, có 1,4% trường hợp hạ tiểu cầu độ 4, không kèm theo xuất huyết trên lâm sàng.

### 3.2.2. Độc tính ngoài hệ tạo huyết

**Bảng 3.11: Độc tính trên gan, thận**

Độc tính	Mọi độ		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	Số BN (%)		Số BN (%)		Số BN (%)		Số BN (%)		Số BN (%)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tăng AST/ALT	33	47,1	29	41,4	4	5,7	0	0,0	0	0,0

Tăng Ure	11	15,7	11	15,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Tăng Creatinine	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Tỷ lệ tăng men gan là 47,1%, trong đó chủ yếu là tăng men gan độ 1, không gây gián đoạn điều trị. Không ghi nhận trường hợp nào tăng creatinine trong suốt quá trình điều trị.

### 3.2.3. Các độc tính khác

**Bảng 3.12: Các độc tính khác**

Độc tính	Mọi độ		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
Nôn	11	15,7	11	15,7	0	0	0	0	0	0
Viêm phổi	30	42,8	22	31,4	8	11,4	0	0	0	0
Viêm da	36	51,4	33	47,1	3	4,3	0	0	0	0
Chán ăn	26	37,1	25	35,7	1	1,4	0	0	0	0
Viêm thực quản	36	51,4	30	42,9	6	8,6	0	0	0	0
Sút cân	1	1,4	1	1,4	0	0	0	0	0	0

Tỷ lệ viêm phổi liên quan đến điều trị là 42,8%, trong đó viêm phổi độ 1 chiếm 31,4%. Tỷ lệ viêm thực quản là 51,4%, trong đó chủ yếu là viêm độ 1 (42,9%). Không gặp bệnh nhân liên quan tới độc tính độ 3 trở lên.

## **Chương 4: BÀN LUẬN**

### **4.1. Kết quả nghiên cứu và một số yếu tố ảnh hưởng**

#### **4.1.1. Kết quả nghiên cứu**

Trong nghiên cứu chúng tôi sử dụng bộ đôi hoá trị: paclitaxel 45mg/m<sup>2</sup> ngày 1, carboplatin AUC = 2 ngày 1, điều trị chu kỳ hàng tuần phối hợp đồng thời với xạ trị. Với thiết kế ban đầu là xạ trị sẽ được tiến hành đồng thời hoá trị, hoá trị sẽ được truyền vào ngày đầu tiên của tuần sau đó bệnh nhân sẽ được xạ trị 5 buổi/tuần trong vòng 6 tuần. Trong số 70 bệnh nhân nghiên cứu, có 46 bệnh nhân điều trị đủ 7 chu kỳ hoá trị, chiếm 65,7%, 24 bệnh nhân điều trị dưới 7 chu kỳ hoá trị, chiếm 34,3% trong đó 21,4% số bệnh nhân điều trị 6 chu kỳ và 12,9% điều trị 5 chu kỳ. Có tất cả 456 chu kỳ điều trị hoá trị trong tổng số 490 chu kỳ hoá trị dự kiến, tỷ lệ hoàn thành điều trị hoá trị là 93%. Không ghi nhận trường hợp BN phải giảm liều điều trị. Giải thích cho việc điều trị không đủ số chu kỳ hoá trị đặt ra do: tỷ lệ hạ tiểu cầu độ 4 là 1,4%, hạ bạch cầu trung tính độ 3 là 7,1%, viêm thực quản độ 2 là 8,6%, viêm phổi độ 2 là 11,4%, các độc tính này ảnh hưởng đến liệu trình điều trị dẫn đến các bệnh nhân bị kéo dài ngày điều trị trong khi điều trị xạ trị vẫn được chỉ định.

Các bệnh nhân sau khi kết thúc HXTĐT với phác đồ paclitaxel-carboplatin và xạ trị diện u, hạch sẽ được đánh giá lại dựa trên: triệu chứng lâm sàng, chụp CT lồng ngực, siêu âm ổ bụng, xét nghiệm máu thường quy sau 1 tháng. Nếu trong quá trình HXTĐT có xuất hiện dấu hiệu nghi ngờ bệnh tiến triển sẽ được chỉ định chụp CT hoặc MRI sọ não, chụp xạ hình xương, chụp CT ổ bụng, ngực tìm tổn thương. Trong số 70 bệnh nhân sau khi kết thúc HXTĐT có 2 bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn, chiếm 2,9%; 53 bệnh nhân đạt đáp ứng một phần, chiếm 75,7%; 3 bệnh nhân có bệnh giữ nguyên, chiếm 4,3% và 12 bệnh tiến triển, chiếm 17,1%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 82,9%. Sau khi kết thúc HXTĐT, có 58 bệnh nhân tiếp tục được điều trị thêm 2 chu kỳ hoá trị củng cố paclitaxel 200mg/m<sup>2</sup>- carboplatin AUC = 6, kết quả có 3 bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn, chiếm 4,2%, 36 bệnh



nhân đạt được đáp ứng một phần, chiếm 62,9%, và 17 bệnh nhân có bệnh tiến triển, chiếm 30%, tỷ lệ kiểm soát bệnh chung là 70%.

Trong phân tích dưới nhóm xác định các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị, chúng tôi nhận thấy các yếu tố tuổi, giới, tình trạng sút cân trước điều trị, liều xạ trị, số chu kỳ hoá trị ảnh hưởng đến đáp ứng không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Các yếu tố như thể mô bệnh học, tình trạng u ảnh hưởng đến đáp ứng của khối u với  $p < 0,05$ .

Chúng tôi cũng ghi nhận kết quả trung vị STTB là 29,5 tháng với 78% bệnh nhân đạt được sống thêm tại thời điểm 1 năm và 67% bệnh nhân đạt tỷ lệ STTB tại thời điểm 2 năm và 37% bệnh nhân STTB tại thời điểm 3 năm. Về SKTT được tính từ khi bắt đầu điều trị tới khi xuất hiện tình trạng bệnh tái phát hoặc bệnh nhân tử vong hoặc mất thông tin ghi nhận, thì trong nghiên cứu này các bệnh nhân của chúng tôi đạt được thời gian SKTT trung bình là 15,8 tháng, thời gian SKTT trung vị là 23,3 tháng.

#### ***4.1.2. Nhận định một số yếu tố ảnh hưởng tới thời gian sống thêm***

Tuổi là một trong những yếu tố nguy cơ mắc UTP quan trọng nhất, vì tuổi phản ánh quá trình tích lũy thời gian tiếp xúc với các yếu tố gây ung thư, đặc biệt trong các UTBM. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tuổi gặp nhiều nhất từ 50-69 chiếm tỉ lệ 71,5%, tỷ lệ nam/nữ là 11/3, tuổi cao nhất là 68 và thấp nhất là 35. Tuổi trẻ hay già là một trong những yếu tố tiên lượng về mặt bệnh ung thư nói chung. Tuổi trẻ thường tiên lượng xấu do đặc điểm các tế bào ung thư phát triển thường mạnh, tiến triển nhanh; còn tuổi già thường liên quan tới thể trạng chung kém, có các bệnh lý phối hợp, khó khăn trong việc triển khai điều trị đa mô thức. Trung vị thời gian STTB ở nhóm dưới 50 tuổi là 25,3 tháng thấp hơn so với nhóm trên 50 tuổi là 31 tháng. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,162$ . Trung vị thời gian SKTT giữa hai nhóm dưới và trên 50 tuổi tương ứng là 11,7 tháng và 23,3 tháng. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,042$ , điều này phản ánh phần nào

diễn tiến tự nhiên của bệnh ung thư trên các đối tượng nhiều tuổi sẽ diễn biến chậm hơn so với tuổi trẻ.

Chỉ số toàn trạng của bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị phản ánh ảnh hưởng của các triệu chứng bệnh, các độc tính của phác đồ, khả năng chịu đựng của bệnh nhân đối với phác đồ đang được áp dụng. Qua đó, nó cho thấy tác động của phương pháp điều trị lên chất lượng sống của bệnh nhân. Phác đồ phối hợp HXTĐT được xem là phác đồ có hiệu quả cao hơn so với xạ trị đơn thuần hoặc hoá xạ trị tuần tự nhưng phương pháp điều trị này cũng ghi nhận nhiều tác dụng phụ hơn. Trong một số nghiên cứu cho thấy tổng trạng bệnh nhân là vấn đề được quan tâm trong các nghiên cứu về UTP vì có ý nghĩa tiên lượng về mặt bệnh và thái độ đưa ra chiến lược điều trị. Tổng trạng cơ thể và tình trạng sút cân trước điều trị phản ánh một phần các triệu chứng cơ năng của bệnh ảnh hưởng đến toàn trạng của bệnh nhân. Tình trạng gầy sút cân dưới 5% trọng lượng cơ thể trong vòng 3 tháng trước khi nhập viện trong nghiên cứu của chúng tôi là 65,8%, và gầy sút trên 5% trọng lượng trước điều trị là 34,2%. Thời gian trung vị STKTT ở nhóm bệnh nhân có sút cân là 21 tháng so với ở nhóm không sút cân là 23,3 tháng, với  $p=0,899$  không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên khi phân tích STTB chúng tôi ghi nhận nhóm sút cân là 21 tháng ngắn hơn so với 28,6 tháng ở nhóm không sút cân, với  $p=0,044$  có ý nghĩa thống kê.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tần suất gặp các khối u ở giai đoạn T1, T2, T3, T4 trong nghiên cứu của chúng tôi tương ứng là: 8,6%; 12,8%; 24,3% và 54,3%. Như vậy, kích thước, độ xâm lấn ra xung quanh của khối u có xu hướng tăng dần. Về tình trạng hạch, di căn hạch trung thất cùng bên (N2) là 28 trường hợp, chiếm 40% và di căn hạch trung thất đối bên hoặc hạch thượng đòn (N3) là 42 trường hợp, chiếm tỷ lệ 60%. Khi phân tích mối liên quan giữa tình trạng hạch N2, N3 và đáp ứng điều trị, chúng tôi nhận thấy đáp ứng điều trị ở nhóm BN có hạch N2 là 89,3% cao hơn ở nhóm BN có hạch N3 là 71,4%, tuy nhiên  $p$  không có ý nghĩa thống kê. Tương tự như vậy, khi phân tích thời gian STTB và STKTT

ảnh hưởng bởi kích thước u, chúng tôi cũng ghi nhận sự khác biệt không có ý nghĩa. Trong số 70 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, UTBM tuyến chiếm đa số với tỷ lệ 62,9%, UTBM vảy chiếm 31,4%, còn lại là 5,7% ung thư tế bào lớn. Khi phân tích thời gian STTB trung vị của nhóm UTBM tuyến là 28,6 tháng và nhóm UTBM còn lại là 31 tháng, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,486$ , tuy nhiên khi phân tích mối liên quan giữa thể mô bệnh học và đáp ứng điều trị, chúng tôi nhận thấy nhóm UTBM tuyến có tỷ lệ đáp ứng điều trị là 93,2% khi so với nhóm UTBM chỉ là 53,8%, với  $p < 0,05$ .

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 56 bệnh nhân nhận đủ liều xạ trị trên 60 Gy, chiếm tỷ lệ 80%, 14 (20%) bệnh nhân không hoàn thành liều xạ dự định đặt ra. Lý do cho việc không hoàn thành hết liệu trình xạ trị như đã dự kiến bao gồm những tác dụng phụ của xạ trị: viêm thực quản độ 2 (8,6%), viêm phổi độ 2 (11,4%), và những tác dụng phụ của điều trị hoá trị như: hạ tiểu cầu độ 4 (1,4%), hạ bạch cầu trung tính từ độ 2 (22,8%), khi phân tích thời gian STTB trung vị đối với liều xạ dưới 60 Gy là 12,4 tháng và thời gian STTB kéo dài hơn ở nhóm bệnh nhân được điều trị liều xạ trên 60 Gy là 31,3 tháng, với  $p = 0,04$  có ý nghĩa thống kê. Tương tự, thời gian STKTT trung vị với liều xạ trên 60 Gy là 23,3 tháng dài hơn có ý nghĩa khi so sánh với nhóm được xạ trị dưới 60 Gy là 7,5 tháng, với  $p = 0,017$ . Điều này phần nào phản ánh vai trò quan trọng của xạ trị đủ liều có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm của bệnh nhân UTPKTBN khi được điều trị HXTĐT.

Trong số 70 bệnh nhân được điều trị có 46 bệnh nhân hoàn thành đủ 7 tuần điều trị, chiếm tỷ lệ 65,7%, 15 bệnh nhân hoàn thành đủ 6 tuần điều trị hoá trị, chiếm tỷ lệ 21,4% và 9 bệnh nhân chỉ điều trị được 5 chu kỳ điều trị, chiếm tỷ lệ 12,9%. Chúng tôi không ghi nhận sự giảm liều hoá trị trong suốt quá trình điều trị. Lý giải cho việc không hoàn thành đủ các chu kỳ hoá trị như dự định liên quan đến tác dụng phụ của cả hoá trị và xạ trị. Tỷ lệ STTB trung bình cho nhóm điều trị đủ 7 chu kỳ hoá trị là 28,6 tháng, cho nhóm dưới 7 chu kỳ là 28,4 tháng, sự

khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,875$ . Thời gian STKTT trung vị cho nhóm điều trị đủ 7 chu kỳ là 23,3 tháng, dưới 7 chu kỳ hoá trị là 7 tháng, với  $p = 0,208$  sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Khi phân tích mối liên quan giữa thời gian sống thêm của bệnh nhân với các phương pháp điều trị, chúng tôi nhận thấy STTB và STKTT trung bình đạt được là 29,5 tháng trong toàn bộ dân số bệnh nhân điều trị. Tuy nhiên khi phân tích dưới nhóm thì nhóm nhận điều trị đủ liệu hóa xạ trị có thời gian sống thêm cải thiện ở cả STTB (32,5 tháng so với 22,1 tháng) và STKTT (17,6 tháng so với 10,4 tháng) khi so với nhóm điều trị không đủ liệu hoá xạ trị với  $p$  có ý nghĩa thống kê ( $p=0,008$  và  $p=0,035$ ). Khi đi sâu vào phân tích ở nhóm nhận điều trị không đủ liệu hoá xạ (gồm 25 bệnh nhân), chúng tôi nhận thấy STTB ở nhóm điều trị đủ liệu xạ có thời gian sống thêm dài nhất (30,2 tháng) và nhóm điều trị không đủ liệu cả hoá trị và xạ trị có thời gian STTB thấp nhất (5,5 tháng), với  $p$  có ý nghĩa thống kê. Về thời gian STKTT, ở nhóm nhận được điều trị đủ liệu xạ trị nhưng không đủ liệu hoá trị cũng có thời gian STKTT dài hơn khi so sánh với hai nhóm điều trị còn lại, tuy nhiên  $p$  chưa có ý nghĩa thống kê. Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi phần nào cũng khẳng định vai trò của xạ trị trong việc kiểm soát khối u tại chỗ, tại vùng giúp cải thiện thời gian sống thêm cho bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị.

#### ***4.1.3. Nhận định một số độc tính của phác đồ điều trị***

Lợi ích của HXTĐT được cho là tốt hơn hoá xạ trị tuần tự và xạ trị đơn thuần nhưng tác dụng phụ lại nhiều hơn do việc sử dụng đồng thời cả hai vũ khí điều trị là hoá trị và xạ trị. Tuy nhiên, do thời gian điều trị ngắn hơn nên tác dụng phụ so với hoá xạ trị tuần tự không quá nhiều.

Về độc tính trên hệ tạo huyết, trong số 70 bệnh nhân trải qua 456 chu kỳ điều trị, độc tính huyết học gặp ở tất cả các độ bao gồm: giảm số lượng bạch cầu là 72,8%, giảm huyết sắc tố là 78,6% và giảm tiểu cầu là 24,2%. Trong số 78,6% các bệnh nhân có hạ huyết sắc tố thì chủ yếu gặp là hạ độ 1, chiếm tỷ lệ 74,2%,

còn lại là 2,8% và 1,4% là hạ độ 2 và 3 tương ứng, không ghi nhận trường hợp nào hạ huyết sắc tố độ 4 và cũng không ghi nhận trường hợp bệnh nhân nào cần truyền khối hồng cầu trong suốt quá trình điều trị. Liên quan tới hạ bạch cầu, đặc biệt là hạ bạch cầu trung tính, trong nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính là 50% ở mọi độ trong đó chủ yếu là độ 1, 2, chiếm tỷ lệ 27,2% và 15,7% tương ứng, không ghi nhận trường hợp nào hạ bạch cầu trung tính độ 4 cũng như sốt liên quan tới hạ bạch cầu. Chỉ có 1 trường hợp hạ tiểu cầu độ 4, chiếm tỷ lệ 1,4% nhưng không có biểu hiện xuất huyết hay phải truyền khối tiểu cầu trên lâm sàng, đồng thời cũng không có bệnh nhân nào tử vong liên quan đến độc tính huyết học được ghi nhận. Tuy nhiên các độc tính trên hệ huyết học này gây gián cách thời gian truyền giữa các chu kỳ trong khi liệu trình xạ trị vẫn được tiến hành, do vậy có một số bệnh nhân không điều trị đủ 7 tuần hoá trị như dự định.

Về liên quan tới độc tính ngoài hệ tạo huyết, trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận có 47,1% tăng men gan nhưng chủ yếu tăng ở độ 1, chiếm tỷ lệ 41,4%, và không ghi nhận trường hợp nào tăng creatinine liên quan đến điều trị, các độc tính này không ảnh hưởng đến liệu trình điều trị của bệnh nhân.

Tỷ lệ viêm thực quản là 51,4%, trong đó 42,9% trường hợp viêm thực quản độ 1, các bệnh nhân trong quá trình điều trị dần xuất hiện triệu chứng nuốt đau, trong ghi nhận tại bệnh án các bệnh nhân này được ăn các chế độ ăn mềm, đồ lỏng và không bị gián đoạn kế hoạch xạ trị; 8,6% các trường hợp xuất hiện viêm thực quản độ 2, bệnh nhân nuốt đau, khó nuốt, cần điều trị phối hợp kháng sinh, chống viêm, thuốc chống trào ngược dạ dày-thực quản kèm theo chế độ dinh dưỡng ăn lỏng và một số bệnh nhân cần nghỉ xạ trị đợi phục hồi tổn thương sau đó mới tiếp tục điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào xuất hiện viêm thực quản độ 3, 4 và cũng không có biến chứng thủng thực quản liên quan đến điều trị. Các đối tượng nghiên cứu trong quá trình khám lại đánh giá sống thêm và các biến chứng muộn điều trị của chúng tôi cũng không ghi nhận bệnh nhân nào có triệu chứng hẹp thực quản do viêm xơ thực quản sau HXTĐT. Về

viêm phổi, có 42,8% các trường hợp viêm ở các mức khác nhau, dần xuất hiện trong và sau quá trình điều trị trong đó viêm mức độ 1 chiếm tỷ lệ 31,4%, các bệnh nhân xuất hiện ho khan, khi bác sỹ chỉ định chụp Xquang kiểm tra hoặc chụp CT lồng ngực phát hiện ra tổn thương, tuy nhiên các trường hợp này theo ghi nhận trong bệnh án chỉ dùng tia xạ và theo dõi, khi các triệu chứng giảm trên lâm sàng lại tiếp tục phác đồ điều trị, có 11,4% trường hợp xuất hiện viêm phổi độ 2, các bệnh nhân cần điều trị phối hợp corticoid, kháng sinh một khoảng thời gian sau đó đánh giá lại tổn thương. Không gặp trường hợp nào viêm phổi do tia xạ ở độ 3, 4.

Các độc tính khác như: viêm da, buồn nôn, chán ăn, trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ thấp, ít ảnh hưởng đến chất lượng sống của bệnh nhân.

Như vậy, so sánh với các tác giả khác cho thấy độc tính trong phác đồ paclitaxel-carboplatin kết hợp với xạ trị trong nghiên cứu của chúng tôi ở mức độ chấp nhận được

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 70 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB được điều trị tại Bệnh viện K, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

### **1. Kết quả HXTĐT UTPKTBN giai đoạn IIIB bằng phác đồ paclitaxel-carboplatin:**

– Với thời gian theo dõi từ tháng 12/2014-12/2017, thời gian STTB trung bình là 29,5 tháng, thời gian SKTT là 15,8 tháng. Sau HXTĐT, đáp ứng hoàn toàn là 2,9%, đáp ứng một phần là 75,7%, bệnh giữ nguyên là 4,3% và bệnh tiến triển là 17,1%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 82,9%. Tỷ lệ STTB tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm tương ứng 78%, 67% và 37%. Ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng đáp ứng và kích thước khối u, thể mô bệnh học và ghi nhận mối liên quan giữa STTB với các yếu tố: sút cân, liều xạ có ý nghĩa thống kê, mối liên quan giữa SKTT với các yếu tố: nhóm tuổi  $\geq 50$ , liều xạ trị  $\geq 60$  Gy có ý nghĩa thống kê.

– Nhóm điều trị đủ cả hai phương pháp hoá xạ trị đem lại thời gian STTB, STKTT dài hơn có ý nghĩa thống kê khi so sánh với các nhóm điều trị không đủ liệu trình. Trong nhóm nhận điều trị không đủ liệu trình hoá hoặc xạ trị, nhóm nhận đủ liều xạ trị có thời gian sống thêm dài hơn có ý nghĩa khi so sánh với các nhóm còn lại.

## **2. Các tác dụng phụ không mong muốn của phác đồ**

Tỷ lệ hoàn thành phác đồ hoá trị là 93%, không ghi nhận việc giảm liều trong các chu kỳ điều trị liên quan đến độc tính của hoá trị. Tỷ lệ hoàn thành đủ liều xạ là 88,6%. Các độc tính liên quan tới huyết học: tỷ lệ hạ bạch cầu là 72,8%, hạ huyết sắc tố là 78,6% và hạ tiểu cầu là 24,2% trong đó chủ yếu là hạ độ 1. Các độc tính ngoài hệ tạo huyết: viêm thực quản 51,4%, viêm phổi 42,8%, viêm da 51,4%, gặp chủ yếu là độ 1, 2.

Không ghi nhận trường hợp nào tử vong liên quan đến độc tính điều trị.



## **KIẾN NGHỊ**

- Bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB nên được điều trị đủ liều xạ trị đồng thời; nếu không điều trị đủ liệu trình vì một lý do nào đó, nếu có thể lựa chọn điều trị tiếp một trong hai phương pháp nên ưu tiên đủ liều xạ trị.

- Phương pháp điều trị HXTĐT đem lại hiệu quả, áp dụng thuận tiện trên lâm sàng, do vậy nên triển khai ở các cơ sở điều trị ung bướu có máy xạ trị và có thể áp dụng trên lâm sàng.

## **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Lê Thị Yến, Phùng Thị Huyền, Đinh Thị Lan Anh (2018), Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn IIIB tại Bệnh viện K, *Tạp chí ung thư học*, số 1/2018, 63-67.
2. Lê Thị Yến, Phùng Thị Huyền, Đinh Thị Lan Anh (2018), Đánh giá kết quả và một số yếu tố ảnh hưởng trong điều trị hóa xạ trị đồng thời phác đồ Paclitaxel-carboplatin trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB tại Bệnh viện K, *Tạp chí Y học thực hành*, số 1084, tháng 11/2018, 26-30.

## INTRODUCTION

Lung cancer is one of the most common malignancies and is the most common cause of cancer death among men worldwide. Annually, lung cancer accounts for 11.6% of cancer incidence and 18.4% of cancer mortality. Among all type of lung cancers, 80-85% are non small cell lung cancer (NSCLC).

Stage III NSCLC found in 22% of all non small cell lung cancer cases at initial diagnosis. Five-year survival rate fluctuates from 5% to 20% depending on treatment approaches. Local treatment brings limited outcome due to the distant metastasis mechanism. This is also the rationale for the studies in concurrent chemo-radiation treatment.

Currently, concurrent chemo-radiation is standard of care for inoperable stage IIIA and IIIB NSCLC. Concurrent chemoradiation has advantages in local and distant control thanks to the conversion effect of radiation and chemotherapy. Studies by Kelly (2001) and Schiller (2002) showed promising results of paclitaxel-carboplatin regimen in concurrent chemoradiation. Belani (2005), Vokes (2007) and Lau (2001) also confirmed that finding by their own research.

In Vietnam, lung cancer has the second highest incidence and mortality rates, just after liver cancer, and predicted to continually increase. Screening for lung cancer has not yet been widely implemented. The fact that most of the lung cancer patients are diagnosed at later stages negatively affects treatment outcomes. Concurrent chemoradiation for stage IIIB NSCLC has not been well studied in Vietnam. With cisplatin/etoposide regimen, concurrent chemoradiation brought a response rate of 55,3%. In stage IIIB NSCLC patients treated concurrently with paclitaxel/carboplatin regimen and PET/CT planning radiation, the 1 year, 2 years and 3 years overall survival rates are 78,6%, 51,3% and 39,6% respectively. However, the number of patients accessed to PET/CT simulation are limited. Therefore, we conduct the study of **“Assessing the treatment result of concurrent chemoradiation with**

**paclitaxel/carboplatin regimen in stage IIIB NSCLC patients in the K hospital”** from 2014-2017, with the two following objectives:

- 1. To assess the treatment effectiveness of concurrent chemoradiation for stage IIIB NSCLC using paclitaxel/carboplatin regimen.*
- 2. To assess common toxicities of the treatment regimen.*

### **SCIENTIFIC CONTRIBUTION OF THE THESIS**

The research thesis conferred two scientific conclusions. Among patients with stage IIIB non small cell lung cancer,

- Patients who received complete and full doses of concurrent chemoradiation had significantly improved overall survival (OS) and progress free survival (PFS) compared to those who did not.
- Among the patients who did not received complete and full doses of chemoradiation, those who received full dose of radiation had significantly longer survival compared to those who did not.

-

### **STRUCTURE OF THE RESEARCH THESIS**

The thesis had 110 pages, including rationale and studied objectives (02 pages), introduction (32 pages), study participants and methods (14 pages), results (28 pages), discussion (31 pages), conclusions (2 pages) and recommendations (1 pages). The thesis consists of 29 tables, 22 charts, 8 graphs, 132 reference items, including 21 Vietnamese and 111 English items.

## **Chapter 1: INTRODUCTION**

### **1.1. Epidemiology of lung cancer**

According to GLOBOCAN 2018, there was 2.094.000 newly diagnosed lung cancer cases in the world annually, making it the highest incidence among all cancers. Lung cancer is among the most common, most malignant and created heaviest socioeconomical and health burden. Lung cancer have the highest

incidence among men in North America, Europe and Middle East and among women in North America, East Asia, North Europe and Singapore. In Vietnam, lung cancer has second highest incidence and mortality rates, after liver cancer. In fact, number of new case and number of death due to lung cancer are approximating those of liver cancer, with 23.887 new cases and 19.559 deaths for lung cancer comparing with 25.335 new cases and 20.920 deaths for liver cancer, annually. Of more concern, while liver cancer incidence has decreased recently and predicted to continue to decrease thanks to the HBV vaccination program, incidence for lung cancer is continuing to increase.

Lung cancer is the major cause of death due to cancer among men in developed and developing countries.

Data from GLOBOCAN showed in steady increase in number of death due to lung cancer over the past decades, with 1.2 millions, 1.4 millions and 1.8 millions deaths due to lung cancer in the years of 2002, 2008 and 2018 respectively, making it the most deadly cancer in the world.

## **1.2. Diagnosis of lung cancer**

### **1.2.1. Clinical assessment**

Subjective symptoms: dry cough or cough with mucus, chest pain, short breath. Sometimes asymptomatic.

Objective symptoms: depending on the disease stages. At earlier stages, symptoms are rare and sometime non-specific. At later stages, symptoms of airway compression or invasion may present.

Systemic symptoms: fatigue, fever, weight loss, cachexia...

### ***1.2.2. Para-clinical work-ups***

- Imaging: chest X-ray, CT scan, MRI, PET/CT to identify lung lesions and the invasion of the tumor to the surrounding structures.

- Endoscopy: including flexible bronco-endoscopy, fluorescent bronco-endoscopy to identify bronchial lesions for trans-bronchial biopsy and pathological testing.

- Pathological tests include bronchial brushing cytology, tumor and metastasis pathology and molecular testing.

### **1.2.3. Lung cancer staging**

Staging for lung cancer consists of the following criteria: primary tumor (T), regional lymph node (N) and metastases (M). Below is the staging diagnosis for lung cancer according to AJCC 2010.

<b>Stage</b>	<b>T stage</b>	<b>N stage</b>	<b>M stage</b>
0	Tis (in situ)	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
IA	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
IB	T <sub>2a</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
IIA	T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
IIB	T <sub>2b</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
IIIA	T <sub>1</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2</sub>	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>1, 2</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4</sub>	N <sub>0, 1</sub>	M <sub>0</sub>
IIIB	T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub>	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>4</sub>	N <sub>2</sub> , N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
IV	Any T	Any N	M <sub>1</sub>

In January 2018, AJCC issued an updated version of staging criteria for lung cancer (version 8) based on survival data from 95.000 patients with lung cancers. However, as we collected data in the period of December 2014 – December 2017, we still use the version 7 (2010) to for staging diagnosis in this study.

## **1.3. Treatment approach for non small cell lung cancer**

### **1.3.1. Stage I**

- Surgery can cure 60-80% of the patients at this stage. Chemotherapy is indicated for stage IB with high risk factors. For stage I, radiation does not bring benefit.

### **1.3.2. Stage II**

- Surgery is the treatment of choice
- Chemotherapy is indicated for stage II
- Radiation or concurrent chemoradiation is indicated based on the surgical pathology results.

### **1.3.3. Stage III**

- Stage III lung cancer is considered to be a loco-regional advanced disease with involvement of regional lymph node and surrounding structure but without evidence of distant metastasis.

Optimal treatment strategy for stage IIIB NSCLC is still controversial. Studies have been conducted to evaluate the role of surgery as part of multi-disciplinary approach. However, available data confirmed that surgery is not beneficial when mediastinum lymph node involvement present.

Chemoradiation has effect in early managing micro-metastasis, reducing primary tumor and node volumes and conferring conversion effect of chemoradiation for local control. Chemoradiation also deploys the radiation sensitizing effect of chemotherapy and therefore shorten the treatment time. Studies that assess the role of concurrent chemoradiation with various chemo-protocols, including weekly paclitaxel-carboplatin regimen, were conducted by Choy, Yamamoto, and Benali CP showed local control effect and acceptable toxicities.

Studies on consolidation after concurrent chemoradiation showed no role of surgery and targeted therapy in improving survival. Immunotherapy (anti-PD1) after concurrent chemoradiation brings improved survival benefit. However, access to immunotherapy treatment is still challenging, due partly to the financial limit and partly to the availability of the drugs in Vietnam.

### **1.3.4. Stage IV**

Treatment for stage IV disease NSCLC is personalized and dependent on various factors, including patient performance status, EGFR, ALK, PD L1 status, financial affordability, in order to gain optimal result with controllable toxicities.

## **Chapter 2: STUDY PARTICIPANTS AND RESEARCH METHODS**

### **2.1. Study participant**

The study includes 70 patients with NSCLC, treated in K hospital from December 2014 to December 2017 who satisfied the following criteria: stage IIIB NSCLC according to AJCC 2010, received no prior specific treatment for lung cancer, PS 0-1, do not require urgent radiation, no uncontrollable comorbidities. Exclusion criteria include those who did not meet the inclusion criteria and those who have other cancers.

### **2.2. Research method.**

Descriptive prospective study with longitudinal follow-up using convenient sampling method.

### **2.3. Study implementation**

2.3.1 Confirming diagnosis: All patients were confirmed to have NSCLC by pathological evidence from transthoracic or transbronchial biopsy. As the role of targeted therapies for stage IIIB NSCLC has not yet proved by clinical trials, we did not require regular testing for EGFR, ALK, PD-L1... statuses

#### **2.3.2. Staging**

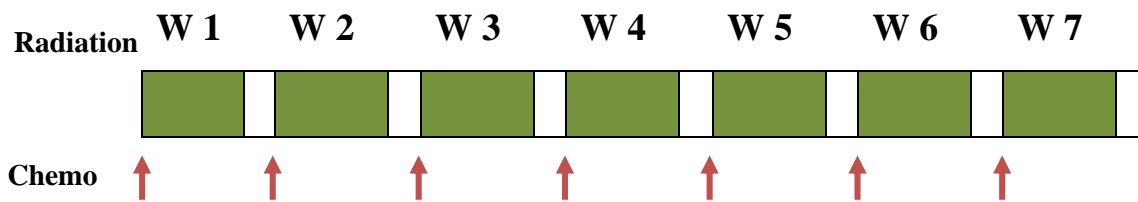
Clinical assessment, in combination with imaging method of chest CT scan, abdominal ultrasound/CT scan, brain MRI, bone scan and sometimes PET/CT were used to stage the disease during pre-treatment evaluation.

#### **2.3.3. Evaluating patient general status and comorbidity**

Liver, kidney and hematological functions are assessed by laboratory tests. Cardiological functions were assessed by EKG and heart ultrasound.

Patients with stage IIIB NSCLC who met all the required criteria were included into the study.

**2.3.4. Treatment protocol:** includes 7 courses of weekly paclitaxel-carboplatin given concurrently with radiation of 63 Gy



**Chart 1. Chemo-radiation protocol**

## **2.4. Patient follow-up**

Participant recruitment was conducted from December 2014 to December 2017. Data analysis began on Jan 2018, include assessment of treatment response (complete response, partial response, stable disease or disease progressed) and toxicity. Overall survival and progress free survival were noted. In case of disease progression during chemoradiation, treatment will follow clinical guidelines and overall survival data will be collected.

## **2.5. Data collection, management and analysis**

Data was collected from medical chart. Data analysis was performed using SPSS 20.0. Survival estimation was conducted using Kaplan-Meier method. Disease response was evaluated using RECIST criteria. Survival parameters included overall survival and progress free survival. Toxicity profile included hematological and non-hematological toxicities according to WHO criteria.

## **2.6. Research ethics**

Concurrent chemoradiation has been standard of care for patients with stage IIIB NSCLC worldwide. Patients are voluntary in participating into the study and they can withdraw from the study at any point of time. In case of side effect and complications, patients were managed according to appropriate clinical guidelines.



## Chapter 3: STUDY RESULT

### 3.1. Patient characteristics

Among the 70 studied patients, the most common age group was 50-69, accounted for 71.5%, with the youngest age to be 35 and the oldest to be 68. Male are dominant in term of sex distribution and accounted for 78,6% compared to 21,4% of female. Symptoms before treatment were diverse, including cough with mucus (67,1%), chest pain (61,4%) mild blood cough (18,6%) and other less common symptoms. There was 17,2% was diagnosed without subjective symptoms. Pathologically, adenocarcinoma was the most common type (62,9%), followed by squamous cell (31,4%). Tumors were more common in the right lung than in the left with the proportion of 1,6: 1. Tumor sizes increase in sync with the stages at diagnosis.

### 3.2 Treatment outcomes

#### 3.2.1. Treatment characteristics

Among the studied population, 56 patients (80%) completed the planned treatment and 46 (65,7%) patients completed 7 courses of chemotherapy. Complete response after concurrent chemoradiation was 2,9%, partial response was 75,7% and stable disease was 4,3%, making a disease control rate of 82,9%.

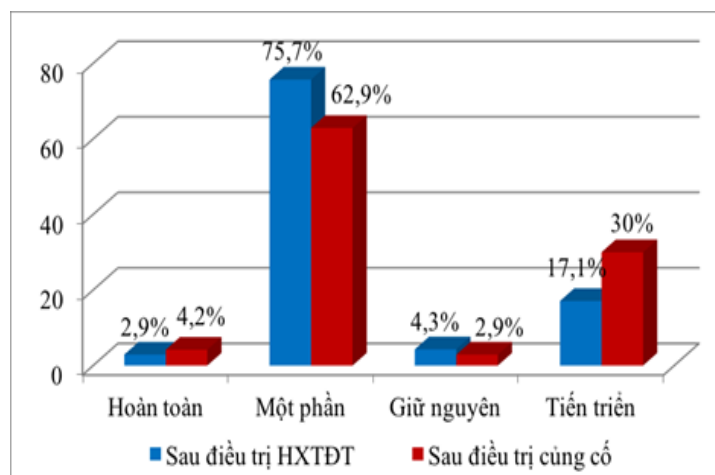


Chart 3.1: Treatment outcomes

Sub-group analysis showed factors that influenced treatment outcomes included pathological subtype, tumor size and the degree of tumor invasion. Factors that did not influence treatment outcomes included age, sex, weight loss, radiation dose, number of chemo course and lymph node status.

**Table 3.1: Response rate by patient characteristics**

<b>Factor</b>		<b>Response (Complete and partial)</b>	<b>No response (Disease stable + progression)</b>	<b>Total</b>	<b>P</b>
Age	< 50	16 (80%)	4 (20%)	20 (100%)	> 0,05
	≥ 50	39 (78%)	11 (22%)	50 (100%)	
Sex	Male	43 (78,2%)	12 (21,8%)	55 (100%)	> 0,05
	Female	12 (80%)	3 (20%)	15 (100%)	
Weight loss	Yes	20 (83,3%)	4 (16,7%)	24 (100%)	> 0,05
	No	35 (76,1%)	11 (23,9%)	46 (100%)	
Patho	Adeno	41 (93,2%)	3 (6,8%)	44 (100%)	< 0,05
	Others	14 (53,8%)	12 (46,2%)	26 (100%)	
Rad.dose	≥ 60Gy	45 (80,4%)	11 (19,6%)	56 (100%)	> 0,05
	< 60 Gy	10 (71,4%)	4 (28,6%)	14 (100%)	
Number of chemo course	7	37 (80,4%)	9 (19,6%)	46 (100%)	> 0,05
	< 7	18 (75%)	6 (25%)	24 (100%)	
N	N2	25 (89,3%)	3 (10,7%)	28 (100%)	> 0,05

	N3	30 (71,4%)	12 (28,6%)	42 (100%)	
T	T1,2	7 (46,6%)	8 (53,4%)	15 (100%)	< 0,05
	T3,4	48 (87,3%)	7 (12,7%)	55 (100%)	
Total		55	15	70 (100%)	

### 3.2.2. Overall survival and influencing factors

*Table 3.2: Overall survival rate*

Number of patient (N)	Mean of overall survival (month)	Rate of 12 month OS (%)	Rate of 24 month OS (%)	Rate of 36 month OS (%)	Median of OS (month)
70	29,5 ± 2,4	78	67	37	28,6±3,4

Among the 70 studied patients, mean of overall survival was 29,5 months and the rates of 12 months OS, 24 months OS and 36 months OS was 78%, 67% and 37%, respectively.

*Table 3.3: Overall survival by weight loss status.*

Weight loss status	Number of patient (n)	Mean of OS (month)	Median of OS (month)	p
Weight loss	24	22,3± 3,1	21,0 ± 1,7	0,044
No weight loss	46	33,1 ± 2,9	28,6 ± 1,3	
Total	70	29,5 ±2,4	28,6 ± 1,6	

Median of overall survival in the group of patients with weight loss was 21 months, compared with 28,6 months in those without weight loss at baseline, with  $p = 0,044$ .

**Table 3.4: Overall survival by radiation dose**

<b>Radiation dose</b>	<b>Number of patient (n)</b>	<b>Mean of OS (month)</b>	<b>Median of OS (month)</b>	<b>p</b>
< 60 Gy	14	13,8 ± 3,2	12,4 ± 3,4	
≥ 60 Gy	56	32,2 ± 2,7	31,3 ± 2,1	0,04
Total	70	29,5 ± 2,4	28,6 ± 2,3	

Median of overall survival in those who received less than 60 Gy of radiation was 12,4 months significantly shorter than 31,3 months of those who received more than 60 Gy,  $p = 0,04$ .

### 3.2.3. Progress free survival and influencing factors.

**Table 3.5: Result of progress free survival**

<b>No of patient (N)</b>	<b>Mean of PFS (month)</b>	<b>Median of PFS (month)</b>	<b>95%CI</b>
<b>70</b>	15,8 ± 1,5	23,3 ± 7,2	9,074–37,592

Mean of progress free survival was 15,8 months.

**Table 3.6: Progression free survival by age**

<b>Age group</b>	<b>No of patient (n)</b>	<b>Mean of PFS (month)</b>	<b>Median of PFS (month)</b>	<b>p</b>
< 50	20	10,0 ± 2,2	11,7 ± 1,7	0,042

≥ 50	50	17,6 ± 1,8	23,3 ± 1,6
Total	70	15,8 ± 1,5	23,3 ± 1,5

Median of PFS in younger than 50 years old group was 11,7 months, compared with 23,3 months in those who were older than 50 years old, with  $p = 0,042$ .

**Table 3.7: Progression free survival by radiation dose**

Radiation dose	No of patient (n)	Mean of PFS (month)	Median of PFS (month)	P
< 60 Gy	14	6,5 ± 2,4	7,5 ± 2,1	0,017
≥ 60 Gy	56	17,0 ± 1,6	23,3 ± 3,2	
Total	70	15,8 ± 1,5	23,3 ± 2,1	

Median of progression free survival in the groups of patients received less than 60 Gy was 7,5 months compared with 23,3 months in those who received at least 60 Gy, with  $p = 0,017$ .

#### 3.2.4. Analysis of survival by treatment completeness.

**Table 3.8. Survival rate by the completion degree of treatment protocol**

	Received full CCR treatment (45 pts)	Did not receive full CCR treatment (25 pts)	Total 70 pts	P
OS mean (month)	32,5 ± 2,7	22,1 ± 3,9	29,5 ± 2,4	0,008

PFS mean (month)	17,6±1,8	10,4±2,2	15,8±1,6	0,035
---------------------	----------	----------	----------	-------

Among the 70 studied patients, there were 45 patients received full treatment protocol and had significant longer OS and PFS comparing to those who did not received full treatment protocol.

**Table 3.9: Survival in those who did not receive full treatment protocol**

	7 courses of chemo Radiation < 60 Gy	Less than 7 courses of chemo Full dose of radiation	Incomplete treatment in both chemo and radiation	Total	P
Number of patient (n)	8	11	6	25	
OS mean (month)	17,2±4	30,2±5,2	5,5±0,5	29,5±2,4	0,009
STPFS mean (month)	5,2±1,5	14,5±3	1,3±0,5	15,8±1,5	0,093

Among those who did not receive full treatment protocol (25 pts), those who received full radiation dose (8 pts) had significant longer mean of overall survival.

### 3.2. Treatment toxicity

#### 3.2.1. Hematological toxicity

**Table 3.10: Hematological toxicity**

Toxicity	Any grade		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
	N (%)		SN (%)		N (%)		N (%)		N (%)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Anemia	55	78,6	52	74,2	2	2,8	1	1,4	0	0
Leukopenia	51	72,8	13	18,5	32	45,7	6	8,6	0	0
Neutropenia	35	50	19	27,2	11	15,7	5	7,1	0	0
Thrombopenia	17	24,2	15	21,4	1	1,4	0	0,0	1	1,4

Among the 70 studied patients, the anemia rate was 78,6% and most of them were at grade 1 (74,2%). Neutropenia encountered in 50 % of the patients and none of them had febrile neutropenia. Thrombocytopenia was 24,2% and one patient (1,4%) had grade 4 thrombocytopenia but without clinical hemorrhage. grade 4.

### 3.2.2. Non hematological toxicity

*Table 3.11: Liver and kidney toxicities*

Toxicity	Any grade		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
	N (%)		N (%)		N (%)		N (%)		N (%)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Increased AST/ALT	33	47,1	29	41,4	4	5,7	0	0,0	0	0,0

Hyperuremia	11	15,7	11	15,7	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Increased creatininemia	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Increased liver enzyme found in 47,1% of the patients, but most of them were at grade 1 and did not require treatment delay. There was no case of increased creatininemia during the study time.

### 3.2.3. Other toxicities

*Table 3.12: Other toxicities*

Toxicity	Any grade		Grade 1		Grade 2		Grade 3		Grade 4	
	n	%	n	%	N	%	n	%	n	%
Vomit	11	15,7	11	15,7	0	0	0	0	0	0
Pneumonia	30	42,8	22	31,4	8	11,4	0	0	0	0
Dermatitis	36	51,4	33	47,1	3	4,3	0	0	0	0
Anorexia	26	37,1	25	35,7	1	1,4	0	0	0	0
Esophagitis	36	51,4	30	42,9	6	8,6	0	0	0	0
Weight loss	1	1,4	1	1,4	0	0	0	0	0	0

Rate of treatment-related pneumonia was 42,8%, including grade 1 pneumonia was 31,4%. Rate of esophagitis was 51,4% with 42,9% at grade 1. There was no case of toxicity at grade 3 or 4.



## Chapter 4: DISCUSSION

### 4.1. Research results and influencing factors

#### 4.1.1. Research results

In this study, we used the doublet chemotherapy of paclitaxel 45 mg/m<sup>2</sup> on day 1 and carboplatin AUC =2 on day 1. Chemotherapy was given weekly concurrently with radiation. As planned, chemotherapy was infused on the first day of the week and radiation was given 5 days a week for 6 weeks. Among the 70 studied patients, there were 46 (65,7%) received 7 courses of chemotherapy and 24 patients (34,3%) did not receive full dose of chemotherapy, including 18 (21,4%) patients received 6 courses and 9 (12,9%) patients received 5 courses of chemotherapy. Chemotherapy was given for a total of 456 courses out of 490 planned courses for the whole studied time, with the completion rate of 93%. There was no course with reduced dose documented. Reasons for the incompleteness of chemotherapy infusion included neutropenia (with 1,4% patients had grade 4 and 7,1% had grade 3 neutropenia), grade 2 esophagitis (8,6%) and grade 2 pneumonitis (11,4%). These toxicities delayed chemotherapy while radiation was continued.

Patients who completed chemotherapy and radiation to the tumor and lymph nodes were re-assessed, using clinical trial, chest CT scan, abdominal ultrasound and regular blood tests. During concurrent chemoradiation, if suspected of progression, patients were indicated for brain MRI or CT scan, bone scan, chest and abdominal CT scan for further evaluation. Among the 70 studied patients, there were 2 patients (2,9%) achieved complete response, 53 (75,7%) patients achieved partial response, 3 (4,3%) had stable disease and 12 (17,1%) patients with disease progression. The rate of disease control was 82,9%. After finishing concurrent chemoradiation, there was 58 patients continued to receive 2 courses of consolidation chemotherapy with paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> and carboplatin AUC = 6. Of these 58 patients, there were 3 (4,2%) gained complete response, 35

(62,9%) patients with partial response and 17 (30%) had disease progression. The rate of disease control was 70%.

In sub-group analysis, we found that the factors of age, sex, weight loss, radiation dose and number of chemotherapy courses did not have significant influence on treatment outcomes ( $p > 0,05$ ), while pathological type and tumor status had significant correlation with tumor response (with  $p < 0,05$ ).

Our study also noted a median of 29,5 months in overall survival among the studied patients. The rates of overall survival at one year, two year and three year achieved respectively in 78%, 67% and 37% of the patients. Progress free survival was defined as from the treatment start to disease progression, death or loss of follow-up. In this study, PFS mean was 15,8 months and PFS median was 23,3 months.

#### ***4.1.2. Influencing factors of survival.***

Age is one of the most relevant factors in cancer incidence, as it relates to the process of accumulating carcinogenic agents, especially in carcinomas. In this study, the most common age groups was 50-69, accounted for 71,5% of the studied population, with the youngest age to be 35 and oldest age to be 68. Age also is one of the prognostic factors for cancer in general. Cancers at younger age tend to be more aggressive and progressive, and therefore confer a poorer prognosis. In other hand, older cancer patients often have poorer performance status and more comorbidities that make multidiscipline approach more challenging. In this study, median OS for patient younger than 50 was 25,3 months comparing to 31 months in those older than 50 years old. The difference was, however, not statistically different. Median PFS was significantly different between the younger than 50 years and older than 50 years of age (11,7 months versus 23 months,  $p = 0,042$ ). This longer time to progression in the group of older than 50 years old reflected the natural process of less aggressive disease in older people, comparing to the younger

groups.

Change in general performance status (PS score) during treatment reflected the impact of disease symptoms, treatment toxicity, and patient's tolerance to the treatment regimen. It is therefore showed the influence of treatment protocol to the life quality of the patient. Concurrent chemoradiation, while proved to be more effective, it is also more toxic than definite radation and sequential chemoradiation. In many lung cancer studies, performance status was of important interest, for its prognostic value and in selecting appropriate treatment approach. Poor performance status and weight loss before treatment partially shows the severity of the disease. In our study, there was 65,8% patient lost less than 5 kg 34,2% lost more than 5 kg during the period of 3 months prior hospital admission. The median PFS in patient with weight loss was 21 months, not significantly different with 23,3 month of PFS median in the patients without weight loss. However, median OS between the two groups are significantly different, with 21 months in the group with weight loss and 28,6 months in the group with out weight loss ( $p = 0,044$ ).

In this study, tumor size at diagnosis of T1, T2, T3 and T4 were respective found in 8,6%, 12,8%, 24,3% and 54,3% of the patients. About lymph node involvement, 40% (28) of the patients had mediastinal lymph node (N2) and 60% (42) of the patients had contra-mediastinal (N3) node involvement. The rate treatment response in the N2 group was 89,2% compared with 71,4% in the N3 group, insignificantly different. Similarly, PFS and OS survival were not significantly influenced by tumor size. In the 70 studied patients, 62,9% were adenocarcinoma, 31,4% were squamous cell carcinoma and 5,7% were large cell carcinoma. Overall survival median among patients with adenocarcinoma was 28,6 months, insignificantly different with 31 months in the remaining group ( $p=0,486$ ). However, treatment response rate was significantly higher in the

adenocarcinoma group (93,2% than in the non-adenocarcinoma group (53,8%), with p value < 0,05.

In this study, there were 56 (80%) patients received adequate radiation dose of at least 60 G and 14 (20%) patients did not. Reasons for inadequacy of planned radiation dose included toxicity met in 1,4% patients with grade 4 thrombocytopenia, 8,6% with grade 2 esophagitis, 11,4% with grade 2 pneumonitis, and 22,8% with neutropenia grade 2 or more. Overall survival median was significantly prolonged in the patients received more than 60 Gy (31,3 months) compared with those who received less than 60 Gy (12,4 months), with p = 0,04. Similarly, median PFS in those received adequate radiation dose was 23,3 months and in the other group was 7,5 months, significantly different with p = 0,017. This result showed the importance of receiving enough radiation dose as planned in concurrent chemoradiation for NSCLC.

Among the 70 patients included in this study, there were 46 patients (65,7%) received 7 courses, 15 patients (21,4%) received 6 courses and 9 patients (12,9%) received 5 courses of chemotherapy. There was no dose reduction observed in this study. Treatment related toxicities were considered the reasons for this inadequacy of chemotherapy treatment.

Overall survival was not significantly different between those received enough and those who did not receive enough planned chemotherapy (median OS, 28,6 months versus 28,4 months, p = 0,875). Median PFS was 23,3 months in those who received full plan of chemotherapy compared with 7 months in those who did not. This difference, was however, not statistically different (p = 0,208).

Mean of overall survival and progress free survival were 29,5 months in the studied population. There were significant differences in PFS (17,6 vs. 10,4, months, p=0,035) and OS (32,5 vs. 22,1, months, p =0,008) between those who received full treatment regimen comparing to those who did not. Among the patients who did not receive full treatment protocol, those received full radiation

dose had significantly better overall survival (30,2 months) compared with those who did not receive full dose of both chemo and radiation (5,5 months). The patients received full dose of radiation but not chemotherapy also had better PFS than other groups, although the difference was not significant. These findings showed the important role of radiation in locoregionally controlling tumor as well as improving survival in patients with stage IIIB NSCLC.

#### ***4.1.3. Toxicity of the treatment regimen***

Concurrent chemoradiation in stage IIIB NSCLC is considered to be more effective than definite radiation or sequential chemoradiation due to the conversion effect of both chemotherapy and radiation therapy. Also, because the treatment duration of concurrent chemoradiation is shorter than sequential approach, its toxicity is acceptable.

With 456 courses of treatment, hematological toxicities observed in all grades, including leukocytopenia in 72,8%, anemia in 78,6% and thrombocytopenia in 24,4% of the patients. Among the patients with anemia, most of them were at grade 1 (74,2%), while grade 2 (2,8%) and grade 3 (1,4%) were rarely seen. No grade 4 anemia was observed and no case of required blood transfusion during the treatment. For leukocytopenia, in this study, 50 % of the patients had neutropenia, most of them were mild with 27,2 % of grade 1 and 15,7% grade 2. No grade 4 neutropenia and no febrile neutropenia was observed. There was only one patient (1,4%) had grade 4 thrombocytopenia without clinical hemorrhage and did not require platelet transfusion. No death due to hematological toxicities was reported. However, these hematological side effects had delayed chemotherapy (but not always radiation) and therefore led to the fact that some patients did not receive all the planned 7 courses of chemotherapy when radiation completed already.

About non-hematological toxicities, there were 47,1 % patients with

increased liver enzymes, mostly mild at grade 1 (41,4%). No case of increased creatininemia was observed. These toxicities did not affect treatment plan of the patients.

There were 51,4% patients had esophagitis, including 42,9% at grade 1. During the treatment, grade 1 esophagitis patients who developed symptoms of difficulty swallow were fed with soft food and liquid and did not interrupt treatment plan. Among the 8,6% patients with grade 2 esophagitis, many of them developed painful and difficult swallowing symptoms, required antibiotic, anti inflammatory drugs, and PPI therapy and special food preparation. Some of them had treatment interruption due to the esophagitis. In this study we did not observe any case with radiation induced stenosis of the esophagus, including those at follow-up. There were 42,8% patients had pneumonia in different grades, including 31,4% at grade 1, gradually appeared during the treatment process, identified by clinical symptoms as well as x-ray or chest CT scan. As noted in the medical file, these mild pneumonia cases just require delaying radiation until symptoms recovered. There were 11,4% had grade 2 pneumonia that required steroid and antibiotic therapy. No grade 3 or 4 pneumonia was observed in this study.

Other toxicities, such as dermatitis, nausea, anorexia were rare and mild, without significant affect on patient quality of life.

In comparison with other studies, toxicities of concurrent chemoradiation with paclitaxel-carboplatin regimen were acceptable.

### **CONCLUSION**

Based on the results from this study in 70 patients with stage IIIB NSCLC patients at the K Hospital, we have following conclusion:

#### **3. Effectiveness of concurrent chemoradiation with paclitaxel-carboplatin regimen for stage IIB NSCLC:**

– With the follow-up time was from December 2014-December 2017, mean of overall survival was 29,5 months, mean PFS was 15,8 months. After

concurrent chemoradiation, complete response rate was 2,9%, partial response rate was 75,7%, disease stable rate was 4,3% and disease progression rate was 17,1%. The rate of disease control was 82,9%. The rates overall survival at 1 year, 2 years and 3 years respectively was 78%, 67% and 37%. There was significant correlation between response status and tumor size and pathological type. Overall survival was significantly influenced by weight loss and radiation dose. Disease free survival was significantly influenced by age (older than 50) and radiation dose (at least 60 Gy).

– Overall survival and progress free survival were significant longer in those who received full dose of chemotherapy and radiation, compared with those who did not. Among those who did not receive full dose of radiation and/or chemotherapy, survival was significantly better in those who received full dose of radiation, comparing to other groups.

#### **4. Undesired side effects of the treatment regimen.**

The rate of treatment completion was 93%, without any toxicity related dose reduction observed. The rate of completion of full dose radiation was 88,6%. Hematological toxicities included leukocytopenia (72,8%), anemia (78,6%) and thrombocytopenia (24,2%). Most of these hematological toxicities were mild (grade 1). Non-hematological toxicities included esophagitis (51,4%), pneumonia (42,8%) and dermatitis (51,4%), most of them were at grade 1 or 2.

No treatment related death was observed.

## **RECOMMENDATIONS**

- Patients with stage IIIB NSCLC treated concurrently with chemoradiation should be given full doses of chemotherapy and radiation as per protocol. In case of induced incompleteness of treatment, completion of full radiation dose should still be prioritized.

- Concurrent chemoradiation was effective and convenient. It is therefore should be in clinical practice in oncology centers with radiation and other appropriate facilities.

## **LIST OF PUBLICATIONS RELATED TO THE STUDY**

1. Lê Thị Yến, Phùng Thị Huyền, Đinh Thị Lan Anh (2018), Clinical and para-clinical features of patients with stage IIIB non small cell lung cancer at the National Cancer Hospital (K hospital), *Journal of Oncology*, No 1/2018, 63-67.
2. Lê Thị Yến, Phùng Thị Huyền, Đinh Thị Lan Anh (2018), Evaluating treatment outcomes and influencing factors of concurrent chemoradiation with paclitaxel-carboplatin regimen in patients with stage IIIB non small cell lung cancer in the K hospital, *Journal of practical medicine*, issue 1084, 11/2018, 26-30.



