

TÌNH HÌNH SỬ DỤNG HÓA CHẤT VÀ CÁC THUỐC HỖ TRỢ ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ TẠI TRUNG TÂM Y HỌC HẠT NHÂN VÀ UNG BƯỚU BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Trần Bảo Ngọc¹, Phạm Cẩm Phương², Phạm Thị Thúy Vân³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tình hình sử dụng hóa chất và các thuốc hỗ trợ các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu-Bệnh viện Bạch Mai.

Đối tượng, phương pháp nghiên cứu: 49 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB, IV được hóa trị liệu các phác đồ có dẫn chất platin, phân tích liều dùng, hiệu chỉnh liều, độc tính và cách xử lý.

Kết quả: Tuổi trung bình 59,9; tỷ lệ nam/nữ là 3,9/1; 67,3% giai đoạn IV. Phác đồ Paclitaxel/Carboplatin được sử dụng nhiều nhất. Liều dùng còn chưa được hiệu chỉnh theo chức năng thận gặp trong 9 lượt điều trị. Độc tính chủ yếu xảy ra đối với hệ tạo huyết (52,4% giảm Hb độ 1 đến độ 3; 21,1% giảm bạch cầu trung tính các mức độ). Các độc tính được xử trí đúng theo hướng dẫn của NCCN.

Kết luận: Việc sử dụng hóa chất và các thuốc hỗ trợ điều trị 49 bệnh nhân UTPKTBN đạt được yêu cầu điều trị, các độc tính đều ở mức độ chấp nhận được. Tuy nhiên, cần lưu ý hiệu chỉnh liều ở các bệnh nhân có biểu hiện suy thận.

Từ khóa: ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN), hóa chất, các thuốc hỗ trợ.

ABSTRACT:

CHEMOTHERAPY AND THERAPEUTIC SUPPORTED DRUGS FOR TREATING THE PATIENTS WITH NON – SMALL CELL LUNG CANCER AT THE NUCLEAR MEDICINE AND ONCOLOGY CENTER, BACH MAI HOSPITAL

Tran Bao Ngoc¹, Pham Cam Phuong², Pham Thi Thuy Van³

Objective: To evaluate the quality of patients' life with non-small cell lung cancer (NSCLC) treated at The Nuclear Medicine and Oncology Center-Bach Mai Hospital.

Patients and Methods: 49 patients with NSCLC stage IIIB, IV were treated by platinum chemotherapy drugs entered onto this prospective study and analyzed dose, dose adjustment, toxicities and processing.

Results: average age 59.9; male/female 3.9/1; stage IV 67.3%. Paclitaxel/Carboplatin was used most commonly. Nine treatment cycles had been adjusted dose basing on renal fuction. The blood disorders were mainly side effects (52.4% anemia, 21.1% leukopenia). Side effects of chemotherapy had been well managed according to NCCN's guideline.

Conclusions: 49 patients with NSCLC treated by chemotherapy and supported drugs had good therapeutic effectiveness with acceptable toxic side effects. However, dose adjustment should be considered with renal insufficiency patients.

Key word: NSCLC, chemotherapy, supported drugs.

1.Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

2.Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai

3.Trường Đại học Dược Hà Nội

- Ngày nhận bài (received): 7/7/2016; Ngày phản biện (revised): 25/11/2016;

- Ngày đăng bài (Accepted): 5/12/2016

- Người phản biện: Phạm Nguyên Tường

- Người phản hồi (Corresponding author): Trần Bảo Ngọc

- Email: ngoctranbao72@gmail.com điện thoại 0918729955

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là bệnh lý ác tính phổ biến, là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các bệnh ung thư trên thế giới. UTP đang trở thành mối lo ngại đe dọa sức khỏe, sự phát triển của toàn cầu. Theo ghi nhận của Globocan 2012, ước tính có 1,8 triệu trường hợp mới mắc (chiếm 12,9%) và 1,59 triệu người chết (chiếm 19,4%) trong tổng số ung thư mới mắc ở cả nam và nữ. Trong đó, ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) là dạng thường gặp, chiếm 80-85% UTP [3].

Do nhiều nguyên nhân khác nhau, nên bệnh nhân UTP tới viện thường ở giai đoạn muộn. Từ đó chỉ định phẫu thuật triệt căn chiếm tỷ lệ thấp, chủ yếu được hóa trị kết hợp xạ trị. Đã có nhiều thử nghiệm và nghiên cứu về UTPKTBN nhưng hầu hết các nghiên cứu tập trung tới khía cạnh hiệu quả điều trị, thời gian sống còn, tác dụng không mong muốn của các hóa chất, thuốc và các kỹ thuật điều trị. Vấn đề sử dụng hóa chất thế nào? Các thuốc hỗ trợ để giảm thiểu độc tính ra sao? đến nay vẫn chưa được nhiều tác giả quan tâm.

Vì thế, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Đánh giá tình hình sử dụng hóa chất và các thuốc hỗ trợ điều trị các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Trung tâm y học hạt nhân và ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

49 bệnh nhân (BN) được chẩn đoán là UTPKTBN giai đoạn IIb hoặc IV, được chỉ định hóa trị với các mục đích khác nhau bằng sử dụng các phác đồ có dẫn chất platin tại Trung tâm Y học hạt nhân và ung bướu Bệnh viện Bạch Mai, từ tháng 10/2014 đến 3/2015.

2.2. Phương pháp nghiên cứu và xử lý số liệu

* *Thiết kế nghiên cứu:*

Mô tả cắt ngang kết quả can thiệp lâm sàng.

* *Phân tích tình hình sử dụng hóa chất và các thuốc hỗ trợ*

Các BN đủ tiêu chuẩn truyền hóa chất được chỉ định sử dụng các phác đồ hóa trị có dẫn chất platin tối thiểu 3 chu kỳ.

Các BN được theo dõi sát về độc tính, đánh giá chúng theo tiêu chuẩn của CTCAE phiên bản 4.0 năm 2009 [2].

Chức năng thận được đánh giá để hiệu chỉnh liều theo hệ số thanh thải creatinin (Clcr), được tính theo công thức Cockcroft & Gault.

$Cl-Cr \text{ (ml/ phút)} = \{(140 - \text{tuổi}) \times \text{trọng lượng (kg)}\} / \{72 \times \text{Creatinine máu (mg/dl)}\} \times 0,85$; với bệnh nhân nữ)

Để xác định cách dùng, liều cần thiết cho BN (bao gồm cả hiệu chỉnh liều): căn cứ theo hướng dẫn sử dụng của các công ty dược phẩm.

* *Xử lý số liệu:* Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0.

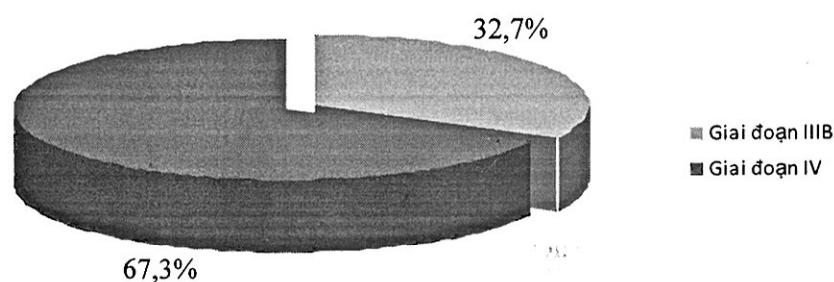
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân UTPKTBN theo nhóm tuổi và giới

Chỉ tiêu		n	%
Giới tính	Nam	39	79,6
	Nữ	10	20,4
	Tổng	49	100,0
Tuổi	≤ 40	2	4,1
	41 - 50	3	6,1
	51 - 60	21	42,9
	61 - 70	18	36,7
	≥ 71	5	10,2
	Tổng	49	100,0
	Trung bình	59,9 ± 9,3	

Tuổi của nhóm bệnh nhân nghiên cứu phân bố từ 30 đến 78 tuổi, chủ yếu trong độ tuổi từ 51 đến 70 chiếm 79,6%. Tuổi trung bình nhóm BN nghiên cứu là 59,9 tuổi.

Trong mẫu nghiên cứu, nam giới chiếm tỷ lệ cao (79,6%) so với giới nữ (20,4%). Tỷ lệ nam/nữ là 3,9/1.



Bảng 3.2. Các phác đồ hóa chất đã được sử dụng

TT	Phác đồ sử dụng	Giai đoạn IIIB	Giai đoạn IV	Tổng số (%)
1.	Paclitaxel - carboplatin	8	12	20 (40,8%)
2.	Paclitaxel - cisplatin	6	10	16 (32,7%)
3.	Docetaxel - cisplatin	1	4	5 (10,2%)
4.	Gemcitabin - cisplatin	0	2	2 (4,1%)
5.	Etoposide - cisplatin	1	3	4 (8,2%)
6.	Irinotecan - cisplatin	0	2	2 (4,1%)
Tổng số		16	33	49 (100,0%)

49 bệnh nhân nghiên cứu bao gồm 27 BN chưa được điều trị gì trước đây, 11 BN đã được phẫu thuật và 11 BN sử dụng kết hợp hóa xạ trị.

Theo thiết kế nghiên cứu, chúng tôi chọn lựa 100% các BN sử dụng phác đồ có dẫn chất platin trong đó phác đồ Paclitaxel/Carboplatin được sử dụng nhiều nhất (với 20 BN chiếm tỉ lệ 40,8%), và tiếp theo là phác đồ Paclitaxel/Cisplatin (16 BN chiếm tỉ lệ 32,7%).

Tất cả các BN được hóa trị trong nghiên cứu đều đã được tính liều theo diện tích da ở mỗi đợt điều trị, do đó chúng tôi chỉ xem xét sự lựa chọn liều theo độc tính và chức năng thận và độc tính hệ tạo huyết của BN. Bảng 3.3. thể hiện tần suất và tỷ lệ đợt hóa trị được hiệu chỉnh và tổng số đợt cần phải hiệu chỉnh liều.

Bảng 3.3. Đặc điểm hiệu chỉnh liều dùng

Cơ sở hiệu chỉnh liều		n	%	Tổng (n=147)
Độc tính huyết học	Có được hiệu chỉnh	30	93,8	32 (21,8%)
	Không được hiệu chỉnh	2	6,2	
	Cần được hiệu chỉnh	32	100,0	
Chức năng thận	Có được hiệu chỉnh	0	0,0	9 (6,1%)
	Không được hiệu chỉnh	9	100,0	
	Cần được hiệu chỉnh	9	100,0	

Qua 147 chu kỳ hóa trị, hầu hết các BN đều được hiệu chỉnh liều theo độc tính trên huyết học.

Tuy nhiên, có 9 lượt điều trị (6,1%) cần phải hiệu chỉnh liều theo chức năng thận, song chưa được tiến hành.

Bảng 3.4. Các thuốc hỗ trợ khi truyền hóa chất

Nhóm thuốc	Thuốc cụ thể	n	%
Chống nôn	Ondansetron, Osetron, Ondem, Primperan...	49	100,0
Chống sốt	Dimedrol, depersolon	49	100,0
Chống oxy hóa, giải độc	Reamberin, glutathion	49	100,0
Bảo vệ tế bào gan	Levomel, Phylopa, Hepolive, Hepaur	45	91,2
Nâng cao thể trạng	Các acid amin, polyvitamin	43	87,8
Giảm đau	Mobic, ultracet, Durogesic, Osaphine...	30	61,2
Giảm ho, long đờm	ACC 200, effergal – codein	44	59,2
Tăng cường miễn dịch	Acidone, newferon, cycloferon	24	49,0
Tiêu chảy	Loperamid	9	18,4
Nâng BC, TC, Hb	Epokin, peg-grafeel 6mg, leucokin	8	16,3
Truyền máu	Máu	7	14,3

Các thuốc sử dụng kèm trong điều trị rất đa dạng: điều trị triệu chứng đặc trưng là giảm đau, giảm ho, tăng cường miễn dịch, nâng cao thể trạng...

Hầu hết các BN được dùng kèm các thuốc chống nôn, chống sốt, chống oxy hóa, giải độc; các thuốc bảo vệ tế bào gan và điều trị nâng cao thể trạng

Khoảng 50-60% các BN được sử dụng các thuốc giảm đau, giảm ho long đờm và thuốc tăng cường miễn dịch.

Chỉ khoảng 10-20% các BN dùng các thuốc để chống tiêu chảy, nâng số lượng các tế bào máu và truyền máu.

Bảng 3.5. Độc tính cấp tính khi hóa trị liệu

Độc tính		Hóa trị (147 lượt điều trị)		Hóa trị (49 BN)	
Phân loại	Độ	n	%	n	%
Giảm hemoglobin	1	63	42,9	34	69,4
	2	8	5,4		
	3	6	4,1		
Giảm số lượng bạch cầu	1	23	15,6	16	32,7
	2	2	1,4		
	3	1	0,7		
Giảm bạch cầu trung tính	1	24	16,3	16	32,7
	2	4	2,7		
	3	2	1,4		
	4	1	0,7		
Tăng AST	1	18	12,2	13	26,5
	2	2	1,4		
Tăng ALT	1	19	12,9	16	32,7
	2	4	2,7		
	3	2	1,4		
Tăng creatinin	1	12	8,2	9	18,4
	2	2	1,4		

Các độc tính trên hệ tạo huyết hay gặp nhất với tỉ lệ 69,4% giảm Hb từ độ 1 tới độ 3, 32,7% giảm bạch cầu (trong đó có 1 BN giảm số lượng độ 3; 3 BN giảm bạch cầu trung tính độ 3, độ 4).

Độc tính với chức năng gan gặp với mức độ thấp, nhưng trong giới hạn có thể điều chỉnh được.

Trong nghiên cứu này có 9 BN tăng creatinin mức độ nhẹ.

Độc tính độ 4 trên hệ tạo huyết và chức năng gan thận không xảy ra ở các bệnh nhân nghiên cứu ngoại trừ 1 lượt điều trị (0,7%) giảm bạch cầu trung tính độ 4.

IV. BÀN LUẬN

Tuổi là một trong những yếu tố quan trọng trong nghiên cứu về ung thư, vì tuổi có mối tương quan với thời gian BN tiếp xúc với các tác nhân gây ung thư. BN trong nghiên cứu của chúng tôi có tuổi từ 30 tới 78 tuổi, chủ yếu nằm trong độ tuổi từ 51 tới 70. Tuổi trung bình là 59,9, khá tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Lựu (2013) [4], Ngô Thị Tính [7], Hồ Mai Anh [1].

Hóa trị là phương pháp điều trị kinh điển cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa, các phác đồ hóa chất rất đa dạng. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phác đồ hóa chất được sử dụng nhiều nhất trong UTPKTBN ở Bệnh viện Bạch Mai là paclitaxel/carboplatin chiếm tới 44,9% sau đó tới paclitaxel/cisplatin chiếm 32,7%, các phác đồ hóa trị khác đều có sự phối hợp của một dẫn chất platinum với một hóa chất khác. Phác đồ paclitaxel/carboplatin được lựa chọn là phác đồ đầu tay của nhiều bác sĩ lâm sàng đối với các nhóm bệnh này, ở Hoa Kỳ phác đồ này cũng được lựa chọn cho điều trị bước 1 đối với UTPKTBN giai đoạn tiến triển và di căn mặc dù nhiều nghiên cứu cho thấy paclitaxel/carboplatin không vượt trội so với các phác đồ khác về tỷ lệ đáp ứng cũng như sống thêm của BN UTP [6]. Tất cả các BN đều được sử dụng hóa chất có platinum, như vậy có thể thấy dẫn chất này đóng vai trò quan trọng làm nền tảng trong điều trị bệnh UTPKTBN giai đoạn tiến xa. Bên cạnh đó, chúng tôi chỉ lựa

chọn vào nghiên cứu những BN chưa từng được hóa trị trước đó để giảm ảnh hưởng về các mặt tác dụng không mong muốn. Ngoài ra, do nhiều nguyên nhân khách quan, cho nên việc sử dụng các phác đồ hóa trị khá đa dạng, làm hạn chế trong kết quả phân tích, so sánh.

Hóa chất là nhóm thuốc độc tế bào nên việc pha chế, sử dụng có những đặc thù riêng và đa số các hóa chất được dùng theo đường tĩnh mạch nên việc lựa chọn dung môi pha chế cũng rất quan trọng để không làm ảnh hưởng đến độ ổn định của thuốc và không xảy ra tương tác. Trong nghiên cứu này, tất cả các hóa chất đã được pha trong dung môi NaCl 0,9% là dung môi thích hợp để pha các hóa chất. Thời gian truyền của các hóa chất phù hợp trừ một số ít trường hợp yêu cầu truyền trong thời gian dài như cisplatin (phải truyền trong thời gian tối thiểu 6 giờ) thì truyền nhanh hơn thời gian tối thiểu, nhưng mức chênh lệch thời gian trong các trường hợp này không lớn.

Bên cạnh hiệu quả điều trị của thuốc thì tác dụng không mong muốn luôn là mối lo ngại trong điều trị ung thư, đặc biệt đối với BN giai đoạn tiến xa, thời điểm cả thể chất và tinh thần của BN đều giảm sút, từ đó họ trở nên nhạy cảm hơn với các tác dụng không mong muốn của thuốc. Mặc dù đã lựa chọn những phác đồ ưu việt có hiệu quả tương đương, ít tác dụng không mong muốn nhưng nhóm thuốc hóa trị vẫn không tránh khỏi những tác dụng không mong muốn kinh điển của nó. Độc tính trên hệ huyết học là độc tính thường gặp ở hầu hết các phác đồ hóa trị, mức độ độc tính thường nặng và nghiêm trọng. Nghiên cứu của Schiller cho thấy các phác đồ hóa trị đều gây ra độc tính trên huyết học: giảm bạch cầu trung tính độ 3, độ 4 gặp ở 63-75% bệnh nhân, thiếu máu độ 3, độ 4 ở 10-28% trường hợp [5]; thử nghiệm lâm sàng pha III EORTC 08975 cho độc tính độ 3, độ 4 với giảm bạch cầu trung tính và thiếu máu lần lượt là 30-43% và 3-11%, tương ứng [8]. Qua theo dõi 147 lượt truyền hóa chất được sử dụng, chúng tôi gặp 77 lượt (gặp trong 34 BN) giảm

nồng độ Hb, chiếm 52,4% trong đó có 4,1% giảm độ 3; 17,7% lượt giảm bạch cầu, trong đó có 0,7% (1 lượt điều trị) giảm độ 3; 21,1% giảm bạch cầu trung tính trong đó 2,1% giảm độ 3, độ 4. Như vậy, độc tính trên huyết học trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu ở mức độ nhẹ (độ 1, độ 2), độc tính nặng và nghiêm trọng ít hơn và độc tính xảy ra thấp hơn nhiều so với hai thử nghiệm lâm sàng nói trên.

Các BN được truyền hóa chất bắt buộc phải sử dụng các thuốc hỗ trợ để điều trị triệu chứng và giảm thiểu các tác dụng không mong muốn. Trong nghiên cứu, có 14,3% BN phải truyền máu, 16,3% bệnh nhân hóa trị dùng thuốc nâng bạch cầu, hemoglobin. Việc truyền máu, sử dụng các thuốc nâng bạch cầu dự phòng cùng với giảm liều hóa chất ở những bệnh nhân gặp độc tính ở chu kỳ trước đã góp phần làm giảm độc tính trên huyết học trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi. Ngoài ra, bệnh nhân nhóm này còn được sử dụng kèm theo một số nhóm thuốc khác để điều trị triệu chứng đặc trưng của UTP như giảm đau, giảm ho, chống huy xương; các nhóm thuốc nâng cao thể trạng, điều hòa miễn dịch, bổ gan, bảo vệ tế bào gan, thuốc nhóm chống nôn, chống sốc, chống oxy hóa, giải độc với tỷ lệ khá cao.

Việc xử trí tác dụng không mong muốn trong điều trị cũng rất được quan tâm, trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi hầu hết bệnh nhân được sử dụng thuốc và biện pháp hỗ trợ để hạn chế và khắc phục tác dụng không mong muốn. Ngoài ra, nhóm hóa trị còn được hiệu chỉnh liều để giảm độc tính và ngưng điều trị khi hóa chất gây ra độc tính vượt quá giới hạn cho phép sử dụng. Tuy nhiên, chúng tôi còn

thấy 9 BN độc tính tới chức năng thận nhưng không được hiệu chỉnh liều.

Với thời gian nghiên cứu ngắn, số lượng BN không nhiều, các phác đồ phong phú cho nên kết quả phân tích cũng chưa thể đại diện được. Hy vọng đây là một ý kiến mang tính cá nhân để các nhà điều trị ung thư lưu ý trên lâm sàng.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu cắt ngang 49 BN UTPKTBN tại Bệnh viện Bạch Mai chúng tôi nhận thấy:

Bệnh nhân có tuổi từ 30 tới 78 tuổi, chủ yếu nằm trong độ tuổi từ 51 tới 70. Tuổi trung bình là 59,9. Tỷ lệ nam/nữ là 3,9/1.

Tất cả BN đều được sử dụng phác đồ có dẫn chất platin, trong đó phác đồ paclitaxel/carboplatin được sử dụng nhiều nhất. Liều dùng một số hóa chất còn chưa được hiệu chỉnh theo chức năng thận ở 9 lượt điều trị.

Độc tính chủ yếu xảy ra đối với hệ tạo huyết (52,4% giảm Hb độ 1 đến độ 3; 21,1% giảm bạch cầu trung tính các mức độ). Độc tính tới gan, thận đều ở mức độ thấp.

Các thuốc hỗ trợ chủ yếu là các thuốc điều trị triệu chứng ho, khó thở, đau và một số thuốc bảo vệ tế bào gan, cao thể trạng, tăng cường miễn dịch. Ngoài ra, 100% BN được dùng kèm với thuốc chống nôn, chống sốc, chống oxy hóa, thải độc, một số được sử dụng thuốc tăng bạch cầu, và truyền máu. Việc sử dụng này đều đúng theo hướng dẫn của NCCN.

Qua đây, có khuyến nghị với các bác sĩ lâm sàng về hiệu chỉnh liều thuốc hóa chất khi có độc tính, đặc biệt khi đã ảnh hưởng tới chức năng thận.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hồ Mai Anh (2010), Khảo sát tình hình sử dụng hóa chất điều trị ung thư phổi tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu bệnh viện Bạch Mai, Luận văn Thạc sĩ Dược học chuyên ngành Dược lý - Dược lâm sàng, Đại học Dược Hà Nội.
2. Health US Department of Services Human (2011), "National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)", Version 4.0. Published: May 28, 2009 (v4. 03: June 14, 2010).
3. International agency for research on cancer (2012), "Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012", World health organization.

4. Nguyễn Thị Lựu (2013), Đánh giá hiệu quả phác đồ paclitaxel phối hợp carboplatin trong điều trị ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn IV chưa di căn não, Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ nội trú chuyên ngành Ung thư, Bệnh viện Bạch Mai.
5. Schiller J.H, Harrington C.P, Belani C et al (2002), "Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer", *N Engl J Med*, 346(2), pp. 92-98.
6. Smit E.F, Van Meerbeeck P, Lianes C et al (2003), "Three-arm randomized study of two cisplatin-based regimens and paclitaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group-EORTC 08975", *J Clin Oncol*, 21 (21), pp. 3909-3917.
7. Ngô Thị Tính và cs (2013), "Đánh giá kết quả điều trị của phác đồ Paclitaxel kết hợp với Carboplatin trên bệnh nhân ung thư phế quản phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV tại trung tâm ung bướu Thái Nguyên", *Tạp chí Ung thư Việt Nam*, 4, tr. 23- 29.
8. Zhu J.D, Sharma A.B, Chen B.E et al (2013), "Comparative effectiveness of three platinum-doublet chemotherapy regimens in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer". *Cancer*, 119 (11), pp. 2048-2060.