

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA PHÁC ĐỒ PEMETREXED - PLATINUM TRONG BỆNH UNG THƯ PHỔI TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Mai Trọng Khoa¹, Phạm Cẩm Phương¹, Nguyễn Đức Luân¹,
Bùi Thị Thương¹, Lê Thị Luyến¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân ung thư phổi được điều trị bằng Pemetrexed. Đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ Pemetrexed – Platinum trong điều trị ung thư phổi tại Trung tâm Y học hạt nhân & Ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu 54 bệnh nhân ung thư phổi điều trị bằng Pemetrexed tại Trung tâm Y học hạt nhân & Ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2016 đến tháng 12/2016. **Kết quả nghiên cứu:** 92,59% bệnh nhân ở tuổi > 40 tuổi, tỷ lệ nam/nữ ≈ 3,91/1. Triệu chứng lâm sàng: 53,7% bệnh nhân mệt mỏi chán ăn, 46,3% bệnh nhân đau ngực, 33,33% bệnh nhân ho khan, 29,63% bệnh nhân khó thở. Chỉ điểm khối u: 61,1% bệnh nhân có nồng độ CEA > 5 ng/ml, 52,1% bệnh nhân có nồng độ Cyfra 21-1 > 3,3ng/ml. Hiệu quả điều trị: 100% bệnh nhân cải thiện triệu chứng cơ năng sau điều trị, 83,33% bệnh ổn định; 16,67% bệnh đáp ứng một phần; 60% bệnh nhân có chỉ số CEA giảm so với trước điều trị. Tác dụng không mong muốn: 98,75% xuất hiện chủ yếu với mức độ 1 và 2; 1,25% các TDKMM ở độ 3 và không có TDKMM nào ở độ 4. **Kết luận:** Phác đồ hóa trị có Pemetrexed điều trị ung thư phổi giai đoạn III, IV là phương pháp điều trị hiệu quả và an toàn.

Từ khóa: Phác đồ Pemetrexed – Platinum, ung thư phổi.

ABSTRACT

STUDY ON THE USE OF PEMETREXED- PLATINUM IN TREATMENT OF LUNG CANCER AT BACH MAI HOSPITAL

Mai Trong Khoa¹, Pham Cam Phuong¹, Nguyen Duc Luan¹,
Bui Thi Thuong¹, Le Thi Luyen¹

Objective: Describe some clinical features of lung cancer patients treated with Pemetrexed. Study on the use of Pemetrexed- Platinum in treatment of lung cancer at nuclear medicine and oncology center, Bach Mai hospital. **Patients and method:** retrospective study of 54 patients with lung cancer treated with Pemetrexed at Bach Mai hospital. **Results:** 92.59% of patients > 40 years of aged, male / female ≈ 3.91 / 1. Common symptoms were 53.7% anorexia, 46.3% chest pain, 33.33% cough, 29.63% shortness of breath. Tumor markers: 61.1% cea levels > 5 ng / ml, 52.1% cyfra 21-1 > 3,3 ng / ml. Effective treatment: 100% of patients improve postoperative symptoms; 83.33% stable disease; 16.67% partial response; 60% decrease in CEA compared with pre-treatment. Side effects: 98.75% occur mostly with levels 1 and 2; 1.25% level 3. **Conclusions:** Chemotherapy regimens containing Pemetrexed for stage III and IV lung cancer are effective and safe therapies.

Key words: Pemetrexed- Platinum, lung cancer.

1. Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu, Bệnh viện Bạch Mai

- Ngày nhận bài (Received): 04/7/2017; Ngày phản biện (Revised): 20/7/2017;
- Ngày đăng bài (Accepted): 28/8/2017
- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Đức Luân
- Email: bsluanbvm@gmail.com; ĐT: 0936750896

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là bệnh ung thư thường gặp và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới cả nam và nữ. Riêng ở Việt Nam, ung thư phổi đứng hàng thứ 2 về tỷ lệ mới mắc cũng như tỷ lệ tử vong trong các loại ung thư ở cả hai giới. Chẩn đoán xác định ung thư phổi dựa vào các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng, trong đó sinh thiết khối u xác định mô bệnh học là tiêu chuẩn vàng chẩn đoán bệnh. Chẩn đoán giai đoạn bệnh đóng vai trò vô cùng quan trọng trong việc lựa chọn phác đồ điều trị và tiên lượng bệnh UTP. Phần lớn bệnh được phát hiện ở giai đoạn III, IV.

Điều trị bệnh ung thư phổi gồm: phẫu thuật, xạ trị, điều trị toàn thân (hóa trị, miễn dịch, điều trị đích). Trong đó, hóa trị đóng vai trò quan trọng trong điều trị bệnh ung thư phổi. Những năm gần đây, việc sử dụng các thuốc hóa chất truyền thống gần như đã đạt đến mức giới hạn, chưa thực sự có nhiều thuốc hóa trị mới. Mặt khác, việc sử dụng hóa chất thường bị hạn chế bởi độc tính và các tác dụng phụ không mong muốn. Pemetrexed là hóa chất mới được chứng minh có hiệu quả tốt, ít độc tính, giúp kéo dài thời gian sống còn toàn bộ và nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân UTP giai đoạn tiến xa. Để đánh giá vai trò của Pemetrexed trong điều trị ung thư phổi, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu:

- Mô tả một số đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân ung thư phổi được điều trị bằng Pemetrexed tại Trung tâm Y học hạt nhân & Ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai.

- Đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ Pemetrexed – Platinum trong điều trị ung thư phổi tại

Trung tâm Y học hạt nhân & Ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

54 bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư phổi dựa vào mô bệnh học, có chỉ định điều trị bằng Pemetrexed tại Trung tâm Y học hạt nhân & Ung bướu - Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2016 đến tháng 12/2016.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu. Thu thập thông tin, số liệu về bệnh nhân, dựa trên hồ sơ bệnh án, theo một mẫu phiếu thu thập thông tin bệnh nhân thống nhất (Phụ lục 1).

Đặc điểm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu trước điều trị: Tuổi, Giới, Tiền sử hút thuốc, Chẩn đoán mô bệnh học và/hoặc tế bào học, Giai đoạn bệnh theo phân loại TNM lần thứ 7 của AJCC, Các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng.

Đánh giá hiệu quả điều trị của Pemetrexed:

- + Đánh giá giá trị chất chỉ điểm khối u CEA, Cyfra 21-1: trước điều trị, sau mỗi 3 chu kỳ hóa chất.

- + Đáp ứng cơ năng: đánh giá sự thuyên giảm các triệu chứng cơ năng trên lâm sàng theo tiêu chuẩn của WHO.

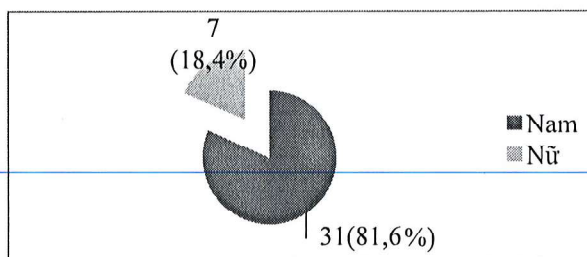
- + Đáp ứng thực thể: đánh giá theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng khối u đặc RECIST.

Đánh giá TDKMM của Pemetrexed: tại biến điều trị, biến chứng sớm, biến chứng muộn, tử vong do điều trị theo tiêu chuẩn độc tính của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ 2000.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng

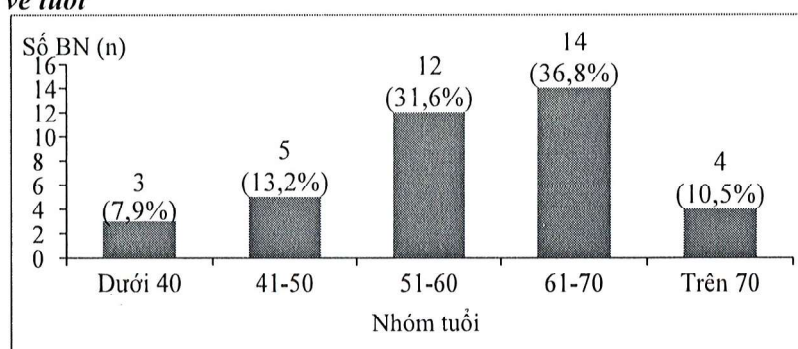
3.1.1. Đặc điểm về giới



Hình 3.1: Phân bố bệnh nhân theo giới (n=38)

Phần lớn BN UTPKTBN là BN nam (81,6%), tỷ lệ nam/nữ là 4,4.

3.1.2. Đặc điểm về tuổi



Hình 3.2: Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi (n=38)

Tuổi trung bình của nhóm BN nghiên cứu là $59,08 \pm 1,81$. BN trẻ nhất là 32 tuổi, già nhất là 76 tuổi. Phần lớn BN ở lứa tuổi trên 40 (92,1%), trong đó 51-70 tuổi gặp nhiều nhất (68,4%).

3.1.3. Tiền sử hút thuốc lá

Chúng tôi khai thác được tiền sử hút thuốc lá trên 17 BN nam và 4 BN nữ. Ngoài ra, có 17 BN không rõ thông tin do hồi cứu bệnh án không ghi.

Bảng 3.1: Đặc điểm về tiền sử hút thuốc lá (n=38)

Tiền sử hút thuốc	Nam (n=31)		Nữ (n=7)		Tổng (n=38)	
	n	%	n	%	n	%
Không có thông tin	14	45,2	3	42,9	17	44,7
Không hút thuốc	7	22,6	4	57,1	11	29,0
Hút thuốc lá	10	32,2	0	0,0	10	26,3

Trong số 21 BN, tỷ lệ hút thuốc lá ở nam giới là 58,8%, trong khi ở nữ giới không có BN nào hút thuốc lá.

3.1.4. Các triệu chứng lâm sàng khi nhập viện

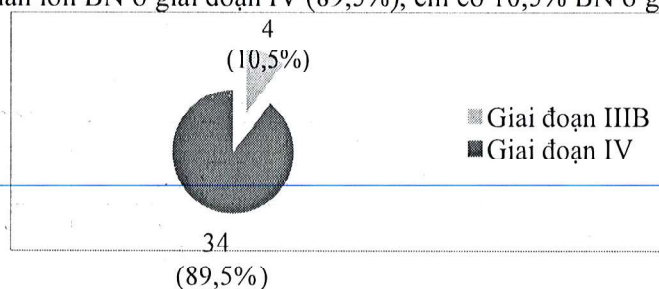
Bảng 3.2: Triệu chứng lâm sàng khi nhập viện (n=38)

Triệu chứng	n	%
Khó thở	10	26,3
Ho khan	16	42,1
Ho có đờm	2	5,3
Đau ngực	17	44,7
Đau đầu	8	21,1
Mệt mỏi, chán ăn	15	39,5
Sốt trên 38°C	4	10,5

Triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất là đau ngực (44,7%) và ho khan (42,1%).

3.1.5. Giai đoạn bệnh và mô bệnh học

– **Giai đoạn bệnh:** Phần lớn BN ở giai đoạn IV (89,5%), chỉ có 10,5% BN ở giai đoạn IIIB.



Hình 3.3: Phân bố BN theo giai đoạn bệnh (n=38)

– **Mô bệnh học:** 100% BN nghiên cứu có phân loại mô học là UTBM tuyến.

3.1.6. Tình trạng di căn

Bảng 3.3. Phân loại BN theo tình trạng di căn (n=38)

Đặc điểm		n	%
Tình trạng di căn	Di căn 1 vị trí	25	65,8
	Di căn nhiều vị trí	13	34,2
Cơ quan di căn	Phổi	15	39,5
	Xương	12	31,6
	Não	9	23,7
	Hạch	6	15,8
	Gan	4	10,5
	Khác	6	15,8

100% BN nghiên cứu đã di căn, trong đó có 34,2% BN đã di căn nhiều nơi. Vị trí di căn thường gặp nhất phổi (39,5%) và xương (31,6%).

3.1.7. Chất chỉ điểm khối u trước điều trị

100% BN có CEA và 78,9% BN có Cyfra 21-1 được đánh giá trước đợt điều trị đầu tiên.

Bảng 3.4: Nồng độ CEA và Cyfra 21-1 trước điều trị (n=38)

Chất chỉ điểm khối u		n	%
CEA (ng/ml)	Không có thông tin	0	0,0
	Bình thường (≤ 5 ng/ml)	13	34,2
	Tăng (> 5 ng/ml)	25	65,8
Cyfra 21-1 (ng/ml)	Không có thông tin	8	21,1
	Bình thường ($\leq 3,3$ ng/ml)	10	26,3
	Tăng ($> 3,3$ ng/ml)	20	52,6

Ở những BN được đánh giá CEA và Cyfra 21-1: Nồng độ CEA huyết thanh trung vị là 7,79 ng/ml, thấp nhất là 0,92 ng/ml; cao nhất là 1500,00 ng/ml. Nồng độ Cyfra 21-1 trung vị là 3,93 ng/ml, thấp nhất là 1,82; cao nhất là 47,38 ng/ml.

3.2. Hiệu quả điều trị

3.2.1. Đánh giá nồng độ CEA sau 3 chu kỳ hóa chất

Bảng 3.5. Đánh giá nồng độ CEA sau 3 CK điều trị (n=38)

Giá trị CEA trước điều trị	Đánh giá sau 3 CK điều trị			
	Giảm		Tăng	
	n	%	n	%
Bình thường (≤ 5 ng/ml)	11	28,9	2	5,3
Tăng (> 5 ng/ml)	17	44,7	8	21,0
Tổng	28	73,7	10	26,3

Phần lớn BN có CEA giảm sau 3 CK điều trị (chiếm 73,7%). Tuy nhiên, có 26,3% BN có CEA tăng sau 3 CK điều trị.

3.2.2. Đánh giá đáp ứng cơ năng

Bảng 3.6. Đánh giá cải thiện triệu chứng lâm sàng (n=38)

Triệu chứng cơ năng	Trước điều trị		Sau 3 CK điều trị		Sau điều trị	
	n	%	n	%	n	%
Khó thở	10	26,3	8	21,1	8	21,1
Ho khan	16	42,1	9	23,7	9	23,7
Ho có đờm	2	5,3	0	0,0	0	0,0
Đau ngực	17	44,7	11	28,9	11	28,9
Đau đầu	8	21,1	5	13,2	5	13,2
Mệt mỏi, chán ăn	15	39,5	10	26,3	10	26,3
Sốt trên 38°C	4	10,5	0	0,0	0	0,0

Sau 3 CK điều trị, 100% bệnh nhân đáp ứng một phần, các triệu chứng cơ năng giảm dần sau mỗi chu kỳ hóa chất. Trong đó: Đau ngực giảm từ 44,7% trước điều trị xuống 28,9% sau điều trị; ho khan giảm từ 42,1% trước điều trị xuống 23,7% sau điều trị. Các triệu chứng ho có đờm và sốt trên 38°C hết hẳn sau 3 CK điều trị.

3.2.3. Đánh giá đáp ứng thực thể

Bảng 3.7. Đáp ứng thực thể sau 3 CK điều trị (n=38)

Đáp ứng thực thể	n	%
Đáp ứng hoàn toàn	0	0,0
Đáp ứng một phần	8	21,1
Ổn định	30	78,9
Tiến triển	0	0,0
Tổng	38	100,0

Tỷ lệ BN có tình trạng bệnh ổn định chiếm tỷ lệ cao là 78,9%, 21,1% BN có đáp ứng điều trị một phần.

3.2.4. Đánh giá TDKMM của các phác đồ có pemetrexed trong điều trị UTPKTBN

Bảng 3.8. Tỷ lệ mức độ độc tính theo từng mức liều

Độ độc tính	Liều dùng thực tế so với lý thuyết					
	< 75%		≥ 75%-100%		> 100%	
	Số CK (n=34)	%	Số CK (n=107)	%	Số CK (n=28)	%
Độ 1	13	38,2	22	20,6	9	32,1
Độ 2	2	5,9	3	2,8	0	0,0
Độ 3 hoặc 4	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Tổng	15	44,1	25	23,4	9	32,1

100% các TDKMM xảy ra trong 49 CK đều ở mức độ nhẹ (89,8% số CK có TDKMM ở độ 1 và 10,2% số CK có TDKMM ở độ 2), không có trường hợp nào ở độ 3 hoặc độ 4. Phần lớn các TDKMM gặp phải trong các CK sử dụng pemetrexed ở mức liều ≥ 75% - 100% liều khuyến cáo.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng nhóm nghiên cứu

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. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn BN ở nhóm tuổi trên 40 (92,1%), trong đó 51 - 70 tuổi gặp nhiều nhất (68,4%). Tuổi trung bình của nhóm BN nghiên cứu là $60,52 \pm 9,42$. Bệnh gặp ở nam nhiều hơn nữ, tỷ lệ nam/nữ là 4,4/1. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước về UTP. Nghiên cứu của Nguyễn Khắc Kiềm (2016) trên 282 BN UTP cho thấy tỷ lệ mắc cao nhất ở nhóm tuổi trên 40 (93,6%), trong đó nhóm tuổi từ 51-70 chiếm tỷ lệ 75,9%, tuổi trung bình của nhóm BN nghiên cứu là 56, tỷ lệ nam/nữ là 4/1. Ciuleanu T và cộng sự (2012) báo cáo tuổi trung bình của bệnh nhân UTP KTBN trên toàn thế giới là 59, tỷ lệ nam/nữ là 2,6. Wu Y. L và cộng sự (2012) nghiên cứu trên 1217 BN UTP châu Á cho thấy tuổi trung bình là 55 và tỷ lệ nam/nữ là 3,8 [1], [2], [3], [5], [6], [10].

Thuốc lá là nguyên nhân hàng đầu gây ra UTP, theo báo cáo của trung tâm kiểm soát và phòng ngừa bệnh tật của Mỹ có 85 - 90% bệnh nhân UTP hút thuốc lá bao gồm cả hút thuốc lá chủ động và thụ động. Người hút thuốc lá có nguy cơ mắc UTP cao hơn so với người không hút thuốc lá từ 6 đến 30 lần tùy theo tuổi bắt đầu hút và số lượng thuốc hút tính theo đơn vị bao năm. Hút thuốc lá thụ động làm tăng nguy cơ mắc UTP lên gấp 1,5 lần so với người không tiếp xúc với khói thuốc. Một số nghiên cứu trong và ngoài nước cho thấy phần lớn bệnh nhân ung thư phổi có hút thuốc lá (chủ động hoặc thụ động): Mai Trọng Khoa và cộng sự (2013), Phạm Văn Thái (2015). Trong nghiên cứu của chúng tôi có 21 BN có thông tin về tiền sử hút thuốc lá thì đều là bệnh nhân nam và có 58,8% bệnh nhân hút thuốc lá [1], [2], [5].

Trong nghiên cứu của chúng tôi triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất là ho (42,1%) và đau ngực (44,6%), phần lớn bệnh nhân vào viện khi ở giai

đoạn muộn (III, IV). Kết quả này tương đồng với một số nghiên cứu trong và ngoài nước. Nghiên cứu của tác giả Phạm Văn Thái (2015) trên 81 BN UTP, triệu chứng lâm sàng gặp nhiều nhất là ho khan gặp ở 59,3% BN, tiếp đến là đau ngực 53,1%. Nghiên cứu của Little và cộng sự (2005) trên 11668 BN UTP cho thấy ho gặp ở 53,8% BN. CEA và Cyfra 21-1 là hai chất chỉ điểm khối u thường tăng cao ở BN UTP, có giá trị trong chẩn đoán, theo dõi điều trị và tiên lượng bệnh UTP. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ CEA trung vị trong huyết thanh của 38 BN trước điều trị là 7,79 ng/ml, tỷ lệ BN có CEA > 5 ng/ml (độ nhạy) là 65,8%. Điều này cho biết, mặc dù các BN mắc UTPKTBN nhưng giá trị Cyfra 21-1 trung vị trong huyết thanh không cao hơn so với giá trị ngưỡng (3,3 ng/ml). Kết quả này không khác nhiều so với nồng độ Cyfra 21-1 trung vị trong nghiên cứu của Phạm Văn Thái (2015) trên 81 BN UTPKTBN với ngưỡng giá trị sử dụng là 3,3ng/ml, trung vị Cyfra 21-1 là 3,47 [5], [8].

4.2. Hiệu quả điều trị

Đáp ứng cơ năng hay cải thiện triệu chứng của bệnh nhân là một tiêu chí đánh giá hết sức quan trọng đối với các phương pháp điều trị ung thư nói chung, đặc biệt đối với ung thư phổi giai đoạn tiến triển đã thất bại với các phác đồ hóa chất. Kết quả nghiên cứu cho thấy 100% BN có đáp ứng cơ năng một phần sau 3 CK điều trị. Các triệu chứng ho có đờm và sốt trên 38°C hết hẳn sau điều trị. Các triệu chứng thường gặp nhất trước điều trị có tỷ lệ giảm đáng kể sau 3 CK điều trị: đau ngực giảm từ 44,7% trước điều trị xuống 28,9% sau điều trị; ho khan giảm từ 42,1% trước điều trị xuống 23,7% sau điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% BN được đánh giá nồng độ CEA sau 3 chu kỳ điều trị, số BN có nồng độ CEA giảm so với trước điều trị chiếm đa số (chiếm 73,7%). Trong đó, có 44,7% BN có CEA trước điều trị > 5 ng/ml sau 3 CK điều trị CEA giảm, 7,9% BN có CEA giảm về giá trị bình thường. Điều này cho thấy là đa số bệnh nhân có đáp ứng với hóa chất. Tuy nhiên, có 26,3% số BN có CEA tăng so với trước điều trị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ BN có tình trạng bệnh ổn định chiếm tỷ lệ cao là 78,9%, có 21,1% BN có đáp ứng thực thể một phần, không có BN nào đáp ứng thực thể hoàn toàn. Một số BN dù đáp ứng thực thể chỉ ở mức bệnh ổn định nhưng về cơ năng dung nạp thuốc tốt, bệnh nhân cảm thấy đỡ mệt, ăn uống khá hơn, chất lượng sống được nâng cao. Trong các nghiên cứu về hiệu quả điều trị của Pemetrexed, thời gian sống thêm không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ là những mục tiêu nghiên cứu quan trọng hàng đầu. Nghiên cứu giai đoạn III PARAMOUNT (2012) so sánh pemetrexed với giả dược trên BN UTPKTBN giai đoạn IIIB-IV cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm không tiến triển (4,1 so với 2,8 tháng tương ứng; $p < 0,0001$) và thời gian sống thêm toàn bộ (trung bình 13,9 so với 11,0 tháng tương ứng; $p = 0,0195$) [9].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, mức độ nghiêm trọng của TDKMM chủ yếu ở mức độ 1 (90,1%), 9,9% các TDKMM ở độ 2 và không có TDKMM nào ở độ 3 hoặc độ 4. Nghiên cứu của Hanna và cộng sự (2004) trên 265 BN UTPKTBN dùng pemetrexed $500\text{mg}/\text{m}^2$ đơn độc, các TDKMM thường gặp ở độ 1, 2. Nhìn chung, các TDKMM chủ yếu ở mức độ

1, 2, không có bệnh nhân nào tác dụng phụ mức độ nặng phải ngừng điều trị. [7]

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 38 BN UTPKTBN điều trị pemetrexed tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu

- Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2016 đến hết tháng 12/2016, cho thấy:

- Phần lớn BN UTP ở tuổi trên 40 (92,1%), trong đó 68,4% số BN 51-70 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 4,4/1.

- Tất cả BN có phân loại mô học UTBM tuyến và 89,5% BN ở giai đoạn IV.

100% BN đã di căn, trong đó 34,2% BN đã di căn nhiều nơi. Vị trí di căn thường gặp là phổi (39,5%) và xương (31,6%).

- Sau 3 chu kỳ điều trị, 73,7% BN có nồng độ CEA giảm so với trước điều trị. Tuy nhiên, có 26,3% BN có nồng độ CEA tăng so với trước điều trị.

- Đáp ứng lâm sàng: 100% BN có đáp ứng cơ năng một phần, không có BN đáp ứng thực thể hoàn toàn, 78,9% bệnh ổn định, 21,1% đáp ứng một phần.

- Mức độ nghiêm trọng của TDKMM chủ yếu ở mức độ 1 (90,1%), giảm hemoglobin ở độ 1 chiếm đa số (57,7%), chỉ có 9,9% các TDKMM ở độ 2 và không có TDKMM nào ở độ 3 hoặc độ 4.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Trọng Khoa, Lê Hoàng Minh, Trần Văn Ngọc, Nguyễn Hữu Lâm và cs (2013), "Nghiên cứu dịch tễ học phân tử đột biến gen tăng trưởng biểu bì (EGFR) ở bệnh nhân Việt Nam ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn tiến triển", *Y học lâm sàng*, Số 17, tr. 233 -238.
2. Mai Trọng Khoa, Trần Đình Hà, Phạm Cẩm Phương và cs (2016), "Xét nghiệm đột biến EGFR trên bệnh nhân Ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai", *Ung thư Bạch Mai*.
3. Nguyễn Khắc Kiềm (2016), *Nghiên cứu nạo vét hạch theo bản đồ trong phẫu thuật điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I-II-IIIa*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
4. Nguyễn Thị Thanh Mai (2015), *Phân tích tình hình sử dụng thuốc và đánh giá chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ điều trị tại Trung tâm Y học hạt nhân và ung bướu Bệnh viện Bạch Mai*, Luận văn Thạc sĩ Dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.
5. Phạm Văn Thái (2015), *Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não bằng hoá chất phác đồ PC kết hợp xạ phẫu dao gamma quay*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
6. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al (2009), "Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care

- for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study”, *Lancet Oncol*, 374, pp. 1432–40.
7. Hanna N., Shepherd F., Fossella F., Pereira J., De Marinis F., von Pawel J., et al (2004), “Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy”, *J Clin Oncol*, 22, pp. 1589–1597.
 8. Little, A.G., et al.,(2005), “Patterns of surgical care of lung cancer patients”, *Ann Thorac Surg*, 80(6), 2051-6; discussion 2056
 9. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al (2012), “Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial”, *Lancet Oncol*, 13, pp. 247–55.
 10. Wu Y. L, Chu D. T, Han B, Liu X, Zhang L, Zhou C, Liao M, Mok T, Jiang H, Duffield E, Fukuoka M (2012), “Phase III, randomized, open-label, first-line study in Asia of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced nonsmall-cell lung cancer: evaluation of patients recruited from mainland China”, *Asia Pac J Clin Oncol*, 8(3), pp. 232-43.