

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI TRIỆT CĂN PHÁC ĐỒ PACLITAXEL - CARBOPLATIN TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN III TẠI BỆNH VIỆN K

Trần Thắng¹, Nguyễn Văn Huy¹, Nguyễn Thị Hoa¹

¹Khoa Nội 4, Bệnh viện K, Hà Nội

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị và tính an toàn của phác đồ Paclitaxel - Carboplatin (PC) kết hợp đồng thời xạ trị trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn III không mổ được.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu mô tả hồi cứu, 41 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không mổ tại Bệnh viện K được hóa chất 5 chu kỳ PC (Paclitaxel 45mg/m² kết hợp Carboplatin AUC 2 truyền tĩnh mạch chu kỳ 1 tuần) kết hợp đồng thời với xạ trị. Đánh giá tỷ lệ đáp ứng, sống thêm bệnh không tiến triển, tính an toàn của phác đồ PC khi kết hợp với xạ trị trên nhóm bệnh nhân này.

Kết quả: Từ tháng 1/2018 đến tháng 7/2019, 41 bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu. 71,7% bệnh nhân không còn hoặc thuyên giảm các triệu chứng cơ năng sau điều trị. Tỷ lệ đáp ứng 65,7%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 85,4%. Trung vị sống thêm bệnh không tiến triển là 11 tháng. STKTT 3 tháng đạt 95,1%; 6 tháng: 78,7%, 3 năm đạt 47,6%. Độc tính của phác đồ thấp, thường gặp là mệt mỏi chán ăn, nôn buồn nôn, viêm thực quản, hạ bạch cầu, hạ bạch cầu trung tính với tỷ lệ lần lượt là 60,9%, 53,6%, 43,9%, 26,8%, 21,9%.

Kết luận: Phác đồ PC kết hợp hóa xạ trị đồng thời trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không mổ được là hiệu quả và an toàn.

Từ khóa: Ung thư phổi giai đoạn III, hóa xạ trị đồng thời, phác đồ PC.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFICACY AND SAFETY OF CONCURRENT CHEMORADIATION BY PACLITAXEL - CARBOPLATIN REGIMEN IN STAGE III NON - SMALL CELL LUNG CANCER AT K HOSPITAL

Tran Thang¹, Nguyen Van Huy¹, Nguyen Thi Hoa¹

Objective: Evaluation of the efficacy and safety of concurrent chemoradiation by Paclitaxel - Carboplatin (PC) regimen in inoperable stage III non - small cell lung cancer

Methods: Retrospective descriptive study. 41 patients with inoperable stage III non - small lung cancer received 5 PC cycles (weekly Paclitaxel 45mg/m² and Carboplatin AUC 2) with thoracic radiation therapy 60 - 66Gy. Overall response rate (ORR), progression - free survival (PFS), side effects of regimen were identified.

Results: From January 2018 to July 2019, 41 patients were enrolled in the trial. 71,7 % patient no longer or remission of symptoms after treatment. Response rate was

Ngày nhận bài:

17/3/2023

Ngày chỉnh sửa:

20/5/2023

Chấp thuận đăng:

03/6/2023

Tác giả liên hệ:

Trần Thắng

Email:

tranthangncc@gmail.com

SĐT: 0913064307

Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời triệt căn phác đồ Paclitaxel - carboplatin...

65,7%. Disease control rate was 85.4% Median progression - free survival was 11 months. The side effects of regimen was low and mostly grade 1 and 2 including fatigue anorexia, nausea and vomiting, esophagitis, leukopenia, neutropenia. These percentages were 60,9%, 53,6% 43.9%, 26.8%, 21.9% respectively.

Conclusion: PC regimen with thoracic radiation therapy in inoperable stage III non - small cell lung cancer is effective and safe

Keywords: Stage III non - small cell lung cancer, Concurrent chemoradiation therapy, PC regimen.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là nguyên nhân tử vong hàng đầu trong các bệnh ung thư thường gặp tại Việt Nam cũng như trên thế giới. Theo GLOBOCAN 2018 có 2,1 triệu ca mắc mới ung thư phổi mỗi năm. Tại Việt Nam, ung thư phổi đứng hàng thứ 2 trong các bệnh ung thư ở nam và thứ 3 ở nữ về số ca mắc mới mỗi năm.

Theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới, mô bệnh học của UTP được chia làm 2 tuýp chính là ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN) và ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN), trong đó UTPKTBN chiếm khoảng 80%. Xấp xỉ 40% UTPKTBN được chẩn đoán ở giai đoạn IIIA và giai đoạn IIIB [1]. Xạ trị được coi là điều trị tiêu chuẩn cho những bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn IIIA không mổ được và giai đoạn IIIB. Mặc dù xạ trị đem lại hiệu quả cải thiện triệu chứng và góp phần kiểm soát tại chỗ tại vùng nhưng tỷ lệ sống thêm 5 năm của xạ trị đơn thuần thấp [2 - 4]. Hóa chất kết hợp xạ trị cho thấy lợi ích vượt trội hơn so với xạ trị đơn thuần [5 - 7]. Belani và cộng sự (2005) nghiên cứu các hình thức phối hợp giữa hóa chất và xạ trị: hóa trị trước 2 đợt PC, sau đó xạ trị 63 Gy; hóa chất trước 2 đợt PC sau đó hóa xạ trị đồng thời; hóa xạ trị đồng thời 63 Gy sau đó hóa chất củng cố. Kết quả nghiên cứu cho thấy, nhóm hóa xạ đồng thời sau đó hóa trị củng cố cho kết quả điều trị tốt nhất [8].

Tại Việt Nam, phác đồ hóa chất PC kết hợp xạ trị đã được áp dụng thường quy tại các trung tâm ung bướu nhưng hiện nay chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá kết quả và tính an toàn. Do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với 2 mục tiêu: (1) Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời triệt căn phác đồ PC trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III tại Bệnh viện K. (2) Đánh giá một số tác dụng không mong muốn của phác đồ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

41 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III được điều trị hóa xạ trị đồng thời triệt căn phác đồ PC tại Bệnh viện K từ 1/2018 - 7/2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng mô bệnh học. Giai đoạn IIIB hoặc giai đoạn IIIA không còn khả năng phẫu thuật theo phân loại AJCC 2017. Thể trạng chung tốt: Chỉ số toàn trạng từ 0 - 2 theo thang điểm ECOG, hoặc chỉ số Karnofski > 60%. Được điều trị HXT triệt căn bằng phác đồ Paclitaxel Carboplatin + xạ trị 60 - 66Gy. Chức năng gan thận, huyết học trong giới hạn bình thường. Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân mắc các ung thư khác kèm theo. Bệnh nhân không hoàn thành đủ liệu trình điều trị. Bệnh nhân mắc các bệnh nội khoa trầm trọng nguy cơ tử vong gần. Có chống chỉ định với hóa chất hoặc xạ trị. Bệnh nhân đã được điều trị hóa chất trước đó

2.2. Phương pháp nghiên cứu.

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu.

Các bước tiến hành:

Bước 1: Lựa chọn, đánh giá bệnh nhân theo đúng các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ, thu thập thông tin trước điều trị: Lâm sàng, cận lâm sàng.

Bước 2: Đánh giá kết quả điều trị

- Đáp ứng chủ quan: dựa trên triệu chứng cơ năng như ho, đau ngực, khó thở... của người bệnh trước và sau điều trị

- Đáp ứng khách quan: Kết hợp thăm khám lâm sàng, CT lồng ngực để đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng cho khối u đặc RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

+ Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ = Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn + Tỷ lệ đáp ứng một phần

Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời triệt căn phác đồ Paclitaxel - carboplatin...

+ Tỷ lệ kiểm soát bệnh = Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ
+ Tỷ lệ bệnh ổn định

- Sống thêm bệnh không tiến triển (PFS: Progression Free Survival): là thời gian tính từ khi bắt đầu điều trị cho đến thời điểm bệnh tiến triển hoặc tử vong vì bất kì nguyên nhân nào.

- Thời gian sống thêm toàn bộ (OS: Overall Survival): từ thời điểm bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh cho tới thời điểm rút khỏi nghiên cứu (ngày chết do bệnh, hoặc ngày mất theo dõi, ngày khám bệnh cuối cùng còn sống, sau đó không còn thông tin nào khác, hoặc ngày chết do những nguyên nhân khác).

- Đánh giá các độc tính: Các độc tính của điều trị được đánh giá dựa theo tiêu chuẩn Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 (CTCAE) [9].

2.3. Xử lý số liệu

Các thông tin thu thập được mã hóa và xử lý trên phần mềm - SPSS v26.0. Phân tích thời gian sống thêm theo phương pháp Kaplan - Meier. Các thuật toán thống kê: Mô tả: trung bình, độ lệch chuẩn, giá trị max, min. Kiểm định so sánh: sử dụng test so sánh χ^2 , các so sánh có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trong trường hợp mẫu nhỏ hơn 5 thì sử dụng test χ^2 có hiệu chỉnh Fisher.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

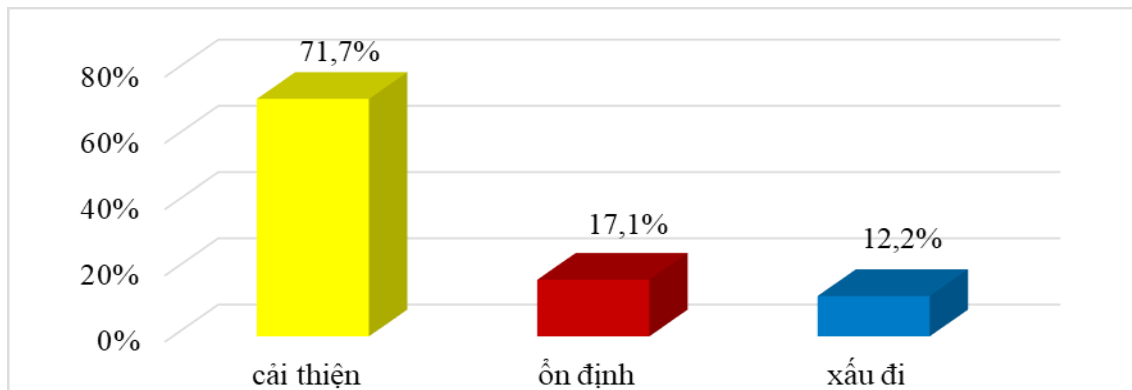
41 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không mô được, được tiến hành hóa chất phác đồ Paclitaxel - Carboplatin mỗi 1 tuần x 5 chu kỳ, phối hợp với xạ trị đồng thời tại bệnh viện K từ tháng 1/2018 đến tháng 7/2019. Đặc điểm bệnh nhân trong bảng 1.

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân

Tổng	
Trung bình	61 (41 - 74)
≥ 60	26 (63,4%)
Giới	
Nam	29 (70,7%)
Nữ	12 (29,3%)
ECOG PS	
0	30 (73,2%)
1	11 (26,8%)

Tổng	
Giải phẫu bệnh	
UTBM tuyến	24 (58,5%)
UTBM vảy	13 (31,7%)
Loại khác	4 (9,8%)
Vị trí tổn thương	
Thùy trên phải	12 (29,3%)
Thùy giữa phải	3 (7,3%)
Thùy dưới phải	9 (21,3%)
Thùy trên trái	11 (26,8%)
Thùy dưới trái	6 (14,6%)
Kích thước u trên CLVT	
$\leq 3\text{cm}$	6 (14,6%)
$3 - \leq 5\text{ cm}$	14 (34,1%)
$5 - \leq 7\text{ cm}$	13 (31,7%)
$> 7\text{cm}$	8 (19,6%)
Giai đoạn T	
T1	2 (4,9%)
T2	10 (24,4%)
T3	8 (19,5%)
T4	21 (51,2%)
Giai đoạn N	
N1	7 (17,1%)
N2	22 (53,7%)
N3	12 (29,2%)
Giai đoạn TNM	
Giai đoạn IIIA	19 (46,3%)
Giai đoạn IIIB	22 (53,7%)
Chu kì hóa chất đồng thời xạ trị	
4	4 (9,7%)
5	28 (68,3%)
6	9 (22%)

3.2. Đáp ứng điều trị



Biểu đồ 1: Tỷ lệ đáp ứng chủ quan

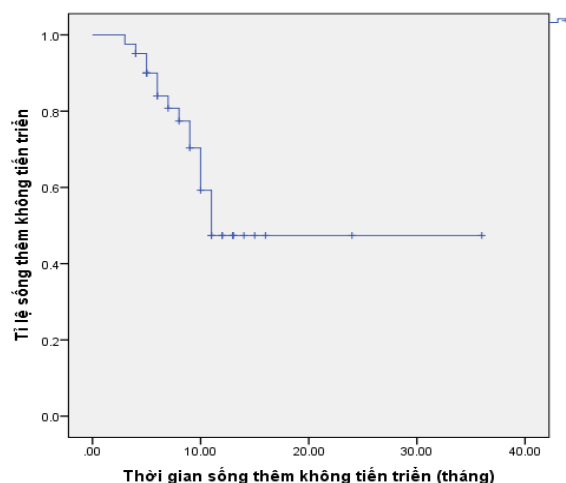
Phần lớn bệnh nhân không còn hoặc thuyên giảm các triệu chứng cơ năng sau điều trị, chiếm 71,7%. 17,1% bệnh nhân không có cải thiện và 12,2% trường hợp cảm thấy tình trạng nặng lên.

Bảng 2: Tỷ lệ đáp ứng khách quan

	n	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	2	4,8%
Đáp ứng một phần	25	60,9%
Bệnh ổn định	8	19,7%
Bệnh tiến triển	6	14,6%
Tổng	35	100%

Tỷ lệ đáp ứng 65,7%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 85,4% trong đó 4,8% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn với điều trị, 14,8% bệnh tiến triển.

3.3. Thời gian sống thêm không tiến triển



Biểu đồ 2: Thời gian sống thêm không tiến triển

Thời gian sống thêm không tiến triển (STKTT) trung bình là: $12,387 \pm 0,843$ (tháng), trung vị là: 11 (tháng) STKTT 3 tháng đạt 95,1%; 6 tháng: 78,7%, 3 năm đạt 47,6%

Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời triệt căn phác đồ Paclitaxel - carboplatin...

Bảng 3: Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan đến sống thêm bệnh không tiến triển

	Trung vị STKTT (tháng)	6 tháng (%)	1 năm (%)	p
Tuổi				
< 60 tuổi	12,4	80,7%	51,4%	0,587
≥ 60 tuổi	11,7	78,6%	43,5%	
Giới				
Nam	12,6	71,1%	59,6%	0,385
Nữ	13,5	73,8%	43,4%	
Toàn trạng ECOG PS				
PS = 0	12,6	80,3%	43,6%	0,203
PS = 1	9,5	67,4%	47,2%	
Giải phẫu bệnh				
UTBMT	12,8	79,8%	52,6%	0,847
UTBMV	10,8	70,4%	44,7%	
Giai đoạn trước điều trị				
IIIA	12,7	76,8%	41,5%	0,363
IIIB	12,1	74,6%	52,1%	
Đáp ứng điều trị				
Có đáp ứng	13,7	81,6%	56,5%	0,03
Không đáp ứng	9,1	70,4%	39,7%	

Khi phân tích đơn biến các yếu tố liên quan đến sống thêm bệnh không tiến triển cho thấy bệnh có đáp ứng kéo dài STBKT hơn so với bệnh không đáp ứng với $p < 0.05$

3.4. Độc tính điều trị

Bảng 4: Độc tính trên hệ tạo huyết

Độc tính	Mọi độ	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Giảm BC	11(26,8%)	4(9,8%)	4(9,8%)	2(4,9%)	1(2,4%)
Giảm BCTT	9(21,9%)	2(4,9%)	4(9,8%)	2(4,9%)	1(2,4%)
Giảm Hb	5(12,2%)	0	5(12,2%)	0	0
Giảm TC	1(2,4%)	0	1(2,4%)	0	0
SGOT	5(12,2%)	2(4,9%)	2(4,9%)	1(2,4%)	0
SGPT	5(12,2%)	1(2,4%)	2(4,9%)	2(4,9%)	0
Creatinin	2(4,9%)	2(4,9%)	0	0	0
Nôn/buồn nôn	22(53,6%)	16 (39%)	5(12,2%)	1(2,4%)	0
Mệt mỏi/chán ăn	25(60,9%)	18(43,9%)	7(17,1%)	0	0
Viêm thực quản	18(43,9%)	14(34,1%)	2(4,8%)	1(2,4%)	1(2,4%)
Viêm phổi sau xạ	9(21,9%)	3(7,3%)	3(7,3%)	2(4,8%)	1(2,4%)

Độc tính của phác đồ thấp chủ yếu độ 1, 2, thường gặp là mệt mỏi chán ăn, nôn buồn nôn, viêm thực quản, hạ bạch cầu, hạ bạch cầu trung tính với tỷ lệ lần lượt là 60,9%, 53,6%, 43,9%, 26,8%, 21,9%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đáp ứng điều trị

Đáp ứng chủ quan hay cải thiện triệu chứng của bệnh nhân là một tiêu chí đánh giá quan trọng đối với các phương pháp điều trị ung thư nói chung, đặc biệt đối với ung thư phổi giai đoạn muộn nói riêng.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá đáp ứng chủ quan dựa trên các triệu chứng thường gặp nhất của bệnh như đau ngực, ho, khó thở. Kết quả cho thấy, phần lớn bệnh nhân không còn hoặc thuyên giảm các triệu chứng cơ năng sau điều trị (chiếm 71,7%). 17,1% bệnh nhân không có cải thiện và 12,2% trường hợp cảm thấy tình trạng nặng lên. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của tác giả Lê Thu Hà (2016) và Lê Tuấn Anh (2014) [10, 11]. **(Biểu đồ 1)**

Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 85.4% , tỷ lệ đáp ứng là 65,7%, trong đó, 4,8% đáp ứng hoàn toàn và 60,9% đáp ứng một phần **(Bảng 2)**. Nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với một số nghiên cứu trong và ngoài nước. Lê Tuấn Anh và cộng sự (2015) khi đánh giá kết quả hóa xạ đồng thời trên 60 BN giai đoạn III cho thấy tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 84% trong đó đáp ứng hoàn toàn 5,4%, đáp ứng một phần 51,7%, bệnh ổn định 26,8% [11].

Choy và cộng sự (1998) nghiên cứu 37 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn

tiền tiến tại vùng bằng hóa xạ đồng thời, hóa chất phác đồ Paclitaxel - Carboplatin hàng tuần, xạ trị 66 Gy. Kết quả cho thấy, tỉ lệ đáp ứng 75,7%, trong đó, 16,2% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, 59,5% đáp ứng một phần, 10,8% có bệnh tiến triển và 13,5% có bệnh ổn định [12].

4.2. Thời gian sống thêm không tiến triển

Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là $12,3 \pm 0,843$ tháng, trung vị là 11 tháng (ít nhất 3 tháng; dài nhất 17 tháng). Sống thêm không tiến triển 3 tháng đạt 92%; 6 tháng 78,2%, 1 năm đạt 47,6%, 3 năm là 47,6%. **(Biểu đồ 2)**

Lê Tuấn Anh (2015) nghiên cứu 60 bệnh nhân điều trị HXTĐT kết quả trung vị thời gian sống còn không bệnh tiến triển là 10,8 tháng [11].

Kết quả này tương tự với các nghiên cứu trên thế giới.

Bảng 5: Thời gian sống thêm toàn bộ trong các nghiên cứu HXTĐT

Nghiên cứu	Số BN	Trung vị sống thêm không tiến triển (tháng)
Belani [8]	92	8,7
Choy [12]	39	9,0
Yamamoto [13]	147	9,5

Khi phân tích đơn biến các yếu tố liên quan đến sống thêm bệnh không tiến triển cho thấy bệnh đáp ứng có tỷ lệ STBKTT 1 năm cao hơn so với bệnh không đáp ứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với giá trị $p < 0.05$ **(Bảng 3)**.

4.3. Độc tính điều trị

Hạ bạch cầu và giảm huyết sắc tố là 2 độc tính thường gặp trong nghiên cứu chiếm tỷ lệ lần lượt là 26.8% và 21.9%. 3 bệnh nhân (7.3%) ghi nhận hạ bạch cầu độ 3 trở lên. Không có bệnh nhân nào xuất hiện giảm tiểu cầu hay giảm huyết sắc tố ở mức độ nặng (độ 3 và độ 4). Về độc tính ngoài hệ tạo huyết, chúng tôi cũng ghi nhận các bệnh nhận gặp độc tính trên gan, thận lần lượt là 12,2% và 4.9% chủ yếu là độc tính độ 1 và 2

Trong nghiên cứu của tác giả Bùi Công Toàn và cộng sự, tỉ lệ giảm bạch cầu và bạch cầu đa nhân trung tính nặng (độ 3 và độ 4) lần lượt là 20% và 26%. Tỉ lệ giảm tiểu cầu và huyết sắc tố mức độ nặng là 6% và 18%. Tồn thương thận cũng gặp trong 16% các trường hợp và tồn thương gan là 20% các trường hợp [14]. Kết quả này chứng tỏ độc lực cao hơn hẳn của nhóm thuốc hóa trị thể hệ 2 như cisplatin - etoposide khi phối hợp đồng thời với xạ trị so với phác đồ nghiên cứu paclitaxel - carboplatin.

So sánh với các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cùng sử dụng phác đồ này, chúng tôi nhận thấy độc tính huyết học cũng có xu hướng nhẹ nhàng hơn. Tuy nhiên, triệu chứng viêm thực quản cấp tính như nuốt nghẹn/ nuốt đau và độc tính viêm phổi do xạ cao hơn .

Nghiên cứu tại Đức của Huber và cộng sự, viêm thực quản độ 3 và 4 chiếm tỉ lệ 12,8% trong nhóm hóa - xạ trị đồng thời và chỉ gặp 6,5% những bệnh nhân trong nhánh xạ trị. Tương tự như độc tính huyết học, phác đồ Paclitaxel đơn chất có lẽ giải thích xuất độ viêm thực quản khá thấp ở thử nghiệm lâm sàng này [15]. Triệu chứng khó nuốt mức độ 3 được Vokes và cộng sự ghi nhận tỉ lệ lần lượt ở

32% và 14% ở bệnh nhân được điều trị hóa - xạ trị đồng thời có hóa trị dẫn đầu và hóa-xạ trị đồng thời đơn thuần [16]. Belani cũng quan sát thấy viêm thực quản là độc tính tại chỗ tại vùng thường gặp nhất và ở mức độ nặng nề hơn (chiếm tỉ lệ 28%) khi có phổi hợp đồng thời hóa và xạ trị [17].

Trong khi đó, Bùi Công Toàn và cộng sự báo cáo viêm thực quản cấp do xạ chiếm tỉ lệ 54% trong đó chủ yếu là độ 1 và 2 (40%). Tác giả không báo cáo trường hợp nào có viêm thực quản độ 4. Điều này có thể lý giải một phần là do giai đoạn khối u ở bệnh viện K gặp đa số ở T2 và T3, trong khi chúng tôi thu nhận nhiều bệnh nhân có u nguyên phát T3 và T4 hơn [14].

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ đáp ứng của phác đồ đạt 65.7%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 85.4%. Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là $12,3 \pm 0,843$ tháng, trung vị là 11 tháng. Độc tính của phác đồ thấp, chủ yếu độ 1 và 2. Vì vậy phác đồ PC kết hợp hóa xạ trị đồng thời trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không mô được là hiệu quả và an toàn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Choy H, Devore RF, Hande KR et al. A phase II study of paclitaxel, carboplatin, and hyperfractionated radiation therapy for locally advanced inoperable non - small - cell lung cancer (a Vanderbilt Cancer Center Affiliate Network Study). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;47(4), 931-937.
2. Perez CA, Stanley K, Grundy G et al. Impact of irradiation technique and tumor extent in tumor control and survival of patients with unresectable non - oat cell carcinoma of the lung: report by the Radiation Therapy Oncology Group. *Cancer*. 1982;50(6), 1091-1099.
3. Perez CA, Bauer M, Edelstein S, Gillespie BW, Birch R. Impact of tumor control on survival in carcinoma of the lung treated with irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1986;12(4):539-47.
4. Droh J, Loeh E, Abbe B et al. Thoracic radiotherapy does not prolong survival in patients with locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer. *Annals of internal medicine*. 1990;113(1):1-8.
5. Tresser LC, Rheer A, Moser T et al. Significant effect of adjuvant chemotherapy on survival in locally advanced non - small - cell lung carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 1992;84(1):20-27
6. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MC, Carey RW. A randomized trial of induction chemotherapy plus high - dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1990;323(14):940-5.
7. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily carboplatin/etoposide for stage III non-small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol*. 1996;14(4):1065-1070.
8. Belani C, Choy H, Bonomi P et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi - modality protocol. *J Clin Oncol*. 2005;23:5883-5891. .
9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP. Accessed September 20, 2020. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50. .
10. Lê Thu Hà. Đánh giá hiệu quả thuốc Erlotinib trong điều trị ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn muộn, Luận án Tiến sỹ y học, Trường Đại học y Hà Nội. 2017.
11. Lê Tuấn Anh. Hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III, Luận án Tiến sỹ y học, Trường Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh. 2015.
12. Choy H, Akerley W, Safran H, et al (1998). Multi-institutional phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and concurrent radiation therapy for locally advanced non-small - cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2002;16:3316-3322. .
13. Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, et al. Phase III study comparing second and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III nonsmall.cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(23):3739 - 3745. .
14. Bùi Công Toàn, Nguyễn Việt Long và cs. Đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm của ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III theo phác đồ hóa-xạ trị đồng thời. *Nghiên cứu y học*. 2012;15:162-168. .
15. Huber RM, Flentje M, Schmidt M, et al. Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB non-small cell lung cancer: Study CTRT 99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. *J Clin Oncol*. 2006;24:4397-4404.
16. Vokes EE, Herndon JE 2nd, Kelley MJ, et al. Induction followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non - small - cell lung. *Annals of Oncology*. 2007;3(2):25-30.
17. Belani CP, Lee JS, Socinski MA, et al. Randomized phase III trial comparing cisplatin - etoposide to carboplatin - paclitaxel in advanced or metastatic non small cell lung cancer. *Annals of Oncology*. 2005;4(16):1069 - 1075.